

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7641944号

(P7641944)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 3

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/498

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 18 (全74頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-502556(P2022-502556)

(86)(22)出願日 令和2年7月17日(2020.7.17)

(65)公表番号 特表2022-541483(P2022-541483
A)

(43)公表日 令和4年9月26日(2022.9.26)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/070306

(87)国際公開番号 WO2021/013735

(87)国際公開日 令和3年1月28日(2021.1.28)

審査請求日 令和5年7月18日(2023.7.18)

(31)優先権主張番号 62/876,065

(32)優先日 令和1年7月19日(2019.7.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391008951

アストラゼネカ・アクチエボラーク

ASTRAZENECA AKTIEB

OLAG

スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5

セーデルティエ

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 パッカー, マーティン ジョン

英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシ

ヤー、マックルズフィールド、オルダリ

ー・パーク、アストラゼネカ・アール・

アンド・ディ・オルダリー

最終頁に続く

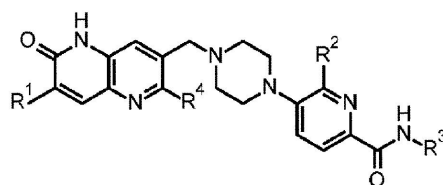
(54)【発明の名称】 P A R P 1 阻害薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a)

【化 1】



(Ia)

10

(式中、

R¹は、C₁~4アルキルであり、R²は、H、ハロ、C₁~4アルキル及びC₁~4フルオロアルキルから選択され、R³は、H又はC₁~4アルキルであり、R⁴は、Hである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R²は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又はメチルから選択される、請求項

1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3】

R² は、H 又はハロである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R¹ はエチルであり、R² は H、クロロ及びフルオロから選択され、R³ はメチルである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - 6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

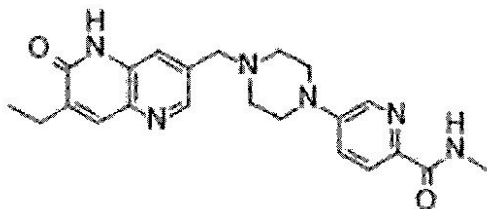
6-クロロ-5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、
および

5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

から選択される請求項 1 に記載の化合物、
又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記化合物が下記構造：

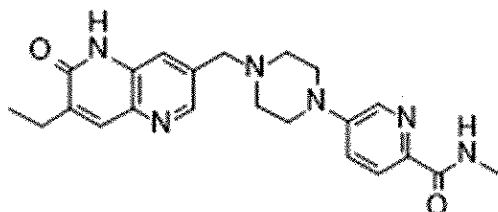


を有する 5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記化合物が下記構造：



を有する 5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

6 - (ジフルオロメチル) - 5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5 - [4 - [(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル] - N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、

5 - [4 - [(7 - エチル - 6 - オキソ - 5 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、および N - エチル - 5 - [4 - [(7 - エチル - 6 - オキソ - 5 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は不活性担体とを含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

【請求項 11】

癌患者における癌を治療するための、請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 12】

前記癌は、相同組換え (HR) 依存性 DNA 二本鎖切断 (DSB) 修復経路が欠損している、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 13】

前記癌は、正常細胞と比較して、HR による DNA DSB を修復する能力が低下又は消失している 1 つ以上の癌細胞を含む、請求項 11 の記載の薬剤。

【請求項 14】

前記癌細胞は、BRCA1 又は BRCA2 欠損表現型を有する、請求項 11 又は 12 に記載の薬剤。

【請求項 15】

前記癌細胞は、BRCA1 又は BRCA2 が欠損している、請求項 14 に記載の薬剤。

【請求項 16】

前記患者は、前記 HR 依存性 DNA DSB 修復経路の構成要素をコードする遺伝子の変異についてヘテロ接合性である、請求項 12 ～ 15 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 17】

前記患者は、BRCA1 及び／又は BRCA2 の変異についてヘテロ接合性である、請求項 16 に記載の薬剤。

【請求項 18】

前記癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、消化管癌及び肺癌のいずれか 1 つの癌から選択される、請求項 11 ～ 17 のいずれか一項に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、酵素のポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) ファミリーを阻害する置換アザキノロン化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。本開示はまた、薬物治療における、例えば、PARP1 又は PARP1 機能の阻害が治療上重要である疾患の処置における、これらの化合物及びその薬学的に許容される塩の使用に関する。本開示はまた、本開示による化合物を使用する治療方法、及び薬剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

PARP ファミリーの酵素は、複製、組換え、クロマチン再構築、及び DNA 損傷修復などの多くの細胞プロセスにおいて重要な役割を果たしている (非特許文献 1)。

【0003】

PARP 阻害薬の例及びそれらの作用機序は、例えば、特許文献 1 に教示されている。

【0004】

PARP1 及び PARP2 は、DNA 損傷修復における役割について最も広く研究され

10

20

30

40

50

ているPARPである。PARP1はDNA損傷切断によって活性化され、ポリ(ADP-リボース)(PAR)鎖の標的タンパク質への付加を触媒する機能をもつ。PAR化として知られるこの翻訳後修飾は、付加的なDNA修復因子のDNA損傷への動員を媒介する。

【0005】

この動員の役割が完了すると、PARPの自己PAR化が引き金となって、結合したPARPがDNAから遊離し、他のDNA修復タンパク質に接近し、修復を完結させる。このように、PARPの損傷部位への結合、その触媒活性、DNAからの最終的な遊離は、癌細胞が化学療法薬及び放射線療法によって引き起こされたDNA損傷に応答するための全ての重要なステップである(非特許文献2)。

10

【0006】

PARPファミリー酵素の阻害は、相補的DNA修復経路を不活性化することによって癌細胞を選択的に殺す戦略として利用されている。相同組換え(HR)による二本鎖DNA切断(DSB)修復に関与する重要な腫瘍抑制蛋白質であるBRCA1又はBRCA2の有害な変化を有する腫瘍細胞が、DNA修復酵素のPARPファミリーの低分子阻害薬に選択的な感受性を示すことが、多くの前臨床試験及び臨床試験により実証されている。このような腫瘍は相同組換え修復(HRR)経路が欠損しており、生存をPARP酵素の機能に依存している。PARP阻害薬療法は主にBRCA変異癌を標的としているが、PARP阻害薬は非BRCA変異腫瘍、すなわち相同組換え欠損(HRD)を示す腫瘍を対象に臨床試験が行われている(非特許文献3)。

20

【0007】

PARP1に対する選択性が改善されたPARP阻害薬は、他の臨床PARP1/2阻害薬と比較して効果が改善され、且つ毒性が低減され得ると考えられる。また、PARP1を選択的に強く阻害すると、DNAにPARP1がトラッピングされ、S期の複製フォークの崩壊によってDNA二本鎖切断(DSB)が生じると考えられる。また、PARP1-DNAトラッピングは、HRDを有する腫瘍細胞を選択的に殺す有効なメカニズムであると考えられる。

【0008】

したがって、有効且つ安全なPARP阻害薬に対する満たされていない医学的ニーズが存在する。特に、PARP1に対する選択性を有するPARP阻害剤。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】国際公開第2004/080976号パンフレット

【非特許文献】

【0010】

【文献】O'Connor MJ, Mol Cell (2015) 60 (4): 547-60

【文献】Bai P. Biology of poly(ADP-ribose) polymerases: the factotums of cell maintenance. Mol Cell 2015; 58: 947-58

40

【文献】Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer 2004; 4: 814-9.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本出願人は、本明細書に記載のアザキノロンが驚くべきことにPARP阻害活性を有し、したがって、PARP機能が薬理学的意義を有する疾患及び病態の治療に有用であり得ることを発見した。さらに、本明細書に記載のアザキノロンは、PARP2、PARP3、PARP5a、及びPARP6などの他のPARPファミリーメンバーよりも、PAR

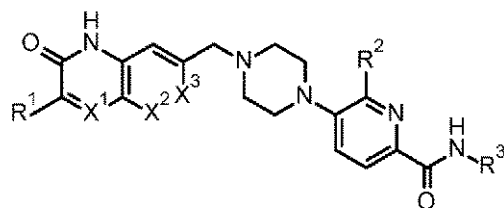
50

P 1 に対して驚くほど高い選択性を有する。さらに、本明細書に記載のアザキノロンは有利なことに低い h E R G 活性を有する。

【 0 0 1 2 】

本発明の一態様では、出願人は、式 (I) :

【化 1】



(I)

10

【式中、

X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、N 及び C (H) から選択され、

X^3 は、独立して、N 及び C (R^4) (ここで、 R^4 は H 又はフルオロである) から選択され、

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

R^2 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルから選択され、

20

R^3 は、H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルである]

の化合物のクラス又はその薬学的に許容される塩

(但し、

X^1 が N であるとき、 X^2 は C (H) で、 X^3 は C (R^4) であり、

X^2 が N であるとき、 X^1 は C (H) で、 X^3 は C (R^4) であり；

X^3 が N であるとき、 X^1 及び X^2 はいずれも C (H) である)

を利用可能にする。

【 0 0 1 3 】

また別の態様では、治療有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は不活性担体を含む医薬組成物が提供される。

30

【 0 0 1 4 】

また別の態様では、P A R P 1 の阻害が有益である疾患及び病態の治療又は予防に使用するための、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。実施形態では、本明細書は、癌の治療に使用するための、式 I の化合物又はその薬学的に許容されるその塩を提供する。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、胃癌及び大腸癌などの消化管癌、又は肺癌である。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、又は前立腺癌である。

【 0 0 1 5 】

また別の態様では、P A R P 1 の阻害が有益となる疾患又は病状を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、前記疾患又は病態は癌である。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、胃癌及び大腸癌などの消化管癌、又は肺癌である。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、又は前立腺癌である。

40

【 0 0 1 6 】

また別の態様では、P A R P 1 の阻害が有益となる疾患又は病態の治療用薬剤の調製に使用するための、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、胃癌及び大腸癌などの消化管癌、又は肺癌である。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、又は前立腺癌である。

【 0 0 1 7 】

50

また別の態様では、PARP1の阻害が有益となる疾患又は病態の治療に使用するための薬剤の製造における、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、胃癌及び大腸癌などの消化管癌、又は肺癌である。実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、又は前立腺癌である。

【0018】

また別の態様では、医薬で使用するための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0019】

また別の態様では、遊離塩基形態の式Iの化合物。

10

【0020】

また別の態様では、薬剤として使用するための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0021】

さらなる態様では、本明細書に開示の実施例が提供される。

【0022】

一態様では、5-[(4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0023】

一態様では、5-[(4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである式Iの化合物が提供される。

20

【0024】

本明細書のさらなる態様は、本明細書を読むことにより当業者には明らかとなろう。

【0025】

ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子(hERG)によりコードされる心臓イオンチャネルの遮断が、薬剤の発見及び開発におけるリスク因子であることはよく知られている。hERGの遮断は、心不整脈などの安全性上の問題を引き起こす可能性がある。有利なことに、式Iの化合物は低いhERG活性を有する。一実施形態では、10µM超のIC50を有する式Iの化合物が提供される。一実施形態では、20µM超のIC50を有する式Iの化合物が提供される。

30

【0026】

オフターゲット効果のリスクを最小限に抑えるために、薬物分子は特定の標的に対して選択性を有することが望ましい。式Iの化合物は、有利なことに、PARP2、PARP3、PARP5a、及びPARP6を含むPARPファミリーの他のメンバーよりもPARP1に対して選択性を有する。有利なことに、式Iの化合物はPARP2よりPARP1に対して選択性を有する。一実施形態では、PARP2よりPARP1に対して10倍の選択性を有する式Iの化合物が提供される。一実施形態では、PARP2よりPARP1に対して100倍の選択性を有する式Iの化合物が提供される。

40

【0027】

別のさらなる態様は、癌治療における補助剤として使用するための、或いは電離放射線若しくは化学療法剤による治療のため、又は免疫腫瘍学若しくは抗体-薬物複合体のような抗体に基づく治療のため、腫瘍細胞に対する効果を高めるための薬剤の調製における、式Iの化合物の使用を提供する。

【0028】

他のさらなる態様は、PARP1の阻害によって改善される疾患の治療であって、治療を必要とする対象に、治療有効量の式Iの化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含む治療、及び癌の治療であって、治療を必要とする対象に、治療有効量の式Iの化合物を、電離放射線又は化学療法剤組み合わせて、好ましくは医薬組成物の形態で

50

、同時に又は連続して投与することを含む治療を提供する。

【0029】

また別の態様では、式Iの化合物は、相同組換え（HR）依存性DNA DSB修復活性が欠損している癌の治療用薬剤の調製において、又はHR依存性DNA DSB修復活性が欠損している癌の患者の治療であって、前記患者に治療有効量の化合物を投与することを含む治療において使用され得る。

【0030】

HR依存性DNA DSB修復経路は、相同機構によってDNAの二本鎖切断（DSB）を修復し、連続したDNAヘリックスを再形成する（K. K. Khanna and S. P. Jackson, Nat. Genet. 27 (3): 247-254 (2001)）。HR依存性DNA DSB修復経路の成分としては、ATM（NM_000051）、RAD51（NM_002875）、RAD51L1（NM_002877）、RAD51C（NM_002876）、RAD51L3（NM_002878）、DMC1（NM_007068）、XRCC2（NM_005431）、XRCC3（NM_005432）、RAD52（NM_002879）、RAD54L（NM_003579）、RAD54B（NM_012415）、BRCA1（NM_007295）、BRCA2（NM_000059）、RAD50（NM_005732）、MRE11A（NM_005590）及びNBS1（NM_002485）が挙げられるが、これらに限定されない。HR依存性DNA DSB修復経路に関与する他のタンパク質としては、EMSYなどの調節因子が挙げられる（Hughes-Davies, et al., Cell, 115, pp 523-535）。HR成分はまた、Wood et al., Science, 291, 1284-1289 (2001)に記載されている。

【0031】

HR依存性DNA DSB修復を欠損する癌は、正常細胞と比較して、その経路を通じてDNA DSBを修復する能力が低下又は消失した1つ以上の癌細胞を含むか又はそれらから成り得る。すなわち、HR依存性DNA DSB修復経路の活性は、1つ以上の癌細胞において低下又は消失し得る。

【0032】

HR依存性DNA DSB修復経路の1つ以上の成分の活性は、HR依存性DNA DSB修復を欠損する癌を有する個体の1つ以上の癌細胞において消失し得る。HR依存性DNA DSB修復経路の成分は当該技術分野において十分に特徴付けられており（例えば、Wood, et al., Science, 291, 1284-1289 (2001)を参照）、上記に列挙される成分を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、癌細胞はBRCA1及び／又はBRCA2欠損表現型を有し得る。すなわち、癌細胞において、BRCA1及び／又はBRCA2活性が低下又は消失している。この表現型を有する癌細胞は、BRCA1及び／又はBRCA2が欠損している可能性がある。すなわち、BRCA1及び／又はBRCA2の発現及び／又は活性が、例えばコード核酸における変異又は多型によって、又は調節因子、例えばBRCA2調節因子をコードするEMSY遺伝子をコードする遺伝子における増幅、変異又は多型によって、癌細胞において低下又は消失し得る（Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535）。

【0034】

BRCA1及びBRCA2は、その野生型対立遺伝子がヘテロ接合キャリアの腫瘍において頻繁に失われる既知の腫瘍抑制因子である（Jasin M., Oncogene, 21 (58), 8981-93 (2002); Tutt, et al., Trends Mol Med., 8 (12), 571-6 (2002)）。BRCA1及び／又はBRCA2の変異と乳癌との関連は、当該技術分野において十分に特徴付けられている（Radice, P. J., Exp Clin Cancer Res., 21 (3 Suppl), 9-12 (2002)）。BRCA2結合因子をコードするEMSY遺伝子の増幅も、

乳癌及び卵巣癌と関連することが知られている。BRCA1及び／又はBRCA2における変異のキャリアはまた、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、消化管癌及び肺癌を含む特定の癌のリスクが高い。

【0035】

いくつかの実施形態では、個体は、BRCA1及び／若しくはBRCA2、又はその調節因子において、1つ以上の多様性（例えば、変異及び多型）についてヘテロ接合性である。BRCA1及びBRCA2における多様性の検出は当該技術分野においてよく知られており、例えば、欧州特許第699 754号明細書；欧州特許第705 903号明細書；Neuhausen, S. L. and Ostrander, E. A., Genet. Test, 1, 75-83 (1992)；Chapman, P. O. and Foulkes, W. O., Cancer Treat Res, 107, 29-59 (2002)；Janatova M., et al., Neoplasma, 50 (4), 246-505 (2003)；Jancarkova, N., Ceska Gynekol., 68 {1}, 11-6 (2003)）に記載されている。BRCA2結合因子EMSYの増幅の決定は、Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535）に記載されている。

10

【0036】

癌に関連する変異及び多型は、多様体核酸配列の存在を検出することによって核酸レベルで、又は多様体（すなわち、変異体若しくは対立遺伝子多様体）ポリペプチドの存在を検出することによってタンパク質レベルで検出し得る。

20

【0037】

定義

アルキル基及び部分は、直鎖又は分岐鎖、例えば、C₁~8アルキル、C₁~6アルキル、C₁~4アルキル又はC₅~6アルキルである。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル及びn-オクチル、例えばメチル又はn-ヘキシルである。

【0038】

フルオロアルキル基は、1個以上のH原子が1個以上のフルオロ原子で置換されているアルキル基、例えば、C₁~8フルオロアルキル、C₁~6フルオロアルキル、C₁~4フルオロアルキル又はC₅~6フルオロアルキルである。例としては、フルオロメチル（CH₂F-）、ジフルオロメチル（CHF₂-）、トリフルオロメチル（CF₃-）、2, 2, 2-トリフルオロエチル（CF₃CH₂-）、1, 1-ジフルオロエチル（CH₃CHF₂-）、2, 2-ジフルオロエチル（CHF₂CH₂-）及び2-フルオロエチル（CH₂FCCH₂-）が挙げられる。

30

【0039】

ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。一実施形態では、ハロは、フルオロ又はクロロである。

【0040】

本明細書では、別に記載のない限り、本明細書で用いられる「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題若しくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適で、妥当な利益／リスク比に見合う化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指す。

40

【0041】

本明細書において、特記されない限り、「有効量」という句は、治療すべき症状及び／又は病態を大幅に且つ良い方向に変える（例えば、良性の臨床反応を与える）のに十分である化合物又は組成物の量を意味する。医薬組成物に使用する有効成分の有効量は、担当医の知識及び専門的技術内で、治療されている特定の病態、病態の重症度、治療期間、同時療法 of 性質、使用されている特定の有効成分、使用される特定の薬学的に許容される賦形剤／担体、及び同様な因子により様々であろう。

【0042】

50

「治療する」という用語は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、そのような用語が適用される障害若しくは病態、又はそのような障害若しくは病態の1つ以上の症状を、改善する、軽減する、進行を阻害する、進行を遅延する、発現を遅延する、又は予防することを意味する。「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、すぐ上で「治療する」が定義されているように治療する行為を指す。「治療する」という用語にはまた、対象にアジュバント治療及びネオアジュバント治療を行うことが含まれる。疑義を回避するために、本明細書における「治療」への言及には、治癒的、緩和的及び予防的治療、並びにそのような治療に使用するための医薬の投与への言及が含まれる。

【0043】

式(I)の化合物は、安定な薬学的に許容される酸性塩又は塩基性塩を形成し得、そのような場合、化合物を塩として投与することが適切であり得る。酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メグルミン、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩(p-トルエンスルホン酸塩)、トリフルオロ酢酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。無毒性の生理学的に許容される塩が好ましいが、例えば、生成物の単離又は精製においては、他の塩が有用である場合もある。

【0044】

これらの塩は、慣用の手段により、例えば、生成物の遊離塩基形態を、その塩が不溶性である溶媒又は媒体中で、又は水などの溶媒中で、1当量以上の適切な酸と反応させて、溶媒を真空中で除去すること、又は凍結乾燥させること、又は好適なイオン交換樹脂で既存の塩のアニオンを別のアニオンと交換することにより形成することができる。

【0045】

式Iの化合物は2つ以上のキラル中心を有してもよく、本出願が全ての個々の立体異性体、エナンチオマー及びジアステレオ異性体、並びにこれらの混合物を包含することは理解されるべきである。したがって、式Iの化合物が、1つ又は複数の非対称炭素原子のために、光学活性若しくはラセミ形態で存在し得る限り、本出願がその定義中に前述した活性を有するこうした光学活性又はラセミ形態を全て含むことは理解されるべきである。本出願は、本明細書に定義する活性を有するこうした立体異性体を全て包含する。

【0046】

したがって、本明細書全体にわたり、式(I)の化合物に言及される場合、化合物という用語に、PARP1阻害薬である活性を阻害するジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、及びエナンチオマーが含まれることは理解されるべきである。

【0047】

式(I)の特定の化合物及びその薬学的塩は、溶媒和及び非溶媒和形態、例えば、水和形態及び無水形態で存在し得ることも理解されるべきである。本明細書に記載する化合物がそのような溶媒和形態を全て包含することは理解されるべきである。明瞭化のために、これは、化合物の遊離形態の溶媒和(例えば、水和)形態、及び化合物の塩の溶媒和(水和)形態の両方を包含する。

【0048】

本明細書に記載される式Iは、その構成原子の全ての同位体を包含することが意図される。例えば、H(又は水素)は、 ^1H 、 ^2H (D)及び ^3H (T)などの水素のあらゆる同位体形態を含み; Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C などの炭素のあらゆる同位体形態を含み

10

20

30

40

50

；Oは、 ^{16}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O などの酸素のあらゆる同位体形態を含み；Nは、 ^{13}N 、 ^{14}N 及び ^{15}N などの窒素のあらゆる同位体形態を含み；Fは、 ^{19}F 及び ^{18}F などのフッ素のあらゆる同位体形態を含む、などである。一態様では、式Iの化合物は、そこに含まれる原子の同位体を、それらが天然に存在する量に相当する量で含む。しかし、特定の例では、通常、より少ない量で存在する特定の同位体の1つ又は複数の原子を富化するのが望ましい場合もある。例えば、 ^1H は、通常99.98%を超える存在量で存在するが、一態様では、本明細書に示されるいずれかの式の化合物は、Hが存在する1つ又は複数の位置で ^2H 又は ^3H が富化され得る。別の態様では、本明細書に示されるいずれかの式の化合物が、放射性同位体、例えば、 ^3H 及び ^{14}C に富んでいる場合、化合物は、薬物及び／又は基質組織分布アッセイで有用であり得る。本出願が全てのこのような同位体形態を包含することは理解されるべきである。

10

【0049】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、通常、経口経路により、有効成分又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのような塩の溶媒和物を、薬学的に許容される剤形で含む医薬製剤の形態で投与されるであろう。治療すべき疾患及び患者に応じて、化合物は様々な用量で投与され得る。

【0050】

上記の式Iの化合物の医薬製剤は、経口投与用に、特に錠剤又はカプセルの形態で、特に結腸を標的とした薬物放出を提供することを目的とした技術を用いて調製することができる(Patel, M. M. Expert Opin. Drug Deliv. 2011, 8(10), 1247-1258)。

20

【0051】

上述の式(I)の化合物の医薬製剤は、好都合にも単位剤形で投与することができ、医薬の分野でよく知られた方法のいずれか、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)に記載されるように調製することができる。

【0052】

経口投与に好適な医薬製剤は、1つ以上の生理学的に適合した担体及び／又は賦形剤を含んでもよく、固形状であっても又は液状であってもよい。錠剤及びカプセル剤は、結合剤、充填剤、滑沢剤及び／又は界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)を用いて調製することができる。液状組成物は、懸濁剤、乳化剤及び／又は防腐剤などの従来の添加剤を含有してもよい。液状組成物は、例えば、ゼラチンでカプセル化して、単位剤形を提供することができる。固形の経口剤形としては、錠剤、ツーピースハードシェルカプセル、及び軟弾性ゼラチン(SEG)カプセルが挙げられる。このようなツーピースハードシェルカプセルは、例えば、式(I)の化合物をゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)シェルに充填することによって作製され得る。

30

【0053】

乾燥シェル製剤は、通常、約40%~60%w/w濃度のゼラチン、約20%~30%濃度の可塑剤(グリセリン、ソルビトール又はプロピレングリコールなど)及び約30%~40%濃度の水を含む。防腐剤、染料、乳白剤及び風味剤などの他の材料も含まれ得る。液状充填材には、(蜜蝋、水素化ヒマシ油又はポリエチレングリコール4000などの懸濁剤と共に)溶解、可溶化又は分散された固形薬物、又は鉱油、植物油、トリグリセリド、グリコール、ポリオール及び界面活性剤などのビヒクル又はビヒクルの組み合わせ中の液状薬物が含まれる。

40

【0054】

ヒトの治療処置における式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の好適な1日用量は、約0.0001~100mg/kg体重である。

【0055】

経口製剤が好ましく、特に、0.1mg~1000mgの範囲の用量の活性化合物を提

50

供するために当業者に知られた方法によって製剤化され得る錠剤又はカプセルが好ましい。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】実施例4フォームAの粉末X線回折を示す。

【図2】実施例4フォームAのDSCトレースを示す。

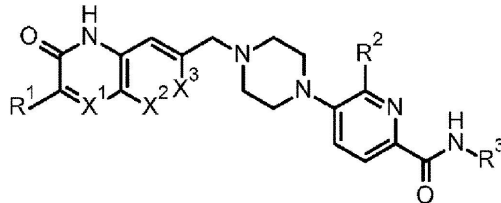
【発明を実施するための形態】

【0057】

本発明には、次の態様が含まれる。

〔1〕 式I

【化1】



(I)

〔式中、

X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、N 及び C (H) から選択され、

X^3 は、独立して、N 及び C (R^4) (ここで、 R^4 は H 又はフルオロである) から選択され、

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり、

R^2 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルから選択され、

R^3 は、H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩

(但し、

X^1 が N であるとき、 X^2 は C (H) で、 X^3 は C (R^4) であり、

X^2 が N であるとき、 X^1 は C (H) で、 X^3 は C (R^4) であり；

X^3 が N であるとき、 X^1 及び X^2 はいずれも C (H) である)。

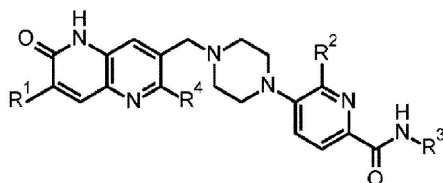
〔2〕 R^3 は $C_1 \sim 4$ である、項1に記載の化合物。

〔3〕 R^3 はメチルである、項1に記載の化合物。

〔4〕 R^1 はエチルである、項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

〔5〕 式 (Ia)

【化2】



(Ia)

〔式中、

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^2 は、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルから選択され、

R^3 は、H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^4 は、H である)

からなる、項1に記載の化合物。

〔6〕 R^2 は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又はメチルから選択される、

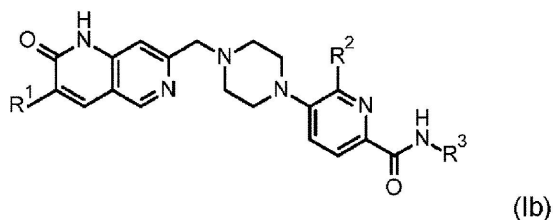
項 5 に記載の化合物。

[7] R^2 は、H 又はハロである、項 5 に記載の化合物。

[8] R^1 はエチルであり、 R^2 は H、クロロ及びフルオロから選択され、 R^3 はメチルである、項 5 に記載の化合物。

[9] 式 (I b)

【化 3】



10

(式中、

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^2 は、H 又はハロであり；

R^3 は、H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルである)

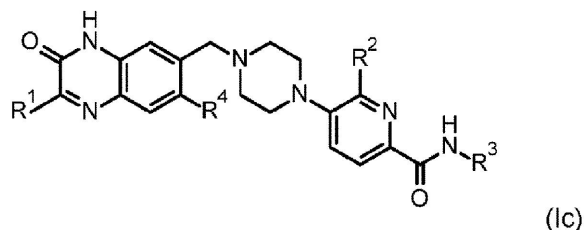
からなる、項 1 に記載の化合物。

[10] R^1 はエチルであり、 R^2 は H、クロロ及びフルオロから選択され、 R^3 はメチルである、項 9 に記載の化合物。

20

[11] 式 (I c)

【化 4】



30

(式中、

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり、

R^2 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルから選択され、

R^3 は、H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^4 は、H 又はフルオロである)

からなる、項 1 に記載の化合物。

[12] R^1 は、独立して、エチル、*n*-プロピル、トリフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、

2, 2-ジフルオロエチル、2-フルオロエチル及び 2, 2, 2-トリフルオロエチルから選択され、

40

R^2 は、独立して、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、フルオロ及びクロロから選択され、

R^3 は、H 又はメチルであり、 R^4 は、H である、

項 11 に記載の化合物。

[13] 5-[4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1, 6-ナフチルリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、5-[4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1, 6-ナフチルリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

50

6-クロロ-5-[4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1, 6-ナフチルリジン-7-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチルリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチルリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-クロロ-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチルリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

10

5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチルリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド、

6-エチル-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、

6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

20

5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-クロロ-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド、

30

6-クロロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド、

6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド、

N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド、

6-クロロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -ピリジン-2-カルボキサミド、

40

6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-

50

6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[[2-(2,2-ジフルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[[2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-フルオロ-5-[4-[[2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド、及び

6-フルオロ-N-メチル-5-(4-(3-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド

から選択される項1に記載の化合物、

又はその薬学的に許容される塩。

[14] 5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである、項1に記載の化合物、

又はその薬学的に許容される塩。

[15] 6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル] ピペラジン-1-イル] -N,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド

から選択される、項1に記載の化合物、

又はその薬学的に許容される塩。

[16] 項1~15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は不活性担体とを含む医薬組成物。

[17] 薬剤として使用するための、項1~15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[18] 癌の治療に使用するための、項1~15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[19] 前記癌は、HR依存性DNA DSB修復経路が欠損している、項18に記載の化合物。

[20] 前記癌は、正常細胞と比較して、HRによるDNA DSBを修復する能力が低下又は消失している1つ以上の癌細胞を含む、項18に記載の化合物。

[21] 前記癌細胞は、BRCA1又はBRCA2欠損表現型を有する、項18又は19に記載の化合物。

[22] 前記癌細胞は、BRCA1又はBRCA2が欠損している、項21に記載の化合物。

[23] 前記個体は、前記HR依存性DNA DSB修復経路の構成要素をコードする遺伝子の変異についてヘテロ接合性である、項19~22のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

〔24〕 前記個体は、BRCA1及び／又はBRCA2の変異についてヘテロ接合性である、項23に記載の化合物。

〔25〕 前記癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、消化管癌及び肺癌のいずれか1つの癌から選択される、項18～24のいずれか一項に記載の化合物。

〔26〕 治療有効量の項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療を必要としている患者に投与することを含む治療方法。

〔27〕 前記治療を必要としている患者は癌を有する、項26に記載の治療方法。

〔28〕 前記癌は、HR依存性DNA DSB修復経路が欠損している、項27に記載の方法。

〔29〕 前記癌は、正常細胞と比較して、HRによるDNA DSBを修復する能力が低下又は消失している1つ以上の癌細胞を含む、項27に記載の方法。

〔30〕 前記癌細胞は、BRCA1又はBRCA2欠損表現型を有する、項28又は29に記載の方法。

〔31〕 前記癌細胞は、BRCA1又はBRCA2が欠損している、項30に記載の方法。

〔32〕 前記個体は、前記HR依存性DNA DSB修復経路の構成要素をコードする遺伝子の変異についてヘテロ接合性である、項28～31のいずれか一項に記載の方法。

〔33〕 前記個体は、BRCA1及び／又はBRCA2の変異についてヘテロ接合性である、項32に記載の方法。

〔34〕 前記癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、消化管癌及び肺癌のいずれか1つの癌から選択される、項27～33のいずれか一項に記載の方法。

〔35〕 PARP1の阻害が有益である疾患及び病態の治療又は予防に使用するための、項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔36〕 前記疾患又は病態は癌である、項35に記載の化合物。

〔37〕 前記癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、消化管癌、又は肺癌のいずれか1つの癌から選択される、項36に記載の化合物。

実施例

以下の非限定的な実施例を参照しながら、本出願の化合物をさらに説明する。

〔0058〕

一般的実験条件

¹H NMRスペクトルは、特に明記しない限り、Bruker 300MHz、400MHz又は500MHz分光計を用いて27℃で測定し、化学シフトは百万分率（ppm、δ単位）で表し、溶媒の残留モノ¹Hアイソトポログを基準としている（CHCl₃：7.24ppm；CH₂Cl₂：5.32ppm；CD₃S(=O)CD₂H：2.49ppm）。結合定数は、ヘルツ（Hz）の単位で与えられる。分割パターンは見かけの多重度を表し、s（シングレット）、d（ダブレット）、t（トリプレット）、q（カルテット）、m（マルチプレット）及びbr s（ブロードシングレット）として指定される。LC-MSは、Waters SQD質量分析計を取り付けたWaters UPLC、又はShimadzu 2020質量分析計を備えたShimadzu LC-20AD LC-20XR LC-30ADを用いて行った。報告される分子イオンは、特に明記しない限り、[M+H]⁺に相当し；複数の同位体パターンがある分子（Br、Clなど）では、報告される値は、特に明記しない限り、最も低い同位体質量で得られたものである。

〔0059〕

フラッシュクロマトグラフィーは、BiotageTMからのSP1TM精製システム、ISCOからのCombiFlash（登録商標）Rf、又はThermo FisherからのGilsonシステムで、順相シリカFLASHTM（40M、25M若しくは12M）又はSNAPTMKP-Silカートリッジ（340、100、50若しくは10）、AgelaからのフラッシュカラムシリカーCSカラム、C18フラッシュカラム、又は標準フラッシュクロマトグラフィーを使用し、直相フラッシュクロマトグラフィーを使用して行った。一般に、使用した溶媒は全て、市販されている分析用のものであ

10

20

30

40

50

た。無水溶媒は、反応用に常用されているものであった。実施例で使用したフェーズセパレーターは、ISOLUTE（登録商標）フェーズセパレーターカラムである。以下のように称する中間体及び実施例は、Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs) からのACD/Name 12.01を用いて名付けた。出発材料は、商業的供給源から得たか、又は文献経路で作製した。

【0060】

粉末X線回折 (XRPD) 分析

XRPD分析は、Bruker AXS Inc (商標) (Madison, Wisconsin) から市販されているBruker D8回折計を使用して行った。XRPDスペクトルは、シリコン単結晶ウエハマウント（例えば、BrukerシリコンゼロバックグラウンドX線回折試料ホルダー）上に分析のために材料の試料（約10mg）を載せ、顕微鏡用スライドを用いて試料を薄層へと広げることによって得た。試料を毎分30回転数で回転させ（計数統計を改善するため）、1.5406オングストローム（すなわち、約1.54オングストローム）の波長を伴う40kV及び40mAで作動する銅ロングファインフォーカス管によって生じるX線を照射した。試料を、シーターシータモードで5度～40度の範囲の2シータにわたって、0.02度2シータ増分当たり1秒間曝露させた（連続スキャンモード）。操作時間は、D8で約15minであった。

【0061】

XRPD 2θ値は、妥当な範囲で、例えば、±0.2°の範囲内で変わることがあり、そのXRPD強度は、基本的に同じ結晶形で測定される場合、例えば、好ましい配向を含む種々の理由で変動し得る。XRPDの原理は、例えば、Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; 及びKlug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New Yorkなどの刊行物に記載されている。

【0062】

DSC分析

DSC分析は、標準的な方法に従って調製した試料について、TA INSTRUMENTS (登録商標) (New Castle, Delaware) から入手可能なQ SERIES (商標) Q1000 DSC熱量計を使用して実施した。試料（約2mg）をアルミニウム試料パン中に秤量し、DSCに移した。機器を窒素により50mL/minでパージし、10°C/分の動的加熱速度を使用して22°Cから300°Cの間でデータを収集した。熱データは、標準的なソフトウェア、例えば、TA INSTRUMENTS (登録商標) からのUniversal v. 4.5Aを使用して分析した。

【0063】

以下の略語を使用する：AcOH=酢酸；aq=水性；BAST=ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド；Boc₂O=二炭酸ジ-tert-ブチル；Boc=tert-ブチルオキシカルボニル；CDCl₃=重水素化クロロホルム；CD₃OD=重水素化メタノール；CH₃NO₂=ニトロメタン；DCE=1, 2-ジクロロエタン；DCM=ジクロロメタン；DEA=ジエチルアミン；DEAD=アゾジカルボン酸ジエチル；デス・マーチンペリヨージナン=1, 1, 1-トリス（アセチルオキシ）-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-（1H）-オン；DIPEA=N, N-ジイソプロピルエチルアミン；DMAP=2, 6-ジメチルアミノピリジン；DMF=N, N-ジメチルホルムアミド；DMSO=ジメチルスルホキシド；DMSO-d₆=重水素化ジメチルスルホキシド；DPPA=ジフェニルホスホロアジデート；dppf=1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン；DIAD=（E）-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ジイソプロピル；DSC=示差走査熱量測定；DTAD=（E）-ジアゼ

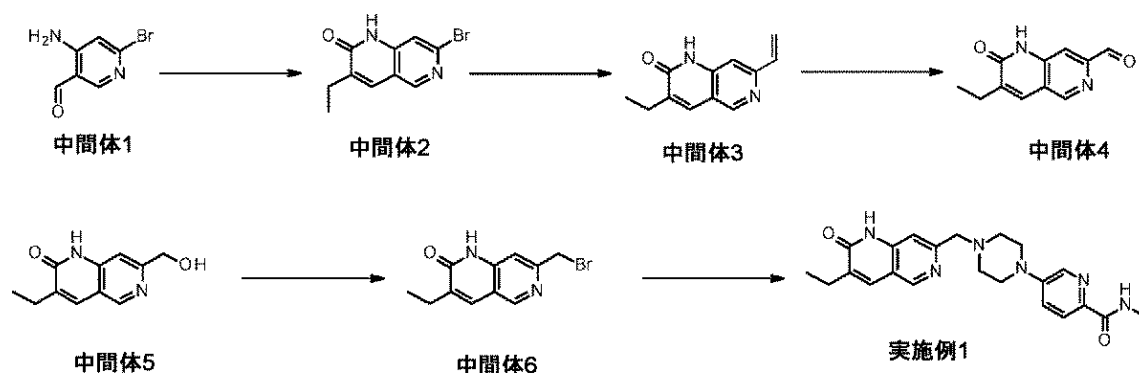
ン-1, 2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル; ee=エナンチオマー過剰率; eq.=当量; ESI=エレクトロスプレーイオン化; Et₂O=ジエチルエーテル EtOAc 又は EA=酢酸エチル; EtOH=エタノール; FA=ギ酸; グラブス触媒 (1, 3-ジメシチルイミダゾリン-2-イリデン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウムジクロリド; h=時間; HATU=(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3-オキシド-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニル) メタンイミニウムヘキサフルオロホスファート; HCl=塩酸; H₂O₂=過酸化水素; HP=高压; IPA=イソプロピルアルコール; LC=液体クロマトグラフィー; LiClO₄=リチウムペルクロラート; mmol=ミリモル; MCPBA=メタクロロ過安息香酸; MeOH=メタノール; min=分; MeCN又はCH₃CN=アセトニトリル; MeNO₂=ニトロメタン; MS=質量分析; NMP=N-メチル-2-ピロリドン; NMR=核磁気共鳴; Pd/C=パラジウム/炭素; Pd₂dba₃=トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0); PdCl₂(dppf)=1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド; PE=石油エーテル; PPh₃=トリフェニルホスフィン; rt=室温; Rt又はRT=保持時間; Ruphos Pd G3=(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩; sat=飽和; SFC=超臨界流体クロマトグラフィー; T3P=2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド; TBTU=2-(1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-イル-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボラート; TFA=トリフルオロ酢酸; THF=テトラヒドロフラン; TLC=薄層クロマトグラフィー; TMS=トリメチルシリル; キサントホス=4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン; CBr₄=四臭化炭素; HCl=塩酸; HBr=臭化水素酸;

Cs₂CO₃=炭酸セシウム; MgSO₄=硫酸マグネシウム; NaHCO₃=重炭酸ナトリウム; DDQ=2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン; SOCl₂=塩化チオニル; DIBAL-H=水素化ジイソブチルアルミニウム; NH₄HCO₃=重炭酸アンモニウム; BINAP=2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル。

【0064】

出発材料及び中間体の合成

【化2】



【0065】

中間体2: 7-ブロモ-3-エチル-1H-1, 6-ナフチリジン-2-オン

ブチリルクロリド (0.143 mL、1.37 mmol) を、0℃で、4-アミノ-6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド (中間体1 250 mg、1.24 mmol)、DIPEA (1.086 mL、6.22 mmol) 及び DMAP (30.4 mg、0.25 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 攪拌溶液に添加した。得られた溶液を rt で 4 h 間攪拌した。2 eq を超えるブチリルクロリドを添加し、反応をさらに 24 h 間継続し

た。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。1.5 mLのMeOHを添加し、固形物（生成物）を濾過し、1 mLのMeOHで洗浄して、7-ブロモ-3-エチル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン（中間体2、167 mg、53.1%）を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.17 (3H, t), 2.45–2.50 (2H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 7.35 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.09 (1H, br s); m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=252$

【0066】

中間体3：3-エチル-7-ビニル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (37.6 mg、0.05 mmol) を、1,4-ジオキサン (4 mL) / 水 (1.333 mL) 中に7-ブロモ-3-エチル-1,6-ナフチリジン-2-オン（中間体2、130 mg、0.51 mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボラン (0.105 mL、0.62 mmol) 及び K_2CO_3 (213 mg、1.54 mmol) を混合し攪拌した攪拌混合物に加え、得られた混合物を90℃で1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。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から20% MeOH (DCM中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、3-エチル-7-ビニル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン（中間体3、93 mg、90%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.18 (3H, t), 2.53 (2H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 5.49 (1H, dd), 6.27 (1H, dd), 6.84 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.00 (1H, br s); m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=201$

【0067】

中間体4：3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチリジン-7-カルバルデヒド
3-エチル-7-ビニル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン（中間体3、30 mg、0.15 mmol）、2,6-ルチジン (0.035 mL、0.30 mmol) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (128 mg、0.60 mmol) のTHF (1 mL) / 水 (0.200 mL) 溶液に、 H_2O 中の四酸化オスミウム (0.024 mL、3.00 μmol) を加え、rtで終夜攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から15% MeOH (DCM中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチリジン-7-カルボアルデヒド（中間体4、24.00 mg、79%）を淡黄色泡状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.20 (3H, t), 2.55–2.62 (2H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 7.73 (1H, s), 7.95 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.32 (1H, br s); m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=203$

【0068】

中間体5：3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン

水素化ホウ素ナトリウム (61.4 mg、1.62 mmol) を、3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチリジン-7-カルバルデヒド（中間体4、82 mg、0.41 mmol）のメタノール (2 mL) 攪拌溶液に0℃でゆっくり添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。メタノールを真空下で除去し、得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から35% MeOH (DCM中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン（中間体5、68.0 mg、82%）を淡黄色固体として得た。

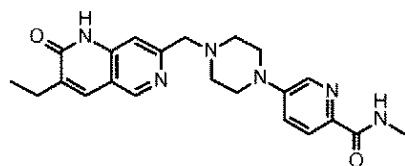
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, t), 2.52–2.55 (2H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 4.59 (2H, br s), 5.52 (1H, br s), 7.33 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.71 (1H, s), 12.01 (1H, br s; m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=205$ [0069])

中間体6: 7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン CBr₄ (928 mg、2.80 mmol) を、3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン (中間体5、381 mg、1.87 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (734 mg、2.80 mmol) のCH₂Cl₂ (18.656 mL) 攪拌溶液に0℃で添加し、得られた溶液を0℃で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から15% MeOH (DCM中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン (中間体6、386 mg、77%) を白色固体として得た (トリフェニルホスフィンオキシド含有、分離困難)。この化合物を、さらに精製することなく次の工程に供した。

m/z (ES^+), [M] $^+=267$

[0070]

実施例1: 5-[4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド [化3]



DIPEA (0.059 mL、0.34 mmol) を、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン (中間体6、30 mg、0.11 mmol) 及びN-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体13、42.8 mg、0.15 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 攪拌溶液に、20℃で添加した。得られた溶液を70℃で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた粗物質を逆相クロマトグラフィー (RediSep Rf Gold (登録商標) C18、0から90%アセトニトリル (水中)、添加剤として0.1% NH₄OH) によりさらに精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、5-[4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (実施例1、23.60 mg、51.7%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, br t), 2.54 (2H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 2.67 (4H, br s), 2.79 (3H, br d), 3.38 (4H, br s), 3.75 (2H, br s), 7.34 (1H, s), 7.42 (1H, br dd), 7.77–7.88 (2H, m), 8.29 (1H, br d), 8.40 (1H, br d), 8.75 (1H, s), 11.60–12.11 (1H, m); m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=407$

[0071]

実施例2: 5-[4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

10

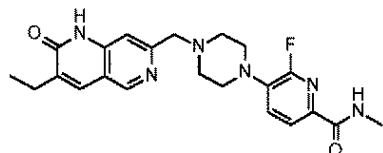
20

30

40

50

【化 4】



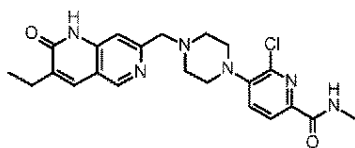
DIPEA (0.082 mL、0.47 mmol) を、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン (中間体 6、25 mg、0.09 mmol) 及び 6-フルオロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、HCl (中間体 23、28.3 mg、0.10 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 攪拌溶液に 20℃ で加えた。得られた溶液を 70℃ で 2 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配 0 から 20% MeOH (DCM 中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、5-[(4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチルリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 2、17.00 mg、42.8%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 2.52-2.55 (2H, m, 溶媒 DMSO ピークとオーバーラップ), 2.64 (4H, br s), 2.77 (3H, d), 3.20 (4H, br s), 3.70 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, d), 8.31-8.49 (1H, m), 8.73 (1H, s), 11.93 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 425

【0072】

実施例 3: 6-クロロ-5-[(4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチルリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

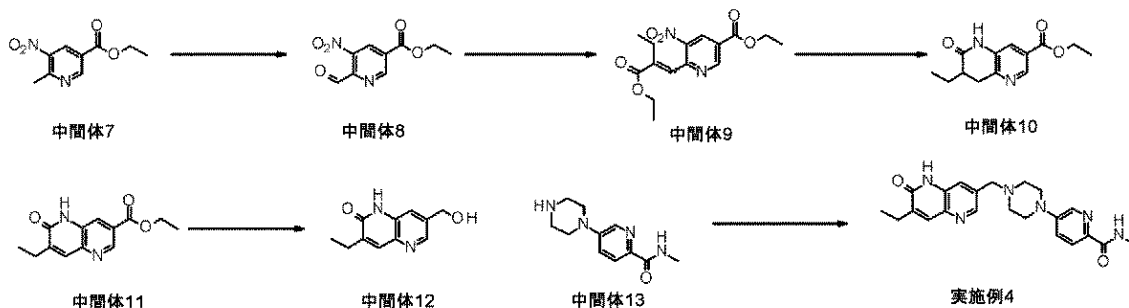
【化 5】



DIPEA (0.082 mL、0.47 mmol) を、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,6-ナフチリジン-2-オン (中間体 6、25 mg、0.09 mmol) 及び 6-クロロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2 HCl (中間体 47、33.7 mg、0.10 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 攪拌溶液に 20℃ で加えた。得られた溶液を 70℃ で 2 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配 0 から 20% MeOH (DCM 中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、6-クロロ-5-[(4-[(3-エチル-2-オキソ-1H-1,6-ナフチルリジン-7-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 3、19.20 mg、46.5%) を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 2.53 (2H, m, 溶媒 DMSO ピークとオーバーラップ), 2.66 (4H, br s), 2.80 (3H, d), 3.15 (4H, br s), 3.72 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.43 (1H, br d), 8.74 (1H, s), 11.93 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 441.

【化6】



10

【0073】

中間体8：6-ホルミル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル

1, 4-ジオキサン (50 mL) 中に6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (中間体7、10 g、47.58 mmol) 及び二酸化セレン (7.92 g、71.36 mmol) を混合した混合物を110℃で20 h間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、celiteのパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせて濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から70%酢酸エチル (ヘキサン中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、6-ホルミル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (中間体8、9.70 g、91%) を褐色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 1.48 (3H, t), 4.54 (2H, q), 8.81 (1H, d), 9.51 (1H, d), 10.32 (1H, s); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 224.

20

【0074】

中間体9：6-[(E)-2-エトキシカルボニルブター-1-エニル]-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (E/Z異性体混合物)

水素化ナトリウム (9.63 g、240.89 mmol) (鉱油中60%) の無水THF (100 mL) 攪拌溶液に、2-(ジエトキシホスホリル)ブタン酸エチル (60.8 g、240.89 mmol) を、添加漏斗を用いて0℃で滴下して、灰色の混合物を得た。得られた混合物を0℃で10 min間攪拌し、10分間かけて室温まで加温し、40℃で5分間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、次いで、この冷却した反応混合物に、6-ホルミル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (中間体8、22.5 g、100.37 mmol) を100 mLのTHFに溶解した溶液をゆっくり添加した。混合物をsat. NH₄Cl溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から50%酢酸エチル (ヘキサン中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、6-[(E)-2-エトキシカルボニルブター-1-エニル]-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (中間体9、24.30 g、75%) を黄色油状物 (E/Z異性体の1:1及び混合物) として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 1.13 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.45 (6H, q), 2.57 (2H, qd), 2.66 (2H, q), 4.11-4.24 (2H, m), 4.32 (2H, q), 4.45-4.56 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.86 (2H, dd), 9.26 (1H, d), 9.43 (1H, d); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 322

30

40

【0075】

中間体10：7-エチル-6-オキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

エタノール (30 mL) 中に6-[(E)-2-エトキシカルボニルブター-1-エニル]-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (E/Z異性体の1:1混合物) (中

50

間体 9、3.75 g、11.63 mmol)、Pd/C (1.857 g、1.75 mmol) (10%) を混合した混合物を脱気し、H₂ (バルーン) で満たし、反応物を H₂ 雰囲気下、室温で終夜攪拌した。混合物を celite 床に通して濾過し、celite 床をエタノールで洗浄した。濃縮後、得られた残渣に 4 M HCl (ジオキサン中) (15 mL) を加え、混合物を室温で 30 min 間攪拌した。混合物をエーテルで希釈し、固形物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、7-エチル-6-オキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (中間体 10、2.260 g、78%) を白色固体として得た。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.94 (3H, t), 1.33 (3H, t), 1.41-1.51 (1H, m), 1.69-1.81 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.94 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 4.35 (2H, t), 7.67 (1H, d), 8.61 (1H, d), 10.32 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 249.

【0076】

中間体 11: 7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

7-エチル-6-オキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (中間体 10, 2.26 g, 9.10 mmol) を 1, 4-ジオキサン (40 mL) に溶解し、DDQ (2.273 g, 10.01 mmol) を加え、混合物を還流下で 3 h 間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、sat. NaHCO₃ 溶液を加え、残渣を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、水、続いて 10 mL のジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体を真空下で乾燥させて、エチル 7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (中間体 11、1.738 g、78%) を淡褐色固体として得た。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.14-1.28 (3H, m), 1.35 (3H, t), 2.58 (2H, q), 4.38 (2H, q), 7.83 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.90 (1H, s), 12.05 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 247.

【0077】

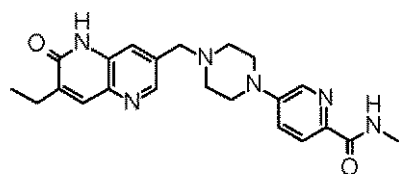
中間体 12: 3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 5-ナフチリジン-2-オン

THF (29.2 mL、58.47 mmol) 中 2 M の水素化アルミニウムリチウムを、テトラヒドロフラン (150 mL) 中の 7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (中間体 11、7.2 g、29.24 mmol) に、窒素下 45 分間にわたって、0°C で滴下した。得られた混合物を 0°C で 1.5 時間攪拌した。1 M aq HCl (29 mL) を滴下して反応混合物の反応を停止させた。反応混合物を濃縮し、固体を水 (約 150 mL) 及び 1 M HCl 溶液 29 mL で希釈して、黄色懸濁液を得た。固体を濾過によって収集し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、粗生成物を黄色固体 (何らかの無機塩によって汚染された) として得た。この固体をメタノール及び DCM (2:1) の混合物 (400 mL) に懸濁し、加熱還流した。固体を濾別した。この固体をメタノール/DCM 混合物に再懸濁し、この手順を 5 回繰り返して、この混合物から大部分の生成物を得た。次いで、合わせた濾液を約 100 mL まで濃縮し、固体を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 5-ナフチリジン-2-オン (中間体 12、4.35 g、72.8%) を黄色固体として得た。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 2.52-2.56 (2H, m), 4.61 (2H, d), 5.44 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.37 (1H, s), 11.87 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 205.3

【0078】

実施例 4: 5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチルリジン-3

－イル) メチル] ピペラジン－１－イル] －N－メチル－ピリジン－２－カルボキサミド
【化 7】

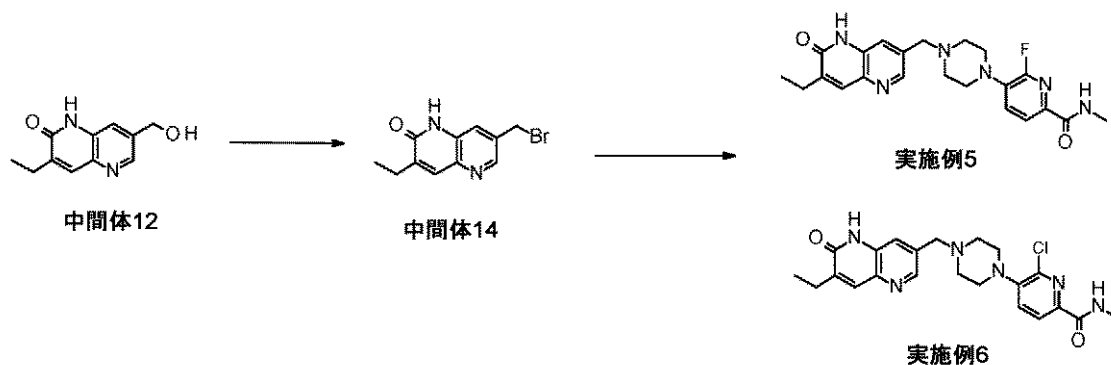


塩化チオニル (6.41 mL、88.14 mmol) を、3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 12、3 g、14.69 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.114 mL、1.47 mmol) の CH₂Cl₂ (60 mL) 懸濁液に 0℃ で滴下し、得られた溶液を室温で 6 時間撹拌した。この混合物を濃縮乾固して、粗 7-(クロロメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 17) を得た。

【0079】

DIPEA (12.83 mL、73.45 mmol) を、20℃ で、7-(クロロメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 17、上記からの粗製物)、ヨウ化カリウム (0.488 g、2.94 mmol) 及び N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体 13、4.31 g、14.69 mmol) のアセトニトリル (50.00 mL) 撹拌溶液に添加した。得られた溶液を 80℃ で 2 時間撹拌した。真空下で溶媒を除去した。粗製物質を水で希釈し、aq. NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配 0 から 15% MeOH (DCM 中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、5-[(4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 4、3.93 g、65.8%) をオフホワイト色の部分的に結晶化した固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.53-2.59 (6H, m), 2.79 (3H, d), 3.33-3.39 (4H, m), 3.66 (2H, s), 7.39 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.36-8.40 (1H, m), 8.41 (1H, d), 11.85 (1H, s); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 406.

【化 8】



【0080】

中間体 14: 7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン
CBr₄ (219 mg、0.66 mmol) を、3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 12、90 mg、0.44 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (173 mg、0.66 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL)

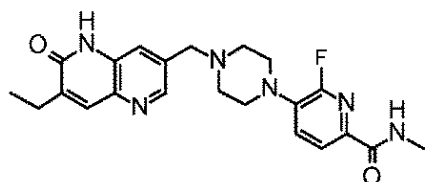
L) 攪拌溶液に 0℃で添加した。得られた溶液を 0℃で 2 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配 0 から 15% MeOH (DCM 中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 14、84 mg、71.4%) を得た (トリフェニルホスフィンオキドを含有、分離困難)。この化合物を、さらに精製することなく次の工程に供した。

m/z (ES⁺) [M]⁺ = 267

【0081】

実施例 5: 5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化 9】

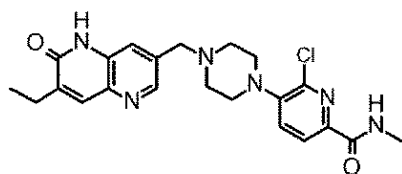


DIPEA (0.082 mL、0.47 mmol) を、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 14、25 mg、0.09 mmol) 及び 6-フルオロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2 HCl (中間体 23、32.0 mg、0.10 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 攪拌溶液に 20℃で加えた。得られた溶液を 70℃で 2 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配 0 から 20% MeOH (DCM 中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 5、13.00 mg、33%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.55 (2H, m, 溶媒 DMSO ピークとオーバーラップ), 2.58 (4H, br d), 2.77 (3H, d), 3.19 (4H, br s), 3.67 (2H, s), 7.57 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, d), 8.32-8.49 (2H, m), 11.85 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 425.

【0082】

実施例 6: 6-クロロ-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化 10】

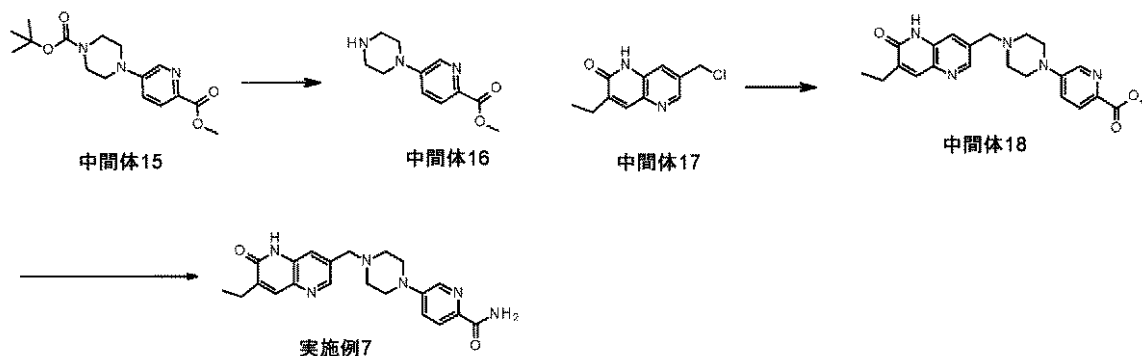


DIPEA (0.082 mL、0.47 mmol) を、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン (中間体 14、25 mg、0.09 mmol) 及び 6-クロロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド (中間体 48、26.2 mg、0.10 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 攪拌溶液に 20℃で加えた。得られた溶液を 70℃で 2 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去

した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から20% MeOH (DCM中)により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮して、6-クロロ-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(実施例6、19.80mg、48.0%)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 1.19 (3H, t), 2.55 (2H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 2.58-2.65 (4H, m), 2.79 (3H, d), 3.13 (4H, br s), 3.68 (2H, s), 7.63 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, d), 8.34-8.50 (2H, m), 11.85 (1H, s); m/z (ES $^+$) $[M+H]^+ = 441$.

10

【化11】



20

【0083】

中間体16: 5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-カルボン酸メチル

ジオキサン(4.67mL、18.67mmol)中のHClを、4-(6-メトキシカルボニル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体15、600mg、1.87mmol)のMeOH(1mL)攪拌溶液に添加し、得られた溶液をrtで18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-カルボン酸メチル、2HCl(中間体16、543mg、99%)を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 3.20 (4H, br s), 3.71 (4H, br s), 3.85 (3H, s), 7.58 (1H, br d), 7.99 (1H, br d), 8.43 (1H, br s), 9.73 (2H, br), 11.29-11.75 (1H, br); m/z (ES $^+$) $[M+H]^+ = 222$

【0084】

中間体18: 5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル

DIPEA(944μL、5.40mmol)を、7-(クロロメチル)-3-エチル-1H-1,5-ナフチルリジン-2-オン、HCl(中間体17、200mg、0.77mmol)、ヨウ化ナトリウム(11.57mg、0.08mmol)及び5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-カルボン酸メチル、2HCl(中間体16、250mg、0.85mmol)のアセトニトリル(6774μL)攪拌溶液に20℃で加えた。得られた溶液を80℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、0.4mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液及び1.5mLのアセトニトリルを添加し、反応物を10min間攪拌した。固体を濾別し、2mLの水、続いて1mLのアセトニトリルで洗浄して、5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル(中間体18、158mg、50.2%)をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 1.19 (3H, br t), 2.54-2.61 (6H, m), 3.40 (4H, br s), 3.66 (2H, s), 3.81 (3H, s), 7.35 (1H, br d)

40

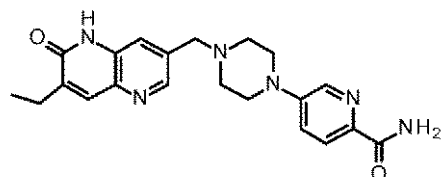
50

), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.88 (1H, br d), 8.28–8.47 (2H, m), 12.03 (1H, br); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 408

【0085】

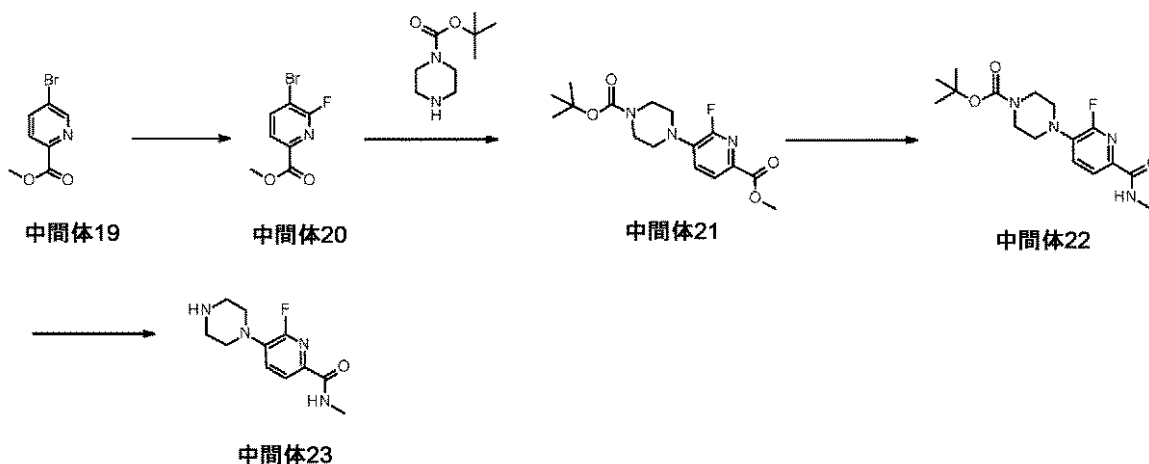
実施例7：5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化12】



メタノール (4 mL、28.00 mmol) 中のアンモニアを、5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル (中間体18、60 mg、0.15 mmol) に添加し、得られた溶液を50℃で24 h間加熱した (密閉チューブ)。反応物を室温に冷却し、固体を濾別し、2 mL のメタノールで洗浄して、5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例7、88 mg、90%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.56 (6H, m, 溶媒DMSOピークとオーバーラップ), 3.35 (4H, br d), 3.66 (2H, s), 7.30 (1H, br s), 7.40 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.76 (2H, s), 7.85 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.41 (1H, d), 11.61–11.98 (1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 393.

【化13】



【0086】

中間体20：5-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチル

オーブンで乾燥したフラスコに、アセトニトリル (60 mL) 中の5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル (中間体19、6 g、27.77 mmol) を入れた。フッ化銀 (II) (14.18 g、97.21 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濾紙に通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮して、淡褐色固体を得た。残渣をDCM及びsat. NH₄Cl溶液の混合物中に懸濁させ、白色懸濁液を濾過した。有機層を分離し、水層をDCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を

Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から25% EtOAc（ヘキサン中）により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、5-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチル（中間体20、5.98 g 収率90%）を得た。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）4.01（3H, s）, 7.93（1H, d）, 8.15（1H, t）; m/z（ES⁺）[M]⁺=234.

【0087】

中間体21：4-（2-フルオロ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

1, 4ジオキサン（200 mL）中にピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（13.11 g、70.41 mmol）、5-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチル（中間体20、10.985 g、46.94 mmol）、Ruphos Pd-G3（2.5 g、2.99 mmol）及びCs₂CO₃（38 g、116.63 mmol）を混合した混合物を、N₂下、80℃で終夜撹拌した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、層を分離した。水層をDCM（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から100% EtOAc（ヘキサン中）により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-（2-フルオロ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体21、14.00 g、88%）を黄色固体として得た；¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）1.51（9H, s）, 3.16-3.32（4H, m）, 3.58-3.72（4H, m）, 3.98（3H, s）, 7.29-7.34（1H, m）, 8.00（1H, d）; m/z（ES⁺）[M+H]⁺=340.

【0088】

中間体22：4-〔2-フルオロ-6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

メチルアミン（120 mL、36.80 mmol、エタノール中33 wt%）中の4-（2-フルオロ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体21、12.49 g、36.80 mmol）をrtで24時間撹拌した。（密閉チューブ）。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCMに溶解し、シリカゲル床に通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、真空下で乾燥させて、4-〔2-フルオロ-6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体22、12.45 g、100%）を黄色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）1.42（9H, s）, 2.77（3H, d）, 3.04-3.16（4H, m）, 3.43-3.56（4H, m）, 7.59（1H, dd）, 7.80-7.93（1H, m）, 8.41（1H, q）; m/z（ES⁺）[M+H]⁺=340.

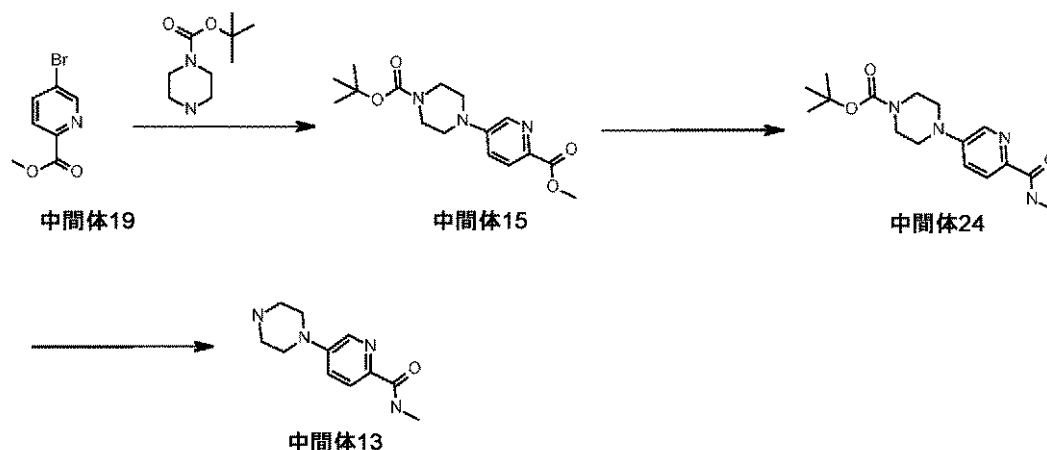
【0089】

中間体23：6-フルオロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド

HCl（ジオキサン中4 M、100 mL、400.00 mmol）を、4-〔2-フルオロ-6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体22、12.5 g、36.94 mmol）の1, 4-ジオキサン（50 mL）溶液に0℃で添加した。反応物を5時間撹拌し、その間に温度を室温に温めて黄色懸濁液を得た。懸濁液をエーテルで希釈し、固体を濾別し、エーテルで洗浄した。この固体を真空下で乾燥させて、6-フルオロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2 HCl（中間体23、11.42 g、99%）を淡黄色固体として得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 2.8（d, J=4.6 Hz, 3H）3.3（br s, 4H）3.4（br d, J=4.4 Hz, 4H）7.6-

7.7 (m, 1H) 7.9 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 8.4 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H) 9.0–9.3 (m, 2H); m/z (ES^+) $[M+H]^+=239$
 【化14】



10

【0090】

中間体15：4-（6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

Ruphos Pd G3 (4.07 g、4.86 mmol) を、1,4-ジオキサン (200 mL) 中に5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル (中間体19、30 g、138.87 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (27.2 g、145.81 mmol)、 Cs_2CO_3 (90 g、277.73 mmol) を混合し脱気した混合物に添加し、この混合物を N_2 雰囲気下、110℃で6時間撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (150 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。この濾液に、3-（ジエチレントリアミノ）プロピル官能化シリカゲル (12 g、1.3 mmol/g 負荷) を添加し、混合物をrtで1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を約100 mLに濃縮した。結晶性黄色固体を濾別し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、4-（6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体15、26.3 g、82 mmol、59.1%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 1.50 (9H, s), 3.31–3.42 (4H, m), 3.56–3.68 (4H, m), 3.98 (3H, s), 8.04 (1H, d), 8.37 (1H, d); m/z (ES^+) $[M+H]^+=322$.

20

30

【0091】

中間体24：4-〔6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

メチルアミン (100 mL、1155.26 mmol、水中40%) を、4-（6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体15、36 g、112.02 mmol) のMeOH (100 mL) 溶液に添加し、反応物を室温で4時間撹拌して、白色懸濁液を得た。この混合物を濃縮し、残渣をsat. NH_4Cl 溶液及びDCMの間で分配し、層を分離した。水層をDCMで抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-〔6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体24、35.9 g、100%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 1.49 (9H, s), 3.02 (3H, d), 3.26–3.35 (4H, m), 3.58–3.67 (4H, m), 7.23 (1H, dd), 7.81 (1H, br d), 8.07 (1H, d), 8.16 (1H, d); m/z (ES^+) $[M+H]^+=321$.

40

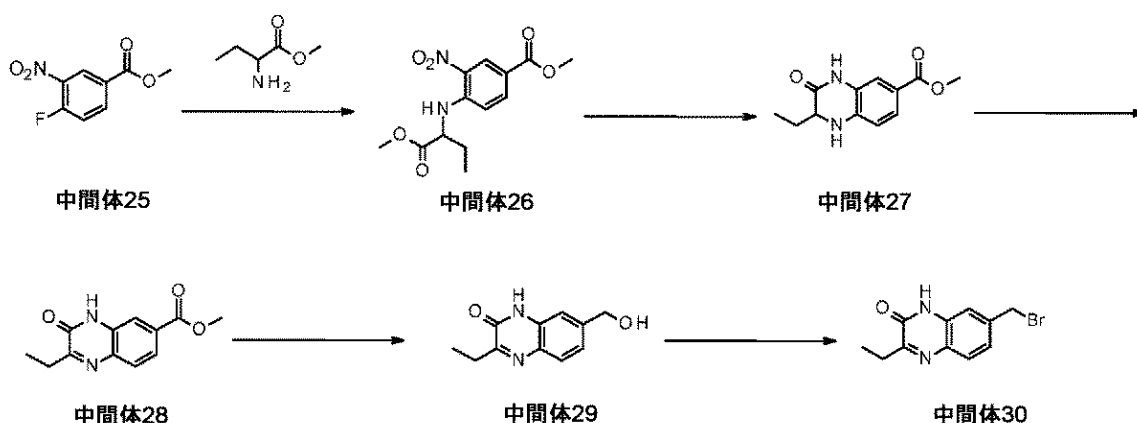
【0092】

50

中間体 13：カルボン酸 N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド

HCl (ジオキサン中 4M、150mL、600.00mmol) を、4-[6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 24、35.9g、112.05mmol) の MeOH (50mL) 懸濁液に添加し、得られた橙色の懸濁液を rt で 4 時間攪拌した。約 80mL の溶媒を減圧下で除去し、混合物をエーテル及びヘキサン (200mL、1/1) で希釈した。固体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、乾燥し、真空下で乾燥して、N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl 塩 (中間体 13、37.0g、100%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.79 (3H, d), 3.22 (4H, br s), 3.53-3.67 (4H, m), 7.51 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.50 (1H, br s), 9.19-9.49 (2H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 221

【化 15】



【0093】

中間体 26：4-(1-メトキシカルボニルプロピルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル

炭酸水素ナトリウム (27.0g、321.39mmol) を、THF (100mL) 中に 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体 25、16g、80.35mmol) 及び 2-アミノブタン酸メチル、HCl (14.81g、96.42mmol) を混合し攪拌した混合物に少しずつ添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応物に水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和 aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄し、有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮乾固して、4-(1-メトキシカルボニルプロピルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体 26、22.86g、96%) を鮮黄色固体として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 0.91 (3H, t), 1.75-2.12 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.63-4.82 (1H, m), 7.15 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 8.52-8.76 (2H, m).

【0094】

中間体 27：2-エチル-3-オキソ-2,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-6-カルボン酸メチル

Pd/C (4.15g、3.90mmol) を、4-(1-メトキシカルボニルプロピルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体 26、23.1g、77.97mmol) の MeOH (300mL) 攪拌溶液に少しずつ加え、得られたスラリーを H₂ 雰囲気下、室温で 30h 間攪拌した。真空下でメタノールを除去し、150mL の DMF を添加し、混合物を 10min 間攪拌した。パラジウム触媒を celite で濾別し、50mL の DMF で洗浄した (物質は、MeOH/DCM/EtOAc のような有機溶媒における

溶解度が非常に低い)。濾液をGenevacで濃縮して、2-エチル-3-オキソ-2, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-6-カルボン酸メチル(中間体27、15.80g、87%)を灰色固体として得た。物質をNMRによって分析し、精製せずに次の工程に供した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 0.91(3H, t), 1.63-1.73(2H, m), 3.75(3H, s), 3.90(1H, td), 6.71(1H, d), 6.84(1H, s), 7.33(1H, d), 7.41(1H, dd), 10.39(1H, s); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 235.

【0095】

中間体28: 2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-カルボン酸メチル DDQ(15.87g、69.92mmol)を、2-エチル-3-オキソ-2, 4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-6-カルボン酸メチル(中間体27、15.6g、66.59mmol)の1, 4-ジオキサン(150mL)懸濁液に添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。この混合物を飽和aqNaHCO₃溶液(約500mL)にゆっくり添加し、室温で20min間攪拌した。沈殿物を濾過し、水(100mL)で洗浄し、乾燥して、2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-カルボン酸メチル(中間体28、11.40g、73.7%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.23(3H, t), 2.83(2H, q), 3.89(3H, s), 7.73-7.86(2H, m), 7.89(1H, d), 12.45(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 233.

【0096】

中間体29: 3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-キノキサリン-2-オン 水素化アルミニウムリチウム、THF中2M(49.1mL、98.17mmol)を、テトラヒドロフラン(350mL)中の2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-カルボン酸メチル(中間体28、11.4g、49.09mmol)のスラリーに、窒素雰囲気下、0℃で50分間にわたって滴下した。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を0℃で1M aqHCl(300mL)にゆっくり注いだ。反応混合物を酢酸エチル(約300mL×2)で抽出し、続いてDCM/メタノール(5:1)(150mL×3)で抽出した。合わせた有機層を300mLに濃縮し、エーテル(200mL)で希釈して懸濁液を得た。固体を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-キノキサリン-2-オン(中間体29、8.00g、80%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.22(3H, t), 2.80(2H, q), 4.59(2H, s), 5.19-5.61(1H, m), 7.19(1H, dd), 7.28(1H, s), 7.66(1H, d), 12.28(1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 205.

【0097】

中間体30: 7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-キノキサリン-2-オン 臭化水素(60mL、水中48重量%)を3-エチル-7-(ヒドロキシメチル)-1H-キノキサリン-2-オン(中間体29、7.8g、38.19mmol)に添加し(透明な褐色溶液を生じる)、混合物を80℃で8時間攪拌し、反応混合物を室温に冷却し、氷水150mLに注ぎ、オフホワイト色の沈殿物を得た。固体を真空下で濾過し、水、続いてジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-キノキサリン-2-オンをベージュ色の固体(中間体30、11.10g、84%)として純度80%で得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.20(3H, t), 2.79(2H, q), 4.79(2H, s), 7.27-7.38(2H, m), 7.69(1H, d), 12.34(1H, br s); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 267.0.

10

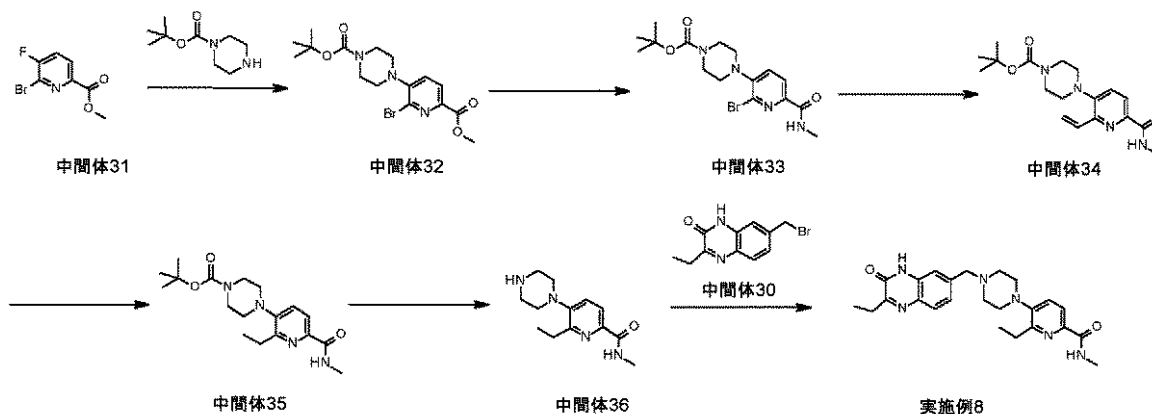
20

30

40

50

【化 16】



【0098】

中間体32：4-（2-ブロモ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DMF（20mL）中にピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体31、2.57g、13.80mmol）、6-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチル（1.9g、8.12mmol）及び炭酸カリウム（1.459g、10.55mmol）を混合した混合物を110℃で5時間攪拌し、LCMSは完全な変換を示した。混合物をrtに冷却し、DCM及び水で希釈し、層を分離した。水層をDCMで2回抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から50%EtOAc（ヘキサン中）により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-（2-ブロモ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体32、2.200g、67.7%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（500MHz，クロロホルム-d）1.50（9H，s），3.05-3.20（4H，m），3.58-3.72（4H，m），3.98（3H，s），7.31（1H，d），8.06（1H，d）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=400。

【0099】

中間体33：4-〔2-ブロモ-6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

密閉圧力容器に、4-（2-ブロモ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体32、2.2g、5.50mmol）及びメチルアミン（22mL、176.72mmol）（エタノール中33wt%）を投入し、混合物を60℃で2時間加熱し、LCMSは完全な変換を示した。混合物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から80%EtOAc（ヘキサン中）により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-〔2-ブロモ-6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体33、2.200g、100%）を白色固体として得た。¹H NMR（500MHz，クロロホルム-d）1.50（9H，s），3.02（3H，d），3.05-3.14（4H，m），3.56-3.74（4H，m），7.36（1H，d），7.68（1H，br d），8.11（1H，d）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=399。

【0100】

中間体34：4-〔6-（メチルカルバモイル）-2-ビニル-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

1，4-ジオキサン（5mL）中に4-〔2-ブロモ-6-（メチルカルバモイル）-3-ピリジル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体33、200mg、0.50mmol）、トリブチル（ビニル）スタンナン（0.161mL、0.55m

mol) 及び第2世代XPhos Pdサイクル(19.71mg、0.03mmol)を混合した混合物を、N₂下、100℃で2.5時間攪拌し、LCMSは完全な変換を示した。この混合物をDCMで希釈し、sat. NH₄Clで洗浄し、有機層を乾燥させ(無水Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から80%EtOAc(ヘキサン中)により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-[6-(メチルカルバモイル)-2-ビニル-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体34、174mg、100%)を白色固体として得た。 m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 347

【0101】

中間体35: 4-[2-エチル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

Pd/C(53.5mg、0.05mmol)(乾燥基準10wt%、湿潤負荷)を、4-[6-(メチルカルバモイル)-2-ビニル-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体34、174mg、0.50mmol)のMeOH(6mL)溶液に添加した。フラスコを脱気し、H₂(バルーン)で再び満たした。混合物をrtで終夜攪拌した。LCMSは、反応が完了していないことを示した。さらなるPd/C(53.5mg、0.05mmol)を添加し、得られた混合物を、H₂雰囲気下、rtで5時間攪拌した。混合物をceliteのパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固して、4-[2-エチル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体35、172mg、98%)を無色残渣として得た。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) 1.37(3H, t), 1.51(9H, s), 2.82-2.95(6H, m), 3.05(3H, d), 3.57-3.73(4H, m), 7.39(1H, d), 7.93-8.13(2H, m); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 348

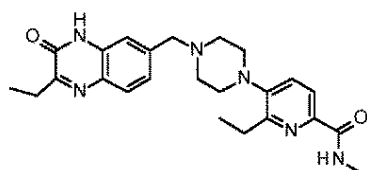
【0102】

中間体36: 6-エチル-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド

HCl(ジオキサン中4M、8mL、32.00mmol)中に4-[2-エチル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体35、172mg、0.49mmol)を混合した混合物を室温rtで1時間攪拌して白色懸濁液を得た。混合物をエーテルで希釈し、固体を濾別し、真空下で乾燥して、6-エチル-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl(中間体36、159mg、100%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.31(3H, t), 2.74-2.86(5H, m), 3.00-3.14(4H, m), 3.24(4H, br s), 7.57(1H, d), 7.82(1H, d), 8.43(1H, br d), 9.20(2H, br s); m/z (ES⁺) [m+H]⁺ = 249。

【0103】

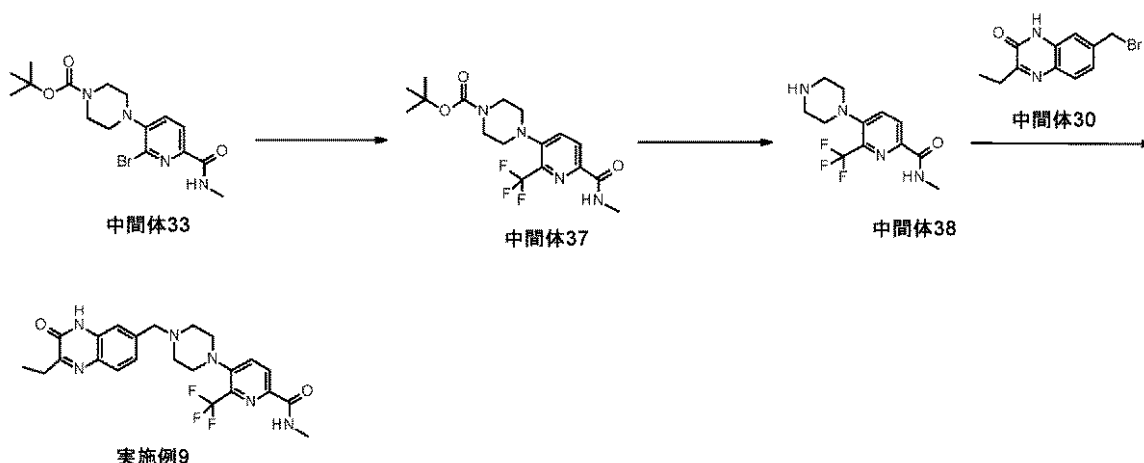
実施例8: 6-エチル-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド【化17】



DIPEA(0.203mL、1.17mmol)を、6-エチル-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl(中間体36、75mg、0.23mmol)及び7-(ブロモメチル)-3-エチル-1H-キノキサリン-

2-オン（中間体30、69.3mg、0.23mmol）のアセトニトリル（3mL）懸濁液に加えた。得られた混合物を60℃で3時間攪拌したところ、LCMSは完全な変換を示した。混合物をrtに冷却し、濃縮し、残渣をGilson逆相カラムで精製した（0から95%ACN／水／0.1%TFAで溶出し、15min間実行し、5～9min間収集した）。生成物含有画分を濃縮し、次いで、残渣をメタノール及びDCMに溶解した。300mgのテトラアルキルアンモニウムカーボナイト、ポリマー結合（40～90メッシュ、2.5～3.5mmol/g）及び混合物をrtで10min間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、水／CAN混合物に再溶解し、この混合物を凍結乾燥して、6-エチル-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（実施例8、60.0mg、59.1%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆）1.22（3H, t）, 1.30（3H, t）, 2.54-2.69（2H, m）, 2.72-2.86（7H, m）, 2.93（4H, br s）, 3.26（2H, s）, 3.64（2H, s）, 7.17-7.33（2H, m）, 7.52（1H, d）, 7.69（1H, br d）, 7.80（1H, d）, 8.40（1H, br d）, 12.25（1H, br s）; m/z（ES⁺）[M+H]⁺=435.

【化18】



【0104】

中間体37：4-[6-(メチルカルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DMF（2mL）中にフッ化銀（I）（176mg、1.39mmol）を混合し十分に攪拌した混合物に、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（0.247mL、1.67mmol）を室温で添加した。この混合物を20min間攪拌し、続いて、銅粉末（133mg、2.09mmol）を添加した。4h間の攪拌後、反応混合物は青色に変わった（CuCF₃形成の指標）。4-(2-ブロモ-6-メトキシカルボニル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体33、150mg、0.38mmol）を混合物に添加し、得られた暗色混合物を90℃で18時間攪拌し、褐色懸濁液を得た。LCMSは、完全な変換を示した。混合物を酢酸エチルで希釈し、固体を濾別した。濾液を水で洗浄し、続いて、ブラインで洗浄した。無水Na₂SO₄で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から70%EtOAc（ヘキサン中）により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-[6-(メチルカルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（中間体37、146mg、100%）を黄色残渣として得た。¹H NMR（500MHz, クロロホルム-d）1.50（9H, s）, 2.93-3.03（4H, m）, 3.05（3H, d）, 3.5

5-3.69 (4H, m), 7.71 (1H, d), 7.81 (1H, br d), 8.33 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 389.

【0105】

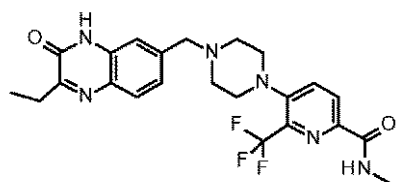
中間体38: N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

HCl (ジオキサン中4M、8mL、32.00mmol) 中に4-[6-(メチルカルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体37、146mg、0.38mmol) を混合した混合物をrtで2時間撹拌した。LCMSは、完全な変換を示した。溶媒を容量2mLまで濃縮し、混合物をエーテル/ヘキサン(15mL、5/1)で希釈した。固体を濾別し、真空下で乾燥して、N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体38、127mg、94%) をピンク色の固体として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.83 (3H, d), 3.21 (8H, br s), 8.09 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.46 (1H, br d), 9.08 (2H, br d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 289.

【0106】

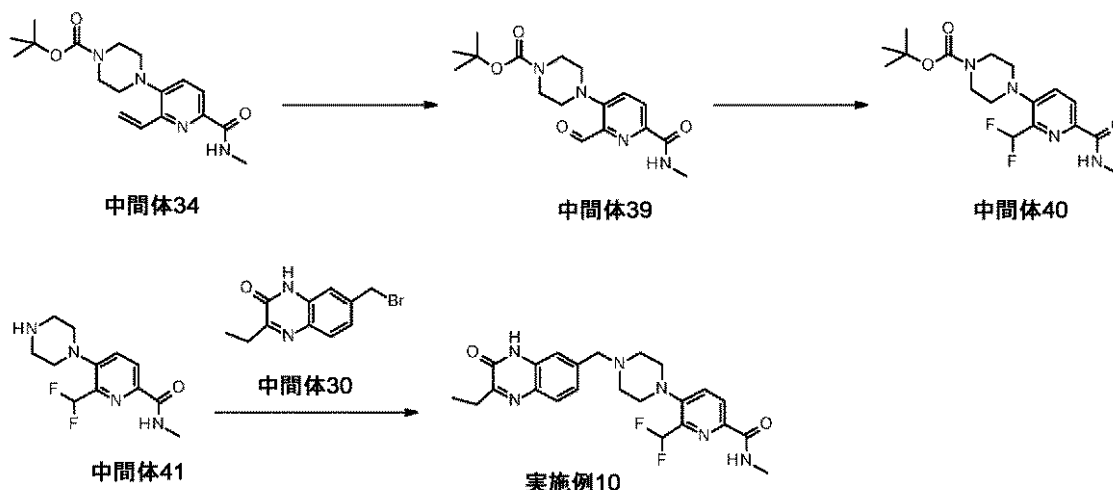
実施例9: 5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化19】



DIPEA (0.121mL、0.69mmol) を、N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体38、50mg、0.14mmol) 及び7-(ブromoメチル)-3-エチルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体30、46.2mg、0.14mmol) のアセトニトリル(3mL)懸濁液に添加し、混合物を60℃で3時間撹拌した。混合物をrtに冷却し、濃縮し、残渣をGilson逆相カラムで精製した(0から95%ACN/水/0.1%TFAで溶出した)。生成物含有画分を室温で濃縮した。次いで、残渣をメタノール及びDCMに溶解し、続いて、250mgのテトラアルキルアンモニウムカーボナート、ポリマー結合(40~90メッシュ、2.5~3.5mmol/g)を添加し、混合物を室温で10min間撹拌した。次いで、固体を濾別し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮して固体を得た。次いで、この固体を水/CH₃CNの混合物に再溶解し、凍結乾燥して、5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (実施例9、40.0mg、60.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 1.40 (3H, t), 2.70 (4H, br s), 2.98-3.08 (5H, m), 3.12 (4H, br s), 3.72 (2H, br s), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.79-7.88 (2H, m), 8.33 (1H, d), 11.06 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 475.

【化 20】



10

【0107】

中間体39：4-[2-ホルミル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

H₂O中の四酸化オスミウム(0.050mL、6.35μmol)を、4-[6-(メチルカルバモイル)-2-ビニル-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体34、110mg、0.32mmol)、2,6-ルチジン(0.074mL、0.64mmol)及び過ヨウ素酸ナトリウム(272mg、1.27mmol)のTHF(5mL)/水(1mL)/tert-ブタノール(0.304mL、3.18mmol)溶液に添加し、この混合物をrtで終夜攪拌して黄色の懸濁液を得た。

20

LCMS及びTLCは、完全な変換を示した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から100%EtOAc(ヘキサン中)により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-[2-ホルミル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体39、100mg、90%)を黄色固体として得た。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) 1.50(9H, s), 3.07(3H, d), 3.14-3.29(4H, m), 3.66-3.79(4H, m), 7.49(1H, d), 7.86(1H, br d), 8.28(1H, d), 10.10(1H, s). m/z(ES⁺) [M+H]⁺=349.

30

【0108】

中間体40：4-[2-(ジフルオロメチル)-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

CH₂Cl₂(2mL)中の4-[2-ホルミル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体39、99mg、0.28mmol)を0℃に冷却し、DAST(0.710mL、0.71mmol)(DCM中1M)を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。TLC及びLCMSは、完全な変換を示した。反応物にsat. NaHCO₃溶液を滴下して反応を停止させ、DCMで抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から100%EtOAc(ヘキサン中)により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、4-[2-(ジフルオロメチル)-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体40、94mg、89%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) 1.51(9H, s), 2.89-3.03(4H, m), 3.06(3H, d), 3.54-3.73(4H, m), 6.82-7.16(1H, m), 7.64(1H, d), 7.94

40

50

(1H, br d), 8.29 (1H, d); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 371$.
【0109】

中間体41: 6-(ジフルオロメチル)-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド

1, 4-ジオキサン (6ml, 24.00mmol) 中4MのHCl中に4-[2-(ジフルオロメチル)-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体40, 92mg, 0.25mmol) を混合した混合物をrtで1.5時間攪拌して橙色懸濁液を得、この混合物をエーテルで希釈し、濾過し、固体をメタノールに再溶解し、濃縮乾固して、6-(ジフルオロメチル)-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体41、56.0mg, 65.7%) を橙色固体として得た。1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.83 (3H, d), 3.03-3.23 (5H, m), 3.30 (4H, br s), 7.06-7.49 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.43 (1H, br d), 9.00 (2H, br d); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 271$.

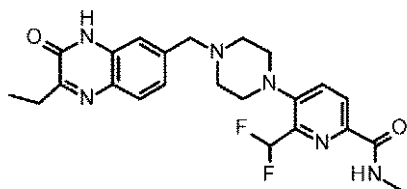
10

【0110】

実施例10: 6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化21】

20



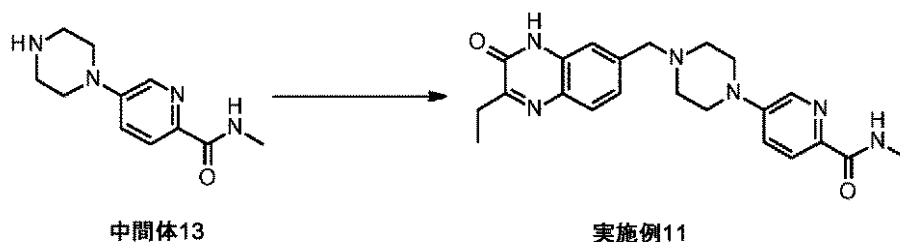
DIPEA (0.127mL, 0.73mmol) を、6-(ジフルオロメチル)-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体41, 50mg, 0.15mmol) 及び7-(ブロモメチル)-3-エチルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体30, 48.6mg, 0.15mmol) のアセトニトリル (3mL) 懸濁液に添加した。得られた混合物を60℃で3時間攪拌したところ、LCMSは完全な変換を示した。混合物を濃縮し、残渣をGilson逆相カラムで精製した (0から95%ACN/水/0.1%TFAで溶出した)。生成物含有画分を室温で濃縮した。次いで、残渣をメタノール及びDCMに溶解し、続いて、250mgのテトラアルキルアンモニウムカーボナートポリマー結合 (40~90メッシュ、2.5~3.5mmol/g) を添加し、混合物を室温で10min間攪拌した。次いで、固体を濾別し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮して固体を得た。次いで、この固体を水/CH₃CNの混合物に再溶解し、凍結乾燥して、6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例10, 50.0mg, 75%) を黄色固体として得た。1H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 1.40 (3H, t), 2.72 (4H, br s), 2.97-3.17 (9H, m), 3.73 (2H, s), 6.84-7.15 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.95 (1H, br d), 8.29 (1H, d), 11.32-11.62 (1H, m); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 457$.

30

40

50

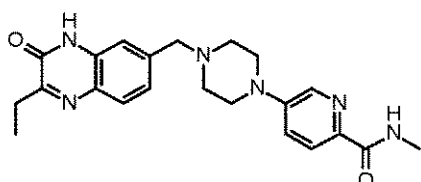
【化 2 2】



【0111】

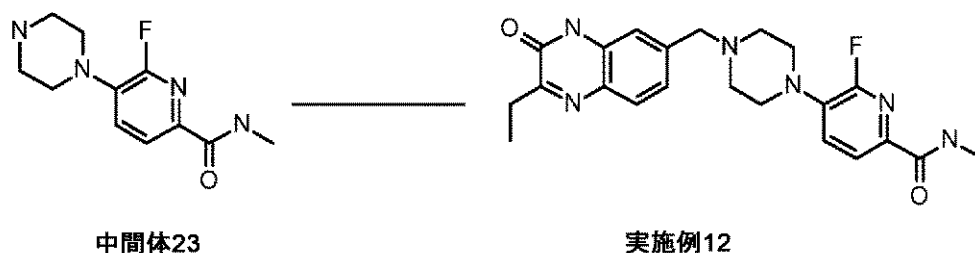
実施例 11：5-[(4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド]

【化 2 3】



20 mL バイアルに、7-(ブロモメチル)-3-エチルキノキサリン-2(1H)-オン(中間体30、0.147 g、0.55 mmol)及びN-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl(中間体13、0.161 g、0.55 mmol)を加えた。バイアルを密封し、排気し、N₂で再び満たした。アセトニトリル(3 mL)及びDIPEA(0.481 mL、2.75 mmol)をバイアルに加え、70℃に予熱した加熱ブロックに入れた。反応混合物を同温度で2時間攪拌し、室温に冷却した。反応物の体積を真空下でその初期体積の1/3に減少させ、NaHCO₃水溶液(2 mL)を添加した。反応混合物を30 min間攪拌し、濾過し、固体を水(50 mL)で洗浄した。粗生成物を、0から30% MeOH(DCM中)を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、5-[(4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(実施例11、93.0 mg、41.6%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 1.22(3H, t), 2.52-2.60(4H, m), 2.73-2.85(5H, m), 3.30(4H, m, 水ピークとオーバーラップ), 3.62(2H, s), 7.22-7.31(2H, m), 7.39(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.83(1H, d), 8.23-8.31(1H, m), 8.39(1H, br d), 12.13-12.36(1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺=407.

【化 2 4】

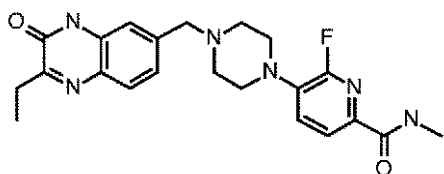


【0112】

実施例 12：5-[(4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)

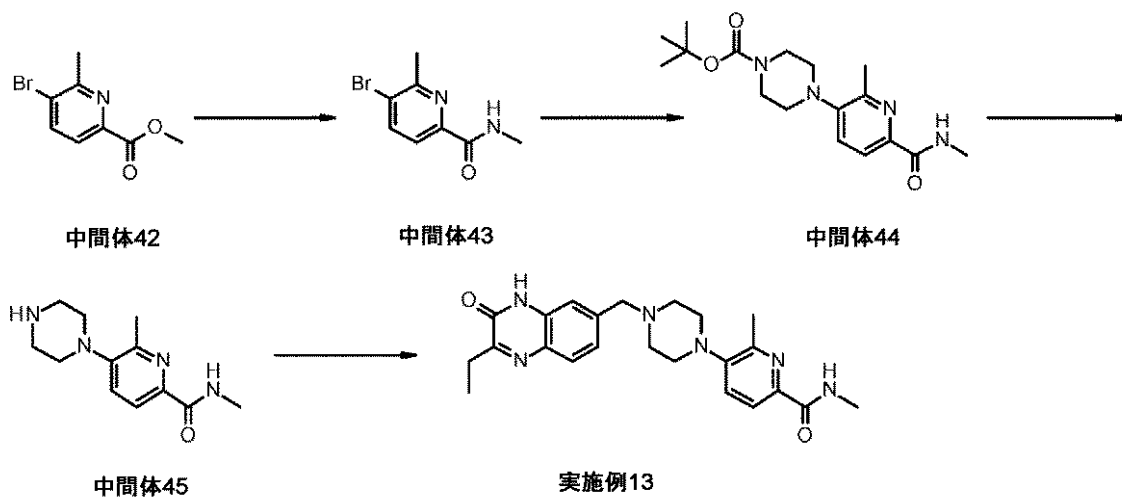
メチル] ピペラジン-1-イル] -6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化25】



7-(ブロモメチル)-3-エチルキノキサリン-2(1H)-オン(中間体30、150mg、0.56mmol)を、NMP(2mL)中の6-フルオロ-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド(中間体23、60mg、0.25mmol)及びDIPEA(0.270mL、1.55mmol)に加えた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、5μm、19×150mm;移動相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃、0.1%NH₃・H₂O)、移動相B:ACN;流量:20mL/min;勾配:8min間で28%Bから38%Bへ;254;220nm;RT:8.02min)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、5-[(4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(実施例12、9mg、42.9%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.33(3H, t), 2.65-2.72(4H, m), 2.87-2.95(5H, m), 3.26-3.30(4H, m), 3.71(2H, s), 7.33-7.41(2H, m), 7.52(1H, dd), 7.76(1H, d), 7.90(1H, dd);¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD) δ -73.40; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 425.

【化26】



【0113】

中間体43: 5-ブロモ-N, 6-ジメチルピコリンアミド

メチルアミンのTHF中2Mの溶液(20mL、40.00mmol)を5-ブロモ-6-メチルピコリン酸メチル(中間体42、2.0g、8.69mmol)に添加し、得られた混合物を80℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から80%MeOH(水(0.1%NH₄HCO₃)中)により精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、5-ブロモ-N, 6-ジメチルピコリンアミド(中間体43、1.5g、75%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(4

00 MHz, DMSO- d_6) δ 2.65 (3H, s), 2.82 (3H, d), 7.75 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.57–8.76 (1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 229

【0114】

中間体44: 4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

5-ブロモ-N, 6-ジメチルピコリンアミド(中間体43、1.0g、4.37mmol)を、トルエン(20mL)中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.894g、4.80mmol)、BINAP(0.272g、0.44mmol)、Pd(OAc)₂(0.098g、0.44mmol)及びCs₂CO₃(3.56g、10.91mmol)に、窒素下で添加した。得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から30% MeOH(水(0.4% HCO₂H)中)により精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体44、1.2g、82%)を褐色固体として得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 1.50(9H, s), 2.58(3H, s), 2.92–3.00(7H, m), 3.62(4H, m), 7.50(1H, d), 7.88(1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 335.

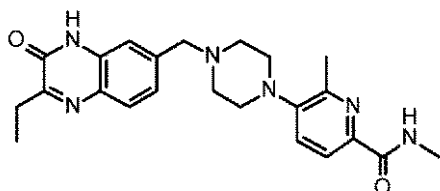
【0115】

中間体45: N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド

4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体44、1.18g、3.53mmol)を、1, 4-ジオキサン中4MのHCl溶液(10mL、329.15mmol)に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、石油エーテル(5mL×2)、Et₂O(5mL×2)で洗浄し、真空下で乾燥させて、N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体45、0.77g、81%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 2.86(3H, s), 3.02(3H, s), 3.42–3.54(8H, m), 8.29(2H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 235.

【0116】

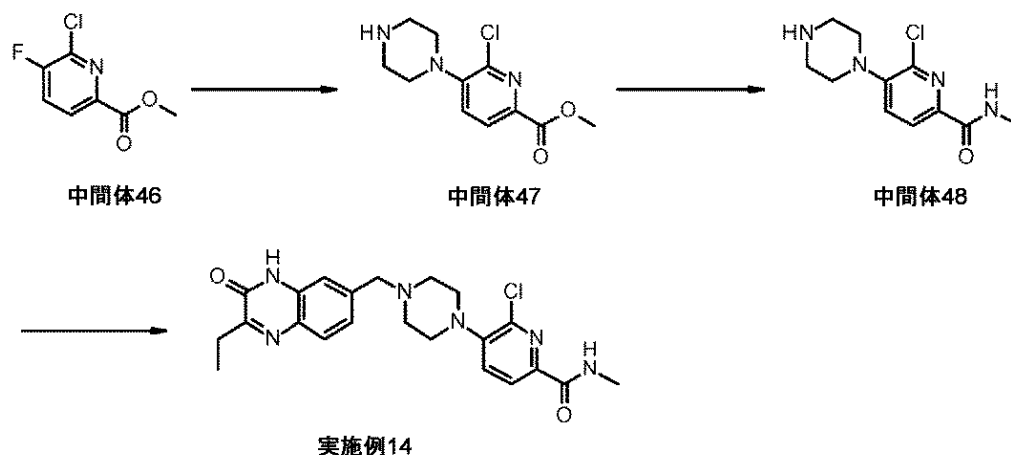
実施例13: 5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド
【化27】



7-(ブロモメチル)-3-エチルキノキサリン-2(1H)-オン(中間体30、100mg、0.37mmol)を、NMP(2mL)中のN, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体45、90mg、0.33mmol)及びDIPEA(0.36mL、2.05mmol)に加えた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5 μ m; 移動相A: 水(10MMOL/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 60mL/min; 勾配: 7min間で30%Bから40%Bへ; 254; 220nm; RT: 6.43min)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N,

6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド（実施例13、68.7mg、43.6%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 1.33（3H，t），2.55（3H，s），2.71（4H，s），2.87-2.99（5H，m），3.05（4H，t），3.73（2H，s），7.35（1H，s），7.38（1H，d），7.49（1H，d），7.77（1H，d），7.87（1H，d）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=421.

【化28】



【0117】

中間体47：6-クロロ-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリン酸メチル

ピペラジン（1.0g、11.61mmol）を、MeCN（30mL）中の6-クロロ-5-フルオロピコリン酸メチル（中間体46、1.0g、5.28mmol）に添加した。得られた混合物を80℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から60%MeCN（水（0.1%NH₄HCO₃）中）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、6-クロロ-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリン酸メチル（中間体47、1.28g、95%）を赤色油状物として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 2.81-2.91（4H，m），3.04-3.08（4H，m），3.85（3H，s），7.61（1H，d），8.00（1H，d）（NHプロトンは図示せず）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=256.

【0118】

中間体48：6-クロロ-N-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミド

メチルアミンのTHF中2Mの溶液（40mL、80.00mmol）を6-クロロ-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリン酸メチル（中間体47、1.26g、4.93mmol）に添加した。得られた混合物を80℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から60%MeCN（水（0.1%NH₄HCO₃）中）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、6-クロロ-N-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミド（中間体48；1.12g、89%）を淡黄色油状物として得た。¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 2.79（3H，d），2.85-2.89（4H，m），2.97-3.02（4H，m），7.63（1H，d），7.94（1H，d），8.45（1H，q）（ピペラジン-NHプロトンは図示せず）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=255.

【0119】

実施例14：6-クロロ-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

10

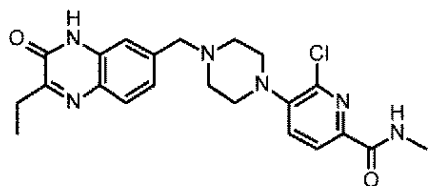
20

30

40

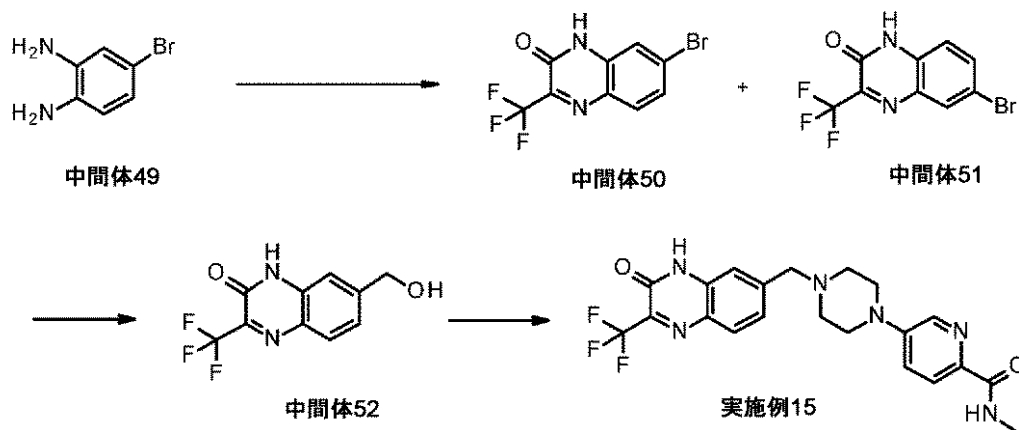
50

【化29】



7-(ブロモメチル)-3-エチルキノキサリン-2(1H)-オン(中間体30、200mg、0.75mmol)を、NMP(2mL)中の6-クロロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体48、100mg、0.39mmol)及びDIPEA(0.358mL、2.05mmol)に添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 60mL/min; 勾配: 8min間で30%Bから40%Bへ; 254; 220nm; RT: 7.3min)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、6-クロロ-5-[4-[(2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(実施例14、52.6mg、30.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.33(3H, t), 2.71(4H, s), 2.87-2.96(5H, m), 3.23(4H, s), 3.73(2H, s), 7.33-7.41(2H, m), 7.62(1H, d), 7.77(1H, d), 8.00(1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 441.

【化30】



【0120】

中間体50: 7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オン
4-ブromoベンゼン-1,2-ジアミン(中間体49、0.9g、4.81mmol)を、トルエン(10mL)中の3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロパン酸メチル(0.9g、5.77mmol)に添加した。得られた混合物を100℃で60分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配: 0から50% EtOAc(石油エーテル中)により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オン及び6-ブromo-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンの位置異性混合物(中間体50+中間体51、1.28g、45.4%)をオフホワイト色の固体として得た。位置異性体の混合物を単離し、¹H NMRスペクトルは解釈しなかった; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 295.

【0121】

中間体52：7-（ヒドロキシメチル）-3-（トリフルオロメチル）キノキサリン-2（1H）-オン

Pd(PH₃P)₄（0.3g、0.26mmol）を、1,4-ジオキサン（40mL）中に7-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）キノキサリン-2（1H）-オン及び6-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体50+中間体51、1.2g、2.05mmol）並びに（トリブチルスタニル）メタノール（1.2g、3.74mmol）を混合した混合物に添加した。得られた混合物を、窒素下、100℃で18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から50%MeOH（水（0.1%HCO₂H）中）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、7-（ヒドロキシメチル）-3-（トリフルオロメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体52、0.32g、64.0%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆,）δ 4.63（2H, d）, 5.52（1H, t）, 7.30（1H, dd）, 7.38（1H, d）, 7.83（1H, d）, 13.05（1H, s）; m/z（ES⁺）[M+H]⁺=245.

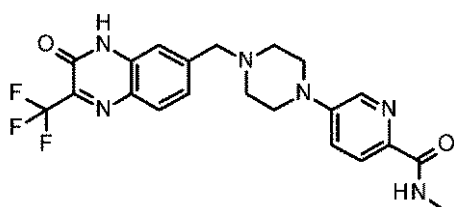
10

【0122】

実施例15：N-メチル-5-〔4-〔〔3-オキソ-2-（トリフルオロメチル）-4H-キノキサリン-6-イル〕メチル〕ピペラジーン-1-イル〕ピリジン-2-カルボキサミド

20

【化31】



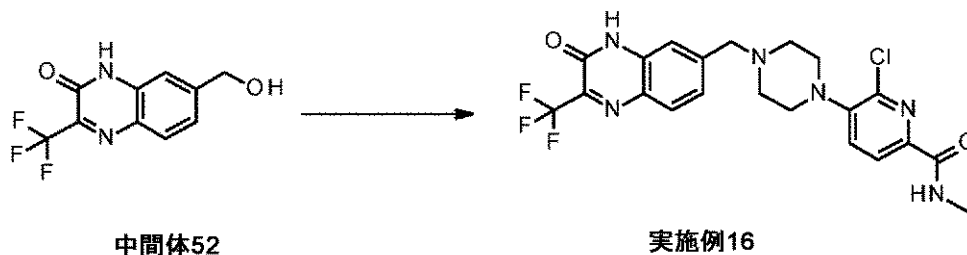
AcOH（3mL、18.23mmol）中の33%HBr溶液を、7-（ヒドロキシメチル）-3-（トリフルオロメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体52、111mg、0.45mmol）に添加した。得られた混合物を80℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。DIEA（0.5mL、2.86mmol）及びN-メチル-5-（ピペラジーン-1-イル）ピコリンアミド（中間体13、100mg、0.45mmol）を、NMP（3mL）中の上記混合物に添加した。得られた混合物を80℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5μm；移動相A：水（10MMOL/L NH₄HCO₃）、移動相B：MeCN；流量：60mL/min；勾配：7min間で22Bから32Bへ；254；220nm；RT：5.77）により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、N-メチル-5-〔4-〔3-オキソ-2-（トリフルオロメチル）-4H-キノキサリン-6-イル〕メチル〕ピペラジーン-1-イル〕ピリジン-2-カルボキサミド（実施例15、44.0mg、21.71%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 2.55-2.62（m, 4H）, 2.78（d, 3H）, 3.34-3.38（t, 4H）, 3.69（s, 2H）, 7.34-7.44（m, 3H）, 7.80-7.91（m, 2H）, 8.27（d, 1H）, 8.36-8.41（m, 1H）, 12.97（s, 1H）; ¹⁹F NMR（376MHz, DMSO-d₆）δ -68.36; m/z（ES⁺）[M+H]⁺=447.

30

40

50

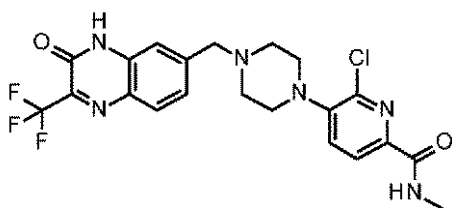
【化 3 2】



【0 1 2 3】

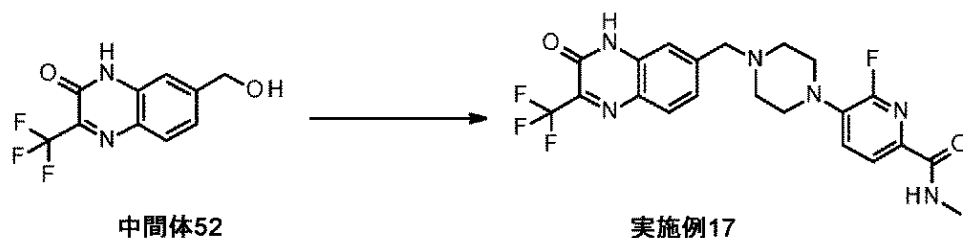
実施例 16：6-クロロ-N-メチル-5-[[4-[[3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジーン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 3】



AcOH (3 mL、18.23 mmol) 中の 33% HBr を、7-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オン (中間体 52、43.1 mg、0.18 mmol) に添加した。得られた混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。DIPEA (0.5 mL、2.86 mmol) 及び 6-クロロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体 48、45 mg、0.18 mmol) を、NMP (5 mL) 中の上記混合物に添加した。得られた混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取 HPLC (カラム：XBridge Prep OBD C18 カラム、30×150 mm 5 μm；移動相 A：水 (10 MMOL/L NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流量：60 mL/min；勾配：7 min 間で 10 B から 50 B へ；254；220 nm；RT：6.75) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して 6-クロロ-N-メチル-5-[[4-[[3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 16、22.00 mg、25.9%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56–2.64 (s, 4H), 2.79 (d, 3H), 3.09–3.17 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.39–8.44 (m, 1H), 12.89 (s, 1H)；¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -68.41；m/z (ES+) [M+H]⁺=481.

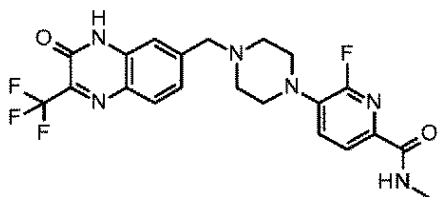
【化 3 4】



【0124】

実施例17：6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化35】



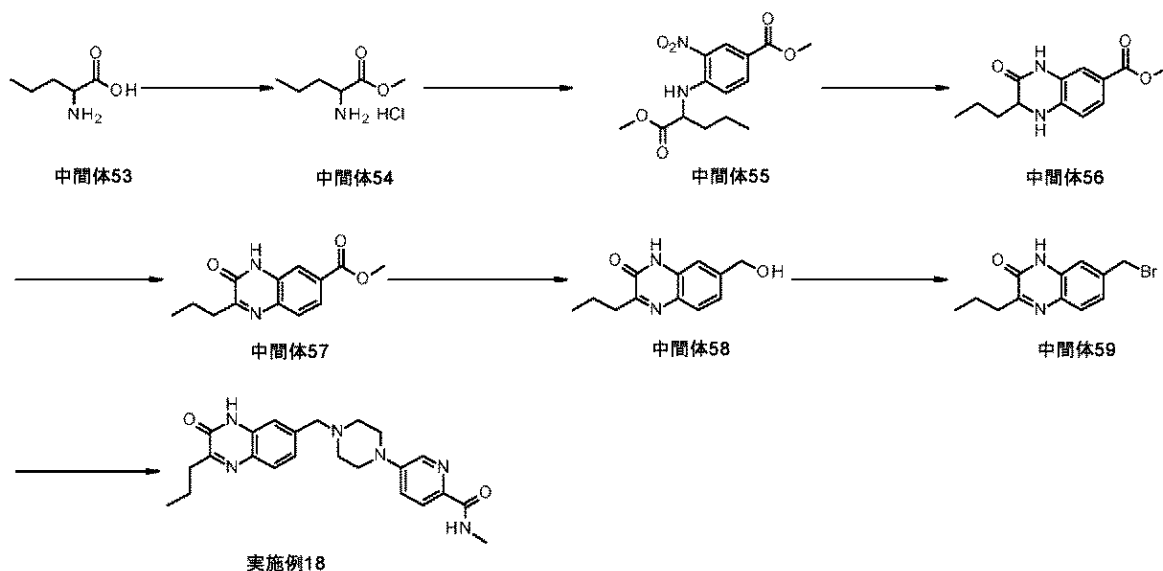
10

AcOH中33%のHBr(3mL、55.25mmol)を、7-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オン(中間体52、102mg、0.42mmol)に添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体23、100mg、0.42mmol)及びDIPEA(0.5mL、2.86mmol)を、NMP(5mL)中の上記混合物に添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5μm; 移動相A：水(10MMOL/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN; 流量：60mL/min; 勾配：8min間で15Bから40Bへ; 254; 220nm; RT：7.2)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(実施例17、66.0mg、33.9%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.55-2.69(m, 4H), 2.77(d, 3H), 3.15-3.23(m, 4H), 3.69(s, 2H), 7.33-7.46(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.78-7.93(m, 2H), 8.37-8.42(m, 1H), 12.99(s, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -68.36, -72.52; m/z(ES⁺) [M+H]⁺=465.

20

30

【化36】



40

【0125】

中間体54：2-アミノペンタン酸メチル塩酸塩

50

SOCl_2 (17 mL、232.94 mmol) を、 0°C で、 MeOH (200 mL) 中の2-アミノペンタン酸 (中間体53、10.0 g、85.36 mmol) に滴下した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、2-アミノペンタン酸メチル塩酸塩 (中間体54; 15.78 g、110%) を白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 0.88 (3H, t), 1.19–1.51 (2H, m), 1.67–1.83 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.89–3.93 (1H, m), 8.64 (3H, s); m/z (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=132$.

【0126】

中間体55: 4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル

10

重炭酸ナトリウム (20.0 g、238.08 mmol) を、THF (160 mL) 中の2-アミノペンタン酸メチル塩酸塩 (中間体54、15.57 g、92.88 mmol) 及び4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル (9.0 g、45.19 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、水 (100 mL $\times$ 1)、飽和 NaHCO_3 (100 mL $\times$ 1) 及び飽和ブライン (100 mL $\times$ 1) で順に洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体55、14.09 g、100%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.89 (3H, t), 1.26–1.41 (2H, m), 1.84–1.94 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.68–4.75 (1H, m), 7.12 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.63 (1H, d); m/z (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=311$.

20

【0127】

中間体56: 3-オキソ-2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 wt%, 1.58 g、2.25 mmol) を、 MeOH (300 mL) 中の4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体55、14.05 g、45.28 mmol) に添加した。得られた混合物を H_2 下、室温で30時間攪拌した。反応混合物を濾過した。沈殿物をDMF (100 mL) で洗浄し、濾液を蒸発乾固させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、3-オキソ-2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体56、9.12 g、81%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.87 (3H, t), 1.32–1.46 (2H, m), 1.57–1.64 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.88–3.93 (1H, m), 6.70 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 10.38 (1H, s); m/z (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=249$.

30

【0128】

中間体57: 3-オキソ-2-プロピル-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

40

DDQ (9.42 g、41.50 mmol) を、1, 4-ジオキサン (200 mL) 中の3-オキソ-2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体56、9.12 g、36.73 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (200 mL) で希釈した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。沈殿物を濾過によって集め、水 (100 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、3-オキソ-2-プロピル-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体57、7.86 g、87%) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98 (3

50

H, t), 1.68–1.80 (2H, m), 2.75–2.83 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.73–7.85 (2H, m), 7.88 (1H, d), 12.45 (1H, s); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 247$.

【0129】

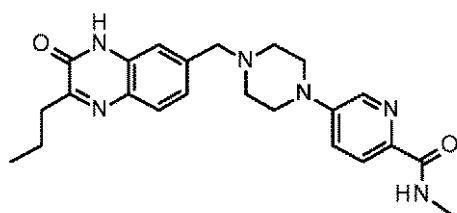
中間体58: 7-(ヒドロキシメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン THF (100 mL、100.00 mmol) 中のDIBAL-Hの1M溶液を、0℃で、THF (200 mL) 中の3-オキソ-2-プロピル-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体57、7.81 g、31.71 mmol) に滴下した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をMeOH (5 mL) 及び飽和酒石酸ナトリウムカリウム四水和物水溶液 (20 mL) で反応停止させ、有機層を蒸発させて、7-(ヒドロキシメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体58、1.2 g、17.34%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.36–1.77 (2H, m), 2.71–2.79 (2H, m), 4.59 (2H, s), 5.39 (1H, s), 7.18 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.65 (1H, d), 12.30 (1H, s); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 219$.

【0130】

中間体59: 7-(ブロモメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン AcOH (74.6 μ l、1.37 mmol) 中の33% HBrを7-(ヒドロキシメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体58、300 mg、1.37 mmol) に添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、7-(ブロモメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体59、600 mg、155%) を褐色固体として得た (粗生成物は純粋ではなく、AcOH及び他の不純物を含有した)。生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。 ^1H NMRスペクトルは明瞭ではなく、解釈しなかった; m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 282$.

【0131】

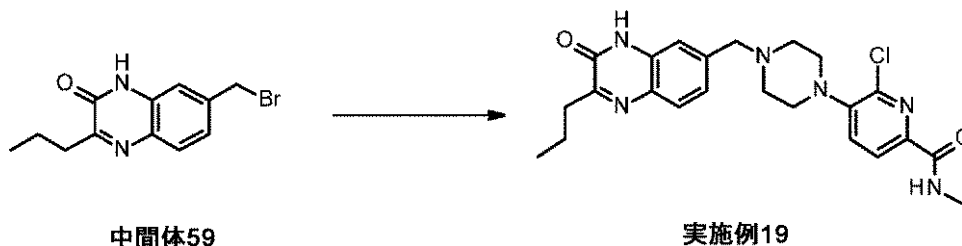
実施例18: N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
【化37】



NMP (3 mL) 中の7-(ブロモメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体59、200 mg、0.71 mmol) 及びN-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体13、80 mg、0.36 mmol) に、DIP EA (200 μ l、1.15 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 μ m; 移動相A: 水 (10 MMOL/L NH_4HCO_3 、0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/min; 勾配: 7分間で38 Bから50 Bへ; 254/220 nm; RT: 6.20) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例18、71.0 mg、46.5%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.66–1.80 (2H, m), 2.55–2.61 (4H, m), 2

. 73-2.85 (5H, m), 3.33-3.40 (4H, m), 3.62 (2H, s), 7.19-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.35-8.45 (1H, m), 12.26 (1H, s); m/z (ESI) $[M+H]^+ = 421$.

【化38】

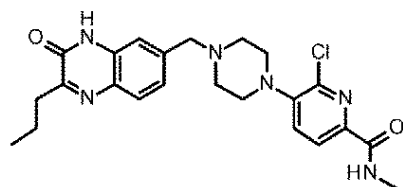


10

【0132】

実施例19：6-クロロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-カルボキサミド

【化39】



20

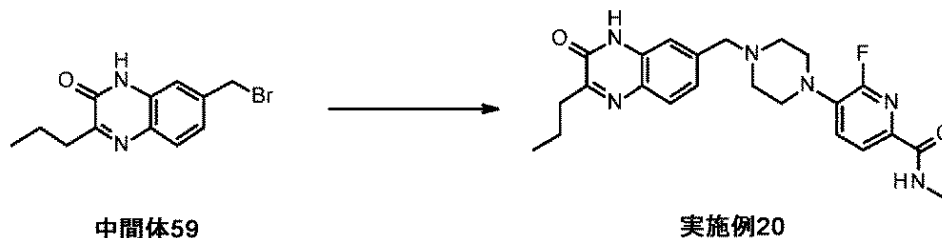
NMP (3 mL) 中の 7-(ブromoメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン (中間体59、200 mg、0.71 mmol) 及び 6-クロロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体48、80 mg、0.31 mmol) に、DIPEA (200 μ L、1.15 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、19 $\times$ 250 mm、10 μ m; 移動相 A: 水 (0.1% HCO_2H)、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/min; 勾配: 7 分間で 18 B から 30 B へ; 254/220 nm; RT: 5.93) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、6-クロロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例19、52.0 mg、36.4%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.66-1.79 (2H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.71-2.85 (5H, m), 3.06-3.12 (4H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.40-8.50 (1H, m), 12.27 (1H, s); m/z (ESI) $[M+H]^+ = 455$.

30

40

50

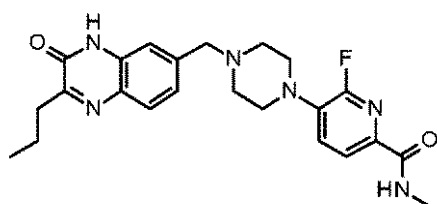
【化 40】



【0133】

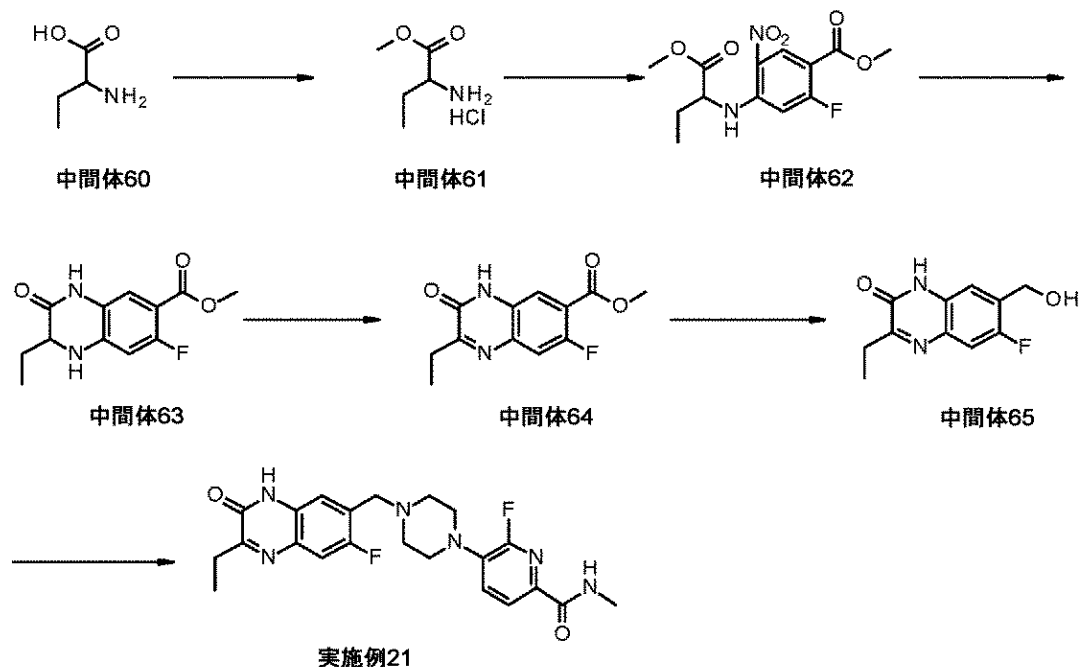
実施例 20：6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-カルボキサミド

【化 41】



DIPEA (500 μ l、2.86 mmol)を、NMP (3 mL)中の7-(ブロモメチル)-3-プロピルキノキサリン-2(1H)-オン(中間体59、200 mg、0.71 mmol)及び6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド、2HCl(中間体23、100 mg、0.32 mmol)に添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC(カラム：SunFire C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μ m、19 mm×250 mm；移動相A：水(0.1% HCO₂H)、移動相B：ACN；流量：25 mL/min；勾配：13 min間で10 Bから20 Bへ；254/220 nm；RT：12.13)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[(3-オキソ-2-プロピル-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-カルボキサミド(実施例20、71.0 mg、50.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97(3H, t), 1.66-1.78(2H, m), 2.54-2.60(4H, m), 2.71-2.83(5H, m), 3.14-3.25(4H, m), 3.62(2H, s), 7.19-7.33(2H, m), 7.57(1H, dd), 7.68(1H, d), 7.85(1H, dd), 8.37-8.43(1H, m), 12.27(1H, s)；¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆) δ -72.51；m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 439.

【化 4 2】



【0134】

中間体61：2-アミノブタン酸メチル塩酸塩

SOCl_2 (17 mL、232.94 mmol) を、 0°C で、 MeOH (100 mL) 中の2-アミノブタン酸 (中間体60、10.0 g、96.97 mmol) に滴下した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、2-アミノブタン酸メチル塩酸塩 (中間体61、14.84 g、100%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91 (3H, t), 1.75–1.95 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.93 (1H, t), 8.72 (3H, s); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 118$

【0135】

中間体62：2-フルオロ-4-(1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル

DIPEA (4.02 mL、23.03 mmol) を、 NMP (10 mL) 中の2,4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル (1.0 g、4.61 mmol) 及び2-アミノブタン酸メチル塩酸塩 (中間体61、0.707 g、4.61 mmol) に加えた。得られた混合物をrtで5時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から80% MeOH (水 (0.1% NH_4HCO_3) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、2-フルオロ-4-(1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル (中間体62、1.2 g、83%) を黒色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.88 (3H, t), 1.78–2.03 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.73–4.80 (1H, m), 7.06 (1H, d), 8.66–8.72 (2H, m); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315$.

【0136】

中間体63：2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

2-フルオロ-4-(1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル (中間体62、1.15 g、3.66 mmol) を、水素下で、 MeOH (300 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) 中の20 wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (500 mg、0.71 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応

は完了しなかった。反応混合物を濾過した。有機層を蒸発させて、粗生成物、2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体63、0.780 g、85%）を褐色ガム状物として得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用了。粗生成物は清浄ではなく、 ^1H NMR スペクトルは解釈しなかった； m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=253$ 。

【0137】

中間体64：2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体63、760 mg、3.01 mmol）をDCM（20 mL）中のDDQ（821 mg、3.62 mmol）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応は完了した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、褐色固体を得た。aq NaHCO₃ 飽和溶液（10 mL）を固体に添加し、室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、追加のaq NaHCO₃ 溶液（10 mL×5）ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体64、750 mg、99%）を褐色固体として得た。 ^1H NMR（300 MHz, DMSO-*d*₆） δ 1.20（3H, t）, 2.82（2H, q）, 3.87（3H, s）, 7.65（1H, d）, 7.76（1H, d）, 12.42（1H, s）； m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=251$ 。

【0138】

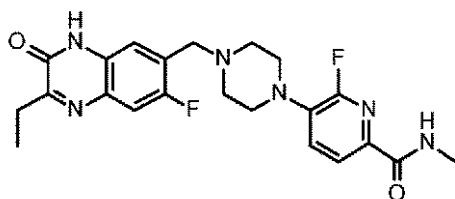
中間体65：3-エチル-6-フルオロ-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン

THF（15.35 mL、15.35 mmol）中の水素化ジイソブチルアルミニウムの1M溶液を、THF（300 mL）中の2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体64、640 mg、2.56 mmol）に少しずつ加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応は完了した。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（20 mL）及びMeOH（10 mL）で0℃にて反応停止させた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF（50 mL×3）で洗浄した。有機層を蒸発乾固して粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から60% MeOH（水（0.4% HCO₂H）中）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、3-エチル-6-フルオロ-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体65、110 mg、19.37%）をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 1.21（3H, t）, 2.80（2H, q）, 4.63（2H, d）, 5.49（1H, t）, 7.41（1H, d）, 7.49（1H, d）, 12.36（1H, s）； m/z (ES^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+=223$ 。

【0139】

実施例21：5-〔4-〔（2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル）メチル〕ピペラジン-1-イル〕-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

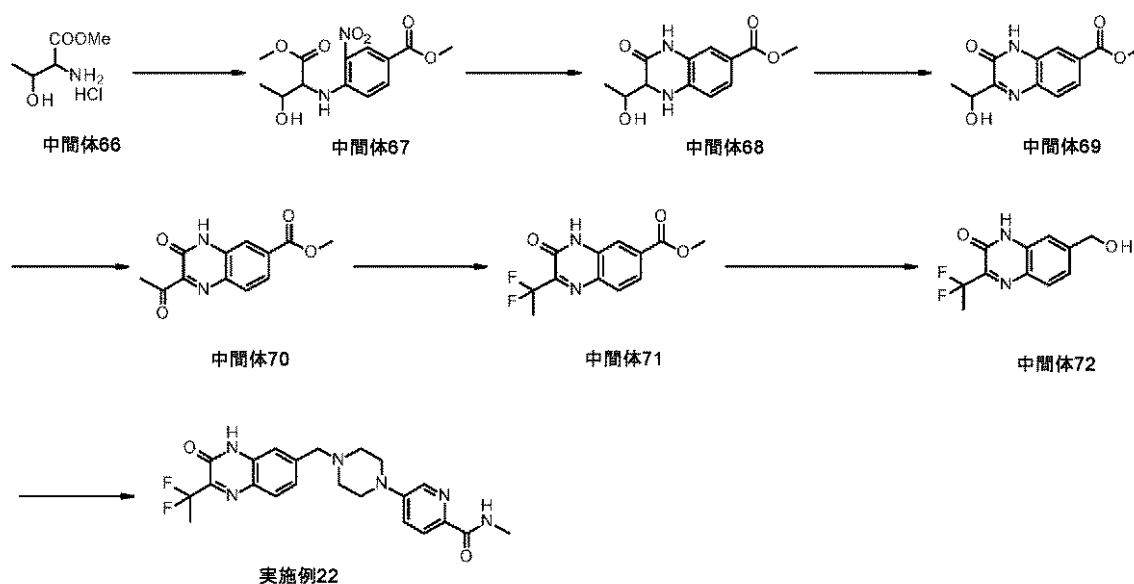
【化43】



3-エチル-6-フルオロ-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体65、50 mg、0.23 mmol）を、AcOH（2 mL、12.15 mm

ol) 中の 33% HBr に添加した。得られた混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて、7-(ブロモメチル)-3-エチル-6-フルオロキノキサリン-2(1H)-オン(粗生成物)を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。NMP(2 mL) 中の 7-(ブロモメチル)-3-エチル-6-フルオロキノキサリン-2(1H)-オン及び 6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体 23、70 mg、0.29 mmol) に DIPEA (0.196 mL、1.13 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。得られた混合物を分取 HPLC (カラム: Sunfire 分取 C18 カラム、30×150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (0.1% HCO₂H)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/min; 勾配: 8 min 間で 10 B から 35 B へ; 254/220 nm; RT: 7.37) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、5-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(実施例 21、55.0 mg、53.7%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (3H, t), 2.61 (4H, m), 2.73-2.85 (5H, m), 3.18 (4H, m), 3.68 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.51-7.61 (2H, m), 7.84 (1H, dd), 8.13 (0.29H, s), 8.38 (1H, m), 12.29 (1H, s); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -72.53, -124.31; m/z (ES+) [M+H]⁺ = 443.

【化 44】



【0140】

中間体 67: 4-(3-ヒドロキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル

DMF (20 mL) 中の 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル (2.0 g、10.04 mmol) 及び 2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸メチル塩酸塩(中間体 66、2.04 g、12.05 mmol) に DIPEA (8.77 mL、50.22 mmol) を加えた。得られた混合物を rt で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NaH₄Cl 水溶液 (100 mL×1) 及びブライン (100 mL×4) で順に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、所望の生成物、4-(3-ヒドロキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル(中間体 67、2.9 g、92%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.27 (3H, m), 3

. 64–3.74 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.08–4.44 (1H, m), 4.61–4.72 (1H, m), 5.39–5.60 (1H, m), 7.03–7.15 (1H, m), 7.90–8.03 (1H, m), 8.62–8.69 (1H, m), 8.73–8.89 (1H, m); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 313$.

【0141】

中間体68: 2-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

20% Pd(OH)₂/C (0.648 g、0.92 mmol) を、水素下で、MeOH (300 mL) 中の4-((3-ヒドロキシ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体67、2.88 g、9.22 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応は完了した。反応混合物をceliteに通して濾過した。有機層を蒸発させて、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体68、2.290 g、99%) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07 (3H, m), 2.81 (1H, d), 3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.78 (1H, d), 6.70–6.86 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 10.38 (1H, d); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 251$.

10

【0142】

中間体69: 2-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

DDQ (2.265 g、9.98 mmol) を、DCM (100 mL) 中の2-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体68、2.27 g、9.07 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応は完了した。反応混合物を減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。aq NaHCO₃ 飽和溶液 (100 mL) を固体に添加し、室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、追加のaq NaHCO₃ 溶液 (30 mL × 3) ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体69、2.24 g、99%) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (3H, d), 3.88 (3H, s), 4.94 (1H, q), 7.69 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.90 (1H, d) (2 プロトンは図示せず); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 249$.

20

30

【0143】

中間体70: 2-アセチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

デス・マーチンペリヨージナン (2.56 g、6.04 mmol) を、DCM (30 mL) 中の2-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体69、1.0 g、4.03 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から30% MeCN (水 (0.4% HCO₂H) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、2-アセチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体70; 0.62 g、62.5%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.58 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.84 (1H, dd), 7.91–8.03 (2H, m), 12.86 (1H, s); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 247$.

40

【0144】

中間体71: 2-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

BAST (1.35 mL、7.31 mmol) を、DCM (20 mL) 中の2-アセチル

50

ル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体70、600mg、2.44mmol) に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から30% MeCN (水 (0.4% HCO₂H) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、2-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体71、174mg、26.6%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.07 (3H, t), 3.91 (3H, s), 7.84 (1H, dd), 7.92-7.99 (2H, m), 12.90 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -93.26; m/z (ES⁺) [M+H]⁺=269.

10

【0145】

中間体72: 3-(1,1-ジフルオロエチル)-7-(ヒドロキシメチル)キノキサリン-2(1H)-オン

THF (2.39mL, 2.39mmol) 中の1M水素化ジイソブチルアルミニウム溶液を、0℃で、THF (50mL) 中の2-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体71、160mg、0.60mmol) に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (3mL) 及びMeOH (1mL) で0℃にて反応停止させた。得られた混合物を1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF (10mL×3) で洗浄した。有機層を蒸発させて、粗生成物、3-(1,1-ジフルオロエチル)-7-(ヒドロキシメチル)キノキサリン-2(1H)-オン (中間体72、120mg、84%) を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (3H, t), 4.63 (2H, s), 5.47 (1H, s), 7.26 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.78 (1H, d), 12.75 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺=241.

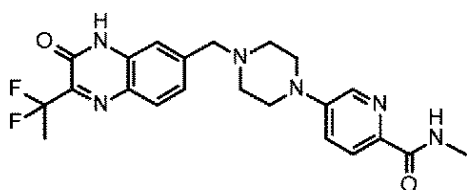
20

【0146】

実施例22: 5-[4-[[2-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【化45】

30



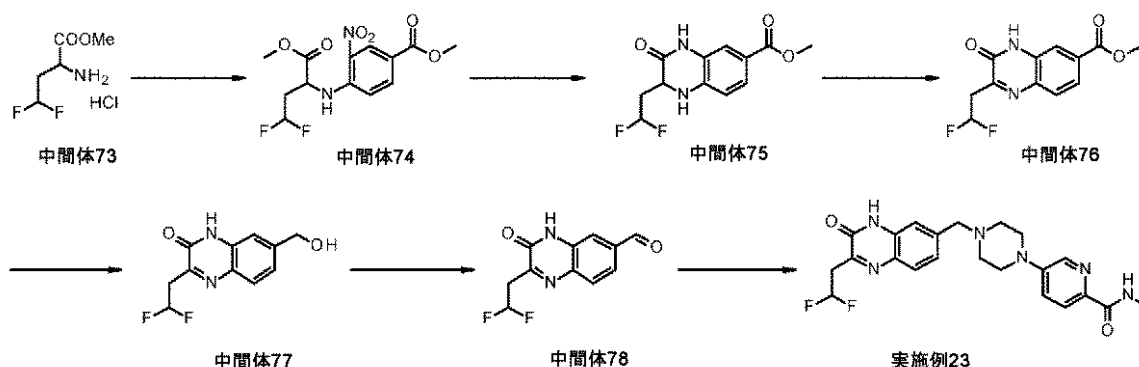
3-(1,1-ジフルオロエチル)-7-(ヒドロキシメチル)キノキサリン-2(1H)-オン (中間体72、60mg、0.25mmol) を、酢酸 (2mL、12.15mmol) 中の33% HBr に添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて、7-(ブロモメチル)-3-(1,1-ジフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン (粗生成物) を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。DIPEA (0.218mL、1.25mmol) を、NMP (3mL) 中の7-(ブロモメチル)-3-(1,1-ジフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン (粗生成物) 及びN-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体13、60mg、0.27mmol) に添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5μm; 移動相A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60mL/min; 勾配: 7分間で13Bから33Bへ; 254; 220nm; RT: 5.70) により精製した。所望の化合物

40

50

を含有する画分を蒸発乾固して、5-[4-[[2-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(実施例22、47.8mg、43.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06(3H, t), 2.52-2.62(4H, m), 2.78(3H, d), 3.30-3.40(4H, m), 3.67(2H, s), 7.32-7.42(3H, m), 7.80-7.86(2H, m), 8.27(1H, d), 8.34-8.42(1H, m), 12.70(1H, s); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -92.74; m/z (ES⁺) [M+H]⁺=443.

【化46】



【0147】

中間体74: 4-((4,4-ジフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル

DMF(20mL)中の4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル(2.0g、10.04mmol)及び2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸メチル塩酸塩(中間体73、2.0g、10.55mmol)にDIPEA(8.77mL、50.22mmol)を加えた。得られた混合物を40℃で8時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和NaH₄Cl(100mL×1)及びブライン(100mL×4)で順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、所望の生成物、4-((4,4-ジフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル(中間体74、2.5g、74.9%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 2.50-2.76(2H, m), 3.71(3H, s), 3.82(3H, s), 4.95(1H, q), 6.22(1H, tt), 7.18(1H, d), 7.99(1H, dd), 8.63(1H, d), 8.66(1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺=333.

【0148】

中間体75: 2-(2,2-ジフルオロエチル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

20%Pd(OH)₂/C(0.465g、0.66mmol)を、水素下で、MeOH(300mL)中の4-((4,4-ジフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル(中間体74、2.2g、6.62mmol)に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をceliteに通して濾過した。濾液を蒸発させて、2-(2,2-ジフルオロエチル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル(中間体75、1.64g、92%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.24-2.32(2H, m), 3.76(3H, s), 4.10-4.18(1H, m), 6.27(1H, tt), 6.73(1H, d), 6.89(1H, s), 7.37(1H, d), 7.44(1H, dd), 10.58(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺=271.

【0149】

中間体76：2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

DDQ（1.478g、6.51mmol）を、DCM（100mL）中の2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-1，2，3，4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体75、1.6g、5.92mmol）に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で除去し、褐色固体を得た。aq NaHCO₃飽和溶液（100mL）を固体に添加し、室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、追加のaq NaHCO₃溶液（30mL×3）ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体76、1.58g、99%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 3.46（2H，td），3.90（3H，s），6.57（1H，t），7.79-7.92（3H，m），12.68（1H，s）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=269.

10

【0150】

中間体77：3-（2，2-ジフルオロエチル）-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン

THF（22.37mL、22.37mmol）中の水素化ジイソブチルアルミニウムの1M溶液を、0℃で、THF（100mL）中の2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル（中間体76、1.0g、3.73mmol）に少しずつ加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（20mL）及びMeOH（10mL）で0℃にて反応停止させた。得られた混合物を1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF（30mL×3）で洗浄した。有機層を蒸発させて、3-（2，2-ジフルオロエチル）-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（0.72g、80%）を赤色固体（粗生成物）として得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から60%MeOH（水（0.4% HCO₂H）中）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、3-（2，2-ジフルオロエチル）-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体77、500mg、69.4%）を赤色固体として得た。¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 3.42（2H，td），4.61（2H，s），5.42（1H，brs），6.56（1H，tt），7.23（1H，dd），7.32（1H，d），7.71（1H，d），12.55（1H，s）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=241.

20

30

【0151】

中間体78：2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド

デス・マーチンペリヨージナン（530mg、1.25mmol）を、DCM（5mL）中の3-（2，2-ジフルオロエチル）-7-（ヒドロキシメチル）キノキサリン-2（1H）-オン（中間体77、200mg、0.83mmol）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から30%MeCN（水（0.4% HCO₂H）中）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド（中間体78、160mg、81%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 3.47（2H，td），6.58（1H，tt），7.77-7.85（2H，m），7.90-7.98（1H，m），10.09（1H，s），12.79（1H，s）；m/z（ES⁺）[M+H]⁺=239.

40

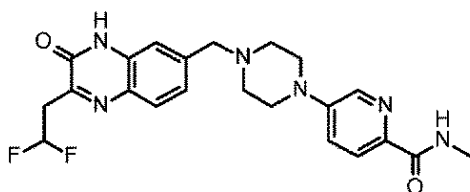
【0152】

実施例23：5-[[4-[[2-（2，2-ジフルオロエチル）-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-

50

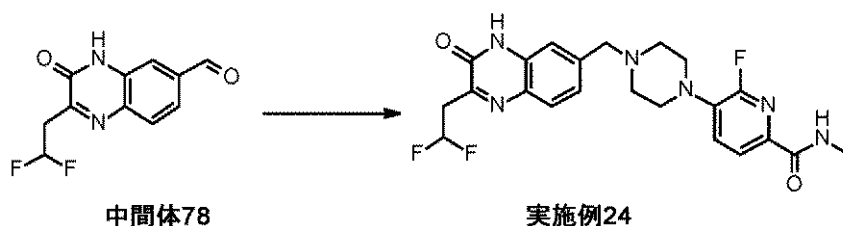
カルボキサミド

【化 47】



THF (2 mL) 中の 2- (2, 2-ジフルオロエチル) -3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド (中間体 78、55 mg、0.23 mmol) 及び N-メチル-5- (ピペラジン-1-イル) ピコリンアミド (中間体 13、60 mg、0.23 mmol) に、チタンイソプロポキシド (65.6 mg、0.23 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (196 mg、0.92 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を MeOH (0.1 mL) で反応停止させた。反応混合物を蒸発させて粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 × 150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/min; 勾配: 7 min 間で 13 B から 33 B へ; 254; 220 nm; RT: 5.70) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、5- [4- [[2- (2, 2-ジフルオロエチル) -3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 23、8.76 mg、8.57%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (4H, m), 2.78 (3H, d), 3.32-3.48 (6H, m), 3.64 (2H, s), 6.55 (1H, tt), 7.27-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.37 (1H, m), 12.49 (1H, s); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -114.29; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 443.

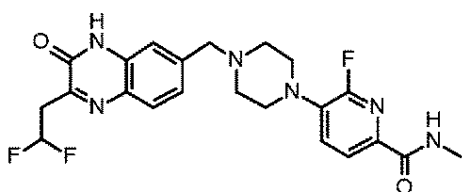
【化 48】



【0153】

実施例 24: 5- [4- [[2- (2, 2-ジフルオロエチル) -3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化 49】



10

20

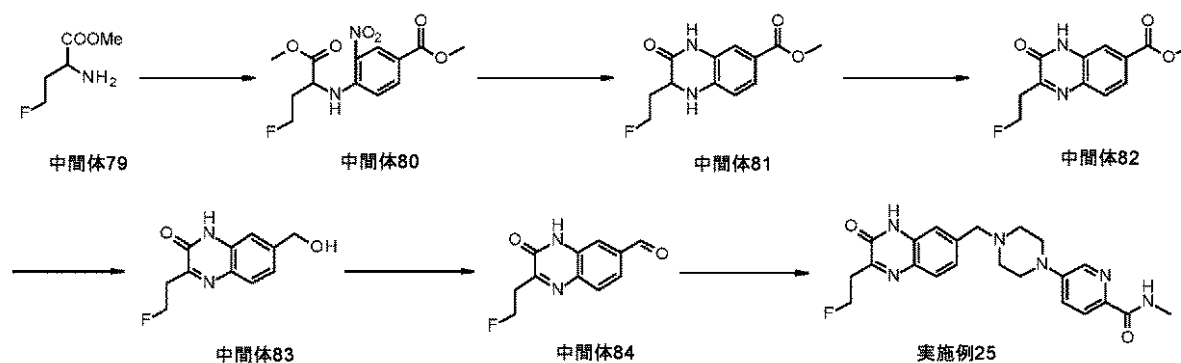
30

40

50

THF (2 mL) 中の 2-(2,2-ジフルオロエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド (中間体 78、50 mg、0.21 mmol) 及び 6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体 23、50.0 mg、0.21 mmol) に、チタンイソプロポキシド (59.7 mg、0.21 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (178 mg、0.84 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応は完了した。反応混合物を MeOH (0.1 mL) で反応停止させた。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Sunfire 分取 C18 カラム、30×150、5 µm; 移動相 A: 水 (0.1% HCO₂H)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/min; 勾配: 7 min 間で 2 B から 27 B; 254/220 nm; RT: 6.78) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、5-[4-[[2-(2,2-ジフルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 24、21.72 mg、22.13%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.54–2.61 (4H, m), 2.76 (3H, d), 3.14–3.22 (4H, m), 3.41 (2H, td), 3.64 (2H, s), 6.39–6.71 (1H, m), 7.26–7.33 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.82–7.86 (1H, m), 8.13 (0.16H, s), 8.37 (1H, m), 12.49 (1H, s); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -72.52, -114.29; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 461.

【化 50】



【0154】

中間体 80: 4-(4-フルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル

DMF (20 mL) 中の 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル (2.0 g、10.04 mmol) 及び 2-アミノ-4-フルオロブタン酸メチル塩酸塩 (中間体 79、1.81 g、10.55 mmol) に DIPEA (8.77 mL、50.22 mmol) を加えた。得られた混合物を 40 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NaH₄Cl (100 mL×1) 及びブライン (100 mL×4) で順に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、所望の生成物、4-(4-フルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体 80、2.5 g、79%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25–2.35 (1H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.36–4.58 (1H, m), 4.56–4.74 (1H, m), 4.84 (1H, q), 7.14 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 8.63 (1H, d), 8.67 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 315.

【0155】

中間体 81: 2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

20% Pd(OH)₂/C (0.547 g、0.78 mmol) を、水素下で、MeOH (300 mL) 中の 4-((4-フルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル) アミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル (中間体 80、2.45 g、7.80 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応は完了した。反応混合物を celite に通して濾過した。濾液を蒸発させて、2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 81、1.9 g、97%) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91-2.19 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.49-4.73 (2H, m), 6.73 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 10.46 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 253.

【0156】

中間体 82: 2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

DDQ (1.83 g、8.07 mmol) を、DCM (100 mL) 中の 2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 81、1.85 g、7.33 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で除去して、褐色固体を得た。aq. 水性 aq. NaHCO₃ 飽和溶液 (100 mL) を固体に添加し、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、追加の aq. NaHCO₃ 溶液 (30 mL × 3) ですすいだ。固体を真空下で乾燥して、2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 82、1.8 g、98%) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (2H, dt), 3.89 (3H, s), 4.90 (2H, dt), 7.76-7.85 (2H, m), 7.88 (1H, d), 12.55 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 251.

【0157】

中間体 83: 3-(2-フルオロエチル)-7-(ヒドロキシメチル)キノキサリン-2(1H)-オン

THF (15.99 mL、15.99 mmol) 中の水素化ジイソブチルアルミニウムの 1M 溶液を、0℃で、THF (100 mL) 中の 2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 82、1.0 g、4.00 mmol) に少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (20 mL) 及び MeOH (10 mL) で 0℃にて反応停止させた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF (30 mL × 3) で洗浄した。有機層を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配 5 から 60% MeOH (水 (0.4% HCO₂H) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、3-(2-フルオロエチル)-7-(ヒドロキシメチル)キノキサリン-2(1H)-オン (中間体 83、0.49 g、55.2%) を褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, dt), 4.60 (2H, d), 4.90 (2H, dt), 5.41 (1H, t), 7.21 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.68 (1H, d), 12.42 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 223.

【0158】

中間体 84: 2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド

デス・マーチンペリヨージナン (229 mg、0.54 mmol) を、DCM (3 mL) 中の 3-(2-フルオロエチル)-7-(ヒドロキシメチル)キノキサリン-2(1H)-オン (中間体 83、100 mg、0.45 mmol) に添加した。得られた混合物を

10

20

30

40

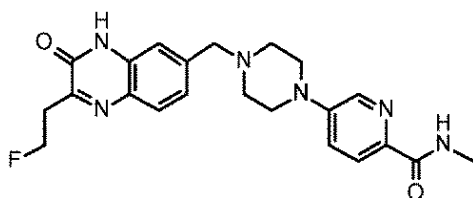
50

室温で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー、溶離液勾配5から30% MeCN (水 (0.4% HCO₂H) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド (中間体84、93mg、94%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.20-3.28 (2H, m), 4.90 (2H, dt), 7.74-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, d), 10.06 (1H, s), 12.66 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 221.

【0159】

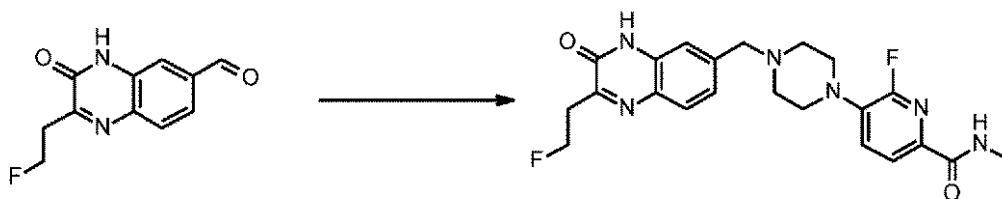
実施例25: 5-[4-[[2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【化51】



THF (3mL) 中の2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド (中間体84、50mg、0.23mmol) 及びN-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体13、50.0mg、0.23mmol) に、チタンイソプロポキシド (64.5mg、0.23mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (192mg、0.91mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。これを別のバッチで繰り返し、精製のために2つのバッチを合わせた。合わせた反応混合物を分取HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5µm; 移動相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 60mL/min; 勾配: 7min間で20Bから35Bへ; 254/210nm; RT: 6.38) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、5-[4-[[2-(2-フルオロメチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (実施例25、4.83mg、2.54%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.53-2.59 (4H, m), 2.78 (3H, d), 3.17 (1H, t), 3.23 (1H, t), 3.32-3.38 (4H, m), 3.63 (2H, s), 4.83 (1H, t), 4.95 (1H, t), 7.25-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.37 (1H, d), 12.36 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -217.70; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 425.

【化52】



中間体84

実施例26

10

20

30

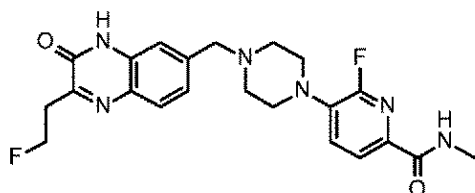
40

50

【0160】

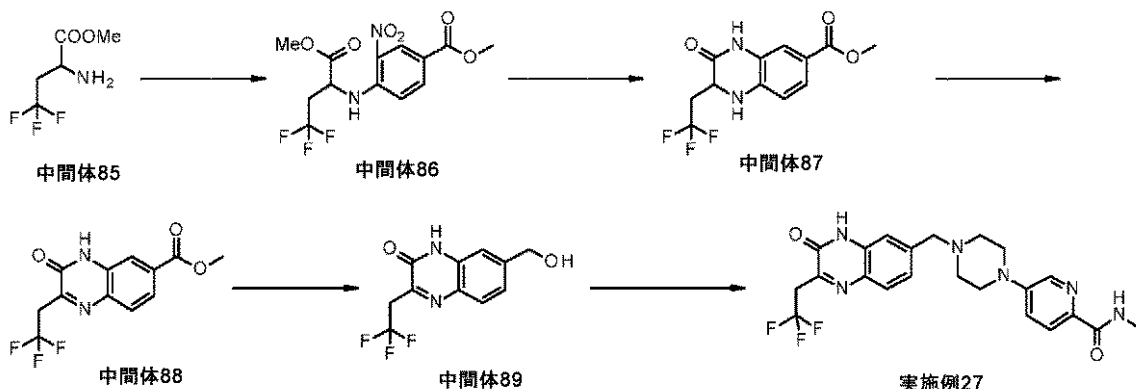
実施例26：6-フルオロ-5-[4-[[2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化53】



THF (3 mL) 中の2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒド (中間体84、70 mg、0.32 mmol) 及び6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (中間体23、76 mg、0.32 mmol) にチタンイソプロポキシド (90 mg、0.32 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (269 mg、1.27 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をMeOH (0.1 mL) で反応停止させた。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN; 流量：60 mL/min; 勾配：8 min間で28 Bから35 Bへ; 254/210 nm; RT: 7) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をさらに分取HPLC (カラム：Xselect CSH OBDカラム 30×150 mm 5 μm、n; 移動相A：水 (0.1% HCO₂H)、移動相B：ACN; 流量：60 mL/min; 勾配：7 min間で5 Bから20 Bへ; 254/220 nm; RT: 6.83) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、6-フルオロ-5-[4-[[2-(2-フルオロエチル)-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例26、3.79 mg、2.65%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55–2.60 (4 H, m), 2.76 (3 H, d), 3.14–3.25 (6 H, m), 3.63 (2 H, s), 4.89 (2 H, dt), 7.24–7.31 (2 H, m), 7.57 (1 H, dd), 7.70 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 8.24 (0.174 H, s), 8.38 (1 H, d), 12.37 (1 H, s); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -72.51, -217.71; (ES⁺) [M+H]⁺ = 443.

【化54】



【0161】

中間体 86: 3-ニトロ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)安息香酸メチル

DMF (20 mL) 中の 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル (2.0 g、10.04 mmol) 及び 2-アミノ-4, 4, 4-トリフルオロブタン酸メチル塩酸塩 (中間体 85、2.2 g、10.55 mmol) に DIPEA (8.77 mL、50.22 mmol) を加えた。得られた混合物を 50°C で 10 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NaH₄Cl 水溶液 (100 mL × 1) 及びブライン (100 mL × 4) で順に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、所望の生成物、3-ニトロ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)安息香酸メチル (中間体 86、3.0 g、85%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.99–3.28 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.18 (1H, td), 7.28 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 8.65 (1H, d), 8.71 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 351.

【0162】

中間体 87: 3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

20% Pd(OH)₂/C (0.601 g、0.86 mmol) を、MeOH (300 mL) 中の 3-ニトロ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)安息香酸塩メチル (中間体 86、3.0 g、8.57 mmol) に水素下で添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を celite に通して濾過した。濾液を蒸発乾固して、3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 87、2.3 g、93%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.64–2.83 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.32–4.37 (1H, m), 6.78 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 10.64 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 289.

【0163】

中間体 88: 3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル

DDQ (1.975 g、8.70 mmol) を、DCM (100 mL) 中の 3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 87、2.28 g、7.91 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で除去して、褐色固体を得た。aq. 水性 aq NaHCO₃ 飽和溶液 (100 mL) を固体に添加し、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、追加の aq NaHCO₃ 溶液 (30 mL × 3) ですすいだ。固体を真空下で乾燥して、3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 88、2.2 g、97%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.88–3.98 (5H, m), 7.81 (1H, dd), 7.86–7.94 (2H, m), 12.75 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 287.

【0164】

中間体 89: 7-(ヒドロキシメチル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン

THF (20.96 mL、20.96 mmol) 中の水素化ジイソブチルアルミニウムの 1M 溶液を、0°C で、THF (100 mL) 中の 3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-6-カルボン酸メチル (中間体 88、1.0 g、3.49 mmol) に少しずつ加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (20 mL) 及び MeOH (

10

20

30

40

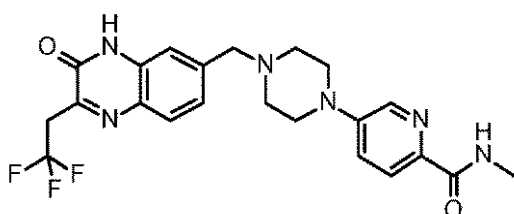
50

10 mL) で0℃にて反応停止させた。得られた混合物を1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF (30 mL×3) で洗浄した。有機層を蒸発させてオフホワイト色の固体を得、これをフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配5から55% MeOH (水 (0.4% HCO₂H) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、7-(ヒドロキシメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(中間体89、650 mg、72.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.88 (2H, q), 4.62 (2H, d), 5.45 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.73 (1H, d), 12.62 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 259.

【0165】

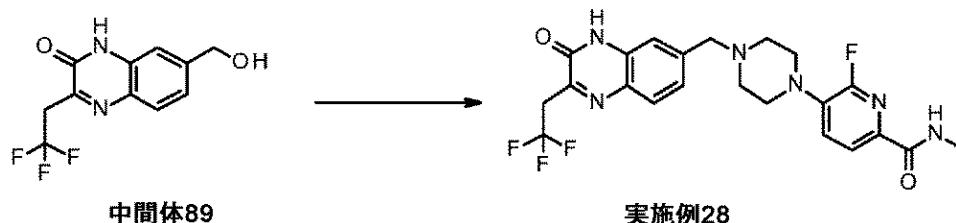
実施例27: N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化55】



7-(ヒドロキシメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(中間体89、50 mg、0.19 mmol)をAcOH (2 mL、12.15 mmol)中の33% HBrに添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて、7-(ブロモメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(粗生成物)を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。DIPEA (0.169 mL、0.97 mmol)を、NMP (2 mL)中の7-(ブロモメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(粗生成物)及びN-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体13、50 mg、0.23 mmol)に添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(カラム: Sunfire分取C18カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.1% HCO₂H)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/min; 勾配: 7 min間で10 Bから25 Bへ; 254/220 nm; RT: 6.57)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(実施例27、41.5 mg、46.6%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (4H, m), 2.78 (3H, d), 3.35 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.88 (2H, q), 7.29-7.42 (3H, m), 7.79 (2H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.38 (1H, m), 12.60 (1H, br s); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61.53; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 461.

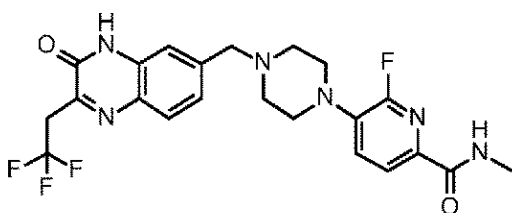
【化 5 6】



【0166】

実施例 28：6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド

【化 5 7】



7-(ヒドロキシメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(中間体89、60mg、0.23mmol)をAcOH(2mL、12.15mmol)中の33%HBrに添加した。得られた混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて、7-(ブロモメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(粗生成物)を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。DIPEA(0.203mL、1.16mmol)を、NMP(2mL)中の7-(ブロモメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノキサリン-2(1H)-オン(粗生成物)及び6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(中間体23、60mg、0.25mmol)に添加した。得られた混合物を80℃で2時間撹拌した。得られた混合物を分取HPLC(カラム：Sunfire分取C18カラム、30×150、5μm；移動相A：水(0.1%HCO₂H)、移動相B：ACN；流量：60mL/min；勾配：7分間で12Bから30Bへ；254/220nm；RT：6.25)により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固して、6-フルオロ-N-メチル-5-[4-[[3-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-キノキサリン-6-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド(実施例28、49.0mg、43.3%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.53-2.63(4H, m), 2.76(3H, d), 3.15-3.22(4H, m), 3.65(2H, s), 3.88(2H, q), 7.28-7.35(2H, m), 7.57(1H, dd), 7.76(1H, d), 7.84(1H, dd), 8.17(0.185H, s), 8.38(1H, m), 12.57(1H, s)；¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -61.54, -72.52；m/z (ES⁺) [M+H]⁺=479.

【0167】

実施例 29：6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

10

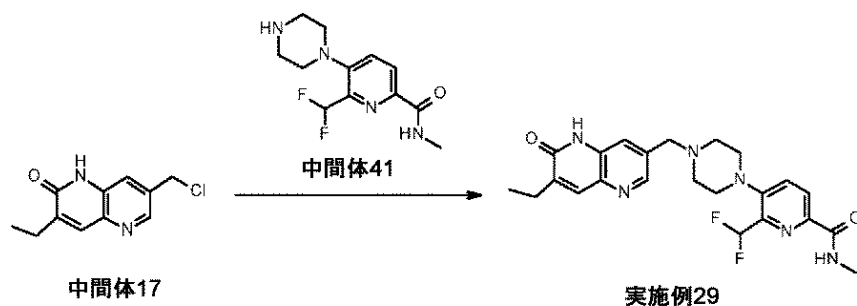
20

30

40

50

【化58】



10

DIPEA (330 μ l、1.89 mmol) を、7-(クロロメチル)-3-エチル-1,5-ナフチルリジン-2(1H)-オン、HCl (中間体17、70 mg、0.27 mmol)、ヨウ化ナトリウム (4.05 mg、0.03 mmol) 及び6-(ジフルオロメチル)-N-メチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2 HCl (中間体41、102 mg、0.30 mmol) のアセトニトリル (2.4 mL) 攪拌溶液に20℃で加え、得られた溶液を50℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、50 mLの水、続いて、3 mLのsat NaHCO₃を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。濃縮後、得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から30% MeOH (DCM中) により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、6-(ジフルオロメチル)-5-[(4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (実施例29、52.0 mg、42%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.54-2.58 (2H, m), 2.63 (4H, br s), 2.84 (3H, d), 3.03 (4H, br t), 3.68 (2H, s), 7.14 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.32-8.45 (2H, m), 11.86 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 457.

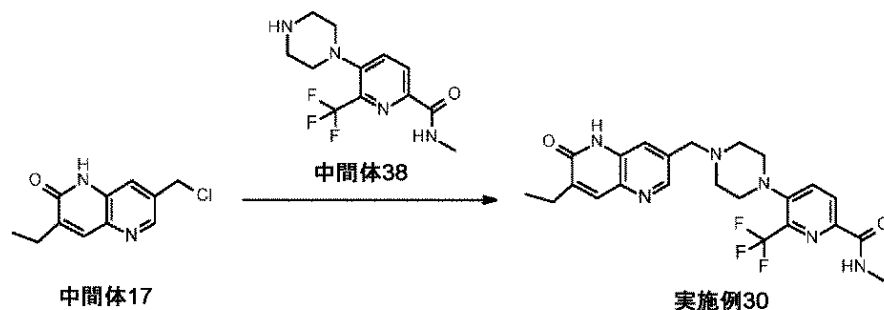
20

【0168】

30

実施例30：5-[(4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化59】



40

DIPEA (330 μ l、1.89 mmol) を、7-(クロロメチル)-3-エチル-1,5-ナフチルリジン-2(1H)-オン、HCl (中間体17、70 mg、0.27 mmol)、ヨウ化ナトリウム (4.05 mg、0.03 mmol) 及びN-メチル-5-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド、2 HCl (中間体38、107 mg、0.30 mmol) のアセトニトリル (2.4 mL) 攪拌溶液に20℃で加え、得られた溶液を50℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で

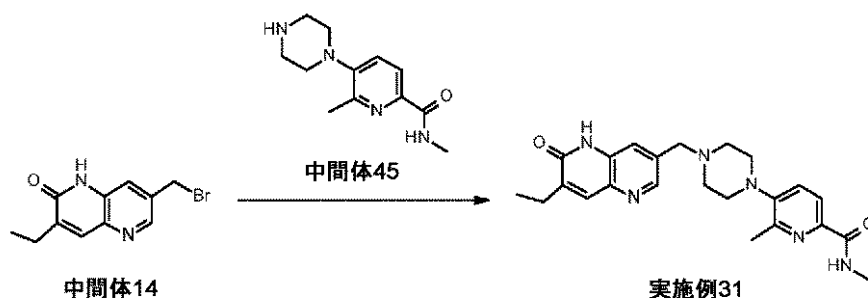
50

除去し、50 mLの水、続いて、3 mLのsat NaHCO₃を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。濃縮後、得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から30% MeOH (DCM中)により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(実施例30、58.0 mg、45%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.54-2.62 (6H, m), 2.83 (3H, d), 3.04 (4H, br t), 3.67 (2H, s), 7.62 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.31-8.48 (2H, m), 11.85 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 475.

【0169】

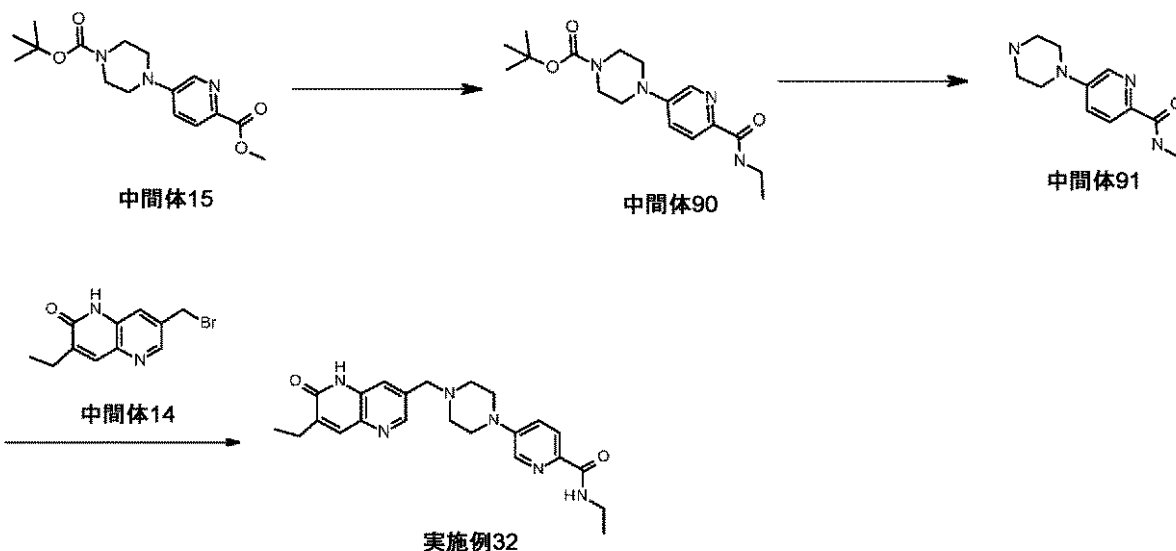
実施例31: 5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化60】



DIPEA (0.366 mL、2.10 mmol)を、7-(ブロモメチル)-3-エチル-1,5-ナフチルリジン-2(1H)-オン(中間体14、80 mg、0.30 mmol)及びN,6-ジメチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl(中間体45、101 mg、0.33 mmol)のアセトニトリル(2 mL)攪拌溶液に20℃で加え、得られた溶液を70℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、50 mLの水、続いて、3 mLのsat NaHCO₃を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。濃縮後、得られた残渣を、フラッシュシリカクロマトグラフィー、溶離液勾配0から30% MeOH (DCM中)により精製した。生成物画分を減圧下で濃縮乾固して、5-[(4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)-N,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド(実施例31、36.0 mg、29%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.50 (3H, s), 2.54-2.57 (2H, m), 2.57-2.64 (4H, m), 2.81 (3H, d), 2.96 (4H, br s), 3.68 (2H, s), 7.49 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.35-8.47 (2H, m), 11.85 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 421.

【化 6 1】



【0170】

中間体 90：4-[6-(エチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール中のエタノールアミン (7 M、7.78 mL、15.56 mmol) を、4-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体 15、500 mg、1.56 mmol) の溶液に添加し、得られた溶液を 50℃で 18 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、試料をさらに乾燥させて、4-[6-(エチルカルバモイル)-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体 90、0.495 g、95%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, t), 1.43 (9H, s), 3.27-3.32 (6H, m), 3.44-3.52 (4H, m), 7.42 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.44 (1H, br t)。

【0171】

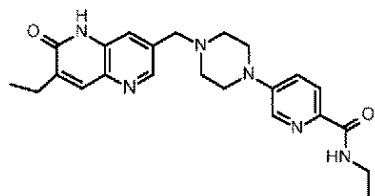
中間体 91：N-エチル-5-(4-[6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

ジオキサン中の HCl (0.473 mL、15.58 mmol) を、4-(6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体 90、521 mg、1.56 mmol) のメタノール (10 mL) 攪拌溶液にゆっくりと添加した。得られた溶液を rt で 17 時間攪拌した。反応物を濃縮し、固体を乾燥させて、N-エチル-5-(4-[6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド、2 HCl (中間体 91、421 mg、88%) を得た；m/z (ES⁺) [M+H]⁺=235

【0172】

実施例 32：N-エチル-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチルリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【化 6 2】



DIPEA (0.320 mL、1.83 mmol) を、7-(ブロモメチル)-3-エ

チル-1, 5-ナフチリジン-2 (1H)-オン (中間体14、70mg、0.26mmol) 及びN-エチル-5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド、2HCl (中間体91、89mg、0.29mmol) のアセトニトリル (2mL) 攪拌溶液に20℃で加え、得られた溶液を70℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、50mLの水、続いて、3mLのsat NaHCO₃を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。濃縮後、粗生成物を逆相クロマトグラフィー (カラム: Xbridge C18)、溶離液勾配20から50% MeCN (水 (0.2% NH₄OHを含む) 中) により精製した。純粋な画分を蒸発乾固して、N-エチル-5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例32、28.0mg、25%) を白色固体として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.10 (3H, t), 1.19 (3H, t), 2.52-2.55 (2H, m), 2.55-2.59 (4H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.34 (4H, br d), 3.66 (2H, s), 7.40 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.36-8.46 (2H, m), 11.74-11.94 (1H, m); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 420.

【0173】

実施例4-フォームA

実施例4では、メタノール/ジクロロメタン溶液を減圧下で蒸発させることにより、5-[4-[(7-エチル-6-オキソ-5H-1, 5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドを部分的に結晶化した固体として得た。このように得られた結晶性物質を結晶フォームAとして特徴付けた。

【0174】

結晶化度が低い場合には、20mgの粗試料を0.20mLの水、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル又は他の溶媒中に周囲温度又は50℃で1日、懸濁させることによって、結晶フォームAを得た。

【0175】

フォームAをXRPDにより分析し、結果を以下に表にし (表1)、また図1に示す。

【0176】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. フォーム A の XRPD ピーク

角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)	強度 (%)
8.3	100.0
12.4	30.9
19.4	26.5
20.4	25.8
26.3	19.2
21.2	17.4
20.8	14.8
22.8	14.1
16.8	14.0
10.2	13.2
18.4	10.8
11.4	9.9
28.1	8.4
18.0	8.4
25.2	8.2
24.9	6.7
16.5	6.4
17.3	5.3
22.1	4.0
29.3	3.3
24.3	2.7
30.3	2.5
38.2	2.0
33.9	1.4
14.2	1.4
13.7	1.4
33.0	1.3
36.5	1.2
39.2	1.2

【0177】

フォーム A は、Cu K α 放射線を用いて測定される以下の 2θ 値の少なくとも 1 つを示すことを特徴とする：8.3、12.4、及び 19.4°。

【0178】

フォーム A を熱技術により分析した。DSC 分析はフォーム A が 254°C で開始し、255°C でピークを有する融点を有することを示した。フォーム A の代表的な DSC トレースを図 2 に示す。

【0179】

生物学的アッセイ

以下の試験手順を用いて、本明細書に記載の化合物の阻害特性を決定することができる。

【0180】

PARP 蛍光異方性結合アッセイ

組換え全長6HISタグ化PARP1タンパク質を、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで6nMに希釈し、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで希釈した2nM蛍光プローブの等量で4時間インキュベートした。プローブの最終DMSO濃度は1% (v/v) 未満であった。

【0181】

組換え全長PARP2タンパク質を、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで6nMに希釈し、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで希釈した2nM蛍光プローブの等量で4時間インキュベートした。プローブの最終DMSO濃度は1% (v/v) 未満であった。

【0182】

組換え全長PARP3タンパク質を、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで100に希釈し、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで希釈した6nM蛍光プローブの等量で4時間インキュベートした。プローブの最終DMSO濃度は1% (v/v) 未満であった。

【0183】

組換え全長PARP5aタンパク質を、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで160nMに希釈し、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで希釈した6nM蛍光プローブの等量で4時間インキュベートした。プローブの最終DMSO濃度は1% (v/v) 未満であった。

【0184】

組換え全長GSTタグ化PARP6タンパク質を、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで160nMに希釈し、50mMトリス pH8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaClで希釈した6nM蛍光プローブの等量で4時間インキュベートした。プローブの最終DMSO濃度は1% (v/v) 未満であった。

【0185】

タンパク質に結合したときのプローブの蛍光異方性を、試験化合物又は溶媒対照の存在下でBMG Pherastar FS (著作権)を用いて測定し、異方性に対する効果を測定した。IC₅₀値を決定するために、異なる試験化合物濃度についての阻害%値を計算し、4パラメーターロジスティックプロットに適合させた。必要であれば、化合物K_iは、Anal Biochem. 1980 Sep 1;107(1):220-39で定義されたMunson Rodbard式を用いてIC₅₀値から決定することができ、1980;2014:1を参照)。関連するPARPタンパク質に結合するプローブの既知のK_Dに基づいている

【0186】

hERG電気生理学的アッセイ

安定にトランスフェクトされたCHO hKv11.1細胞からの電気生理学的記録(全てRTで行った)を、Nanion Syncropatch 768PEを用いて得た。試験化合物、ビヒクル又は陽性対照を、それぞれ異なる濃度で6つの化合物プレートを用いて添加して、細胞への累積投与を可能にする(10mM、3.167mM、1mM、0.3167mM、0.1mM、0.03167mM)。600lの化合物を、90μlの参照緩衝液(mMで、NaCl 80、KCl 4、CaCl 5、MgCl 1、NM DG Cl 60、D-グルコース水和物 5、HEPES 10(pH7.4 HCl

10

20

30

40

50

、298mOsm)中に再懸濁し、最終化合物濃度を39.6μM、13.2μM、4.4μM、1.46μM、0.48μM、0.16μMとする。各Nanion Syncropatch 768PEランについて、細胞外溶液(mMで、NaCl 80、KCl 4、CaCl 5、MgCl 1、NMDG Cl 60、D-グルコース水和物 5、HEPES 10(pH7.4HCl、298mOsm)中)の存在下での各細胞中の電流振幅を、Syncropatch液体ハンドリングシステムを使用して行われる全ての液体添加で測定する。40μLの外部溶液(mMで、HBPS、CaCl 2 2、MgCl 2 1(pH7.4、NaOH))を、384のウエルマルチホール培地耐性記録チップに加え、内部緩衝液(mMで、KF 130、KCl 20、MgCl 2 1、EGTA 10、HEPES 10、エスシン 25(全てSigma-Aldrich;pH7.2~7.30、10MのKOH、320mOsmを使用)をプレートの底面に灌流させる。約9℃に維持した20μLの細胞をチップの各ウェルに1e6細胞/mlの密度で分注し、続いて20μLのシールエンハンサー(mMで、NaCl 80、KCl 3、CaCl 10、HEPES 10、MgCl 1(pH7.4 NaOH))を分注する。洗浄工程を行い、40μLの残留体積を残す。試験化合物の添加前に安定なベースラインを確立するために、40μLの参照緩衝液を分注し、3min後に40μLの除去工程を伴い、この工程を繰り返す。40μLの化合物濃度1(0.16μM)を分注し、「リアルタイム」記録を行い、3分間曝露させ、その後、40μLの除去を行う。この工程を、5つのさらなるそれに続く化合物プレートについて繰り返して、累積曲線分析を作製する。全てのデータはリークを差し引かれ、100msの遅延で-80mV 100msまで2パルスである。次いで、外向きK+電流は-90mVの保持電位から+60mVまでの電圧ステップによって誘発され、各パルスは15sのパルス間隔で2Hzの周波数で送達される。【0187】

PARP増殖試験(4日間化合物を投与)

DLD1及びBRCA2(-/-)DLD1細胞を、完全培地中に、それぞれ1.875E4細胞/ml及び6.25E4細胞/mlの密度に収穫し、Multidrop Combiを使用して384ウェルプレート(Greiner、Kremsmunster、Austria;781090)に40μL/ウェルで播種し、次いで37℃、5%CO₂で一晩インキュベートした。翌日(1日目)、Multidrop Combiを使用して、sytox green(5μl、2μM)及びサポニン(10μl、0.25%ストック)を0日目のプレートに添加し、黒色接着蓋を使用してプレートを密封し、RTで3時間超インキュベートする。4×対物レンズを取り付けたCell Insight(Thermo Fisher)を用いて細胞を撮像した。Echo 555を使用して試験化合物を添加し、37℃、5%CO₂に維持されたインキュベーター内に置き、4日間インキュベートする。5日目に、sytox green(5μl、2μM)、次いで、サポニン(10μl、0.25%ストック)をプレートに添加し、黒色接着蓋を使用してプレートを密封し、RTで3時間超インキュベートする。4×対物レンズを備えたCell Insightで全ての細胞を読み取る。増殖速度は、Genedataにおいて、0日目及び5日目のプレートについてCell Insightからの総細胞数出力を評価することによって決定する。【0188】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例 番号	PARP1 IC50 (μ M)	PARP2 IC50 (μ M)	PARP3 IC50 (μ M)	PARP5a IC50 (μ M)	PARP6 IC50 (μ M)	BRCA2 -/- DLD-1 増殖 4 H IC50 (μ M)	WT DLD-1 増殖 4 日 IC50 (μ M)	hERG IC50 (μ M)
1	0.003	1.7	4	>100	34	0.010	>30	>40
2	0.004	0.88	9.9	20	14	0.008	>30	>40
3	0.005	1.3	12	>100	14	0.004	>30	22
4	0.004	>1.5	4.7	>100	19	>0.017	>30	>40
5	0.002	0.65	7.1	>100	23	0.006	>30	>40
6	0.003	0.84	9.3	>100	8.2	0.006	>30	>40
7	0.002	1.3	2.6	94	22	4.14		
8	0.003	11	55	93	18	0.011	>19	>40
9	0.009	22	>100	>100	47	0.010	17	>40
10	0.005	17	48	56	26	0.006	>30	>40
11	0.005	4	13	>100	22	0.184	>30	>40
12	0.004	1.6	19	89	11	0.008	>30	>40
13	0.007	8.5	30	>100	30	0.005	>26	>40
14	0.004	2.9	30	50	11	0.006	>30	>40
15	0.011	3.6	35	>100	80	0.090	>30	>40
16	0.007	3.3	74	61	31	0.018	>22	>40
17	0.007	1.7	96	>100	59	0.020	>30	>40
18	0.031	17	>100	>100	>29	4.90	>30	5.2

【 0 1 8 9 】

【表 3】

実施例 番号	PARP1 IC50 (μM)	PARP2 IC50 (μM)	PARP3 IC50 (μM)	PARP5a IC50 (μM)	PARP6 IC50 (μM)	BRCA2 -/- DLD-1 増殖 4 日 IC50 (μM)	WT DLD-1 増殖 4 日 IC50 (μM)	hERG IC50 (μM)
19	0.015	>100	>100	>100	>29	0.015	>30	21
20	0.014	28	>100	>100	>100	0.016	>24	38
21	0.004	9.5	>100	>100	33	0.016	>30	>40
22	0.006	1	2.6	26	16	0.012	>30	>40
23	0.004	4.4	60	60	>100		4.2	36
24	0.003	5.1	>100	93	>100	0.010	14	37
25	0.002	6	43	>100	>100		>25	>40
26	0.005	6.7	>100	>100	>100	0.005	23	>40
27	0.007	16	>100	71	>100	10.3	>10	26
28	0.006	14	>100	>29	>100	0.027	>30	>40
29	0.004	6.1	9.9	>100	14	0.007	>30	>40
31	0.003	7.6	4.5	>100	10	0.004	>30	>40
32	0.005	3.7	2.6	>100	28			>40
33	0.003	2.1	1.9	>100	10			>40

表 2

10

20

30

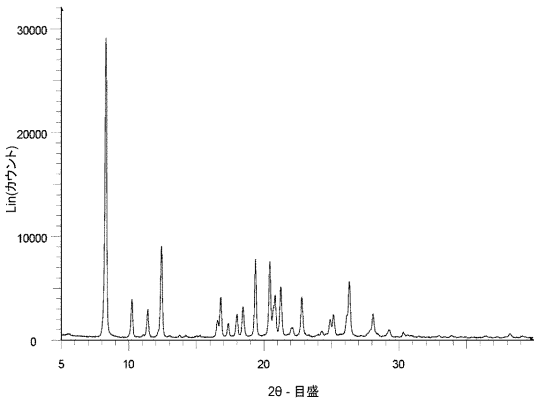
40

50

【図面】

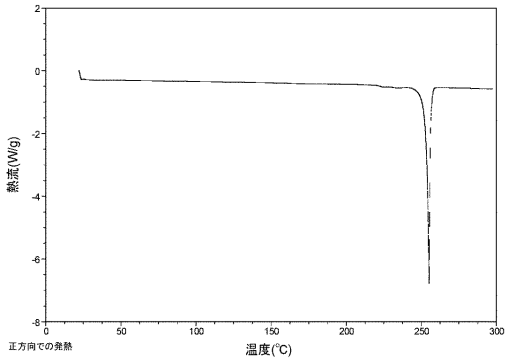
【図 1】

図1. 実施例4 - フォームAのXRPDディフラクトグラム



【図 2】

図2. 実施例4 - フォームAのDSCトレース



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ジョハネス, ジェフリー ウォレス

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
、ピーオー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パ
ートナーシップ

(72)発明者 ハンデ, スティール マハデオ

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
、ピーオー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パ
ートナーシップ

(72)発明者 ドゥゴース, セバスチャン ルイ

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
、ピーオー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パ
ートナーシップ

審査官 中村 政彦

(56)参考文献

特表 2 0 1 8 - 5 2 1 0 3 3 (J P, A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 0 9 8 9 (J P, A)

特表 2 0 1 2 - 5 1 5 7 8 6 (J P, A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 2 0 0 7 (J P, A)

特表 2 0 1 1 - 5 0 0 7 5 8 (J P, A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 2 3 3 9 (J P, A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 3 0 8 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 5 4 2 0 9 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)