

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5706485号
(P5706485)

(45) 発行日 平成27年4月22日 (2015. 4. 22)

(24) 登録日 平成27年3月6日 (2015. 3. 6)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 213/75 (2006. 01)	C O 7 D 213/75 C S P
C O 7 D 405/14 (2006. 01)	C O 7 D 405/14
A 6 1 K 31/444 (2006. 01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00
請求項の数 77 外国語出願 (全 229 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2013-169172 (P2013-169172)	(73) 特許権者	598032106
(22) 出願日	平成25年8月16日 (2013. 8. 16)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2010-507681 (P2010-507681)		インコーポレイテッド
原出願日	平成20年5月9日 (2008. 5. 9)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(65) 公開番号	特開2013-245219 (P2013-245219A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(43) 公開日	平成25年12月9日 (2013. 12. 9)		210, ボストン, ノーザン アベニ
審査請求日	平成25年8月16日 (2013. 8. 16)		ュー 50
(31) 優先権主張番号	60/928, 334	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成19年5月9日 (2007. 5. 9)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

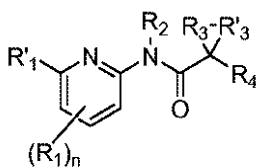
(54) 【発明の名称】 CFTR のモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩：

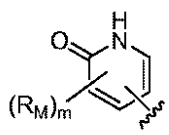
【化 2 0 5】



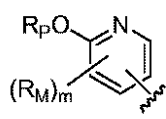
I

(式中、
それぞれの R'1 は、

【化 2 0 6】



(i) または



(ii);

であり、この式中、

m は、0～4であり；

R_p は、場合によっては置換されているC1～C6脂肪族であり、ここで、その中の2個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_M は、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、この場合、それぞれの Z^M は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖C1～C6脂肪族鎖であり、 Z^M の2個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

10

R_{11} は、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；

R^N は、独立して、水素、場合によっては置換されているC1～C8脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであり；

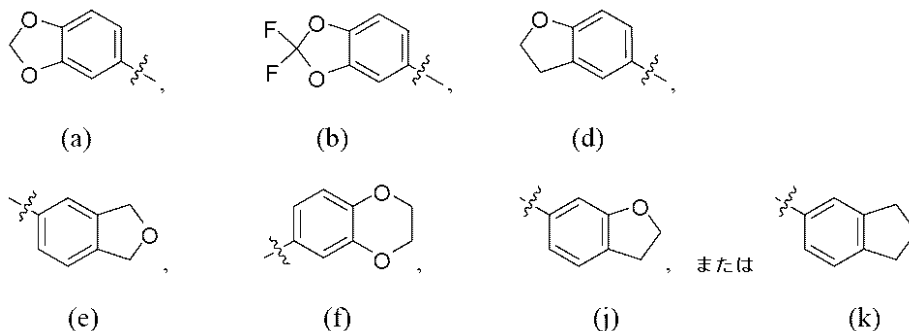
R_1 は、場合によっては置換されているC1～C6脂肪族、場合によっては置換されているC1～C6アルコキシ、場合によっては置換されているC3～C10環式脂肪族、ハロ、 $-CN$ 、またはヒドロキシであり；

20

R_2 は、水素、または場合によっては置換されているC1～C6脂肪族であり；

R_3 および R'_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、場合によっては置換されているC3～C7環式脂肪族または場合によっては置換されている複素環式脂肪族を形成し；

R_4 は、場合によっては置換されているアリール、
【化283】



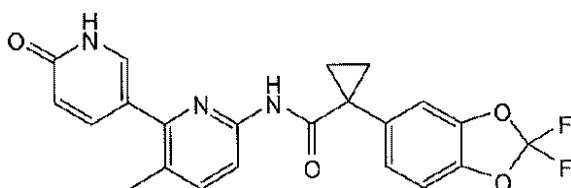
30

であり；および

n は、1または2であり、

但し、該化合物が、

【化272】



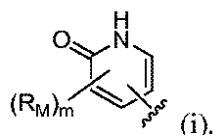
ではない)。

【請求項2】

R'_1 が、

40

【化 2 0 7】



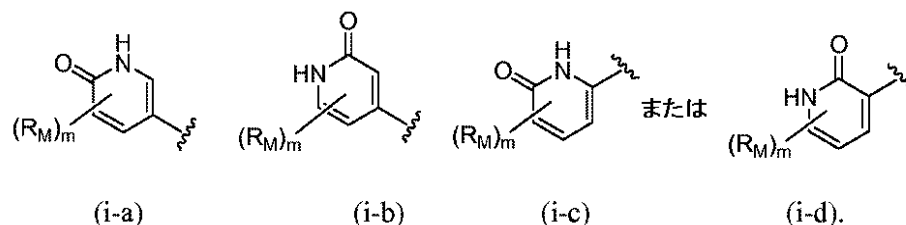
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R'_{11} が、

10

【化 2 0 8】



である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4】

m が、0 ~ 2 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

m が、0 である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

m が、1 である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R_M が、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、ここで、それぞれの Z^M が、独立して、結合または $C_{1 \sim 4}$ アルキル鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^N CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^N CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 8】

R_M が、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、ここで、それぞれの Z^M が、独立して、結合または $C_{1 \sim 4}$ アルキル鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CHR^N-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R_{11} が、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 10】

R^N が、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または $C_{3 \sim 6}$ 環式脂肪族である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^M が、存在しないか、 $-CH_2OH$ 、 $NHC(O)Me$ 、 Et 、 Me 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OMe$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、ハロ、 OH 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 NH_2 、 OMe 、 CH_2CN 、 $CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $CH_2CONHCN$ 、 $CONMe_2$ 、または CN から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 1 2】

R^P が、C 1 ～ C 6 脂肪族であり、ここで、その中の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

n が、1 である、請求項 1 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R_1 が、場合によっては置換されている C 1 ～ C 6 脂肪族である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 5】

R_1 が、C 1 ～ C 6 脂肪族である、請求項 1 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R_1 が、Me である、請求項 1 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

R_1 が、 $-CN$ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

R_2 が、水素または C 1 ～ C 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 9】

R_2 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

R_3 および R'_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2 または 3 個の置換基で場合によっては置換されている 3、4、5 または 6 員シクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R_3 、 R'_3 、およびそれらが結合している炭素原子が、場合によっては置換されているシクロプロピルまたはシクロペンチル基を形成する、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 2】

R_3 、 R'_3 、およびそれらが結合している炭素原子が、シクロプロピルまたはシクロペンチル基を形成する、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

R_3 、 R'_3 、およびそれらが結合している炭素原子が、シクロプロピル基を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

R_4 が、1、2 または 3 個の $-Z^C R_8$ で場合によっては置換されているフェニルであり、ここで、それぞれの Z^C が、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 C 1 ～ C 6 脂肪族鎖であり、 Z^C の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または NR^C によって置換されており；それぞれの R_8 が、独立して、 R^C 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；およびそれぞれの R^C が、独立して、水素、場合によっては置換されている C 1 ～ C 8 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであるか、あるいは $-Z^C R_8$ の 2 つの存在が、それらが結合している炭素と一緒にあって、O、NH、 NR^C および S から成る群より独立して選択される 3 個以下の環原子を有する 4 ～ 8 員飽和、部分飽和または芳香族環を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

50

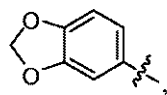
【請求項 25】

—Z^CR₈の2つの存在が、それらが結合している炭素と一緒に、O、NH、NR^CおよびSから成る群より独立して選択される3個以下の環原子を有する4～8員飽和、部分飽和または芳香族環を形成する、請求項24に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

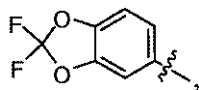
【請求項 26】

R₄が、

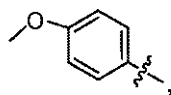
【化 2 1 1】



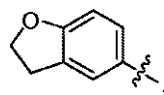
(a)



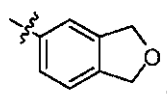
(b)



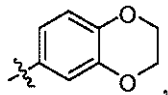
(c)



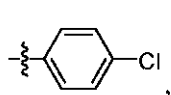
(d)



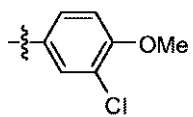
(e)



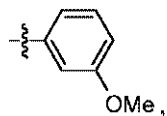
(f)



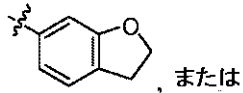
(g)



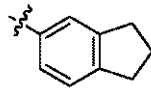
(h)



(i)



(j)



(k).

から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R₄が、(a)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R₄が、(b)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R₄が、(c)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R₄が、(d)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R₄が、(e)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R₄が、(f)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

R₄が、(g)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R₄が、(h)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R₄が、(i)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

R₄が、(j)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

R₄が、(k)である、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

式 I I を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

10

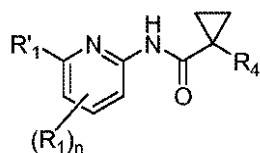
20

30

40

50

【化 2 1 2】

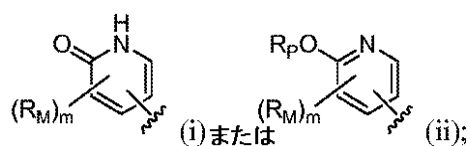


II

(式中、

R'1は、

【化 2 1 3】



から選択され；

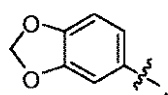
nは、1～2であり；

mは、0～4であり；

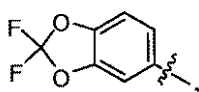
R1は、C1～C6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

R4は、

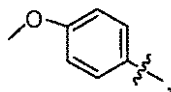
【化 2 1 4】



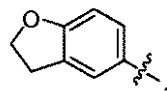
(a)



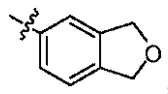
(b)



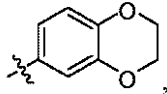
(c)



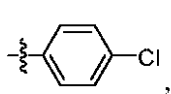
(d)



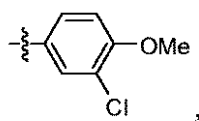
(e)



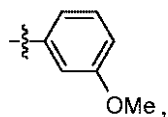
(f)



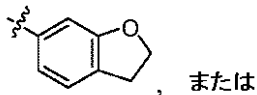
(g)



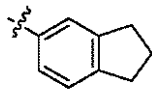
(h)



(i)



(j)



(k).

から選択される)。

【請求項 3 9】

mが、0である、請求項 3 8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

nが、1である、請求項 3 8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

nが、2である、請求項 3 8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R1が、H、メチル、エチル、i-プロピル、t-ブチル、-CN、F、またはClか

10

20

30

40

50

ら成る群より選択される、請求項 38 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

R_1 が、メチルである、請求項 42 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 44】

R_1 が、C1 である、請求項 42 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 45】

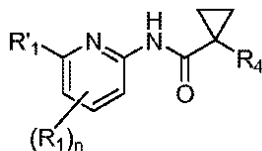
R_1 が、 $-CN$ である、請求項 42 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

式 IIA を有する、請求項 38 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 215】

10



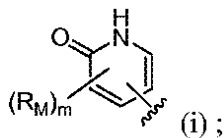
IIA

(式中、

R'_1 は、

【化 216】

20



であり；

n は、1 または 2 であり；

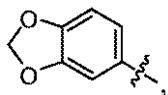
m は、0 ～ 4 であり；

R_1 は、C1 ～ C6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および

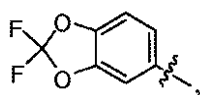
R_4 は、

【化 217】

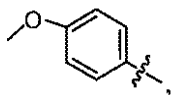
30



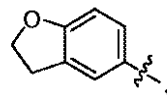
(a)



(b)



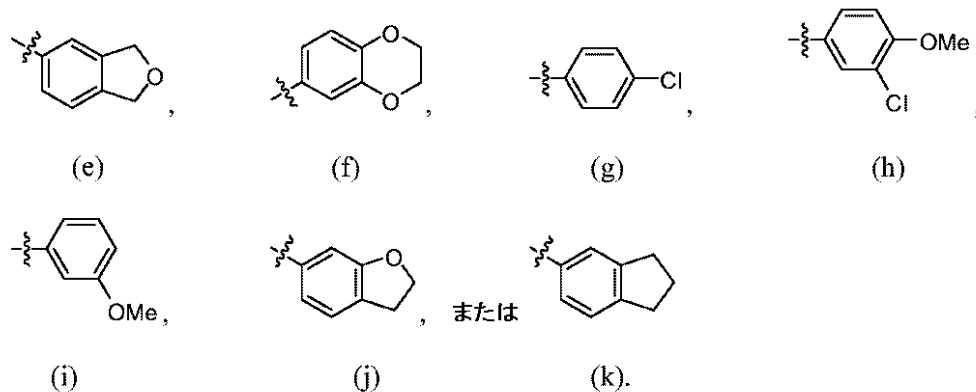
(c)



(d)

40

【化 2 1 8】



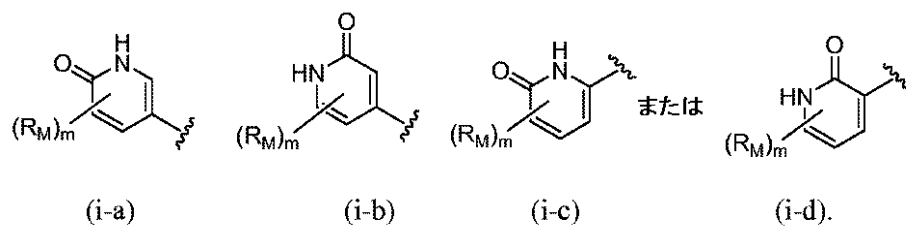
10

から選択される)。

【請求項 4 7】

R' ₁ が、

【化 2 1 9】



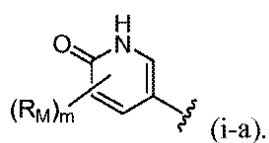
20

から選択される、請求項 4 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

R' ₁ が、

【化 2 2 0】



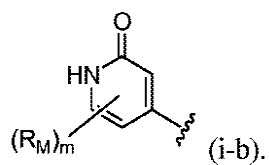
30

である、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

R' ₁ が、

【化 2 2 1】



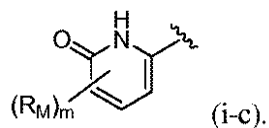
40

である、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

R' ₁ が、

【化 2 2 2】

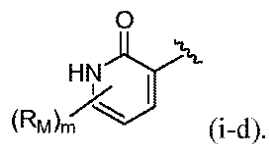


である、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

R'_1 が、

【化 2 2 3】

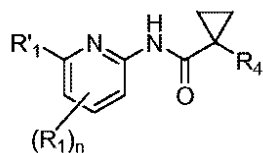


である、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

式 I I B を有する、請求項 3 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

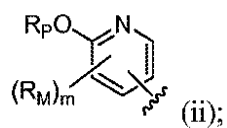
【化 2 2 4】



(式中、

R'_1 は、

【化 2 2 5】



であり；

n は、1 ～ 2 であり；

m は、0 ～ 4 であり；

R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -C N であり；および

R_4 は、

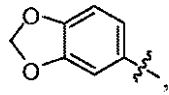
10

20

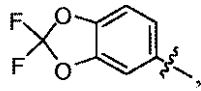
30

40

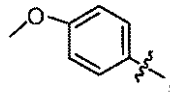
【化 2 2 6】



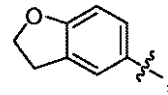
(a)



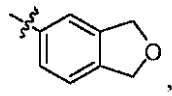
(b)



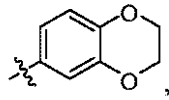
(c)



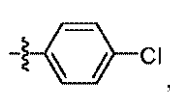
(d)



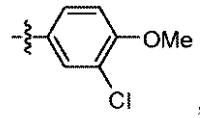
(e)



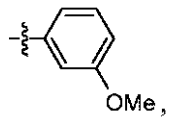
(f)



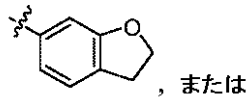
(g)



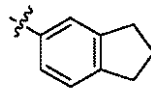
(h)



(i)



(j)



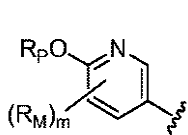
(k).

から選択される)。

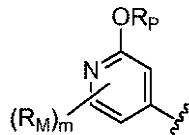
【請求項 5 3】

R' ₁ が、

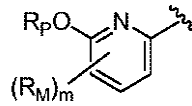
【化 2 2 7】



(ii-a)

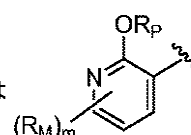


(ii-b)



(ii-c)

または



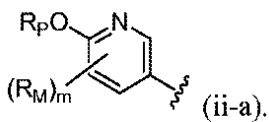
(ii-d).

から選択される、請求項 5 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

R' ₁ が、

【化 2 2 8】



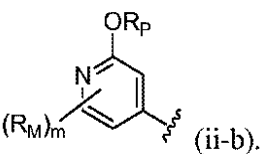
(ii-a).

である、請求項 5 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

R' ₁ が、

【化 2 2 9】



(ii-b).

である、請求項 5 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

10

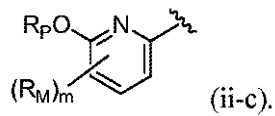
20

30

40

50

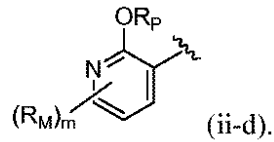
R'_{11} が、
【化 2 3 0】



である、請求項 5 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

R'_{11} が、
【化 2 3 1】



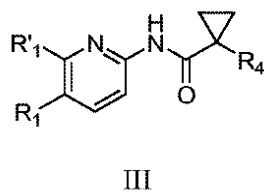
10

である、請求項 5 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

式 I II を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：
【化 2 3 2】

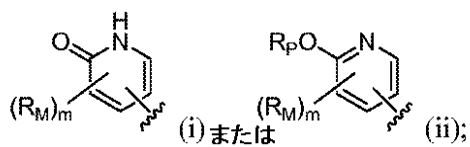
20



(式中、

R'_{11} は、
【化 2 3 3】

30



から選択され；

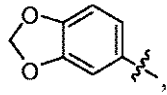
m は、0 ～ 4 であり；

R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および

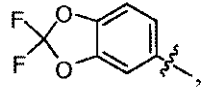
R_4 は、

40

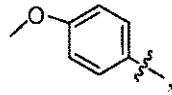
【化 2 3 4】



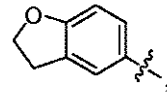
(a)



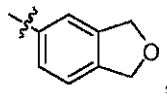
(b)



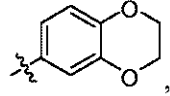
(c)



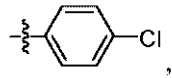
(d)



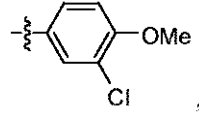
(e)



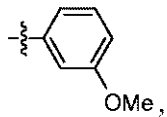
(f)



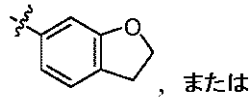
(g)



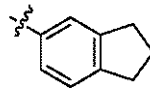
(h)



(i)



(j)



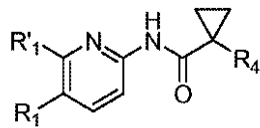
(k).

から選択される)。

【請求項 5 9】

式 I I I A を有する、請求項 5 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 3 5】

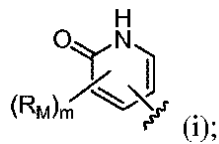


IIIA

(式中、

 R'_1 は、

【化 2 3 6】



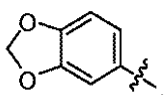
(i);

であり；

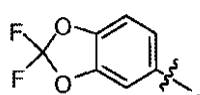
m は、0 ～ 4 であり；

 R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および R_4 は、

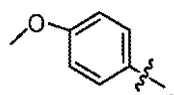
【化 2 3 7】



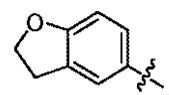
(a)



(b)



(c)



(d)

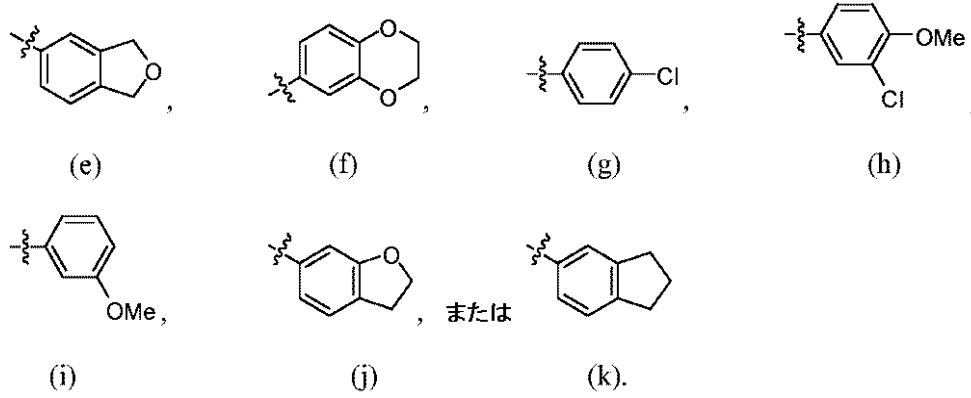
10

20

30

40

【化 2 3 8】



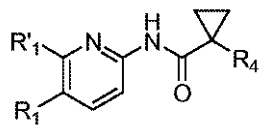
10

から選択される)。

【請求項 6 0】

式 I I B を有する、請求項 5 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 3 9】



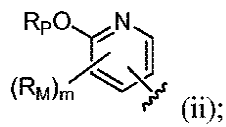
III B

20

(式中、

 R'_{1} は、

【化 2 4 0】

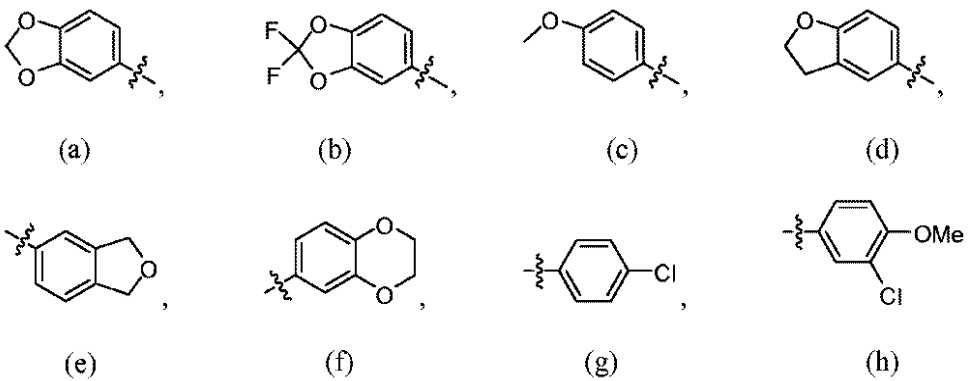


30

であり；

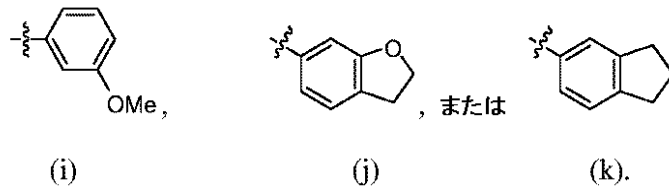
 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -C N であり；および R_4 は、

【化 2 4 1】



40

【化 2 4 2】



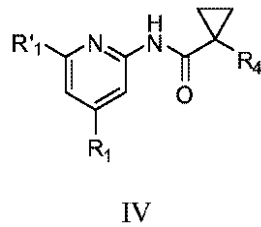
から選択される)。

【請求項 6 1】

10

式 I Vを有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 4 3】

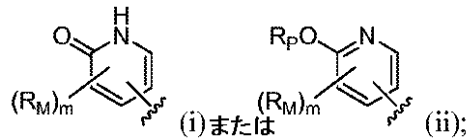


20

(式中、

R'1 は、

【化 2 4 4】



から選択され；

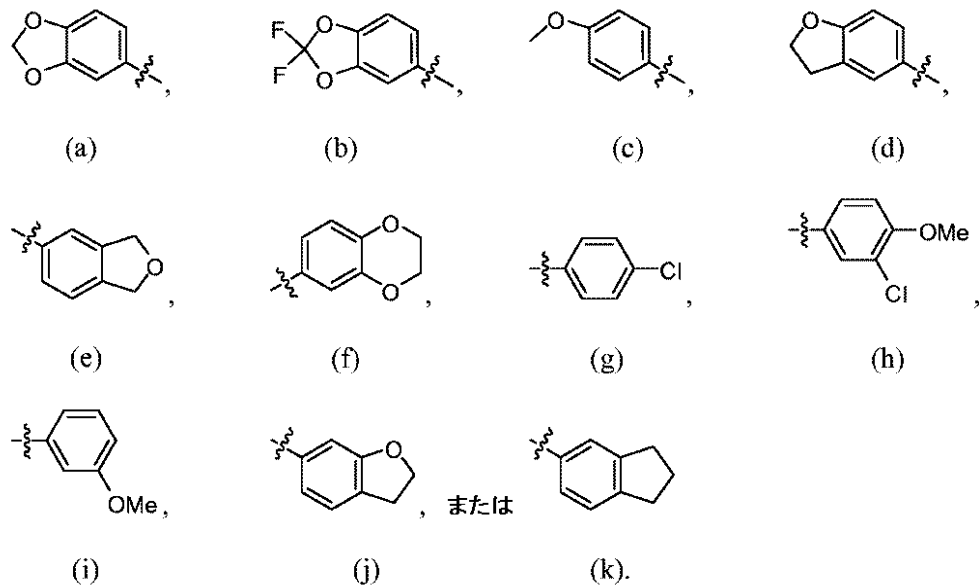
30

m は、0 ～ 4 であり；

R1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および

R4 は、

【化 2 4 5】



40

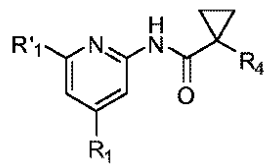
50

から選択される)。

【請求項 6 2】

式 I V A を有する、請求項 6 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 4 6】



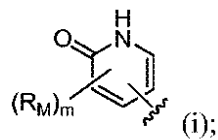
IVA

10

(式中、

R'_{1} は、

【化 2 4 7】



20

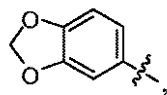
であり；

m は、0 ～ 4 であり；

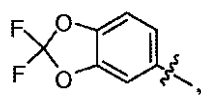
R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および

R_4 は、

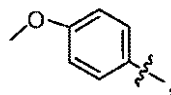
【化 2 4 8】



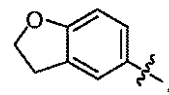
(a)



(b)

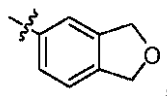


(c)

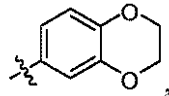


(d)

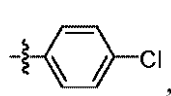
30



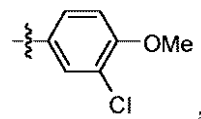
(e)



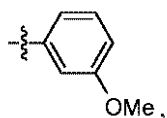
(f)



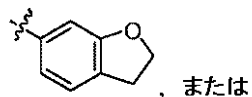
(g)



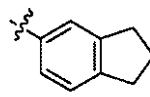
(h)



(i)



(j)



(k).

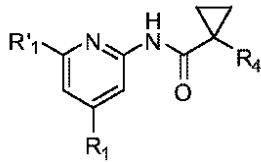
40

から選択される)。

【請求項 6 3】

式 I V B を有する、請求項 6 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 4 9】

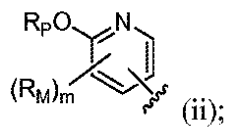


IVB

(式中、

R' ₁ は、

【化 2 5 0】

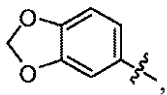


であり；

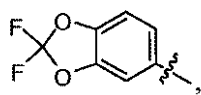
mは、0～4であり；

R ₁ は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または—C Nであり；およびR ₄ は、

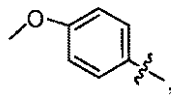
【化 2 5 1】



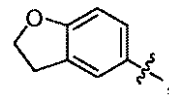
(a)



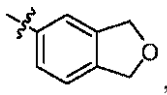
(b)



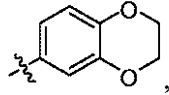
(c)



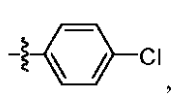
(d)



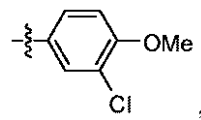
(e)



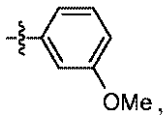
(f)



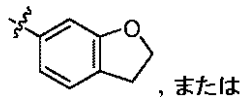
(g)



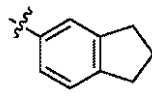
(h)



(i)



(j)



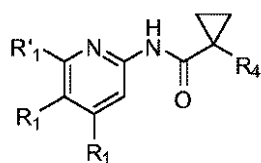
(k).

から選択される)。

【請求項 6 4】

式 V を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 5 2】



V

10

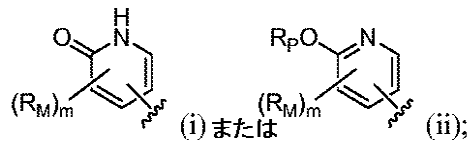
20

30

40

50

(式中、
 R'_{11} は、
 【化 2 5 3】

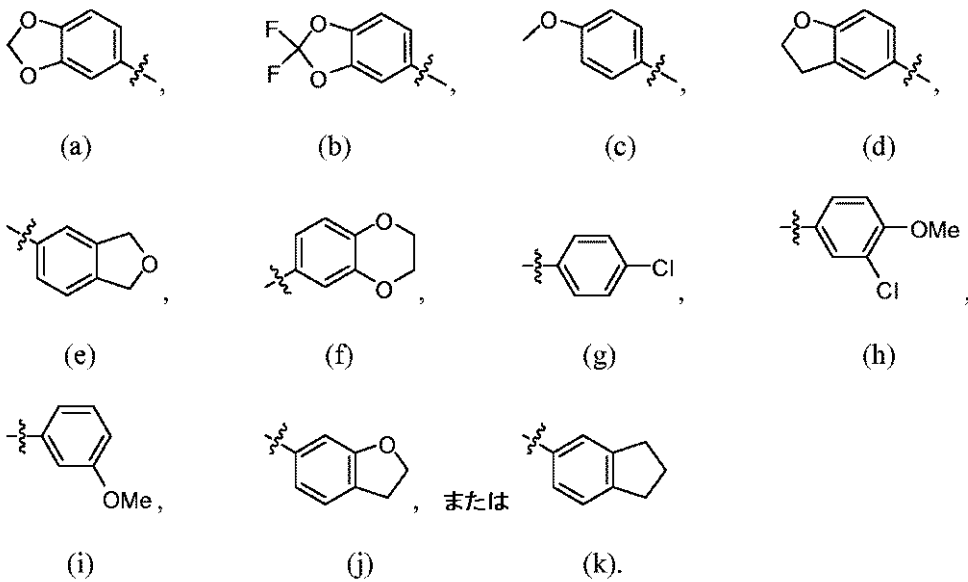


から選択され；

m は、0 ～ 4 であり；

R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および

R_4 は、
 【化 2 5 4】

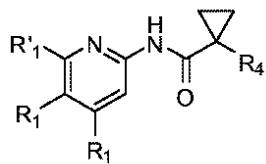


から選択される)。

【請求項 6 5】

式 VA を有する、請求項 6 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 5 5】



(式中、
 R'_{11} は、

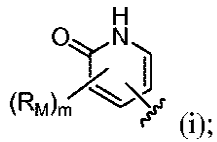
10

20

30

40

【化 2 5 6】



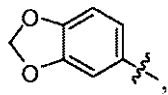
であり；

mは、0～4であり；

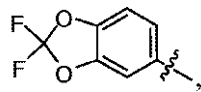
R₁は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または—C Nであり；およびR₄は、

10

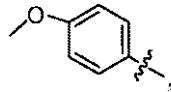
【化 2 5 7】



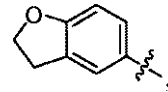
(a)



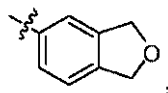
(b)



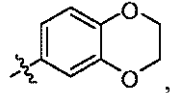
(c)



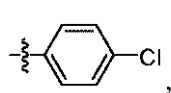
(d)



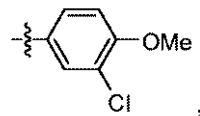
(e)



(f)

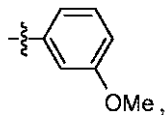


(g)

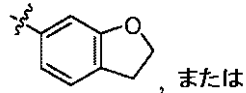


(h)

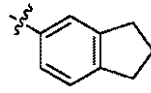
20



(i)



(j)



(k).

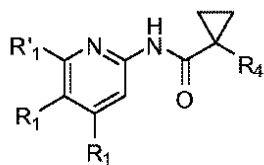
から選択される)。

【請求項 6 6】

30

式 VB を有する、請求項 6 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 5 8】



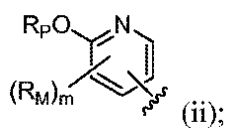
VB

40

(式中、

R'₁は、

【化 2 5 9】

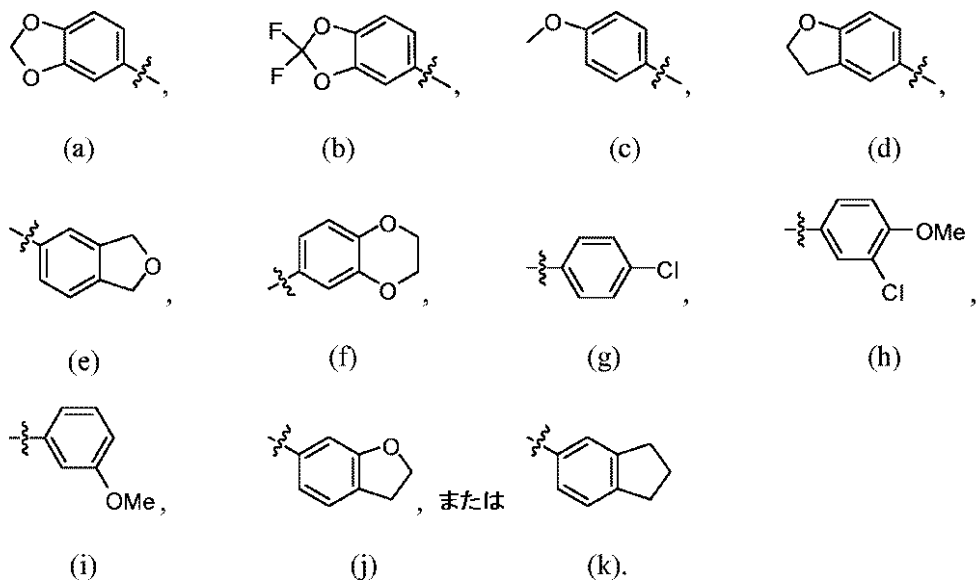


であり；

mは、0～4であり；

50

R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および
 R_4 は、
 【化 2 6 0】



10

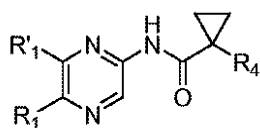
20

から選択される)。

【請求項 6 7】

式 V I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：

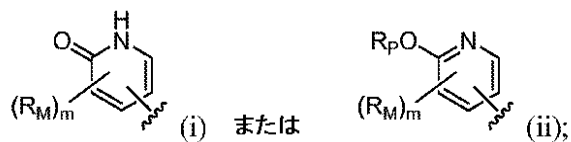
【化 2 6 1】



VI

30

(式中、
 それぞれの R'_1 は、
 【化 2 6 2】



40

であり、

m は、0 ～ 4 であり；

R_p は、場合によっては置換されている C 1 ～ C 6 脂肪族であり、ここで、その中の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_M は、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、ここで、それぞれの Z^M は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 C 1 ～ C 6 脂肪族鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$

50

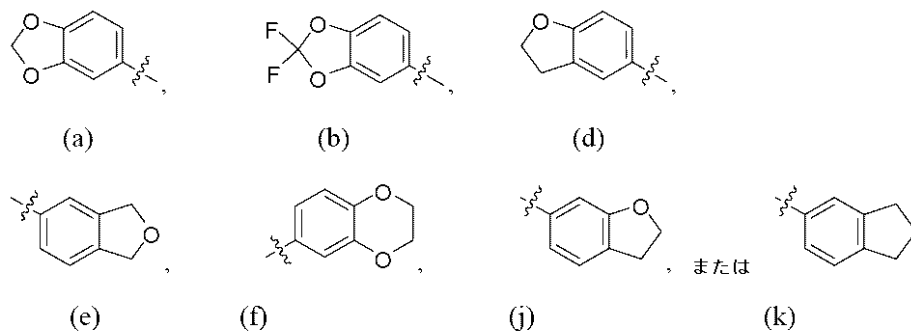
ー、 $-\text{NR}^{\text{N}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ によって置換されており；

R_{11} は、独立して、 R^{N} 、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ であり；

R^{N} は、独立して、水素、場合によっては置換されている $\text{C}1\sim\text{C}8$ 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであり；

R_1 は、場合によっては置換されている $\text{C}1\sim\text{C}6$ 脂肪族、場合によっては置換されている $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、場合によっては置換されている $\text{C}3\sim\text{C}10$ 環式脂肪族、 $-\text{CN}$ 、ハロ、またはヒドロキシであり；および

R_4 は、場合によっては置換されているアリール、
【化284】

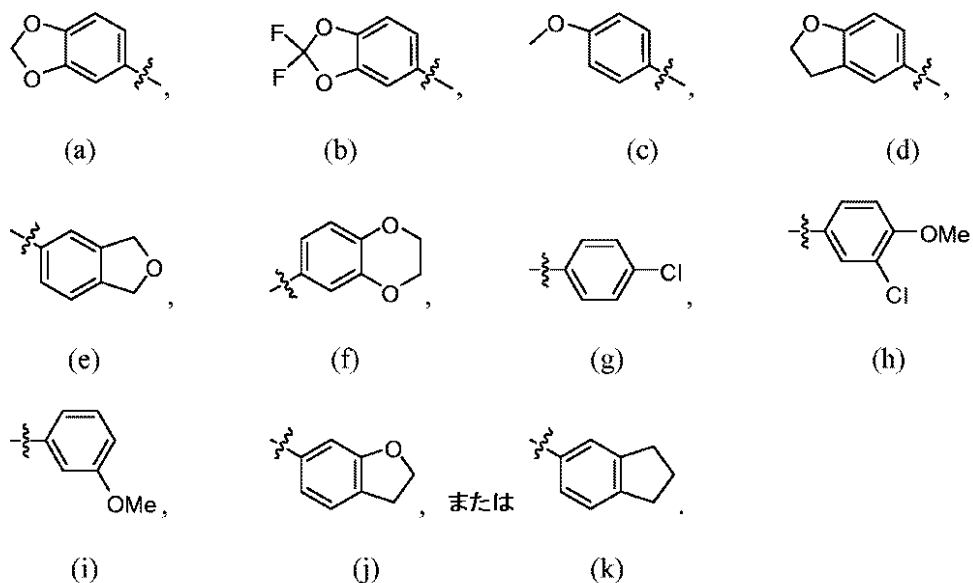


である）。

【請求項68】

R_4 が、

【化263】



から選択される、請求項67に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項69】

R_4 が、(b)である、請求項68に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項70】

R_1 が、メチルである、請求項67に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項71】

10

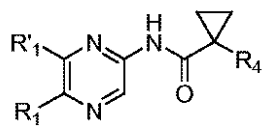
20

30

40

50

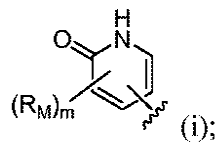
式VIAを有する、請求項67に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：
【化264】



VIA

(式中、

R₁' は、
【化265】



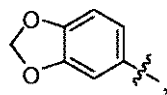
であり；

mは、0～4であり；

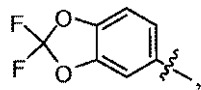
R₁ は、C1～C6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

R₄ は、

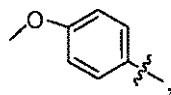
【化266】



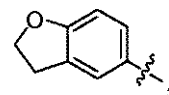
(a)



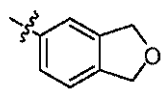
(b)



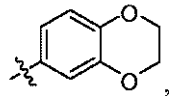
(c)



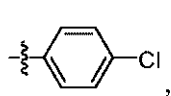
(d)



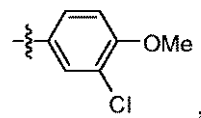
(e)



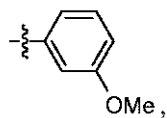
(f)



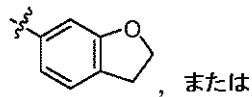
(g)



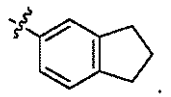
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

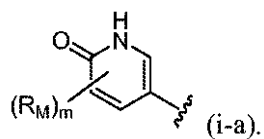
【請求項72】

R₁ が、メチルである、請求項71に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項73】

R₁' が、

【化267】



10

20

30

40

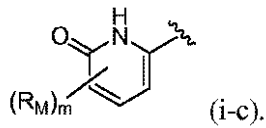
50

である、請求項 7 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 4】

R'_1 が、

【化 2 6 8】



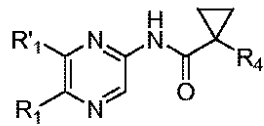
である、請求項 7 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7 5】

式 V I B を有する、請求項 6 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 6 9】



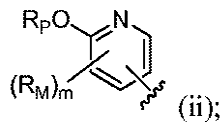
VIB

20

(式中、

R'_1 は、

【化 2 7 0】



であり；

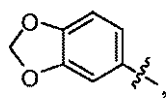
m は、0 ～ 4 であり；

30

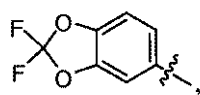
R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または - C N であり；および

R_4 は、

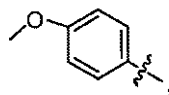
【化 2 7 1】



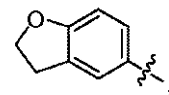
(a)



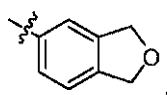
(b)



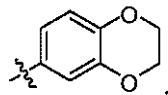
(c)



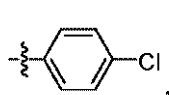
(d)



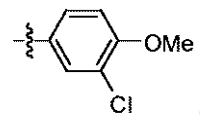
(e)



(f)

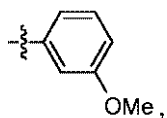


(g)

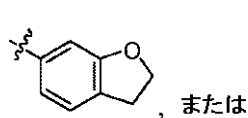


(h)

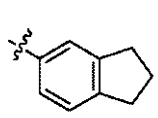
40



(i)



(j)



(k)

50

から選択される)。

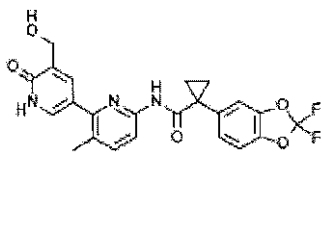
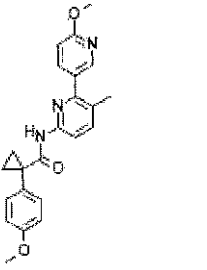
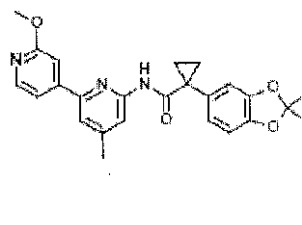
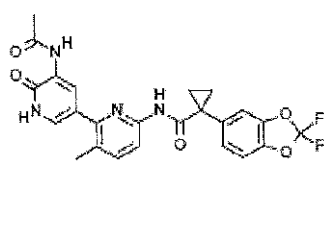
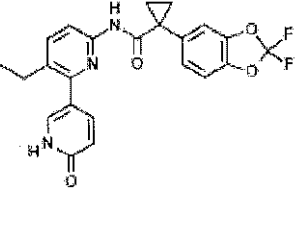
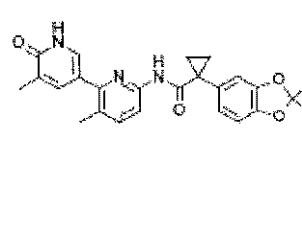
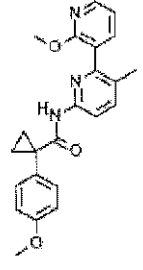
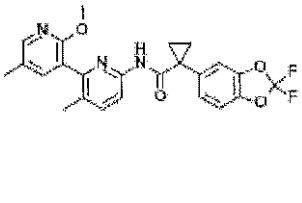
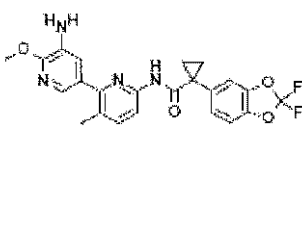
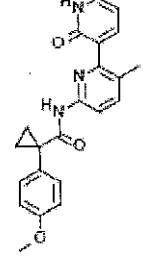
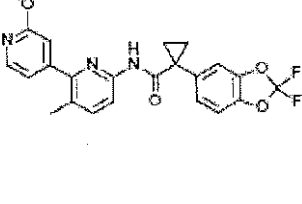
【請求項 7 6】

R_1 が、メチルである、請求項 7 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 7】

以下の表：

【化 2 7 3】

1 	2 	3 
4 	5 	6 
7 	8 	9 
10 	11 	

10

20

30

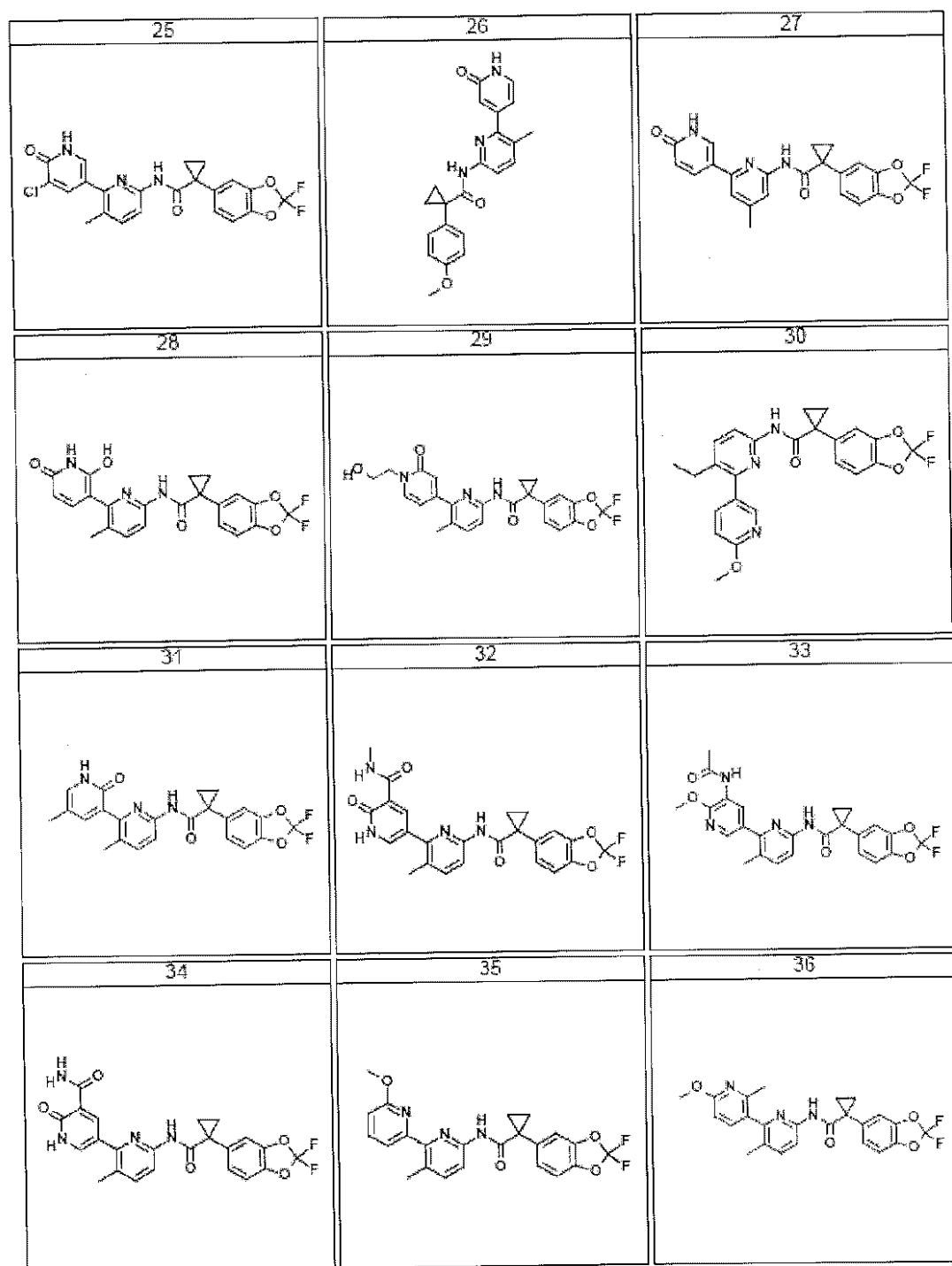
40

10



30

【化 2 7 5】

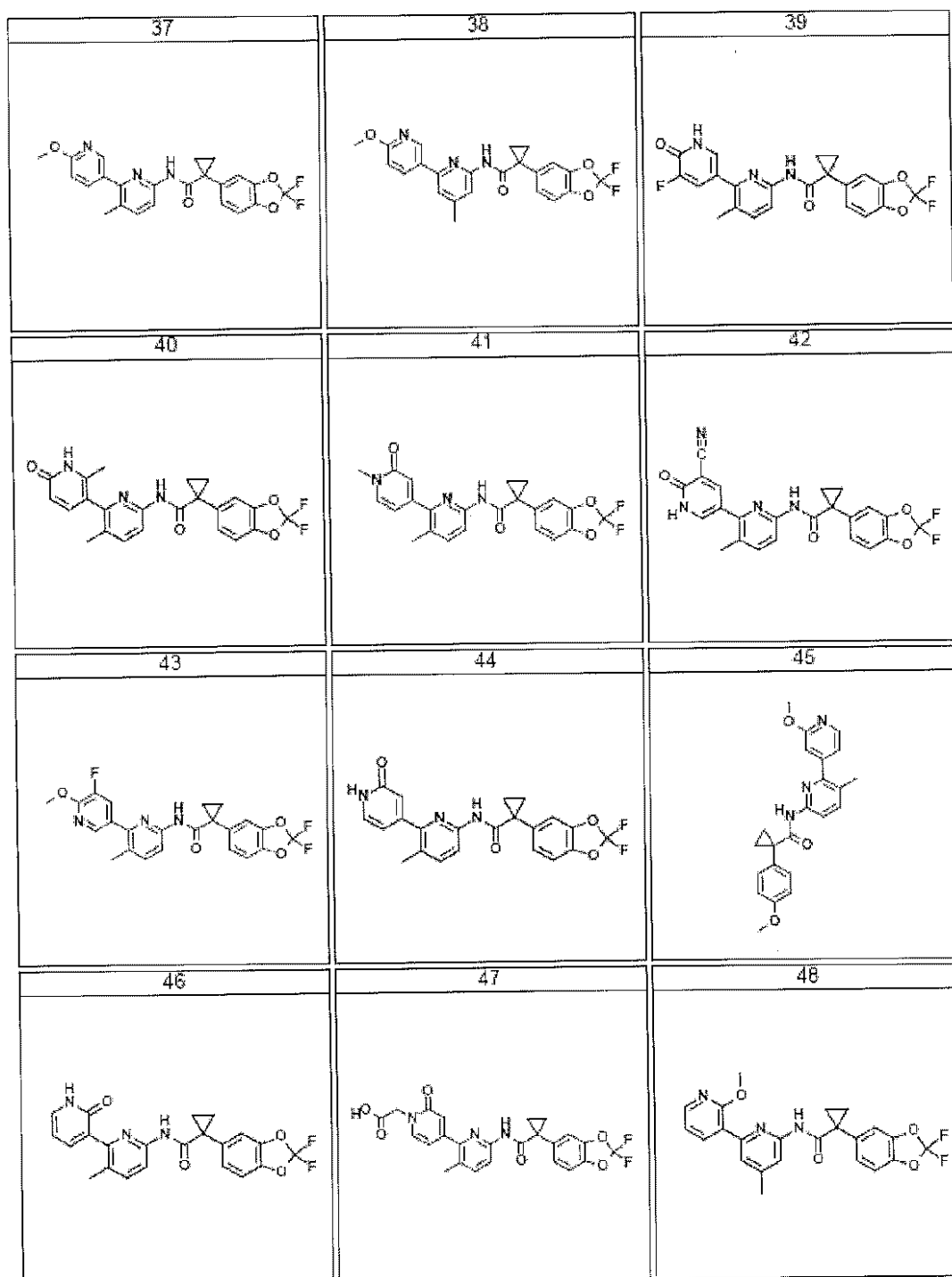


10

20

30

【化 2 7 6】

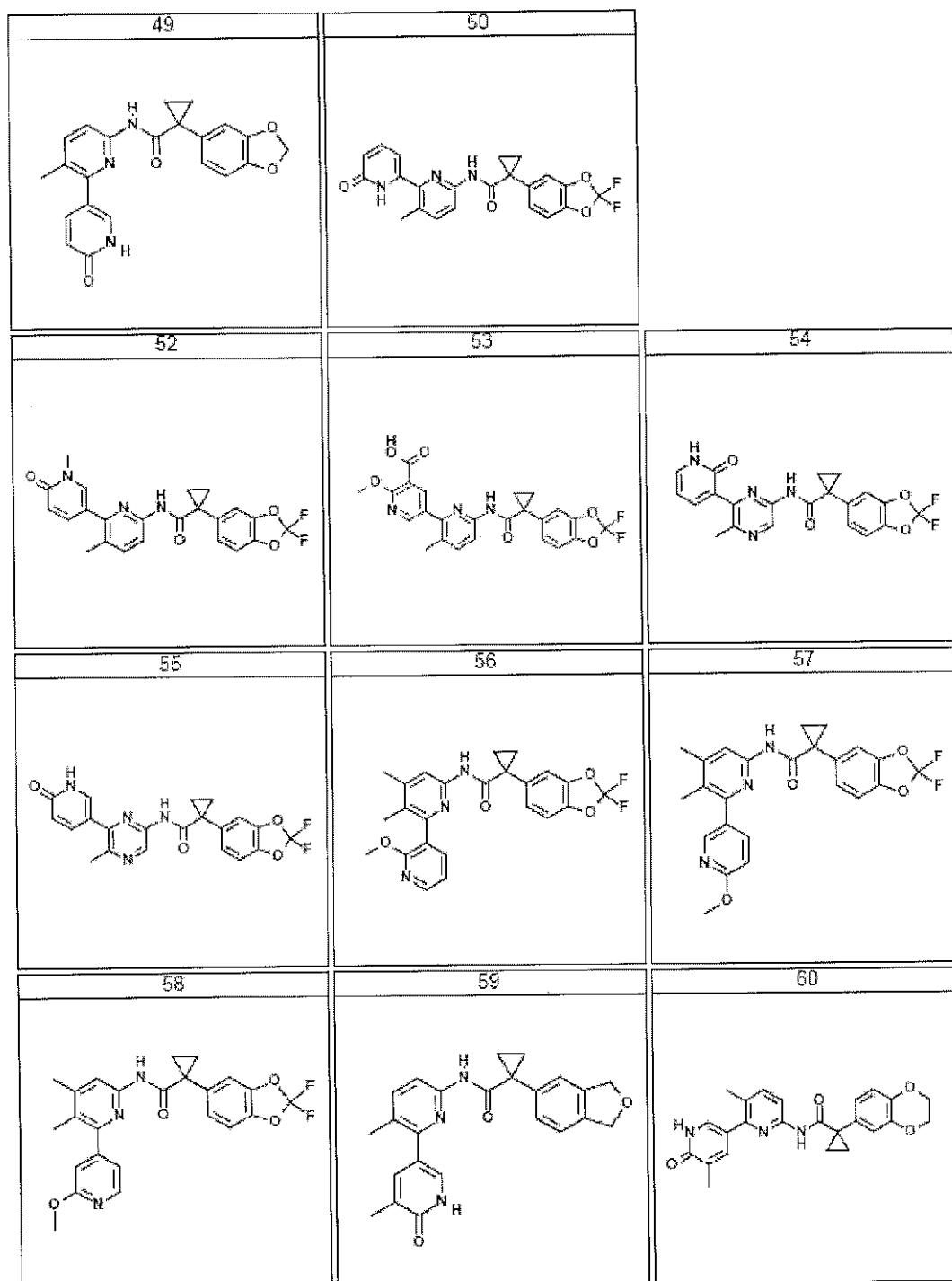


10

20

30

【化 2 7 7】

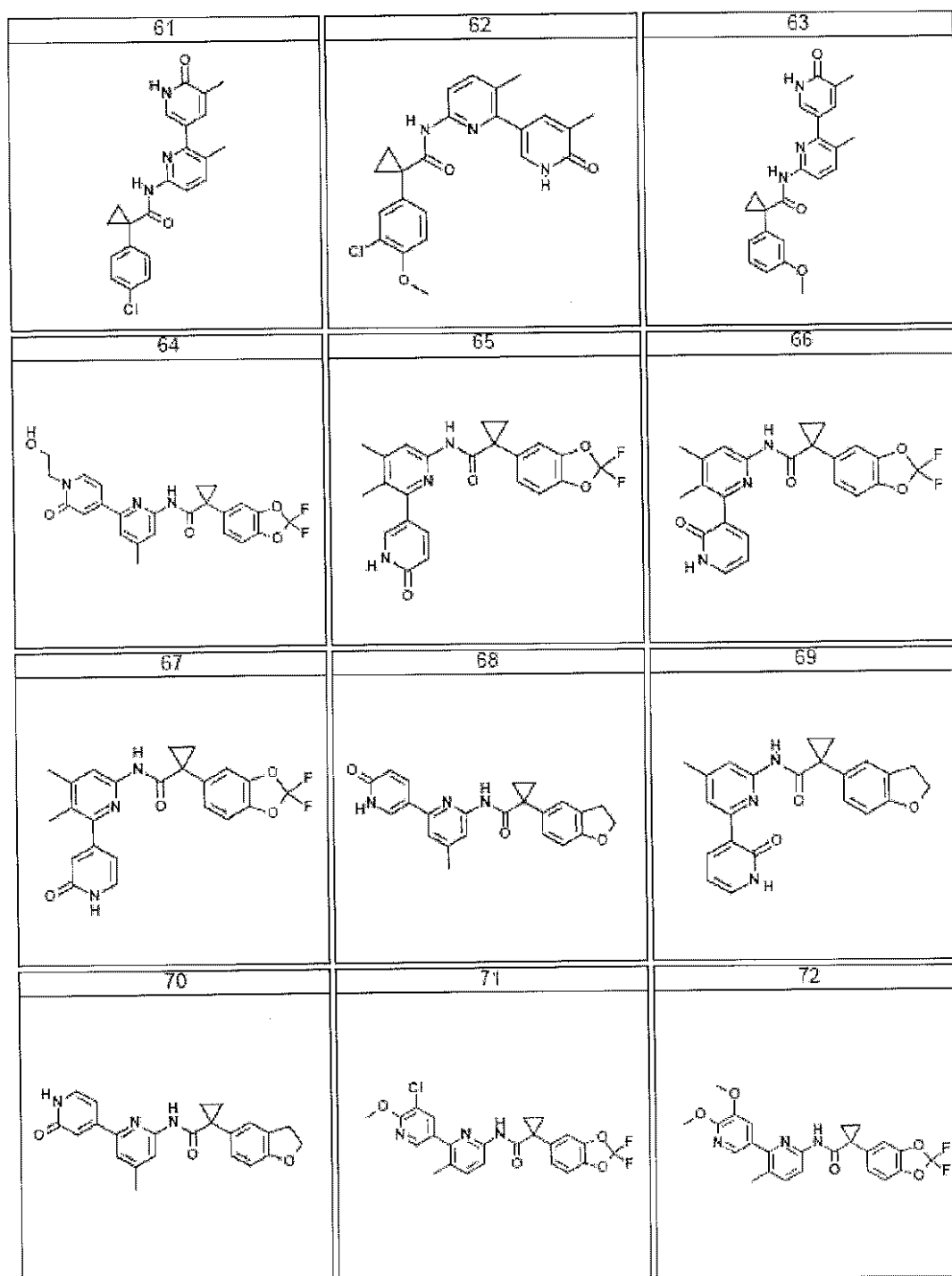


10

20

30

【化 2 7 8】

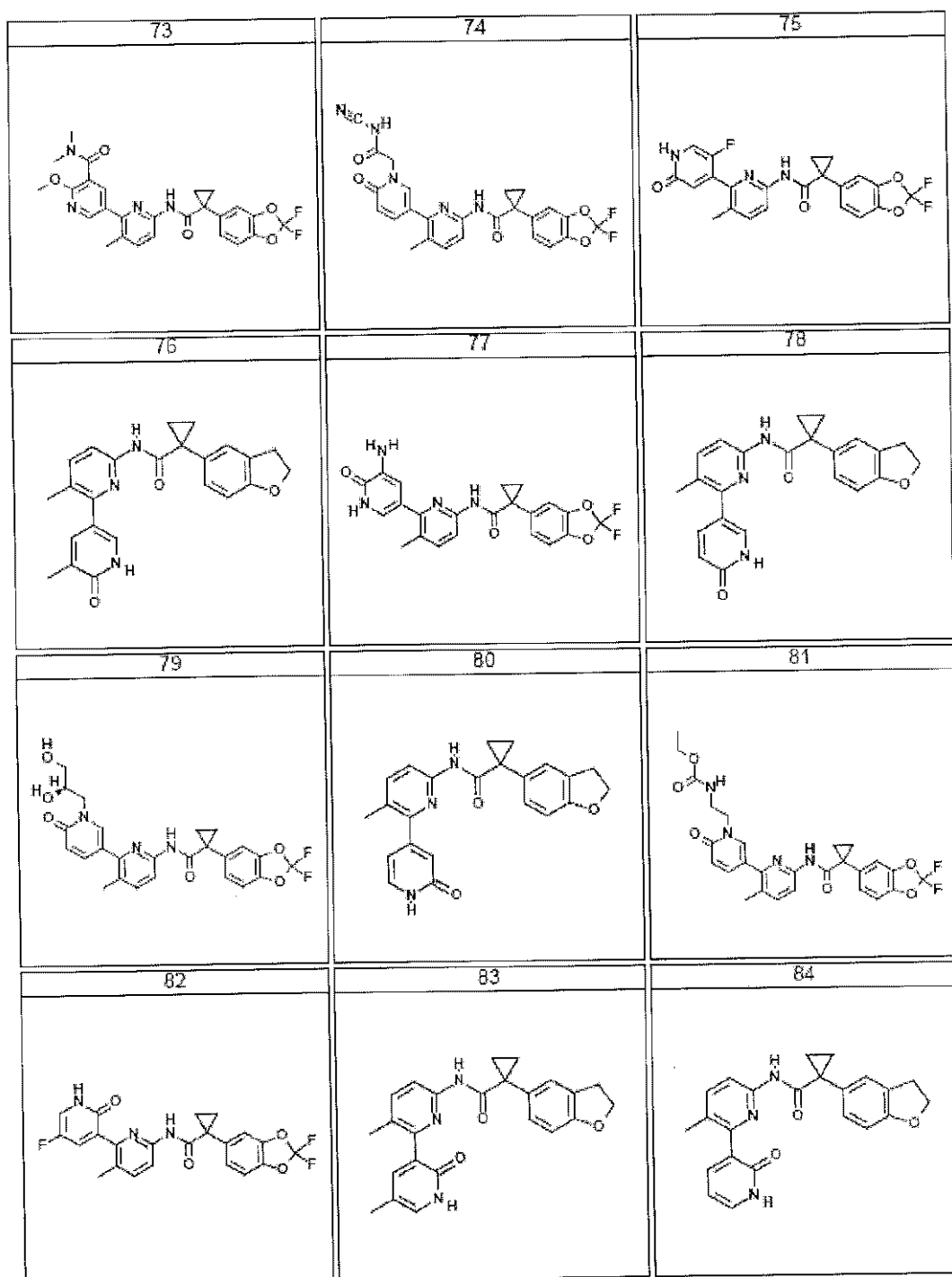


10

20

30

【化 2 7 9】

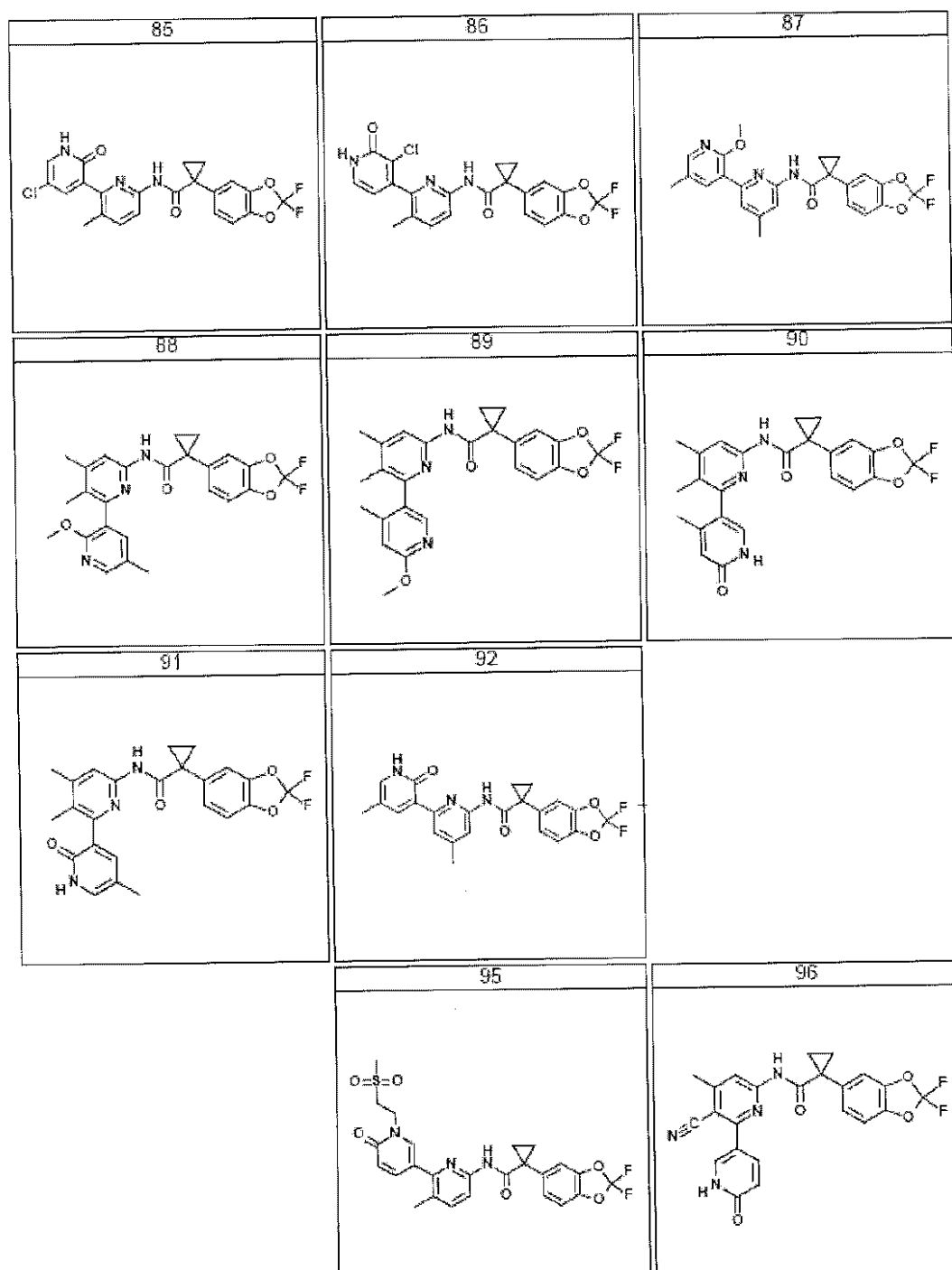


10

20

30

【化 280】

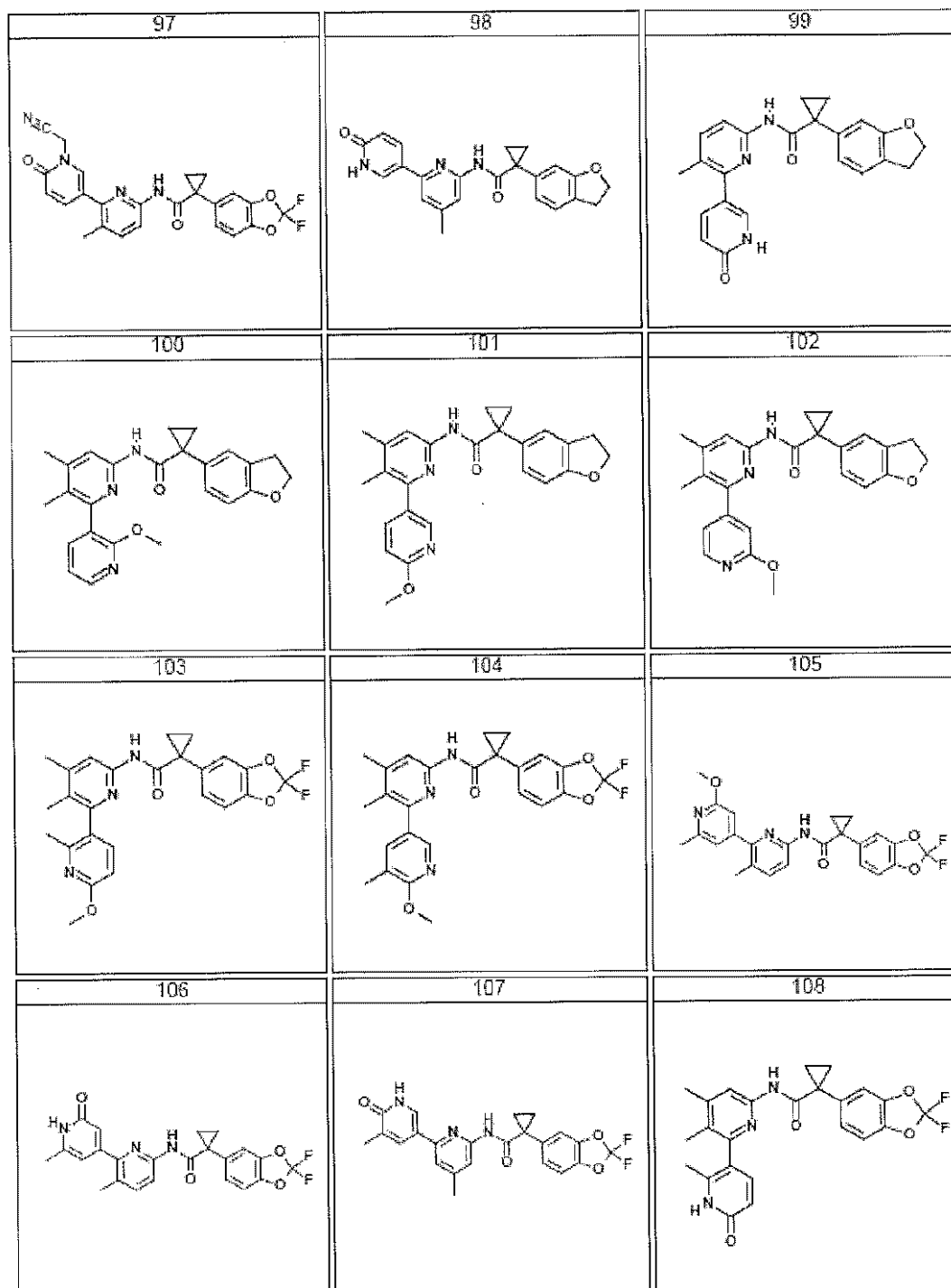


10

20

30

【化 2 8 1】

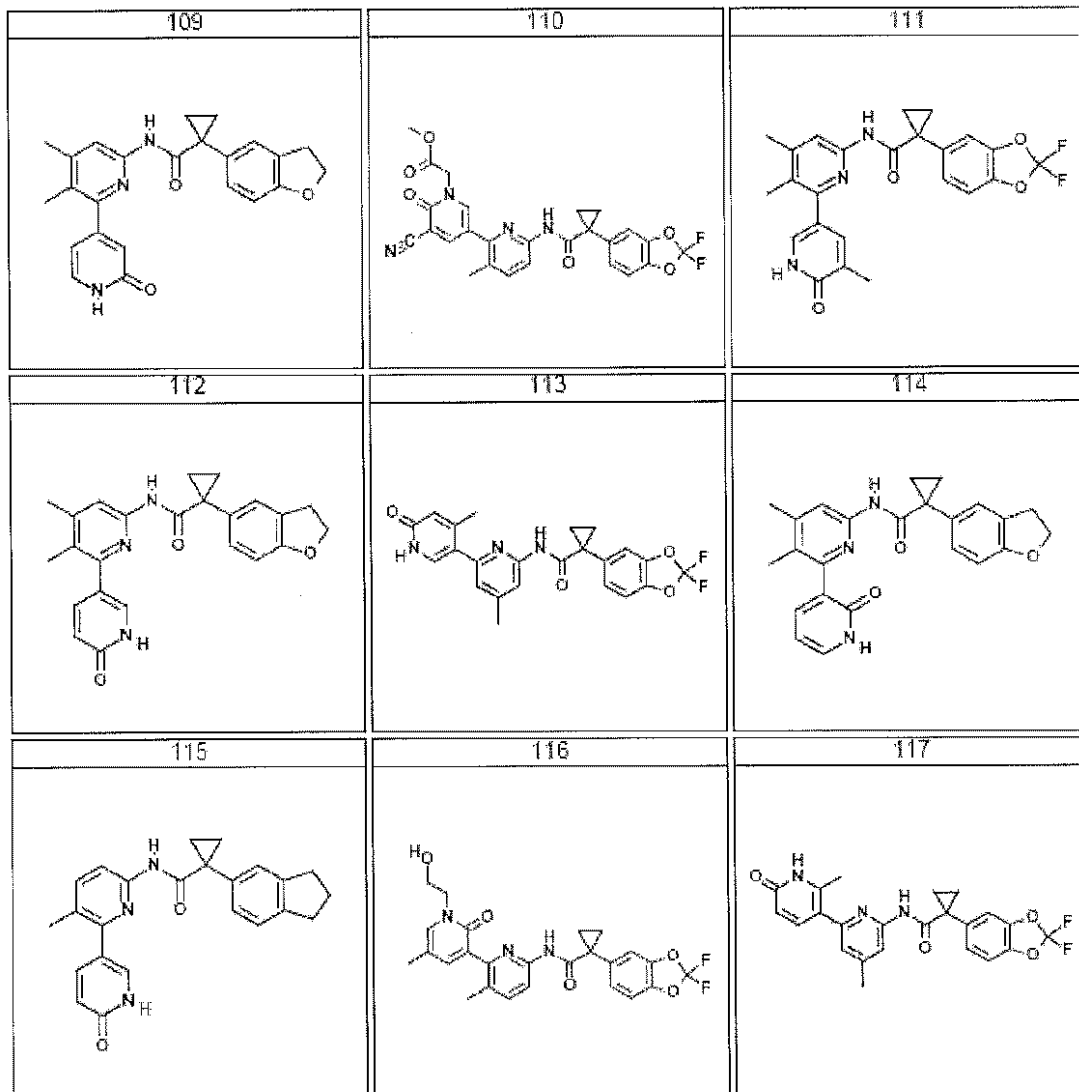


10

20

30

【化 2 8 2】



から選択される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、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（「CFTR」）のモジュレーター、その組成物、およびそれを用いる方法に関する。本発明は、そのようなモジュレーターを使用するCFTR媒介疾患の治療方法にも関する

【背景技術】

【0002】

ABCトランスポーターは、アニオンは勿論、多種多様な薬剤、潜在的毒性薬物および生体異物の輸送を調節する膜貫通型タンパク質の1ファミリーである。ABCトランスポーターは、それらの特異的活性のために細胞のアデノシン三リン酸（ATP）と結合し、それらを使用する、相同膜タンパク質である。これらのトランスポーターの一部は、化学療法薬から悪性癌細胞を防御する多剤耐性タンパク質（例えば、MDR1-P糖タンパク質、または多剤耐性タンパク質、MRP1）として発見された。今日までに、48のABCトランスポーターが同定されており、それらの配列同一性および機能に基づいて7つのファミリーに分類されている。

【0003】

ABCトランスポーターは、体内の様々な重要な生理的役割りを調節し、有害環境化合物に対する防御をもたらす。このため、それらは、そのトランスポーターの欠損に関連し

10

20

30

40

50

た疾患の治療、ターゲット細胞外の薬物輸送の防止、およびABCトランスポーター活性の修飾が有益であり得る他の疾患への介入のための重要な潜在的薬物ターゲットの代表である。

【0004】

疾患に一般に付随するABCトランスポーターファミリーの1つのメンバーは、cAMP/A TP媒介アニオンチャネル、CFTRである。CFTRは、吸収および分泌上皮細胞をはじめとする様々な細胞タイプにおいて発現され、そこでそれは膜を横断するアニオン流束ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を調節する。上皮細胞におけるCFTRの正常な機能化は、呼吸および消化組織を含めて全身にわたる電解質輸送の維持に重要である。CFTRは、6つの膜貫通ヘリックスと1つのヌクレオチド結合ドメインをそれぞれが含有する、膜貫通ドメインの縦列反復配列で構成されたタンパク質をコードするおよそ1480のアミノ酸から成る。2つの膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞内輸送を調節する多数のリン酸化部位を有する大きな極性調節（R）ドメインによって連結されている。

10

【0005】

CFTRをコードする遺伝子は、同定および配列決定されている（非特許文献1；非特許文献2参照）、（非特許文献3）。この遺伝子の欠損は、CFTRの突然変異を引き起こし、その結果、嚢胞性線維症（「CF」）、人間における最も一般的な致死性遺伝病、を生じさせる。米国では、およそ2,500人に1人の乳児が、嚢胞性線維症に罹患する。一般の米国人口のうち、10,000,000人以下が、明白な病的作用のない欠損遺伝子の単一コピーを有する。対照的に、CF関連遺伝子の2つのコピーを有する個体は、慢性肺疾患をはじめとする、CFの衰弱性および致死性作用を被る。

20

【0006】

嚢胞性線維症を有する患者の場合、呼吸上皮において内因的に発現されるCFTRの突然変異は、頂上部アニオン分泌低下をもたらす、それがイオン輸送と体液輸送の平衡異常を引き起こす。結果として生ずるアニオン輸送減少は、肺内の粘液蓄積増進および付随する微生物感染症の一因となり、CF患者の場合、この感染症が最終的に死亡の原因となる。呼吸器疾患に加えて、CF患者は、胃腸の問題および治療せずに放置すれば死ぬ結果となる肺機能不全に概して罹患する。加えて、嚢胞性線維症を有する男性の大部分は、生殖不能であり、嚢胞性線維症を有する女性の間では受精能が低下される。CF関連遺伝子の2つのコピーの過酷な作用とは対照的に、CF関連遺伝子の単一コピーを有する個体は、コレラに対するおよび下痢に起因する脱水症に対する耐性増大を示す—おそらく、これが前記人口においてCF遺伝子の頻度が比較的高い理由であろう。

30

【0007】

CF染色体のCFTR遺伝子の配列分析は、突然変異を引き起こす様々な疾患を明らかにした（非特許文献4；非特許文献5；および非特許文献6；非特許文献7）。今日までに、CF遺伝子の突然変異を引き起こす1000より多くの疾患が特定されている（<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>）。最も広く認められている突然変異は、CFTRアミノ酸配列の位置508におけるフェニルアラニンの欠失であり、一般に、 $\Delta F508$ -CFTRと呼ばれる。この突然変異は、嚢胞性線維症の症例のおよそ70%において発生し、重症疾患に随伴する。

40

【0008】

$\Delta F508$ -CFTRにおける残基508の欠失は、新生タンパク質に正しくフォールディングさせない。これに起因して、突然変異タンパク質のERからの退出不能および形質膜への輸送不能が生ずる。結果として、前記膜内に存在するチャネル数は、野生型CFTRを発現する細胞において観察されるものよりはるかに少ない。輸送障害に加えて、この突然変異は、チャネルゲーティング不良を生じさせる。前記膜内のチャネル数減少およびゲーティング不良は、共に、上皮を横断するアニオン輸送を減少させ、それがイオンおよび体液輸送不良をもたらす（非特許文献8）。しかし、前記膜内の $\Delta F508$ -CFTRのこの低減数は、野生型CFTRより少ないにもかかわらず機能的である。（非特許文

50

献9；Dennigら，上記文献；非特許文献10）。 $\Delta F508$ -CFTRに加えて、輸送、合成および／またはチャネルゲーティング不良を生じさせる結果となるCFTRの突然変異を引き起こす他の疾患をアップまたはダウンレギュレートして、アニオン分泌を変更することならびに疾病の進行および／または重症度を緩和することができよう。

【0009】

CFTRは、アニオンに加えて様々な分子を輸送するが、この役割（アニオンの輸送）は、上皮を横断するイオンおよび水の重要な輸送メカニズムの中の1つの要素を意味することは明らかである。他の要素としては、上皮 Na^+ チャネル、ENaC、 $Na^+ / 2Cl^- / K^+$ コ・トランスポーター、 $Na^+ - K^+ - ATP$ アーゼポンプおよび側底膜 K^+ チャネルが挙げられ、これらは、細胞への塩化物の取り込みの責任を負う。

10

【0010】

これらの要素と一緒に働いて、細胞内でのそれらの選択的発現および局在により、上皮を横断する指向性輸送を達成する。塩化物吸収は、頂上膜上に存在するENaCおよびCFTRならびに細胞の側底面上で発現される $Na^+ - K^+ - ATP$ アーゼポンプおよび Cl^- チャネルの協調活性によって発生する。内腔側からの塩化物の二次活性輸送は、細胞内塩化物の蓄積をもたらし、その後、その塩化物が Cl^- チャネルによって細胞を受動的に放れて、ベクター輸送を生じさせる結果となる。側低面上の $Na^+ / 2Cl^- / K^+$ コ・トランスポーター、 $Na^+ - K^+ - ATP$ アーゼポンプおよび側底膜 K^+ チャネルならびに内腔側のCFTRの配置は、内腔側のCFTRによって塩化物の分泌を調整する。水それ自体は、おそらく、決して能動的には輸送されないもので、上皮を横断するその流れは、ナトリウムおよび塩化物の総体流が生じさせる小さな経上皮浸透圧勾配に依存する。

20

【0011】

嚢胞性線維症に加えて、CFTR活性の修飾は、CFTRの突然変異に直接起因しない他の疾患、例えば、CFTRによって媒介される分泌性疾患および他のタンパク質フォールディング疾患に有益であり得る。これらとしては、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ疾患、およびシェーグレン症候群が挙げられるが、それらに限定されない。

【0012】

COPDは、進行性であって完全には可逆性でない、気流制限を特徴とする。気流制限は、粘液分泌亢進、肺気腫および細気管支炎に起因する。突然変異または野生型CFTRの活性化因子は、COPDにおいて一般的である粘膜分泌亢進および粘液毛様体クリアランス機能障害の治療薬になる可能性がある。具体的に言うと、CFTRを横断するアニオン分泌の増加は、気道表面液への体液輸送を助長して、粘液および至適毛様体周囲液粘度を水和する。これは、粘液毛様体クリアランス増進、およびCOPDに随伴する症状の減少をもたらすであろう。ドライアイ疾患は、涙房水生産の減少ならびに異常な涙液膜脂質、タンパク質およびムチンプロフィールを特徴とする。ドライアイには多くの原因があり、そのうちの一部としては、加齢、目のLASIK手術、関節炎、薬物療法、薬品熱傷／熱傷、アレルギー、ならびに疾患、例えば嚢胞性線維症およびシェーグレン症候群が挙げられる。CFTRによるアニオン分泌の増加は、角膜内皮細胞および目の周囲の分泌腺からの体液輸送を増進して、角膜水分補給を増加させる。これは、ドライアイ疾患に随伴する症状の緩和に役立つであろう。シェーグレン症候群は、免疫系が、目、口、皮膚、呼吸組織、肝臓、膵および消化管をはじめとする全身の水分生産腺を攻撃する自己免疫疾患である。症状としては、ドライアイ、口腔および膵乾燥症、ならびに肺疾患が挙げられる。この疾患は、関節リウマチ、全身性狼瘡、全身性硬化症、および多発性筋炎／皮膚筋炎にも随伴する。タンパク質輸送不良がこの疾患の原因となると考えられ、その治療選択肢は限定される。CFTR活性のモジュレーターは、この疾患に罹患している様々な器官に水分補給することができ、随伴症状の向上に役立ち得る。

30

40

【0013】

上で論じたように、 $\Delta F508$ -CFTRの残基508の欠失は、新生タンパク質に正しくフォールディングさせず、その結果、この突然変異タンパク質のERからの退出不能および形質膜への輸送不能が生ずる。結果として、不十分な量の成熟タンパク質が形質膜に

50

存在し、上皮組織内での塩化物輸送は、有意に減少される。実際、ER機械によるABCトランスポーターのERプロセッシング不良というこの細胞現象が、CF疾患ばかりでなく広範にわたる他の孤立性および遺伝性疾患の根本的な基礎であることは証明されている。ER機械が機能不全となり得る2つの経路は、分解をもたらすタンパク質のERエクスポートへのカップリングの喪失によるもの、またはこれらの欠陥／ミスフォールドしたタンパク質のER蓄積によるものである。〔非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15〕。ER機能不全の最初のクラスに関連した疾患は、嚢胞性線維症（上で説明したようなミスフォールドした $\Delta F508$ -CFTRに起因）、遺伝性肺気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシンに起因；Piz変異体ではない）、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・線溶不全、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全、例えば家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無 β -リポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病／偽性ハーラー、ムコ多糖症（リソソームプロセッシング酵素に起因）、サンドホフ／テイ・サックス（ β -ヘキソサミニダーゼに起因）、クリグラー・ナージャII型（UDP-グルクロニル-sialylc-トランスフェラーゼ）、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病（インスリン受容体に起因）、ラロン小人症（成長ホルモン受容体に起因）、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症（プレプロ副甲状腺ホルモンに起因）、黒色腫（チロシナーゼに起因）である。ER機能不全の後のクラスに関連した疾患は、多糖症CDG1型、先天性肺気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシン（Piz変異体）に起因）、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症（I、II、IV型プロコラーゲンに起因）、遺伝性低フィブリノゲン血症（フィブリノゲンに起因）、ACT欠損症（ $\alpha 1$ -アンチキモトリプシンに起因）、尿崩症（DI）、Neurophyseal DI（バソプレッシンホルモン／V2-受容体に起因）、神経性DI（アクアポリンIIに起因）、シャルコー・マリー・トゥース症候群（末梢ミエリンタンパク22に起因）、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病（ β APPおよびプレセニリンに起因）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患、例えばハンチントン、脊髄小脳失調症I型、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状能症、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパクプロセッシング異常に起因）、ファブリ病（リソソーム α -ガラクトシダーゼAに起因）およびシュトロイスラー・シェインカー症候群（Prpプロセッシング障害に起因）である。

【0014】

CFTR活性のアップレギュレーションに加えて、CFTRモジュレーターによるアニオン分泌の減少は、分泌性下痢の治療に有益であり得、これは、分泌促進物質によって活性化された塩化物輸送の結果として上皮水輸送を劇的に増加させる。このメカニズムは、cAMPの上昇およびCFTRの刺激を含む。

【0015】

下痢には非常に多数の原因があるが、塩化物輸送過多に起因する下痢疾患の主な予後はすべてに共通しており、それらとしては、脱水症、アシドーシス、成長障害および死亡が挙げられる。

【0016】

急性および慢性下痢は、世界の多くの地域における重大な医療問題の代表である。下痢は、5歳未満の子供における栄養不良に関する有意な要因でもあり、主な死因でもある（死亡数5,000,000/年）。

【0017】

分泌性下痢は、後天性免疫不全症（AIDS）および慢性炎症性腸疾患（IBD）の患者では危険状態でもある。工業国から開発途上国への年間1600万人の旅行者が下痢を発現し、その下痢の重症度および症例数は、旅行先の国および地域によって異なる。

【0018】

家畜およびペット、例えば、ウシ、ブタおよびウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコおよびイヌに

10

20

30

40

50

おける下痢は、白痢としても公知であり、これらの動物における主な死因である。下痢は、消耗または身体運動などの任意の大移動に起因する場合があります、ならびに様々な細菌またはウイルス感染症に反応して生ずる場合もあり、一般に、その動物の寿命の最初の数時間以内に発生する。

【0019】

最も一般的な下痢原因菌は、K99線毛抗原を有する毒素原性大腸菌（ETEC）である。下痢の一般的なウイルス性原因としては、ロタウイルスおよびコロナウイルスが挙げられる。他の感染要因としては、数ある中でも、クリプトポリジウム、ランブル鞭毛虫およびサルモネラ菌が挙げられる。

【0020】

10

ロタウイルス感染症の症状としては、水様便の排泄、脱水症および衰弱が挙げられる。コロナウイルスは、生まれたての動物ではより重度の疾患を引き起こし、ロタウイルス感染症より高い死亡率を有する。しかし、多くの場合、動物の子は、1度に1つより多くのウイルスに、またはウイルス性微生物と細菌性微生物の組み合わせに罹患し得る。これがこの疾患の重症度を劇的に増大させる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】Gregory, R. J. ら (1990) Nature 347:382-386

20

【非特許文献2】Rich, D. P. ら (1990) Nature 347:358-362

【非特許文献3】Riordan, J. R. ら (1989) Science 245:1066-1073

【非特許文献4】Cutting, G. R. ら (1990) Nature 346:366-369

【非特許文献5】Dean, M. ら (1990) Cell 61:863:870

【非特許文献6】Kerem, B-S. ら (1989) Science 245:1073-1080

【非特許文献7】Kerem, B-S ら (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451

30

【非特許文献8】Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4:2709-2727

【非特許文献9】Dalemans ら (1991), Nature Lond. 354:526-528

【非特許文献10】Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270:12347-50

【非特許文献11】Aridor M, ら, Nature Med., 5(7), pp745-751 (1999)

【非特許文献12】Shastry, B. S., ら, Neurochem. International, 43, pp1-7 (2003)

40

【非特許文献13】Rutishauser, J., ら, Swiss Med Wkly, 132, pp211-222 (2002)

【非特許文献14】Morello, JP ら, TIPS, 21, pp. 466-469 (2000)

【非特許文献15】Bross P., ら, Human Mut., 14, pp. 186-198 (1999)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

50

哺乳動物の細胞膜における C F T R の活性を修飾するために使用することができる C F T R 活性のモジュレーターが必要とされている。

【0023】

C F T R 活性のそのようなモジュレーターを使用して C F T R 媒介疾患を治療する方法が必要とされている。

【0024】

哺乳動物のエキスビボ細胞膜において C F T R 活性を修飾する方法が必要とされている。

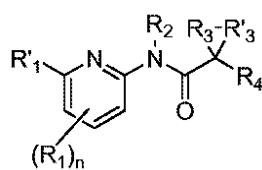
【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される組成物は、C F T R のモジュレーターとして有用であることが、今般、判明した。これらの化合物は、式 (I) またはその薬学的に許容される塩を有する：

【0026】

【化1】



(I)

(式中、R₁、R'₁、R₂、R₃、R'₃、R₄ および n は、本明細書中で説明する)

【0027】

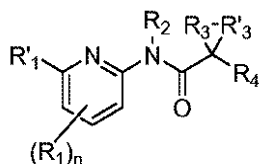
これらの化合物および薬学的に許容される組成物は、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・線溶不全、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全、例えば家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無β-リポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病/偽性ハーラー、ムコ多糖症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナージャII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、多糖症CDG1型、遺伝性肺気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、neurophyseal DI、神経性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患、例えばハンチントン、脊髄小脳失調症I型、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状能症、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリ病、シュトロイスラー・シェインカー症候群、COPD、ドライアイ疾患、またはシェーグレン病をはじめとする(しかし、これらに限定されない) 様々な疾患、障害または状態の治療またはそれらの重症度の低下に有用である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

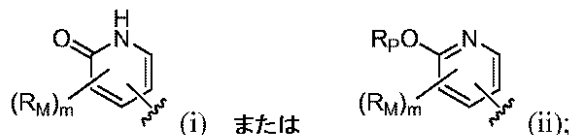
式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 0 5】



I

(式中、
それぞれの R'_{11} は、
【化 2 0 6】



であり、この式中、

m は、0 ～ 4 であり；

R_p は、場合によっては置換されている C 1 ～ C 6 脂肪族であり、ここで、その中の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_M は、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、この場合、それぞれの Z^M は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 C 1 ～ C 6 脂肪族鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_{11} は、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；

R^N は、独立して、水素、場合によっては置換されている C 1 ～ C 8 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであり；

R_1 は、場合によっては置換されている C 1 ～ C 6 脂肪族、場合によっては置換されている C 1 ～ C 6 アルコキシ、場合によっては置換されている C 3 ～ C 10 環式脂肪族、ハロ、 $-CN$ 、またはヒドロキシであり；

R_2 は、水素、または場合によっては置換されている C 1 ～ C 6 脂肪族であり；

R_3 および R'_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、場合によっては置換されている C 3 ～ C 7 環式脂肪族または場合によっては置換されている複素環式脂肪族を形成し；

R_4 は、場合によっては置換されているアリールであり；および

n は、0 ～ 4 である）。

(項目 2)

R'_{11} が、

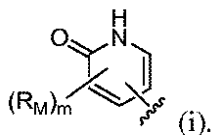
10

20

30

40

【化 2 0 7】

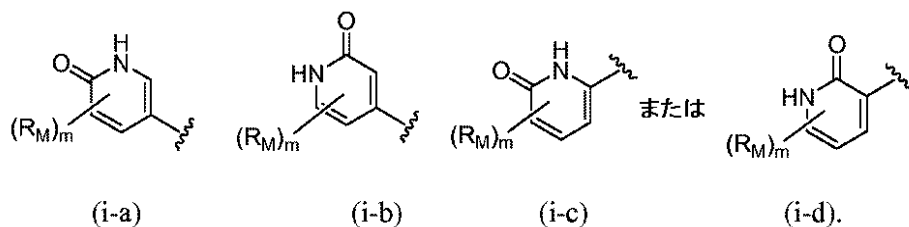


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

 R'_1 が、

【化 2 0 8】

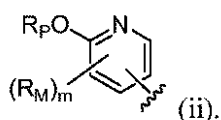


である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

 R'_1 が、

【化 2 0 9】

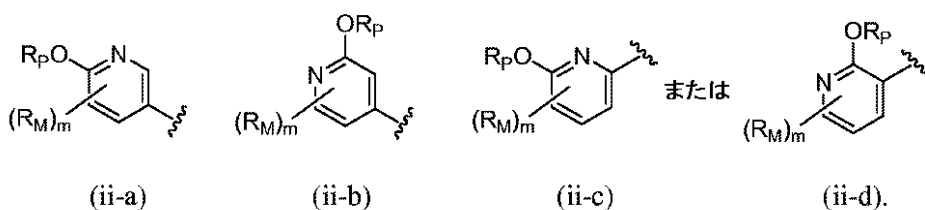


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

 R'_1 が、

【化 2 1 0】



である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

 m が、0 ~ 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

 m が、0 である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

 m が、1 である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 9)

R_M が、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、ここで、それぞれの Z^M が、独立して、結合または $C_1 \sim 4$ アルキル鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

10

20

30

40

50

R_M が、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、ここで、それぞれの Z^M が、独立して、結合または $C_1 \sim 4$ アルキル鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CHR^N-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

R_{11} が、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

R^N が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、または $C_3 \sim C_6$ 環式脂肪族である、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 13)

R^M が、存在しないか、 $-CH_2OH$ 、 $NHC(O)Me$ 、 Et 、 Me 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OMe$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、ハロ、 OH 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 NH_2 、 OMe 、 CH_2CN 、 $CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $CH_2CONHCH_3$ 、 $CONMe_2$ 、または CN から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

R^P が、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり、ここで、その中の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 15)

n が、1 ~ 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

n が、1 である、項目 15 に記載の化合物。

(項目 17)

R_1 が、場合によっては置換されている $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である、項目 17 に記載の化合物。

30

(項目 19)

R_1 が、 Me である、項目 17 に記載の化合物。

(項目 20)

R_1 が、 $-CN$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 21)

R_2 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 22)

R_2 が、水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 23)

R_3 および R'_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2 または 3 個の置換基で場合によっては置換されている 3、4、5 または 6 員シクロアルキルを形成する、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 24)

R_3 、 R'_3 、およびそれらが結合している炭素原子が、場合によっては置換されているシクロプロピルまたはシクロペンチル基を形成する、項目 23 に記載の化合物。

(項目 25)

R_3 、 R'_3 、およびそれらが結合している炭素原子が、シクロプロピルまたはシクロペンチル基を形成する、項目 23 に記載の化合物。

(項目 26)

R_3 、 R'_3 、およびそれらが結合している炭素原子が、シクロプロピル基を形成する

50

、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 7)

R_4 が、1、2 または 3 個の $-Z^C R_8$ で場合によっては置換されているフェニルであり、ここで、それぞれの Z^C が、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 C 1 ~ C 6 脂肪族鎖であり、 Z^C の 2 個以下の炭素単位が、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または NR^C によって置換されており；それぞれの R_8 が、独立して、 R^C 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；おおよびそれぞれの R^C が、独立して、水素、場合によっては置換されている C 1 ~ C 8 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールである、項目 1 に記載の化合物。

10

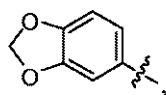
(項目 2 8)

$-Z^C R_8$ の 2 つの存在が、それらが結合している炭素と一緒にあって、O、NH、 NR^C および S から成る群より独立して選択される 3 個以下の環原子を有する 4 ~ 8 員飽和、部分飽和または芳香族環を形成する、項目 2 7 に記載の化合物。

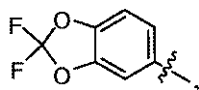
(項目 2 9)

R_4 が、

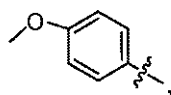
【化 2 1 1】



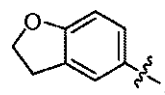
(a)



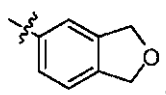
(b)



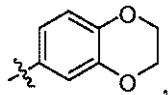
(c)



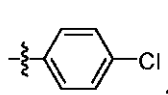
(d)



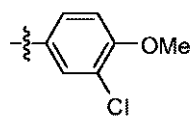
(e)



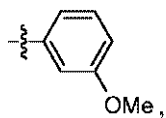
(f)



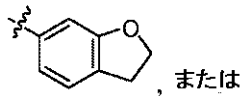
(g)



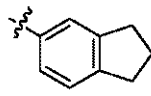
(h)



(i)



(j)



(k).

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 0)

R_4 が、(a) である、項目 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 1)

R_4 が、(b) である、項目 2 9 に記載の化合物。

40

(項目 3 2)

R_4 が、(c) である、項目 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 3)

R_4 が、(d) である、項目 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 4)

R_4 が、(e) である、項目 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 5)

R_4 が、(f) である、項目 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 6)

R_4 が、(g) である、項目 2 9 に記載の化合物。

50

(項目 37)

R_4 が、(h) である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 38)

R_4 が、(i) である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 39)

R_4 が、(j) である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 40)

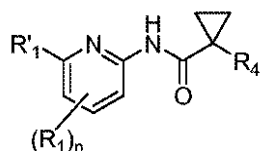
R_4 が、(k) である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 41)

式 I I を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

10

【化 2 1 2】



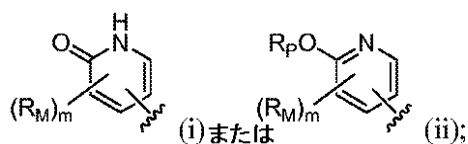
II

(式中、

R'_1 は、

20

【化 2 1 3】



から選択され；

n は、0～2 であり；

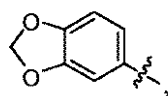
m は、0～4 であり；

R_1 は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または—CN であり；および

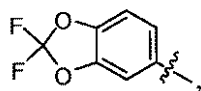
30

R_4 は、

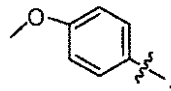
【化 2 1 4】



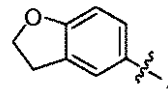
(a)



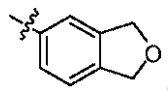
(b)



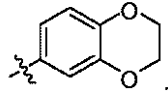
(c)



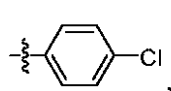
(d)



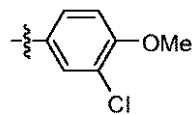
(e)



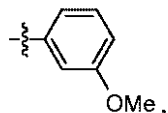
(f)



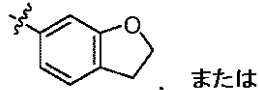
(g)



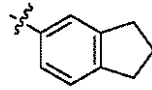
(h)



(i)



(j)



(k).

から選択される)。

(項目 42)

50

mが、0である、項目41に記載の化合物。

(項目43)

nが、1である、項目41に記載の化合物。

(項目44)

nが、2である、項目41に記載の化合物。

(項目45)

R₁が、H、メチル、エチル、i-プロピル、t-ブチル、-CN、F、またはC1から成る群より選択される、項目41に記載の化合物。

(項目46)

R₁が、メチルである、項目45に記載の化合物。

10

(項目47)

R₁が、C1である、項目45に記載の化合物。

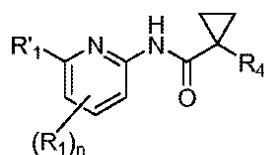
(項目48)

R₁が、-CNである、項目45に記載の化合物。

(項目49)

式IIAを有する、項目41に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化215】



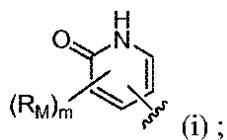
20

IIA

(式中、

R'₁は、

【化216】



30

であり；

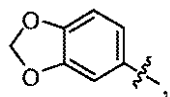
nは、0～2であり；

mは、0～4であり；

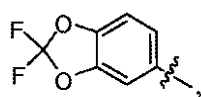
R₁は、C1～C6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

R₄は、

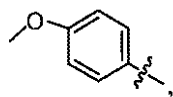
【化217】



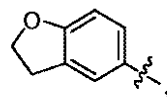
(a)



(b)



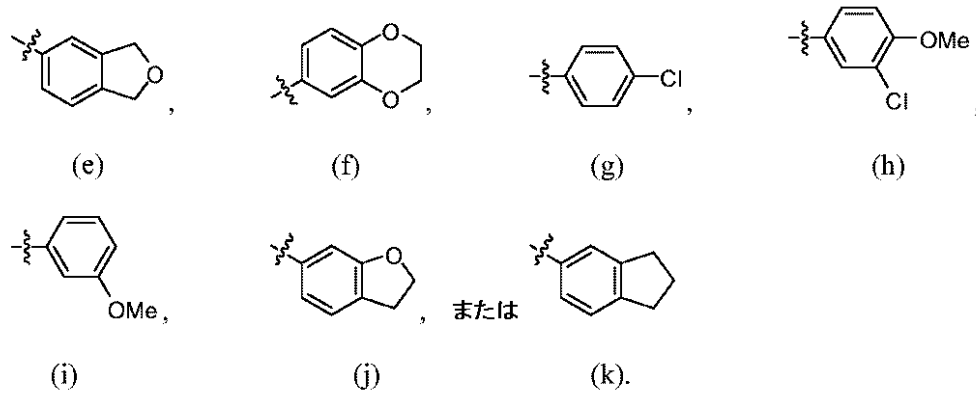
(c)



(d)

40

【化 2 1 8】



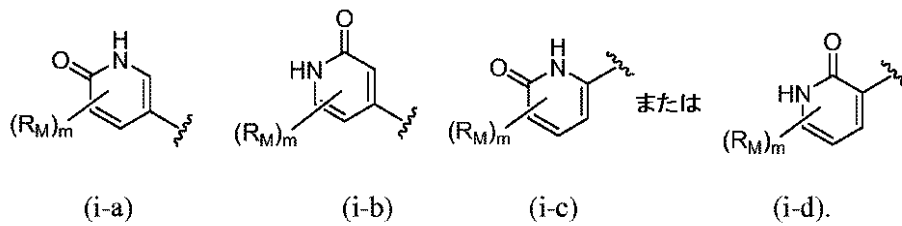
10

から選択される)。

(項目 5 0)

 R'_1 が、

【化 2 1 9】



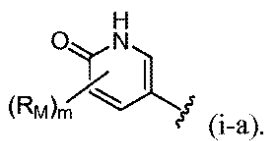
20

から選択される、項目 4 9 に記載の化合物。

(項目 5 1)

 R'_1 が、

【化 2 2 0】



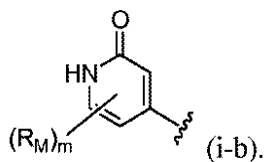
30

である、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 2)

 R'_1 が、

【化 2 2 1】



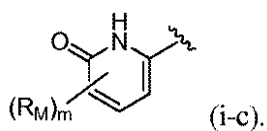
40

である、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 3)

 R'_1 が、

【化 2 2 2】



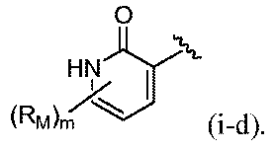
50

である、項目 50 に記載の化合物。

(項目 54)

R'_1 が、

【化 2 2 3】

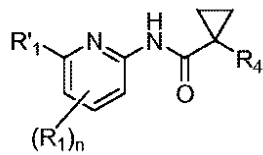


である、項目 50 に記載の化合物。

(項目 55)

式 I I B を有する、項目 41 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 2 4】

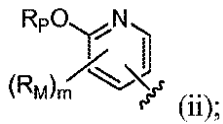


IIB

(式中、

R'_1 は、

【化 2 2 5】



であり；

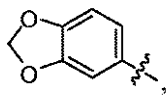
n は、1～2 であり；

m は、0～4 であり；

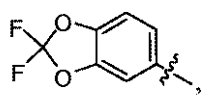
R_1 は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または-CN であり；および

R_4 は、

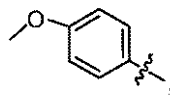
【化 2 2 6】



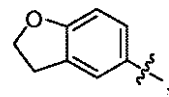
(a)



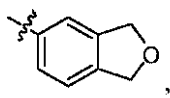
(b)



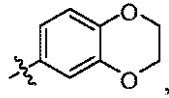
(c)



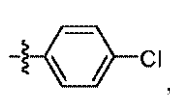
(d)



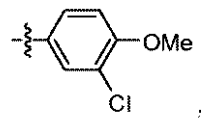
(e)



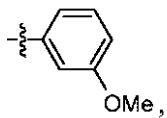
(f)



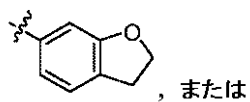
(g)



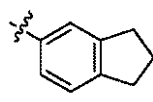
(h)



(i)



(j)



(k).

から選択される)。

(項目 56)

10

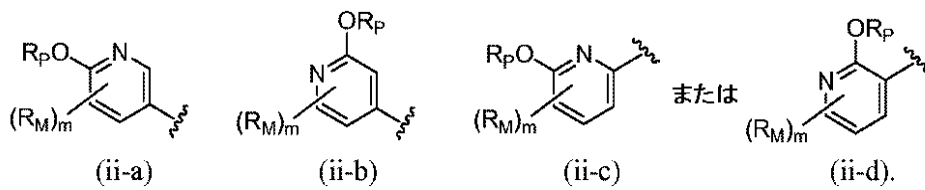
20

30

40

50

R'_{1} が、
【化 2 2 7】

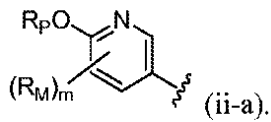


から選択される、項目 5 5 に記載の化合物。

(項目 5 7)

10

R'_{1} が、
【化 2 2 8】

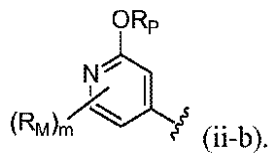


である、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 5 8)

R'_{1} が、
【化 2 2 9】

20

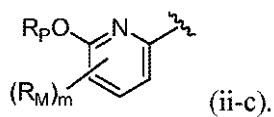


である、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 5 9)

R'_{1} が、
【化 2 3 0】

30

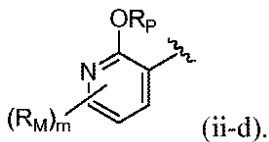


である、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 6 0)

R'_{1} が、
【化 2 3 1】

40

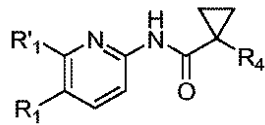


である、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 6 1)

式 I I I を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 3 2】

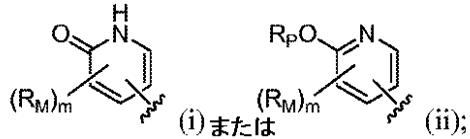


III

(式中、

 R'_{1} は、

【化 2 3 3】

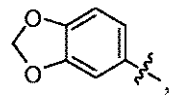


(i) または (ii);

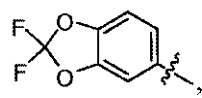
から選択され；

 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および R_4 は、

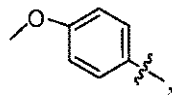
【化 2 3 4】



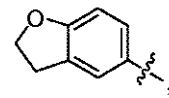
(a)



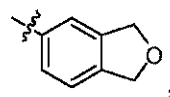
(b)



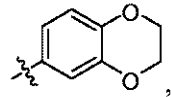
(c)



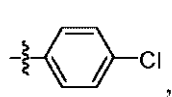
(d)



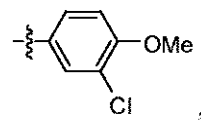
(e)



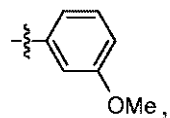
(f)



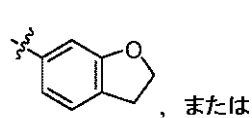
(g)



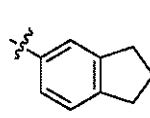
(h)



(i)



(j)



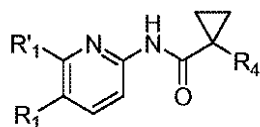
(k).

から選択される)。

(項目 6 2)

式 I I I A を有する、項目 6 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 3 5】



IIIA

(式中、

 R'_{1} は、

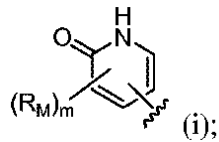
10

20

30

40

【化 2 3 6】



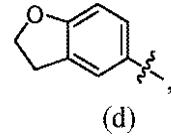
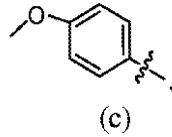
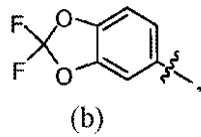
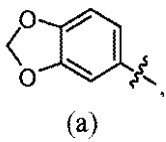
であり；

mは、0～4であり；

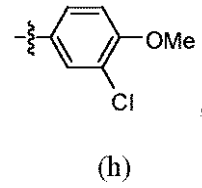
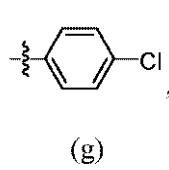
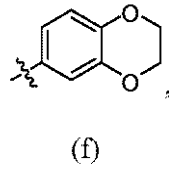
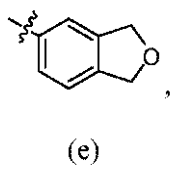
R₁は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または—C Nであり；およびR₄は、

10

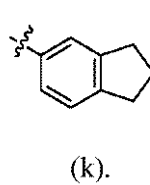
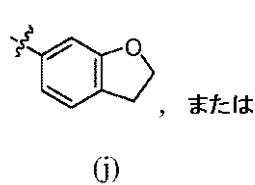
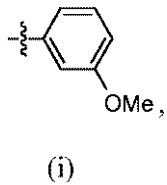
【化 2 3 7】



【化 2 3 8】



20



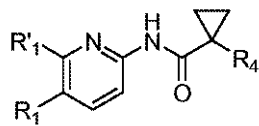
から選択される)。

(項目 6 3)

30

式 I I I Bを有する、項目 6 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 3 9】



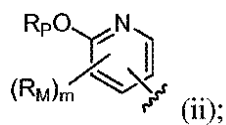
III B

(式中、

R'₁は、

40

【化 2 4 0】

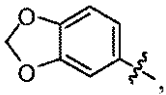


であり；

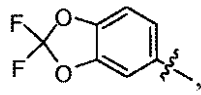
mは、0～4であり；

R₁は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または—C Nであり；およびR₄は、

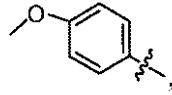
【化 2 4 1】



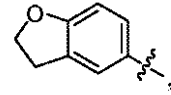
(a)



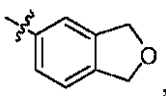
(b)



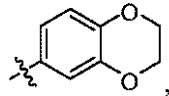
(c)



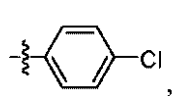
(d)



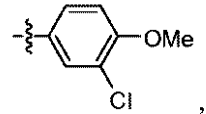
(e)



(f)



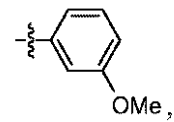
(g)



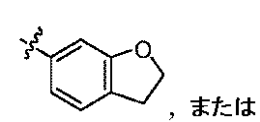
(h)

10

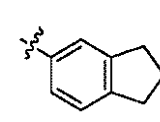
【化 2 4 2】



(i)



(j)



(k).

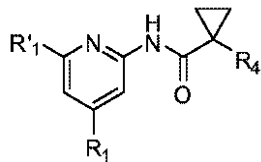
から選択される)。

20

(項目 6 4)

式 I Vを有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 4 3】



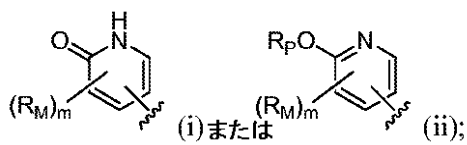
IV

30

(式中、

 R'_{1} は、

【化 2 4 4】



(i)または(ii);

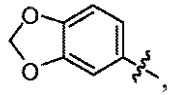
から選択され；

 m は、0 ～ 4 であり；

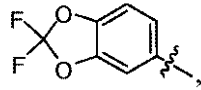
40

 R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -C N であり；および R_4 は、

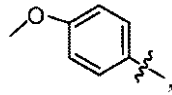
【化 2 4 5】



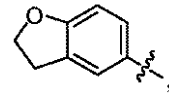
(a)



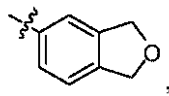
(b)



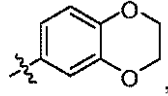
(c)



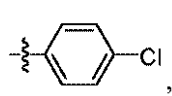
(d)



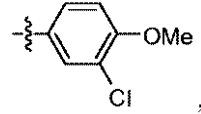
(e)



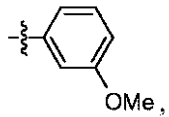
(f)



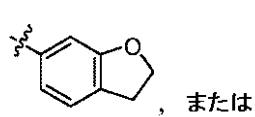
(g)



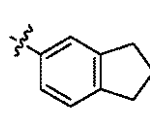
(h)



(i)



(j)



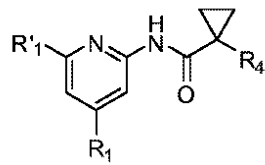
(k).

から選択される)。

(項目 6 5)

式 I V A を有する、項目 6 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 4 6】

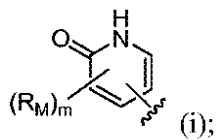


I V A

(式中、

 R'_1 は、

【化 2 4 7】



であり；

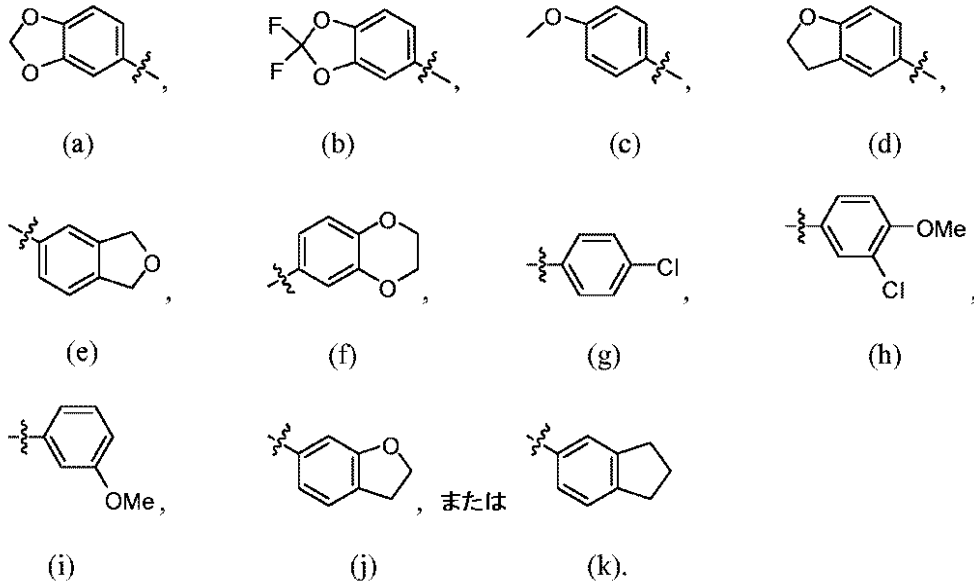
 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または - C N であり；および R_4 は、

10

20

30

【化 2 4 8】



10

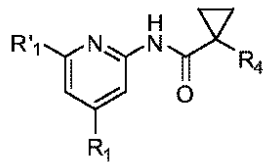
から選択される)。

(項目 6 6)

式 I V B を有する、項目 6 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

20

【化 2 4 9】

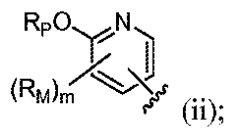


IVB

(式中、

 R'_{1} は、

【化 2 5 0】

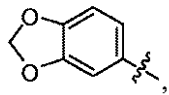


30

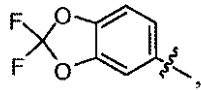
であり；

 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および R_4 は、

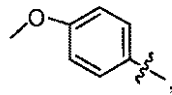
【化 2 5 1】



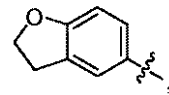
(a)



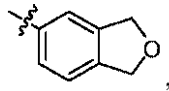
(b)



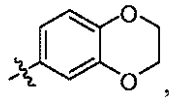
(c)



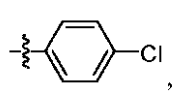
(d)



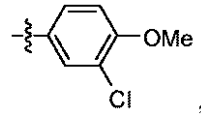
(e)



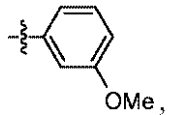
(f)



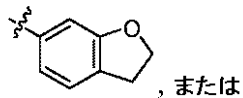
(g)



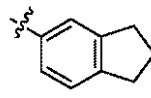
(h)



(i)



(j)



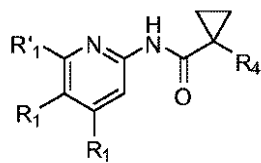
(k).

から選択される)。

(項目 6 7)

式 V を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 5 2】

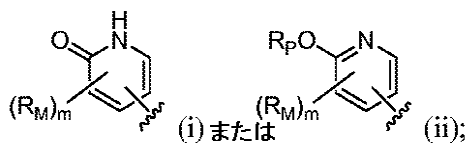


V

(式中、

R_1' は、

【化 2 5 3】



(i) または

(ii);

から選択され；

m は、0 ～ 4 であり；

R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および

R_4 は、

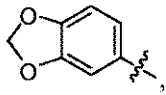
10

20

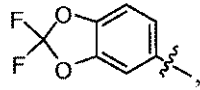
30

40

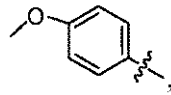
【化 2 5 4】



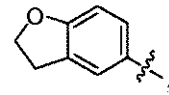
(a)



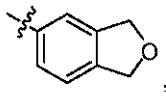
(b)



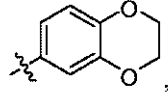
(c)



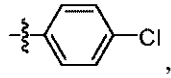
(d)



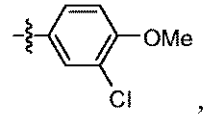
(e)



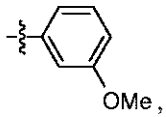
(f)



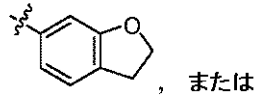
(g)



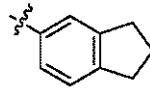
(h)



(i)



(j)



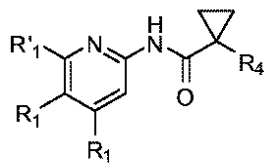
(k).

から選択される)。

(項目 6 8)

式 VA を有する、項目 6 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 5 5】

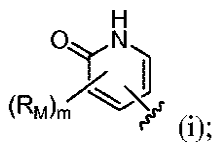


VA

(式中、

 R'_1 は、

【化 2 5 6】



(i);

であり；

 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および R_4 は、

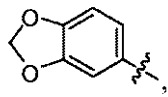
10

20

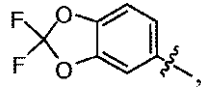
30

40

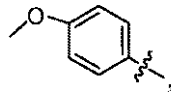
【化 2 5 7】



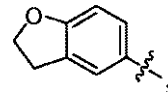
(a)



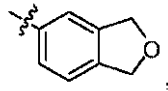
(b)



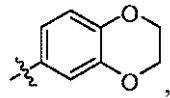
(c)



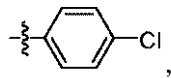
(d)



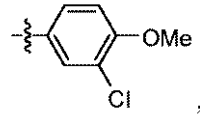
(e)



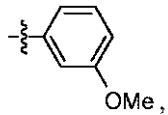
(f)



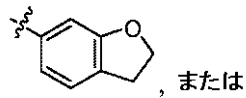
(g)



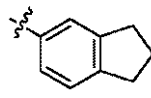
(h)



(i)



(j)



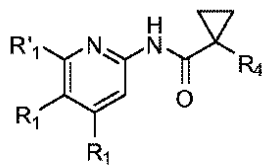
(k).

から選択される)。

(項目 6 9)

式 V B を有する、項目 6 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 5 8】

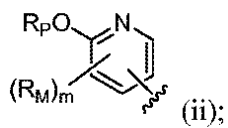


VB

(式中、

 R'_1 は、

【化 2 5 9】



(ii);

であり；

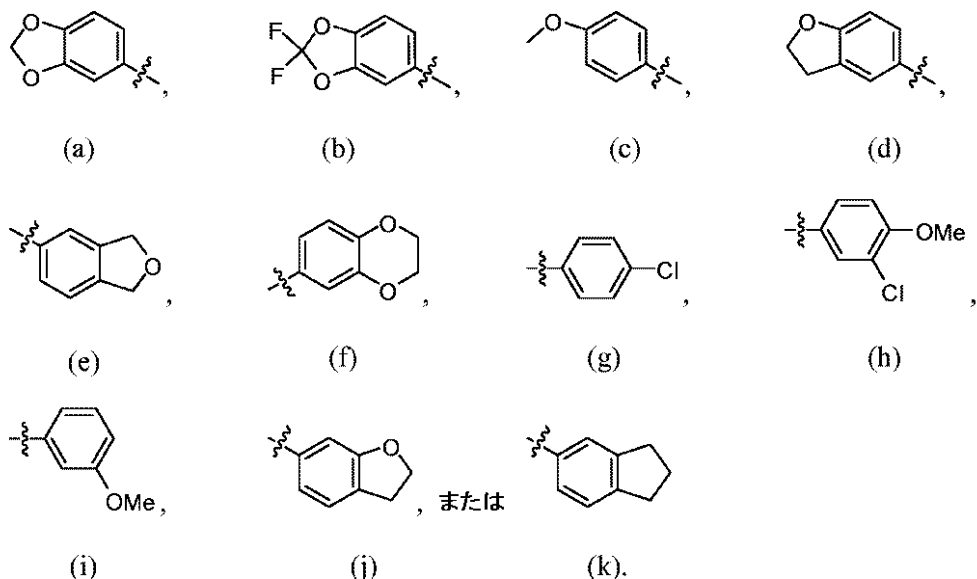
 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および R_4 は、

10

20

30

【化 2 6 0】



10

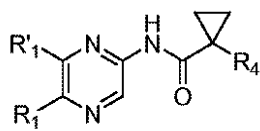
から選択される)。

(項目 7 0)

式 V I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：

20

【化 2 6 1】

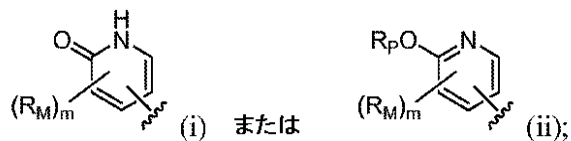


VI

(式中、

それぞれの R'_1 は、

【化 2 6 2】



30

であり、

 m は、0 ~ 4 であり；

R_p は、場合によっては置換されている C 1 ~ C 6 脂肪族であり、ここで、その中の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

40

R_M は、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、ここで、それぞれの Z^M は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 C 1 ~ C 6 脂肪族鎖であり、 Z^M の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_{11} は、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；

R^N は、独立して、水素、場合によっては置換されている C 1 ~ C 8 脂肪族基、場合に

50

よって置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであり；

R_1 は、場合によっては置換されている $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、場合によっては置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、場合によっては置換されている $C_3 \sim C_{10}$ 環式脂肪族、 $-CN$ 、ハロ、またはヒドロキシであり；

R_2 は、水素、または場合によっては置換されている $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

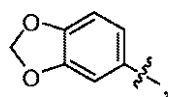
R_3 および R'_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、場合によっては置換されている $C_3 \sim C_7$ 環式脂肪族または場合によっては置換されている複素環式脂肪族を形成し；

R_4 は、場合によっては置換されているアリールであり；および n は、 $0 \sim 3$ である）。

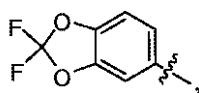
(項目 7 1)

R_4 が、

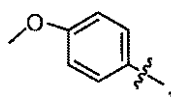
【化 2 6 3】



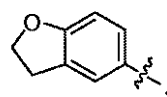
(a)



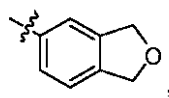
(b)



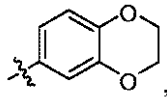
(c)



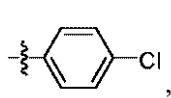
(d)



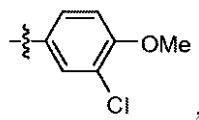
(e)



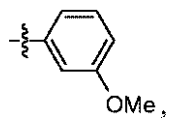
(f)



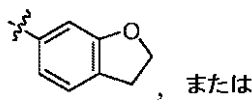
(g)



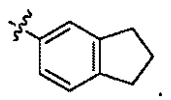
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 2)

R_4 が、(b) である、項目 7 1 に記載の化合物。

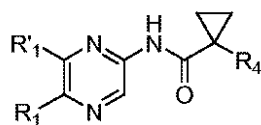
(項目 7 3)

R_1 が、メチルである、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 4)

式 V I A を有する、項目 7 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 6 4】



VIA

(式中、

R'_1 は、

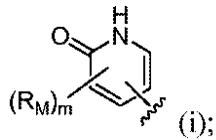
10

20

30

40

【化 2 6 5】

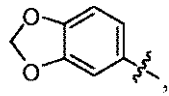


であり；

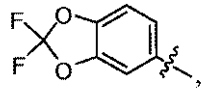
mは、0～4であり；

R₁は、C 1～C 6 脂肪族、ハロ、または－C Nであり；およびR₄は、

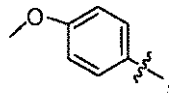
【化 2 6 6】



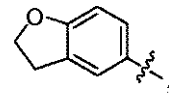
(a)



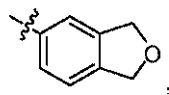
(b)



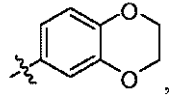
(c)



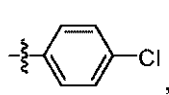
(d)



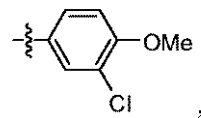
(e)



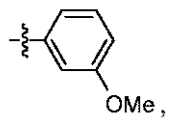
(f)



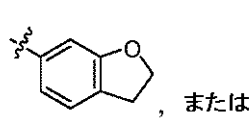
(g)



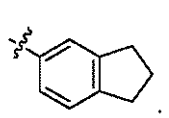
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される）。

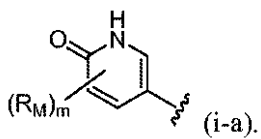
(項目 7 5)

R₁が、メチルである、項目 7 4 に記載の化合物。

(項目 7 6)

R'₁が、

【化 2 6 7】

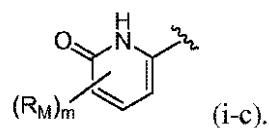


である、項目 7 4 に記載の化合物。

(項目 7 7)

R'₁が、

【化 2 6 8】



である、項目 7 4 に記載の化合物。

(項目 7 8)

式 V I B を有する、項目 7 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

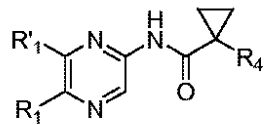
10

20

30

40

【化 2 6 9】

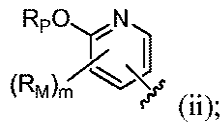


VIB

(式中、

 R_1 は、

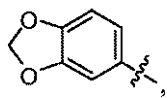
【化 2 7 0】



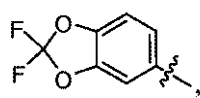
であり；

 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ C 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および R_4 は、

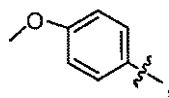
【化 2 7 1】



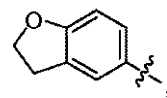
(a)



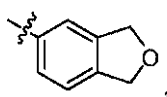
(b)



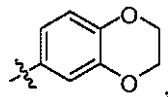
(c)



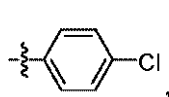
(d)



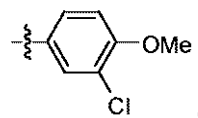
(e)



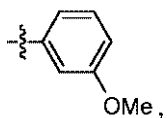
(f)



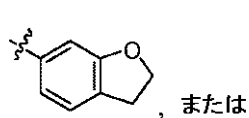
(g)



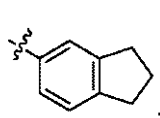
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

(項目 7 9)

 R_1 が、メチルである、項目 7 8 に記載の化合物。

(項目 8 0)

表 1 から選択される化合物。

(項目 8 1)

(i) 項目 1 または 7 0 に記載の化合物；および

(ii) 薬学的に許容される担体

を含む医薬組成物。

(項目 8 2)

粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染薬、抗炎症薬、CFTRモジュレーター、または栄養薬をさらに含む、項目 8 1 に記載の組成物。

(項目 8 3)

CFTR活性を調節する方法であって、前記CFTRと項目 1 または 7 0 に記載の化合物とを接触させる工程を含む方法。

10

20

30

40

50

(項目 84)

患者における疾患を治療するまたは該疾患の重症度を低下させる方法であって、前記患者に項目 1 または 70 に記載の化合物の有効量を投与する工程を含み、前記疾病が、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・繊維素溶解不全（例えばプロテイン C 欠乏症）、1 型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全（例えば家族性高コレステロール血症）、1 型カイロミクロン血症、無 β -リポタンパク血症、リソソーム蓄積症（例えば、I-細胞病／偽性ハーラー）、ムコ多糖症、サンドホフ／テイ・サックス、クリグラー・ナージャ I 型、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、多糖症 CDG1 型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT 欠損症、尿崩症 (DI)、ニューロフィジアル (neurophyseal) DI、神経性 (neprogenic) DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患（例えばハンチントン）、脊髄小脳失調症 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状脳症（例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパクプロセッシング異常に起因））、ファブリ病、シュトロイスラー・シェインカー症候群、COPD、ドライアイ疾患、またはシェーグレン病から選択される方法。

10

(項目 85)

生物学的サンプルにおける CFTR またはそのフラグメントの活性をインビトロまたはインビボで測定する際に使用するためのキットであって、

(i) 項目 1 または 70 に記載の化合物を含む組成物；および

(ii) a) 前記組成物と生物学的サンプルを接触させること；

b) 前記 CFTR またはそのフラグメントの活性を測定すること
についての説示を含むキット。

20

(項目 86)

a) 追加の組成物と前記生物学的サンプルを接触させること；

b) 前記追加の化合物の存在下での前記 CFTR またはそのフラグメントの活性を測定すること；および

c) 前記追加の化合物の存在下での前記 CFTR の活性と、項目 1 または 70 に記載の化合物の存在下での前記 CFTR の活性とを比較すること
についての説示をさらに含む、項目 85 に記載のキット。

30

【発明を実施するための形態】

【0028】

定義

本明細書において用いる場合、別の指示がない限り、以下の定義を適用するものとする。

【0029】

本明細書において用いる場合の用語「ABC-トランスポーター」は、ABC-トランスポータータンパク質、または少なくとも 1 つの結合ドメインを有するそのフラグメントを意味し、この場合、前記タンパク質またはそのフラグメントは、インビトロまたはインビボで存在する。本明細書において用いる場合の用語「結合ドメイン」は、モジュレーターに結合することができる ABC-トランスポーター上のドメインを意味する。例えば、Hwang, T. C. ら, J. Gen. Physiol. (1998): 111 (3), 477-90 参照。

40

【0030】

本明細書において用いる場合の用語「CFTR」は、 $\Delta F508$ CFTR および G551D CFTR をはじめとする、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子または調節因子活動が可能なその突然変異体を意味するがこれらに限定されない (CFTR 突然変

50

異体については、例えば、<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>を参照のこと）。

【0031】

本明細書において用いる場合の用語「修飾する」は、例えば活性を、測定可能な量、増加させることまたは減少させることを意味する。ABCトランスポーター、例えばCFTRアニオンチャネル、の活性を増加させることによってABCトランスポーター活性、例えばCFTR活性、を修飾する化合物をアゴニストと呼ぶ。ABCトランスポーター、例えばCFTRアニオンチャネル、の活性を減少させることによってABCトランスポーター活性、例えばCFTR活性、を修飾する化合物をアンタゴニストと呼ぶ。アゴニストは、CFTRアニオンチャネルなどのABCトランスポーターと相互作用して、その受容体の内因性リガンド結合に応答して細胞内シグナルを伝達する能力を増大させる。アンタゴニストは、CFTRなどのABCトランスポーターと相互作用し、その受容体上の結合部位（単数または複数）で内因性リガンド（単数もしくは複数）または基質（単数もしくは複数）と競合して、その受容体が内因性リガンド結合に応答して細胞内シグナルを伝達する能力を減少させる。

10

【0032】

「ABCトランスポーター媒介疾患を治療することまたは該疾患の重症度を低下させること」は、ABCトランスポーターおよび／またはCFTR活性に直接起因する疾患の治療と、ABCトランスポーターおよび／またはCFTRアニオンチャネル活性に直接起因しない疾患の症状の緩和の両方を指す。その症状がABCトランスポーターおよび／またはCFTR活性による影響を受け得る疾患の例としては、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・線溶不全、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全、例えば家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無βーリポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えば、Iー細胞病／偽性ハーラー、ムコ多糖症、サンドホフ／テイ・サックス、クリグラー・ナージャII型、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、多糖症CDG1型、遺伝性肺気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症（DI）、Neurophyseal DI、神経性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患、例えばハンチントン、脊髄小脳失調症I型、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状能症、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリ病、シュトロイスラー・シェインカー症候群、COPD、ドライアイ疾患、またはシェーグレン病が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0033】

本発明のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って同定される。加えて、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらの全内容が参照により本明細書に援用されている。

40

【0034】

本発明のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って同定される。加えて、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらの全内容が参照により本明細書に援用されている。

50

ell, University Science Books, Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

【0035】

本明細書において用いる場合の用語「脂肪族」は、用語アルキル、アルケニル、アルキニルを包含し、これらのそれぞれが、下に示すように場合によっては置換されている。

【0036】

本明細書において用いる場合の用語「アルキル」基は、1～8（例えば、1～6または1～4）個の炭素原子を含有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直鎖である場合もあり、分岐している場合もある。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘプチル、または2-エチルヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ以上の置換基、例えば、ハロ、環式脂肪族〔例えば、シクロアルキルもしくはシクロアルケニル〕、複素環式脂肪族〔例えば、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルケニル〕、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル、（環式脂肪族）カルボニル、もしくは（複素環式脂肪族）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ、環式脂肪族アミノ、もしくは複素環式脂肪族アミノ〕、スルホニル〔例えば、脂肪族スルホニル〕、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、環式脂肪族オキシ、複素環式脂肪族オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシで置換されていることがある（すなわち、場合によっては置換されている）。限定ではないが、置換アルキルの一部の例としては、カルボキシアルキル（例えば、HOOC-アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、およびアルキルカルボニルオキシアルキル）、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、（アルコキシアリール）アルキル、（スルホニルアミノ）アルキル（例えば、（アルキルスルホニルアミノ）アルキル）、アミノアルキル、アミドアルキル、（環式脂肪族）アルキル、シアノアルキル、またはハロアルキルが挙げられる。

【0037】

本明細書において用いる場合、「アルケニル」基は、2～8（例えば、2～6または2～4）個の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を含有する脂肪族炭素基を指す。アルキル基と同様に、アルケニル基は、直鎖である場合もあり、分岐している場合もある。アルケニル基の例としては、アリル、イソプレニル、2-ブテニル、および2-ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は、1つ以上の置換基、例えば、ハロ、環式脂肪族、複素環式脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（環式脂肪族）カルボニルまたは（複素環式脂肪族）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アシル〔例えば、脂肪族カルボニル、環式脂肪族カルボニル、アリールカルボニル、複素環式脂肪族カルボニルまたはヘテロアリールカルボニル〕、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、もしくはヘテロアリールアミノカルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ、もしくは

は脂肪族スルホニルアミノ」、スルホニル〔例えば、アルキルスルホニル、環式脂肪族スルホニル、もしくはアリアルスルホニル〕、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、環式脂肪族オキシ、複素環式脂肪族オキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリアルアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシで場合によっては置換されていることがある。

【0038】

本明細書において用いる場合、「アルキニル」基は、2～8（例えば、2～6または2～4）個の炭素原子および少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族炭素基を指す。アルキニル基は、直鎖である場合もあり、分岐している場合もある。アルキニル基の例としては、プロパルギルおよびブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は、1つ以上の置換基、例えば、アロイル、ヘテロアロイル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アラルキルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、スルファニル〔例えば、脂肪族スルファニルもしくは環式脂肪族スルファニル〕、スルフィニル〔例えば、脂肪族スルフィニルもしくは環式脂肪族スルフィニル〕、スルホニル〔例えば、脂肪族スルホニル、脂肪族アミノスルホニル、もしくは環式脂肪族スルホニル〕、アミド〔例えば、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリアルアミノカルボニル、アリアルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノもしくはヘテロアリアルアミノカルボニル〕、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、環式脂肪族、複素環式脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、アシル〔例えば、（環式脂肪族）カルボニルもしくは（複素環式脂肪族）カルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ〕、スルホキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、（環式脂肪族）オキシ、（複素環式脂肪族）オキシ、または（ヘテロアリアル）アルコキシで場合によっては置換されていることがある。

【0039】

本明細書において用いる場合、「アミド」は、〔アミノカルボニル〕と「カルボニルアミノ」の両方を包含する。単独でまたは別の基を伴って用いられる場合のこれらの用語は、末端に用いられているときには $N(R^X R^Y) - C(O) -$ または $R^Y C(O) - N(R^X) -$ および内部に用いられているときには $-C(O) - N(R^X) -$ または $-N(R^X) - C(O) -$ のようなアミド基を指し、これらの式中の R^X および R^Y は、下で定義するとおりである。アミド基の例としては、アルキルアミド（例えば、アルキルカルボニルアミノもしくはアルキルカルボニルアミノ）、（複素環式脂肪族）アミド、（ヘテロアラルキル）アミド、（ヘテロアリアル）アミド、（ヘテロシクロアルキル）アルキルアミド、アリアルアミド、アラルキルアミド、（シクロアルキル）アルキルアミド、またはシクロアルキルアミドが挙げられる。

【0040】

本明細書において用いる場合、「アミノ」基は、 $-NR^X R^Y$ を指し、式中の R^X および R^Y のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、環式脂肪族、（環式脂肪族）脂肪族、アリアル、芳香脂肪族、複素環式脂肪族、（複素環式脂肪族）脂肪族、ヘテロアリアル、カルボキシ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、（脂肪族）カルボニル、（環式脂肪族）カルボニル、（（環式脂肪族）脂肪族）カルボニル、アリアルカルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（複素環式脂肪族）カルボニル、（（複素環式脂肪族）脂肪族）カルボニル、（ヘテロアリアル）カルボニル、または（複素芳香脂肪族）カルボニルであり、これらのそれぞれは、本明細書において定義しており、また場合によっては置換されている。アミノ基の例としては、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアリアルア

ミノが挙げられる。用語「アミノ」が、末端基（例えば、アルキルカルボニルアミノ）でないとき、それは、 $-NR^X-$ によって表される。 R^X は、上で定義したのと同じ意味を有する。

【0041】

本明細書において用いる場合、単独で用いる、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリアルオキシアルキル」の場合のようにより大きな部分の一部として用いられる「アリアル」基は、単環式（例えば、フェニル）；二環式（例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロインデニル）；および三環式（例えば、フルオレニル、テトラヒドロフルオレニル、またはテトラヒドロアントラセニル、アントラセニル）環構造を指し、この場合、前記単環式環構造は芳香族であり、または二環式もしくは三環式環構造内の環の少なくとも1つは芳香族である。二環式および三環式環構造としては、ベンゾ縮合2～3員炭素環が挙げられる。例えば、ベンゾ縮合基としては、2つ以上の $C_4 \sim 8$ 炭素環式部分と縮合しているフェニルが挙げられる。アリアルは、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル〕；環式脂肪族；（環式脂肪族）脂肪族；複素環式脂肪族；（複素環式脂肪族）脂肪族；アリアル；ヘテロアリアル；アルコキシ；（環式脂肪族）オキシ；（複素環式脂肪族）オキシ；アリアルオキシ；ヘテロアリアルオキシ；（芳香脂肪族）オキシ；（複素芳香脂肪族）オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ（ベンゾ縮合二環式もしくは三環式アリアルの非芳香族炭素環上のもの）；ニトロ；カルボキシ；アミド；アシル〔例えば、脂肪族カルボニル；（環式脂肪族）カルボニル；（（環式脂肪族）脂肪族）カルボニル；（芳香脂肪族）カルボニル；（複素環式脂肪族）カルボニル；（（複素環式脂肪族）脂肪族）カルボニル；もしくは（複素芳香脂肪族）カルボニル〕；スルホニル〔例えば、脂肪族スルホニルもしくはアミノスルホニル〕；スルフィニル〔例えば、脂肪族スルフィニルもしくは環式脂肪族スルフィニル〕；スルファニル〔例えば、脂肪族スルファニル〕；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホニル；ウレア；チオウレア；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイルをはじめとする1つ以上の置換基で場合によっては置換されている。あるいは、アリアルは、非置換である場合もある。

【0042】

置換アリアルの非限定的な例としては、ハロアリアル〔例えば、モノー、ジ（例えば、p, m-ジハロアリアル）、および（トリハロ）アリアル〕；（カルボキシ）アリアル〔例えば、（アルコキシカルボニル）アリアル、（（アラルキル）カルボニルオキシ）アリアル、および（アルコキシカルボニル）アリアル〕；（アミド）アリアル〔例えば、（アミノカルボニル）アリアル、（（（アルキルアミノ）アルキル）アミノカルボニル）アリアル、（アルキルカルボニル）アミノアリアル、（アリアルアミノカルボニル）アリアル、および（（ヘテロアリアル）アミノ）カルボニル）アリアル〕；アミノアリアル〔例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）アリアルもしくは（（ジアルキル）アミノ）アリアル〕；（シアノアルキル）アリアル；（アルコキシ）アリアル；（スルファモイル）アリアル〔例えば、（アミノスルホニル）アリアル〕；（アルキルスルホニル）アリアル；（シアノ）アリアル；（ヒドロキシアルキル）アリアル；（（アルコキシ）アルキル）アリアル；（ヒドロキシ）アリアル、（（カルボキシ）アルキル）アリアル；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）アリアル；（ニトロアルキル）アリアル；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）アリアル；（（複素環式脂肪族）カルボニル）アリアル；（（アルキルスルホニル）アルキル）アリアル；（シアノアルキル）アリアル；（ヒドロキシアルキル）アリアル；（アルキルカルボニル）アリアル；アルキルアリアル；（トリハロアルキル）アリアル；p-アミノ-m-アルコキシカルボニルアリアル；p-アミノ-m-シアノアリアル；p-ハロ-m-アミノアリアル；または（m-（複素環式脂肪族）-o-（アルキル））アリアルが挙げられる。

【0043】

本明細書において用いる場合、「芳香脂肪族」、例えば「アラルキル」基は、アリアル基で置換されている脂肪族基（例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキル基）を指す。「脂肪族」、「ア

ルキル」および「アリール」は、本明細書の中で定義する。アラルキル基などの芳香脂肪族の例は、ベンジルである。

【0044】

本明細書において用いる場合、「アラルキル」基は、アリール基で置換されているアルキル基（例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキル基）を指す。「アルキル」と「アリール」は、両方とも、上で定義した。アラルキル基の例は、ベンジルである。アラルキルは、1つ以上の置換基、例えば、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルもしくはハロアルキル、例えばトリフルオロメチル、を含む）〕、環式脂肪族〔例えば、シクロアルキルもしくはシクロアルケニル〕、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミド、〔例えば、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、もしくはヘテロアラルキルカルボニルアミノ〕、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルで場合によっては置換されている。

【0045】

本明細書において用いる場合、「二環式環構造」は、2つの環を構成する8～12（例えば、9、10または11）員構造を包含し、この場合の2つの環は、少なくとも1個の原子を共同で（例えば、2個の原子を共同で）有する。二環式環構造としては、二環式脂肪族（例えば、ビスシクロアルキルもしくはビスシクロアルケニル）、二環式複素脂肪族、二環式アリール、および二環式ヘテロアリールが挙げられる。

【0046】

本明細書において用いる場合、「環式脂肪族」基は、「シクロアルキル」基および「シクロアルケニル」基を包含し、これらのそれぞれが、下に示すように場合によっては置換されている。

【0047】

本明細書において用いる場合、「シクロアルキル」基は、3～10（例えば、5～10）個の炭素原子の飽和炭素環式単環式または二環式（縮合または架橋）環を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、クビル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、ビスシクロ〔3. 2. 1〕オクチル、ビスシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、ビスシクロ〔3. 3. 1〕ノニル、ビスシクロ〔3. 3. 2〕デシル、ビスシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、アダマンチル、アザシクロアルキル、または（（アミノカルボニル）シクロアルキル）シクロアルキルが挙げられる。「シクロアルケニル」基は、本明細書において用いる場合、1つ以上の二重結合を有する、3～10（例えば、4～8）個の炭素原子の非芳香族炭素環を指す。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、1, 4-シクロヘキサジーンエニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ヘキサヒドロインデニル、オクタヒドロナフチル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、ビスシクロ〔2. 2. 2〕オクテニル、またはビスシクロ〔3. 3. 1〕ノネニルが挙げられる。シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は、1つ以上の置換基、例えば、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル〕、環式脂肪族、（環式脂肪族）脂肪族、複素環式脂肪族、（複素環式脂肪族）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（環式脂肪族）オキシ、（複素環式脂肪族）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（複素芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイ

ル、アミノ、アミド〔例えば、(脂肪族)カルボニルアミノ、(環式脂肪族)カルボニルアミノ、((環式脂肪族)脂肪族)カルボニルアミノ、(アリール)カルボニルアミノ、(芳香脂肪族)カルボニルアミノ、(複素環式脂肪族)カルボニルアミノ、((複素環式脂肪族)脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロアリール)カルボニルアミノ、もしくは(複素芳香脂肪族)カルボニルアミノ〕、ニトロ、カルボキシ〔例えば、 $\text{HOO}-$ 、アルコキシカルボニル、もしくはアルキルカルボニルオキシ〕、アシル〔例えば、(環式脂肪族)カルボニル、((環式脂肪族)脂肪族)カルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(複素環式脂肪族)カルボニル、((複素環式脂肪族)脂肪族)カルボニル、もしくは(複素芳香脂肪族)カルボニル〕、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル〔例えば、アルキルスルホニルおよびアリールスルホニル〕、スルフィニル〔例えば、アルキルスルフィニル〕、スルファニル〔例えば、アルキルスルファニル〕、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合によっては置換されていることがある。

【0048】

本明細書において用いる場合、「環式部分」は、環式脂肪族、複素環式脂肪族、アリール、またはヘテロアリールを包含し、これらのそれぞれは、前に定義した。

【0049】

本明細書において用いる場合の用語「複素環式脂肪族」は、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルケニル基を包含し、これらのそれぞれは、下に示すように場合によっては置換されている。

【0050】

本明細書において用いる場合、「ヘテロシクロアルキル」基は、環原子の1個以上がヘテロ原子(例えば、N、O、Sまたはそれらの組み合わせ)である、3～10員単環式または二環式(縮合または架橋)(例えば、5から10員単環式または二環式)飽和環構造を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、1,4-ジオキサニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサニル、オキサゾリジル、イソオキサゾリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、オクタヒドロベンゾフリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロチオクロメニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロピリンジニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ〔b〕チオフエニル、2-オキサビシクロ〔2.2.2〕オクチル、1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクチル、3-アザビシクロ〔3.2.1〕オクチル、および2,6-ジオキサトリシクロ〔3.3.1.0^{3,7}〕ノニルが挙げられる。単環式ヘテロシクロアルキル基は、テトラヒドロイソキノリンなどのフェニル部分と縮合している場合がある。「ヘテロシクロアルケニル」基は、本明細書において用いる場合、1つ以上の二重結合を有し、環原子の1つ以上がヘテロ原子(例えば、N、OまたはS)である、単環式または二環式(例えば、5から10員単環式または二環式)非芳香族環構造を指す。単環式および二環式複素脂肪族は、標準的な化学命名法に従って番号付けしている。

【0051】

ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基は、1つ以上の置換基、例えば、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル〕、環式脂肪族、(環式脂肪族)脂肪族、複素環式脂肪族、(複素環式脂肪族)脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、(環式脂肪族)オキシ、(複素環式脂肪族)オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(芳香脂肪族)オキシ、(複素芳香脂肪族)オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド〔例えば、(脂肪族)カルボニルアミノ、(環式脂肪族)カルボニルアミノ、((環式脂肪族)脂肪族)カルボニルアミノ、(アリール)カルボニルアミノ、(芳香脂肪族)カルボニルアミノ、(複素環式脂肪族)カルボニルアミノ、((複素環式脂肪族)脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロアリール)カルボニルアミノ、もしくは(複素芳香脂肪族)カルボニルアミノ〕、ニトロ、カルボキシ〔例えば、 $\text{HOO}-$ 、アルコキシカルボニル、もしくはアルキルカルボニルオキシ〕、アシル〔例えば、

(環式脂肪族)カルボニル、((環式脂肪族)脂肪族)カルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(複素環式脂肪族)カルボニル、((複素環式脂肪族)脂肪族)カルボニル、もしくは(複素芳香脂肪族)カルボニル]、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル[例えば、アルキルスルホニルもしくはアリールスルホニル]、スルフィニル[例えば、アルキルスルフィニル]、スルファニル[例えば、アルキルスルファニル]、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合によっては置換されていることがある。

【0052】

「ヘテロアリール」基は、本明細書において用いる場合、4から15個の環原子を有する単環式、二環式または三環式環構造であり、この場合、前記環原子の1個以上はヘテロ原子(例えば、N、O、Sまたはそれらの組み合わせ)であり、ならびに前記単環式環構造は芳香族であり、または前記二環式もしくは三環式環構造内の環の少なくとも1つは芳香族である。ヘテロアリール基としては、2から3個の環を有するベンゾ縮合環構造が挙げられる。例えば、ベンゾ縮合基としては、1個または2個の4から8員複素環式脂肪族部分(例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、またはイソキノリニル)と縮合しているベンゾが挙げられる。ヘテロアリールの一部の例は、アゼチジニル、ピリジル、1H-インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサントレン、チオキサントレン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ[1,3]ジオキサール、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シンノニル、キノリル、キナゾリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、イソキノリル、4H-キノリジル、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾリル、または1,8-ナフチリジルである。

【0053】

限定ではないが、単環式ヘテロアリールとしては、フリル、チオフェニル、2H-ピロリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、2H-ピラニル、4-H-ピラニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラゾリル、ピラジル、または1,3,5-トリアジルが挙げられる。単環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法に従って番号付けしている。

【0054】

限定ではないが、二環式ヘテロアリールとしては、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダジル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、1,8-ナフチリジル、またはプテリジルが挙げられる。二環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法に従って番号付けしている。

【0055】

ヘテロアリールは、1つ以上の置換基、例えば、脂肪族[例えば、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル]；環式脂肪族；(環式脂肪族)脂肪族；複素環式脂肪族；(複素環式脂肪族)脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；(環式脂肪族)オキシ；(複素環式脂肪族)オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；(芳香脂肪族)オキシ；(複素芳香脂肪族)オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ(二環式もしくは三環式ヘテロアリールの非芳香族炭素環または複素環上のもの)；カルボキシ；アミド；アシル[例えば、脂肪族カルボニル；(環式脂肪族)カルボニル；((環式脂肪族)脂肪族)カルボニル；(芳香脂肪族)カルボニル；(複素環式脂肪族)カルボニル；((複素環式脂肪族)脂肪族)カルボニル；もしくは(複素環式脂肪族)カルボニル]；スルホニル[例えば、脂肪族スルホニルもしくはアミノスルホニル]；スルフィニル[例

えば、脂肪族スルフィニル」、スルファニル〔例えば、脂肪族スルファニル〕；ニトロ；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；ウレア；チオウレア；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイルで場合によっては置換されている。あるいは、ヘテロアリールは、非置換である場合もある。

【0056】

置換ヘテロアリールの非限定的な例としては、（ハロ）ヘテロアリール〔例えば、モノーおよびジ（ハロ）ヘテロアリール〕；（カルボキシ）ヘテロアリール〔例えば、（アルコキシカルボニル）ヘテロアリール〕；シアノヘテロアリール；アミノヘテロアリール〔例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）ヘテロアリールおよび（（ジアルキル）アミノ）ヘテロアリール〕；（アミド）ヘテロアリール〔例えば、アミノカルボニルヘテロアリール、（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール、（（（アルキル）アミノ）アルキル）アミノカルボニル）ヘテロアリール、（（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）ヘテロアリール、（（複素環式脂肪族）カルボニル）ヘテロアリール、および（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール〕；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシ）ヘテロアリール；（スルファモイル）ヘテロアリール〔例えば、（アミノスルホニル）ヘテロアリール〕；（スルホニル）ヘテロアリール〔例えば、（アルキルスルホニル）ヘテロアリール〕；（ヒドロキシアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシアルキル）ヘテロアリール；（ヒドロキシ）ヘテロアリール；（（カルボキシ）アルキル）ヘテロアリール；〔（（ジアルキル）アミノ）アルキル〕ヘテロアリール；（複素環式脂肪族）ヘテロアリール；（環式脂肪族）ヘテロアリール；（ニトロアルキル）ヘテロアリール；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）ヘテロアリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）ヘテロアリール；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アシル）ヘテロアリール〔例えば、（アルキルカルボニル）ヘテロアリール〕；（アルキル）ヘテロアリール、および（ハロアルキル）ヘテロアリール〔例えば、トリハロアルキルヘテロアリール〕が挙げられる。

【0057】

本明細書において用いる場合の「複素芳香脂肪族」（例えば、ヘテロアラールキル基）は、ヘテロアリール基で置換されている脂肪族基（例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」および「ヘテロアリール」は、上で定義した。

【0058】

「ヘテロアラールキル」基は、本明細書において用いる場合、ヘテロアリール基で置換されているアルキル基（例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキル基）を指す。「アルキル」および「ヘテロアリール」は、両方とも、上で定義した。ヘテロアラールキルは、1つ以上の置換基、例えば、アルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル、例えばトリフルオロメチル、を含む）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアラールキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラールキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルで場合によっては置換されている。

【0059】

本明細書において用いる場合、「環式部分」としては、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール（これらのそれぞれは、前に定義した）が挙げられる。

【0060】

本明細書において用いる場合、「アシル」基は、ホルミル基または $R^X - C(O) -$ （例えば、「アルキルカルボニル」とも呼ばれる、 $-アルキル - C(O) -$ ）を指し、この場合の R^X および「アルキル」は、前に定義した。アセチルおよびピバロイルがアシル基の例である。

【0061】

本明細書において用いる場合、「アロイル」または「ヘテロアロイル」は、アリール $-C(O) -$ またはヘテロアリール $-C(O) -$ を指す。アロイルまたはヘテロアロイルのアリールおよびヘテロアリール部分は、前に定義したように、場合によっては置換されている。

10

【0062】

本明細書において用いる場合、「アルコキシ」基は、アルキル $-O -$ 基を指し、この場合の「アルキル」は、前に定義した。

【0063】

本明細書において用いる場合、「カルバモイル」基は、構造 $-O - CO - NR^X R^Y$ または $-NR^X - CO - O - R^Z$ を有する基を指し、これらの式中の R^X および R^Y は、上で定義しており、ならびに R^Z は、脂肪族、アリール、芳香脂肪族、複素環式脂肪族、ヘテロアリールまたは複素芳香脂肪族であり得る。

【0064】

本明細書において用いる場合、「カルボキシ」基は、末端基として用いられているときには $-COOH$ 、 $-COOR^X$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^X$ ；または内部基として用いられているときには $-OC(O) -$ もしくは $-C(O)O -$ を指す。

20

【0065】

本明細書において用いる場合、「ハロ脂肪族」基は、1、2または3個のハロゲンで置換されている脂肪族基を指す。例えば、用語ハロアルキルは、基 $-CF_3$ を含む。

【0066】

本明細書において用いる場合、「メルカプト」基は、 $-SH$ を指す。

【0067】

本明細書において用いる場合、「スルホ」基は、末端に用いられているときには $-SO_3H$ もしくは $-SO_3R^X$ 、内部に用いられているときには $-S(O)_3 -$ を指す。

30

【0068】

本明細書において用いる場合、「スルファミド」基は、末端に用いられているときには構造 $-NR^X - S(O)_2 - NR^Y R^Z$ 、および内部に用いられているときには $-NR^X - S(O)_2 - NR^Y$ を指し、これらの式中の R^X 、 R^Y および R^Z は、上で定義した。

【0069】

本明細書において用いる場合、「スルファモイル」基は、末端に用いられているときには構造 $-S(O)_2 - NR^X R^Y$ もしくは $-NR^X - S(O)_2 - R^Z$ ；または内部に用いられているときには $-S(O)_2 - NR^X -$ もしくは $-NR^X - S(O)_2 -$ を指し、これらの式中の R^X 、 R^Y および R^Z は、上で定義した。

【0070】

本明細書において用いる場合、「スルファニル」基は、末端に用いられているときには $-S - R^X$ 、および内部に用いられているときには $-S -$ を指し、この式中の R^X は、上で定義した。スルファニルの例としては、アルキルスルファニルが挙げられる。

40

【0071】

本明細書において用いる場合、「スルフィニル」基は、末端に用いられているときには $-S(O) - R^X$ 、および内部に用いられているときには $-S(O) -$ を指し、この式中の R^X は、上で定義した。

【0072】

本明細書において用いる場合、「スルホニル」基は、末端に用いられているときには $-S(O)_2 - R^X$ 、および内部に用いられているときには $-S(O)_2 -$ を指し、式中の

50

R^X は、上で定義した。

【0073】

本明細書において用いる場合、「スルホキシ」基は、末端に用いられているときには $-SO-R^X$ または $-SO-O-R^X$ 、および内部に用いられているときには $-O-S(O)-$ または $-S(O)-O-$ を指し、これらの式中の R^X は、上で定義した。

【0074】

本明細書において用いる場合、「ハロゲン」または「ハロ」基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0075】

本明細書において用いる場合、用語カルボキシに包含される、単独でまたは別の基を伴って用いられる「アルコキシカルボニル」は、アルキル $-O-C(O)-$ のような基を指す。

10

【0076】

本明細書において用いる場合、「アルコシアルキル」は、アルキル $-O-$ アルキルのようなアルキル基を指し、この場合のアルキルは、上で定義した。

【0077】

本明細書において用いる場合、「カルボニル」は、 $-C(O)-$ を指す。

【0078】

本明細書において用いる場合、「オキソ」は、 $=O$ を指す。

【0079】

本明細書において用いる場合、「アミノアルキル」は、構造 $(R^X R^Y)N-$ アルキル $-$ を指す。

20

【0080】

本明細書において用いる場合、「シクロアルキル」は、構造 $(NC)-$ アルキル $-$ を指す。

【0081】

本明細書において用いる場合、「ウレア」基は、構造 $-NR^X-CO-NR^Y R^Z$ を指し、ならびに「チオウレア」基は、末端に用いられているときには構造 $-NR^X-CS-NR^Y R^Z$ 、および内部に用いられているときには $-NR^X-CO-NR^Y-$ または $-NR^X-CS-NR^Y-$ を指す（これらの式中の R^X 、 R^Y および R^Z は、上で定義した）。

30

【0082】

本明細書において用いる場合、「グアニジノ」基は、構造 $-N=C(N(R^X R^Y))N(R^X R^Y)$ を指し、この式中の R^X および R^Y は、上で定義した。

【0083】

本明細書において用いる場合、用語「アミジノ」基は、構造 $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$ を指し、この式中の R^X および R^Y は、上で定義した。

【0084】

一般に、用語「隣接の」は、2個以上の炭素原子を含む1つの基上の置換基についての、それらの置換基が隣接炭素原子に付いている場合の、配置を指す。

40

【0085】

一般に、用語「ジェミナル」は、2個以上の炭素原子を含む1つの基上の置換基についての、それらの置換基が同じ炭素に付いている場合の、配置を指す。

【0086】

用語「末端に」および「内部に」は、置換基内の基の位置を指す。基は、その基が、その化学構造の残部にさらに結合していないその置換基の端に存在するとき、末端である。カルボキシアルキル、すなわち、 $R^X O(O)C-$ アルキルは、末端に用いられているカルボキシ基の例である。基は、その基が、その化学構造の残部に結合している置換基の端に対してその置換基の中間に存在するとき、内部である。アルキルカルボキシ（例えば、アルキル $-C(O)O-$ またはアルキル $-OC(O)-$ ）およびアルキルカルボキシアリ

50

ール（例えば、アルキル-C（O）O-アリールまたはアルキル-O（CO）-アリール）は、内部に用いられているカルボキシ基の例である。

【0087】

本明細書において用いる場合、用語「アミジノ」基は、構造-C=（NR^X）N（R^XR^Y）を指し、この式中のR^XおよびR^Yは、上で定義した。

【0088】

本明細書において用いる場合、「環式基」は、環式脂肪族、複素環式脂肪族、アリールまたはヘテロアリール（これらのそれぞれは、前に定義した）をはじめとする単環式、二環式および三環式環構造を含む。

【0089】

本明細書において用いる場合、「架橋二環式環構造」は、環が架橋している、二環式の複素環式脂肪族環構造または二環式の環式脂肪族環構造を指す。架橋二環式環構造の例としては、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[3. 2. 3]ノニル、2-オキソ-ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、1-アザ-ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、3-アザ-ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、および2, 6-ジオキサトリシクロ[3. 3. 1. 0 3, 7]ノニルが挙げられるが、これらに限定されない。架橋二環式環構造は、1つ以上の置換基、例えば、アルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキル、例えばトリフルオロメチル、を含む）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアラールキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラールキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルで場合によっては置換されていることがある。

【0090】

本明細書において用いる場合、「脂肪族鎖」は、分岐または直鎖脂肪族基（例えば、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基）を指す。直鎖脂肪族鎖は、構造-[CH₂]_v-を指し、式中のvは、1～6である。分岐脂肪族鎖は、1つ以上の脂肪族基で置換されている直鎖脂肪族鎖である。分岐脂肪族鎖は、構造-[CHQ]_v-を有し、式中のQは、水素または脂肪族基であるが、Qは、少なくとも1つの場合は脂肪族基であるものとする。用語脂肪族鎖は、アルキル鎖、アルケニル鎖、およびアルキニル鎖を含み、この場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニルは、上で定義した。

【0091】

「場合によっては置換されている」というフレーズは、「置換されているまたは非置換である」というフレーズと交換可能に用いている。本明細書に記載するような本発明の化合物は、1つ以上の置換基、例えば、上で一般に説明したもの、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび化学種によって例示されるようなもの、で場合によっては置換されていることがある。本明細書に記載する場合の式I中の可変項R₁、R₂、R₃およびR₄、ならびにその中に含まれている他の可変項は、アルキルおよびアリールなどの特定の基を含む。別の述べていない限り、可変項R₁、R₂、R₃およびR₄ならびにその中に含まれている他の可変項の特定の基のそれぞれは、本明細書に記載する1つ以上の置換基で場合によっては置換されていることがある。特定の基のそれぞれの置換基は、ハロ、シアノ、オキソアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキルお

10

20

30

40

50

よびアルキルのうちの1つから3つで場合によってはさらに置換されている。例えば、アルキル基は、アルキルスルファニルで置換されていることがあり、そのアルキルスルファニルは、ハロ、シアノ、オキソアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキルおよびアルキルのうちの1つから3つで場合によっては置換されていることがある。追加の例として、(シクロアルキル)カルボニルアミノのシクロアルキル部分は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキルおよびアルキルのうちの1つから3つで場合によっては置換されていることがある。2つのアルコキシ基が同じまたは隣接原子に結合しているとき、それら2つのアルコキシ基は、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に環を形成することがある。

【0092】

一般に、用語「置換されている」は、その用語の前に「場合によっては」があらうと、なかろうと、明記されている置換基のラジカルでの所与の構造内の水素ラジカルの置換を指す。具体的な置換基は、上の定義の中で説明しており、ならびに下の化合物の説明およびその例において説明する。別の指示がない限り、場合によっては置換されている基は、その基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有することがあり、ならびに任意の所与の構造内の1箇所より多くの位置が、明記する基から選択される1つより多くの置換基で置換されているとき、その置換基は、位置ごとに同じまたは異なることがある。ヘテロシクロアルキルなどの環置換基は、シクロアルキルなどの別の環に結合して、スピロ二環式環構造を形成することがあり、例えば、両方の環が1個の共通の原子を共有する。通常の当業者にはわかるであろうが、本発明によって考えられる置換基の組み合わせは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物を形成する結果となる組み合わせである。

【0093】

「以下」というフレーズは、本明細書において用いる場合、そのフレーズの後の数と同じまたはそれより小さい、ゼロまたは任意の整数を指す。例えば、「3以下」は、0、1、2および3のうちのいずれか1つを意味する。

【0094】

「安定なまたは化学的に実現可能な」というフレーズは、本明細書において用いる場合、本明細書に開示する目的のうちの1つ以上のためにそれらの生産、検出ならびに好ましくはそれらの回収、精製および使用が可能な条件に付されたときに実質的に改変されない化合物を指す。一部の実施形態において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的に反応性の条件が不在の状態ですくなくとも1週間、40℃以下の温度で保持されたときに実質的に改変されないものである。

【0095】

本明細書において用いる場合、有効量は、治療する患者に治療効果をもたらすために必要な量と定義し、一般に、その患者の年齢、表面積、体重および状態に基づいて決定される。(体表の平方メートルあたりのミリグラムに基づく)動物のための投薬量と人間のための投薬量の相互関係は、Freireichらによって記載されている(Cancer Chemother. Rep., 50:219(1996))。体表面積は、その患者の身長および体重から近似的に決定することができる。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537(1970)参照。本明細書において用いる場合、「患者」は、人間を含めて、哺乳動物を指す。

【0096】

別様に述べていない限り、本明細書に描く構造は、その構造、例えばそれぞれの不斉中心のRおよびS配座、のすべての異性(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何(または配座)異性)形態、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)配座異性体も含むものとする。従って、本発明化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何(または配座)異性体混合物は、本発明の範囲内である。別様に述べていない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形態は、本発明の範囲内である。加えて、別様に述べていない限り、本明細書に描

く構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物も含むものとする。例えば、ジュウテリウムもしくはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置換を除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして、有用である。

【0097】

化合物

本発明の化合物は、ABCトランスポーターの有用なモジュレーターであり、またABCトランスポーター媒介疾患の治療に有用である。

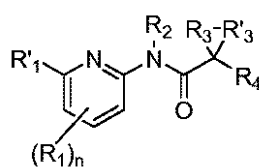
【0098】

化合物

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む：

【0099】

【化2】

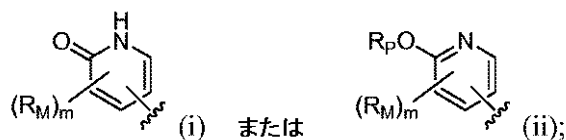


I

(式中、それぞれの $R'1$ は、

【0100】

【化3】



であり、この式中、

m は、0～4であり；

R_p は、場合によっては置換されている $C1 \sim C6$ 脂肪族であり、この場合、その中の2個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^N-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^N\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCONR}^N-$ 、 $-\text{NR}^N\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^N-$ によって置換されており；

それぞれの R_M は、独立して、 $-\text{Z}^M\text{R}_{11}$ であり、この場合、それぞれの Z^M は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 $C1 \sim 6$ 脂肪族鎖であり、前記 Z^M の2個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^N-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CHR}^N-$ 、 $-\text{NR}^N\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCONR}^N-$ 、 $-\text{NR}^N\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^N-$ によ

って置換されており；

それぞれの R_{11} は、独立して、 R^N 、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{OCF}_3$ であり；

それぞれの R^N は、独立して、水素、場合によっては置換されている $C1 \sim 8$ 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであり；

それぞれの R_1 は、場合によっては置換されている $C1 \sim 6$ 脂肪族、場合によっては置換されている $C1 \sim 6$ アルコキシ、場合によっては置換されている $C3 \sim 10$ 環式脂肪族、 $-\text{CN}$ 、ハロ、またはヒドロキシであり；

10

20

30

40

50

それぞれの R_2 は、水素、または場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

それぞれの R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、場合によっては置換されている $C_3 \sim 7$ 環式脂肪族または場合によっては置換されている複素環式脂肪族を形成し；

それぞれの R_4 は、場合によっては置換されているアリールであり；および n は、0～3である）。

【0101】

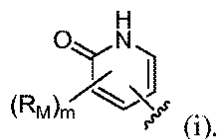
実施形態

置換基 R'_1

1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0102】

【化4】



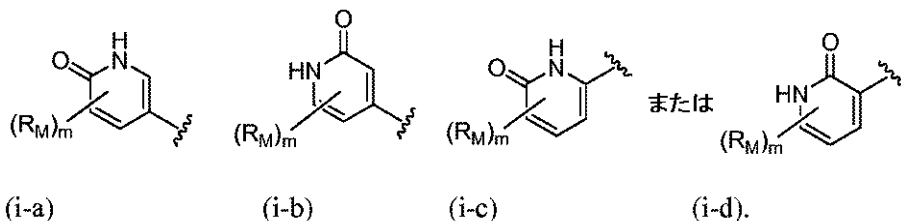
から選択される。

【0103】

1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0104】

【化5】



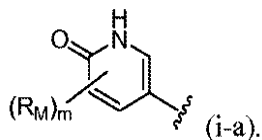
から選択される。

【0105】

1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0106】

【化6】



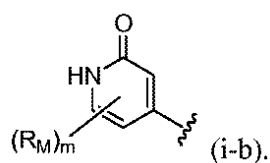
である。

【0107】

もう1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0108】

【化7】



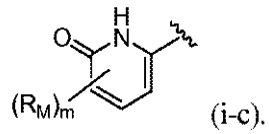
である。

【0109】

もう1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0110】

【化8】



10

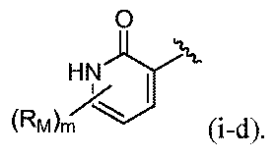
である。

【0111】

もう1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0112】

【化9】



20

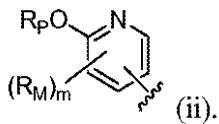
である。

【0113】

もう1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0114】

【化10】



から選択される。

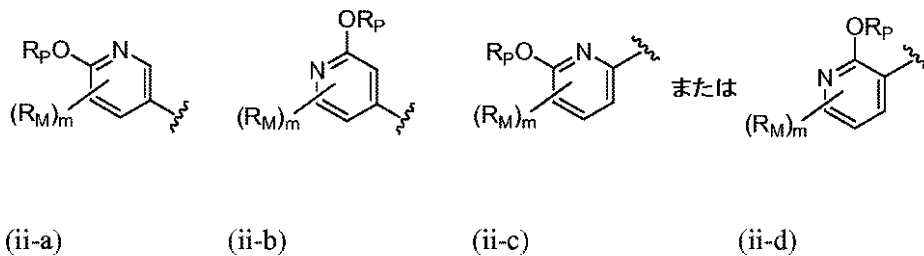
30

【0115】

もう1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0116】

【化11】



40

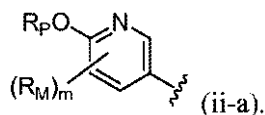
から選択される。

【0117】

1つの実施形態において、 R'_1 は、

【0118】

【化 1 2】



である。

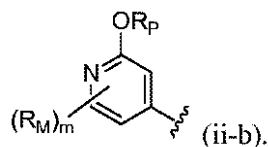
【0 1 1 9】

もう 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0 1 2 0】

【化 1 3】

10



である。

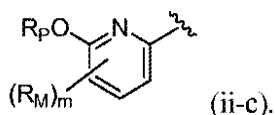
【0 1 2 1】

もう 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0 1 2 2】

【化 1 4】

20



である。

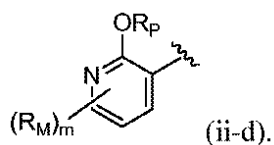
【0 1 2 3】

もう 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0 1 2 4】

【化 1 5】

30



である。

【0 1 2 5】

置換基 R_1

それぞれの R_1 は、独立して、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシ、場合によっては置換されている $C_3 \sim 10$ 員環式脂肪族、 $-CN$ 、ハロまたはヒドロキシである。

40

【0 1 2 6】

一部の実施形態において、1 つの R_1 は、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態において、1 つの R_1 は、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、場合によっては置換されている $C_2 \sim 6$ アルケニル、または場合によっては置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニルである。幾つかの実施形態において、1 つの R_1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0 1 2 7】

幾つかの実施形態において、 R_1 は、ハロである。

【0 1 2 8】

幾つかの実施形態において、 R_1 は、 $-CN$ である。

50

【0129】

一部の実施形態において、 R_1 は、メチル、エチル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、F、Cl、メトキシ、エトキシ、*i*-プロポキシ、*t*-ブトキシ、または CF_3 である。幾つかの実施例において、 R_1 は、メチルまたはメトキシである。または、 R_1 は、メチルであり得る。

【0130】

置換基 R_2

R_2 は、水素であり得る。または、 R_2 は、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり得る。

【0131】

幾つかの実施形態において、 R_2 は、水素である。

【0132】

置換基 R_3 および R'_3

それぞれの R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 7$ 環式脂肪族または複素環式脂肪族を形成し、これらのそれぞれは、1、2または3個の置換基で場合によっては置換されている。

【0133】

幾つかの実施形態において、 R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 7$ 環式脂肪族または $C_3 \sim 7$ 複素環式脂肪族を形成し、これらのそれぞれは、1、2または3個の $-Z^B R_7$ で場合によっては置換されおり、この場合、それぞれの Z^B は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖であり、前記 Z^B の2個以下の炭素単位は、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^B-$ によって置換されており；それぞれの R_7 は、独立して、 R^B 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；およびそれぞれの R^B は、独立して、水素、場合によっては置換されている $C_1 \sim 8$ 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールである。

【0134】

幾つかの実施形態において、 R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、1、2または3個の置換基で場合によっては置換されている3、4、5または6員環式脂肪族を形成する。幾つかの例では、 R_3 、 R'_3 、およびそれらが付いている炭素原子は、場合によっては置換されているシクロプロピル基を形成する。幾つかの代替実施例において、 R_3 、 R'_3 、およびそれらが付いている炭素原子は、場合によっては置換されているシクロブチル基を形成する。幾つかの他の実施例において、 R_3 、 R'_3 、およびそれらが付いている炭素原子は、場合によっては置換されているシクロペンチル基を形成する。他の実施例において、 R_3 、 R'_3 、およびそれらが付いている炭素原子は、場合によっては置換されているシクロヘキシル基を形成する。さらなる実施形態において、 R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、非置換シクロプロピルを形成する。

【0135】

一部の実施形態において、 R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、非置換 $C_3 \sim 7$ 環式脂肪族を形成する。幾つかの実施例において、 R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、非置換シクロプロピル、非置換シクロペンチル、または非置換シクロヘキシルを形成する。一部の実施形態において、 R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、非置換シクロプロピルを形成する。

【0136】

置換基 R_4

幾つかの実施形態において、 R_4 は、1、2または3個の置換基で場合によっては置換

10

20

30

40

50

されている、6から10個の原子（例えば、7から10個の原子）を有するアリールである。 R_4 の例としては、場合によっては置換されているベンゼン、ナフタレンまたはインデンが挙げられる。または、 R_4 の例は、場合によっては置換されているフェニル、場合によっては置換されているナフチル、または場合によっては置換されているインデニルであり得る。

【0137】

一部の実施形態において、 R_4 は、1、2、または3個の $-Z^C R_8$ で場合によっては置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_4 は、1、2、または3個の $-Z^C R_8$ で場合によっては置換されているフェニルである。それぞれの Z^C は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 $C_{1\sim6}$ 脂肪族鎖であり、この場合、 Z^C の2個以下の炭素単位は、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CONR^C NR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^C CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^C CONR^C-$ 、 $-OCONR^C-$ 、 $-NR^C NR^C-$ 、 $-NR^C CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-SO_2 NR^C-$ 、 $-NR^C SO_2-$ 、または $-NR^C SO_2 NR^C-$ によって置換されている。それぞれの R_8 は、独立して、 R^C 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。それぞれの R^C は、独立して、水素、場合によっては置換されている $C_{1\sim8}$ 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールである。

【0138】

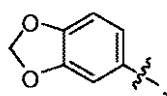
一部の実施形態において、 $-Z^C R_8$ の2つの存在が、それらが付いている炭素と一緒に、 O 、 NH 、 NR^C および S から成る群より独立して選択される3個以下の環原子を有する4～8員飽和、部分飽和または芳香族環を形成する（この場合の R^C は、本明細書中で定義する）。

【0139】

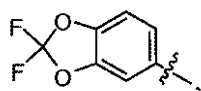
幾つかの実施形態において、 R_4 は、

【0140】

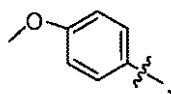
【化16】



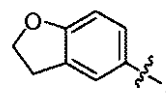
(a)



(b)



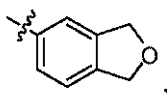
(c)



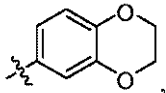
(d)

【0141】

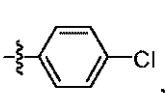
【化17】



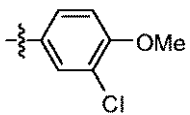
(e)



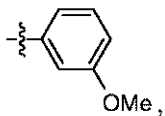
(f)



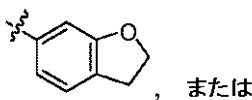
(g)



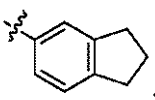
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される。

【0142】

1つの実施形態において、 R_4 は、(a)である。または、 R_4 は、(b)である。一

10

20

30

40

50

部の実施形態において、 R_4 は、(c)である。他の実施形態において、 R_4 は、(d)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(e)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(f)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(g)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(h)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(i)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(j)である。一部の実施形態において、 R_4 は、(k)である。

【0143】

一部の実施形態において、本発明は、 m が0～2である、式Iおよびその付属の定義の化合物に関する。一部の実施形態において、 m は、1である。一部の実施形態において、 m は、0である。

10

【0144】

一部の実施形態において、本発明は、 R_M が、独立して、 $-Z^M R_{11}$ である、式Iおよびその付属の定義の化合物に関し、この場合、それぞれの Z^M は、独立して、結合または $C_{1\sim4}$ アルキル鎖であり、前記 Z^M の2個以下の炭素単位は、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^N CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^N CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている。他の実施形態において、 R_M は、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、この場合、それぞれの Z^M は、独立して、結合または $C_{1\sim4}$ アルキル鎖であり、前記 Z^M の2個以下の炭素単位は、場合によってはおよび独立して、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CHR^N-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている。

20

【0145】

一部の実施形態において、本発明は、 R_{11} が、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ である、式Iおよびその付属の定義の化合物に関する。一部の実施形態において、 R^N は、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または $C_{3\sim6}$ 環式脂肪族である。

【0146】

一部の実施形態において、本発明は、 R^M が、不在である、または $-CH_2OH$ 、 $NH C(O)Me$ 、 Et 、 Me 、 $-CH_2 C(O)OH$ 、 $-CH_2 C(O)OMe$ 、 $-CH_2 CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、ハロ、 OH 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CH_2 CH(OH)CH_2OH$ 、 NH_2 、 OMe 、 CH_2CN 、 $CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $CH_2CONHCN$ 、 $CONMe_2$ または CN から選択される、式Iおよびその付属の定義の化合物に関する。

30

【0147】

一部の実施形態において、本発明は、 R^P が、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、その中の2個以下の炭素単位が、場合によってはおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-NR^N CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^N-$ によって置換されている、式Iおよびその付属の定義の化合物に関する。

【0148】

一部の実施形態において、本発明は、 n が1～2である、式Iおよびその付属の定義の化合物に関する。一部の実施形態において、 n は、1である。

40

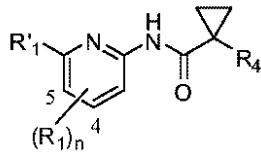
【0149】

具体例としての化合物ファミリー

もう1つの態様において、本発明は、式IIを有する、式Iおよびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0150】

【化 1 8】



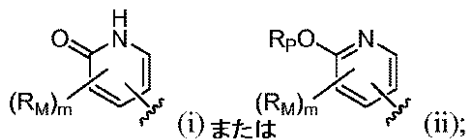
II

(式中、

R'1は、

【0151】

【化 1 9】



(i) または (ii);

から選択され；

nは、0～2であり；

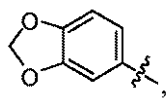
mは、0～4であり；

R1は、C1～6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

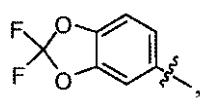
R4は、

【0152】

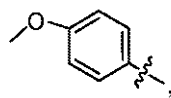
【化 2 0】



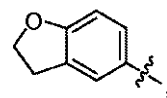
(a)



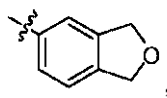
(b)



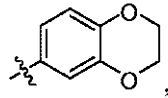
(c)



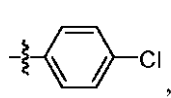
(d)



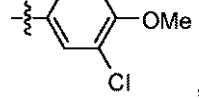
(e)



(f)



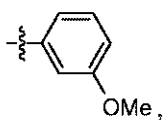
(g)



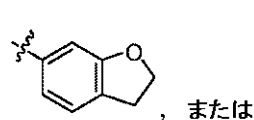
(h)

【0153】

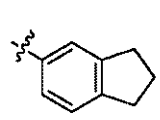
【化 2 1】



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0154】

式 I I の一部の実施形態において、nは、1である。または、nは、2である。

【0155】

一部の実施形態において、R1は、メチル、エチル、i-プロピル、t-ブチル、F、Cl、または-CNから成る群より選択される。1つの実施形態において、nは、1であり、およびR1は、5-メチルである。1つの実施形態において、nは、1であり、およ

10

20

30

40

50

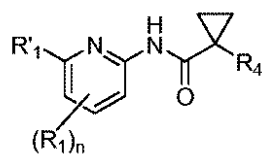
び R_1 は、4-メチルである。1つの実施形態において、 n は、2であり、ならびに1つの R_1 は、4-メチルであり、および他の R_1 は、5-メチルである。

【0156】

もう1つの態様において、本発明は、式 I I A を有する、式 I I およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0157】

【化22】



IIA

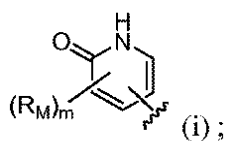
10

(式中、

R'_1 は、

【0158】

【化23】



(i);

20

であり；

n は、0～2であり；

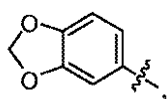
m は、0～4であり；

R_1 は、C 1～6 脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

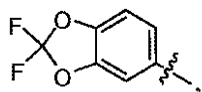
R_4 は、

【0159】

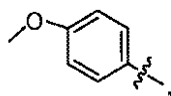
【化24】



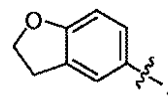
(a)



(b)



(c)

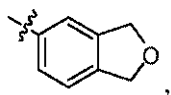


(d)

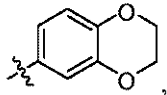
30

【0160】

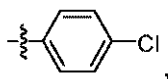
【化25】



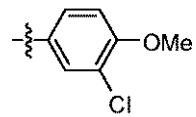
(e)



(f)

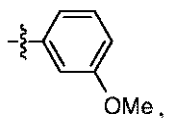


(g)

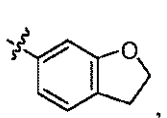


(h)

40

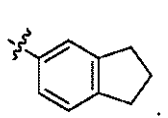


(i)



(j)

または



(k)

から選択される)。

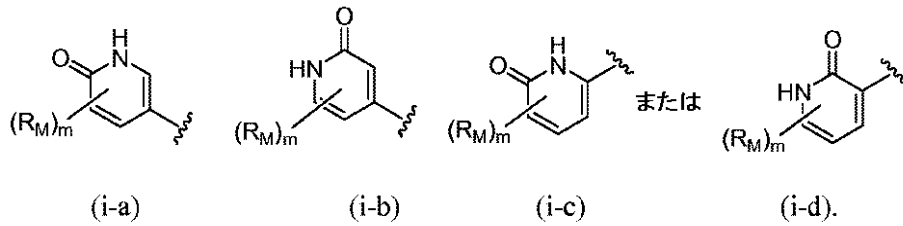
50

【0161】

式 I I A の 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0162】

【化26】



10

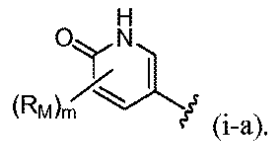
から選択される。

【0163】

式 I I A の 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0164】

【化27】



20

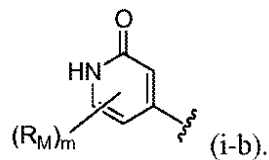
である。

【0165】

式 I I A のもう 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0166】

【化28】



30

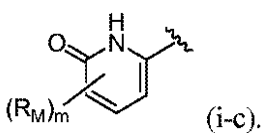
である。

【0167】

式 I I A のもう 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0168】

【化29】



40

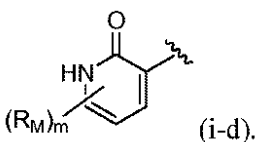
である。

【0169】

式 I I A のもう 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0170】

【化30】



である。

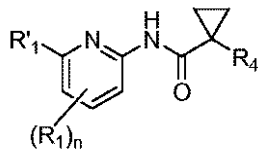
50

【0171】

一部の実施形態において、本発明は、式 I I B を有する、式 I I およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0172】

【化31】



IIB

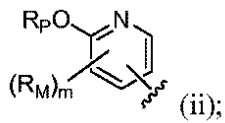
10

(式中、

R'1 は、

【0173】

【化32】



20

であり；

m は、0 ～ 4 であり；

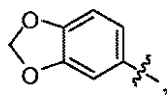
n は、0 ～ 2 であり；

R1 は、C1 ～ 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および

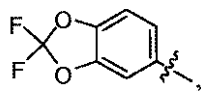
R4 は、

【0174】

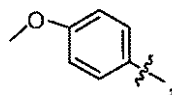
【化33】



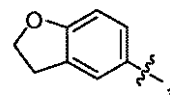
(a)



(b)

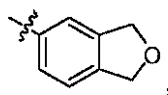


(c)

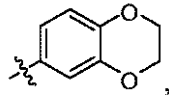


(d)

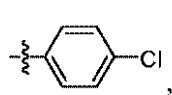
30



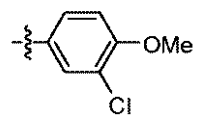
(e)



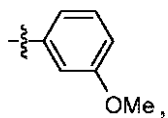
(f)



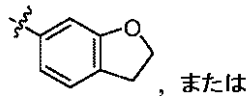
(g)



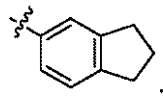
(h)



(i)



(j)



(k)

40

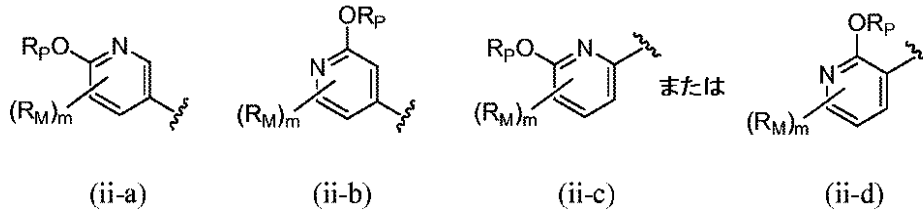
から選択される)。

【0175】

式 I I B のもう 1 つの実施形態において、R'1 は、

【0176】

【化 3 4】



から選択される。

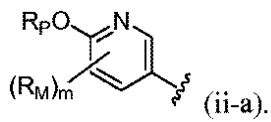
【0177】

10

式 I I B の 1 つの実施形態において、R' ₁ は、

【0178】

【化 3 5】



である。

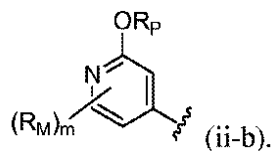
【0179】

式 I I B のもう 1 つの実施形態において、R' ₁ は、

20

【0180】

【化 3 6】



である。

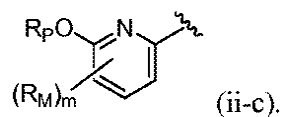
【0181】

式 I I B のもう 1 つの実施形態において、R' ₁ は、

30

【0182】

【化 3 7】



である。

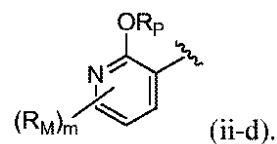
【0183】

式 I I B のもう 1 つの実施形態において、R' ₁ は、

40

【0184】

【化 3 8】



である。

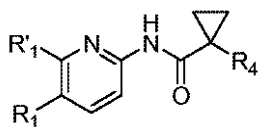
【0185】

一部の実施形態において、本発明は、式 I I I を有する、式 I およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0186】

50

【化 3 9】



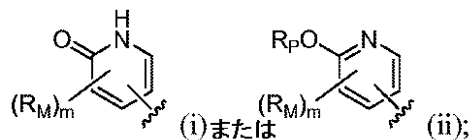
III

(式中、

R'1は、

【0187】

【化 4 0】



から選択され；

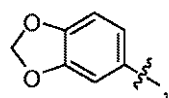
mは、0～4であり；

R1は、C1～6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

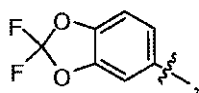
R4は、

【0188】

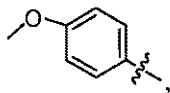
【化 4 1】



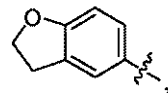
(a)



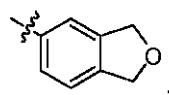
(b)



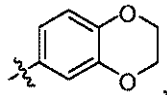
(c)



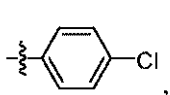
(d)



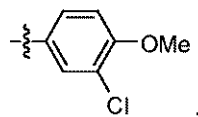
(e)



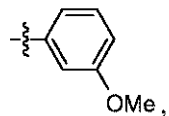
(f)



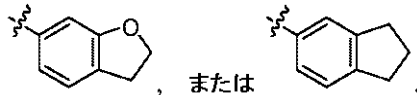
(g)



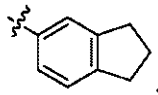
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0189】

式 I I I の化合物の 1 つの実施形態において、R1は、メチルである。式 I I I の化合物の 1 つの実施形態において、R1は、Clである。式 I I I の化合物の 1 つの実施形態において、R1は、-CNである。

【0190】

一部の実施形態において、本発明は、式 I I I A を有する、式 I I I およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0191】

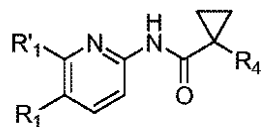
10

20

30

40

【化 4 2】



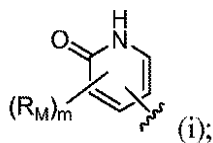
IIIA

(式中、

R₁' は、

【0192】

【化 4 3】



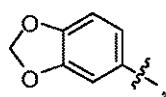
であり；

mは、0～4であり；

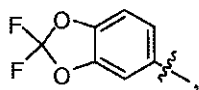
R₁ は、C1～6 脂肪族、ハロ、または-CNであり；およびR₄ は、

【0193】

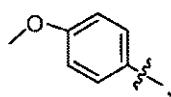
【化 4 4】



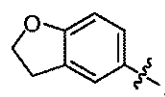
(a)



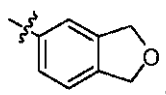
(b)



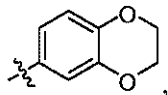
(c)



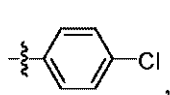
(d)



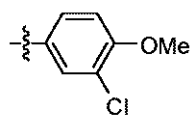
(e)



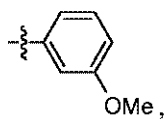
(f)



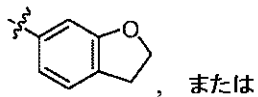
(g)



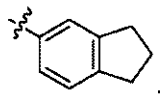
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0194】

式 III A の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、メチルである。式 III A の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、Cl である。式 III A の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、-CN である。

【0195】

一部の実施形態において、本発明は、式 III B を有する、式 III およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0196】

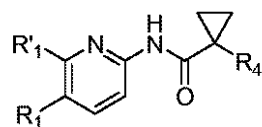
10

20

30

40

【化 4 5】



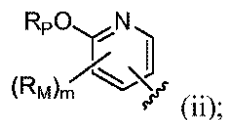
III B

(式中、

 R_1' は、

【0197】

【化 4 6】

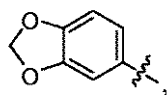


であり；

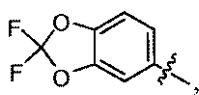
 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C1 ～ 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；および R_4 は、

【0198】

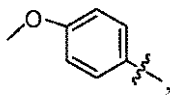
【化 4 7】



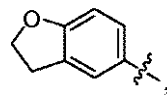
(a)



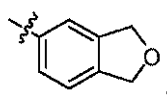
(b)



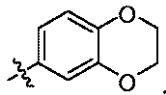
(c)



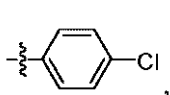
(d)



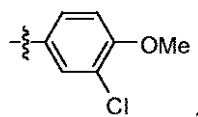
(e)



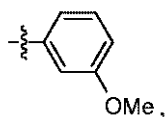
(f)



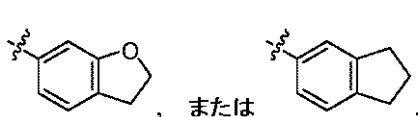
(g)



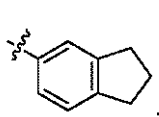
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0199】

式 III B の化合物の 1 つの実施形態において、 R_1 は、メチルである。式 III B の化合物の 1 つの実施形態において、 R_1 は、Cl である。式 III B の化合物の 1 つの実施形態において、 R_1 は、-CN である。

【0200】

一部の実施形態において、本発明は、式 IV を有する、式 I およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0201】

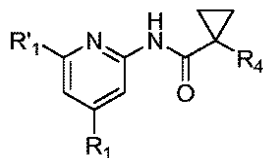
10

20

30

40

【化 4 8】



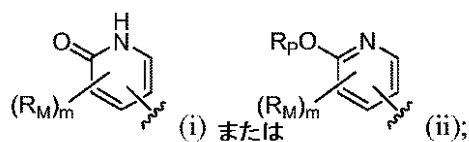
IV

(式中、

R₁' は、

【0202】

【化 4 9】



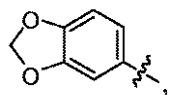
から選択され；

mは、0～4であり；

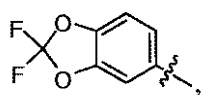
R₁ は、C 1～6 脂肪族、ハロ、または－CNであり；およびR₄ は、

【0203】

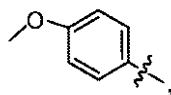
【化 5 0】



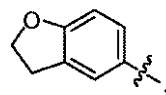
(a)



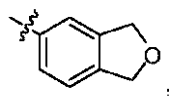
(b)



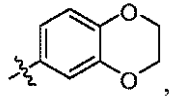
(c)



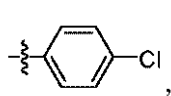
(d)



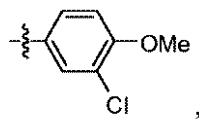
(e)



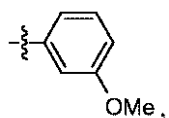
(f)



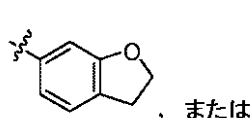
(g)



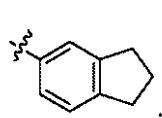
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0204】

式IVの化合物の1つの実施形態において、R₁は、メチルである。式IVの化合物の1つの実施形態において、R₁は、Clである。式IVの化合物の1つの実施形態において、R₁は、－CNである。

【0205】

一部の実施形態において、本発明は、式IVAを有する、式IVおよびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0206】

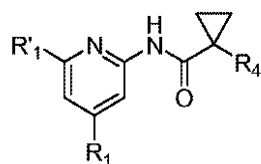
10

20

30

40

【化 5 1】



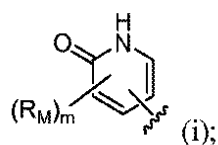
IV A

(式中、

R₁' は、

【 0 2 0 7 】

【化 5 2】



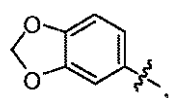
であり；

mは、0～4であり；

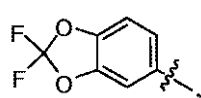
R₁ は、C 1～6 脂肪族、ハロ、または－CNであり；およびR₄ は、

【 0 2 0 8 】

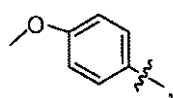
【化 5 3】



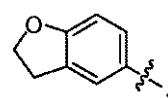
(a)



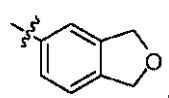
(b)



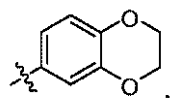
(c)



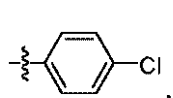
(d)



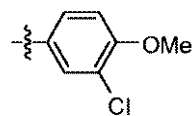
(e)



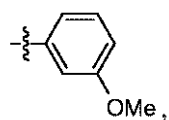
(f)



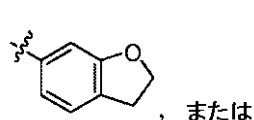
(g)



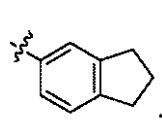
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【 0 2 0 9 】

式 I V A の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、メチルである。式 I V A の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、C 1 である。式 I V A の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、－CN である。

【 0 2 1 0 】

一部の実施形態において、本発明は、式 I V B を有する、式 I V およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【 0 2 1 1 】

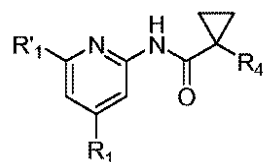
10

20

30

40

【化 5 4】



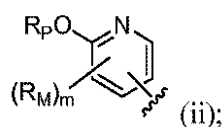
IVB

(式中、

R'1は、

【0 2 1 2】

【化 5 5】



であり；

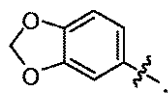
mは、0～4であり；

R1は、C1～6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

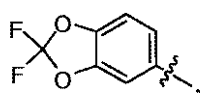
R4は、

【0 2 1 3】

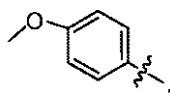
【化 5 6】



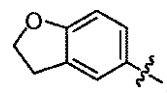
(a)



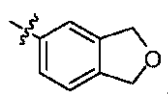
(b)



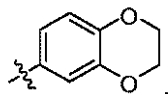
(c)



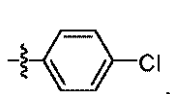
(d)



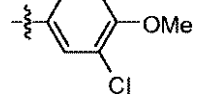
(e)



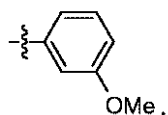
(f)



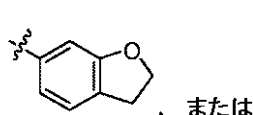
(g)



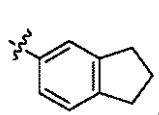
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0 2 1 4】

式IVBの化合物の1つの実施形態において、R1は、メチルである。式IVBの化合物の1つの実施形態において、R1は、Clである。式IVBの化合物の1つの実施形態において、R1は、-CNである。

【0 2 1 5】

一部の実施形態において、本発明は、式Vを有する、式Iおよびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0 2 1 6】

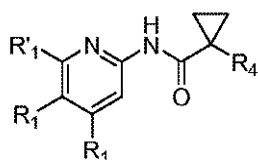
10

20

30

40

【化 5 7】



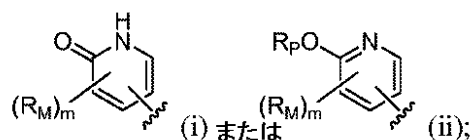
V

(式中、

R'1は、

【0 2 1 7】

【化 5 8】



から選択され；

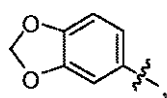
mは、0～4であり；

R1は、C1～6脂肪族、ハロ、または-CNであり；および

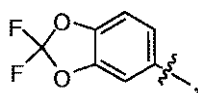
R4は、

【0 2 1 8】

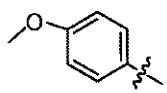
【化 5 9】



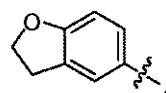
(a)



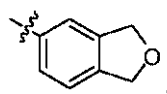
(b)



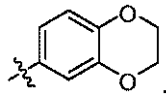
(c)



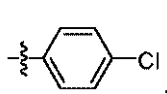
(d)



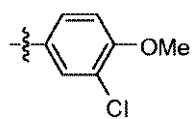
(e)



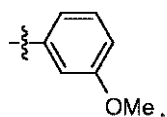
(f)



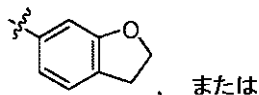
(g)



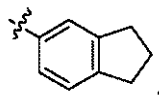
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0 2 1 9】

式Vの化合物の1つの実施形態において、R1は、メチルである。式Vの化合物の1つの実施形態において、R1は、C1である。式Vの化合物の1つの実施形態において、R1は、-CNである。

【0 2 2 0】

一部の実施形態において、本発明は、式VAを有する、式Vおよびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0 2 2 1】

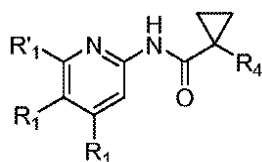
10

20

30

40

【化 6 0】



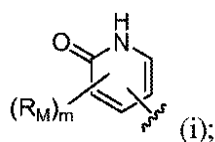
VA

(式中、

R₁' は、

【 0 2 2 2 】

【化 6 1】



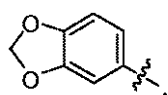
であり；

mは、0～4であり；

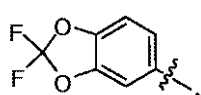
R₁ は、C 1～6 脂肪族、ハロ、または－C Nであり；およびR₄ は、

【 0 2 2 3 】

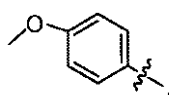
【化 6 2】



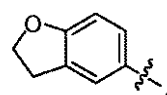
(a)



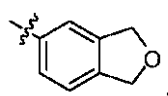
(b)



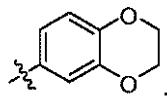
(c)



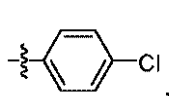
(d)



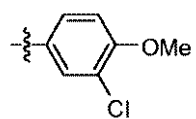
(e)



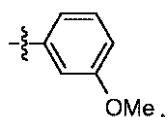
(f)



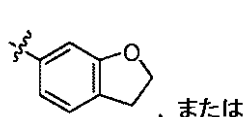
(g)



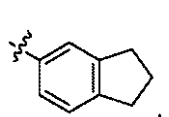
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【 0 2 2 4 】

式VAの化合物の1つの実施形態において、R₁ は、メチルである。式VAの化合物の1つの実施形態において、R₁ は、C 1である。式VAの化合物の1つの実施形態において、R₁ は、－C Nである。

【 0 2 2 5 】

一部の実施形態において、本発明は、式VBを有する、式Vおよびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【 0 2 2 6 】

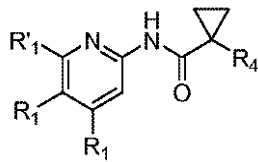
10

20

30

40

【化 6 3】



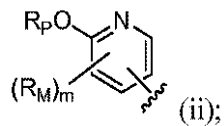
VB

(式中、

R₁' は、

【0 2 2 7】

【化 6 4】



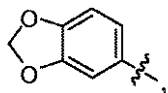
であり；

m は、0 ～ 4 であり；

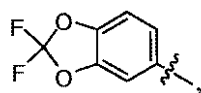
R₁ は、C 1 ～ 6 脂肪族、ハロ、または -CN であり；およびR₄ は、

【0 2 2 8】

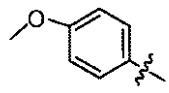
【化 6 5】



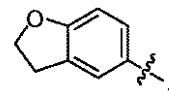
(a)



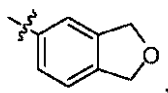
(b)



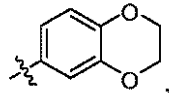
(c)



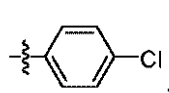
(d)



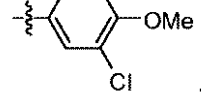
(e)



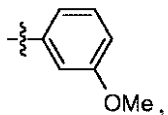
(f)



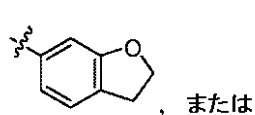
(g)



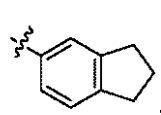
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0 2 2 9】

式 VB の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、メチルである。式 VB の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、C 1 である。式 VB の化合物の 1 つの実施形態において、R₁ は、-CN である。

【0 2 3 0】

もう 1 つの態様において、本発明は、式 VI の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0 2 3 1】

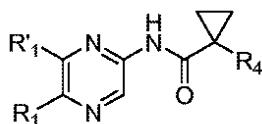
10

20

30

40

【化 6 6】



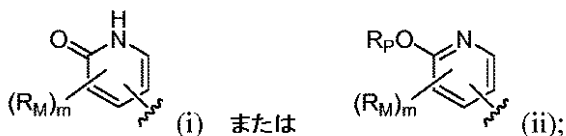
VI

(式中、

 R'_{1} は、

【0 2 3 2】

【化 6 7】



であり、

 m は、0～4 であり；

R_p は、場合によっては置換されている $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり、この場合、その中の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_M は、独立して、 $-Z^M R_{11}$ であり、この場合、それぞれの Z^M は、独立して、結合、または場合によっては置換されている分岐もしくは直鎖 $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であり、前記 Z^M の 2 個以下の炭素単位は、場合によってはおおよび独立して、 $-CO-$ 、 $-CONR^N-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CHR^N-$ 、 $-NR^NCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCONR^N-$ 、 $-NR^NCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^N-$ によって置換されており；

R_{11} は、独立して、 R^N 、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり；

R^N は、独立して、水素、場合によっては置換されている $C_1 \sim 8$ 脂肪族基、場合によっては置換されている環式脂肪族、場合によっては置換されている複素環式脂肪族、場合によっては置換されているアリール、または場合によっては置換されているヘテロアリールであり；

R_1 は、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族、場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシ、場合によっては置換されている $C_3 \sim 10$ 環式脂肪族、 $-CN$ 、ハロ、またはヒドロキシであり；

R_2 は、水素、または場合によっては置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R_3 および R'_3 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、場合によっては置換されている $C_3 \sim 7$ 環式脂肪族または場合によっては置換されている複素環式脂肪族を形成し；

R_4 は、場合によっては置換されているアリールであり；および

n は、0～3 である）。

【0 2 3 3】

式 VI の 1 つの実施形態において、 R_4 は、

【0 2 3 4】

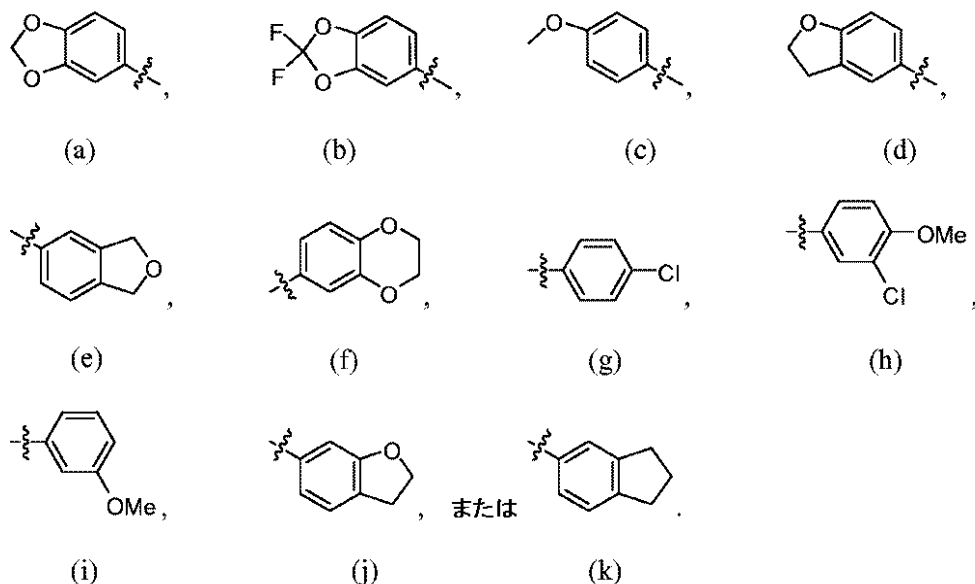
10

20

30

40

【化 6 8】



10

から選択される。

【0 2 3 5】

式 V I の 1 つの実施形態において、 R_4 は、(b) である。

20

【0 2 3 6】

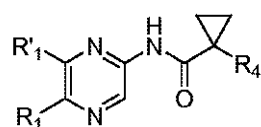
式 V I の 1 つの実施形態において、 R_1 は、メチルである。

【0 2 3 7】

一部の実施形態において、本発明は、式 V I A を有する、式 I V およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

【0 2 3 8】

【化 6 9】



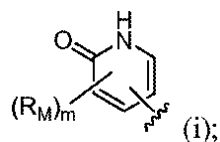
30

(式中、

 R'_1 は、

【0 2 3 9】

【化 7 0】



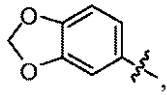
40

から選択され；

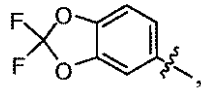
 m は、0 ～ 4 であり； R_1 は、C 1 ～ 6 脂肪族、ハロ、または $-CN$ であり；および R_4 は、

【0 2 4 0】

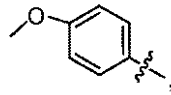
【化 7 1】



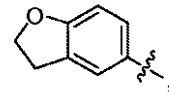
(a)



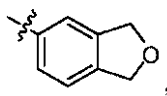
(b)



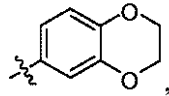
(c)



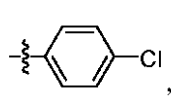
(d)



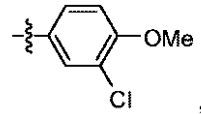
(e)



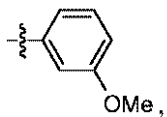
(f)



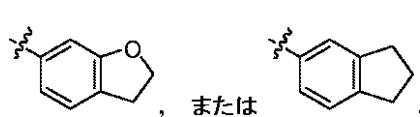
(g)



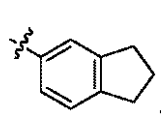
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0 2 4 1】

式 V I A の化合物の 1 つの実施形態において、 R_1 は、メチルである。

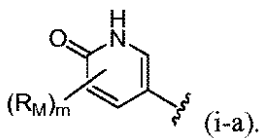
20

【0 2 4 2】

式 V I A の化合物の 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0 2 4 3】

【化 7 2】



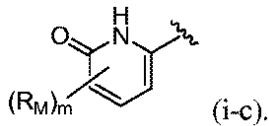
である。

【0 2 4 4】

式 V I A の化合物の 1 つの実施形態において、 R'_1 は、

【0 2 4 5】

【化 7 3】



である。

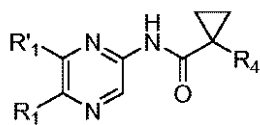
【0 2 4 6】

一部の実施形態において、本発明は、式 V I B を有する、式 I V およびその付属の定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む：

40

【0 2 4 7】

【化 7 4】

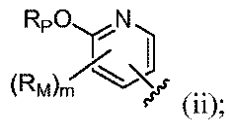


VIB

(式中、

50

R₁' は、
【0248】
【化75】



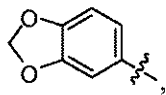
から選択され；

mは、0～4であり；

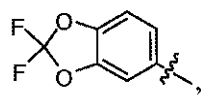
R₁ は、C 1～6 脂肪族、ハロ、または－CNであり；および

R₄ は、

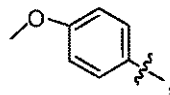
【0249】
【化76】



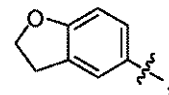
(a)



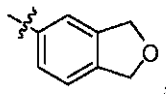
(b)



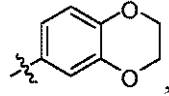
(c)



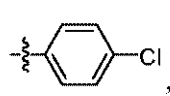
(d)



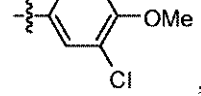
(e)



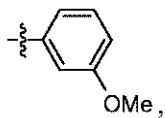
(f)



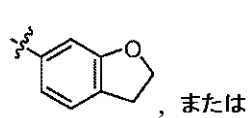
(g)



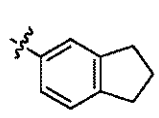
(h)



(i)



(j)



(k)

から選択される)。

【0250】

式VIBの化合物の1つの実施形態において、R₁ は、メチルである。

【0251】

本発明の具体例としての化合物としては、下の表1に示すものが挙げられるが、それらに限定されない。

【0252】

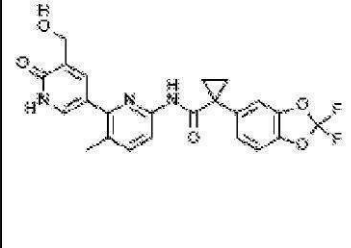
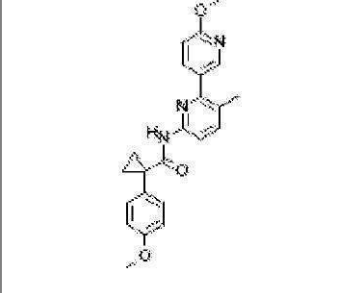
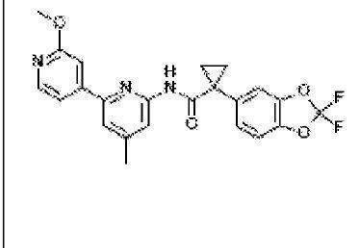
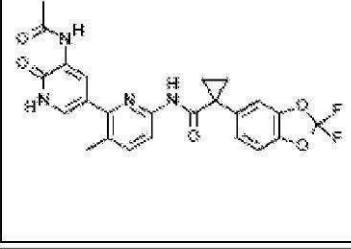
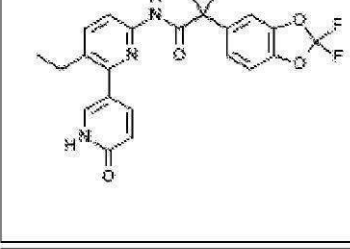
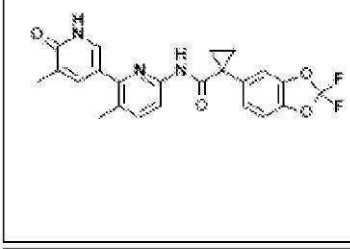
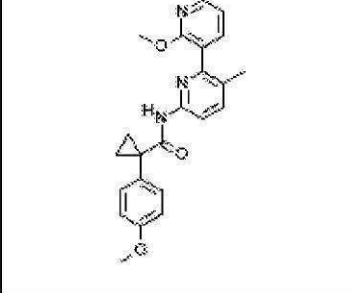
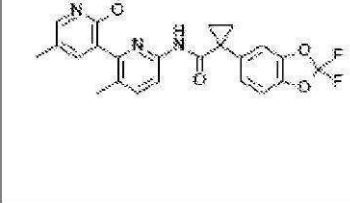
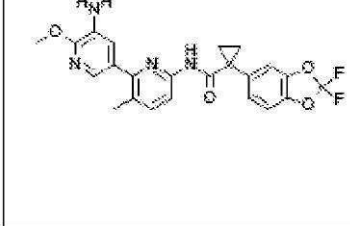
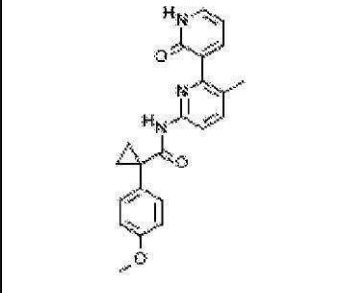
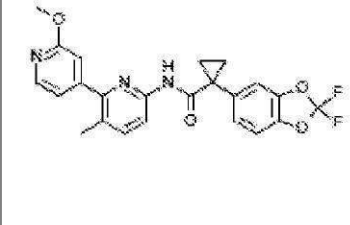
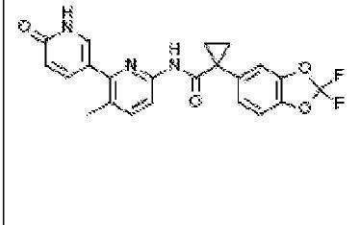
10

20

30

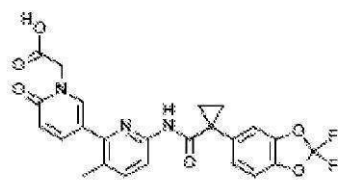
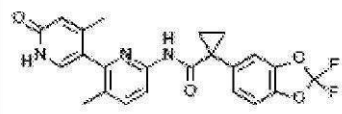
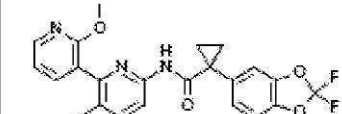
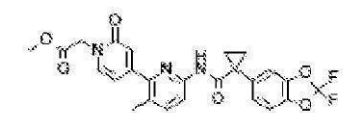
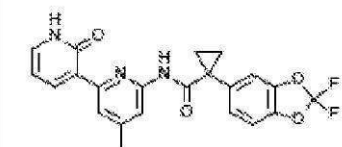
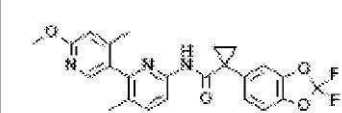
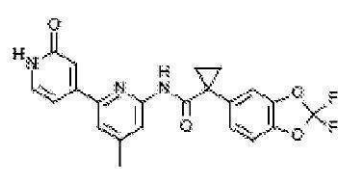
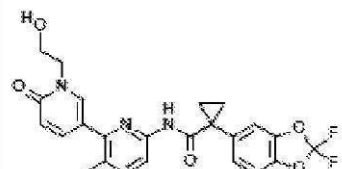
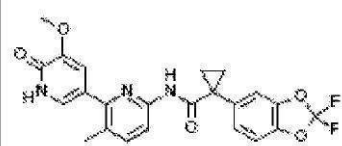
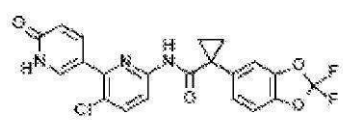
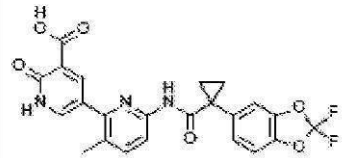
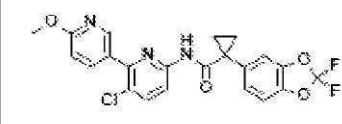
【表 1 - 1】

表1.

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

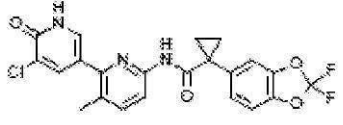
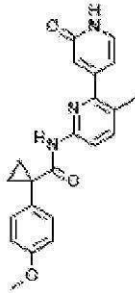
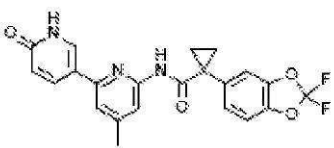
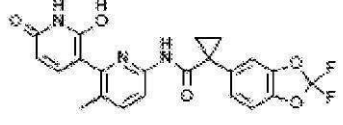
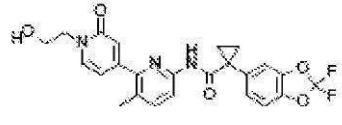
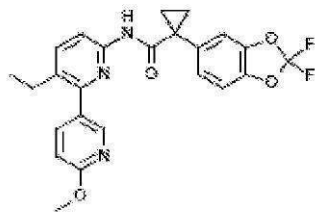
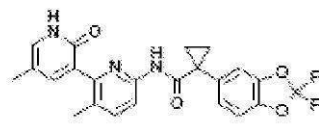
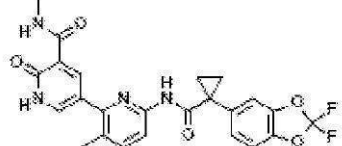
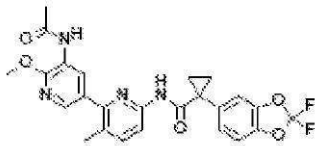
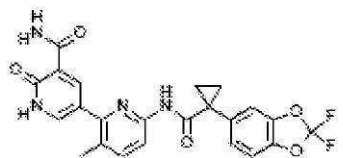
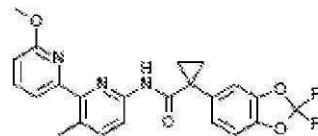
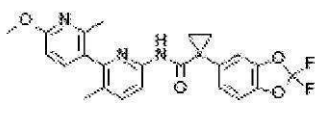
【 0 2 5 3 】

【表 1 - 2】

13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

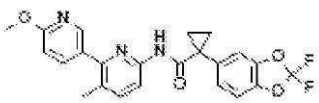
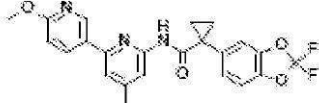
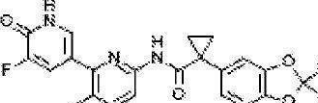
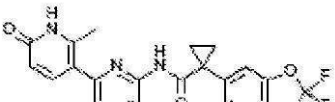
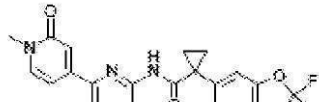
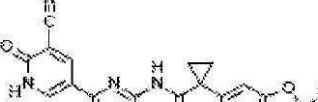
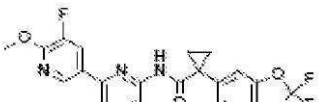
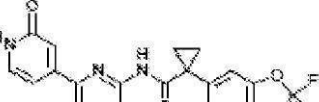
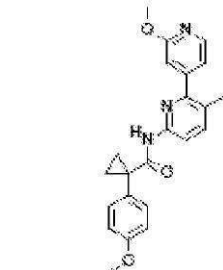
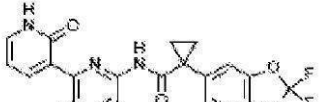
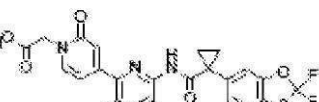
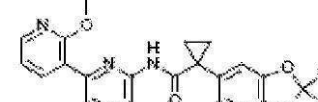
【 0 2 5 4】

【表 1 - 3】

25 	26 	27 
28 	29 	30 
31 	32 	33 
34 	35 	36 

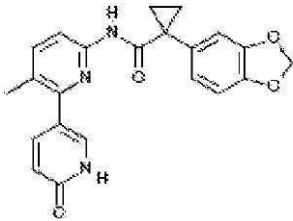
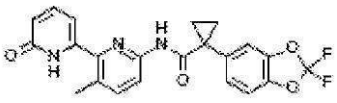
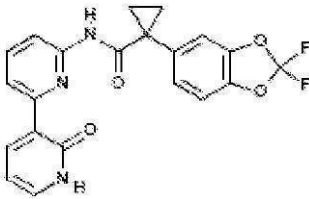
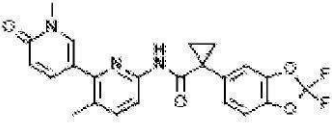
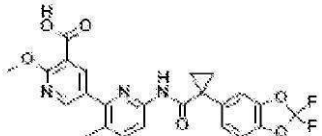
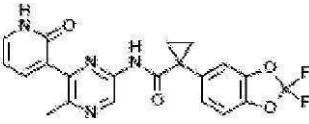
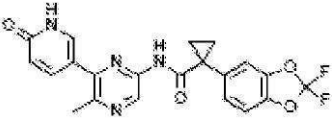
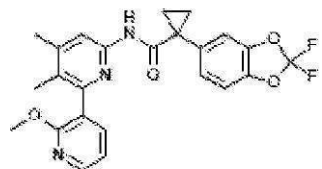
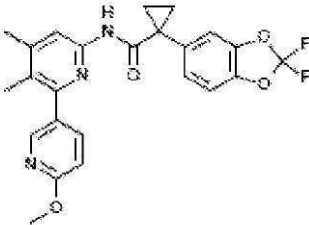
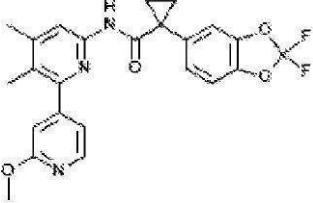
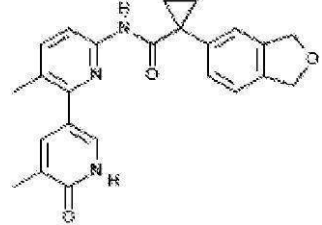
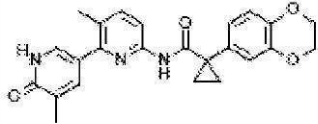
【 0 2 5 5】

【表 1 - 4】

37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

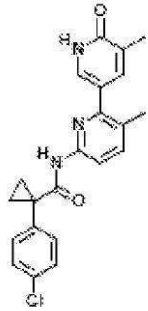
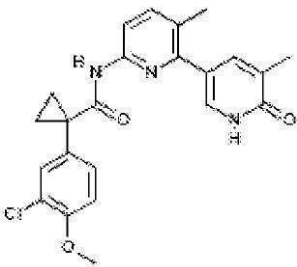
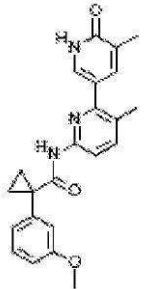
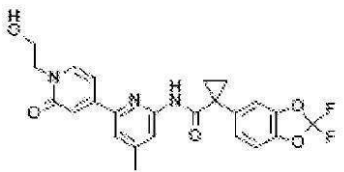
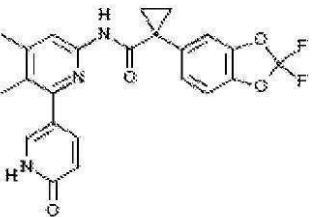
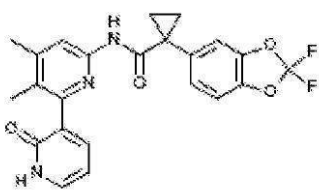
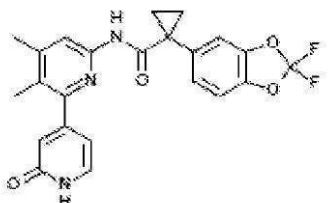
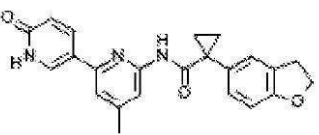
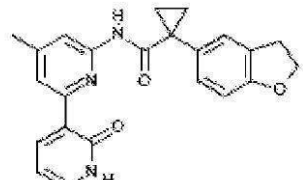
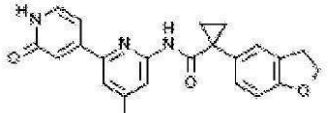
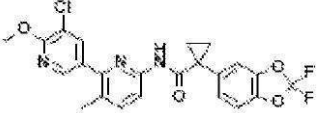
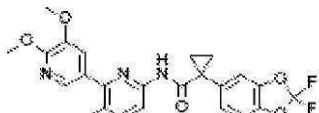
【 0 2 5 6 】

【表 1 - 5】

49 	50 	51 
52 	53 	54 
55 	56 	57 
58 	59 	60 

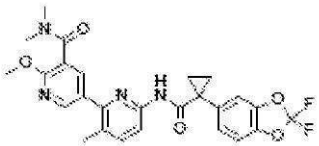
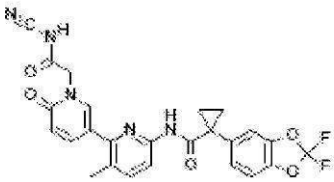
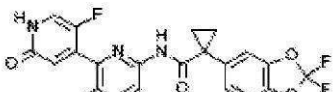
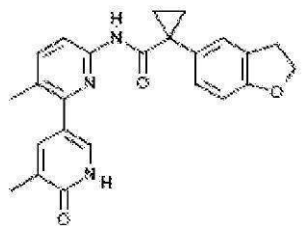
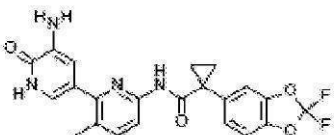
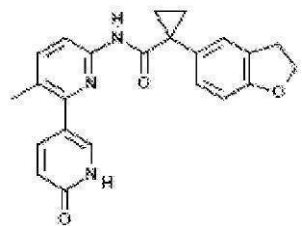
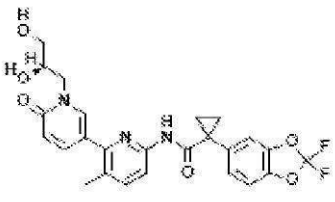
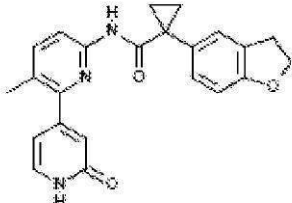
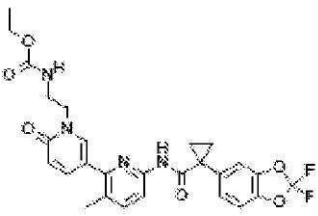
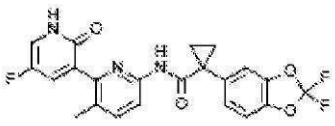
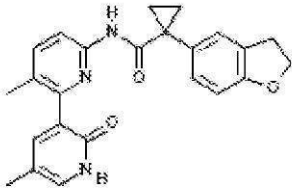
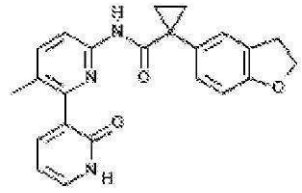
【 0 2 5 7】

【表 1 - 6】

61 	62 	63 
64 	65 	66 
67 	68 	69 
70 	71 	72 

【 0 2 5 8】

【表 1 - 7】

73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		

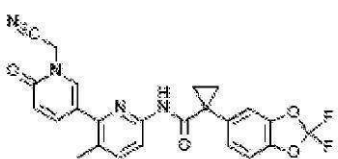
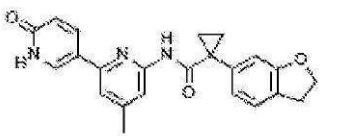
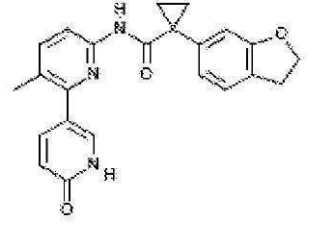
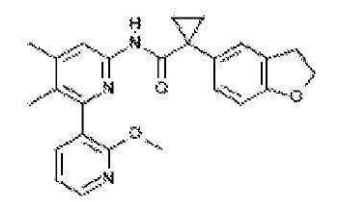
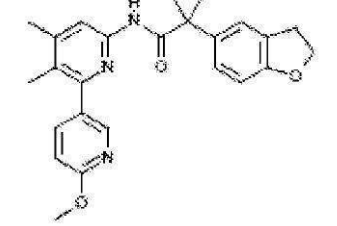
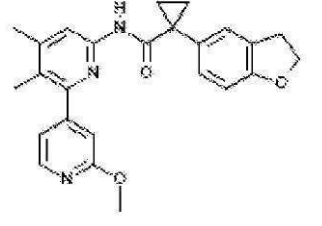
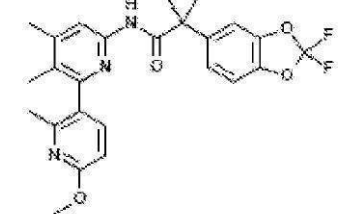
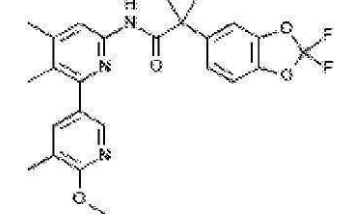
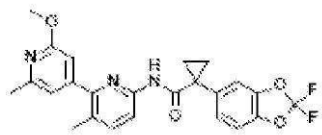
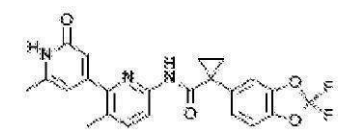
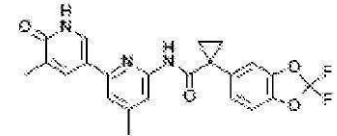
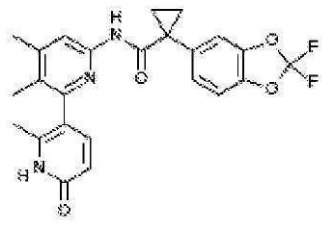
【 0 2 5 9】

【表 1 - 8】

85	86	87
88	89	90
91	92	93
94	95	96

【 0 2 6 0 】

【表 1 - 9】

97 	98 	99 
100 	101 	102 
103 	104 	105 
106 	107 	108 

【 0 2 6 1 】

【表 1 - 1 0】

109	110	111
112	113	114
115	116	117

合成計画

本発明の化合物は、公知の方法によって、または下の計画において説明するように、調製することができる。

【 0 2 6 2 】

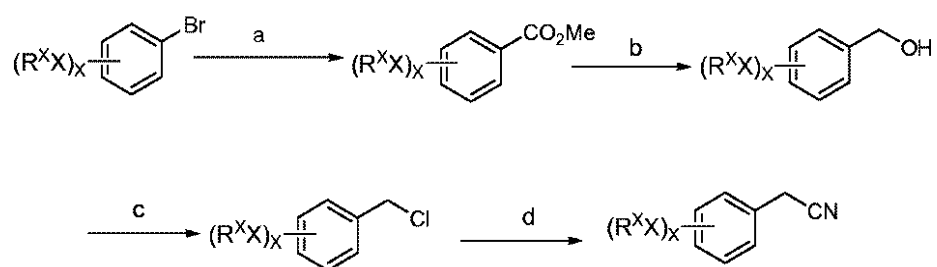
計画 1

フェニルアセトニトリルの調製

方法 1 :

【 0 2 6 3 】

【 化 7 7 】



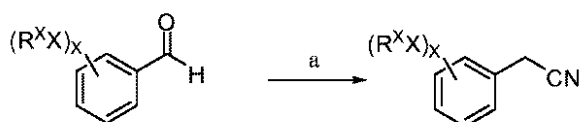
a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、CO、MeOH; b) LiAlH_4 、THF; c) SOCl_2 ; d) NaCN。

【0264】

方法2:

【0265】

【化78】

a) $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $t\text{BuOK}$ 。

10

【0266】

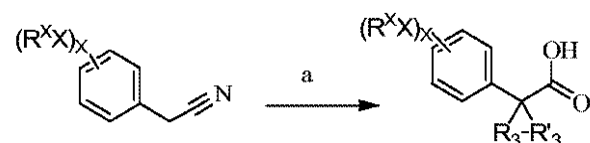
計画2

環式脂肪族カルボン酸、例えばシクロプロピルカルボン酸、の調製

方法1:

【0267】

【化79】



20

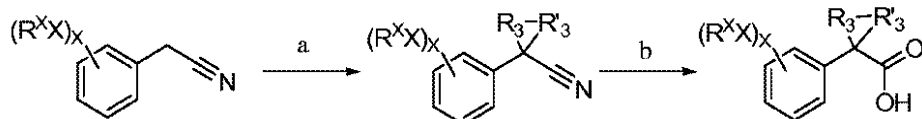
a) $Y\text{-R}_3\text{-R}'_3\text{-Z}$; ($Y, Z = \text{Cl}$ または Br)、 NaOH 、 BTEAC ; NaOH 、 Δ 。

【0268】

方法2:

【0269】

【化80】



30

a) $Y\text{-R}_3\text{-R}'_3\text{-Z}$; ($Y, Z = \text{Cl}$ または Br)、 NaOH 、 BTEAC ; b) NaOH 、 Δ 。

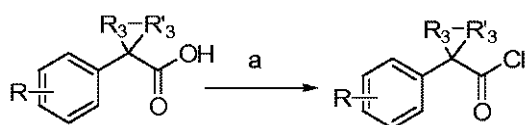
【0270】

計画3

酸塩化物の調製

【0271】

【化81】



40

a) SOCl_2 、 DMF 。

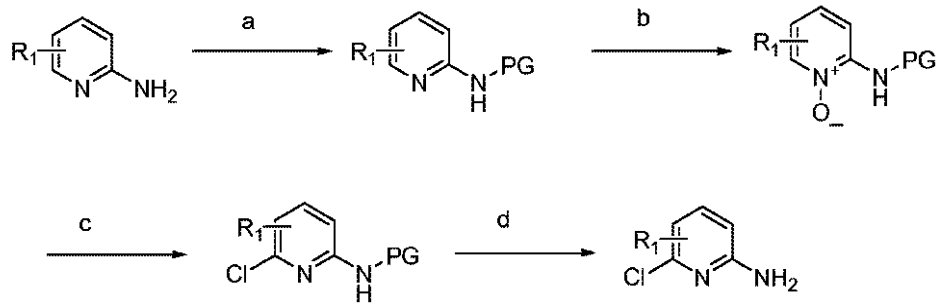
【0272】

計画4

2-アミノ-6-クロロピリジンの調製

【0273】

【化 8 2】



10

PG = 保護基

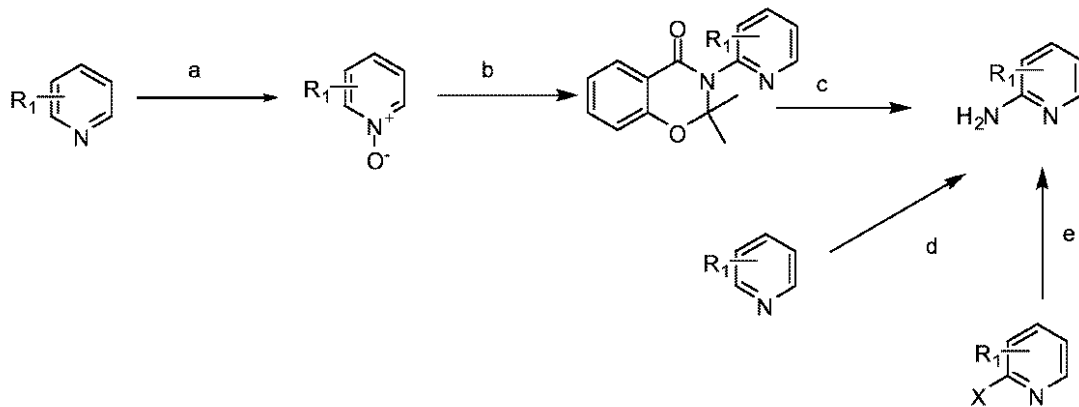
a) PG = COR; $RCOCl$ 、 Et_3N ; b) H_2O_2 / $AcOH$ 、 CH_3ReO_3 / H_2O_2 、または $mCPBA$; d) $POCl_3$ 、 Et_3N ; e) 酸性または塩基性脱保護条件、例えば、6 N の HCl または 1 N の $NaOH$ 。

【0274】

2-アミノピリジンの調製

【0275】

【化 8 3-1】

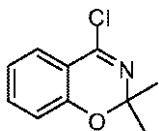


20

a) 酸化剤、例えば、 $mCPBA$ 、酢酸中の H_2O_2 、など; b)

【0276】

【化 8 3-2】



; c) HCl ; d) $NaNH_2$; e) NH_3 、 NH_4Cl または他のアミノ化試薬。

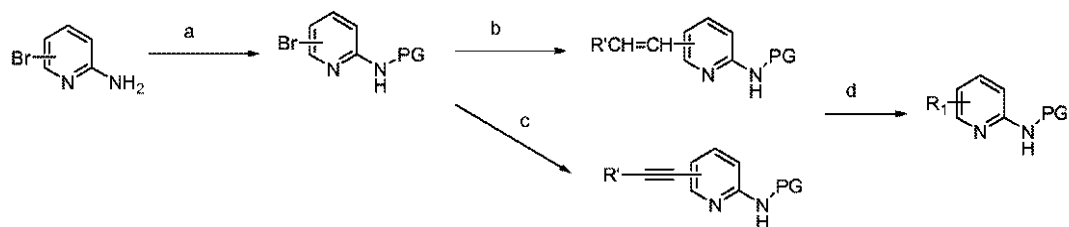
【0277】

計画 5

2-アミノアルキルピリジンの調製

【0278】

【化 8 4】



50

PG = 保護基; R_1 = アルキル

a) すなわち、PG = COR; $RCOCl$ 、 Et_3N ; b) $R'CH=CH-M$ (Mの例は、 SnR_3 、 $B(OR)_2$ 、 $ZnCl$ である)、Pd触媒、塩基; c) $R'C\equiv C-M$ 、Pd触媒、塩基; d) H_2 、Pd/C。

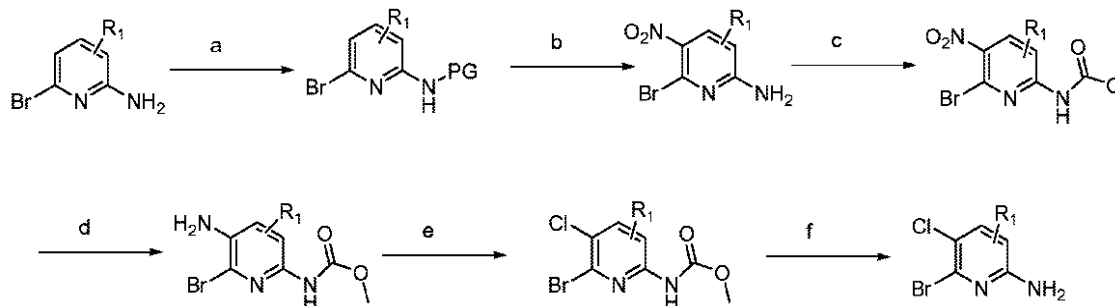
【0279】

計画6

2-アミノ-6-ブロモ-5-クロロピリジンの調製

【0280】

【化85】



10

PG = 保護基; a) PG = CORである場合、 $RCOCl$ 、 Et_3N ; b) HNO_3 、 H_2SO_4 ; c) $ClCO_2Me$ 、 Et_3N ; d) $NiCl_2$ 、 $NaBH_4$ 、 $MeOH$; e) $CuCl$ 、 $NaNO_2$ 、 HCl ; f) KOH 、 $MeOH$ 。

20

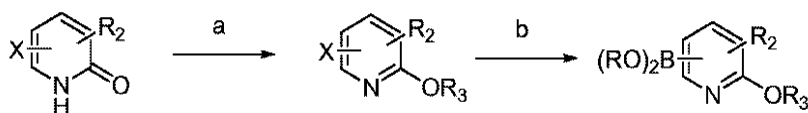
【0281】

計画7

ハロピリジンからの2-アルコキシピリジン誘導体の調製

【0282】

【化86】



30

$X = Cl$ 、 Br 、または I ; a) R_3X 、 Ag_2CO_3 、 $CHCl_3$; b) $(RO)_2B-B(OR)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $KOAc$ 、 DMF または $DMSO$ 。

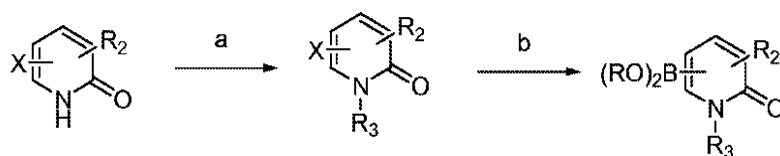
【0283】

計画8

ハロピリドンからの1-置換ピリドン誘導体の調製

【0284】

【化87】



40

$X = Cl$ 、 Br 、または I ; a) R_3X 、 K_2CO_3 、 THF ; b) $(RO)_2B-B(OR)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $KOAc$ 、 DMF または $DMSO$ 。

【0285】

計画9

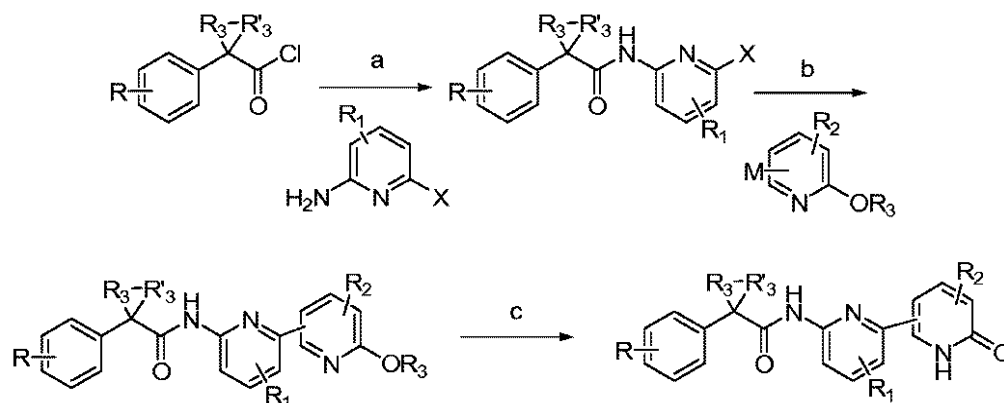
最終化合物の調製

方法1:

【0286】

50

【化 8 8】



10

$X = Cl, Br$ または I ; M の例は、 SnR_3 、 $B(OH)_2$ 、 $B(OR)_2$ 、 $ZnCl$ 、 $MgCl$ である

a) Et_3N 、 CH_2Cl_2 ; b) Pd 触媒、塩基 ; c) 脱アルキル化条件、例えば、ジオキサン中 HCl 、 $TMSI$ または BBr_3 。

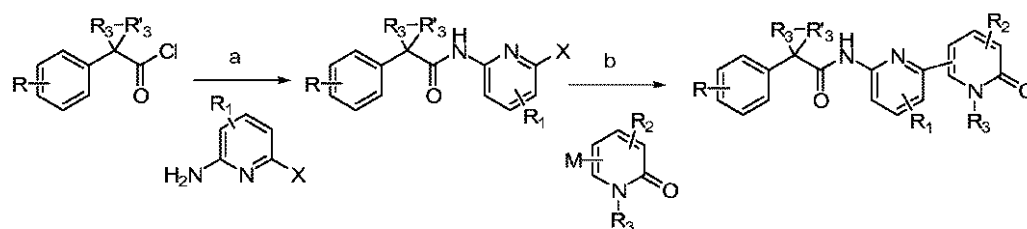
【0287】

方法 2 :

【0288】

【化 8 9】

20



$X = Cl, Br$ または I ; M の例は、 SnR_3 、 $B(OH)_2$ 、 $B(OR)_2$ 、 $ZnCl$ 、 $MgCl$ である

a) Et_3N 、 CH_2Cl_2 ; b) Pd 触媒、塩基。

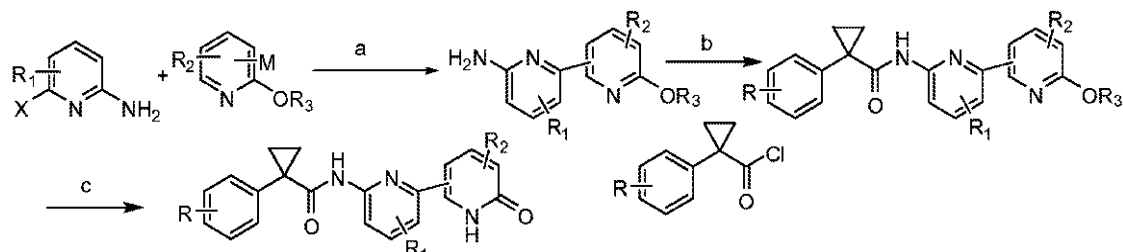
30

【0289】

方法 3 :

【0290】

【化 9 0】



40

$X = Cl, Br$ または I ; M の例は、 $-SnR_3$ 、 $B(OH)_2$ 、 $B(OR)_2$ 、 $ZnCl$ 、 $MgCl$ である ; a) Pd 触媒、塩基 ; b) Et_3N 、または塩基 ; c) 脱アルキル化条件、例えば、ジオキサン中 HCl 、 $TMSI$ または BBr_3 。

【0291】

配合、投与および使用

薬学的に許容される組成物

従って、本発明のもう 1 つの態様では、薬学的に許容される組成物を提供し、この場合、これらの組成物は、本明細書に記載するおりの化合物のいずれかを含み、および場合によっては、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。一定の実施

50

形態において、これらの組成物は、1つ以上の追加の治療薬を場合によってはさらに含む。

【0292】

本発明の化合物のうちの幾つかは、治療のために遊離形態で存在することがあり、または適切な場合には、それらの薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグとして存在することがある。本発明によると、薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグとしては、その必要がある患者に投与されたときに本明細書に別様に記載するような化合物またはそれらの代謝産物もしくは残分を直接または間接的にもたらしすることができる、薬学的に許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、または任意の他の付加体もしくは誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0293】

本明細書において用いる場合、用語「薬学的に許容される塩」は、思慮分別のある医学的判断の範囲内で、人間および下等動物の組織と接触させて使用することに適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わない、ならびに妥当な損益比に見合っている塩を指す。「薬学的に許容される塩」は、受容者に投与されたときに本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物または残分を直接または間接的にもたらしすることができる、本発明の化合物の任意の非毒性塩または本発明の化合物のエステルの任意の非毒性塩を意味する。

【0294】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergerらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (参照により本明細書に援用されている) に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適する無機および有機酸および塩基から誘導されるものを含む。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸とで、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸とで形成される、あるいはイオン交換などの当該技術分野において用いられている他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重硫酸、ホウ酸、酪酸、樟脳酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプト酸、グリセロリン酸、グルコン酸、ヘミ硫酸、ヘプタン酸、ヘキササン酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ラクトビオン酸、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸および吉草酸塩などが挙げられる。適する塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明は、本明細書に開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も考えている。水もしくは油溶性または水もしくは油分散性生成物は、そのような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適する場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアリアルスルホン酸などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。

20

30

40

【0295】

上で説明したように、本発明の薬学的に許容される組成物は、所望される特定の剤形に適するように、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクル（本明細書において用いる場合、任意のおよびすべての溶媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存薬、固体結合剤、滑沢剤など

50

を含む)を追加で含む。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia、およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (これらのそれぞれの内容は、参照により本明細書に援用されている)には、薬学的に許容される組成物の配合に使用される様々な担体、およびそれらの調製するための公知技術が開示されている。任意の従来の担体媒質が、例えば、任意の望ましくない生物学的作用を生じさせることにより、でなければその薬学的に許容される組成物の任意の他の成分(単数もしくは複数)と有害に相互作用することにより、本発明の化合物と非相溶性である場合を除き、その使用は本発明の範囲内であると考えられる。薬学的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料の一部の例としては、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプンおよび馬鈴薯デンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオ脂および坐剤ワックス；油、例えばピーナツ油、綿実油、紅花油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質不含水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝溶液；ならびに他の非毒性で相溶性の滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが挙げられ(しかし、これらに限定されない)、ならびに配合者の判断に従って、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、着香剤および香料、保存薬および抗酸化物質も本組成物中に存在することがある。

【0296】

もう1つの態様において、本発明は、(i)本発明の化合物と(ii)薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。もう1つの実施形態において、前記組成物は、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染薬、抗炎症薬、CFT R補正剤、または栄養薬から選択される追加の薬剤をさらに含む。もう1つの実施形態において、前記組成物は、2005年6月24日出願の米国公開特許出願第2006/0074075号として公開された、その全体が参照により本明細書に援用されている、米国特許出願番号11/165,818に開示されている化合物から選択される追加の薬剤をさらに含む。もう1つの実施形態において、前記組成物は、N-(5-ヒドロキシ-2,4-ジテーブチルフェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミドをさらに含む。これらの組成物は、嚢胞性線維症をはじめとする、下で説明する疾患の治療に有用である。これらの組成物は、下で説明するキットにおいても有用である。

【0297】

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

さらにもう1つの態様において、本発明は、CFT R活性が関係する状態、疾患または障害の治療方法を提供する。一定の実施形態において、本発明は、CFT R活性の欠乏が関係する状態、疾患または障害の治療方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を含む組成物を、その必要がある被験者、好ましくは哺乳動物、に投与することを含む。

【0298】

一定の好ましい実施形態において、本発明は、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・線溶不全、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全、例えば家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無 β -リポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病/偽性ハーラー、ムコ多糖症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナージャII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、多糖症CDG1型、遺伝性肺気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、Neurophyseal DI、神経性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患、例えばハンチントン、脊髄小脳失調症I型、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状能症、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパクプロセッシング異常に起因)、ファブリ病、シュトロイスラー・シェインカー病、分泌性下痢、嚢胞腎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、ドライアイ疾患、またはシェーグレン症候群を治療する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物または上で述べたようなその好ましい実施形態を含む組成物の有効量を前記哺乳動物に投与する段階を含む。

10

【0299】

代替の好ましい実施形態によると、本発明は、前記哺乳動物に組成物を投与する段階を含む嚢胞性線維症の治療方法を提供し、この方法は、本発明の化合物または上で述べたようなその好ましい実施形態を含む組成物の有効量を前記哺乳動物に投与する段階を含む。

20

【0300】

本発明によると、前記化合物または薬学的に許容される組成物の「有効量」は、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・線溶不全、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全、例えば家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無 β -リポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病/偽性ハーラー、ムコ多糖症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナージャII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、多糖症CDG1型、遺伝性肺気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、Neurophyseal DI、神経性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患、例えばハンチントン、脊髄小脳失調症I型、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状能症、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリ病、シュトロイスラー・シェインカー病、分泌性下痢、嚢胞腎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、ドライアイ疾患、またはシェーグレン症候群のうちの1つ以上を治療するまたはその(それらの)重症度を低下させるために有効な量である。

30

40

【0301】

本発明の方法によると、本化合物および組成物は、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固・線溶不全、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング不全、例えば家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無 β -リポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病/偽性ハーラー、ムコ多糖症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナージャII型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、多糖症CDG1型、遺伝性肺気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、Neurophyseal DI、神経性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、

50

ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、幾つかのポリグルタミン神経疾患、例えばハンチントン、脊髄小脳失調症Ⅰ型、脊髄球性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球イ体、および筋強直性ジストロフィー、ならびに海綿状能症、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリ病、シュトロイスラー・シェインカー病、分泌性下痢、嚢胞腎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ疾患、またはシェーグレン症候群のうちの1つ以上を治療するまたはその（それらの）重症度を低下させるために有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。

【0302】

必要とされる正確な量は、その被験者の種、年齢および全身状態、その感染の重症度、その特定の薬剤、その投与方式などに依存して、被験者によって異なる。本発明の化合物は、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位形態で好ましくは配合される。本明細書において用いる場合の「投薬単位形態」という表現は、治療を受ける患者に適する薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の総日用量をその担当医が思慮分別のある医学的判断の範囲内で決めることとなることは、理解されるであろう。任意の特定の患者または生物のための具体的な有効用量は、治療される障害およびその障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；その患者の年齢、体重、全身状態、性別および食事；用いられる具体的な化合物の投与回数、投与経路および排泄率；治療期間；用いられる具体的な化合物と併用または同時使用される薬物；ならびに医療技術分野において周知の同種の要因を含む、様々な要因に依存するであろう。用語「患者」は、本明細書において用いる場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくは人間を意味する。

【0303】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療される感染症の重症度に依存して、人間および他の動物に、経口的に、非経口的に、槽内に、経腔的に、腹腔内に、局所的に（例えば、粉末、軟膏または滴剤により）、口腔内に、経口または鼻スプレーとして、などで投与することができる。一定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日につき被験者の体重あたり約0.01mg/kgから約50mg/kgおよび好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの投薬レベルで1日に1回以上、経口または非経口投与することができる。

【0304】

経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられるが、これらに限定されない。活性化化合物に加えて、前記液体剤形は、当該技術分野において一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびごま油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などを含有することがある。不活性希釈剤に加えて、前記経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、着香剤および香料を含む場合もある。

【0305】

注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適する分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術に従って配合することができる。前記滅菌注射用製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液などの、非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョンである場合もある。利用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液などがある。加えて、滅菌固定油が溶媒または懸濁化媒質として従来から用いられている。このために、合成モノまたはジグリセリドをはじめとする

任意の無菌固定油を利用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射用製剤に使用される。

【0306】

注射用配合物は、例えば、細菌保留フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を添合することによって、滅菌することができる。

【0307】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが、多くの場合、望ましい。これは、水溶性の劣る結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって遂行することができる。その場合、本化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、そしてまたその溶解速度は結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与化合物形態の遅延吸収は、油性ビヒクルに化合物を溶解または懸濁させることによって遂行することができる。注射用デポー剤形は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中の本化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作ることができる。化合物のポリマーに対する比率および利用する特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出速度を制御することができる。他の生体分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用配合物は、体組織と相溶性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製することもできる。

【0308】

直腸内または腔内投与のための組成物は、好ましくは坐剤であり、これらは、本発明の化合物と適する無刺激性賦形剤または担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックス（これらは、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、従って、直腸または腔内内で溶解して活性化合物を放出する）とを混合することによって調製することができる。

【0309】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末および顆粒が挙げられる。そのような固体剤形の場合、活性化合物は、少なくとも1つの不活性で薬学的に許容される賦形剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二ナトリウムおよび／またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルジネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム、c) 保水剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯もしくはタピオカデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、およびi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合、その剤形は、緩衝剤も含むことがある。

【0310】

ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用することにより、同様のタイプの固体組成物を軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として利用することもできる。コーティングおよび外皮、例えば、腸溶コーティングおよび製剤配合分野において周知の他のコーティングを伴う錠剤、糖衣丸、カプセル、ピルおよび顆粒の固体剤形を調製することができる。それらは、場合によっては乳白剤を含有することがあり、ならびにそれらは、それらが活性成分（単数もしくは複数）を腸管の一定部分においてのみ、または優先的に、場合によっては遅延様式で放出する組成物のものである場合もある。使用することができる包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールな

どのような賦形剤を使用することにより、同様のタイプの固体組成物を軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として利用することもできる。

【0311】

上で述べた1つ以上の賦形剤を用いて活性化合物をマイクロカプセル化することもできる。コーティングおよび外皮、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および製剤配合分野において周知の他のコーティングを伴う錠剤、糖衣丸、カプセル、ピルおよび顆粒の固体剤形を調製することができる。そのような固体剤形の場合、活性化合物は、少なくとも1つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合されることがある。そのような剤形は、通常の実施がそうであるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤形成用滑沢剤および他の錠剤形成助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース）も含むことがある。カプセル、錠剤およびピルの場合、それらの剤形は、緩衝剤も含むことがある。それらは、場合によっては乳白剤を含有することがあり、ならびにそれらは、それらが活性成分（単数もしくは複数）を腸管の一定部分においてのみ、または優先的に、場合によっては遅延様式で放出する組成物のものである場合もある。使用することができる包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

10

【0312】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチが挙げられる。活性成分は、必要に応じて、薬学的に許容される担体および任意の必要な保存薬または緩衝剤と無菌条件下で混合される。眼科用配合物、点耳剤および点眼剤も本発明の範囲内であると考えられる。加えて、本発明は、身体への化合物の制御送達をもたらす追加の利点を有する経皮パッチの使用を考えている。そのような剤形は、適切な媒質に本化合物を溶解または分散させることによって調製される。皮膚を横断する化合物の流束を増すために、吸収増進剤が使用されることもある。その速度は、速度制御膜を設けることによってまたはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散させることによって制御することができる。

20

【0313】

上で一般に説明したように、本発明の化合物は、C F T Rのモジュレーターとして有用である。従って、如何なる特定の理論による拘束を受けることを望まないが、本化合物および組成物は、C F T Rの活性亢進または不活性が関係する疾患、状態もしくは障害の治療に、または該疾患、状態もしくは障害の重症度の低下に、特に有用である。C F T Rの活性亢進または不活性が特定の疾患、状態または障害に関係しているとき、それらの疾患、状態または障害を「C F T R媒介疾患、状態または障害」と呼ぶこともある。従って、もう1つの態様において、本発明は、C F T Rの活性亢進または不活性がその疾病状態に関係する疾病、状態もしくは障害を治療するためのまたは該疾病、状態もしくは障害の重症度を低下させるための方法を提供する。

30

【0314】

本発明において用いる化合物のC F T Rのモジュレーターとしての活性は、当該技術分野において一般に説明されている方法および本明細書において実施例で説明する方法に従ってアッセイすることができる。

40

【0315】

本発明の化合物および薬学的に許容される組成物を併用療法で用いることができること、すなわち、本化合物および薬学的に許容される組成物を1つ以上の他の治療薬または医療手順と同時に、該治療薬または医療手順の前にまたは後に投与することができることも理解されるであろう。併用治療計画で用いる療法（治療薬または医療手順）の個々の組み合わせは、所望の治療薬および／または手順の適合性ならびに達成される所望の治療効果を考慮に入れることとなる。用いる療法が、同障害に対して所望される効果を達成することもあり（例えば、本発明の化合物を、同障害を治療するために用いられる別の薬剤と同時に投与することができる）、異なる効果を達成することもある（例えば、任意の有害作

50

用の制御) ことも理解されるであろう。本明細書において用いる場合、特定の疾患または状態を治療または予防するために通常投与される追加の治療薬は、「治療する疾患または状態に適する」とわかっている。

【0316】

本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、唯一の活性薬剤としてその治療薬を含む組成物で通常投与される量以下であろう。好ましくは、本開示組成物中の追加の治療薬の量は、唯一の治療活性薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%にわたるであろう。

【0317】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される組成物は、移植用医療器具、例えば補綴具、人工弁、人工血管、ステントおよびカテーテル、をコーティングするための組成物に添合することもできる。従って、本発明は、もう1つの態様において、移植用器具をコーティングするための組成物を含み、この組成物は、上で一般に説明したような、ならびにこの件のクラスおよびサブクラスの中の、本発明の化合物と、前記移植用器具のコーティングに適する担体とを含む。さらにもう1つの態様において、本発明は、組成物でコーティングした移植用器具を含み、この組成物は、上で一般に説明したような、ならびにこの件のクラスおよびサブクラスの中の、本発明の化合物と、前記移植用器具のコーティングに適する担体とを含む。適するコーティング材およびコーティングされた移植用器具の一般的作製は、米国特許第6,099,562号;同第5,886,026号、および同第5,304,121号に記載されている。前記コーティング材は、一般には生体適合性高分子材料、例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびそれらの混合物である。その組成物に制御放出特性を付与するために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせで前記コーティング材を場合によってはさらに被覆することがある。

【0318】

本発明のもう1つの態様は、生物学的サンプルまたは患者における(例えば、インビトロまたはインビボ)CFTR活性の修飾に関し、この方法は、式Iの化合物または該化合物を含む組成物を前記患者に投与すること、または前記化合物または組成物と前記生物学的サンプルを接触させることを含む。本明細書において用いる場合の用語「生物学的サンプル」は、細胞培養物またはそれらの抽出物;哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物;および血液、唾液、尿、便、精液、涙もしくは他の体液またはそれらの抽出物を含むが、それらに限定されない。

【0319】

生物学的サンプルにおけるCFTR活性の修飾は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そのような目的の例としては、生物学的および病理学的現象に関するCFTR活性の研究ならびにCFTR活性の新規モジュレーターの比較評価が挙げられるが、これらに限定されない。

【0320】

さらにもう1つの実施形態において、インビトロおよびインビボでのアニオンチャネルの活性の修飾方法を提供し、この方法は、前記チャネルを本発明の化合物と接触させる段階を含む。好ましい実施形態において、前記アニオンチャネルは、塩化物アニオンチャネルまたは重炭酸アニオンチャネルである。他の好ましい実施形態において、前記アニオンチャネルは、塩化物アニオンチャネルである。

【0321】

代替実施形態によると、本発明は、細胞の膜内の機能性CFTRの数を増加させる方法を提供し、この方法は、前記細胞を本発明の化合物と接触させる段階を含む。本明細書において用いる場合の用語「機能性CFTR」は、輸送活動が可能であるCFTR活性を意味する。

【0322】

もう1つの好ましい実施形態によると、CFTR活性の活性は、膜内外電圧電位差の測定によって測定される。生物学的サンプルにおける膜内外の電圧電位差の測定するための手段には、当該技術分野における任意の公知の方法、例えば、光学膜電位差アッセイまたは他の電気生理学的方法を用いることができる。

【0323】

光学膜電位アッセイは、GonzalezおよびTsienが記載した電圧感受性FRETセンサー（Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) 「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」Biophys J 69 (4) : 1272-80、およびGonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) 「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」Chem Biol 4 (4) : 269-77参照）を、電圧／イオンプローブリーダー（VIPR）（Gonzalez, J. E., K. Oadesら, (1999) 「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」Drug Discov Today 4 (9) : 431-439参照）などの蛍光変化を測定するための機器装備と併用する。

10

【0324】

これらの電圧感受性アッセイは、膜可溶性、電圧感受性染料、DiSBAC₂ (3)、と蛍光リン脂質、CC2-DMPPE（これは、形質膜の外葉に付けられ、FRETドナーとしての役割を果たす）の間の蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）の変化に基づく。膜電位（V_m）の変化は、負に帯電したDiSBAC₂ (3)を膜内外に再分配させ、それに応じてCC2-DMPPE変化からのエネルギー移動の量を生じさせる。蛍光発光の変化は、VIPR（商標）II（これは、96または384ウエルのマイクロタイタープレートにおいて細胞ベースのスクリーニングを行うように設計された統合化液体ハンドラー・蛍光検出器である）を用いてモニターすることができる。

20

【0325】

もう1つの態様において、本発明は、生物学的サンプルにおけるCFTR活性またはそのフラグメントの活性をインビトロまたはインビボで測定する際に使用するためのキットを提供し、このキットは、(i) 本発明の化合物を含む組成物と、(ii) a) 前記組成物と生物学的サンプルを接触させること；およびb) 前記CFTR活性またはそのフラグメントの活性を測定することについての説示とを含む。1つの実施形態において、前記キットは、a) 追加の組成物と前記生物学的サンプルを接触させること、b) 前記追加の化合物の存在下での前記CFTR活性またはそのフラグメントの活性を測定すること、およびc) 追加の化合物の存在下でのCFTRの活性と、本発明の化合物の存在下でのCFTRの活性の密度とを比較することについての説示をさらに含む。

30

【実施例】

【0326】

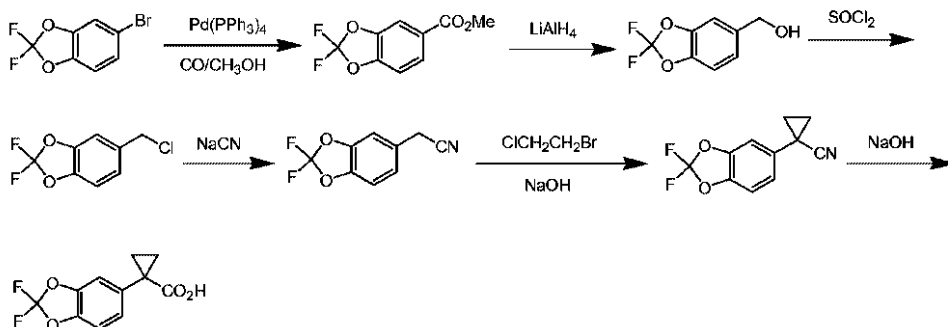
調製および実施例

40

A. 1-(2, 2-ジフルオロ-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0327】

【化 9 1】



段階 a：2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-カルボン酸メチルエステル

アセトニトリル (30 mL) およびトリエチルアミン (10 mL) を含有するメタノール (20 mL) 中の 5-ブロモ-2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール (11.8 g、50.0 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) [Pd (PPh₃)₄、5.78 g、5.00 mmol] の溶液を、一酸化炭素雰囲気 (55 PSI) 下、75℃ (油浴温度) で 15 時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させた。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗製 2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-カルボン酸メチルエステル (11.5 g) を得、それを直接次の段階で使用した。

【0328】

段階 b：(2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-メタノール

20 mL の無水テトラヒドロフラン (THF) に溶解した粗製 2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-カルボン酸メチルエステル (11.5 g) を、0℃ で無水 THF (100 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (4.10 g、106 mmol) の懸濁液にゆっくりと添加した。その後、その混合物を室温に温めた。室温で 1 時間攪拌した後、その反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (4.1 mL)、続いて水酸化ナトリウム (10% 水溶液、4.1 mL) で処理した。得られたスラリーを濾過し、THF で洗浄した。併せた濾液を蒸発乾固させ、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-メタノール (7.2 g、2 段階で 76%) を無色の油として得た。

【0329】

段階 c：5-クロロメチル-2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール

塩化チロニル (45 g、38 mmol) を、0℃ でジクロロメタン (200 mL) 中の (2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-メタノール (7.2 g、38 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を一晚、室温で攪拌し、その後、蒸発乾固させた。その残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) とジクロロメタン (100 mL) とで分配した。分離した水性層をジクロロメタン (150 mL) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、粗製 5-クロロメチル-2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール (4.4 g) を得、それを直接次の段階で使用した。

【0330】

段階 d：(2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-アセトニトリル

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中の粗製 5-クロロメチル-2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール (4.4 g) とシアン化ナトリウム (1.36 g、27.8 mmol) の混合物を室温で一晚攪拌した。その反応混合物を氷に注入し、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、粗製 (2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-アセトニトリル (

10

20

30

40

50

3. 3 g) を得、それを直接次の段階で使用した。

【0331】

段階 e: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリル

70℃の粗製 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-アセトニトリルと塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (3.00 g、15.3 mmol) と 1-ブロモ-2-クロロエタン (4.9 g、38 mmol) の混合物に、水酸化ナトリウム (50% 水溶液、10 mL) をゆっくりと添加した。その混合物を一晩、70℃で攪拌し、その後、その反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、粗製 1-(2, 2-ジフルオロ

10

【0332】

段階 f: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボン酸

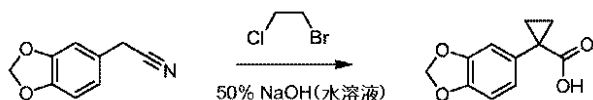
1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリル (最終段階からの粗製物) を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) 中で 2.5 時間還流させた。冷却した反応混合物をエーテル (100 mL) で洗浄し、水性相を 2 M 塩酸で pH 2 に酸性化した。沈殿した固体を濾過して、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボン酸を白色の固体として得た (0.15 g、4 段階で 1.6%)。ESI-MS m/z 計算値 242.2、実測値 243.3 (M+1)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14-7.04 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.26-1.08 (m, 2H).

20

B. 1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-シクロプロパンカルボン酸

【0333】

【化92】



30

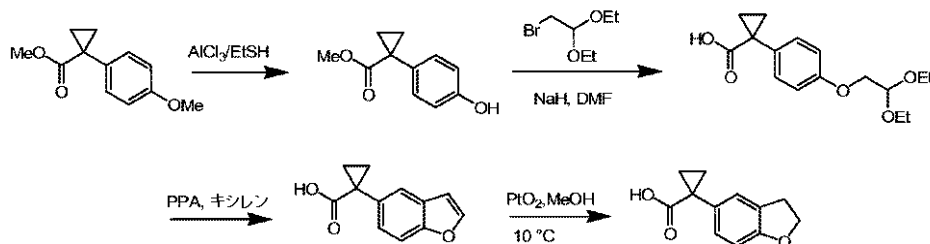
ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-アセトニトリル (5.10 g、31.7 mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン (9.0 mL、109 mmol) および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (0.181 g、0.795 mmol) の混合物を 70℃で加熱し、その後、50% (重量/重量) 水酸化ナトリウム水溶液 (26 mL) をその混合物にゆっくりと添加した。その反応物を 70℃で 18 時間攪拌し、その後、130℃で 24 時間加熱した。その暗褐色の反応混合物を水 (400 mL) で希釈し、同量の酢酸エチルで 1 回、および同量のジクロロメタンで 1 回、抽出した。その塩基性水溶液を濃塩酸で 1 未満の pH に酸性化し、沈殿物を濾過し、1 M 塩酸で洗浄した。その固体材料をジクロロメタン (400 mL) に溶解し、同量の 1 M 塩酸で 2 回、および塩化ナトリウム飽和水溶液で 1 回、抽出した。その有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、白色からややオフホワイトの固体 (5.23 g、80%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 206.1、実測値 207.1 (M+1)⁺。2.37 分の保持時間。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.11 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 12.26 (s, 1H).

40

C. 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸

【0334】

【化 9 3】



段階 a：1-（4-ヒドロキシフェニル）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル 10

ジクロロメタン（80 mL）中の1-（4-メトキシフェニル）シクロプロパンカルボン酸メチル（10.0 g、48.5 mmol）の溶液に氷水浴下でEtSH（16 mL）を添加した。その混合物を0℃で20分間攪拌し、その後、AlCl₃（19.5 g、0.150 mol）を0℃でゆっくりと添加した。その混合物を0℃で30分間攪拌した。その反応混合物を氷水に注入し、有機層を分離し、水性相をジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。併せた有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、1-（4-ヒドロキシフェニル）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（8.9 g、95%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.20–7.17（m, 2 H）, 6.75–6.72（m, 2 H）, 5.56（s, 1 H）, 3.63（s, 3 H）, 1.60–1.57（m, 2 H）, 1.17–1.15（m, 2 H）。 20

段階 b：1-〔4-（2, 2-ジエトキシエトキシ）フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸

DMF（50 mL）中の1-（4-ヒドロキシフェニル）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（15.0 g、84.3 mmol）の攪拌溶液に0℃で水素化ナトリウム（6.7 g、170 mmol、鉱物油中60%）を添加した。水素発生終了後、2-ブromo-1, 1-ジエトキシエタン（16.5 g、84.3 mmol）をその反応混合物に1滴ずつ添加した。その反応物を160℃で15時間攪拌した。その反応混合物を氷（100 g）に注入し、ジクロロメタンで抽出した。併せた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させて、1-〔4-（2, 2-ジエトキシエトキシ）フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸（10 g）を得、それをさらに精製せずに次の段階で直接使用した。 30

【0335】

段階 c：1-ベンゾフラン-5-イル-シクロプロパンカルボン酸

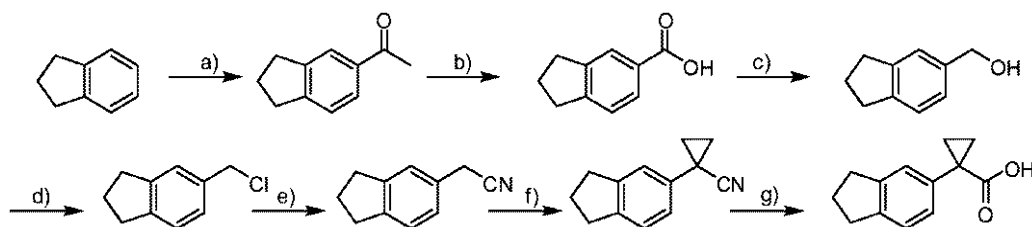
キシレン（100 mL）中の粗製1-〔4-（2, 2-ジエトキシエトキシ）フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸（20 g、~65 mmol）の懸濁液に室温でPPA（22.2 g、64.9 mmol）を添加した。その混合物を1時間、還流させながら加熱し（140℃）、その後、それを室温に冷却し、PPAからデカントした。溶媒を真空下で蒸発させて、粗製生成物を得、それを分取HPLCによって精製して、1-（ベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（1.5 g、5%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 12.25（br s, 1 H）, 7.95（d, J = 2.8 Hz, 1 H）, 7.56（d, J = 2.0 Hz, 1 H）, 7.47（d, J = 11.6 Hz, 1 H）, 7.25（dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1 H）, 6.89（d, J = 1.6 Hz, 1 H）, 1.47–1.44（m, 2 H）, 1.17–1.14（m, 2 H）。 40

段階 d：1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボン酸

MeOH（10 mL）中の1-（ベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（700 mg、3.47 mmol）の溶液に、室温でPtO₂（140 mg、20%）を 50

添加した。その攪拌反応混合物を10℃で3日間、水素下（1気圧）で水素化した。その反応混合物を濾過した。溶媒を真空下で蒸発させて、粗製生成物を得、それを分取HPLCによって精製して、1-（2，3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（330mg、47%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 7.20（s，1H），7.10（d，J = 10.8 Hz，1H），6.73（d，J = 11.2 Hz，1H），4.57（t，J = 11.6 Hz，2H），3.20（t，J = 11.6 Hz，2H），1.67-1.63（m，2H），1.25-1.21（m，2H）。

D. 1-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）シクロプロパンカルボン酸
【0336】
【化94】



a) Ac₂O、AlCl₃、CH₂Cl₂；b) NaClO；c) LiAlH₄、THF、-78℃；d) SOCl₂、CHCl₃；e) NaCN、DMSO；f) BrCH₂CH₂Cl、NaOH、Bu₄NBr、トルエン；g) NaOH。

【0337】

段階a：1-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル）エタノン

2，3-ジヒドロ-1H-インデン（100.0g、0.85mol）と無水酢酸（104.2g、1.35mol）の混合物を0℃でCH₂Cl₂（1000mL）中のAlCl₃（272.0g、2.04mol）のスラリーに3時間かけて1滴ずつ添加した。その反応混合物を室温で窒素雰囲気下で15時間攪拌した。その後、その反応混合物を氷水（500mL）に注入し、酢酸エチル（500mL×3）で抽出した。併せた有機層をブライン（500mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=20：1）によって精製して、生成物（120.0g、88%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 2.08-2.15（m，2H），2.58（s，3H），2.95（t，J = 7.2，4H），7.28（d，J = 8.0，1H），7.75（d，J = 8.0，1H），7.82（s，1H）。

段階b：2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸

55℃の次亜塩素酸ナトリウム攪拌水溶液（2230mL、1.80mmol、6%）に1-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル）エタノン（120.0g、0.75mol）を添加し、その混合物を55℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、その溶液が透明になるまで、NaHCO₃飽和溶液を添加した。生成された沈殿物を濾過し、水で数回洗浄し、乾燥させて、所望の生成物（120.0g、99%）を得た。¹H NMR（CDCl₃，300MHz） δ 2.07-2.17（m，2H），2.96（t，J = 7.5Hz，4H），7.30（d，J = 7.8，1H），7.91（d，J = 7.8，1H），7.96（s，1H）。

段階c：（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）メタノール

0℃でTHF（2.5L）中の水素化アルミニウムリチウム（72.8g、1.92m

10

20

30

40

50

o 1) の攪拌溶液に、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸 (100.0 g、0.62 mol) をゆっくりと添加した。その反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。その後、H₂O (72 mL) および NaOH (68 mL、20%) で反応を停止させた。その混合物を濾過し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 (82.0 g、90%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) ; δ 2.03–2.13 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.64 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.5, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H) .

段階 d : 5-(クロロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン

10

塩化チオニル (120 mL、1.65 mol) を、0℃ でクロロホルム (500 mL) 中の (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) メタノール (81.4 g、0.55 mol) の急速攪拌混合物に 1 滴ずつ添加した。添加完了後、得られた混合物を放置して室温に温め、さらに 12 時間攪拌し続けた。減圧下でクロロホルムを蒸発させて残留物を得、それをカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 15 : 1) によって精製して、5-(クロロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (90.5 g、99%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.06–2.19 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.5, 4H), 4.54 (s, 2H), 7.15–7.31 (m, 3H) .

段階 e : 2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトニトリル

20

DMSO (500 mL) 中の 5-(クロロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (90.0 g、0.54 mol) の攪拌溶液に、0℃ のシアン化ナトリウム (54.0 g、1.08 mol) を少しずつ添加した。その後、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (1000 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (3×250 mL) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトニトリル (82.2 g、97%) を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。

【0338】

段階 f : 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル) シクロプロパンカルボニトリル

30

トルエン (150 mL) 中の 2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトニトリル (50.0 g、0.32 mol) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (300 mL、水中 50 パーセント W/W)、1-ブロモ-2-クロロエタン (92.6 mL、1.12 mol) および (n-Bu)₄NBr (5 g、15.51 mmol) を添加した。その混合物を 60℃ で一晩加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を水 (400 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル) シクロプロパンカルボニトリル (9.3 g、16%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.35–1.38 (m, 2H), 1.66–1.69 (m, 2H), 2.05–2.13 (m, 2H), 2.87–2.94 (m, 4H), 7.07–7.22 (m, 3H) .

40

段階 g : 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸

メタノール (40 mL) 中の攪拌 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル) シクロプロパンカルボニトリル (9.3 g、50.8 mmol) に、150 mL の水酸化ナトリウムの溶液 (水中 25% NaOH w/w) を添加した。その混合物を 100℃ で 8 時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を氷水 (0℃) 上に注ぎ、その pH を塩化水素 (1 N) で pH = 4 に調整し、その混合物をジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残留物

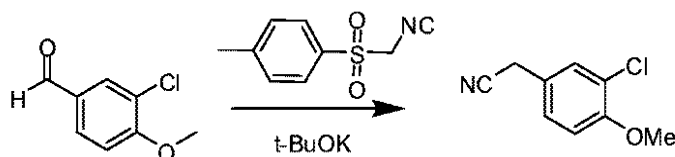
50

をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝5：1）によって精製して、1-（2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-6-イル）シクロプロパンカルボン酸（4.8 g、47%）を得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz） δ 1.23-1.26（m, 2H）, 1.62-1.65（m, 2H）, 2.03-2.10（m, 2H）, 2.81-2.91（m, 4H）, 7.11-7.21（m, 3H）.

E. 2-（3-クロロ-4-メトキシフェニル）アセトニトリル

【0339】

【化95】

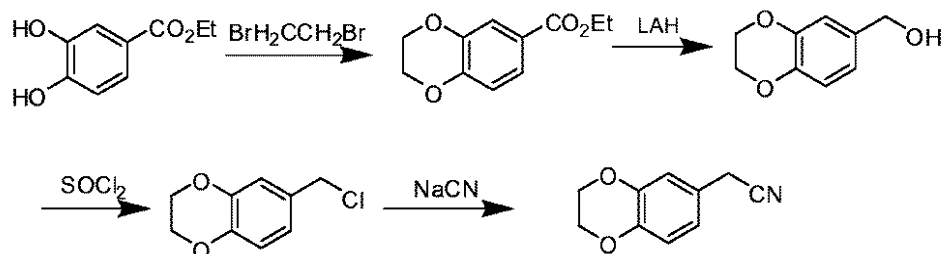


THF（30 mL）中のt-BuOK（4.8 g、40 mmol）の懸濁液に、-78℃でTHF（10 mL）中のTosMIC（3.9 g、20 mmol）の溶液を添加し、その混合物を10分間攪拌した。THF（10 mL）中の3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド（1.7 g、10 mmol）の溶液を1滴ずつ添加し、その反応物を-78℃で1.5時間攪拌した。その冷却反応混合物にメタノール（10 mL）を添加し、その混合物を30分間、還流させながら加熱した。溶媒を蒸発させて粗製残留物を得、それを水（20 mL）に溶解した。水性相を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。併せた有機層を乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗製生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル 10：1）によって精製して、2-（3-クロロ-4-メトキシフェニル）アセトニトリル（1.5 g、83%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.33（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.20（dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H）, 6.92（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 3.91（s, 3H）, 3.68（s, 2H）。¹³C NMR（100 MHz, CDCl₃） δ 154.8, 129.8, 127.3, 123.0, 122.7, 117.60, 112.4, 56.2, 22.4.

F. 2-（2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル）アセトニトリル

【0340】

【化96】



段階 a：2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボン酸エチルエステル

DMF（1000 mL）中のCs₂CO₃（270 g、1.49 mol）の懸濁液に、室温で3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルエステル（54.6 g、0.3 mol）および1, 2-ジブromoエタン（54.3 g、0.29 mol）を添加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌し、その後、氷水に注入した。その混合物を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。併せた有機層を水（200 mL×3）およびブライン（100 mL）

10

20

30

40

50

で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固させた。その残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル 50：1）によって精製して、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボン酸エチルエステル（18 g、29%）を得た。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 7.53（dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 2 H）, 6.84–6.87（m, 1 H）, 4.22–4.34（m, 6 H）, 1.35（t, J = 7.2 Hz, 3 H）。

段階b：（2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル）-メタノール THF（20 mL）中の LiAlH_4 （2.8 g、74 mmol）の懸濁液に、 N_2 雰囲気下、0℃で THF（10 mL）中の 2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボン酸エチルエステル（15 g、72 mmol）の溶液を1滴ずつ添加した。その混合物を室温で1時間攪拌し、冷却しながら水（2.8 mL）および NaOH （10%、28 mL）を添加することによって注意深く反応を停止させた。沈殿した固体を濾過して除去し、濾液を蒸発乾固させて、（2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル）-メタノール（10.6 g）を得、それをさらに精製せずに次の段階に持っていった。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 6.73–6.78（m, 3 H）, 5.02（t, J = 5.7 Hz, 1 H）, 4.34（d, J = 6.0 Hz, 2 H）, 4.17–4.20（m, 4 H）。

段階c：6-クロロメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン SOCl_2 （10 mL）中の（2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル）メタノール（10.6 g）の混合物を室温で10分間攪拌し、その後、氷水に注入した。有機層を分離し、水性相をジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。併せた有機層を NaHCO_3 の飽和溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させて、6-クロロメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン（12 g、2段階で88%）を得、それをさらに精製せずに直接次の段階で使用した。

【0341】

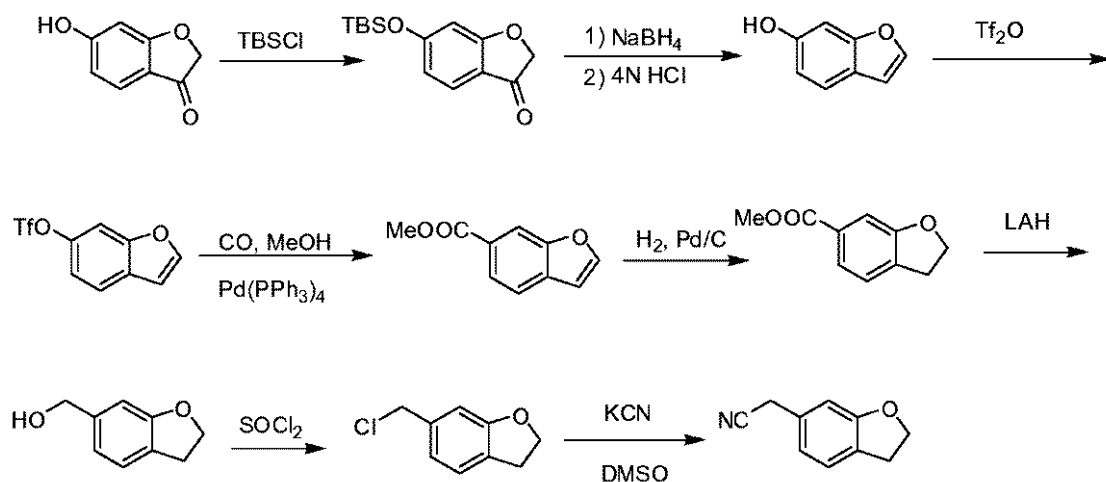
段階d：2-（2, 3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4]ジオキシン-6-イル）アセトニトリル

DMSO （50 mL）中の 6-クロロメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン（12.5 g、67.7 mmol）および NaCN （4.30 g、87.8 mmol）の混合物を25℃で1時間攪拌した。その混合物を水（150 mL）に注入し、その後、ジクロロメタン（50 mL×4）で抽出した。併せた有機層を水（50 mL×2）、ブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固させた。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル 50：1）によって精製して、2-（2, 3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4]ジオキシン-6-イル）アセトニトリル（10.2 g、86%）を得た。 ^1H -NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 6.78–6.86（m, 3 H）, 4.25（s, 4 H）, 3.63（s, 2 H）。

G. 2-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）アセトニトリル

【0342】

【化 9 7】



10

段階 a：6-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）ベンゾフラン-3（2H）-オン
ジクロロメタン（500 mL）中の6-ヒドロキシベンゾフラン-3（2H）-オン（
30.0 g、200 mmol）の溶液に、室温でTBSCl（36.0 g、240 mmol）およびイミダゾール（16.3 g、240 mmol）を添加した。その反応混合物を
室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、6-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）ベンゾフラン-3（2H）-オン（40.0 g、収率80%）を得、それをさらに精
製せずに直接次の段階で使用した。

20

【0343】

段階 b：ベンゾフラン-6-オール

室温でMeOH（800 mL）中の6-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）ベンゾフラン-3（2H）-オン（40.0 g、151 mmol）の溶液にNaBH₄（6.0 g、160 mmol）を添加した。室温で2時間攪拌した後、その反応混合物をアセトンで
処理した。その後、4NのHClをその混合物に添加し、3時間、室温で攪拌し続けた。その混合物を水で希釈し、酢酸エチル（3×1000 mL）で抽出した。その抽出物をブ
ラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中5～10%の酢酸エチル）によって精製して、純粋な生成物（17.0
g、収率85.5%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：
7.51（d, J = 2.1, 1H）, 7.41（d, J = 8.4, 1H）, 7.02（d, J = 1.8, 1H）, 6.81（dd, J = 8.4, 2.1, 1H）, 6.68（dd, J = 2.1, 0.9, 1H）, 5.5（br s, 1H）。

30

段階 c：トリフルオロメタンスルホン酸ベンゾフラン-6-イル

ピリジン（20 g、254 mmol）およびジクロロメタン（200 mL）中のベンゾフラン-6-オール（17.0 g、127 mmol）の攪拌溶液に、Tf₂O（53.7 g、190 mmol）を添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合
物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得、それをシリカゲルでのカラムクロ
マトグラフィー（石油エーテル中5～10%の酢酸エチル）によって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸ベンゾフラン-6-イル（30.0 g、収率88.0%）を得た。¹H
NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：7.72（d, J = 2.1, 1H）, 7.67（d, J = 8.7, 1H）, 7.48（d, J = 1.5, 1H）, 7.19（dd, J = 8.7, 2.1, 1H）, 6.82-6.91（m, 1H）。

40

段階 d：ベンゾフラン-6-カルボン酸メチル

50

DIEA (16.2 g、124 mmol)、MeOH (153 mL) および DMF (153 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸ベンゾフラン-6-イル (16.2 g、61 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (1.4 g、3.3 mmol) および Pd(OAc)₂ (756 mg、3.3 mmol) の混合物を 70℃、CO 雰囲気下で 24 時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その後、併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製混合物を得、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5~10% の酢酸エチル) によって精製して、ベンゾフラン-6-カルボン酸メチル (8.5 g、収率 80%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.5, 1H), 7.76 (d, J = 2.1, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 3.95 (s, 1H).

10

段階 e: 2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸メチル

MeOH 中のベンゾフラン-6-カルボン酸メチル (17.8 g、100 mmol) および 10% Pd/C (10.5 g) の混合物を 50 psi の水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。触媒を濾過によって除去した。溶媒を減圧下で除去して、所望の 2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸メチル (17.8 g、収率 98.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (d, J = 7.6, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6, 1H), 4.61 (t, J = 8.8, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (t, J = 8.8, 2H).

20

段階 f: (2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) メタノール

THF (300 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (6.1 g、250 mmol) の攪拌溶液に、0℃で THF 中の 2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸メチル (17.8 g、100 mmol) の溶液を添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。NaOH 飽和水溶液を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) メタノール (13.8 g、収率 92.0%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (d, J = 7.2, 1H), 6.84 (d, J = 7.2, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.58 (t, J = 8.4, 2H), 3.20 (t, J = 8.4, 2H), 1.67 (br s, 1H).

30

段階 g: 6-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

CHCl₃ (200 mL) 中の (2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) メタノール (13.8 g、92 mmol) の溶液に 0℃で SOCl₂ をゆっくりと添加した。その反応混合物を 4 時間、還流させながら攪拌した。溶媒を除去した後、飽和 NaHCO₃ および酢酸エチルをその混合物に添加した。有機層を酢酸エチルで抽出した。その後、併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (12.3 g、収率 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (d, J = 7.5, 1H), 6.87 (d, J = 7.5, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.7, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.20 (t, J = 8.7, 2H).

40

段階 h: 2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) アセトニトリル

DMSO (100 mL) 中の 6-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (12.3 g、73 mmol) の溶液に KCN (7.1 g、109.5 mmol) を添加した。その反応混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5~10% の酢酸エチル) によって精製して、2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) アセトニトリル

50

(8.4 g、収率70.4%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.79 (d, $J = 7.2$, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (t, $J = 8.4$, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 8.4$, 2H).

以下の酸は、市販されていたか、上で説明したように調製した。

【0344】

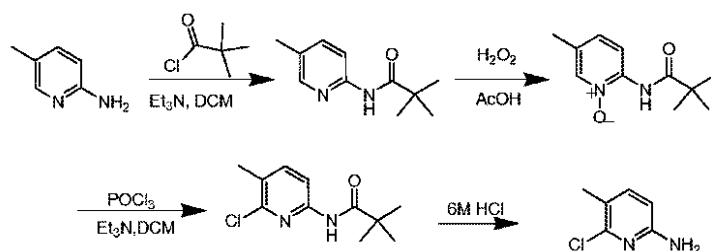
【化98】

構造	名称	10
	1-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸	
	1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸	20
	1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸	
	1-(3-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボン酸	30
	1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸	
	1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボン酸	

G. 6-クロロ-5-メチルピリジン-2-アミン

【0345】

【化99】



段階 a: 2,2-ジメチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロピオンアミド

無水 CH_2Cl_2 (1000 mL) 中の5-メチルピリジン-2-アミン (200 g、1.85 mol) の攪拌溶液に、0℃、 N_2 下で、 Et_3N (513 mL、3.70 mol) および塩化2,2-ジメチルプロピオン (274 mL、2.22 mol) の溶液

10

20

30

40

50

を1滴ずつ添加した。氷浴を取り外し、室温で2時間、攪拌し続けた。その反応物を氷（2000g）に注入した。有機層を分離し、残留水性層を CH_2Cl_2 （3×）で抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、2,2-ジメチル-N-（5-メチル-ピリジン-2-イル）-プロピオンアミド（350g）を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.12（d, $J = 8.4$ Hz, 1 H）, 8.06（d, $J = 1.2$ Hz, 1 H）, 7.96（s, 1 H）, 7.49（dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1 H）, 2.27（s, 1 H）, 1.30（s, 9 H）.

段階b：2,2-ジメチル-N-（5-メチル-1-オキシ-ピリジン-2-イル）-プロピオンアミド

AcOH （500mL）中の2,2-ジメチル-N-（5-メチル-ピリジン-2-イル）-プロピオンアミド（100g、0.52mol）の攪拌溶液に、室温で30% H_2O_2 （80mL、2.6mol）を1滴ずつ添加した。その混合物を80℃で12時間攪拌した。その反応混合物を真空下で蒸発させて、2,2-ジメチル-N-（5-メチル-1-オキシ-ピリジン-2-イル）-プロピオンアミド（80g、純度85%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 10.26（br s, 1 H）, 8.33（d, $J = 8.4$ Hz, 1 H）, 8.12（s, 1 H）, 7.17（dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz, 1 H）, 2.28（s, 1 H）, 1.34（s, 9 H）.

段階c：N-（6-クロロ-5-メチル-ピリジン-2-イル）-2,2-ジメチル-プロピオンアミド

無水 CH_2Cl_2 （50mL）中の2,2-ジメチル-N-（5-メチル-1-オキシ-ピリジン-2-イル）-プロピオンアミド（10g、48mmol）の攪拌溶液に室温で Et_3N （60mL、240mmol）を添加した。30分間攪拌した後、 POCl_3 （20mL）をその反応混合物に1滴ずつ添加した。その反応物を50℃で15時間攪拌した。反応混合物を氷（200g）に注入した。有機層を分離し、残留水性層を CH_2Cl_2 （3×）で抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させて、粗製生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/ EtOAc 100：1）によって精製して、N-（6-クロロ-5-メチル-ピリジン-2-イル）-2,2-ジメチル-プロピオンアミド（0.5g、5%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.09（d, $J = 8.0$ Hz, 1 H）, 7.94（br s, 1 H）, 7.55（d, $J = 8.4$ Hz, 1 H）, 2.33（s, 1 H）, 1.30（s, 9 H）.

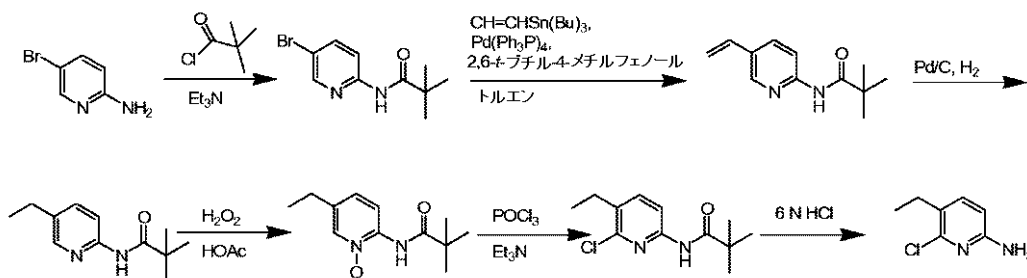
段階d：6-クロロ-5-メチル-ピリジン-2-イルアミン

N-（6-クロロ-5-メチル-ピリジン-2-イル）-2,2-ジメチル-プロピオンアミド（4.00g、17.7mmol）に室温で6Nの HCl （20mL）を添加した。その混合物を80℃で12時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 を1滴ずつ添加することによって、その反応混合物をpH8～9に塩基性化し、その後、その混合物を CH_2Cl_2 （3×）で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で蒸発させて、6-クロロ-5-メチル-ピリジン-2-イルアミン（900mg、36%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.28（d, $J = 8.0$ Hz, 1 H）, 6.35（d, $J = 8.0$ Hz, 1 H）, 4.39（br s, 2 H）, 2.22（s, 3 H）. MS（ESI） m/z ：143（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）.

H. 6-クロロ-5-エチルピリジン-2-アミン

【0346】

【化100】



10

段階 a：N-（5-ブロモピリジン-2-イル）ピバルアミド

塩化ピバロイル（85 mL、0.69 mol）を、 -78°C で CH_2Cl_2 中の5-ブロモピリジン-2-アミン（100 g、0.58 mol）および Et_3N （120 mL、0.87 mmol）の溶液に添加した。その温度を放置して室温に温め、一晩、攪拌し続けた。その反応混合物を水に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中10%の EtOAc ）によって精製して、N-（5-ブロモピリジン-2-イル）ピバルアミド（130 g、収率87%）を得た。 ^1H NMR（ CDCl_3 ，400 MHz） δ 8.28（d， $J = 2.0$ Hz，1H），8.17（d， $J = 9.2$ Hz，1H），7.99（br s，1H），7.77（dd， $J = 9.2$ and 2.0，1H），1.28（s，9H）。

20

段階 b：N-（5-ビニルピリジン-2-イル）ピバルアミド

トリブチル（ビニル）錫（50 g、0.16 mol）、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ （3.3 g、2.9 mmol）および触媒量の2，6-tert-ブチル-4-メチルフェノールを、トルエン中のN-（5-ブロモピリジン-2-イル）ピバルアミド（36 g、0.14 mol）の溶液に添加した。その反応混合物を48時間、還流させながら加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー（石油エーテル中5%の EtOAc ）によって精製して、N-（5-ビニルピリジン-2-イル）ピバルアミド（23 g、収率80%）を得た。 ^1H NMR（ CDCl_3 ，300 MHz） δ 8.24-8.20（m，2H），8.02（br s，1H），7.77（dd， $J = 8.7$ and 2.4，1H），6.65（dd， $J = 17.7$ and 10.8，1H），5.73（d， $J = 17.7$ ，1H），5.29（d， $J = 10.8$ ，1H），1.32（s，9H）。

30

段階 c：N-（5-エチルピリジン-2-イル）ピバルアミド

触媒量の Pd/C を、 EtOH （200 mL）中のN-（5-ビニルピリジン-2-イル）ピバルアミド（23 g、0.11 mol）の溶液に添加した。その反応混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒を濾過によって除去し、その溶液を真空下で濃縮して、N-（5-エチルピリジン-2-イル）ピバルアミド（22 g、95%）を得た。 ^1H NMR（ CDCl_3 ，300 MHz） δ 8.15（d， $J = 8.4$ ，1H），8.09（d， $J = 2.4$ ，1H），7.96（br s，1H），7.54（dd， $J = 8.4$ and 2.4，1H），2.61（q， $J = 7.5$ ，2H），1.30（s，9H），1.23（t， $J = 7.5$ ，3H）。

40

段階 d：5-エチル-2-ピバルアミドピリジン-1-オキシド

H_2O_2 （30%、34 mL、0.33 mol）を酢酸（200 mL）中のN-（5-エチルピリジン-2-イル）ピバルアミド（22 g、0.11 mol）の溶液に添加した。その混合物を 80°C で一晩攪拌した。その反応混合物を水に注入し、 EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_3 飽和溶液および NaHCO_3 溶液で洗浄し、その後、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させて、5-エチル-2-ピバルアミドピリジン

50

ー１ーオキシド（１６ｇ、６７％）を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。

【０３４７】

段階 e：N－（６－クロロ－５－エチルピリジン－２－イル）ピバルアミド

Et₃N（１２３ｍＬ、９３．６ｍｍｏｌ）をPOCl₃（２５０ｍＬ）中の５－エチル－２－ピバルアミドピリジン－１－オキシド（１６．０ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、その反応混合物を３日間、還流させながら加熱した。過剰なPOCl₃を蒸留除去し、その残留物を水に注入した。その混合物をNaOH水溶液でpH 9に中和した。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％のEtOAc）によって精製して、N－（６－クロロ－５－エチルピリジン－２－イル）ピバルアミド（９００ｍｇ、５％）および未反応５－エチル－２－ピバルアミドピリジン－１－オキシド（４．８ｇ）を得た。¹H NMR（CDCl₃, 300 MHz）δ 8．１２（d, J = 8．７, 1H), 7．９４（br s, 1H), 7．５６（d, J = 8．７, 1H), 2．７０（q, J = 7．５, 2H), 1．３０（s, 9H), 1．２３（t, J = 7．５, 3H）。

10

段階 f：６－クロロ－５－エチルピリジン－２－アミン

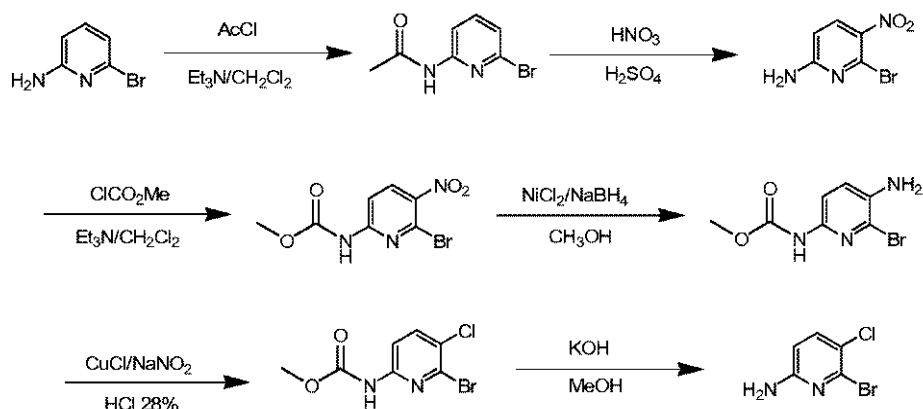
6NのHCl（２０ｍＬ）中のN－（６－クロロ－５－エチルピリジン－２－イル）ピバルアミド（１．１６ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）の懸濁液を一晩、還流させながら加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、NaOH水溶液で処理してpH 8にした。水性層をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー（石油エーテル中５％のEtOAc）によって精製して、６－クロロ－５－エチルピリジン－２－アミン（６５０ｍｇ、８６％）を得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ 7．３５（d, J = 8．４, 1H), 6．４５（d, J = 8．４, 1H), 2．６１（q, J = 7．６, 2H), 1．１８（t, J = 7．６, 3H）。

20

I．６－ブロモ－５－クロロピリジン－２－アミン

【０３４８】

【化１０１】



30

40

段階 a：N－（６－ブロモピリジン－２－イル）アセトアミド

CH₂Cl₂（３００ｍＬ）中の６－ブロモピリジン－２－アミン（１０ｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）およびEt₃N（２５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でAcCl（１３ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を一晩攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAc（２００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、N－（６－ブロモピリジン－２－イル）アセトアミド（１１ｇ、８８％）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8．１５（d, J = 8．０ Hz, 1H), 7．９７（br s, 1H), 7．５５（t, J = 8．０ Hz, 1H), 7．１８（d, J = 8．０

50

H z, 1 H), 2.19 (s, 3 H).

段階b: 6-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-アミン

H₂SO₄ (100 mL) 中のN-(6-ブロモピリジン-2-イル)アセトアミド (9.0 g、40 mmol) の溶液に0℃でHNO₃ (69%、5.5 g、60 mmol) を1滴ずつ添加した。その混合物をこの温度で4時間攪拌し、その後、氷水に注入した。その混合物をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、6-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-アミン (7.5 g、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (br s, 2 H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

10

段階c: 6-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-イルカルバミン酸メチル

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の6-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-アミン (1.4 g、10 mmol)、Et₃N (2.0 g、20 mmol) およびDMAP (70 mg) の溶液に、0℃でClCO₂Me (1.3 g、10 mmol) を1滴ずつ添加した。その混合物を一晩攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、6-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-イルカルバミン酸メチル (1.4 g、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.56 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H).

20

段階d: 5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イルカルバミン酸メチル

CH₃OH (20 mL) 中の6-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-イルカルバミン酸メチル (700 mg、2.5 mmol) の溶液に、0℃でNiCl₂ (1.2 g、5.1 mmol) およびNaBH₄ (300 mg、7.6 mmol) を順次添加した。その混合物を20秒間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イルカルバミン酸メチル (600 mg、96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.13 (br s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H).

30

段階e: 6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸メチル

HCl (28%、10 mL) 中の5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イルカルバミン酸メチル (100 mg、0.41 mmol) およびCuCl (120 mg、1.6 mmol) の混合物に0℃でNaNO₂ (29 mg、0.41 mmol) を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸メチル (80 mg、75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 3.82 (s, 3 H).

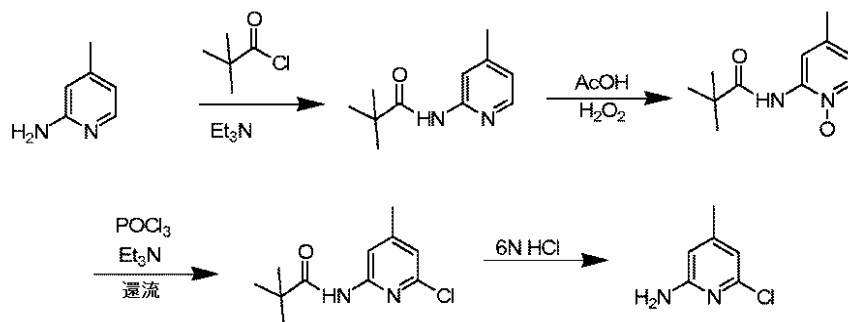
40

段階f: 6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン

メタノール (50 mL) 中の6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸メチル (1.1 g、4.1 mmol) の溶液に室温でKOH (700 mg、13 mmol) を添加した。その混合物を2時間、還流させながら加熱した。その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中5%から10%のEtOAc) によって精製して、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (700 mg、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

50

J. 6-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン
 【0349】
 【化102】



10

段階 a: N-(4-メチルピリジン-2-イル) ピバルアミド

CH₂Cl₂ (200 mL) 中の 4-メチルピリジン-2-アミン (25.0 g、0.230 mol) および Et₃N (35.0 g、0.350 mol) の溶液に塩化ピバロイル (33.1 g、0.270 mol) を 1 滴ずつ添加した。その混合物を 4 時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。その反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。併せた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させ、シリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル中 20 % の酢酸エチル) によって精製して、N-(4-メチルピリジン-2-イル) ピバルアミド (36.2 g、82 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.09–8.08 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8, 0.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

20

段階 b: 4-メチルピリジン-2-イルピバルアミド-1-オキシド

AcOH (300 mL) 中の N-(4-メチルピリジン-2-イル) ピバルアミド (10 g、52 mmol) の溶液に、0℃で H₂O₂ (7.0 mL、68 mmol) を 1 滴ずつ添加した。その混合物を一晩、70℃で攪拌した。その反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出し、飽和 Na₂SO₃ で洗浄した。併せた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル中 5 % の酢酸エチル) によって精製して、4-メチルピリジン-2-イルピバルアミド-1-オキシド (8.4 g、77 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.38 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。

30

段階 c: N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) ピバルアミド

POCl₃ (30 mL) 中の 4-メチルピリジン-2-イルピバルアミド-1-オキシド (3.0 g、14 mmol) の溶液に、0℃で Et₃N (6.0 mL、43 mmol) を 1 滴ずつ添加した。その後、混合物を 100℃で 3 日間攪拌した。その混合物を水で反応停止させ、NaOH 水溶液で処理して pH 8~9 にし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。併せた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させ、シリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル中 15 % の酢酸エチル) によって精製して、N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) ピバルアミド (520 mg、16 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

40

段階 d: 6-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン

HCl (40 mL、6 M) 中の N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) ピバルアミド (500 mg、2.21 mmol) の溶液を 6 時間、90℃で攪拌した。その

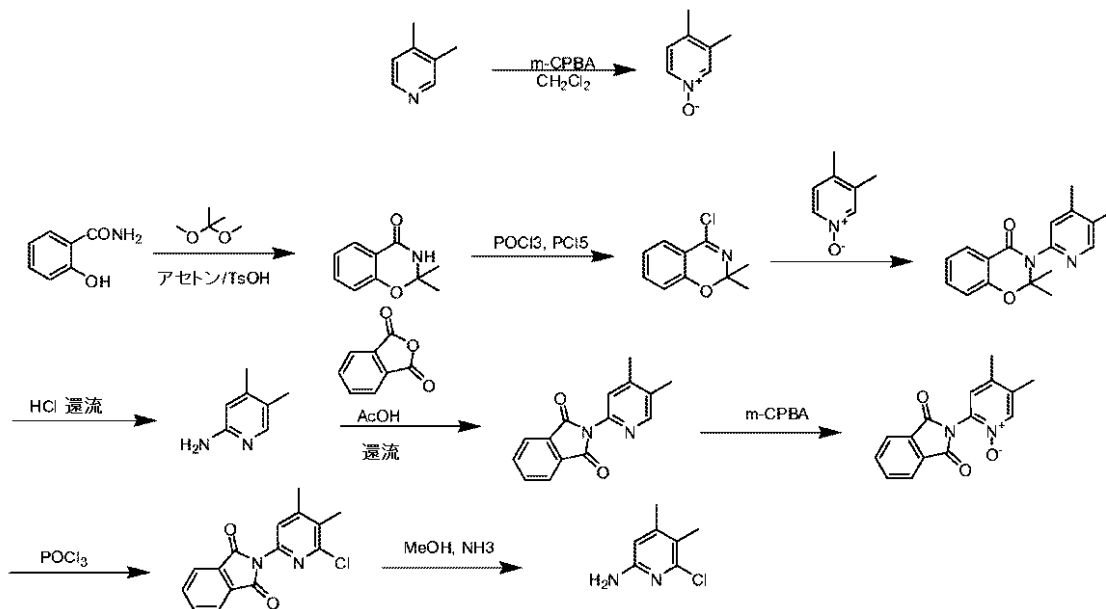
50

混合物を室温に冷却し、NaOHでpH10に中和した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、真空下で蒸発させ、シリカゲルでのクロマトグラフィー（石油エーテル中5%の酢酸エチル）によって精製して、6-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン（257mg、82%）を得た。¹H NMR（CDCl₃，300 MHz）δ 6.52（s，1H），6.26（s，1H），2.23（s，3H）。

K. 6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-アミン

【0350】

【化103】



段階a：3,4-ジメチルピリジン1-オキシド

ジクロロメタン中の3,4-ジメチルピリジン（100.0g、0.93mol）の溶液に、室温でm-CPBA（320.0g、1.87mol）を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、Na₂S₂O₃の飽和溶液（100mL）で反応停止させた。有機層を分離し、水性相をCH₂Cl₂（300mL×3）で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、残留物を得、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（EtOAc中10~100%のMeOH）によって精製して、3,4-ジメチルピリジン1-オキシド（70.0g、61%）を得た。

【0351】

段階b：2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン

アセトン（300mL）中の3-ヒドロキシベンズアミド（50g、0.36mol）の溶液に、2,2-ジメトキシプロパン（100mL）およびp-トルエンスルホン酸（5g、0.03mol）を添加し、その混合物を一晩、加熱して還流させた。溶媒を真空下で蒸発させて、粗製2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン（55g、86%）を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ 7.91（dd，J = 1.8，7.8 Hz 1H），7.44（t，J = 7.8 Hz 1H），7.35（br s，1H），7.05（t，J = 7.8 Hz 1H），6.91（d，J = 8.1 Hz 1H），1.65（s，6H）。

段階c：4-クロロ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン

POCl₃（500mL）中の2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン（100g、0.56mol）の溶液に、室温でPCl₅（1

70 g、0.84 mol) を添加した。その混合物を60℃で一晩加熱した。溶媒を大気圧下での蒸留によって除去し、その残留物を減圧下で蒸留(85~86℃、2.5 mmHg)して、4-クロロ-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジン(50 g、45%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 1.61 (s, 6 H)。

段階d: 3-(4, 5-ジメチルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジン-4(3H)-オン

CH₂Cl₂ (200 mL) 中の4-クロロ-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジン(50 g、0.26 mol)の溶液に、室温で3, 4-ジメチルピリジン1-オキシド(65 g、0.52 mol)を添加した。その混合物を一晩、加熱して還流させた。沈殿物を濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮して、残留物を得、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中10%の酢酸エチル)によって精製して、3-(4, 5-ジメチルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジン-4(3H)-オン(9 g、13%)を得た。¹H NMR (300 MHz, d-DMSO) δ 8.25 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.54-7.51 (m, 1 H), 7.16-7.11 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H)。

段階e: 4, 5-ジメチルピリジン-2-アミン

濃塩酸(100 mL)中の3-(4, 5-ジメチルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジン-4(3H)-オン(9 g、0.03 mol)の溶液を一晩、還流させながら加熱した。その混合物をNa₂CO₃の飽和溶液によって塩基性化し、CH₂Cl₂ (100 mL×3)で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、4, 5-ジメチルピリジン-2-アミン(3.8 g、97%)を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。

【0352】

段階f: 2-(4, 5-ジメチルピリジン-2-イル)-イソインドリン-1, 3-ジオン

酢酸(40 mL)中の4, 5-ジメチルピリジン-2-アミン(2.1 g、0.02 mol)の溶液に、室温でイソベンゾフラン-1, 3-ジオン(2.5 g、0.02 mol)を添加した。その混合物を90℃で一晩加熱した。得られた溶液をNaHCO₃の飽和溶液によって塩基性化し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、2-(4, 5-ジメチルピリジン-2-イル)-イソインドリン-1, 3-ジオン(1.7 g、40%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1 H), 7.97-7.91 (m, 4 H), 7.32 (s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H)。

段階g: 2-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4, 5-ジメチルピリジン1-オキシド

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の2-(4, 5-ジメチルピリジン-2-イル)-イソインドリン-1, 3-ジオン(1.7 g、0.01 mol)の溶液に、室温でm-CPBA(3.5 g、0.02 mol)を添加した。その混合物を一晩攪拌し、その後、Na₂S₂O₃の飽和溶液(100 mL)の添加によって反応停止させた。有機層を分離し、水性相をCH₂Cl₂ (50 mL×3)で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、2-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4, 5-ジメチルピリジン1-オキシド(1.5 g、83%)を得、それを次の段階

10

20

30

40

50

で直接使用した。

【0353】

段階h：2-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

POCl₃ (50 mL) 中の2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4,5-ジメチルピリジン1-オキシド (1.5 g、0.01 mol) の溶液に、室温でEt₃N (680 mg、0.01 mol) を添加した。その混合物を80℃で2時間攪拌し、その後、NaHCO₃ 飽和溶液と氷水の混合物に注意深く注入した。その混合物をEtOAc (50 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗製残留物を得、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中15%の酢酸エチル) によって精製して、2-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (650 mg、41%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.82-7.78 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H).

10

段階i：6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-アミン

メタノール中のアンモニア (2 M、50 mL) 中の2-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (650 mg、2.27 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。その混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。併せた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗製残留物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中10~15%の酢酸エチル) によって精製して、6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-アミン (160 mg、46%) を得た。¹H NMR (300 MHz, d-DMSO) δ 6.21 (s, 1 H), 5.93 (br s, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H). MS (ESI) m/z (M+H⁺): 157.2.

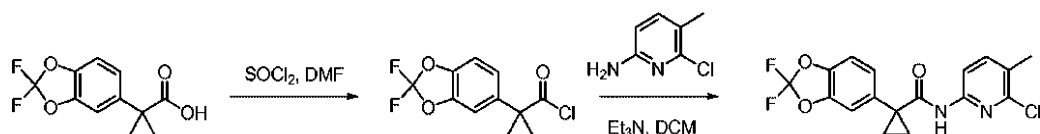
20

L. N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0354】

【化104】

30



段階a：塩化1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル

塩化チオニル (17.0 mL、233 mmol) 中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (18.8 g、78.0 mmol) に、N,N-ジメチルホルムアミド (200 μL、2.6 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌した。過剰の塩化チオニルおよびN,N-ジメチルホルムアミドを真空下で除去し、得られた酸塩化物を次の段階で直接使用した。

40

【0355】

段階b：N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

ジクロロメタン (100 mL) 中の6-クロロ-5-メチルピリジン-2-アミン (11.1 g、78.9 mmol) およびEt₃N (22.0 mL、156 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (50 mL) 中の塩化1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル (20.3 g、78.0 mmol) の溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で18時間、攪拌させておいた。その後、その反応混合物を1 NのNaOH水溶液 (2×200 mL)、1 NのHCl水溶液 (

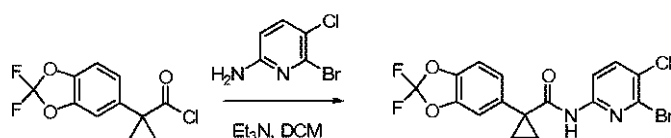
50

1×200 mL) および NaHCO₃ 飽和水溶液 (1×200 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (26.9 g、2段階で94%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 366.1、実測値 367.3 (M+1)⁺。保持時間 2.19 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)。

M. N-(6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0356】

【化105】



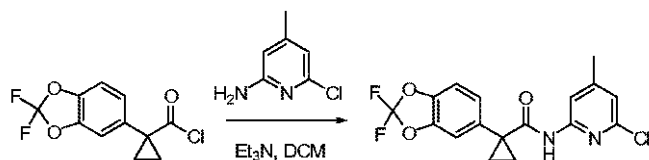
塩化 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル (0.878 g、3.37 mmol) をオープン乾燥フラスコの中に入れ、それを窒素下で放置して冷却した。ジクロロメタン (10 mL)、トリエチルアミン (1.42 mL、10.1 mmol) および 6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (10.1 mmol) を添加し、その反応混合物を 16 時間攪拌した。その後、その反応混合物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、ほぼ乾固するまで蒸発させ、その後、ヘキサン中 0~30% の酢酸エチルの勾配を利用して 40 g のシリカゲルで精製して、N-(6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (1.01 g、69%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 429.9、実測値 431.3 (M+1)⁺。保持時間 2.33 分。

【0357】

N. N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0358】

【化106】



ジクロロメタン (5 mL) 中の 6-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン (300 mg、2.1 mmol) および Et₃N (1.8 mL、13 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (5 mL) 中の塩化 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル (1.6 g、6.3 mmol) の溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で 18 時間攪拌させておいた。その反応混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、1 N の HCl 水溶液 (1×20 mL) および NaHCO₃ 飽和水溶液 (1×20 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中 0~70% の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (1.01 g、69%) を得た。

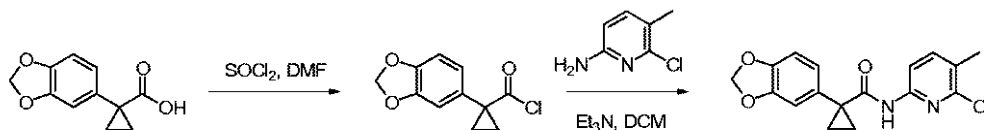
) シクロプロパンカルボキサミド (700 mg、91%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 366.1、実測値 366.9 ($M+1$)⁺。保持時間 2.15 分。

【0359】

O. 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0360】

【化107】



10

段階 a: 塩化 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル

塩化チオニル (110 μ L、1.5 mmol) 中の 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (100 mg、0.50 mmol) に、N,N-ジメチルホルムアミド (20 μ L、0.26 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。過剰の塩化チオニルおよび N,N-ジメチルホルムアミドを真空下で除去し、得られた酸塩化物を次の段階で直接使用した。

【0361】

20

段階 b: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

ジクロロメタン (2 mL) 中の 6-クロロ-5-メチルピリジン-2-アミン (71 mg、0.50 mmol) および Et₃N (140 μ L、1.0 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (2 mL) 中の塩化 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル (110 mg、0.50 mmol) の溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で 18 時間攪拌させておいた。その後、その反応混合物を 1 N の HCl 水溶液 (1 $\times$ 5 mL) および NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 $\times$ 5 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (120 mg、2 段階で 71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H) ESI-MS m/z 計算値 330.1, 実測値 331.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.99 分。

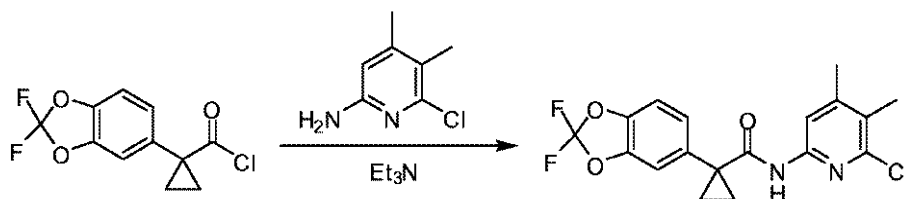
30

P. N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0362】

40

【化108】



塩化 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニル (676 mg、2.6 mmol) および 6-クロロ-4,5-ジメ

50

チルピリジン-2-アミン (314 mg、2.0 mmol) に、ジクロロメタン (7.0 mL) および Et₃N (835 μL、6 mmol) を添加した。その反応物を室温で1時間攪拌した。その反応物をジクロロメタンで希釈し、1 NのHCl (3×) および NaHCO₃ 飽和水溶液 (3×) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (560 mg、73%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 380.07、実測値 381.3 (M+1)⁺。保持時間 2.18 分。

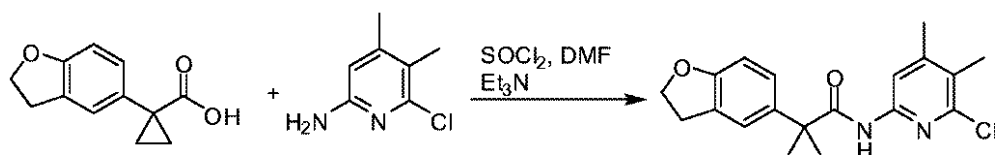
【0363】

10

Q. N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0364】

【化109】



塩化チオニル (406.1 μL、5.580 mmol) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (380 mg、1.86 mmol) に、N,N-ジメチルホルムアミド (41 μL、0.53 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、過剰な塩化チオニルおよびN,N-ジメチルホルムアミドを真空下で除去して、酸塩化物を得た。その後、その酸塩化物をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、ジクロロメタン (5 mL) 中の 6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-アミン (350 mg、2.23 mmol) およびトリエチルアミン (778 μL、5.58 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温で14時間攪拌した。その反応混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、1 NのHCl 水溶液 (10 mL) および NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%の酢酸エチル) によって精製して、N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを淡黄色の固体として得た (0.330 g、51.7%) ESI-MS m/z 計算値 342.11、実測値 343.3 (M+1)⁺。保持時間 2.09 分。

20

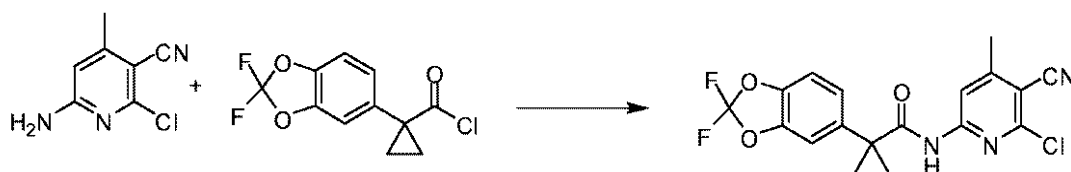
30

【0365】

R. N-(6-クロロ-5-シアノ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0366】

【化110】



6-アミノ-2-クロロ-4-メチルニコチノニトリル (252 mg、1.50 mmol) を、無水N,N'-ジメチルホルムアミド (DMF、0.5 mL) と無水テトラヒドロフラン (THF、4.5 mL) の混合物に溶解した。その反応管を、室温の水を満たした

50

ビーカーの中に入れて、反応温度の維持を助長した。水素化ナトリウム（84.23 mg、2.106 mmol、鉱物油中60重量%）を添加し、得られた懸濁液を5分間攪拌させておいた。塩化1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボニル（392.0 mg、1.5 mmol）を添加し、その反応混合物は暗赤色に変わった。その粗製材料を蒸発乾固させ、最小限のジクロロメタンに再び溶解し、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配を利用して12 gのシリカで精製して、純粋な生成物を淡黄色の固体として得た（0.589 g、63%）。ESI-MS m/z 計算値391.0、実測値392.0 ($M+1$)⁺。保持時間2.06分。

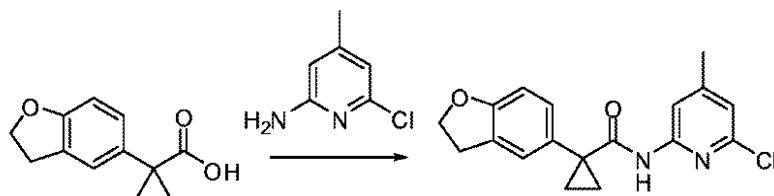
【0367】

S. N-（6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル）-1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド

10

【0368】

【化111】



塩化チオニル（0.61 mL、8.4 mmol）中の1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（570 mg、2.8 mmol）に、N, N-ジメチルホルムアミド（62 μ L、0.80 mmol）を添加した。その反応混合物を1時間攪拌し、その後、過剰な塩化チオニルおよびN, N-ジメチルホルムアミドを真空下で除去して、酸塩化物を油として得た。その後、その酸塩化物をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、ジクロロメタン（5 mL）中の6-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン（400 mg、2.8 mmol）およびトリエチルアミン（1.2 mL、8.4 mmol）の溶液にゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温で一晩、攪拌させておいた。その反応混合物をジクロロメタン（5 mL）で希釈し、1 NのHCl水溶液（10 mL）およびNaHCO₃飽和溶液（10 mL）で洗浄した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた油を、ヘキサン中0~30%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物（770 mg、84%）を得た。ESI-MS m/z 計算値328.1、実測値329.2 ($M+1$)⁺。保持時間1.91分。

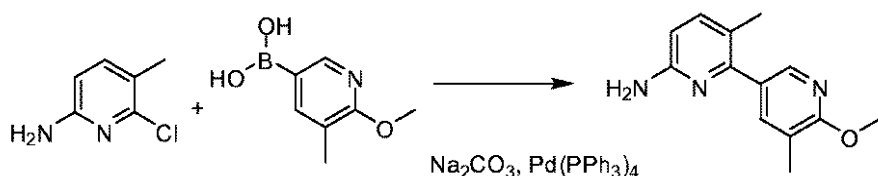
20

【0369】

T. 6'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-アミン

【0370】

【化112】



40

6-クロロ-5-メチルピリジン-2-アミン（1.426 g、10 mmol）、6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルボロン酸（2.0 g、12 mmol）およびPd(PPh₃)₄（577.8 mg、0.5 mmol）をフラスコの中で併せた。DME（100 mL）を添加し、その後、Na₂CO₃水溶液（2 Mのものを10.00 mL、20.0 mmol）を添加した。そのフラスコに冷却器を取り付け、80℃で12時間、N₂雰囲気下で加熱した。さらなるPd(PPh₃)₄（577.8 mg、0.5 mmol）を添加し、冷却器を取り外し、そのフラスコにゴム栓を取り付けた。N₂（ガス）で

50

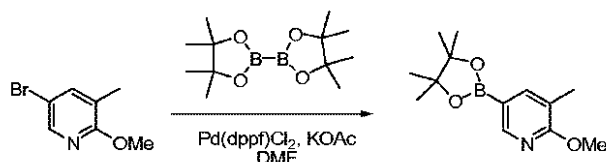
そのフラスコをフラッシュし、反応物を 80℃でさらに 12 時間、N₂ (ガス) バルーンのもとで攪拌した。その反応混合物をセライトの濾床によって濾過し、そのセライトを酢酸エチルで洗浄し、併せた濾液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (30~100% 酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、680mg の生成物を橙色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS m/z 計算値 229.1, 実測値 230.5 (M+1)⁺. 保持時間 0.91 分.

10

U. 2-メトキシ-3-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0371】

【化113】



5-ブロモ-2-メトキシ-3-メチルピリジン (400mg、2.0mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (610mg、2.4mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (82mg、0.10mmol) を乾燥したフラスコに添加し、N₂ 下に置いた。酢酸カリウム (590mg、6.0mmol) をそのフラスコに直接量り入れた。その後、フラスコを排気し、N₂ を充填した。無水 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10mL) を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。その反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル (20mL) に溶解し、水 (20mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料を、ヘキサン中 0~70% の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-メトキシ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (360mg、72%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 249.1、実測値 168.3 (MW-C₆H₁₀+1)⁺. 保持時間 0.33 分.

20

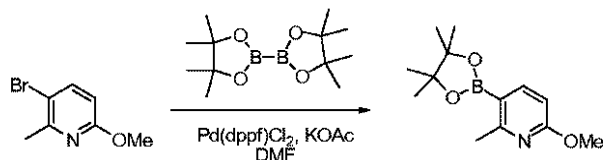
30

【0372】

V. 6-メトキシ-2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0373】

【化114】



40

3-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルピリジン (400mg、2.0mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (610mg、2.4mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (82mg、0.10mmol) を乾燥したフラスコに添加し、N₂ 下に置いた。酢酸カリウム (590mg、6.0mmol) をフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂ を充填した。無水 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10mL) を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。その反応混合物を蒸発乾固さ

50

せた。残留物を酢酸エチル（20 mL）に溶解し、水（20 mL）で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料を、ヘキサン中0～70%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-メトキシ-2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（300 mg、60%）を得た。ESI-MS m/z 計算値249.1、実測値168.3 ($MW-C_6H_{10}+1$)⁺。保持時間0.37分。

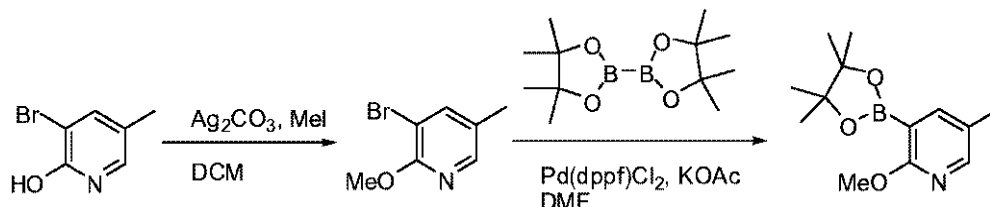
【0374】

W. 2-メトキシ-5-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0375】

10

【化115】



段階 a：3-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルピリジン

ジクロロメタン（10 mL）に懸濁させた3-ブロモ-5-メチルピリジン-2-オール（500 mg、2.7 mmol）および炭酸銀（2.6 g、9.6 mmol）にヨードメタン（0.83 mL、13 mmol）を添加した。その反応混合物を室温で一晩、攪拌させておいた。反応混合物をセライトのパッドによって濾過し、揮発分を蒸発させて、3-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルピリジンを得、それを次の段階で直接使用した。ESI-MS m/z 計算値201.0、実測値202.3 ($M+1$)⁺。保持時間1.51分。

20

【0376】

段階 b：2-メトキシ-5-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

3-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルピリジン（540 mg、2.7 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（810 mg、3.2 mmol）およびPd(dppf)Cl₂（110 mg、0.13 mmol）を乾燥したフラスコに添加し、N₂下に置いた。酢酸カリウム（800 mg、8.1 mmol）をフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂を充填した。無水N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（15 mL）を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。その反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル（20 mL）に溶解し、水（20 mL）で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料を、ヘキサン中0～100%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-メトキシ-5-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（450 mg、67%）を得た。ESI-MS m/z 計算値249.1、実測値168.3 ($MW-C_6H_{10}+1$)⁺。保持時間0.27分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.03（m, 1H），7.80（m, 1H），3.94（s, 3H），2.22（s, 3H），1.36（s, 12H）。

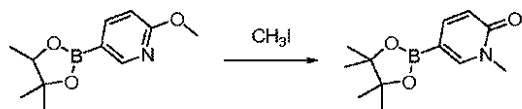
30

40

X. 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2（1H）-オン

【0377】

【化 1 1 6】



2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (235 mg、1.00 mmol) と CH_3I (426 mg、3.00 mmol) の混合物を 80°C で 3 時間加熱した。その混合物を酢酸エチルと H_2O とで分配した。水性層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させて、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オンを得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。

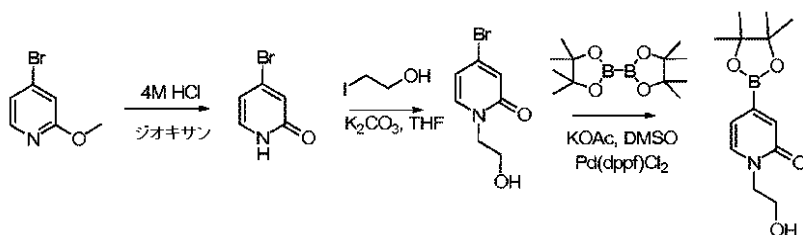
10

【0378】

Y. 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【0379】

【化 1 1 7】



20

段階 a: 4-ブロモピリジン-2(1H)-オン

1,4-ジオキサン (26 mL) 中の 4-ブロモ-2-メトキシピリジン (1.0 g、5.3 mmol) の溶液に、4 M の HCl 水溶液 (13 mL) を添加した。その反応物を 90°C で 5 時間、その後、 50°C で一晩加熱した。その溶液を 1 N の NaOH 溶液で pH 8~9 に中和し、酢酸エチルで抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、4-ブロモピリジン-2(1H)-オンを白色の固体として得た (490 mg、53%)。水性層も濃縮し、その後、その残留物を CH_2Cl_2 と共に攪拌し、濾過した。濾液を濃縮して、追加の 4-ブロモピリジン-2(1H)-オン (320 mg、35%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 173.0、実測値 174.3 ($M+1$)⁺。保持時間 0.32 分。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 2.0, 7.0$ Hz, 1H)。

30

段階 b: 4-ブロモ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン

THF (3.5 mL) 中の 4-ブロモピリジン-2(1H)-オン (174 mg、1.00 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.38 g、10.0 mmol) および 2-ヨードエタノール (156 μL 、2.00 mmol) を添加した。その反応物を 80°C で 2 日間攪拌し、その後、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0~10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、4-ブロモ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オンを淡黄色の固体として得た (30 mg、7%)。ESI-MS m/z 計算値 217.0、実測値 218.3 ($M+1$)⁺。保持時間 0.33 分。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 5.$

40

50

4 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

段階c: 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

DMSO(1mL)中4-ブromo-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(30mg、0.14mmol)の溶液を、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(43mg、0.17mmol)、酢酸カリウム(41mg、0.42mmol)およびPd(dppf)Cl₂(6.0mg、0.0070mmol)が入っているフラスコに添加した。その反応物をN₂雰囲気下、80℃で一晩攪拌した。その後、反応物を酢酸エチルおよび水と共に5分間攪拌し、その後、セライトによって濾過した。濾液の有機層をH₂O(3×)で洗浄した。中間生成物、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン、がその水性層中にあることがわかった。併せた水性層を濃縮した。残留物をDME(1mL)と共に超音波処理し、濾過し、濃縮して、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オンを得た。

10

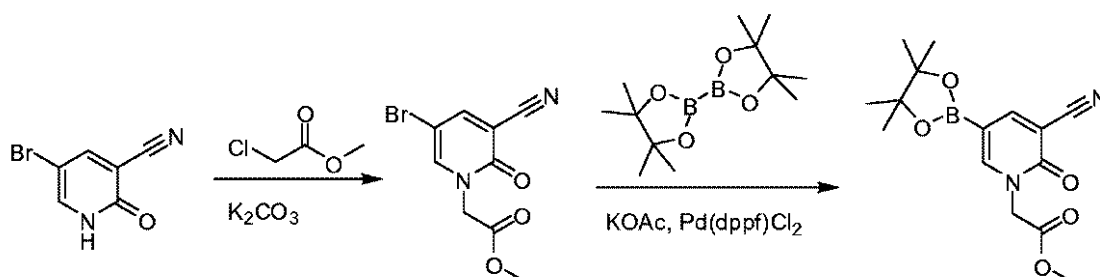
【0380】

Z. 2-(3-シアノ-2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル

【0381】

20

【化118】



段階a: 2-(5-ブromo-3-シアノ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸塩

30

5-ブromo-3-シアノ-2(1H)-ピリジノン(1.4g、7.0mmol)および炭酸カリウム(1.9g、1.3mL、14.1mmol)に、THF(26.4mL)およびクロロ酢酸メチル(1.53g、1.2mL、14.1mmol)を添加した。その反応物を80℃で攪拌した。この出発原料は、THFにあまり溶解しなかった。3.5時間後、主に出発原料が観察された。DMF(18mL)を添加し、出発原料を溶液にした。その反応物を80℃で45分間加熱した。所望の質量がLCMSによって観察された。酢酸エチルを使用してその反応物を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の酢酸エチル)によって精製して、2-(5-ブromo-3-シアノ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチルを黄色の固体として得た(1.42g、74%)。ESI-MS m/z 計算値271.07、実測値271.3(M+1)⁺。保持時間0.59分。

40

【0382】

段階b: 2-(3-シアノ-2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル

2-(5-ブromo-3-シアノ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(1.42g、5.23mmol)、ビス(ピナコール)ジボロン(1.73g、6.81mmol)、酢酸カリウム(1.54g、15.72mmol)および無水DMF(33mL)に、Pd(dppf)Cl₂(0.19g、0.26mmol)を添加し、80℃で18時間、N₂下で攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製生成物に、酢酸

50

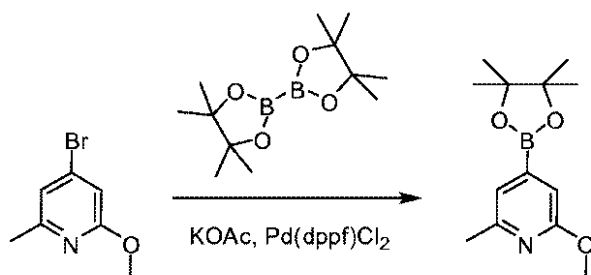
エチル（４０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）を添加した。その二相混合物をセライトのプラグによって濾過し、層を分離した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によって精製して、２－（３－シアノ－２－オキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸メチルを得た。ESI-MS m/z 計算値３１８．１３、実測値３１９．３（ $\text{M}+1$ ）⁺。保持時間１．４１分。

【０３８３】

ＡＡ．２－メトキシ－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン

【０３８４】

【化１１９】



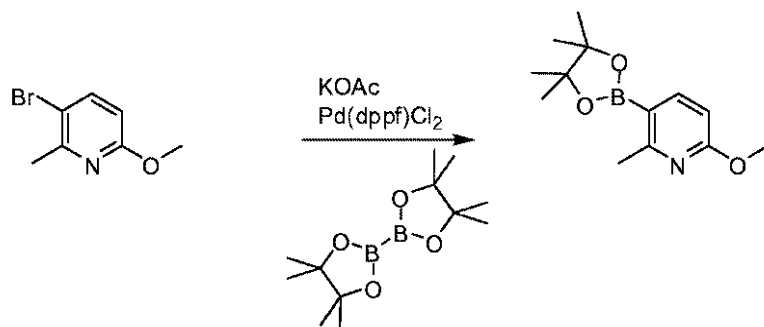
４－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルピリジン（０．６８１ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコール）ジボロン（１．１１ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）、 KOAc （０．９９２ｇ、１０．１１ｍｍｏｌ）および無水 DMF （２１ｍＬ）に、 Pd(dppf)Cl_2 （０．１２０ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１８時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製生成物に、酢酸エチル（４０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）を添加した。その二相混合物をセライトのプラグによって濾過し、層を分離した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）によって精製して、２－メトキシ－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンを得た。ESI-MS m/z 計算値２４９．１１、実測値２５０．３（ $\text{M}+1$ ）⁺。保持時間０．１９分。

【０３８５】

ＡＢ．６－メトキシ－２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン

【０３８６】

【化１２０】



N,N －ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－メトキシ－２－メチルピリジン（１．０ｇ、４．９ｍｍｏｌ）に、ビス（ピナコール）ジボロン（１．５ｇ、５．９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．４ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）および Pd(dppf)

) Cl_2 (202.1 mg、247.5 μmol) を添加した。その反応混合物を18時間、80℃に加熱した。揮発分を除去して黒色の固体を得、それを酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) とで分配した。その二相混合物をセライトのパッドによって濾過し、層を分離した。有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた固体を、ヘキサン中0～30%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-メトキシ-2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (0.81 g、65.7%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 249.11、実測値 250.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.06分。

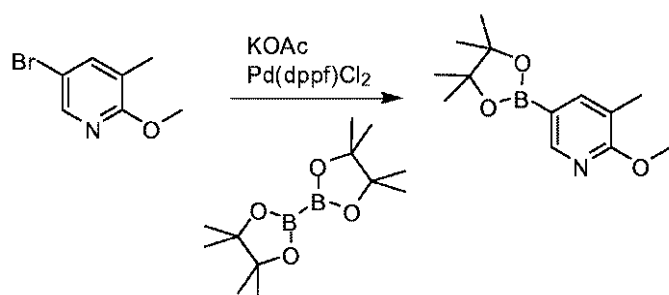
【0387】

10

AC. 2-メトキシ-3-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン

【0388】

【化121】



20

N, N-ジメチルホルムアミド (90 mL) 中の5-ブロモ-2-メトキシ-3-メチルピリジン (3.14 g、15.54 mmol) に、ビス(ピナコール)ジボロン (5.13 g、20.20 mmol)、酢酸カリウム (4.58 g、46.62 mmol) および Pd(dppf)Cl_2 (568 mg、777 μmol) を添加した。その反応混合物を18時間、80℃に加熱した。揮発分を除去して固体を得、それを酢酸エチルと水とで分配した。その二相混合物をセライトのパッドによって濾過し、層を分離した。有機物を Na_2SO_3 で乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた固体を、ヘキサン中0～30%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-メトキシ-3-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (1.35 g、35%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 249.11、実測値 250.1 ($M+1$)⁺。保持時間 1.87分。

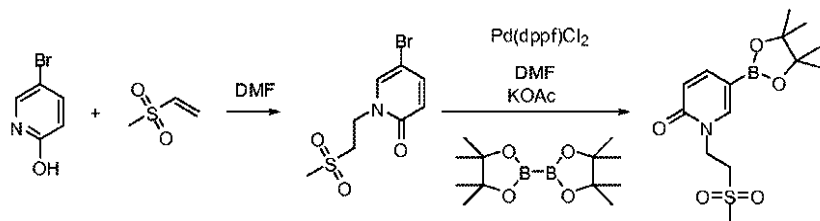
30

【0389】

AD. 1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン

【0390】

【化122】



40

段階 a: 5-ブロモ-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン

5-ブロモピリジン-2-オール (4.0 g、23.0 mmol) およびメチルスルホニルエテン (2.4 g、2.0 mL、23.0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミ

50

ド (DMF、23 mL) 中で併せ、100℃に加熱した。その後、その粗製反応混合物を蒸発乾固させた。その後、その粗製材料を最小限のジクロロメタンに溶解した。その後、その溶液を1 M塩酸水溶液で2回、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液で2回洗浄し、そして最後に水で2回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、蒸発乾固させて、生成物を淡褐色の固体として得た (1.87 g、6.68 mmol、29%)。ESI-MS m/z 計算値 279.0、実測値 280.0 (M+1)⁺。保持時間 0.34 分。

【0391】

段階b：1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

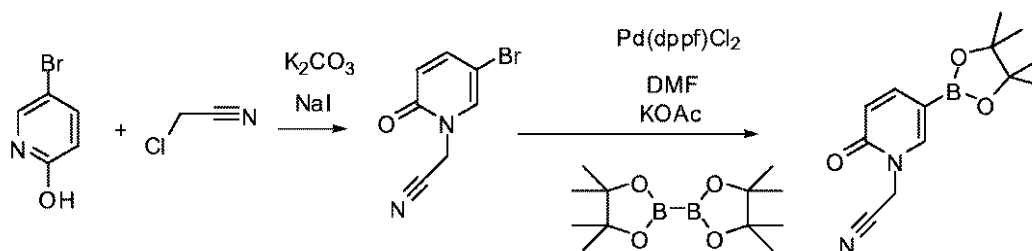
5-ブロモ-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン (1.7 g、6.0 mmol)、酢酸カリウム (1.8 g、18.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.0 g、7.8 mmol) およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (Pd(dppf)Cl₂, 221.1 mg、0.30 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (37 mL) 中で併せた。得られた反応混合物を攪拌し、2時間、80℃に加熱した。その粗製反応混合物を蒸発乾固させ、250 mLの酢酸エチルと250 mLの水とで分配し、セライトによって濾過し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、蒸発乾固させた。その粗製材料を、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配を利用してシリカゲル (120 g) で精製して、生成物を半純粋褐色油として得た (1.78 g、5.43 mmol、90%)。ESI-MS m/z 計算値 327.1、実測値 328.2 (M+1)⁺。保持時間 0.90 分。

【0392】

AE. 2-(2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-1(2H)-イル)アセトニトリル

【0393】

【化123】



段階a：2-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトニトリル
2-ヒドロキシ-5-ブロモピリジン (5.000 g、28.74 mmol)、炭酸カリウム (14.30 g、9.283 mL、103.5 mmol) およびヨウ化ナトリウム (1.077 g、7.185 mmol) をクロロアセトニトリル (10.85 g、9.095 mL、143.7 mmol) に懸濁させた。その反応混合物を60℃に加熱し、2時間攪拌した。その反応混合物を放置して室温に冷却し、濾過し、そのフィルターケーキをジクロロメタンおよび酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、45分間にわたってヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配を利用して120 gのシリカゲルで精製して、純粋な生成物をベージュ色の固体として得た (4.1 g、67%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H)。

段階b：2-(2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-1(2H)-イル)アセトニトリル

2-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトニトリル (2.0

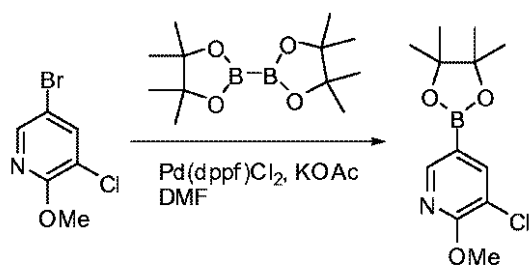
g、9.4 mmol)、酢酸カリウム (2.77 g、28.17 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.1 g、12.2 mmol) およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (Pd(dppf)Cl₂, 343.5 mg、0.47 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (57 mL) 中で併せた。得られた反応混合物を攪拌し、2 時間、80 °C に加熱した。その粗製反応混合物を蒸発乾固させ、250 mL の酢酸エチルと 250 mL の水とで分配し、セライトによって濾過し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、蒸発乾固させた。その粗製材料を、ジクロロメタン中 0~10 % のメタノールの勾配を利用してシリカゲル (40 g) で精製して、生成物をベージュ色の固体として得た (0.7722 g、32 %)。ESI-MS m/z 計算値 260.1、実測値 261.2 (M+1)⁺。保持時間 1.46 分。

【0394】

AF. 3-クロロ-2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0395】

【化124】



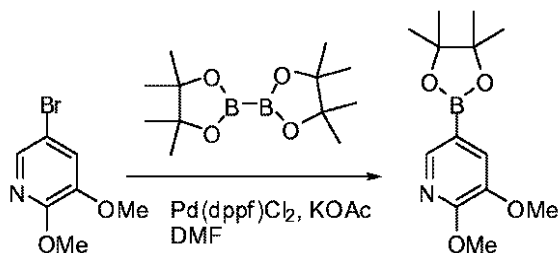
5-ブロモ-3-クロロ-2-メトキシピリジン (0.5 g、2.2 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (0.70 g、2.7 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (82 mg、0.10 mmol) を乾燥したフラスコに添加した。酢酸カリウム (0.6 g、6.0 mmol) をそのフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂ を充填した。無水 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (13.0 mL) を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80 °C で加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、水 (10 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100 % の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (0.47 g、78 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 269.53、実測値 270.3 (MW+1)⁺。保持時間 2.07 分。

【0396】

AG. 2,3-ジメトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0397】

【化125】



5-ブロモ-2,3-ジメトキシピリジン (0.1 g、0.46 mmol)、4,4,

4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (0.14 g, 0.55 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0.04 mmol) を乾燥したフラスコに添加した。酢酸カリウム (0.15 g, 1.5 mmol) をそのフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂ を充填した。無水N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2.0 mL) を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (66 mg, 54%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 265.11、実測値 266.1 (MW+1)⁺。保持時間 1.53 分。

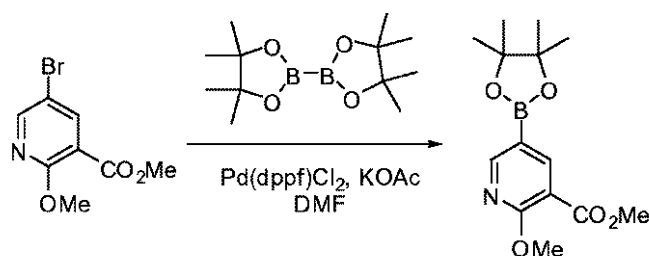
10

【0398】

AH. 2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチン酸メチル

【0399】

【化126】



20

5-ブロモ-2-メトキシニコチン酸メチル (0.5 g, 2.0 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (0.61 g, 2.4 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.10 mmol) を乾燥したフラスコに添加した。酢酸カリウム (0.6 g, 6.0 mmol) をそのフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂ を充填した。無水N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL) を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、水 (10 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~70%の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (0.36 g, 72%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 249.11、実測値 250.3 (MW+1)⁺。保持時間 1.84 分。

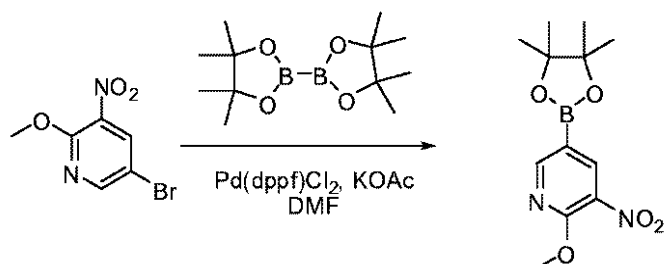
30

【0400】

AI. 2-メトキシ-3-ニトロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0401】

【化127】



40

5-ブロモ-2-メトキ-3-ニトロシピリジン (1.3 g, 5.0 mmol)、4,

50

4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(1.6 g、6.4 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(0.2 g、0.25 mmol)を乾燥したフラスコに添加した。酢酸カリウム(1.5 g、15 mmol)をそのフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂を充填した。無水N, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、水(20 mL)で洗浄した。有機層物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%の酢酸エチルで溶離)によって精製して、生成物(0.2 g、15%)を得た。ESI-MS m/z 計算値280.12、実測値199.1 (MW [-C₆H₁₀] + 1)⁺。保持時間0.7分。

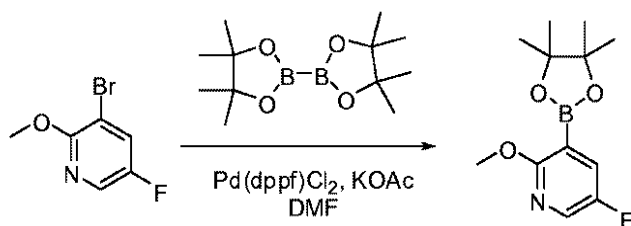
10

【0402】

AJ. 5-フルオロ-2-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0403】

【化128】



20

3-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシピリジン(1.0 g、5.0 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(1.6 g、6.4 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(0.2 g、0.25 mmol)を乾燥したフラスコに添加した。酢酸カリウム(1.5 g、15 mmol)をそのフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂を充填した。無水N, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、水(20 mL)で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料を、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物(1.0 g、80%)を得た。ESI-MS m/z 計算値253.13、実測値254.1 (MW + 1)⁺。保持時間1.72分。

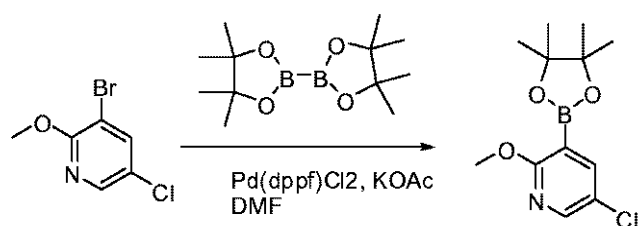
30

【0404】

AK. 5-クロロ-2-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0405】

【化129】



40

3-ブロモ-5-クロロ-2-メトキシピリジン(1.2 g、5.0 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオ

50

キサボロラン) (1.6 g、6.4 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (0.2 g、0.25 mmol) を乾燥したフラスコに添加した。酢酸カリウム (1.5 g、15 mmol) をそのフラスコに直接量り入れた。その後、そのフラスコを排気し、N₂ を充填した。無水N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) を添加し、その反応物を油浴の中で一晩、80 °C で加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、水 (20 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (0.8 g、60 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 269.10、実測値 270.3 (MW+1)⁺。保持時間 1.95 分。

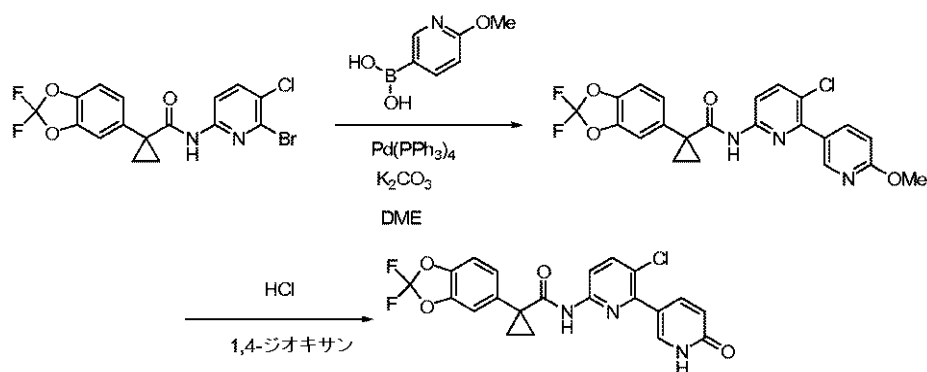
10

【0406】

AL-N-(5-クロロ-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0407】

【化130】



20

段階 a: N-(3-クロロ-6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

N-(6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (259 mg、0.600 mmol) を、マイクロ波反応器用チューブの中で 6 mL の 1,2-ジメトキシエタン (DME) に溶解した。6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (138 mg、0.900 mmol)、0.6 mL の 2 M 炭酸カリウム水溶液、および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (Pd(PPh₃)₄, 34.7 mg、0.0300 mmol) を添加し、その反応混合物をマイクロ波反応器において 20 分間、120 °C で加熱した。得られた材料を室温に冷却し、濾過し、層を分離した。その粗製生成物を蒸発乾固させ、その後、ヘキサン中 0 ~ 100 % の酢酸エチルの勾配を利用して 40 g のシリカゲルで精製して、N-(3-クロロ-6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (141 mg、51 %) を無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 459.1、実測値 459.9 (M+1)⁺。保持時間 2.26 分。

40

【0408】

段階 b: N-(5-クロロ-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(3-クロロ-6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボ

50

キサミド（124mg、0.270mmol）を、1.2mLの1,4-ジオキサソールと0.6mLの4M塩酸水溶液の混合物に溶解した。この溶液を90℃で5時間加熱した。その粗製反応混合物をトリエチルアミンで反応停止させ、その後、蒸発乾固させた。その後、その粗製生成物をジクロロメタンと水とで分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、ジクロロメタン中0～5%のメタノールの勾配を利用して4gのシリカゲルで精製して、N-（5-クロロ-6-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た（27mg、22%）。ESI-MS m/z 計算値445.1、実測値445.9（M+1）⁺。保持時間1.62分。

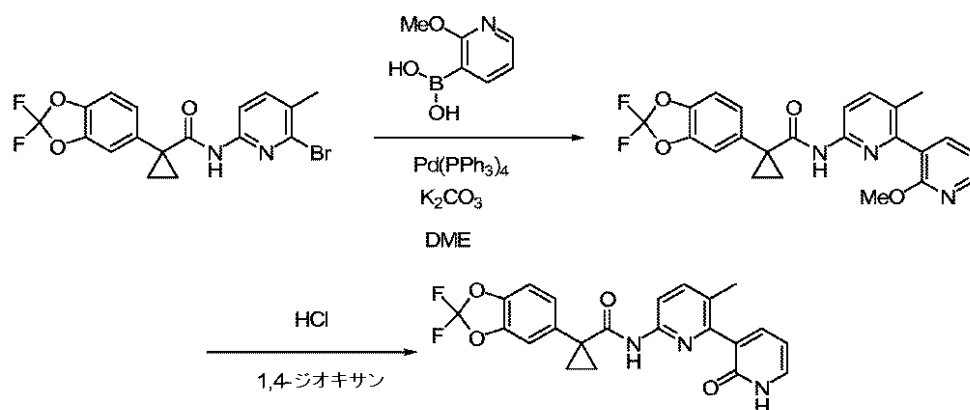
10

【0409】

AM. 1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）-N-（5-メチル-6-（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0410】

【化131】



20

段階a：1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

30

N-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（110mg、0.300mmol）をマイクロ波反応器用チューブの中で3mLの1,2-ジメトキシエタン（DME）に溶解した。2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸（59.6mg、0.390mmol）、0.4mLの2M炭酸カリウム水溶液、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（Pd（PPh₃）₄、34.7mg、0.0300mmol）を添加し、その反応混合物をマイクロ波反応器において20分間、120℃で加熱した。得られた材料を室温に冷却し、濾過し、層を分離した。その粗製生成物を蒸発乾固させ、1mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水中0～99%のアセトニトリルの勾配を利用する逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値439.1、実測値440.0（M+1）⁺。保持時間1.94分。

40

【0411】

段階b：1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）-N-（5-メチル-6-（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）-N-（

50

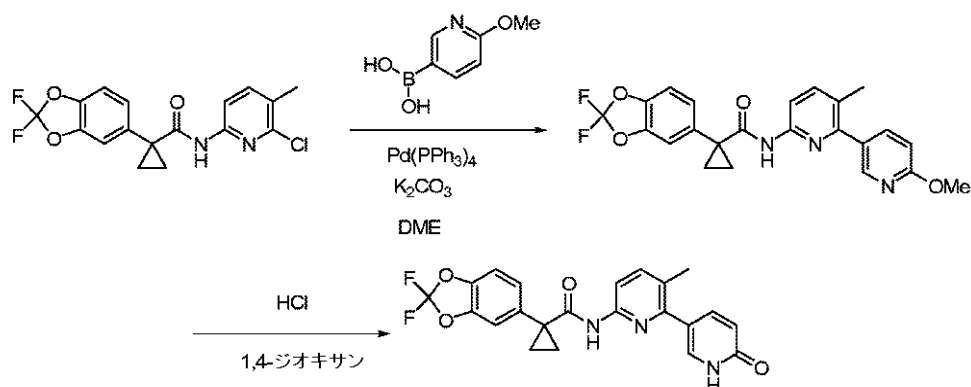
2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(66mg、0.15mmol)を、1mLの1,4-ジオキサンと0.5mLの4M塩酸水溶液の混合物に溶解した。この溶液を90℃で3時間加熱した。その後、その粗製生成物を、0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水中0~99%のアセトニトリルの勾配を利用する逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値425.1、実測値426.0(M+1)⁺。保持時間1.33分。

【0412】

AN. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0413】

【化132】



段階a: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(660mg、1.80mmol)をマイクロ波反応器用チューブの中で18mLの1,2-ジメトキシエタン(DME)に溶解した。6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(358mg、2.34mmol)、2.4mLの2M炭酸カリウム水溶液、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(Pd(PPh₃)₄、102mg、0.0882mmol)を添加し、その反応混合物をマイクロ波反応器において20分間、120℃で加熱した。得られた材料を室温に冷却し、濾過し、層を分離した。その粗製生成物を蒸発乾固させ、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配を利用して40gのシリカゲルで精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(482mg、61%)を得た。ESI-MS m/z 計算値439.1、実測値440.1(M+1)⁺。保持時間1.95分。

【0414】

段階b: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(482mg、1.10mmol)を、6mLの1,4-ジオキサンと3mLの4M塩酸水溶液の混合物に溶解した。この溶液を90℃で1.5時間加熱した。その粗製

10

20

30

40

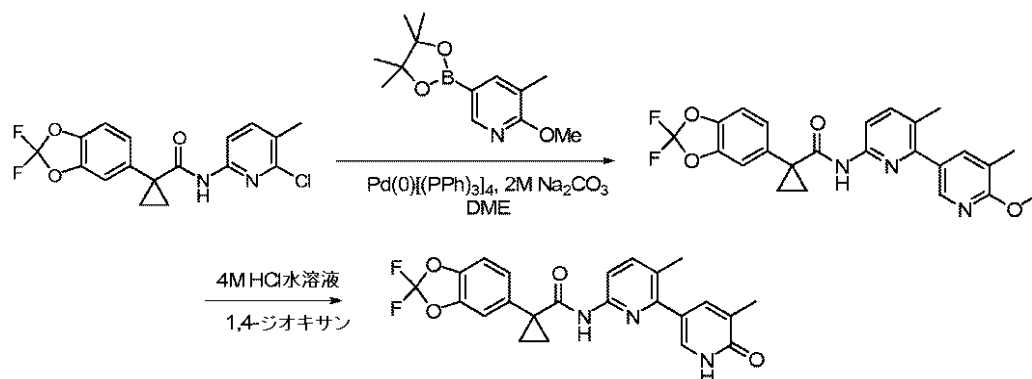
50

反応混合物を1当量のトリエチルアミンで反応停止させ、蒸発乾固させた。その後、その粗製生成物を、ジクロロメタンと水とで分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配を利用して12gのシリカゲルで精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の個体として得た(189mg、40%)。ESI-MS m/z 計算値425.1、実測値426.3 (M+1)⁺。保持時間1.53分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 2H), 7.56 – 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.52 – 1.49 (m, 2H), 1.18 – 1.15 (m, 2H)。

AO. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0415】

【化133】



段階a: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(73mg、0.20mmol)を反応管の中で2mLの1,2-ジメトキシエタンに溶解した。2-メトキシ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン(65mg、0.26mmol)、0.2mLの2M炭酸ナトリウム水溶液、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(12mg、0.010mmol)を添加し、その反応混合物を80℃で一晩加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈(5mL)し、水(5mL)で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中0～100%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(46mg、51%)を得た。ESI-MS m/z 計算値453.4、実測値454.3 (M+1)⁺。保持時間2.16分。

【0416】

段階b: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

40

50

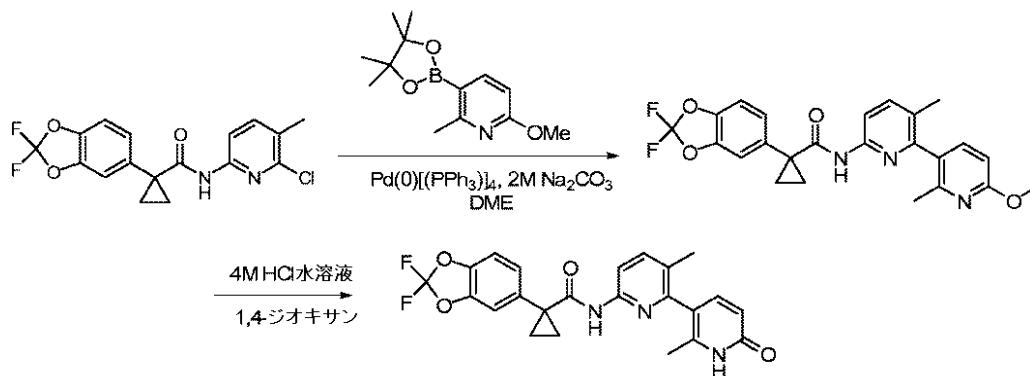
イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の 1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (6'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (46 mg、0.11 mmol) に、0.5 mL の 4 M 塩酸水溶液を添加した。その反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱し、その後、トリエチルアミン (0.5 mL) で反応停止した。その反応混合物をジクロロメタン (3 mL) で希釈し、水 (3 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5-メチル-6- (5-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値 439.4、実測値 440.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.64 分。¹H NMR (parent) (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)。

AP. 1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5-メチル-6- (2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0417】

【化134】



段階 a: 1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (6'-メトキシ-2', 3'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

N- (6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル) -1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (73 mg、0.20 mmol) を反応管の中で 2 mL の 1, 2-ジメトキシエタンに溶解した。6-メトキシ-2-メチル-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (65 mg、0.26 mmol)、0.2 mL の 2 M 炭酸ナトリウム水溶液、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 12 mg、0.010 mmol を添加し、その反応混合物を 80 °C で一晩加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈 (5 mL) し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中 0 ~ 100 % の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (6'-メトキシ-2', 3

ージメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (69 mg、76%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.98 分。

【0418】

段階 b: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

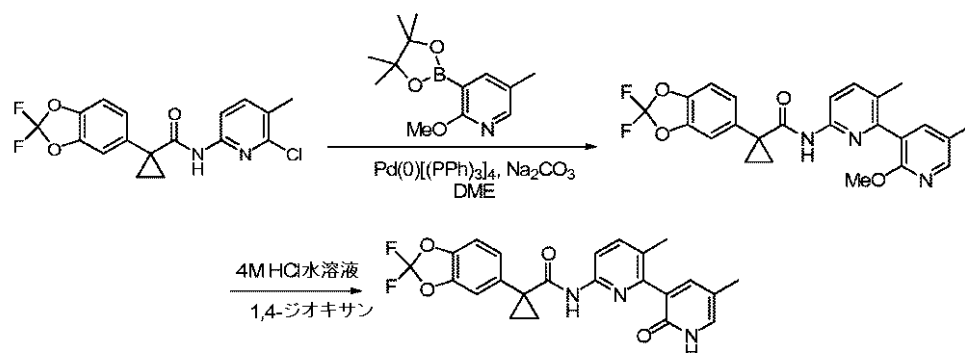
1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-2', 3'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (69 mg、0.15 mmol) に、0.5 mL の 4 M 塩酸水溶液を添加した。その反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱し、その後、トリエチルアミン (0.5 mL) で反応停止した。その反応混合物をジクロロメタン (3 mL) で希釈し、水 (3 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値 439.4、実測値 440.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.56 分。¹H NMR (parent)

(400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.17 - 1.14 (m, 2H)。

AQ. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0419】

【化135】



段階 a: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (73 mg、0.20 mmol) を反応管の中で 2 mL の 1, 2-ジメトキシエタンに溶解した。2-メトキシ-5-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (65 mg、0.26 mmol)、0.2 mL の 2 M 炭酸

ナトリウム水溶液、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（12 mg、0.010 mmol）を添加し、その反応混合物を120℃で20分間、マイクロ波照射のもとで加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈（5 mL）し、水（5 mL）で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中0～100%の酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（49 mg、72%）を得た。ESI-MS m/z 計算値453.4、実測値454.3（M+1）⁺。保持時間2.10分。

【0420】

段階b：1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）-N-（5-メチル-6-（5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

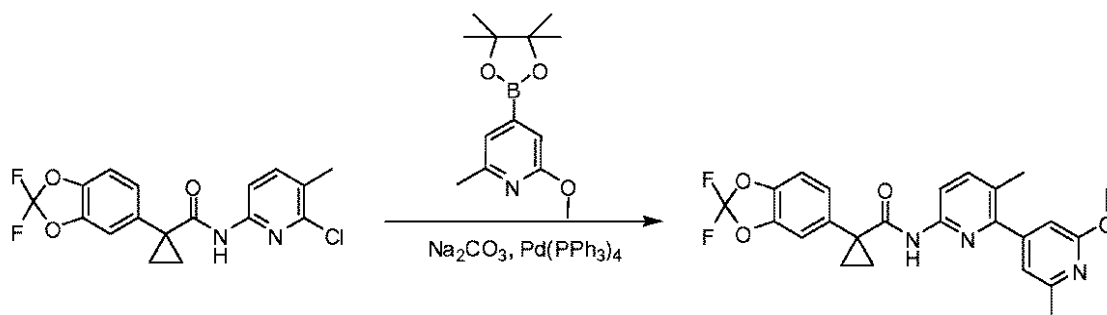
1, 4-ジオキササン（0.5 mL）中の1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（49 mg、0.11 mmol）に、0.5 mLの4 M塩酸水溶液を添加した。その反応混合物を90℃で2時間加熱し、その後、トリエチルアミン（0.5 mL）で反応停止した。その反応混合物をジクロロメタン（3 mL）で希釈し、水（3 mL）で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その残留物をN, N-ジメチルホルムアミド（1 mL）に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）-N-（5-メチル-6-（5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値439.4、実測値440.3（M+1）⁺。保持時間1.55分。

【0421】

AR. 1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3, 6'-ジメチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0422】

【化136】



1, 2-ジメトキシエタン（3.3 mL）中のN-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（200 mg、0.54 mmol）、2-メトキシ-6-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（408 mg、1.64 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（64 mg、0.055 mmol）に、2 MのNa₂CO₃（818.0 μL、1.636 mmol）を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で68時間、N₂雰囲気下で加熱した。その反応混合物を酢酸エチル（5 mL）で希釈し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～15%の酢酸エチル）によって精製し

10

20

30

40

50

て、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,6'-ジメチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.214g、86.5%)を得た。ESI-MS m/z 計算値453.4、実測値454.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.81分。

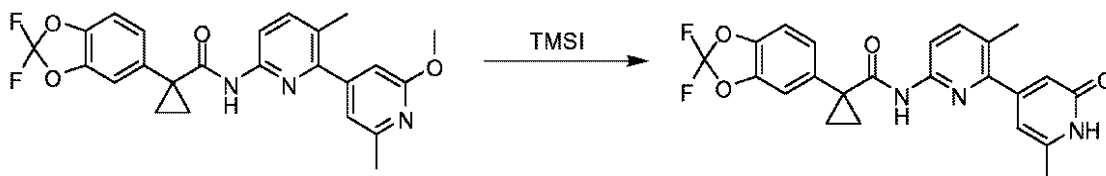
【0423】

AS. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0424】

【化137】

10



CH₃CN(0.5mL)中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,6'-ジメチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(12mg、26.5 μ mol)の懸濁液に、TMSI(7.5 μ L、52.9 μ mol)を1滴ずつ添加した。その反応物を55℃で1時間攪拌した。MeOH(1.0mL)を添加し、続いて酢酸エチル(3mL)および水(1mL)を添加した。有機層を分離し、NaHSO₃(2 $\times$)およびブライン(1 $\times$)で洗浄した。その後、その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た(9.5g、81.7%)；ESI-MS m/z 計算値439.4、実測値440.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.60分。

20

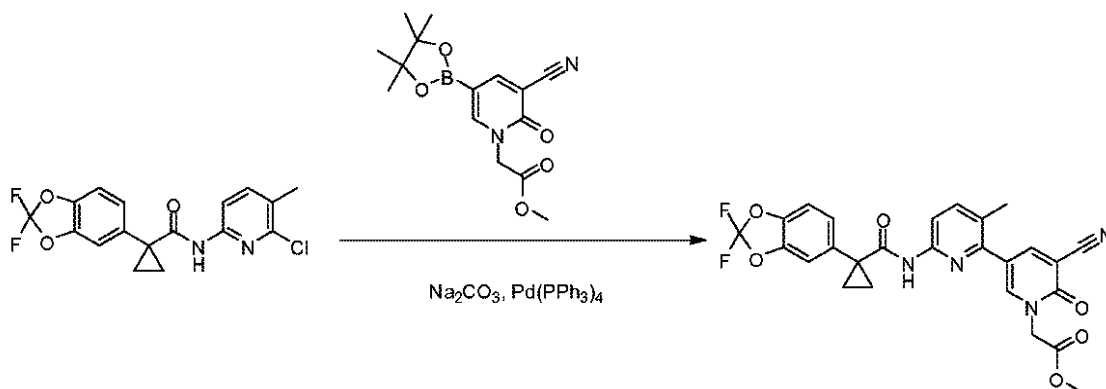
【0425】

AT. 2-(3-シアノ-5-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル

30

【0426】

【化138】



40

1,2-ジメトキシエタン(4.5mL)中のN-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(150mg、0.41mmol)、2-(3-シアノ-2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(244mg、0.61mmol)

50

）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（47mg、0.041mmol）に、2Mの Na_2CO_3 （613.5 μL 、1.23mmol）を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で22時間、 N_2 雰囲気下で加熱した。その反応混合物を酢酸エチル（5mL）で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100%の酢酸エチル）によって精製して、2-（3-シアノ-5-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）酢酸メチル（100mg、46.8%）を得た。ESI-MS m/z 計算値522.5、実測値532.5（ $M+1$ ）⁺。保持時間1.86分。

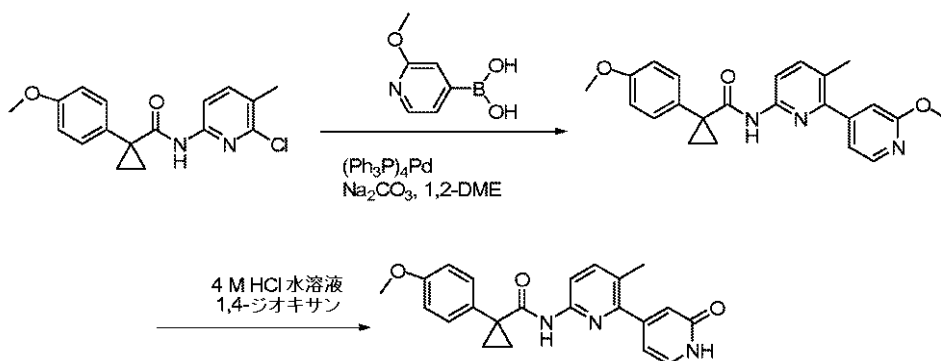
10

【0427】

AQ. 1-（4-メトキシフェニル）-N-（5-メチル-6-（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0428】

【化139】



20

段階a：N-（2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル）-1-（4-メトキシフェニル）-シクロプロパンカルボキサミド

N-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（4-メトキシフェニル）シクロプロパンカルボキサミド（63mg、0.20mmol）を反応管の中で1,2-ジメトキシエタン（2.0mL）に溶解した。2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸（46mg、0.30mmol）、2M炭酸ナトリウム水溶液（0.20mL）および（ Ph_3P ）₄Pd（12mg、0.010mmol）を添加し、その反応混合物を80℃、 N_2 雰囲気下で18時間加熱した。反応が不完全であったため、それを同量のボロン酸、塩基およびPd触媒で再び処理し、80℃で18時間加熱した。得られた材料を室温に冷却し、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をDMSO（2mL）に溶解し、濾過し、逆相分取HPLCによって精製して、N-（2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル）-1-（4-メトキシフェニル）-シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値389.2、実測値390.5（ $M+1$ ）⁺。保持時間1.84分。

30

40

【0429】

段階b：1-（4-メトキシフェニル）-N-（5-メチル-6-（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

N-（2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル）-1-（4-メトキシフェニル）-シクロプロパンカルボキサミド（TFA塩）（～39mg、～0.10mmol）を反応管の中でクロロホルム（1mL）に溶解した。ヨウ化トリメチルシリル（56 μL 、0.40mmol）を添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌した。得られた材料を濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をDMSO（1mL）に溶解し、濾過し、逆相分取HPLCによって精製して、1-（4-メトキシフェニル）-N-（5-メチル-6-（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン

50

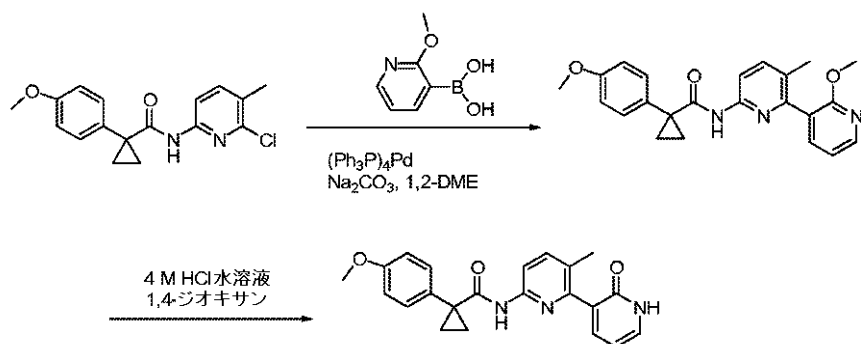
ー2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値375.2、実測値376.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.45分。

【0430】

AR. 1-(4-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0431】

【化140】



10

段階a: N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (63 mg、0.20 mmol) を反応管の中で1,2-ジメトキシエタン (2.0 mL) に溶解した。2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (46 mg、0.30 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.20 mL) および (Ph₃P)₄Pd (12 mg、0.010 mmol) を添加し、その反応混合物を80℃、N₂ 雰囲気下で18時間加熱した。反応が不完全であったため、それを同量のボロン酸、塩基およびPd触媒で再び処理し、80℃で18時間加熱した。得られた材料を室温に冷却し、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をDMSO (2 mL) に溶解し、濾過し、逆相分取HPLCによって精製して、N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値389.2、実測値390.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.76分。

20

30

【0432】

段階b: 1-(4-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (TFA塩) (~39 mg、~0.10 mmol) を反応管の中で1,4-ジオキサン (0.6 mL) に溶解した。4 M の HCl 水溶液 (0.27 mL、1.1 mmol) を添加し、その反応混合物を90℃で1時間攪拌した。得られた材料を室温に冷却し、濾過し、逆相分取HPLCによって精製して、1-(4-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値375.2、実測値376.7 ($M+1$)⁺。保持時間1.26分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 2H)。

40

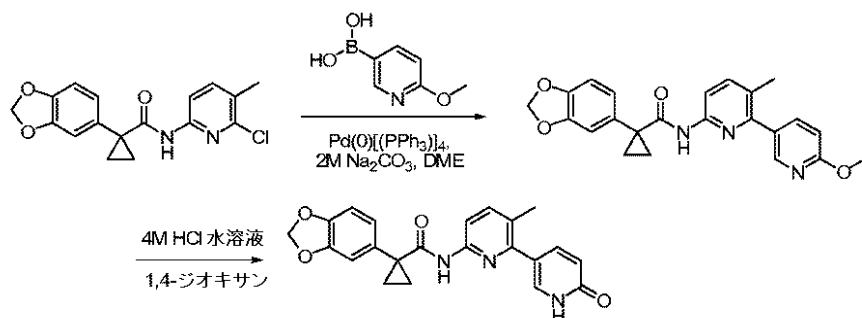
AM. 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-

50

6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0433】

【化141】



10

段階 a: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (66 mg、0.20 mmol) を反応管の中で 2 mL の 1,2-ジメトキシエタンに溶解した。6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (37 mg、0.24 mmol)、0.2 mL の 2 M 炭酸ナトリウム水溶液、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg、0.010 mmol) を添加し、その反応混合物を 80 °C で一晩加熱した。その反応物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで洗浄し、蒸発乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (34 mg、51%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 403.2、実測値 404.7 (M+1)⁺。保持時間 1.84 分。

20

【0434】

b: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

1,4-ジオキサン (1 mL) 中の 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (34 mg、0.080 mmol) に、0.5 mL の 4 M 塩酸水溶液を添加した。その反応混合物を 90 °C で 4 時間加熱し、その後、トリエチルアミン (0.5 mL) で反応停止させ、蒸発乾固させた。その残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値 389.1、実測値 390.3 (M+1)⁺。保持時間 2.00 分。

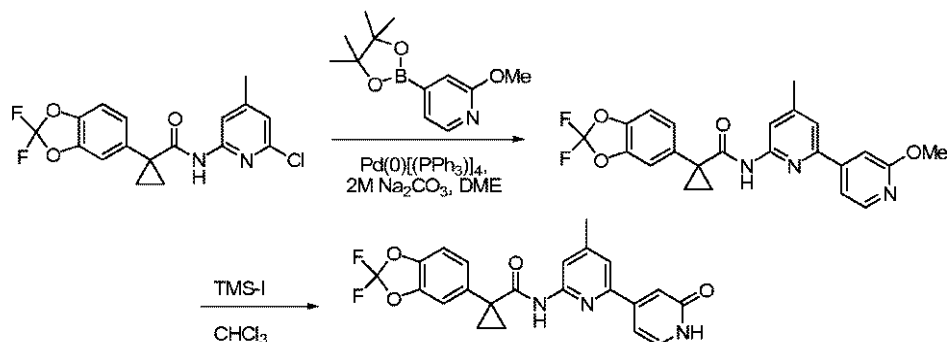
40

【0435】

AN. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0436】

【化 1 4 2】



10

段階 a：1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(73mg、0.20mmol)を反応管の中で2mLの1,2-ジメトキシエタンに溶解した。2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(55mg、0.36mmol)、0.3mLの2M炭酸ナトリウム水溶液、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18mg、0.015mmol)を添加し、その反応混合物を80℃で一晩加熱した。その反応混合物をジクロロメタン(5mL)で希釈し、水(5mL)で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(31mg、35%)を得た。ESI-MS m/z 計算値439.1、実測値440.3(M+1)⁺。保持時間2.12分。

20

【0437】

段階 b：1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

クロロホルム(1mL)中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(31mg、0.070mmol)に、ヨードトリメチルシラン(30μL、0.21mmol)を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値425.1、実測値426.3(M+1)⁺。保持時間1.70分。

30

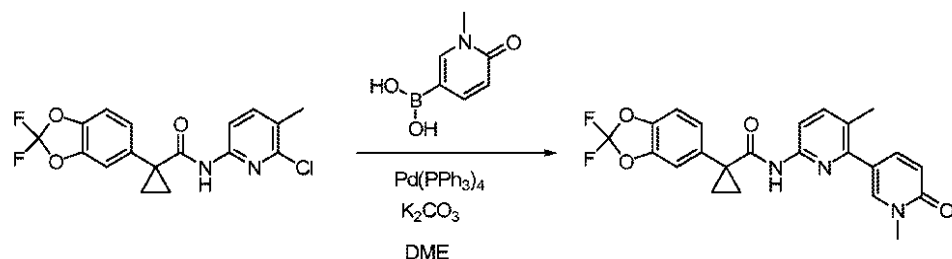
40

【0438】

AO. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0439】

【化 1 4 3】

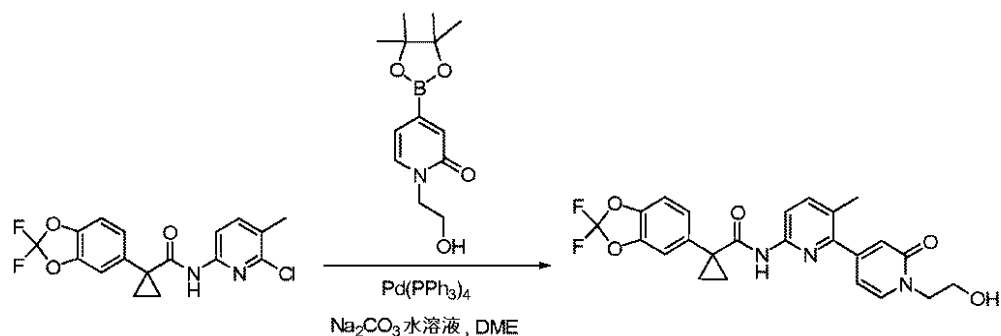


DME (1.5 mL) および 2 M の Na_2CO_3 (0.24 mL) 中の 1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン (68 mg、0.30 mmol)、N- (6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (88 mg、0.24 mmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg、0.0030 mmol) を添加した。その混合物を電子レンジにおいて 120 °C で 30 分間加熱した。その混合物を酢酸エチルと H_2O とで分配し、その後、水性層を酢酸エチル (3 ×) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒除去後、残留物をカラムクロマトグラフィー (10 ~ 20 % EtOAc-ヘキサン) によって精製して、1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N- (5-メチル-6- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (67 mg、72 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.24 (td, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.77 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.19 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H). MS (ESI) m/e ($\text{M} + \text{H}^+$) 440.

A.P. 1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N- (6- (1- (2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-メチルピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0 4 4 0】

【化 1 4 4】



1- (2-ヒドロキシエチル)-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン (0.14 mmol) を、N- (6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (51 mg、0.14 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.0 mg、0.0070 mmol) が入

っているマイクロ波バイアルに添加した。 Na_2CO_3 飽和水溶液 ($70\ \mu\text{L}$) を添加し、その反応バイアルを N_2 (ガス) でフラッシュし、封止した。その反応物を電子レンジにおいて 120°C で20分間加熱し、その後、濾過し、濃縮した。残留物をDMSOに溶解し、逆相HPLCによって精製して、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値469.1、実測値470.5 ($\text{M}+1$)⁺。保持時間1.58分。 ^1H NMR ($400\ \text{MHz}$, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4\ \text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5\ \text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 6.9\ \text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6\ \text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3\ \text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 8.3\ \text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J = 1.8\ \text{Hz}$, 1H), 6.26 (dd, $J = 1.9, 6.9\ \text{Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J = 5.4\ \text{Hz}$, 2H), 3.63 (t, $J = 5.5\ \text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52 – 1.50 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 2H).

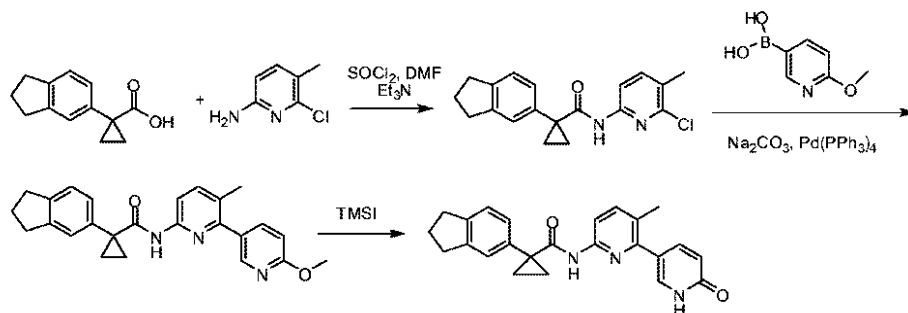
10

AQ. 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

【0441】

【化145】



30

段階 a: N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

塩化チオニル ($215.9\ \mu\text{L}$, $2.967\ \text{mmol}$) 中の1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 ($0.2\ \text{g}$, $0.9889\ \text{mmol}$) に、N, N-ジメチルホルムアミド ($21.79\ \mu\text{L}$, $0.2826\ \text{mmol}$) を添加した。その反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、過剰な塩化チオニルおよびN, N-ジメチルホルムアミドを真空下で除去して、酸塩化物を得た。その後、その酸塩化物をジクロロメタン ($3\ \text{mL}$) に溶解し、ジクロロメタン ($3\ \text{mL}$) 中の6-クロロ-5-メチルピリジン-2-アミン ($0.169\ \text{g}$, $1.187\ \text{mmol}$) およびトリエチルアミン ($413.5\ \mu\text{L}$, $2.967\ \text{mmol}$) の溶液にゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温で17.5時間攪拌した。その反応混合物をジクロロメタン ($10\ \text{mL}$) で希釈し、まず、1NのHCl水溶液 ($10\ \text{mL}$) で、次に NaHCO_3 飽和水溶液 ($10\ \text{mL}$) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%の酢酸エチル) によって精製して、N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド ($0.135\ \text{g}$, 41.77%) を得た。ESI-MS m/z 計算値326.12、実測値327.5 ($\text{M}+1$)⁺。保持時間2.33分。

40

【0442】

50

段階b: 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン(4.4 mL)中のN-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.132 g、0.4030 mmol)、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(0.092 g、0.6045 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.046 g、0.04030 mmol)に、2Mの Na_2CO_3 (600 μL)を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で22時間、 N_2 雰囲気下で加熱した。その反応混合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%の酢酸エチル)によって精製して、1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た(0.150 g、93.17%)。ESI-MS m/z 計算値399.48、実測値400.5 ($M+1$)⁺。保持時間2.17分。

10

【0443】

段階c: 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

CH_3CN (6.7 mL)中の1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.127 g、0.3172 mmol)の懸濁液に、TMSI(254 mg、180.5 μL 、1.27 mmol)を1滴ずつ添加した。この懸濁液は、TMSIを添加すると透明溶液になった。その反応物を55℃で6.5時間攪拌した。反応物を放置して室温に冷却した。メタノール(2.0 mL)を添加し、続いて酢酸エチル(6 mL)を添加した。有機層を NaHSO_3 (2×)およびブライン(1×)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~10%のメタノール)によって精製して、1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを黄色の固体として得た(0.096 g、78.5%)。ESI-MS m/z 計算値385.46、実測値386.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.58分。

20

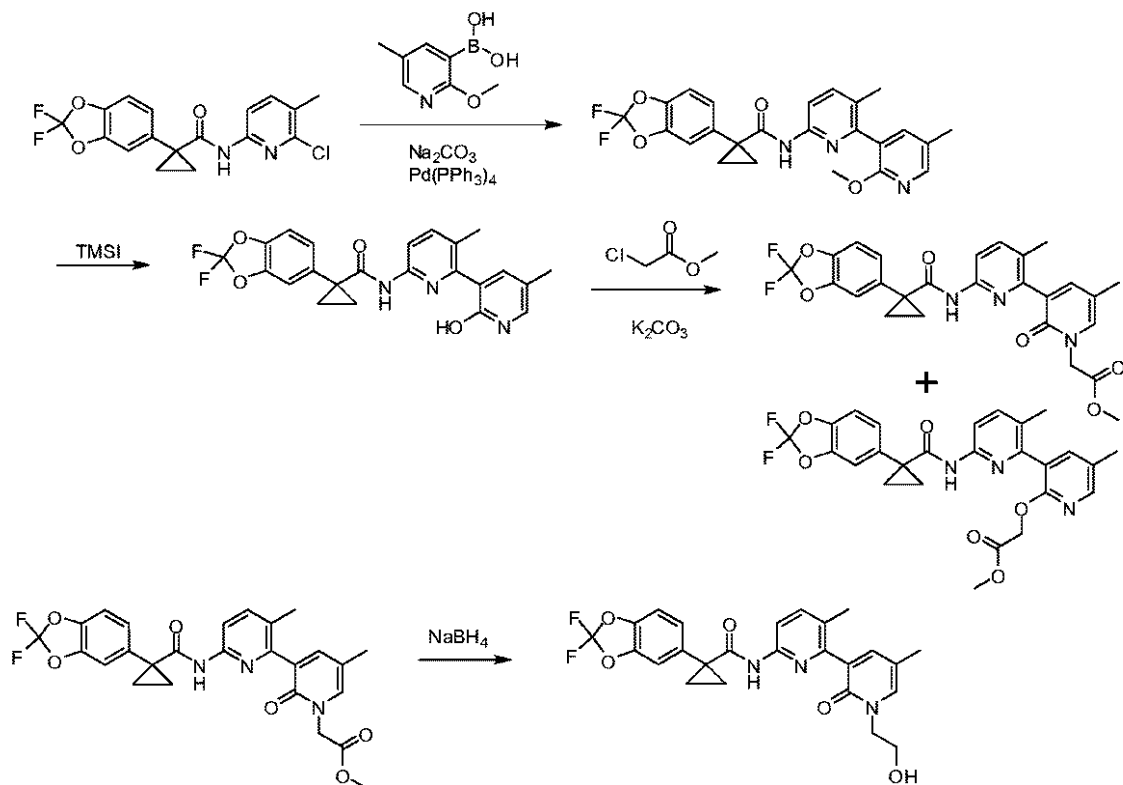
30

【0444】

AR. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0445】

【化 1 4 6】



段階 a：1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

DME（10 mL）および Na_2CO_3 （2M、1.5 mL、3.0 mmol）中の N-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（0.550 g、1.5 mmol）および 6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル硼酸（0.376 g、2.25 mmol）の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.087 g、0.075 mmol）を添加した。その混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 30 分間加熱した。その反応物を酢酸エチルと水とで分配し、水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒除去後、残留物をカラムクロマトグラフィー（0～20% EtOAc-ヘキサン）によって精製して、1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（0.554 g、81%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.44、実測値 454.2（M+1）⁺。保持時間 2.08 分。

30

【0446】

段階 b：1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）-N-（2'-ヒドロキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

CH_3CN （0.5 mL）中の 1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（0.181 g、0.05 mmol）の混合物に、TMSI（114、0.80 mmol）を 0℃ で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃ で 3 時間攪拌した。反応物を酢酸エチルと H_2O とで分配し、水性層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒除去後、残留物をカラムクロマトグラフィー（0～10% MeOH-EtOAc）によって精

40

50

製して、黄色の固体を得た。その固体をDCM-EtOAcに再び溶解し、NaHSO₃ (2×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固させて、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た(0.148g、84%)。ESI-MS m/z 計算値439.41、実測値440.2 (M+1)⁺。保持時間1.51分。

【0447】

段階c: 2-(3-(6-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル

10

DMF (1mL)中の1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-ヒドロキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.029g、0.06556mmol)の溶液に、K₂CO₃ (0.091mg、0.6556mmol)およびクロロ酢酸メチル(28.82μL、0.3278mmol)を添加した。その反応物を80℃で21時間攪拌して、N-アルキル化生成物とO-アルキル化生成物の混合物を得た。その反応物を、酢酸エチルを使用して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の酢酸エチル)によって分離して、2-(3-(6-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル[20mg、59.3%; ESI-MS m/z 計算値511.47、実測値512.5 (M+1)⁺、保持時間1.74分]および2-(6-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-2'-イルオキシ)酢酸メチル[8mg、24%; ESI-MS m/z 計算値511.47、実測値512.5 (M+1)⁺、保持時間2.13分]を得た。

20

【0448】

段階d: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

THF (1.6mL)中の2-(3-(6-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(17mg、0.034mmol)の溶液に、NaBH₄ (7mg、0.17mmol)を添加し、50℃で3時間と15分間攪拌した。その反応物を、酢酸エチルを使用して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の酢酸エチル)によって精製して、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た(5.5g、33.6%)。ESI-MS m/z 計算値483.46、実測値484.5 (M+1)⁺。保持時間1.49分。

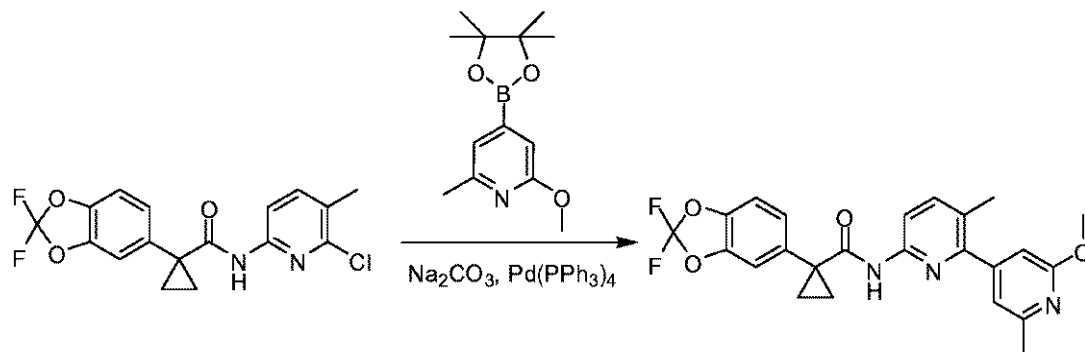
40

【0449】

AS. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 6'-ジメチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0450】

【化 1 4 7】



10

1, 2-ジメトキシエタン (3.3 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (200 mg、0.545 mmol)、2-メトキシ-6-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (408 mg、1.636 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (64 mg、0.055 mmol) に、2 M の Na_2CO_3 (818.0 μL 、1.636 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、80 $^{\circ}\text{C}$ で 6 時間、 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~15% の酢酸エチル) によって精製して、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 6'-ジメチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (214 mg、86.5%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.5 ($\text{M}+1$)⁺。保持時間 1.81 分。

20

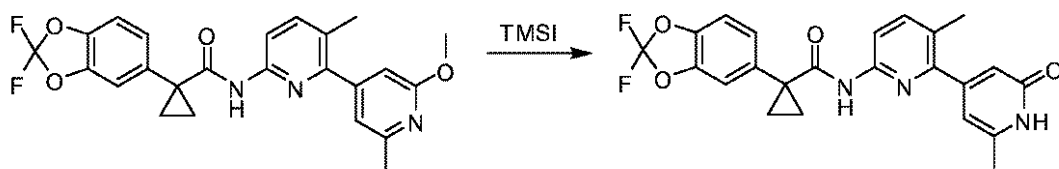
【0 4 5 1】

AT. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0 4 5 2】

30

【化 1 4 8】



CH_3CN (0.5 mL) 中の 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 6'-ジメチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (0.012 g、26.46 μmol) の懸濁液に、TMSI (7.5 μL 、52.9 μmol) を 1 滴ずつ添加した。その反応物を 55 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。MeOH (1.0 mL) を添加し、続いて酢酸エチル (3 mL) および水 (1 mL) を添加した。有機層を分離し、 NaHSO_3 (2 $\times$) およびブライン (1 $\times$) で洗浄した。その後、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た (9.5 mg、81.7%)。ESI-MS m/z 計算値 439.4、実測値 440.5 ($\text{M}+1$)⁺。保持時間 1.60 分。

40

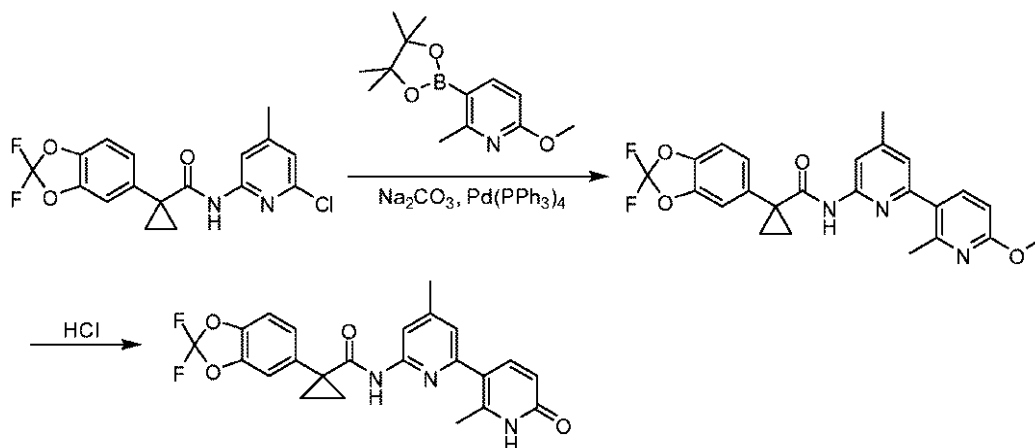
【0 4 5 3】

50

A U. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0454】

【化149】



10

段階 a: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-2',4'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

1,2-ジメトキシエタン (2.5 mL) 中の N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (88 mg、0.24 mmol) に、6-メトキシ-2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (144 mg、0.29 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (28 mg、0.024 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (361.2 μL 、0.72 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 20 分間照射した。その反応混合物を蒸発乾固させ、(ヘキサン中 0~20% の酢酸エチル) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-2',4'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (70 mg、61%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.44、実測値 454.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.89 分。

30

【0455】

段階 b: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,4-ジオキサン (1.9 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-2',4'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (70 mg、0.154 mmol) に、4 M の HCl 水溶液 (417 μL 、1.67 mmol) を 1 滴ずつ添加した。その反応物を 90℃ で 1.5 時間攪拌した。反応を放置して室温に冷却し、その後、 Et_3N で停止させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製化合物を酢酸エチルに溶解し、水 (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチル) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを黄色の固体として得た (13 mg、20%)。ESI-MS m/z

40

50

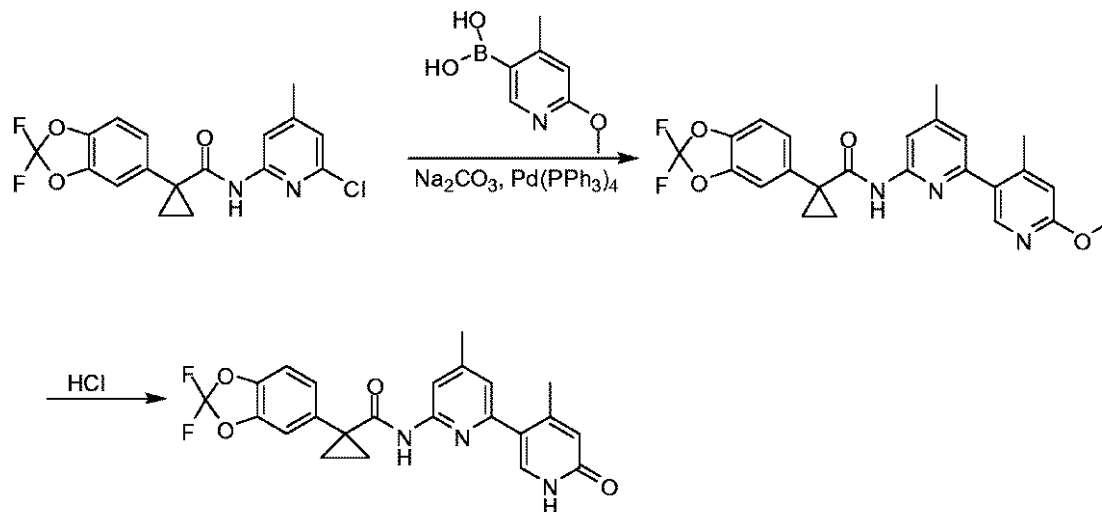
計算値 439.41、実測値 440.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.58 分。

【0456】

AV. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0457】

【化150】



10

20

段階 a: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4,4'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン (1.63 mL) 中の N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (59 mg, 0.16 mmol)、6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルボロン酸 (40 mg, 0.24 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (9 mg, 0.008 mmol) に、 Na_2CO_3 飽和水溶液 (163 μL) を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で18時間、 N_2 雰囲気下で加熱した。その反応混合物を1,2-ジメトキシエタンで希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%の酢酸エチル) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4,4'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (38 mg, 52%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.44、実測値 454.5 ($M+1$)⁺。保持時間 2.01 分。

【0458】

段階 b: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,4-ジオキササン (1.5 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4,4'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (38 mg, 0.083 mmol) に、4M の HCl 水溶液 (225 μL , 0.899 mmol) を1滴ずつ添加した。その反応物を90℃で1.5時間攪拌した。反応を放置して室温に冷却し、その後、 Et_3N で停止させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製化合物を酢酸エチルに溶解し、水 (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (

30

40

50

ジクロロメタン中0～10%のメタノール)によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た(7mg, 19%)。ESI-MS m/z 計算値439.41、実測値440.5 (M+1)⁺。保持時間1.60分。

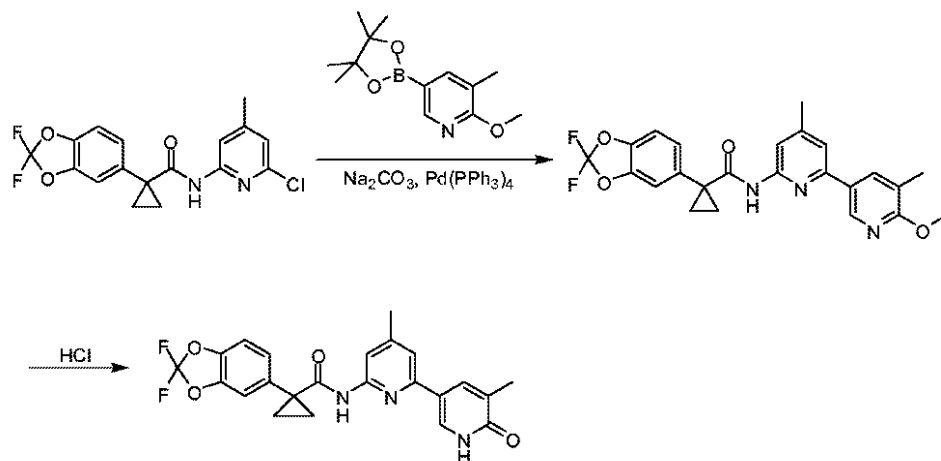
【0459】

AW. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0460】

10

【化151】



20

段階a: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン(2.46mL)中のN-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.15g, 0.41mmol)、2-メトキシ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.15g, 0.61mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.024g, 0.02mmol)に、Na₂CO₃飽和水溶液(410μL)を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で18時間、N₂雰囲気下で加熱した。その反応混合物を1,2-ジメトキシエタンで希釈し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0～30%の酢酸エチル)によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.075g, 40%)を得た。ESI-MS m/z 計算値453.44、実測値454.5 (M+1)⁺。保持時間2.24分。

30

40

【0461】

段階b: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,4-ジオキササン(2mL)中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.075g, 0.165mmol)に、4MのHCl水溶液(447μL, 1.79mmol)を1滴ずつ添加した。その反応物を90℃で1.5時間攪拌した。反応を放置して室温に冷却し、その後、Et₃

50

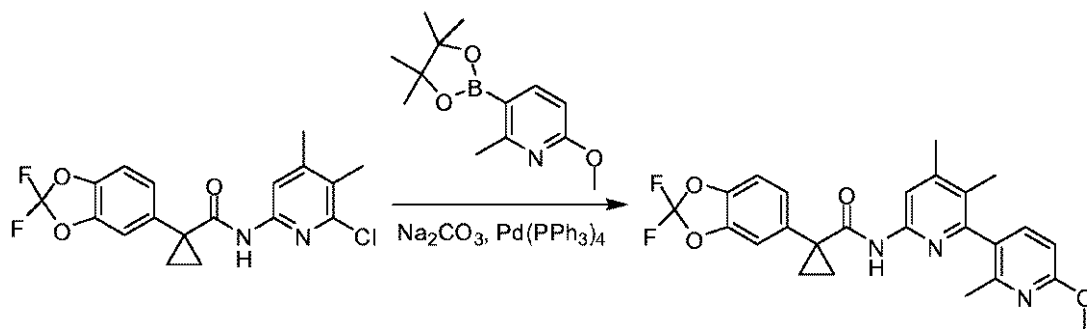
Nで停止させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗製化合物を酢酸エチルに溶解し、水（2×）およびブライン（1×）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100%の酢酸エチル）によって精製して、1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル）-N-（4-メチル-6-（5-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た（33 mg、46%）。ESI-MS m/z 計算値439.41、実測値440.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.72分。

【0462】

AX. 1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル）-N-（6'-メトキシ-2', 3, 4-トリメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0463】

【化152】



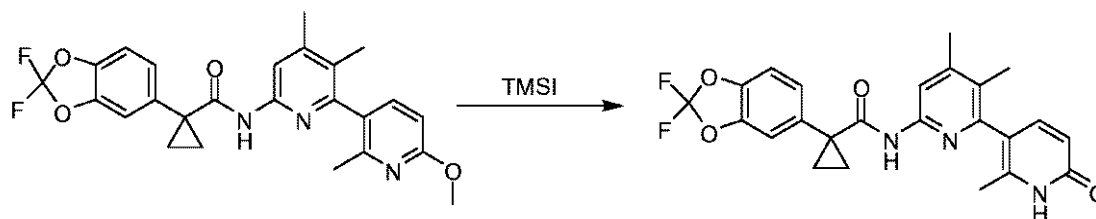
1, 2-ジメトキシエタン（2.0 mL）中のN-（6-クロロ-4, 5-ジメチルピリジン-2-イル）-1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（70 mg、0.18 mmol）、6-メトキシ-2-メチル-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（69 mg、0.27 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（21 mg、0.018 mmol）に、2 Mの Na_2CO_3 （276 μL 、0.55 mmol）を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で20時間、 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を酢酸エチル（5 mL）で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%の酢酸エチル）によって精製して、1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル）-N-（6'-メトキシ-2', 3, 4-トリメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（45 mg、52%）を得た。ESI-MS m/z 計算値467.5、実測値468.3 ($M+1$)⁺。保持時間1.80分。

【0464】

AY. 1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル）-N-（4, 5-ジメチル-6-（2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0465】

【化 1 5 3】



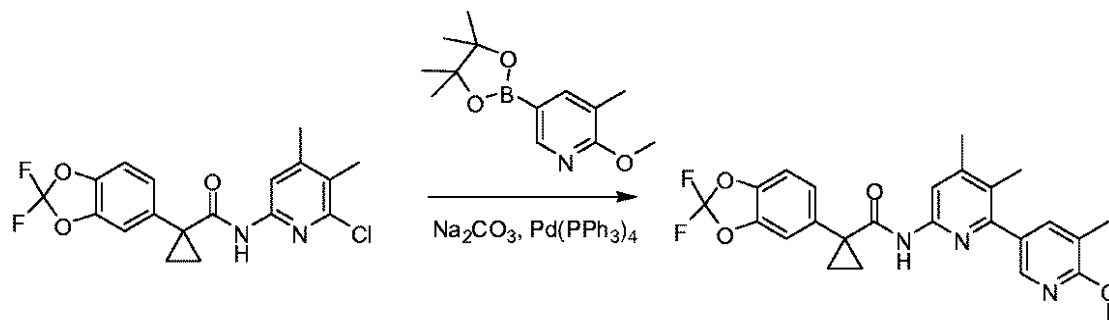
CH₃CN (1.8 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-2',3,4-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (41.6 mg、0.09 mmol) の懸濁液に、TMSI (25.3 μL、0.18 mmol) を 1 滴ずつ添加した。その懸濁液は、TMSI の添加で透明溶液になった。その反応物を 55℃ で 2 時間 30 分攪拌した。反応物を放置して室温に冷却した。メタノール (1.0 mL) を添加し、続いて酢酸エチル (6 mL) を添加した。有機層を NaHSO₃ (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% のメタノール) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た (30 mg、74%)。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.3 (M+1)⁺。保持時間 1.50 分。

【0466】

AZ. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4,5'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0467】

【化 1 5 4】



1,2-ジメトキシエタン (2.0 mL) 中の N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (70 mg、0.18 mmol)、2-メトキシ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (69 mg、0.27 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (21 mg、0.018 mmol) に、2 M の Na₂CO₃ (276 μL、0.55 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃ で 20 時間、N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の酢酸エチル) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4,5'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパン

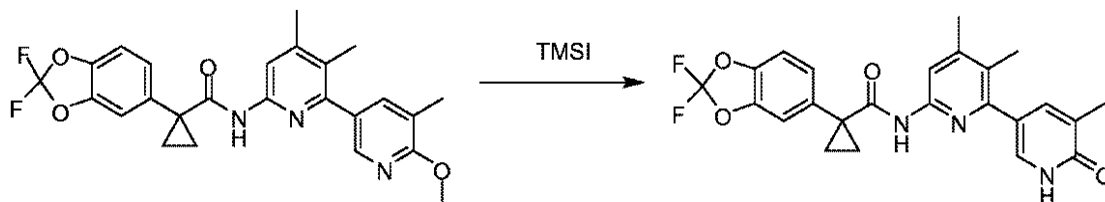
カルボキサミド (50 mg、58%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 467.4、実測値 468.7 ($M+1$)⁺。保持時間 1.96 分。

【0468】

BA. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0469】

【化155】



10

CH₃CN (2.0 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4,5'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (44 mg、0.09 mmol) に、TMSI (27 μ L、0.19 mmol) を 1 滴ずつ添加した。その反応物を 55℃ で 2 時間 30 分攪拌した。反応物を放置して室温に冷却した。メタノール (1.0 mL) を添加し、続いて酢酸エチル (6 mL) を添加した。有機層を NaHSO₃ (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% のメタノール) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た (37 mg、86%)。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.58 分。

20

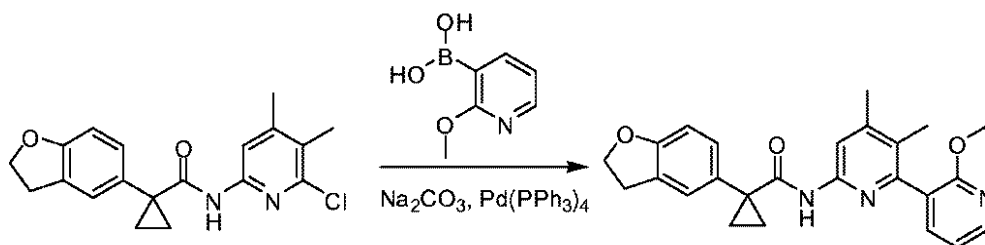
【0470】

BB. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【0471】

【化156】



40

1,2-ジメトキシエタン (3.0 mL) 中の N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (100 mg、0.29 mmol)、2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (67 mg、0.44 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34 mg、0.029 mmol) に、2 M の Na₂CO₃ (438 μ L、0.88 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃ で 68 時間、N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の酢酸エチル) によって精製して、1-(2,3-ジヒド

50

ロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミドを淡黄色の固体として得た(112 mg、92.4%)。ESI-MS m/z 計算値415.5、実測値416.5 ($M+1$)⁺。保持時間1.68分。

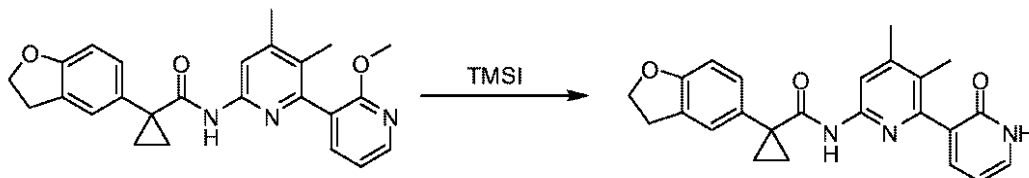
【0472】

BC. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0473】

【化157】

10



CH₃CN (5.0 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (105 mg、0.25 mmol) の懸濁液に、TMSI (71.7 μ L、0.50 mmol) を 1 滴ずつ添加した。その反応物を 55℃ で 1 時間攪拌した。メタノール (1.0 mL) を添加し、続いて酢酸エチル (6 mL) を添加した。有機層を NaHSO₃ (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% のメタノール) によって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た (82 mg、81%)。ESI-MS m/z 計算値 401.5、実測値 402.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.18 分。

20

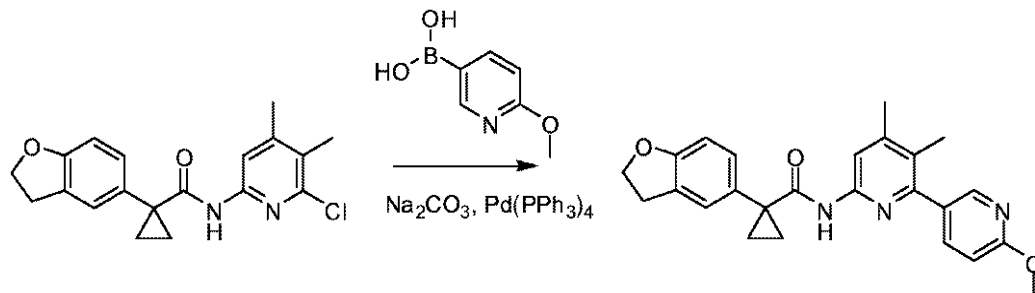
【0474】

BD. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【0475】

【化158】



40

1,2-ジメトキシエタン (3.0 mL) 中の N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (100 mg、0.29 mmol)、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (67 mg、0.44 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34 mg、0.029 mmol) に、2 M の Na₂CO₃ (438 μ L、0.87 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃ で 15 時間、N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラ

50

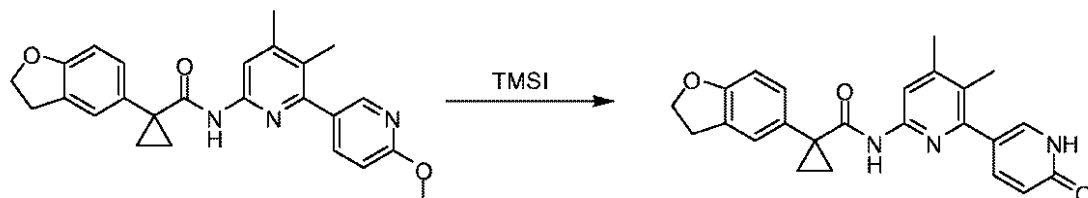
フィー（ヘキサン中0～30%の酢酸エチル）によって精製して、1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（6'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た（105mg、86.6%）。ESI-MS m/z 計算値415.5、実測値416.5（M+1）⁺。保持時間1.66分。

【0476】

BE. 1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（4,5-ジメチル-6-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0477】

【化159】



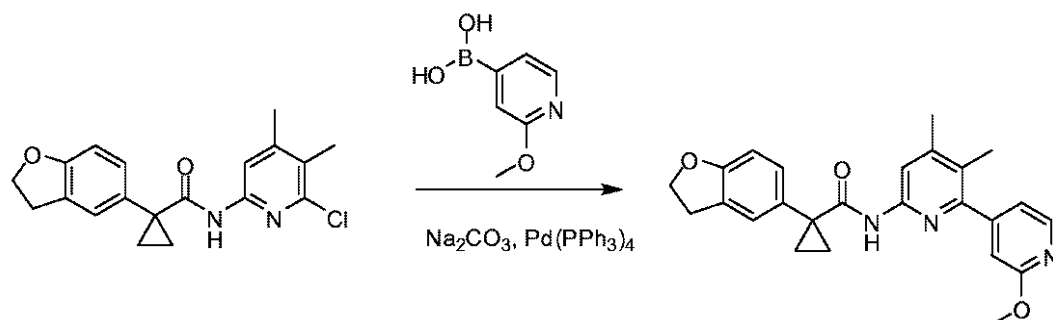
CH₃CN（4.75mL）中の1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（6'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（100mg、0.24mmol）の懸濁液に、TMSI（68.4μL、0.48mmol）を1滴ずつ添加した。その反応物を55℃で攪拌した。65分後、主として出発原料および多少の生成物が観察された。もう2当量のTMSIを添加し、55℃での加熱を3時間20分続けた。その反応物を放置して室温に冷却した。メタノール（1.0mL）を添加し、続いて酢酸エチル（6mL）を添加した。有機層をNaHSO₃（2×：黄色が消えるまで）およびブライン（1×）で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0～10%のメタノール）によって精製して、1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（4,5-ジメチル-6-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た（60mg、62%）。ESI-MS m/z 計算値401.5、実測値402.3（M+1）⁺。保持時間1.33分。

【0478】

BF. 1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0479】

【化160】



1,2-ジメトキシエタン（3.0mL）中のN-（6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル）-1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（100mg、0.29mmol）、2-メトキシピリジン-4-イルボ

ロン酸 (67 mg、0.44 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (34 mg、0.029 mmol) に、2 M の Na_2CO_3 (438 μL 、0.87 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、80℃で16時間、 N_2 雰囲気下で加熱した。生成物および出発原料が観察された。0.5当量の2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸および0.05当量のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を添加し、40時間加熱し続けた。その反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%の酢酸エチル) によって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,4'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミドを黄色の固体として得た (107 mg、88%)。ESI-MS m/z 計算値 415.5、実測値 416.7 ($M+1$)⁺。保持時間 1.74 分。

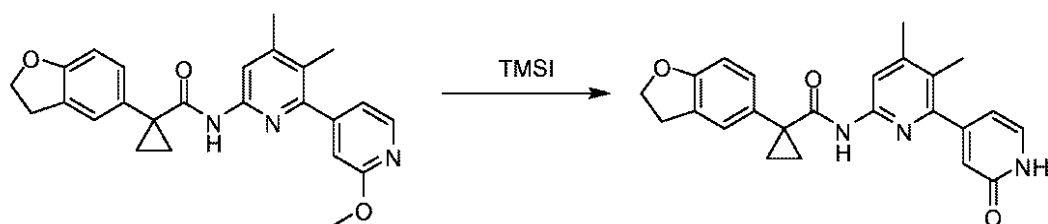
10

【0480】

BG. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0481】

【化161】



20

CH_3CN (4.8 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,4-ジメチル-2,4'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (96 mg、0.23 mmol) の懸濁液に、TMSI (65.6 μL 、0.46 mmol) を 1 滴ずつ添加した。この懸濁液は、TMSI の添加で透明溶液になった。その反応物を 55℃で5時間攪拌した。その反応物を放置して室温に冷却した。メタノール (1.0 mL) を添加し、続いて酢酸エチル (6 mL) を添加した。有機層を NaHSO_3 (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~10%のメタノール) によって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4,5-ジメチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体として得た (50 mg、54%)。ESI-MS m/z 計算値 401.5、実測値 402.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.41 分。

30

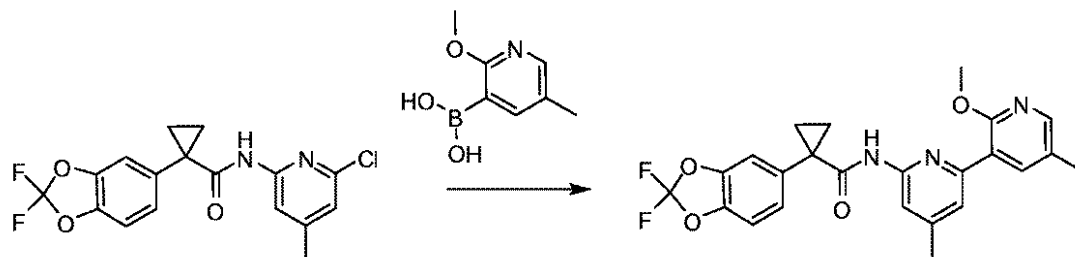
【0482】

BH. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

40

【0483】

【化 1 6 2】



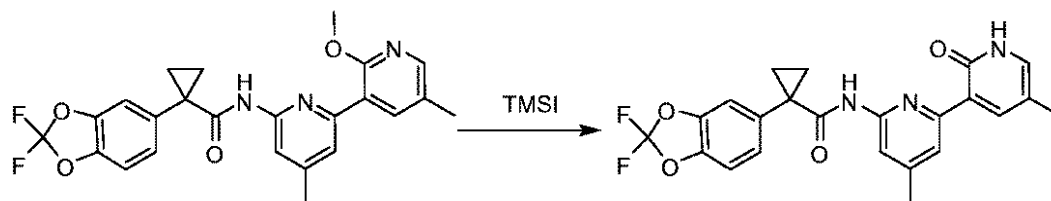
DME (2 mL) および Na_2CO_3 (2 M、0.165 mL、0.32 mmol) 中の N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (60 mg、0.16 mmol) および 2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルボロン酸 (41 mg、0.25 mmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.5 mg、0.008 mmol) を添加した。その混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 30 分間加熱した。その反応物を EtOAc と H_2O とで再び分配し、水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒除去後、残留物をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc-ヘキサン) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (72 mg、97%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 0.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.7, 9.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H)。保持時間: 2.01 分; ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0484】

BI. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-ヒドロキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0485】

【化 1 6 3】



CH_3CN (3 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (70 mg、0.15 mmol) の懸濁液に、TMSI (44 μL 、0.30 mmol) を 20℃ で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃ で 30 分間攪拌した。 MeOH (1.0 mL) を添加し、その溶液を EtOAc と H_2O とで再び分配し、 NaHSO_3 (2×)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させて、白色の固体を得た。その粗製材料をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH -EtOAc) によってさらに精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-ヒドロキシ-4,5'-

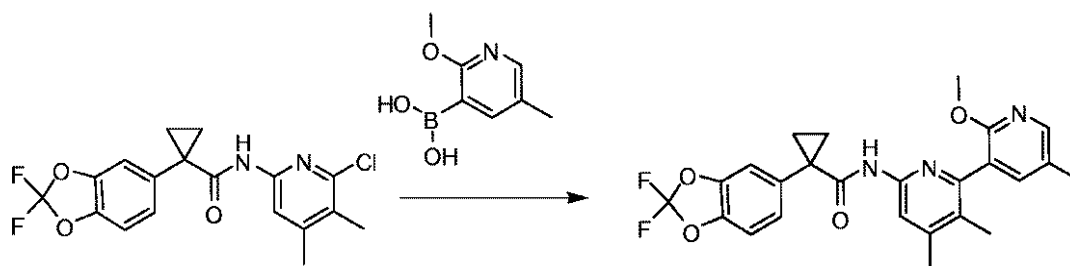
ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (62 mg、91%) を得た。H NMR (400 MHz, MeOD) 7.81 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (dd, $J = 4.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.15 (dd, $J = 4.0, 7.0$ Hz, 2H). 保持時間: 1.42 分; ESI-MS m/z 計算値 439.4、実測値 440.5 ($M+H$)⁺.

【0486】

BG. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 4, 5'-トリメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0487】

【化164】



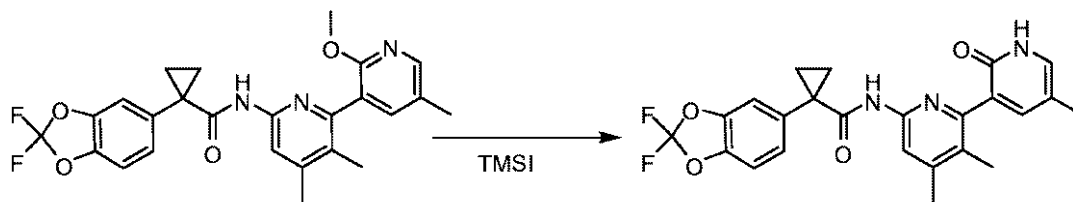
DME (3 mL) および Na_2CO_3 (2M、0.3 mL、0.6 mmol) 中の N-(6-クロロ-4, 5-ジメトキシピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (114 mg、0.3 mmol) および 2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルボロン酸 (75 mg、0.45 mmol) の混合物に、 $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg、0.015 mmol) を添加した。その混合物を電子レンジにおいて 120 °C で 30 分間加熱した。その反応物を EtOAc と H_2O とで再び分配し、水性層を EtOAc で 2 回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒除去後、残留物をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc-ヘキサン) によって精製して、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 4, 5'-トリメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (80 mg、57%) を得た。H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.73 (dd, $J = 3.8, 6.9$ Hz, 2H), 1.14 (dd, $J = 3.9, 7.0$ Hz, 2H). 保持時間: 2.02 分; ESI-MS m/z 計算値 467.5、実測値 468.2 ($M+H$)⁺.

【0488】

BK. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-ヒドロキシ-3, 4, 5'-トリメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0489】

【化 1 6 5】



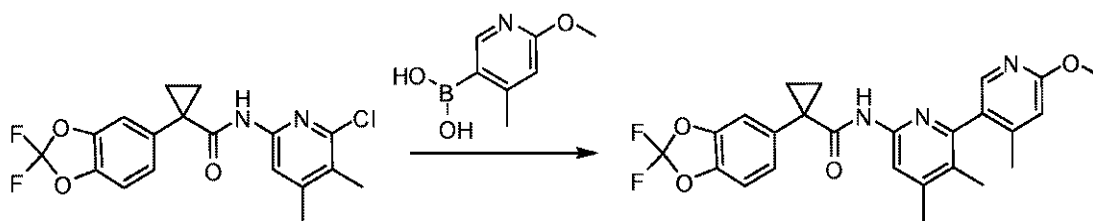
CH₃CN (3 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3,4,5'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (75 mg、0.16 mmol) の懸濁液に、TMSI (46 μ L、0.30 mmol) を 20℃ で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃ で 30 分間攪拌した。MeOH (1.0 mL) を添加し、その溶液を EtOAc と H₂O とで再び分配し、NaHSO₃ (2×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させて、白色の固体を得た。その粗製材料をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH-EtOAc) によってさらに精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-ヒドロキシ-3,4,5'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (67 mg、92%) を得た。1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.89 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 3.9, 7.0 Hz, 2H), 1.13 (dd, J = 3.8, 6.9 Hz, 2H). 保持時間: 1.52 分; ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.5 (M+H)⁺.

【0490】

BL. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4,4'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0491】

【化 1 6 6】



DME (0.7 mL) および Na₂CO₃ (2M、0.065 mL、0.13 mmol) 中の N-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (25 mg、0.067 mmol) および 2-メトキシ-4-メチルピリジン-5-イルボロン酸 (21 mg、0.1 mmol) の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (4 mg、0.003 mmol) を添加した。その混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 30 分間加熱した。その反応物を EtOAc と H₂O とで再び分配し、水性層を EtOAc で 2 回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒除去後、残留物をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc-ヘキサン) によって精製して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4,4'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (20 mg、65%) を得た。1H NMR (400 MHz,

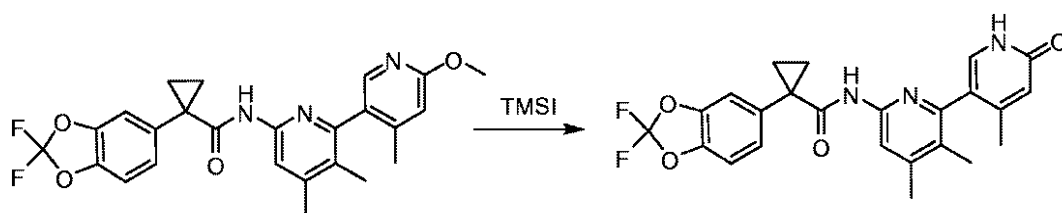
CDC13) 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.74 (dd, $J = 3.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.15 (dd, $J = 3.9, 7.0$ Hz, 2H). 保持時間: 2.00分; ESI-MS m/z 計算値 467.5、実測値 468.2 ($M+H$)⁺.

【0492】

BM. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6'-ヒドロキシ-3,4,4'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0493】

【化167】



CH₃CN (0.7 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,4,4'-トリメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (17 mg、0.036 mmol) の懸濁液に、TMSI (10 μ L、0.072 mmol) を 20℃ で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃ で 30 分間攪拌した。追加の TMSI (10 μ L、0.072 mmol) を添加し、反応物を 50℃ で 2 時間加熱した。追加の TMSI (10 μ L、0.072 mmol) を添加し、反応物を 70℃ で 2 時間加熱した。MeOH (1.0 mL) を添加し、その溶液を EtOAc と H₂O とで再び分配した。有機層を NaHSO₃ (2 × 30

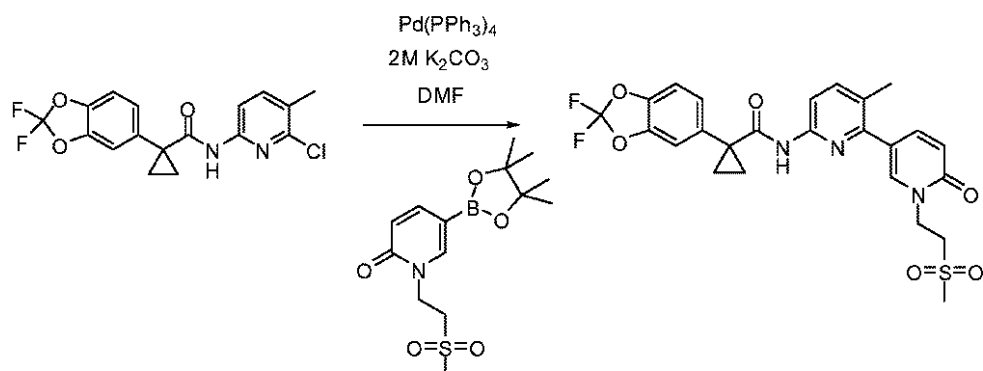
7.92 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.56 (dd, $J = 3.9, 7.0$ Hz, 2H), 1.14 (dd, $J = 3.9, 7.0$ Hz, 2H). 保持時間: 1.49分; ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.2 ($M+H$)⁺.

【0494】

BN. 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(2'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0495】

【化 170】



10

N-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（325 mg、0.886 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（51.20 mg、0.044 mmol）、炭酸カリウム（2Mのものを1.1 mL、2.21 mmol）および1-（2-（メチルスルホニル）エチル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン（377 mg、1.15 mmol）を、1,2-ジメトキシエタン（8 mL）が入っているシンチレーションバイアルの中で併せた。その後、その反応混合物を攪拌し、16時間、80℃に加熱した。その後、その反応物を放置して室温に冷却した。その後、層を分離し、有機層を蒸発乾固させ、1 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに再び溶解し、水（0.05%トリフルオロ酢酸（v/v）を含有）中の0~99%のアセトニトリル（0.035%トリフルオロ酢酸（v/v）を含有）の勾配を利用する逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物を得た。その後、その得られたトリフルオロ酢酸塩を最小限のジクロロメタン（5 mL）に溶解した。その後、この溶液を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で2回洗浄し、続いて塩化ナトリウムの飽和水溶液で2回洗浄し、続いて水で2回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、蒸発乾固させた。その後、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配を利用して4 gのシリカでその生成物をさらに精製して、純粋な生成物（16.7 mg、3.5%）を得た。ESI-MS m/z 計算値531.1、実測値532.1（M+1）⁺。保持時間1.52分。¹H NMR（400 MHz, CD₃CN）δ 7.94（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.77（s, 1H）, 7.65（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.62-7.55（m, 2H）, 7.36-7.32（m, 2H）, 7.22（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 6.42（d, J = 9.4 Hz, 1H）, 4.29（t, J = 6.7 Hz, 2H）, 3.49（t, J = 6.7 Hz, 2H）, 2.90（s, 3H）, 2.32（s, 3H）, 1.62-1.58（m, 2H）, 1.19-1.15（m, 2H）。

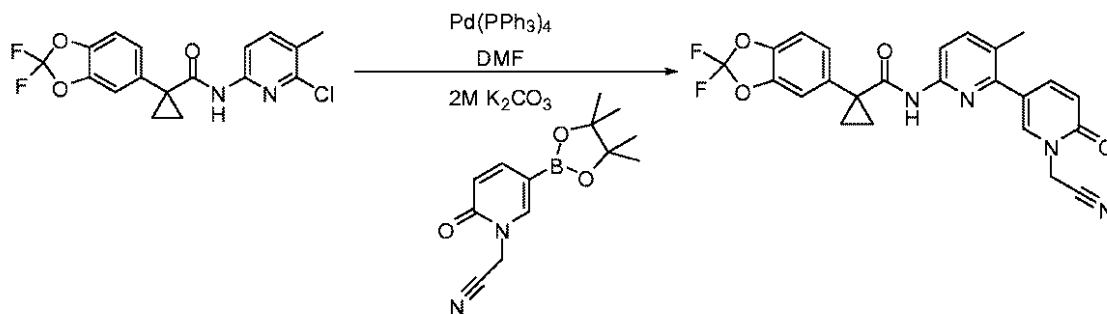
20

30

40

BQ. N-（6-（1-（シアノメチル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド
【0500】

【化 1 7 1】



10

N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (325.2 mg、0.89 mmol)、2-(2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-1(2H)-イル)アセトニトリル (0.300 g、1.15 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (51 mg、0.044 mmol) および炭酸カリウム (1.71 g、2 M のものを 1.11 mL、2.21 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン (8 mL) が入っているシンチレーションバイアルの中で併せた。その後、その反応混合物を攪拌し、一晩、80℃に加熱した。その粗製反応混合物を、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物 (25.3 mg、6.1%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値 464.1、実測値 465.1 (M+1)⁺。保持時間 2.00 分。

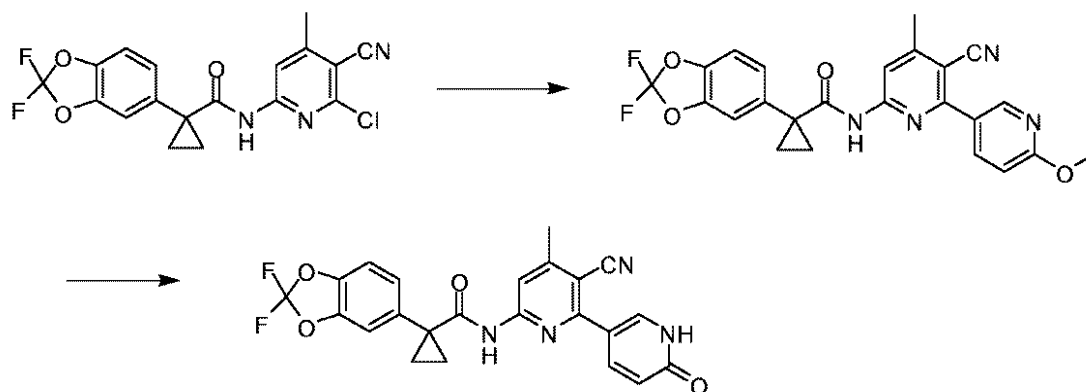
20

【0501】

BR. N-(5-シアノ-4-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0502】

【化 1 7 2】



30

40

段階 a: N-(3-シアノ-6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-5-シアノ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (369 mg、0.94 mmol)、炭酸カリウム (1.45 g、2 M のものを 942.0 μL、1.88 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (54 mg、0.047 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (9 mL) および 2-メトキシピリジン-5-ボロン酸 (230.5 mg、1.51 mmol) を、40 mL シ

50

ンチレーションバイアルの中で併せた。その反応混合物を6時間、80℃に加熱した。反応混合物を放置して室温に冷却し、層を分離し、その粗製材料を、ヘキサン中0～80%の酢酸エチルの勾配を利用して40gのシリカゲルで精製して、純粋な生成物(0.437g、71%)を得た。ESI-MS m/z 計算値464.1、実測値465.1 (M+1)⁺。保持時間2.08分。

【0503】

段階b：N-(5-シアノ-4-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

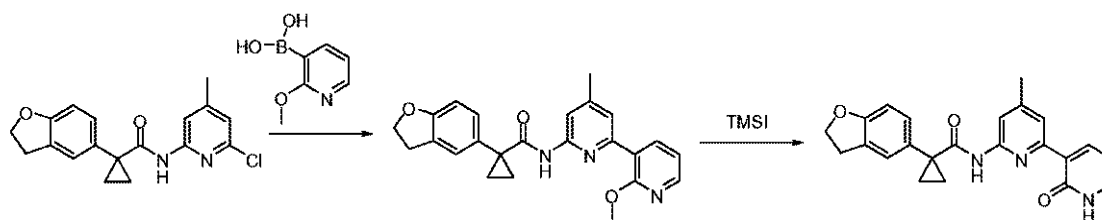
N-(3-シアノ-6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.150g、0.323mmol)をアセトニトリル(7.2mL)に溶解した。ヨードトリメチルシラン(129.3mg、92μL、0.65mmol)を添加し、その反応混合物を5時間、55℃に加熱した。その後、その粗製反応混合物を蒸発乾固させ、最小限のジクロロメタンに再び溶解し、ヘキサン中0～100%の酢酸エチルの勾配を利用して12gのシリカゲルで精製した(0.125g、86%)。

ESI-MS m/z 計算値450.1、実測値451.1 (M+1)⁺。保持時間1.60分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.17 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H)。

BS. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0504】

【化173】



段階a：1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン(4mL)中のN-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(150mg、0.46mmol)に、2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(84mg、0.55mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53mg、0.046mmol)および2MのNa₂CO₃(680μL、1.4mmol)を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて120℃で20分間、照射した。その反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を、(0～20%酢酸エチル/ヘキサン)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(69mg、38%)を得た。

【0505】

段階b：1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロ

パンカルボキサミド

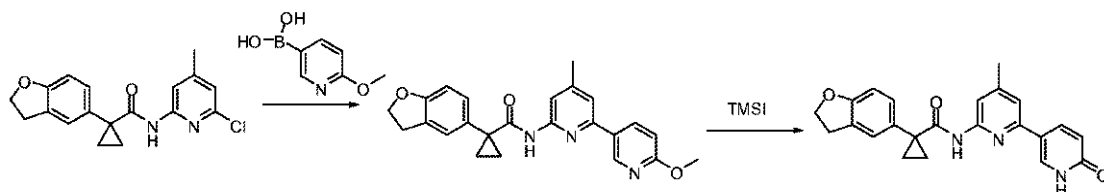
CH₃CN (2.5 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (69 mg, 0.17 mmol) に、TMSI (49 μ L, 0.34 mmol) を 20℃ で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃ で 30 分間攪拌した。MeOH (1.0 mL) を添加し、その溶液を蒸発乾固させた。残留物を DCM-EtOAc (1:3) に再び溶解し、その後、それを NaHSO₃ (2×) およびブラインで洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製材料をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH-EtOAc) によって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値 387.2、実測値 388.1 (M+1)⁺。保持時間 1.38 分。

【0506】

BT. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0507】

【化174】



段階 a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン (3 mL) 中の N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (200 mg, 0.61 mmol) に、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (110 mg, 0.73 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (70 mg, 0.061 mmol) および 2M の Na₂CO₃ (910 μ L, 1.8 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 20 分間、照射した。その反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を、(0~20% 酢酸エチル/ヘキサン)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (147 mg, 60%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 401.2、実測値 402.3 (M+1)⁺。保持時間 1.90 分。

【0508】

段階 b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

CH₃CN (7 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (180 mg, 0.45 mmol) の懸濁液に、TMSI (130 μ L, 0.90 mmol) を 20℃ で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃ で 30 分間攪拌した。MeOH (1.0 mL) を添加し、その溶液を蒸発乾固させた。残留物を DCM-EtOAc (1:3) に再び溶解し、その後、それを NaHSO₃ (2×) およびブラインで洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製材料を HPLC によって精製して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-メチル-6

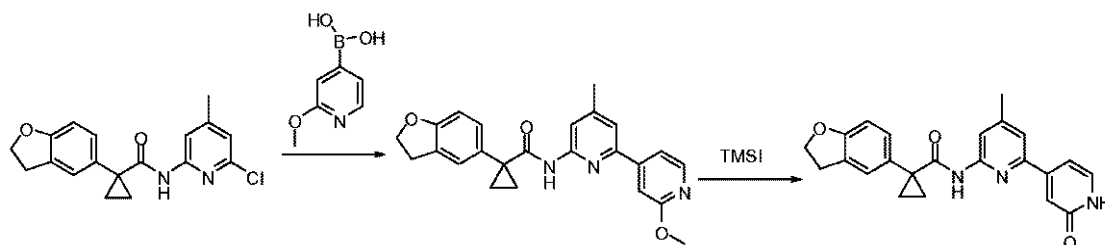
ー（6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値 387.2、実測値 388.1 ($M+1$)⁺。保持時間 1.35 分。

【0509】

BU. 1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（4-メチル-6-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0510】

【化175】



10

段階 a: 1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（2'-メトキシ-4-メチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

1, 2-ジメトキシエタン（4 mL）中の N-（6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル）-1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（150 mg、0.46 mmol）に、2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸（84 mg、0.55 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（53 mg、0.046 mmol）および 2 M の Na_2CO_3 （680 μL 、1.4 mmol）を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃で 20 分間、照射した。その反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を、（0～20% 酢酸エチル/ヘキサン）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（2'-メトキシ-4-メチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（76 mg、42%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 401.2、実測値 402.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.88 分。

20

30

【0511】

段階 b: 1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（4-メチル-6-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

CH_3CN （3 mL）中の 1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（2'-メトキシ-4-メチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（78 mg、0.19 mmol）の懸濁液に、TMSI（55 μL 、0.39 mmol）を 20℃で 1 滴ずつ添加した。その反応物を 50℃で 30 分間攪拌した。MeOH（1.0 mL）を添加し、その溶液を蒸発乾固させた。残留物を DCM-EtOAc（1:3）に再び溶解し、その後、それを NaHSO_3 （2×）およびブラインで洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製材料をカラムクロマトグラフィー（0～10% MeOH-EtOAc）によって精製して、1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）-N-（4-メチル-6-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値 387.2、実測値 388.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.36 分。

40

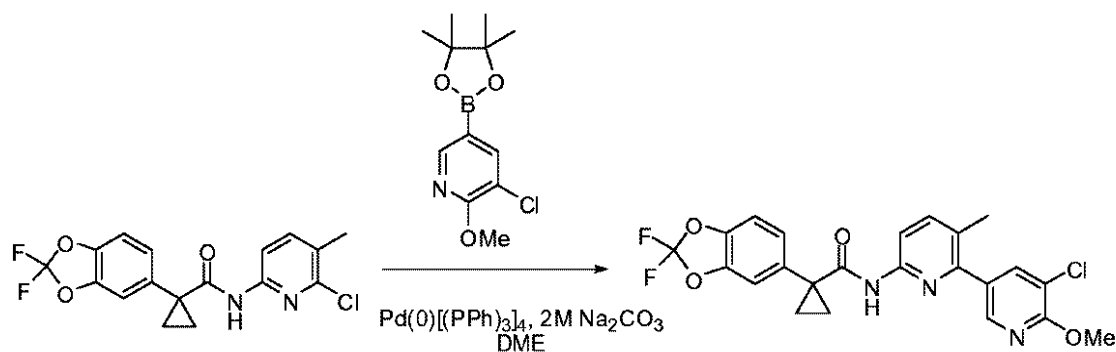
【0512】

BV. N-（5'-クロロ-6'-メトキシ-3-メチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル）-1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド

50

【0513】

【化176】



10

1, 2-ジメトキシエタン (2 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (73 mg、0.2 mmol) に、3-クロロ-2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (65 mg、0.24 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg、0.01 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム (0.20 mL、0.4 mmol) を添加した。その反応混合物を油浴の中で一晩、80℃で加熱した。反応混合物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (26 mg、27%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 473.86、実測値 474.3 (M+1)⁺。保持時間 2.27 分。

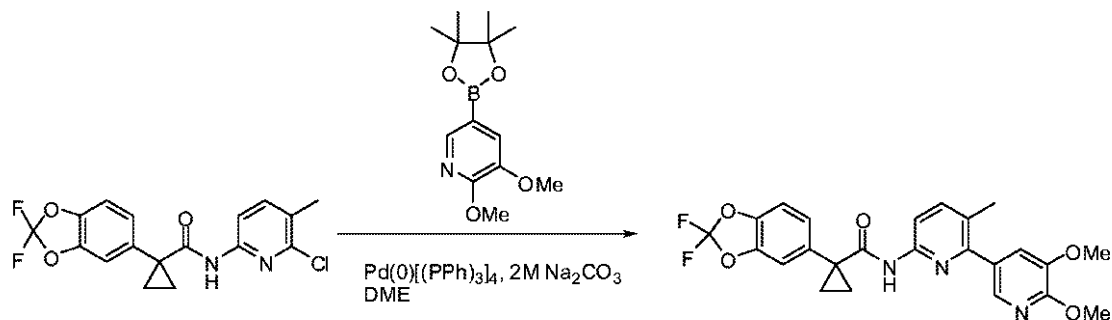
20

【0514】

BW. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(5', 6'-ジメトキシ-3-メチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0515】

【化177】



40

1, 2-ジメトキシエタン (2 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (73 mg、0.2 mmol) に、2, 3-ジメトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (63 mg、0.24 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg、0.01 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム (0.20 mL、0.4 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃で 20 分間、照射した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成

50

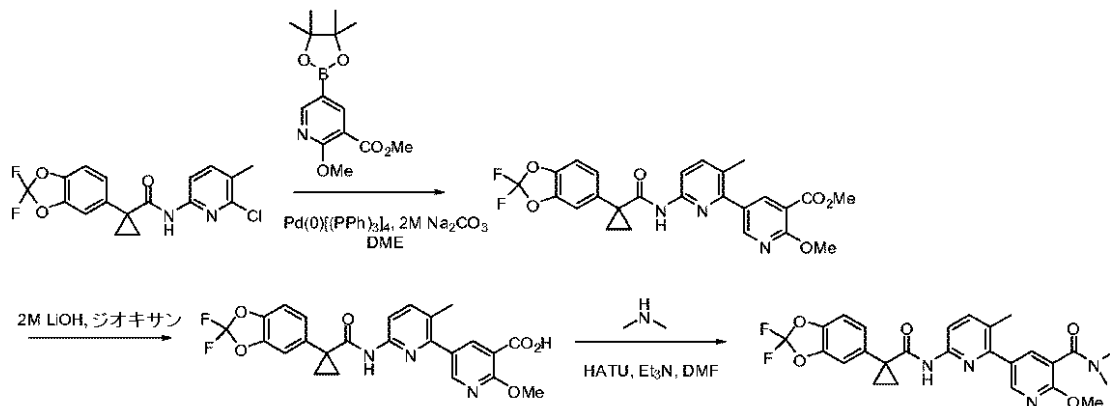
物 (51 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 469.44、実測値 470.5 ($M+1$)⁺。保持時間 2.03 分。

【0516】

BX. 6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-6'-メトキシ-N,N,3-トリメチル-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド

【0517】

【化178】



10

段階 a: 6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-5'-カルボン酸メチル

20

1,2-ジメトキシエタン (7 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (0.26 g、0.7 mmol) に、2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチン酸メチル (0.25 g、0.86 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (42 mg、0.04 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム (0.70 mL、1.4 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 20 分間、照射した。その反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (0.29 g、81%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 497.45、実測値 498.3 ($M+1$)⁺。保持時間 2.14 分。

30

【0518】

段階 b: 6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-5'-カルボン酸

6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-5'-カルボン酸メチル (0.22 g、0.45 mmol) が入っているフラスコに、2 M 水酸化リチウム (2 M のものを 2.5 mL、5.0 mmol) と 1,4-ジオキサン (2.5 mL) の混合物を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物をジクロロメタン (10 mL) と 1 N 塩酸 (10 mL) の間で懸濁させた。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、生成物 (0.20 g、95%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 483.12、実測値 484.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.85 分。

40

【0519】

段階 c: 6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-6'-メトキシ-N,N,3-トリメチル-2

50

， 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド

N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中の6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-5'-カルボン酸（72 mg、0.15 mmol）、ジメチルアミン（10 mg、0.23 mmol）およびトリエチルアミン（42 μ L、0.30 mmol）の溶液に、ヘキサフルオロリン酸O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム（68 mg、0.18 mmol）を添加し、その反応混合物を80℃で一晩攪拌した。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0~100%の酢酸エチルで溶離）によって精製して、生成物（51 mg、67%）を得た。ESI-MS m/z 計算値510.49、実測値511.5（M+1）⁺。保持時間1.81分。

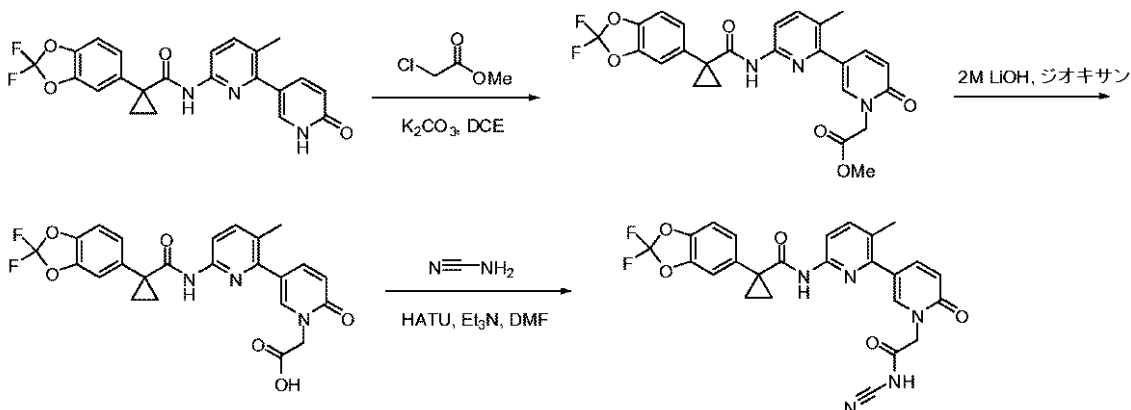
10

【0520】

BY. N-（6-（1-（2-シアナミド-2-オキソエチル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0521】

【化179】



20

30

段階a：2-（5-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）酢酸メチル

1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）-N-（5-メチル-6-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（0.15 g、0.35 mmol）、クロロ酢酸メチル（0.19 g、1.8 mmol）および炭酸カリウム（0.5 g、3.5 mmol）が入っているフラスコに、ジクロロエタン（7 mL）を添加し、その反応混合物を封管の中で一晩、100℃に加熱した。その反応物をジクロロメタン（15 mL）で希釈し、水（10 mL）で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0~10%のメタノールで溶離）によって精製して、生成物（0.13 g、76%）を得た。ESI-MS m/z 計算値497.14、実測値498.3（M+1）⁺。保持時間1.73分。

40

【0522】

段階b：2-（5-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）酢酸

2-（5-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）酢酸メチル（0.13 g、0.27 mmol）が入っ

50

ているフラスコに、2 M水酸化リチウム（2 Mのものを1 mL、2.0 mmol）と1, 4-ジオキサン（4 mL）の混合物を添加し、その反応混合物を2時間、60℃に加熱した。反応混合物を蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチル（10 mL）と1 N塩酸（10 mL）の間で懸濁させた。有機物を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、蒸発させて、生成物（0.13 g、98%）を得た。ESI-MS m/z 計算値483.12、実測値484.5 (M+1)⁺。保持時間1.59分。

【0523】

段階c：N-（6-（1-（2-シアナミド-2-オキソエチル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド

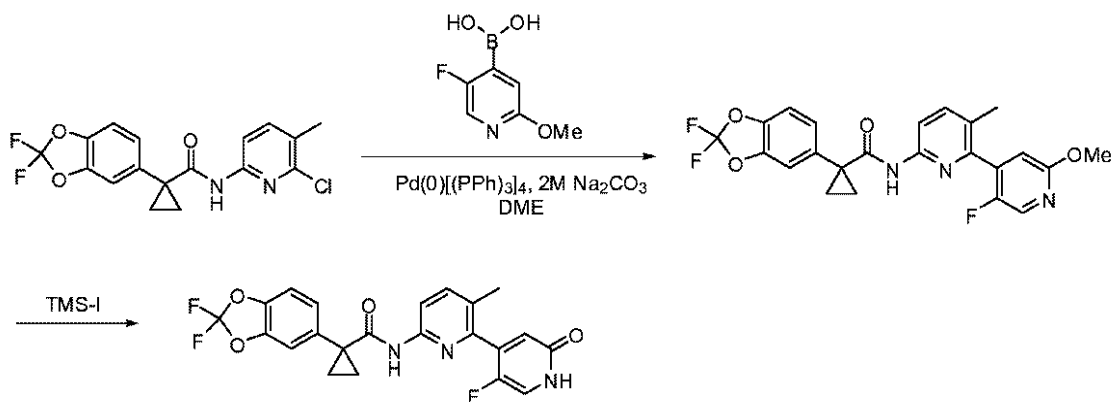
N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の2-（5-（6-（1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）-2-オキソピリジン-1(2H)-イル）酢酸（0.13 g、0.27 mmol）、シアナミド（27 μL、0.32 mmol）およびトリエチルアミン（75 μL、0.54 mmol）に、ヘキサフルオロリン酸O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム（0.12 g、0.33 mmol）を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。この時点で、その反応混合物を濾過し、逆相HPLCによって精製した。得られたトリフルオロ酢酸塩をジクロロメタンに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液および1 N塩酸で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、生成物（45 mg、31%）を得た。ESI-MS m/z 計算値507.14、実測値508.4 (M+1)⁺。保持時間1.63分。

【0524】

BZ. 1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）-N-（6-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）-5-メチルピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0525】

【化180】



段階a：1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）-N-（5'-フルオロ-2'-メトキシ-3-メチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

1, 2-ジメトキシエタン（2 mL）中のN-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（73 mg、0.2 mmol）に、5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸（44 mg、0.26 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（12 mg、0.01 mmol）および2 M炭酸ナトリウム（0.20 mL、0.4 mmol）を添加した。その反応混合物を電子レンジ

において120℃で20分間、照射した。その反応混合物を酢酸エチル(5mL)で希釈し、水(5mL)で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の酢酸エチルで溶離)によって精製して、生成物(19mg、20%)を得た。ESI-MS m/z 計算値457.12、実測値458.3 ($M+1$)⁺。保持時間2.17分。

【0526】

段階b: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

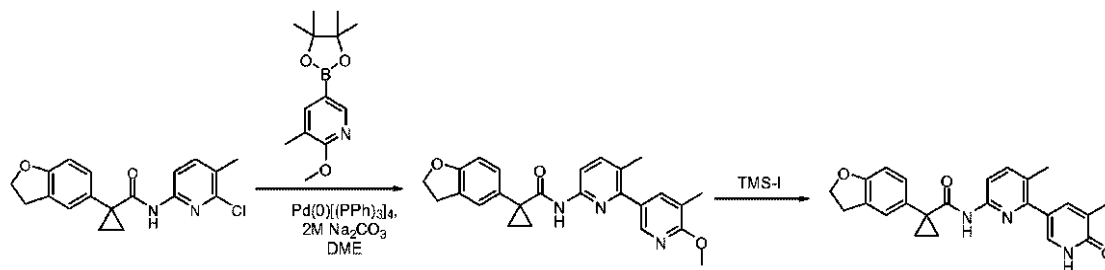
クロロホルム(0.5mL)中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5'-フルオロ-2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(19mg、0.04mmol)に、ヨードトリメチルシラン(32mg、0.16mmol)を添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌した。この時点でその反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の酢酸エチルで溶離)によって直接精製して、生成物(5.1mg、47%)を得た。ESI-MS m/z 計算値443.38、実測値444.3 ($M+1$)⁺。保持時間1.63分。

【0527】

CA. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0528】

【化181】



段階a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド
1,2-ジメトキシエタン(3mL)中のN-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(0.1g、0.3mmol)に、2-メトキシ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(98mg、0.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35mg、0.03mmol)および2M炭酸ナトリウム(0.45mL、0.9mmol)を添加し、その反応混合物を一晩、80℃に加熱した。その反応物を酢酸エチル(5mL)で希釈し、水(5mL)で洗浄した。水性層を酢酸エチル(5mL)で逆抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%の酢酸エチルで溶離)によって精製して、生成物(0.1g、84%)を得た。ESI-MS m/z 計算値415.48、実測値416.1 ($M+1$)⁺。保持時間2.03分。

【0529】

段階b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

50℃のアセトニトリル(4mL)中の1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イ

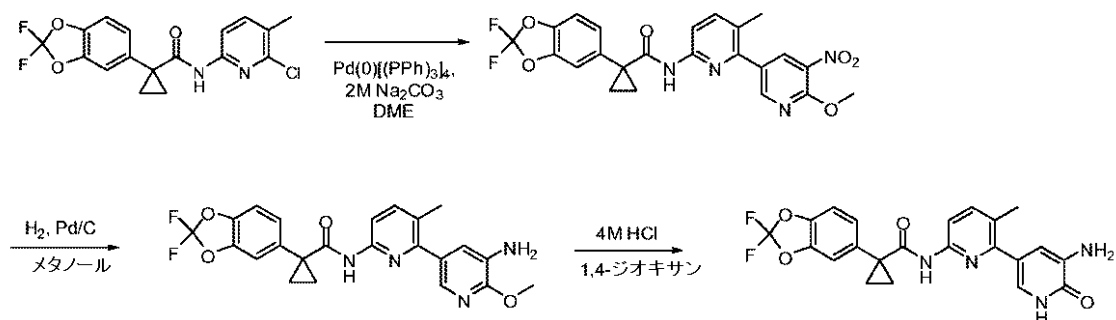
ル) -N-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (98 mg、0.24 mmol) に、ヨードトリメチルシラン (95 mg、0.5 mmol) を添加した。その反応を1時間加熱し、その後、メタノール (1 mL) で停止させた。その反応物をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、重硫酸ナトリウム飽和水溶液 (2×15 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた白色の固体をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル中0~10%のメタノールで溶離) によって精製して、生成物 (74 mg、76%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 401.46、実測値 402.5 (M+1)⁺。保持時間 1.47 分。

【0530】

CB. N-(6-(5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0531】

【化182】



段階 a: 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-5'-ニトロ-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン (3 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (0.11 g、0.3 mmol) に、2-メトキシ-3-ニトロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.11 g、0.39 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (17 mg、0.015 mmol) および 2M 炭酸ナトリウム (0.3 mL、0.6 mmol) を添加し、その反応混合物を一晩、80℃に加熱した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~35%の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (71 mg、50%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 484.12、実測値 485.0 (M+1)⁺。保持時間 2.17 分。

【0532】

段階 b: N-(5'-アミノ-6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

メタノール (10 mL) 中の 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-5'-ニトロ-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (71 mg、0.15 mmol) に、Pd/C (15 mg、0.015 mmol) を添加した。その反応物を室温で水素バレーンのもとで1時間攪拌し、その後、濾過し、蒸発させて、生成物 (53 mg、77%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 454.15、実測値 455.1 (M+1)⁺。保持時間 1.75 分。

【0533】

10

20

30

40

50

段階 c: N-(6-(5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

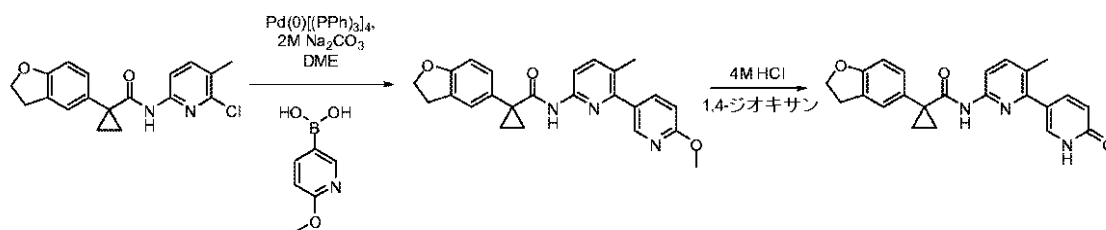
1,4-ジオキサン(2 mL)中のN-(5'-アミノ-6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(53 mg、0.1166 mmol)に、4 M塩酸水溶液(0.5 mL、2.0 mmol)を添加し、その反応混合物を90℃に加熱した。1時間後、トリエチルアミン(0.5 mL)で反応を停止させた。その反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、逆相HPLCによって精製した。HPLC精製からの画分を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、生成物(26 mg、48%)を得た。ESI-MS m/z 計算値440.4、実測値441.3 (M+1)⁺。保持時間1.39分。

【0534】

CC. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0535】

【化183】



段階 a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン(3 mL)中のN-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(95 mg、0.3 mmol)に、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(66 mg、0.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)33 mg、0.03 mmolおよび2 M炭酸ナトリウム(0.45 mL、0.9 mmol)を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて120℃で20分間、照射した。反応混合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、水(5 mL)で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%酢酸エチルで溶離)によって精製して、生成物(72 mg、62%)を得た。ESI-MS m/z 計算値401.17、実測値402.5 (M+1)⁺。保持時間1.86分。

【0536】

段階 b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

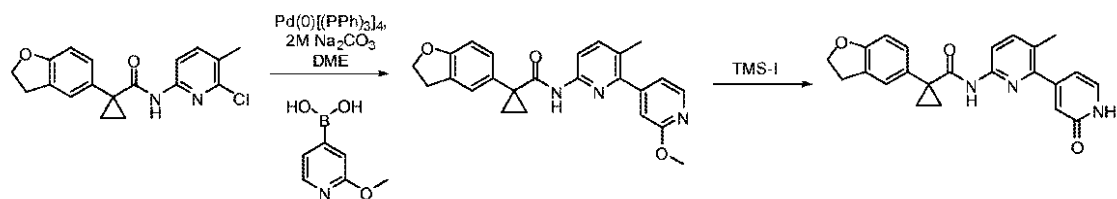
1,4-ジオキサン(2 mL)中の1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(72 mg、0.18 mmol)に0.5 mLの4 M塩酸水溶液を添加した。その反応混合物を30分間、90℃に加熱し、その後、トリエチルアミン(0.5 mL)で反応停止させ、蒸発乾固させた。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製した。得られたトリフルオ

ロ酢酸塩をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液（5 mL）で洗淨した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、生成物（30 mg、44%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 387.43、実測値 388.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.39 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.49–1.46 (m, 2H), 1.11–1.09 (m, 2H).

CC. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0537】

【化184】



段階 a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン（3 mL）中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド（95 mg、0.3 mmol）に、2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸（66 mg、0.4 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（33 mg、0.03 mmol）および 2M 炭酸ナトリウム（0.45 mL、0.9 mmol）を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 20 分間、照射した。その反応混合物を酢酸エチル（5 mL）で希釈し、水（5 mL）で洗淨した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物を、（0～50% 酢酸エチル/ヘキサン）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物（42 mg、34%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 401.17、実測値 402.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.88 分。

【0538】

段階 b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

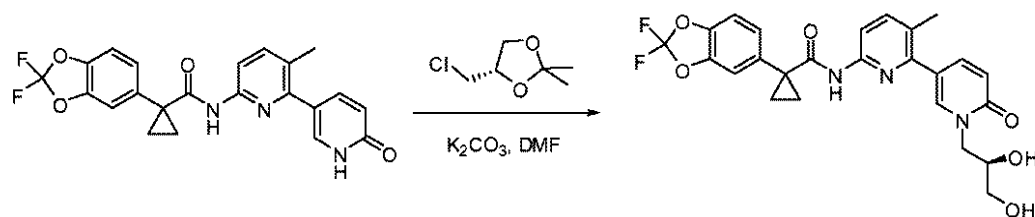
クロロホルム（2 mL）中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド（42 mg、0.1 mmol）に、ヨードトリメチルシラン（63 mg、0.3 mmol）を添加した。その反応混合物を 1 時間、60℃ に加熱した。その反応物を蒸発乾固させ、残留物を N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製した。得られたトリフルオロ酢酸塩をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液（5 mL）で洗淨した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、生成物（14 mg、36%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 387.43、実測値 388.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.41 分。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.26–7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.18–6.15 (m, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.49–1.47 (m, 2H), 1.11–1.09 (m, 2H)

CD. (R)–1–(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール–5-イル)–N–(6–(1–(2, 3-ジヒドロキシプロピル)–6-オキソ–1, 6-ジヒドロピリジン–3-イル)–5-メチルピリジン–2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0539】

【化185】



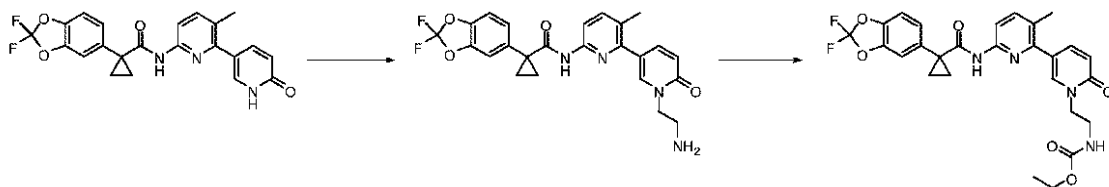
1–(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール–5-イル)–N–(5-メチル–6–(6-オキソ–1, 6-ジヒドロピリジン–3-イル)ピリジン–2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (0.15 g、0.35 mmol)、(S)–4–(クロロメチル)–2, 2-ジメチル–1, 3-ジオキソラン (0.27 g、1.8 mmol) および炭酸カリウム (0.5 g、3.5 mmol) にN, N-ジメチルホルムアミドを添加し、その反応混合物を一晩、100℃に加熱した。その反応物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、1 N塩酸 (10 mL) および重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。その粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0～10%のメタノールで溶離) によって精製して、生成物 (47 mg、27%) を得た。ESI–MS m/z 計算値499.16、実測値500.2 ($M+1$)⁺。保持時間1.53分。

【0540】

CE. 2–(5–(6–(1–(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール–5-イル) シクロプロパンカルボキサミド)–3-メチルピリジン–2-イル)–2-オキソピリジン–1 (2H)–イル) エチルカルバミン酸エチル

【0541】

【化186】



段階 a: N–(6–(1–(2-アミノエチル)–6-オキソ–1, 6-ジヒドロピリジン–3-イル)–5-メチルピリジン–2-イル)–1–(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール–5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

1–(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール–5-イル)–N–(5-メチル–6–(6-オキソ–1, 6-ジヒドロピリジン–3-イル)ピリジン–2-

イル) シクロプロパンカルボキサミド (0.13 g、0.3 mmol)、2-ブロモエチルカルバミン酸 t-ブチル (0.35 g、1.6 mmol) および炭酸カリウム (0.5 g、3.1 mmol) が入っているフラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を添加し、その反応混合物を 2 時間、100 °C に加熱した。その反応物を逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物 (24 mg、17%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 468.16、実測値 469.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.37 分。

【0542】

段階 b: 2-(5-(6-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチルカルバミン酸エチル

10

N-(6-(1-(2-アミノエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (36 mg、0.08 mmol)、クロロギ酸エチル (10 mg、0.09 mmol) およびトリエチルアミン (32 μ L、0.23 mmol) が入っているフラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を濾過し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物 (11 mg、25%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 540.18、実測値 541.7 ($M+1$)⁺。保持時間 1.72 分。

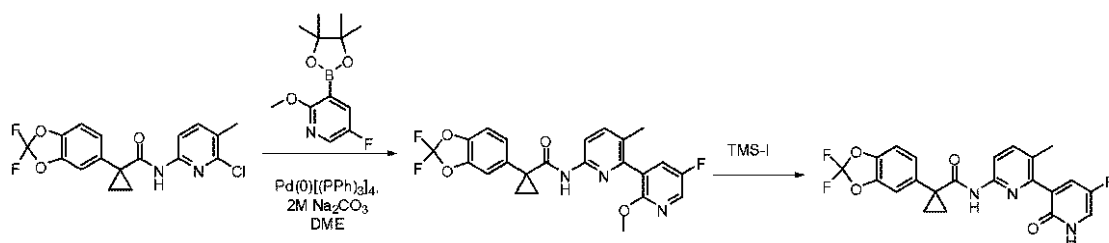
20

【0543】

CF. 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0544】

【化187】



30

段階 a: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5'-フルオロ-2'-メトキシ-3-メチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (0.1 g、0.3 mmol) に、5-フルオロ-2-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.1 g、0.39 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (17 mg、0.015 mmol) および 2M 炭酸ナトリウム (0.3 mL、0.6 mmol) を添加し、その反応混合物を一晩、80 °C に加熱した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~35% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (42 mg、31%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 457.4、実測値 458.3 ($M+1$)⁺。保持時間 2.20 分。

40

【0545】

段階 b: 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(6-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5

50

ーメチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

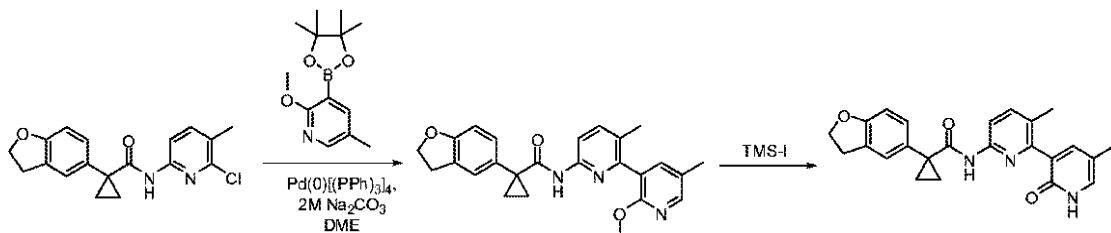
クロロホルム (1 mL) 中の 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(5'-フルオロ-2'-メトキシ-3-メチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (42 mg、0.09 mmol) に、ヨードトリメチルシラン (55 mg、0.3 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。この時点で、その反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルで溶離) によって直接精製して、生成物 (19 mg、47%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 443.38、実測値 443.96 (M+1)⁺。保持時間 1.56 分。

【0546】

CG. 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0547】

【化188】



段階 a: 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (0.1 g、0.3 mmol) に、2-メトキシ-5-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (98 mg、0.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (35 mg、0.03 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム (0.45 mL、0.9 mmol) を添加し、その反応混合物を一晩、80℃に加熱した。その反応物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。水性層を酢酸エチル (5 mL) で逆抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (95 mg、76%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 415.48、実測値 416.1 (M+1)⁺。保持時間 1.92 分。

【0548】

段階 b: 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

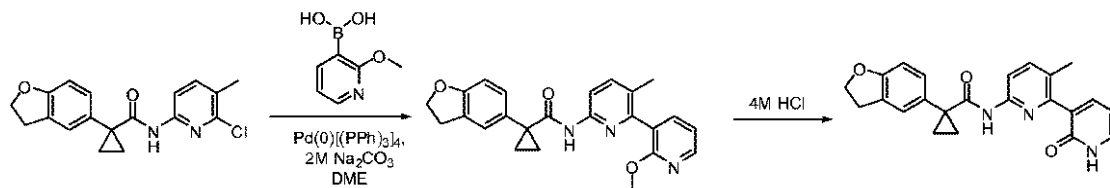
50℃でアセトニトリル (4 mL) 中の 1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (90 mg、0.2 mmol) に、ヨードトリメチルシラン (87 mg、0.4 mmol) を添加した。その反応物を 1 時間加熱し、その後、メタノール (1 mL) で反応停止させた。その反応物をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、重硫酸ナトリウム飽和水溶液 (2×15 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた白色の固体をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル中 0~10% のメタノールで溶離) によって精製して、生成物 (49 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 401.46、実測値 402.5 (M+1)⁺。保持時間 1.32 分。

【0549】

CH. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0550】

【化189】



10

段階 a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン (3 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (95 mg、0.3 mmol) に、2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (66 mg、0.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (33 mg、0.03 mmol) および 2M 炭酸ナトリウム (0.45 mL、0.9 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジにおいて 120℃ で 20 分間、照射した。その反応物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (87 mg、75%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 401.17、実測値 402.1 (M+)⁺。保持時間 1.79 分。

20

【0551】

段階 b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,4-ジオキサン (1 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (87 mg、0.2 mmol) に、0.5 mL の 4M 塩酸水溶液を添加した。その反応混合物を 30 分間、90℃ に加熱し、その後、トリエチルアミン (0.5 mL) で反応停止させ、蒸発乾固させた。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製した。得られたトリフルオロ酢酸塩をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、生成物 (27 mg、32%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 387.43、実測値 388.5 (M+1)⁺。保持時間 1.23 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H)。

30

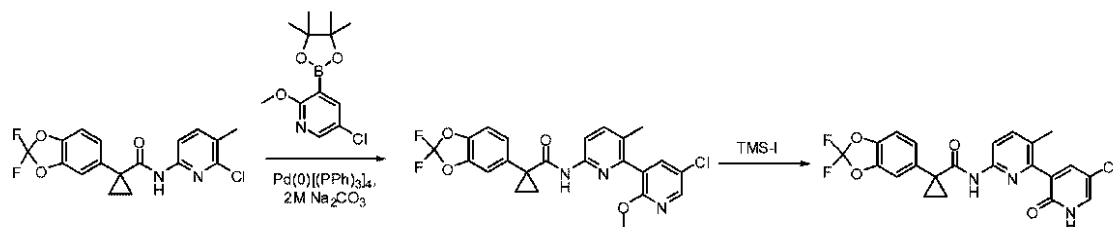
40

CI. N-(6-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0552】

50

【化 190】



段階 a：N-（5'-クロロ-2'-メトキシ-3-メチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド 10

1，2-ジメトキシエタン（3 mL）中の N-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（0.11 g、0.3 mmol）に、5-クロロ-2-メトキシ-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（0.11 g、0.39 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（17 mg、0.015 mmol）および 2 M 炭酸ナトリウム（0.3 mL、0.6 mmol）を添加し、その反応混合物を一晩、80℃に加熱した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～35%の酢酸エチルで溶離）によって精製して、生成物（55 mg、39%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 473.1、実測値 474.0（M+1）⁺。保持時間 2.33 分。 20

【0553】

段階 b：N-（6-（5-クロロ-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド

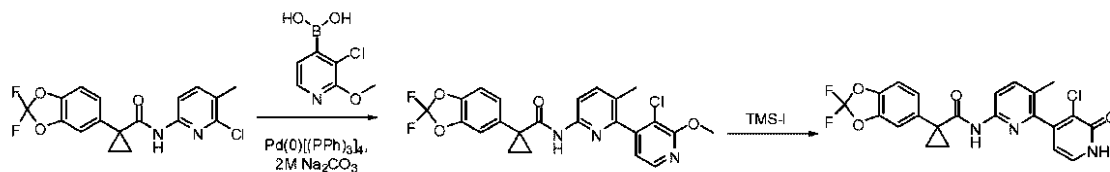
クロロホルム（1 mL）中の N-（5'-クロロ-2'-メトキシ-3-メチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（55 mg、0.12 mmol）に、ヨードトリメチルシラン（70 mg、0.35 mmol）を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。この時点でその反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0～5%のメタノールの勾配で溶離）によって直接精製して、生成物（24 mg、41%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 459.08、実測値 459.95（MW+1）⁺。保持時間 1.62 分。 30

【0554】

CJ. N-（6-（3-クロロ-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-4-イル）-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0555】

【化 191】



段階 a：N-（3'-クロロ-2'-メトキシ-3-メチル-2，4'-ビピリジン-6-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド 40

1，2-ジメトキシエタン（3 mL）中の N-（6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル）-1-（2，2-ジフルオロベンゾ [d] [1，3] ジオキソール-5-イル） 50

シクロプロパンカルボキサミド (0.11 g、0.3 mmol) に、3-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 (73 mg、0.39 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (17 mg、0.015 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム (0.3 mL、0.6 mmol) を添加し、その反応混合物を一晩、80 °C に加熱した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 20 % の酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 (72 mg、50 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 473.10、実測値 474.3 ($M+1$)⁺。保持時間 2.19 分。

【0556】

段階 b: N-(6-(3-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

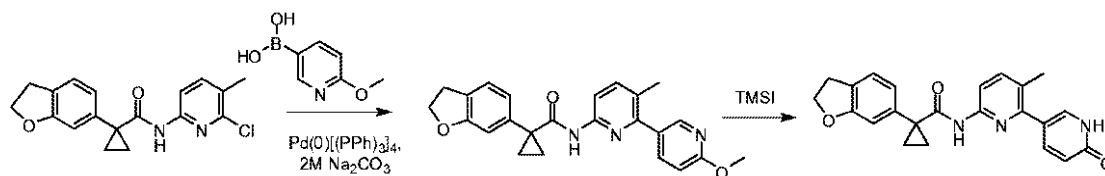
クロロホルム (2 mL) 中の N-(3'-クロロ-2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (71 mg、0.15 mmol) に、ヨードトリメチルシリル (90 mg、0.45 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、逆相分取液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。その塩をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液 (2 × 5 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、生成物 (23 mg、33 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 459.08、実測値 460.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.11 分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.51-1.50 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)。

CK. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0557】

【化192】



段階 a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1,2-ジメトキシエタン (1.5 mL) 中の N-(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (50.0 mg、0.15 mmol)、2-メトキシピリジン-5-ボロン酸 (23.26 mg、0.15 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (9.0 mg、0.0076 mmol) の混合物を 80 °C で 16 時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30 % の酢酸エチル) によって精製して、30 mg (49 %) の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ES

I-MS m/z 計算値 401.2、実測値 402.0 ($M+1$)⁺。保持時間 1.83 分。

【0558】

段階 b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(5-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

AcCN (1.5 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(2'-メトキシ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (25 mg, 0.062 mmol) のスラリーに、TMS-I (35.45 μ L, 0.24 mmol) を添加し、55℃で7時間攪拌した。その反応物をメタノール (1.0 mL) で希釈し、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (10 mL) に吸収させた。その有機溶液を重硫酸ナトリウム (2×2 mL)、水 (2×3 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その固体をメタノール (1.0 mL) と共に 40℃で10分間攪拌し、濾過によって回収し、メタノール (1.0 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、18.0 mg (74%) の所望の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値 387.4、実測値 388.2 ($M+1$)⁺。保持時間 1.32 分。

10

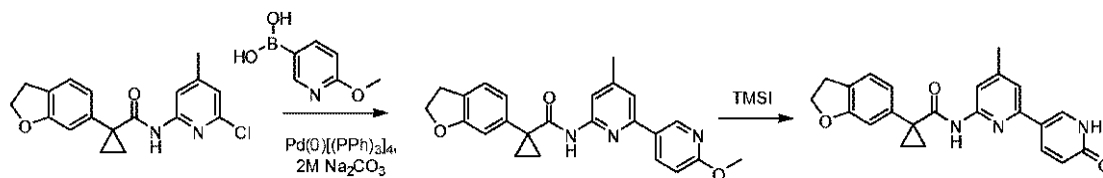
【0559】

CL. 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

【0560】

【化193】



段階 a: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

1,2-ジメトキシエタン (1.0 mL) および 2M の Na₂CO₃ (0.2 mL) 中の N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (50.0 mg, 0.15 mmol)、2-メトキシピリジン-5-ボロン酸 (23.0 mg, 0.15 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8.8 mg, 0.0076 mmol) の混合物を 80℃で16時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の酢酸エチル) によって精製して、20 mg (32%) の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値 401.2、実測値 402.0 ($M+1$)⁺。保持時間 1.94 分。

40

【0561】

段階 b: 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メチル-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

アセトニトリル (1.5 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-N-(6'-メトキシ-4-メチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (20 mg, 0.049 mmol) のスラリーに、TMS-I (28.

50

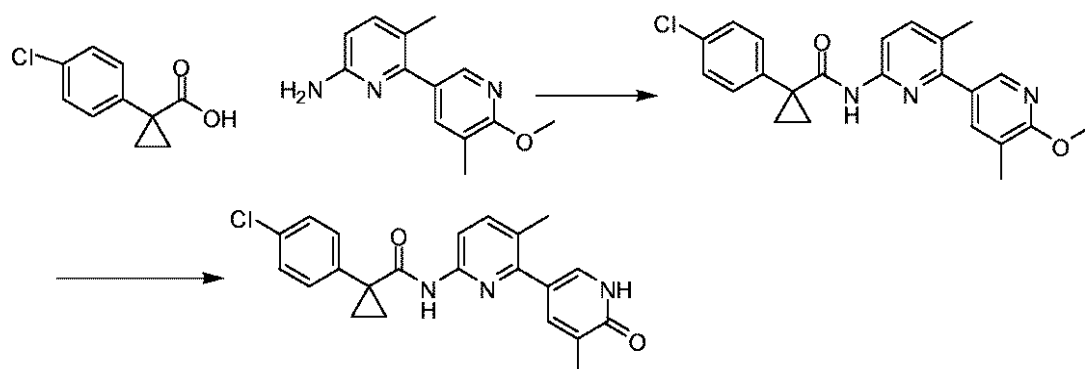
4 μ L、0.19 mmol) を添加し、55℃で7時間攪拌した。その反応物をメタノール (1.0 mL) で希釈し、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (10 mL) に吸収させた。その有機溶液を重硫酸ナトリウム (2×2 mL)、水 (2×3 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その固体をメタノール (1.0 mL) と共に40℃で10分間攪拌し、濾過によって回収し、メタノール (1.0 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、生成物 (8.0 mg、41%) を得た。ESI-MS m/z 計算値387.4、実測値388.2 ($M+1$)⁺。保持時間1.44分。

【0562】

CM. 1-(4-クロロフェニル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0563】

【化194】



段階 a: 1-(4-クロロフェニル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

ジクロロメタン (2 mL) 中の 1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (39.3 mg、0.2 mmol) の溶液に、塩化チオニル (43.8 μ L、0.6 mmol)、続いて DMF (1 滴) を添加し、その反応物を室温で30分間攪拌し、その後、溶媒を除去した。トルエン (~1 mL) を添加し、残留物と混合し、その後、蒸発によって除去した。その後、その残留物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジクロロメタン (1 mL) 中の 6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-アミン (46 mg、0.2 mmol) およびトリエチルアミン (83.6 μ L、0.6 mmol) の溶液を添加した。その反応物を室温で12時間攪拌した。その後、反応物を濃縮した。その残留物を DMSO に溶解し、逆相 HPLC (10~99% アセトニトリル/水) によって精製して、62 mg の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値407.1、実測値408.2 ($M+1$)⁺。保持時間2.07分。

【0564】

段階 b: 1-(4-クロロフェニル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

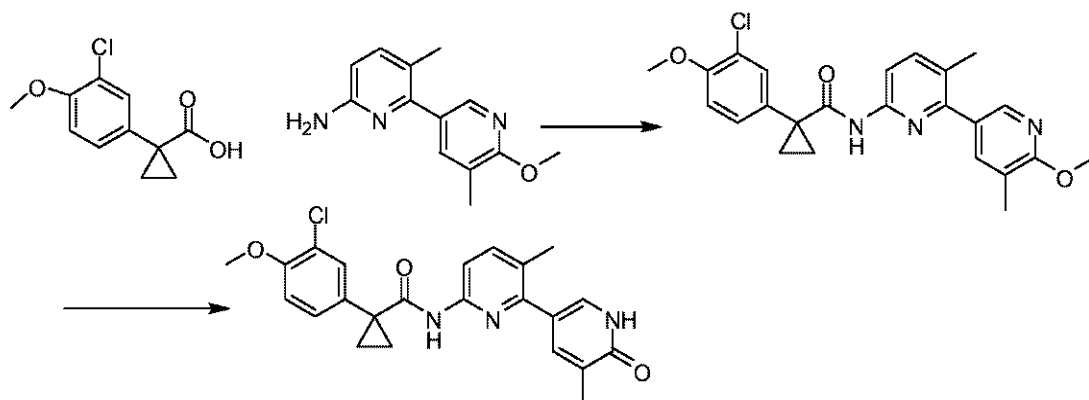
アセトニトリル (3 mL) 中の 1-(4-クロロフェニル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (62 mg、0.15 mmol) の溶液に TMS-ヨウ化物 (86.6 μ L、0.61 mmol) を添加した。その反応物を 50℃で2時間攪拌した。その反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHSO₃ (2×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物を DMSO (2 mL) に溶解し、HPLC (10~99% アセトニトリル/水) によって精製した。ESI-MS m

／z 計算値 393.1、実測値 394.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.55 分。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 5H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 – 1.49 (m, 2H) and 1.16 – 1.13 (m, 2H) ppm

CN. 1 – (3-クロロ-4-メトキシフェニル) – N – (5-メチル-6- (5-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0565】

【化195】



段階 a: 1 – (3-クロロ-4-メトキシフェニル) – N – (6'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

ジクロロメタン (2 mL) 中の 1 – (3-クロロ-4-メトキシフェニル) シクロプロパンカルボン酸 (45.3 mg, 0.2 mmol) の溶液に、塩化チオニル (43.8 μL, 0.60 mmol)、続いて DMF (1 滴) を添加し、その反応物を室温で 30 分間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。トルエン (~1 mL) を添加し、残留物と混合し、その後、蒸発させた。その後、その残留物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジクロロメタン (1 mL) 中の 6'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-アミン (45.9 mg, 0.20 mmol) および Et₃N (83.6 μL, 0.60 mmol) の溶液を添加した。その反応物を室温で 12 時間攪拌し、その後、反応物を濃縮した。その残留物を DMSO に溶解し、HPLC (10 ~ 99% アセトニトリル水) によって精製して、44 mg の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値 437.1、実測値 438.1 ($M+1$)⁺。保持時間 2.10 分。

【0566】

段階 b: 1 – (3-クロロ-4-メトキシフェニル) – N – (5-メチル-6- (5-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

アセトニトリル (2 mL) 中の 1 – (3-クロロ-4-メトキシフェニル) – N – (6'-メトキシ-3, 5'-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド (44 mg, 0.10 mmol) の溶液に TMS-ヨウ化物 (57.2 μL, 0.40 mmol) を添加した。その反応物を 50 °C で 20 分間攪拌した。その反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHSO₃ (2×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物を DMSO (1 mL) に溶解し、逆相 HPLC (水中 10 ~ 99% の CH₃CN) によって精製した。ESI-MS m/z 計算値 423.1、実測値 424.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.52 分。

【0567】

10

20

30

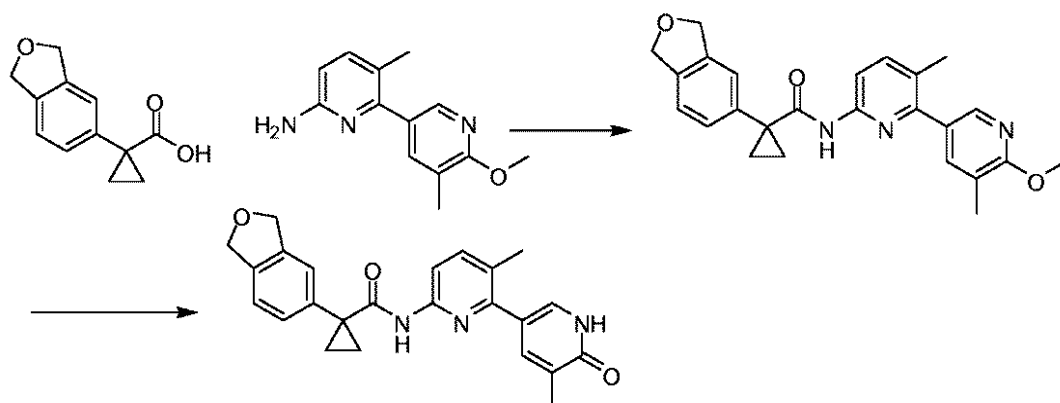
40

50

CO. 1-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0568】

【化196】



10

段階 a: 1-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

ジクロロメタン (2 mL) 中の 1-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (40.8 mg, 0.2 mmol) の溶液に、塩化チオニル (43.8 μ L, 0.60 mmol)、続いて DMF (1 滴) を添加し、その反応物を室温で 30 分間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。トルエン (~1 mL) を添加し、残留物と混合し、その後、回転蒸発によって除去した。その後、その残留物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジクロロメタン (1 mL) 中の 6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-アミン (45.8 mg, 0.20 mmol) および Et₃N (83.6 μ L, 0.60 mmol) の溶液を添加した。その反応物を室温で 12 時間攪拌した。その後、反応物を濃縮した。その残留物を DMSO に溶解し、逆相 HPLC (水中 10~99% の CH₃CN) によって精製して、40 mg の所望の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値 415.2、実測値 416.5 (M+1)⁺。保持時間 1.87 分。

30

【0569】

段階 b: 1-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

アセトニトリル (2 mL) 中の 1-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-N-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (40 mg, 0.1 mmol) の溶液に TMS-ヨウ化物 (54.8 μ L, 0.39 mmol) を添加した。その反応物を 50 °C で 20 分間攪拌した。その反応溶液を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHSO₃ (2×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物を DMSO (1 mL) に溶解し、逆相 HPLC (10~99% の CH₃CN/水) によって精製した。ESI-MS m/z 計算値 401.1、実測値 402.5 (M+1)⁺。保持時間 1.29 分。

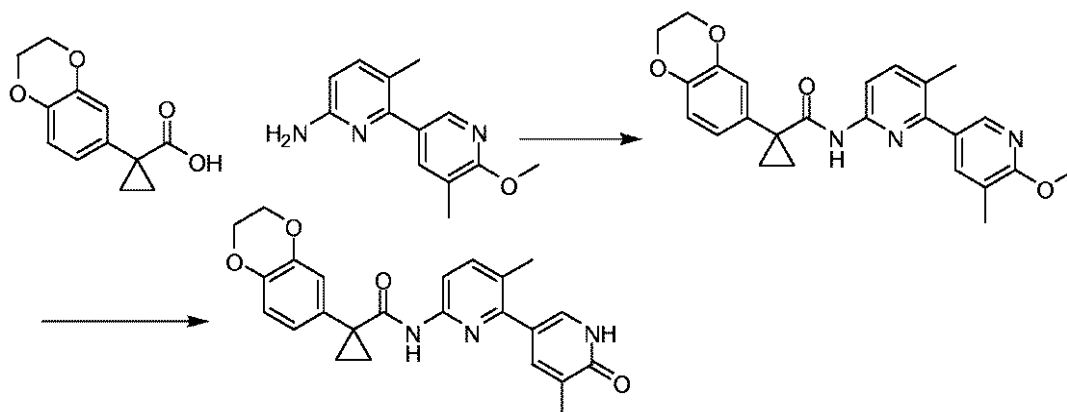
40

【0570】

CP. 1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0571】

【化 1 9 7】



10

段階 a：1-（2，3-ジヒドロベンゾ [b] [1，4] ジオキシシン-6-イル）-N-（6'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド

ジクロロメタン（2 mL）中の1-（2，3-ジヒドロベンゾ [b] [1，4] ジオキシシン-6-イル）シクロプロパンカルボン酸（44.04 mg、0.2 mmol）の溶液に、塩化チオニル（14.6 μ L、0.20 mmol）、続いてDMF（1滴）を添加し、その反応物を室温で30分間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。トルエン（ $\sim$ 1 mL）を添加し、残留物と混合し、その後、回転蒸発によって除去した。トルエン段階をもう1度繰り返し、その後、その残留物を高真空下に10分間置いた。その後、それをジクロロメタン（1 mL）に溶解し、ジクロロメタン（1 mL）中の6'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-アミン（46 mg、0.20 mmol）およびトリエチルアミン（83.6 μ L、0.60 mmol）の溶液を添加した。その反応物を室温で12時間攪拌した。その後、反応物を濃縮した。その残留物をDMSOに溶解し、逆相HPLC（水中10～99%のCH₃CN）によって精製して、16 mgの生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値431.2、実測値432.5（M+1）⁺。保持時間1.98分。

20

【0572】

30

段階 b：1-（2，3-ジヒドロベンゾ [b] [1，4] ジオキシシン-6-イル）-N-（5-メチル-6-（5-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

アセトニトリル（1 mL）中の1-（2，3-ジヒドロベンゾ [b] [1，4] ジオキシシン-6-イル）-N-（6'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（16 mg、0.037 mmol）の溶液にTMS-ヨウ化物（21.10 μ L、0.148 mmol）を添加した。その反応物を50℃で20分間攪拌した。その反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHSO₃（2×）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物をDMSO（1 mL）に溶解し、逆相HPLC（水中10～99%のCH₃CN）によって精製した。ESI-MS m/z 計算値417.5、実測値418.3（M+1）⁺。保持時間1.40分。

40

【0573】

CQ. 1-（3-メトキシフェニル）-N-（5-メチル-6-（5-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

段階 a：N-（6'-メトキシ-3，5'-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）-1-（3-メトキシフェニル）シクロプロパンカルボキサミド

1-（3-メトキシフェニル）シクロプロパンカルボン酸（38.4 mg、0.2 mmol）をジクロロメタン（2 mL）に溶解し、塩化チオニル（43.8 μ L、0.60 mmol）を添加し、その反応物を室温で30分間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。トルエン（ $\sim$ 1 mL）を添加し、残留物と混合し、その後、回転蒸発によって除去した。トルエン段階をもう1度繰り返し、その後、その残留物を高真空下に10分間置いた。その後、それをジクロロメタン（1 mL）に溶解し、ジクロロメタン（1 mL）中の3-メトキシフェニル-6-アミン（46 mg、0.20 mmol）およびトリエチルアミン（83.6 μ L、0.60 mmol）の溶液を添加した。その反応物を室温で12時間攪拌した。その後、反応物を濃縮した。その残留物をDMSOに溶解し、逆相HPLC（水中10～99%のCH₃CN）によって精製して、16 mgの生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値417.5、実測値418.3（M+1）⁺。保持時間1.40分。

50

mol)、続いてDMF(1滴)を添加し、その反応物を室温で30分間攪拌した。その後、回転蒸発によって溶媒を除去し、トルエン(〜1mL)を2回添加し、残留物と混合し、蒸発によって除去し、その後、その残留物を高真空下に10分間置いた。その後、それをジクロロメタン(1mL)に溶解し、ジクロロメタン(1mL)中の6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-アミン(45.9mg、0.20mmol)およびトリエチルアミン(83.6μL、0.60mmol)の溶液を添加した。その反応物を室温で12時間攪拌した。その後、反応物を濃縮した。その残留物をDMSOに溶解し、逆相HPLC(水中10〜99%のCH₃CN)によって精製して、41mg(収率50%)の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値403.5、実測値404.5(M+1)⁺。保持時間2.03分。

10

【0574】

段階b: 1-(3-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-6-(5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

アセトニトリル(2mL)中のN-(6'-メトキシ-3,5'-ジメチル-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1-(3-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボキサミド(41mg、0.10mmol)の溶液にTMS-ヨウ化物(28.0μL、0.20mmol)を添加した。その反応物を50℃で20分間攪拌した。その反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHSO₃(2×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物をDMSO(1mL)に溶解し、逆相HPLC(Gilson、水中10〜99%のCH₃CN)によって精製して所望の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値389.4、実測値390.5(M+1)⁺。保持時間1.41分。

20

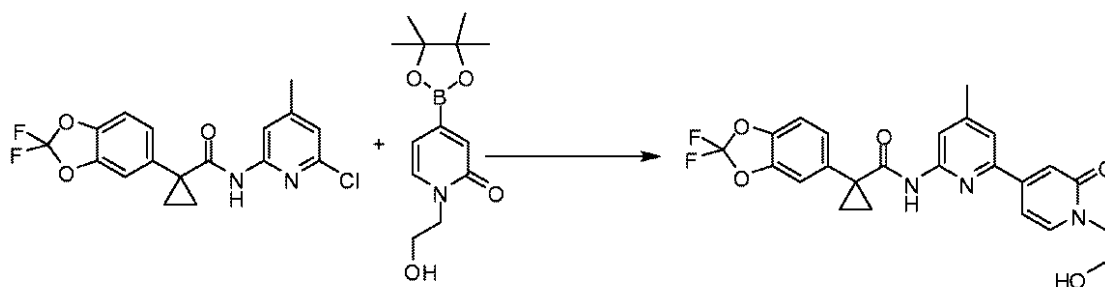
【0575】

CR. 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0576】

【化198】

30



DME(4mL)中のN-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(217mg、409.0μmol)の溶液を、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(150mg、409.0μmol)およびPd(PPh₃)₄(24mg、20.5mmol)が入っている反応管に添加した。Na₂CO₃飽和溶液を添加し(400μL)、その反応物を80℃で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって2回精製(第一カラム:0〜5%MeOH-CH₂Cl₂;第二カラム:75〜100%酢酸エチル-ヘキサン、その後、0〜20%EtOH-酢酸エチル)して、生成物を褐色の油として得(12mg)、それをDMSOに再溶解し、逆相HPLC(水中10〜99%のCH₃CN)によってさらに精製して、4mgの清浄な生成物を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値469.4

40

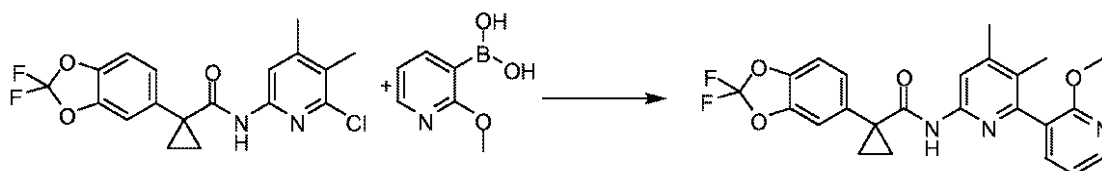
50

、実測値 470.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.66 分。H NMR (400 MHz, CD₃CN) 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.9, 7.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 3.9, 7.0 Hz, 2H), 1.20 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 2H)。

C S. 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) – N – (2'-メトキシ-3, 4-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0577】

【化199】

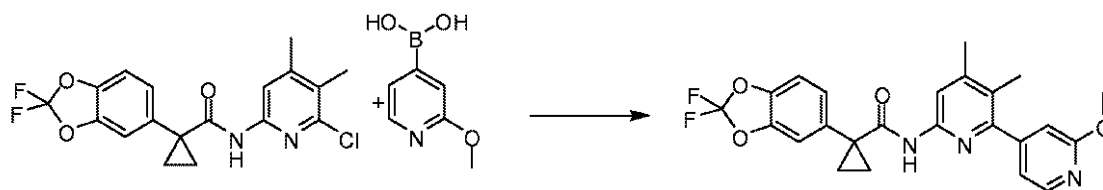


DME (1 mL) 中の N – (6-クロロ-4, 5-ジメチルピリジン-2-イル) – 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (38 mg、0.1 mmol) の溶液を、2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (46 mg、0.15 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (6 mg、0.005 mmol) が入っている反応管に添加した。Na₂CO₃ 飽和溶液を添加し (100 μL)、その反応物を 80 °C で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチル) によって精製して、50 mg (55 %) の透明な油を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.5 ($M+1$)⁺。保持時間 1.9 分。H NMR (400 MHz, DMSO) 8.81 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 5.0, 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.16 – 1.13 (m, 2H)。

C T. 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) – N – (2'-メトキシ-3, 4-ジメチル-2, 4'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0578】

【化200】



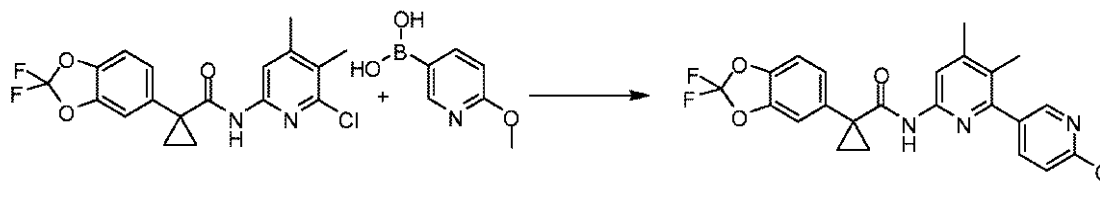
DME (1 mL) 中の N – (6-クロロ-4, 5-ジメチルピリジン-2-イル) – 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (38 mg、0.1 mmol) の溶液を、2-メトキシピリジン-4- 50

イルボロン酸 (46 mg、0.15 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (6 mg、0.005 mmol) が入っている反応管に添加した。Na₂CO₃ 飽和溶液を添加し (100 μL)、その反応物を 80 °C で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチル) によって精製して、40 mg (44 %) の透明な油を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.3 (M+1)⁺。保持時間 2.06 分。H NMR (400 MHz, DMSO) 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.51 – 1.48 (m, 2H), 1.17 – 1.15 (m, 2H).

CU. 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) – N – (6'-メトキシ-3, 4-ジメチル-2, 3'-ビピリジン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0579】

【化201】

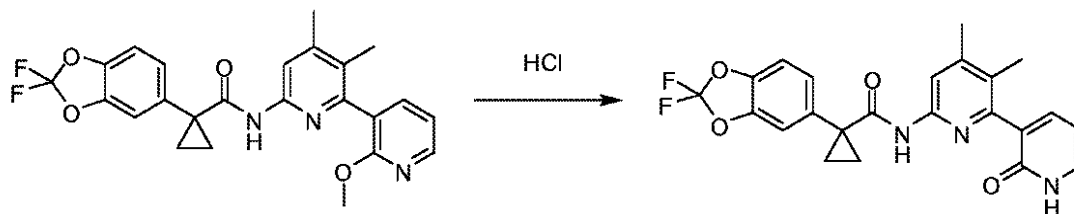


DME (1 mL) 中の N – (6-クロロ-4, 5-ジメチルピリジン-2-イル) – 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (38 mg、0.1 mmol) の溶液を、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (46 mg、0.15 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (6 mg、0.005 mmol) が入っている反応管に添加した。Na₂CO₃ 飽和溶液を添加し (100 μL)、その反応物を 80 °C で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチル) によって精製して、40 mg (44 %) の透明な油を得た。ESI-MS m/z 計算値 453.4、実測値 454.3 (M+1)⁺。保持時間 2.06 分。H NMR (400 MHz, DMSO) 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 – 1.49 (m, 2H), 1.18 – 1.15 (m, 2H).

CV. 1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) – N – (4, 5-ジメチル-6 – (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0580】

【化 202】



ジオキサン（1 mL）中の 1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3，4-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（40 mg、0.09 mmol）の溶液に 4 M の HCl を添加し、その反応物を 90℃で 3 時間攪拌した。室温でその混合物に 0.5 mL のトリエチルアミンを添加し、その反応物を減圧下で濃縮した。その粗製残留物を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配（50～100%）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。ESI-MS m/z 計算値 439.4、実測値 440.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.39 分。H NMR（400 MHz，DMSO）8.67（s，1H），7.80（s，1H），7.55（d， $J = 1.5$ Hz，1H），7.44 - 7.32（m，4H），6.23（t， $J = 6.6$ Hz，1H），2.27（s，3H），1.96（s，3H），1.51 - 1.48（m，2H），1.16 - 1.14（m，2H）。

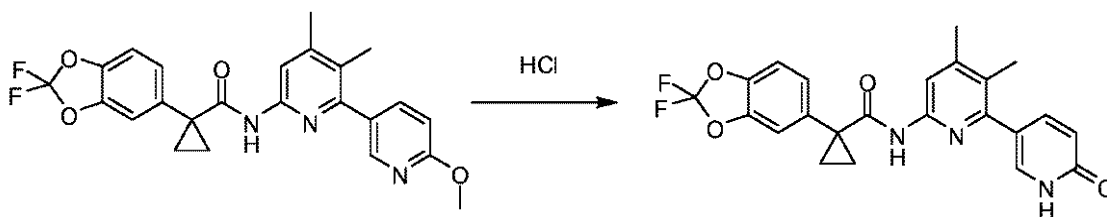
10

20

CW. 1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキソール-5-イル）-N-（4，5-ジメチル-6-（6-オキソ-1，6'-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0581】

【化 203】



30

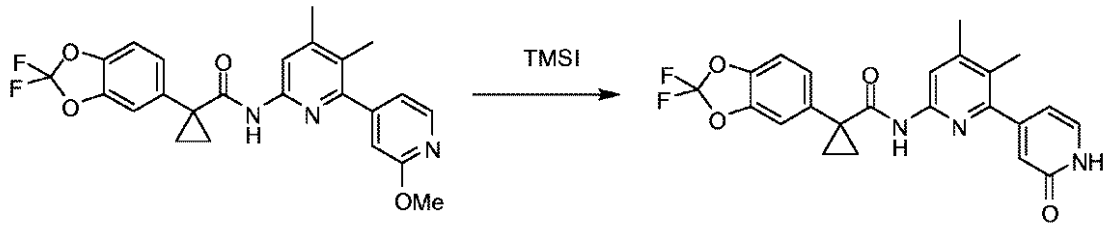
ジオキサン（1 mL）中の 1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキソール-5-イル）-N-（6'-メトキシ-3，4-ジメチル-2，3'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（40 mg、0.09 mmol）の溶液に 4 M の HCl を添加し、その反応物を 90℃で 3 時間攪拌した。室温でその混合物に 0.5 mL のトリエチルアミンを添加し、その反応物を減圧下で濃縮した。その粗製残留物を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配（50～100%）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。ESI-MS m/z 計算値 439.4、実測値 440.3 ($M+1$)⁺。保持時間 1.53 分。H NMR（400 MHz，DMSO）8.79（s，1H），7.76（s，1H），7.56 - 7.53（m，2H），7.44 - 7.32（m，3H），6.35（d， $J = 9.4$ Hz，1H），2.28（s，3H），2.15（s，3H），1.50 - 1.48（m，2H），1.17 - 1.15（m，2H）。

40

CX. 1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキソール-5-イル）-N-（4，5-ジメチル-6-（2-オキソ-1，2'-ジヒドロピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0582】

【化 2 0 4】



クロロホルム（1 mL）中の1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキソール-5-イル）-N-（2'-メトキシ-3，4-ジメチル-2，4'-ビピリジン-6-イル）シクロプロパンカルボキサミド（20 mg、0.044 mmol）の溶液にTMS-ヨウ化物（25.6 μ L、0.18 mmol）を添加した。その反応物を55℃で1時間攪拌した。その反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHSO₃（2×）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物を、逆相HPLC（水中10～99%のCH₃CN）によって精製して、所望の生成物を得た。ESI-MS m/z 計算値439.4、実測値440.5（M+1）⁺。保持時間1.61分。

【0583】

表1の化合物についての分析データを下の表2に示す。

【0584】

【表2-1】

表2.

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
1	456.5	1.44	
2	390.5	1.8	
3	440.3	2.19	
4	483.3	1.58	
5	440	1.79	
6	440.3	1.64	H NMR (400 MHz, DMSO) 11.67 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.17 - 1.14 (m, 2H)
7	390.5	1.76	
8	454.3	2.12	

【0585】

【表 2 - 2】

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
9	455.5	1.76	
10	376.7	1.26	
11	440	1.95	
12	426	1.45	H NMR (400 MHz, DMSO) 11.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.56 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 2H)
13	484.5	1.62	
14	440	1.41	
15	440.1	1.94	
16	498.3	1.76	H NMR (400 MHz, DMSO) 9.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 2H)
17	426.3	1.32	
18	454	1.9	
19	426.3	1.7	
20	470.5	1.66	
21	456.3	1.54	
22	446.3	1.62	
23	470.3	1.72	
24	459.9	2.26	
25	460.3	1.74	
26	376.5	1.45	
27	426.3	1.68	
28	442.3	1.42	

10

20

30

40

【 0 5 8 6 】

【表 2 - 3】

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
29	470.5	1.58	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 1.9, 6.9 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 2H).
30	454	2.12	
31	440.3	1.55	
32	483.5	1.57	
33	497.5	1.83	
34	469.3	1.5	
35	440	1.75	
36	454.3	1.97	
37	440	2	
38	440.3	2.21	
39	444	1.58	
40	440.3	1.56	H NMR (400 MHz, DMSO) 11.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.17 - 1.14 (m, 2H)
41	440.5	1.65	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 1.9, 6.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 2H)
42	451.3	1.7	
43	458.5	2.25	
44	426.3	1.57	
45	390.5	1.84	
46	426	1.33	

【 0 5 8 7 】

【表 2 - 4】

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
47	484.5	1.62	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.18 - 1.16 (m, 2H)
48	440.3	1.91	
49	390.3	2.02	
50	426.3	1.67	
51	412.5	1.31	
52	440.5	1.61	
53	484.5	1.84	
54	427.5	1.48	H NMR (400 MHz, DMSO) 9.37 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.21 - 1.18 (m, 2H)
55	427.5	1.49	H NMR (400 MHz, DMSO) 9.44 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.22 - 1.19 (m, 2H)
56	454.5	1.9	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.81 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 5.0, 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.16 - 1.13 (m, 2H)
57	454.3	2.06	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 - 1.49 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 2H)
58	454.3	2.06	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.17 - 1.15 (m, 2H)
59	402.5	1.32	
60	418.3	1.42	
61	394.3	1.57	

【 0 5 8 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 5】

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
62	424.3	1.54	
63	390.5	1.44	
64	470.5	1.66	H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.9, 7.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 3.9, 7.0 Hz, 2H), 1.20 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 2H)
65	440.3	1.53	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 6.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 2H), 1.17 - 1.15 (m, 2H)
66	440.3	1.39	H NMR (400 MHz, DMSO) 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 6.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.16 - 1.14 (m, 2H)
67	440.5	1.61	
68	388.1	1.35	
69	388.3	1.38	
70	388.3	1.36	
71	474.3	2.35	
72	470.5	1.97	
73	511.5	1.82	
74	508.5	1.6	
75	440	1.56	
76	402.5	1.47	
77	441.3	1.39	
78	388.3	1.39	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H)
79	500.3	1.46	
80	388.5	1.41	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-

10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
			7.37 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H)
81	541.7	1.69	
82	443.96	1.52	
83	402.5	1.32	
84	388.5	1.23	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H)
85	459.9	1.69	
86	460.3	1.68	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.51-1.50 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)
87	454.2	1.96	
88	468.2	2.02	
89	468.2	1.94	
90	454.2	1.49	
91	454.5	1.52	
92	440.5	1.43	
93	390.1	3.09	
94	390.1	3.57	
95	532.1	1.52	H NMR (400 MHz, CD3CN) 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 2H)
96	451.1	1.6	H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.17 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H).
97	465.1	2	

【 0 5 9 0 】

【表 2 - 7】

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
98	388.2	1.44	
99	388.2	1.32	1H NMR, DMSO-d6: 1.11 (ABq, 2H, J = 3.0, 6.0 Hz), 1.46 (ABq, 2H, J = 3.0, 6.0 Hz), 2.26 (s, 3H), 3.18 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.55 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.35 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 3.0, 6.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.59 (dd, 1H, 3.0, 6.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.27 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).
100	416.5	1.68	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (dd, J = 1.9, 5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.9, 7.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 2H)および1.10 - 1.05 (m, 2H) ppm
101	416.5	1.66	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.48 - 1.45 (m, 2H)および1.10 - 1.08 (m, 2H) ppm
102	416.7	1.74	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.53 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 2H)および1.11 - 1.09 (m, 2H) ppm
103	468.3	1.8	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H)および1.17 - 1.15 (m, 2H) ppm
104	468.7	1.96	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 2H)および1.18 - 1.16 (m, 2H) ppm
105	454.5	1.81	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H)および1.18 - 1.16 (m, 2H) ppm
106	440.5	1.6	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H)および1.18 - 1.15 (m, 2H) ppm
107	440.5	1.72	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz,

10

20

30

40

【表 2 - 8】

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
			1H, 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53 - 1.50(m, 2H) および 1.20 - 1.18 (m, 2H) ppm
108	454.3	1.5	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.66 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 2H)および1.17 - 1.14 (m, 2H) ppm
109	402.5	1.41	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.66 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.49 - 1.46 (m, 2H)および1.11 - 1.08 (m, 2H) ppm
110	523.5	1.86	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H)および1.19 - 1.16 (m, 2H) ppm
111	454.5	1.58	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.60 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.49 - 1.48(m, 2H)および1.17 - 1.16 (m, 2H) ppm
112	402.3	1.33	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 - 1.45 (m, 2H)および1.10 - 1.08 (m, 2H) ppm
113	440.5	1.6	
114	402.5	1.18	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.48-1.47 (m, 2H)および1.09 - 1.08 (m, 2H) ppm
115	386.5	1.58	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.35 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (qn, J = 7.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.47 (m, 2H)および1.13 - 1.12 (m, 2H) ppm
116	484.5	1.49	1H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H),および1.17 - 1.14 (m, 2H) ppm

10

20

30

40

【表 2 - 9】

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR (¹ H) δ
117	440.5	1.58	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.52 - 1.50 (m, 2H)および1.21 - 1.18 (m, 2H) ppm

10

アッセイ

化合物の ΔF508-CFTR 補正特性の検出および測定のためのアッセイ

化合物の ΔF508-CFTR 修飾特性をアッセイするための膜電位光学的方法

光学膜電位アッセイは、Gonzalez および Tsien が記載した電圧感受性 FRET センサー (Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) 「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」Biophys J 69 (4): 1272-80、および Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) 「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」Chem Biol 4 (4): 269-77 参照) を、電圧/イオンブローリーダー (VIPR) (Gonzalez, J. E., K. Oades ら, (1999) 「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」Drug Discov Today 4 (9): 431-439 参照) などの蛍光変化を測定するための機器装備と併用する。

20

【0593】

これらの電圧感受性アッセイは、膜可溶性、電圧感受性染料、DiSBAC₂ (3)、と蛍光リン脂質、CC2-DMPE (これは、形質膜の外葉に付けられ、FRET ドナーとしての役割を果たす) の間の蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) の変化に基づく。膜電位 (V_m) の変化は、負に帯電した DiSBAC₂ (3) を形質膜内外に再分配させ、それに応じて CC2-DMPE 変化からのエネルギー移動の量を生じさせる。蛍光発光の変化は、VIPR (商標) II (これは、96 または 384 ウェルのマイクロタイタープレートにおいて細胞ベースのスクリーニングを行うように設計された統合化液体ハンドラー・蛍光検出器である) を用いてモニターすることができる。

30

【0594】

1. 補正化合物の同定

ΔF508-CFTR に関連した輸送異常を補正する小分子を同定するために、単回添加 HTS アッセイ形式を開発した。試験化合物が存在するまたは不在 (陰性対照) の状態で、細胞を無血清培地中で 16 時間、37 °C でインキュベートした。陽性対照として、384 ウェルプレートにプレーティングした細胞は、ΔF508-CFTR を「温度補正」するために、16 時間、27 °C でインキュベートした。その後、細胞をクレブス・リンガー溶液で 3 回すすぎ、電圧感受性染料を負荷した。ΔF508-CFTR を活性化するために、10 μM のフォルスコリンおよび CFTR 増強剤、ゲニステイン (20 μM)、をそれぞれのウェルに無 Cl⁻ 培地と共に添加した。無 Cl⁻ 培地の添加は、ΔF508-CFTR 活性化に反応して Cl⁻ 外向き流束を促進した。その結果として生じる膜の脱分極を、FRET ベースの電圧センサー染料を使用して光学的にモニターした。

40

【0595】

2. 増強剤化合物の同定

ΔF508-CFTR の増強剤を同定するために、二重添加 HTS アッセイ形式を開発

50

した。最初の添加の間に、試験化合物を伴うまたは伴わない無 Cl^- 培地をそれぞれのウェルに添加した。22秒後、2～10 μM のフォルスコリンを含有する無 Cl^- 培地の第二の添加を行って $\Delta\text{F508-CFTR}$ を活性化した。両方の添加後の細胞外 Cl^- 濃度は、28 mM であり、これが、 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 活性化に反応して Cl^- 外向き流束を促進した。その結果として生じる膜脱分極を、FRETベース電圧センサー染料を使用してモニターした。

【0596】

溶液

溶液 #1: (単位: mM) NaCl 160、 KCl 4.5、 CaCl_2 2、 MgCl_2 1、HEPES 10、 NaOH で pH 7.4

無塩化物溶液: 溶液 #1 中の塩化物の代わりにグルコン酸塩を用いる。

【0597】

CC2-DMPE : DMSO 中 10 mM の保存溶液として調製し、 -20°C で保存する。

【0598】

DiSBAC_2 (3): DMSO 中 10 mM のストックとして調製し、 -20°C で保存する。

【0599】

4. 細胞培養

$\Delta\text{F508-CFTR}$ を安定して発現している NIH3T3 マウス線維芽細胞を、膜電位の光学測定のために使用する。175 cm^2 培養フラスコの中で、2 mM グルタミン、10% ウシ胎仔血清、 $1 \times \text{NEAA}$ 、 $\beta\text{-ME}$ 、 $1 \times \text{pen/strep}$ 、および 25 mM HEPES を補足したダルベッコ変性イーグル培地において、 37°C 、 CO_2 5% および湿度 90% でそれらの細胞を維持する。光学アッセイのために、細胞を 384 ウェルマトリゲル被覆プレートに 30,000/ウェルで播種し、2時間、 37°C で培養し、その後、増強剤アッセイのために 27°C で 24時間、培養した。補正アッセイのために、それらの細胞を化合物と共にまたは化合物なしで 16～24時間、 27°C または 37°C で培養する。

【0600】

化合物の $\Delta\text{F508-CFTR}$ 修飾特性をアッセイするための電気生理学的アッセイ

2. Using チャンバーアッセイ

$\Delta\text{F508-CFTR}$ を発現する分極上皮細胞を用いて Using チャンバー実験を行って、前記光学アッセイにおいて同定した $\Delta\text{F508-CFTR}$ モジュレーターをさらに特徴付けた。 Costar Snapwell 細胞培養インサート上で成長させた $\text{FRT}_{\Delta\text{F508-CFTR}}$ 上皮細胞を Using チャンバー (カリフォルニア州、サンディエゴの $\text{Physiologic Instruments, Inc.}$) にマウントし、Voltage-clamp System (アイオワ州、アイオワ大学の生物工学学部、およびカリフォルニア州、サンディエゴの $\text{Physiologic Instruments, Inc.}$) を用いて単層を連続的に短絡させた。2 mV パルスを印加することによって経上皮抵抗を測定した。これらの条件下で、FRT 上皮は、4 $\text{K}\Omega/\text{cm}^2$ 以上の抵抗を示した。溶液を 27°C で維持し、空気でバブリングした。無細胞インサートを使用して電極オフセット電位および流体抵抗を補正した。これらの条件下で、電流は、頂上膜において発現された $\Delta\text{F508-CFTR}$ による Cl^- の流れを反映する。 MP100A-CE インターフェースおよび AcqKnowledge ソフトウェア (v3.2.6; カリフォルニア州、サンタバーバラの BIOPAC Systems) を用いて I_{SC} をデジタル収集した。

【0601】

2. 補正化合物の同定

代表的なプロトコルは、側底膜から頂上膜への Cl^- 濃度勾配を利用するものであった。この勾配を設定するために、側底膜では通常のリンガーを使用した。頂上部の NaC

10

20

30

40

50

1の代わりに等モルのグルコン酸ナトリウム (NaOHでpH7.4に滴定したもの) を使用して、上皮を横断する大きなCl⁻濃度勾配を生じさせた。すべての実験は、無損傷単層を用いて行った。ΔF508-CFTRを完全に活性化するために、フォルスコリン (10 μM) およびPDE阻害剤、IBMX (100 μM)、を適用し、その後、CFTR増強剤、ゲニステイン (50 μM)、を添加した。

【0602】

他の細胞タイプにおいて観察されるように、ΔF508-CFTRを安定して発現しているFRT細胞の低温でのインキュベーションは、形質膜におけるCFTRの機能密度を増大させる。補正化合物の活性を判定するために、細胞を10 μMの試験化合物と共に24時間、37℃でインキュベートし、その後、3回洗浄した後、記録した。化合物で処理した細胞におけるcAMP媒介およびゲニステイン媒介I_{SC}を27℃および37℃対照に対して正規化し、活性百分率として表示した。細胞と補正化合物のブレイクインキュベーションは、37℃対照と比較してcAMP媒介およびゲニステイン媒介I_{SC}を有意に増加させた。

10

【0603】

3. 増強剤化合物の同定

代表的なプロトコルは、側底膜から頂上膜へのCl⁻濃度勾配を利用するものであった。この勾配を設定するために、側底膜では通常のリンガーを使用し、ナイスタチン (360 μg/mL) で透過性にしたが、頂上部のNaClの代わりに等モルのグルコン酸ナトリウム (NaOHでpH7.4に滴定したもの) を使用して、上皮を横断する大きなCl⁻濃度勾配を生じさせた。すべての実験は、ナイスタチンで透過性にした30分後に行った。フォルスコリン (10 μM) およびすべての試験化合物を細胞培養インサートの両側に添加した。推定ΔF508-CFTR増強剤の有効度を公知の増強剤、ゲニステイン、のものと比較した。

20

【0604】

4. 溶液

側底部用溶液 (単位: mM) : NaCl (135)、CaCl₂ (1.2)、MgCl₂ (1.2)、K₂HPO₄ (2.4)、KHPO₄ (0.6)、N-2-ヒドロキシエチルピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (10)、およびデキストロース (10)。この溶液をNaOHでpH7.4に滴定した。

30

【0605】

頂上部用溶液 (単位: mM) : 側底部用溶液と同じだが、NaClの代わりにグルコン酸Na (135) を用いた。

【0606】

5. 細胞培養

ΔF508-CFTRを発現しているFisherラット上皮 (FRT) 細胞 (FRT_{ΔF508-CFTR}) を、本発明者らの光学アッセイで同定した推定ΔF508-CFTRモジュレーターについてのUssingチャンバー実験に使用した。前記細胞を、Costar Snapwell細胞培養インサート上で培養し、ならびに5%ウシ胎仔血清、100 U/mL ペニシリンおよび100 μg/mL ストレプトマイシンを補足したCoon変性Ham F-12培地中、37℃およびCO₂ 5%で、5日間、培養した。化合物の増強剤活性の特徴付けに使用する前に、細胞を27℃で16~48時間インキュベートして、ΔF508-CFTRについて補正した。補正化合物の活性を判定するために、それらの細胞を化合物と共にまたは化合物なしで24時間、27℃または37℃でインキュベートした。

40

【0607】

6. 全細胞記録

ΔF508-CFTRを安定して発現している温度補正および試験化合物補正NIH3T3細胞における巨視的ΔF508-CFTR電流 (I_{ΔF508}) を、穿孔パッチ、全細胞記録を用いてモニターした。簡単に言うと、Axopatch 200Bパッチーク

50

ランプ増幅器（カリフォルニア州、フォスター・シティーのAxon Instruments Inc.）を使用して、 $I_{\Delta F 508}$ の電圧クランプ記録を室温で行った。すべての記録を10 kHzのサンプリング周波数で収集し、1 kHzでの低域フィルターにかけた。ピペットは、細胞内溶液で満たしたとき、5～6 MΩの抵抗を有した。これらの記録条件下、室温での Cl^- についての計算逆転電位（ E_{Cl} ）は、-28 mVであった。すべての記録は、20 GΩより大きいシール抵抗、および15 MΩより小さい系列抵抗を有した。パルス発生、データ収集、および分析は、Clampex 8（Axon Instruments Inc.）と共にDigidata 1320 A/Dインターフェースを装備したPCを使用して行った。浴は、250 μL未満の食塩水を収容し、重力駆動灌流システムを使用して2 mL／分の速度でその浴を継続的に灌流した。

10

【0608】

7. 補正化合物の同定

形質膜における $\Delta F 508-CFTR$ 機能密度を増大させる補正化合物の活性を判定するために、本発明者らは、上で説明した穿孔パッチー記録技術を用いて、補正化合物での24時間処理後の電流密度を測定した。 $\Delta F 508-CFTR$ を完全に活性化するために、10 μMのフォルスコリンおよび20 μMのゲニステインを細胞に添加した。本発明者らの記録条件下、27℃での24時間のインキュベーション後の電流密度は、37℃での24時間のインキュベーション後に観察されたものより高かった。これらの結果は、形質膜における $\Delta F 508-CFTR$ の密度に対する既知低温インキュベーション効果と一致する。 $CFTR$ 電流密度に対する補正化合物の効果を判定するために、細胞を10 μMの試験化合物と共に24時間、37℃でインキュベートし、その電流密度を27℃および37℃対照と比較した（活性%）。記録する前に、細胞を細胞外記録用培地で3回洗浄して、一切の残留試験化合物を除去した。10 μMの補正化合物とのプレインキュベーションは、37℃対照と比較してcAMP依存性およびゲニステイン依存性電流を有意に増加させた。

20

【0609】

8. 増強剤化合物の同定

$\Delta F 508-CFTR$ を安定して発現しているNIH3T3細胞における巨視的 $\Delta F 508-CFTR$ Cl^- 電流（ $I_{\Delta F 508}$ ）を増加させる $\Delta F 508-CFTR$ 増強剤の能力も穿孔パッチー記録技術を用いて調査した。光学アッセイで同定した増強剤は、光学アッセイにおいて観察されたものと同様の効力および有効度で、 $I_{\Delta F 508}$ の用量依存的増加を誘発した。試験したすべての細胞において、増強剤適用前および中の逆転電位は、-30 mV付近であった（これは、計算 E_{Cl} （-28 mV）である）。

30

【0610】

9. 溶液

細胞内溶液（単位：mM）：Cs-アスパルテート（90）、CsCl（50）、MgCl₂（1）、HEPES（10）、および240 μg/mLのアムホテリシン-B（CsOHで7.35にpH調整）。

【0611】

細胞外溶液（単位：mM）：N-メチル-D-グルカミン（NMDG）-Cl（150）、MgCl₂（2）、CaCl₂（2）、HEPES（10）（HClで7.35にpH調整）。

40

【0612】

10. 細胞培養

$\Delta F 508-CFTR$ を安定して発現しているNIH3T3マウス線維芽細胞を、全細胞記録のために使用した。175 cm²培養フラスコの中で、2 mMグルタミン、10%ウシ胎仔血清、1X NEAA、β-ME、1X pen/strepおよび25 mM HEPESを補足したダルベッコ変性イーグル培地において、37℃、CO₂ 5%および湿度90%でそれらの細胞を維持した。全細胞記録のために、2,500～5,000個の細胞を、ポリ-L-リシン被覆カバーガラス上に播種し、増強剤の活性を試験するた

50

めに使用前に 27℃で 24～48 時間培養し；ならびに補正剤の活性を測定するために補正化合物と共にまたは補正化合物なしで 37℃でインキュベートした。

【0613】

11. 単一チャネル記録

NIH3T3 細胞において安定して発現している温度補正 $\Delta F508$ -CFTR の単一チャネル活性および増強剤化合物の活性を、切り取りインサイドアウト膜パッチを使用して観察した。簡単に言うと、単一チャネル活性の電圧クランプ記録を、Axopatch 200B パッチクランプ増幅器 (Axon Instruments Inc.) を用いて室温で行った。すべての記録を 10 kHz のサンプリング周波数で収集し、400 Hz での低域フィルターにかけた。パッチピペットは、Corning Kovar Sealing #7052 ガラス (フロリダ州、サラソタの World Precision Instruments, Inc.) から作製したものであり、細胞外溶液を満したとき 5～8 MΩ の抵抗を有した。 $\Delta F508$ -CFTR を切り取った後、1 mM の Mg-ATP、および 75 nM の cAMP 依存性プロテインキナーゼ、触媒サブユニット (PKA；ウィスコンシン州、マディソンの Promega Corp.) の添加によって活性化した。チャネル活性が安定した後、重力駆動微小灌流システムを使用してパッチを灌流した。流入する場所をパッチに近接させて、1～2 秒以内に完全に溶液を交換した。この急速灌流中に $\Delta F508$ -CFTR 活性を維持するために、非特異的ホスファターゼ阻害剤 F^- (10 mM NaF) を浴液に添加した。これらの記録条件下で、チャネル活性は、パッチ記録期間全体をとおして (60 分以下) 一定を維持した。細胞内溶液から細胞外溶液への正電荷移動 (反対方向ではアニオン移動) によって生じた電流を正の電流として示す。ピペット電位 (V_p) は、80 mV で維持した。

【0614】

2 つ以下の活性チャネルを含有する膜パッチからのチャネル活性を分析した。最大同時開通数によってこの実験過程の活性チャネル数が決まった。単一チャネル電流振幅を判定するために、120 秒の $\Delta F508$ -CFTR 活性から記録したデータをフィルターにかけて 100 Hz で「オフライン」にし、その後、それらを使用して全点振幅ヒストグラムを構築し、Bio-Patch Analysis ソフトウェア (フランスの Bio-Logic Comp.) を使用してそれらのヒストグラムに多重ガウス関数をフィッティングした。総計微視的電流および開通確率 (P_o) を 120 秒のチャネル活性から決定した。この P_o は、Bio-Patch ソフトウェアを使用して、または関係式 $P_o = I/i(N)$ (式中、 I = 平均電流、 i = 単一チャネル電流振幅、および N = パッチ内の活性チャネル数) から決定した。

【0615】

12. 溶液

細胞外溶液 (単位: mM): NMDG (150)、アスパラギン酸 (150)、CaCl₂ (5)、MgCl₂ (2) および HEPES (10) (Tris 塩基で 7.35 に pH 調整)。

【0616】

細胞内溶液 (単位: mM): NMDG-Cl (150)、MgCl₂ (2)、EGTA (5)、TES (10) および Tris 塩基 (14) (HCl で 7.35 に pH 調整)。

【0617】

13. 細胞培養

$\Delta F508$ -CFTR を安定して発現している NIH3T3 マウス線維芽細胞を、切り取り膜パッチクランプ記録のために使用する。175 cm² 培養フラスコ中で、2 mM グルタミン、10% ウシ胎仔血清、1×NEAA、β-ME、1×pen/strep、および 25 mM HEPES を補足したダルベッコ変性イーグル培地において、37℃、CO₂ 5% および湿度 90% で細胞を維持する。単一チャネル記録のために、2,500～5,000 個の細胞をポリ-L-リシン被覆カバーガラス上に播種し、24～48 時間、27℃で培養した後、使用した。

【0618】

表3の例示化合物は、下の表3に示すような活性を有する。

【0619】

【表3-1】

表3.

EC50:+++ <= 2.0 μ M < ++ <= 5.0 μ M < +

有効度パーセント: + <= 50.0 % < ++ <= 100.0% < +++

10

化合物#	EC50	有効度%
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	+++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	+++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	+++

20

【0620】

"

【表 3 - 2】

化合物 #	EC50	有効度 %
10	+++	++
11	+++	+++
12	+++	++
13	+	++
14	+++	++
15	+++	+++
16	+++	++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	++
22	+++	++
23	++	++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	++
27	+++	+++
28	+++	++
29	+++	+++
30	+++	++
31	+++	++
32	++	++
33	+++	+++
34	++	++
35	+++	++
36	+++	+++
37	+++	+++

10

20

30

40

【 0 6 2 1 】

【表 3 - 3】

化合物 #	EC50	有効度 %
38	+++	+++
39	+++	++
40	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	++
43	+++	+++
44	+++	++
45	+++	+++
46	+++	++
47	+++	+
48	+++	+++
49	+++	++
50	+++	++
51	+++	+++
52	+++	++
53	+++	+++
54	+++	++
55	+++	++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	++	++
60	+++	++
61	+++	++
62	+++	++
63	+++	++
64	+++	+++
65	+++	++

10

20

30

40

【 0 6 2 2 】

【表 3 - 4】

化合物 #	EC50	有効度 %
66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	++
69	+++	++
70	+++	++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	++
74	++	+
75	+++	+++
76	+++	++
77	+++	+++
78	+++	++
79	+++	+++
80	+++	++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	++
84	+++	++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	+++
91	+++	+++
92	+++	++
93	+++	+++

【 0 6 2 3】

10

20

30

40

【表 3－5】

化合物#	EC50	有効度%
94	++	+++
95	+++	+++
96	+++	+++
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	+++
102	+++	++
103	+++	+++
104	+++	++
105	+++	++
106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++
109	+++	++
110	+++	++
111	+++	+++
112	+++	++
113	+++	+++
114	+++	++
115	+++	++
116	+++	+++
117	+++	+++

10

20

30

40

他の実施形態

発明の詳細な説明に関連して本発明を説明したが、上述の説明が本発明を例証するためのものであり、限定するためのものではなく、本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によって定義されることは、理解されるはずである。他の態様、利点および変形は、以下の特許請求の範囲内である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P	5/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/18
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

(72)発明者 ルアー サラ ハディダ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホヤ, トリー パインズ 2 3 5 6 ナ
 ンバー 1 6

(72)発明者 ピーター ディー. ジェイ. グルーテンホイス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, ライディング リッジ ロ
 ード 4 8 0 1

(72)発明者 チンラン チョウ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, ショアポイント ウェイ
 4 6 6

(72)発明者 ブライアン ベアー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 5 0 7, オーシャンサイド, スペンサー コート 5
 1 0 8

(72)発明者 マーク ミラー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 9, サン ディエゴ, ラ ホヤ ブールバード
 5 0 7 5, ナンバー 9

(72)発明者 ジェイソン マッカートニー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 7, カーディフ バイ ザ シー, キャロル ビ
 ュー ドライブ 2 2 7 4, アpartment 1 1 2

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 5 4 3 5 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 3 9 9 9 (WO, A 1)
 特許第 5 4 9 7 6 3 3 (JP, B 2)
 国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 3 8 9 6 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 6 3 4 1 (WO, A 1)
 特開 2 0 1 2 - 2 3 3 0 1 1 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 1 3 / 7 5
 C 0 7 D 4 0 5 / 1 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 CAplus / REGISTRY (STN)