

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6908623号

(P6908623)

(45) 発行日 令和3年7月28日 (2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月5日 (2021.7.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

C O 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P

A 6 1 K 31/4725

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

C O 7 D 471/04 1 O 6 A

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 20 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-554091 (P2018-554091)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月7日 (2017.4.7)
 (65) 公表番号 特表2019-513792 (P2019-513792A)
 (43) 公表日 令和1年5月30日 (2019.5.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/058422
 (87) 国際公開番号 W02017/178377
 (87) 国際公開日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 審査請求日 令和2年3月6日 (2020.3.6)
 (31) 優先権主張番号 16165012.2
 (32) 優先日 平成28年4月13日 (2016.4.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514232085
 ユーシービー バイオファルマ エスアー
 ルエル
 ベルギー国 1 O 7 O ブリュッセル ア
 レ デ ラ レシエルシエ 6 O
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72) 発明者 アテス、アリ
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ
 レシエルシエ、6 O、ユーシービー バ
 イオファルマ エスピーアールエル 気付
 (72) 発明者 ユノフ、エリック
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ
 レシエルシエ、6 O、ユーシービー バ
 イオファルマ エスピーアールエル 気付
 最終頁に続く

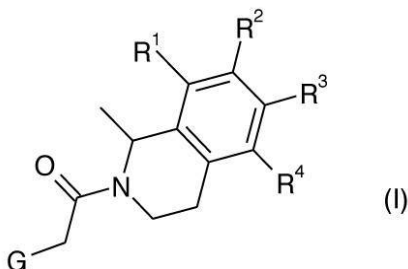
(54) 【発明の名称】 テトラヒドロイソキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又は薬学的に許容可能なその塩：

【化 1】



(式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、水素、ハロゲン若しくはシアノを独立して表し；又は R^1 、 R^2 及び R^3 は、非置換 C_{1-6} アルキル若しくは非置換 C_{1-6} アルコキシを独立して表し；

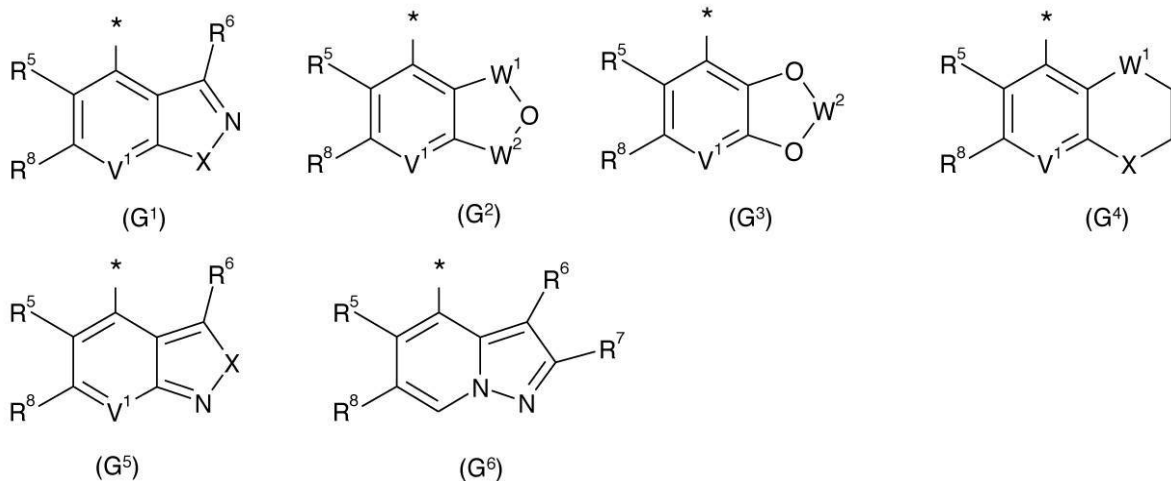
R^4 は、 $-N=S(O)R^aR^b$ を表し；又は R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、これらの基の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(ハロ) C_{1-6} アルキル及び C_{1-6}

6 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

R^a 及び R^b は、 C_{1-6} アルキルを独立して表し、該基はハロゲン、シアノ及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；又は R^a 及び R^b は、一緒に結合して、それらが結合している S 原子と共に、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを形成し、該基はハロゲン、シアノ及び C_{1-6} アルキルから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

G は、式 (G^1)、(G^2)、(G^3)、(G^4)、(G^5) 及び (G^6) によって表される基から選択される縮合複素環系を表し；

【化 2】



式中、

アスタリスク (*) は、分子の残基への G の結合点を表し；

V^1 は、CH 又は N を表し；

W^1 及び W^2 は、 CR^9R^{10} を独立して表し；

X は、O 又は NR^{11} を表し；

R^5 は、ハロゲン若しくはシアノを表し；又は R^5 は、 C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} アルコキシを表し、これらの基のいずれかは、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

R^6 及び R^7 は、水素、ハロゲン若しくはシアノを独立して表し；又は R^6 及び R^7 は、 C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} アルコキシを独立して表し、これらの基のいずれかは、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

R^8 は、水素、ハロゲン若しくはシアノを表し；又は R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル若しくは C_{1-6} アルコキシを独立して表し、これらの基のいずれかは、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

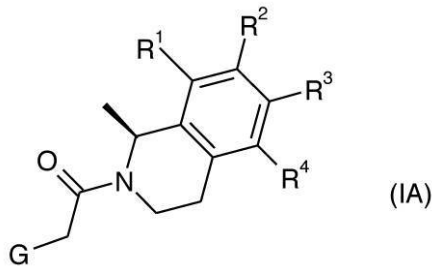
R^9 及び R^{10} は、水素若しくはハロゲンを独立して表し；又は R^9 及び R^{10} は、 C_{1-6} アルキルを独立して表し、該基は、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；そして

R^{11} は、水素を表し；又は R^{11} は、 C_{1-6} アルキルを表し、該基は、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよい。）。

【請求項 2】

式 (IA)：

【化 3】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び G は、請求項 1 で定義した通りである。) によって表される請求項 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 3】

式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、水素、ハロゲン若しくはシアノを独立して表し；又は R^1 、 R^2 及び R^3 は、非置換の C_{1-6} アルキル若しくは非置換の C_{1-6} アルコキシを独立して表し；

R^4 は、(ヒドロキシ)エチル、(フルオロ)(ヒドロキシ)エチル、(ジフルオロ)(ヒドロキシ)エチル、(メチル)(ヒドロキシ)(ジフルオロ)エチル、(メチル)(ヒドロキシ)(フルオロ)エチル、(ヒドロキシ)(フルオロメチル)(フルオロ)エチル、(メチル)(ヒドロキシ)エチル、(ヒドロキシ)(メチル)プロピル、(ヒドロキシ)(メチル)ブチル、(ヒドロキシ)シクロブチル、(ヒドロキシ)アゼチジニル、(ヒドロキシ)ピペリジニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメトキシ、[(ジメチル)オキシドー λ^6 -スルファニリデン]アミノー、又は[オキシドー λ^4 -オキサチアニリデン]アミノー、[オキシドテトラヒドロ-1H-1 λ^4 -チオフェニリデン]アミノを表す、

20

請求項 1 若しくは請求項 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 4】

(G) が、請求項 1 に記載される式 (G^1)、(G^5) 又は (G^6) によって表される縮合複素環を表し、

30

X が、 O 又は NR^{11} を表し、

V^1 が、 CH 又は N を表し、

R^{11} が、水素又は非置換の C_{1-6} アルキルを表し、

R^5 及び R^6 が、ハロゲンを独立して表し、

R^7 が、水素を表し、そして

R^8 が、水素、シアノ又は非置換の C_{3-8} シクロアルキルを表す、

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

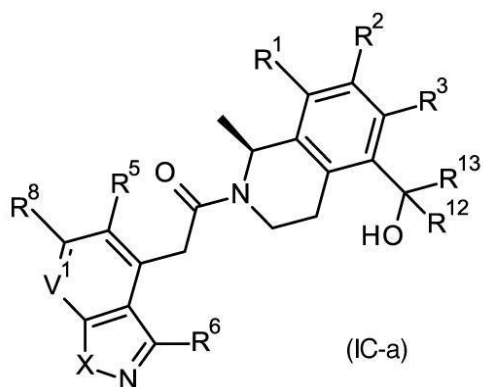
R^4 が、(ヒドロキシ)エチル、(フルオロ)(ヒドロキシ)エチル、(ジフルオロ)(ヒドロキシ)エチル、(メチル)(ヒドロキシ)(ジフルオロ)エチル、(メチル)(ヒドロキシ)(フルオロ)エチル、(ヒドロキシ)(フルオロメチル)(フルオロ)エチル又は(メチル)(ヒドロキシ)エチルを表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 6】

式 (IC-a)：

【化 4】



10

(式中、

 R^1 、 R^2 及び R^3 が、請求項 3 で定義した通りであり； X 、 V^1 、 R^5 、 R^6 及び R^8 が、請求項 4 で定義した通りであり； R^{12} 及び R^{13} が、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを独立して表す。)

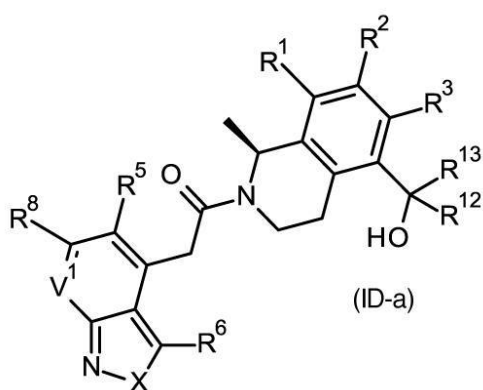
によって表される請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 7】

20

式 (ID-a)：

【化 5】



30

(式中、

 R^1 、 R^2 及び R^3 が、請求項 3 で定義した通りであり； X 、 V^1 、 R^5 、 R^6 及び R^8 が、請求項 4 で定義した通りであり；そして R^{12} 及び R^{13} が、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを独立して表す。)

によって表される請求項 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩。

40

【請求項 8】

 X が $-NR^{11}$ を表し、 R^{11} が水素又はメチルである、請求項 6 に記載の化合物。

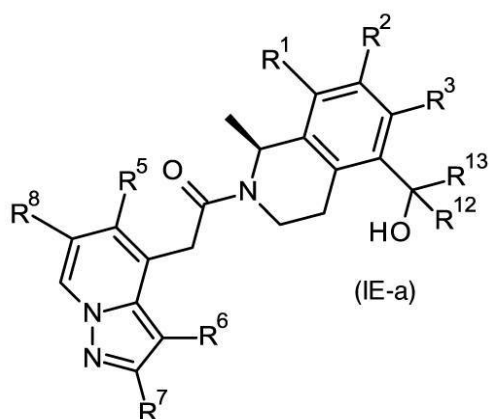
【請求項 9】

 X が $-NR^{11}$ を表し、 R^{11} が水素である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (IE-a)：

【化 6】



10

(式中、

R¹、R² 及び R³ が、請求項 3 で定義した通りであり；R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ が、請求項 4 で定義した通りであり；そしてR^{1 2} 及び R^{1 3} が、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを独立して表す。)

によって表される請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

20

【請求項 1 1】

R¹、R² 及び R³ が、水素を独立して表す、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁵ 及び R⁶ が、クロロを独立して表す、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R⁶ 及び R⁷ が、水素を表す、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1, 2 - ベンゾオキサゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 R) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 S) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メチル - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン；

50

2-(3, 5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-

10

20

30

40

50

ル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;

2-(3, 5-ジクロロ-6-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
及び

3, 5-ジクロロ-4-[2-[(1S)-5-(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソ-エチル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボニトリルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

10

【請求項15】

治療に使用するための、請求項1から14のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又は、薬学的に許容可能なその塩。

【請求項16】

D1受容体が役割を担う疾患及び／又は障害の治療及び／又は予防に使用するための、請求項1から15のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

20

【請求項17】

統合失調症の認知及び陰性症状、統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症(ADHD)、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害(MCI)、薬物中毒、睡眠障害又はアパシーの治療及び／又は予防に使用するための、請求項1から16のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項18】

薬学的に許容可能な担体と結合している、請求項1から17のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物。

【請求項19】

30

D1受容体が役割を担う疾患及び／又は障害の治療及び／又は予防に有用な医薬の製造のための、請求項1から17のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の使用。

【請求項20】

統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症(ADHD)、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害(MCI)、薬物中毒、睡眠障害又はアパシーの治療及び／又は予防に有用な医薬の製造のための、請求項1から17のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、テトラヒドロイソキノリン誘導体及び治療におけるその使用に関する。特に、本発明は、薬理的に活性な縮合複素環テトラヒドロイソキノリン誘導体及びその類似体に関する。より具体的には、本発明は、置換された3, 4-ジヒドロイソキノール-2(1H)-イル誘導体及びその類似体に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明に従う化合物は、D1ポジティブアロステリックモジュレーターであり、従って

50

、D1受容体が役割を担う疾患の治療のための医薬として有益である。

【0003】

モノアミンドーパミンは、GPCRの2つのファミリーを介して作用し、運動機能、報酬機構、認知過程及び他の生理的機能を調節する。具体的には、ドーパミンは、D1様受容体（これには、ドーパミンD1及びD5が含まれ、主にGsGタンパク質に結合し、これによって、cAMP産生が刺激される。）、及びD2様受容体（これには、D2、D3及びD4が含まれ、Gi/qGタンパク質に結合して、cAMP産生が弱められる。）を介してニューロンに作用する。これらの受容体は、異なる脳領域で広く現れる。特に、D1受容体は、多くの生理学的機能及び行動過程に関与している。D1受容体は、例えばシナプス可塑性、認知機能及び目標指向運動機能に関与するが、報酬過程にも関与している。D1受容体は、幾つかの生理学的／神経学的過程におけるそれらの役割のために、統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症（ADHD）、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害（MCI）、薬物中毒睡眠障害、アパシーを含む種々の障害に関連している。

10

【0004】

D1受容体を標的とする経口投与可能な小さい分子を開発することは困難であることが判明した。現在までに開発されたD1アゴニストは、一般的に、カテコール部分の特徴とするので、その臨床的使用は侵襲的治療に限られていた。更に、十分な選択性を達成することは、ドーパミン受容体のサブタイプ（例えばドーパミンD1及びD5）間で、リガンド結合部位が高度の相同性を有するために困難であった。更に、D1アゴニストは、非限定的にジスキネジア及び低血圧を含む潜在的に限定された副作用と関連している。

20

【0005】

従って、D1受容体を調節することができる新しい薬剤を設計する必要がある。

【0006】

受容体機構を理解するためのツール及び潜在的な治療薬の両方として、GPCRのアロステリックモジュレーターの特長には、多くの関心が集まっている。GPCRは、細胞表面受容体の最大のファミリーであり、多数の市販薬が、これらの受容体によって仲介されるシグナル伝達経路を直接的に活性化又は遮断する。しかしながら、幾つかのGPCR（例えばペプチド受容体）では、サブタイプ（例えばドーパミンD1及びD5又はD2及びD3）間でリガンド結合部位が高度の相同性を有するために、小さい分子を開発すること又は十分な選択性を達成することは、困難であることが判明した。従って、多くの薬の研究は、オルソステリックな天然のアゴニストとは異なる部位を標的とする小さい分子の特定に移行した。これらの部位に結合するリガンドによって、GPCRの構造的変化が誘発され、それによって、受容体機能はアロステリック的に調節される。アロステリックリガンドは、親和性及び／又は効力に影響を及ぼすことによって、内因性リガンドの効果を強める能力（ポジティブアロステリックモジュレーター、PAM）又は弱める能力（ネガティブアロステリックモジュレーター、NAM）を含む、多様な範囲の活性を有する。サブタイプ選択性と同様に、アロステリックモジュレーターは、直接的な影響又は固有の効力がない等、創薬の観点からの他の潜在的利点を示すことができ、放出される場所及び放出される時点で本来の伝達物質の効果を強めるのみであり、アゴニストに定常的に暴露されることから生じる感受性の低下を誘発する傾向を低くし、更に、標的に関連する副作用を誘発する傾向を低くすることができる。

30

40

【0007】

本発明に従う化合物は、アロステリック機構を介して、D1受容体に対するD1アゴニスト又は内因性リガンドの効果を強めるので、D1ポジティブアロステリックモジュレーター（D1 PAM）である。

【0008】

従って、D1 PAMである、本発明に従う化合物は、D1受容体が役割を担う疾患及び障害の治療及び／又は予防に有益である。このような疾患には、統合失調症の認知及び

50

陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症（ADHD）、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害（MCI）、薬物中毒、睡眠障害及びアパシーが含まれる。

【0009】

国際特許出願WO2013/051869A1は、NK2アンタゴニストである、特定の3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル誘導体を開示している。

【0010】

国際特許出願WO2008/109336A1は、ヒスタミンH3受容体のモジュレーターである、特定のテトラヒドロイソキノリン化合物を開示している。

10

【0011】

2014年12月4日に公開された国際特許出願WO2014/193781A1は、パーキンソン病又は統合失調症に関連する認知障害の治療に有用な特定の3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル誘導体を開示している。

【0012】

同時係属中の国際特許出願WO2016/055482は、D1受容体が役割を担う疾患の治療に有用であり得る1,3-ジヒドロイソインドリン-2(1H)-イル誘導体及びその類似体に関する。

【0013】

同時係属中の国際特許出願WO2016/055479は、D1受容体が役割を担う疾患の治療に有用であり得る置換された3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル誘導体及びその類似体に関する。

20

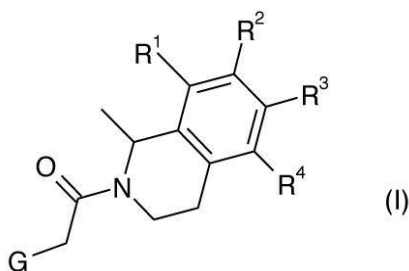
【0014】

しかしながら、今日までに利用可能な従来技術のいずれも、本発明によって提供される縮合複素環テトラヒドロイソキノリン誘導体の正確な構造のクラスを開示も示唆もしていない。

【0015】

本発明は、式(I)の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を提供する：

【化1】



30

式中、

R¹、R²及びR³は、水素、ハロゲン又はシアノを独立して表し；又はR¹、R²及びR³は、C₁-6アルキル又はC₁-6アルコキシを独立して表し、これらの基のいずれかは、1個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

40

R⁴は、-N=S(O)R^aR^bを表し；又はR⁴は、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₃-8シクロアルキル又はC₃-7ヘテロシクロアルキルを表し、これらの基の各々は、1個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

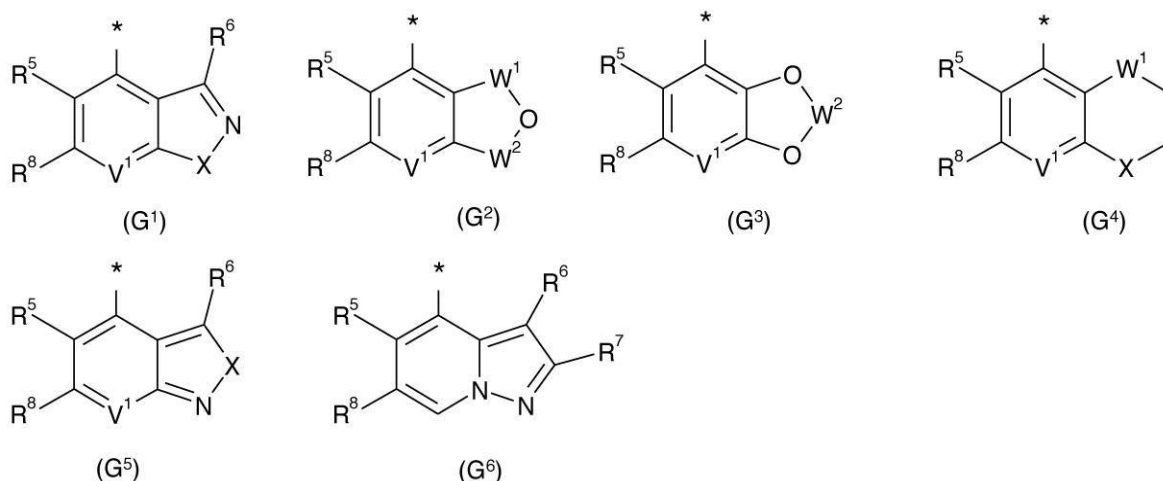
R^a及びR^bは、C₁-6アルキルを独立して表し、該基は1個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；又はR^a及びR^bは、一緒に結合して、それらが結合しているS原子と共に、C₃-7ヘテロシクロアルキルを形成し、該基は1個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

Gは、式(G¹)、(G²)、(G³)、(G⁴)、(G⁵)及び(G⁶)によって表

50

される基から選択される縮合複素環系を表し、

【化 2】



10

式中、

アスタリスク（*）は、分子の残基への G の結合点を表し；

V¹ は、CH 又は N を表し；

W¹ 及び W² は、C R⁹ R¹⁰ を独立して表し；

20

X は、O 又は N R¹¹ を表し；

R⁵ は、ハロゲン又はシアノを表し；又は R⁵ は、C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 6 アルコキシを表し、これらの基のいずれかは、1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

R⁶ 及び R⁷ は、水素、ハロゲン又はシアノを独立して表し；又は R⁶ 及び R⁷ は、C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 6 アルコキシを独立して表し、これらの基のいずれかは、1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

R⁸ は、水素、ハロゲン又はシアノを表し；又は R⁸ は、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル又は C₁ - 6 アルコキシを独立して表し、これらの基のいずれかは、1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；

30

R⁹ 及び R¹⁰ は、水素又はハロゲンを独立して表し；又は R⁹ 及び R¹⁰ は、C₁ - 6 アルキルを独立して表し、該基は、1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよく；そして

R¹¹ は、水素を表し；又は R¹¹ は、C₁ - 6 アルキルを表し、該基は 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよい。

【0016】

更に、本発明は、治療に使用するための、上で定義した式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0017】

更に、別の態様では、本発明は、D1 受容体が役割を担う疾患及び／又は障害の治療及び／又は予防に使用するための、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を提供する。

40

【0018】

別の態様では、本発明は、統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症（ADHD）、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害（MCI）、薬物中毒、睡眠障害又はアパシーの治療及び／又は予防に使用するための、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0019】

50

特定の態様では、本発明は、パーキンソン病の治療及び／又は予防に使用するための、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0020】

更なる態様では、本発明は、D1受容体が役割を担う疾患及び／又は障害の治療及び／又は予防に有用な医薬を製造するための、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩の使用を提供する。

【0021】

別の更なる態様では、本発明は、統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症（ADHD）、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害（MCI）、薬物中毒、睡眠障害又はアパシーの治療及び／又は予防に有用な医薬を製造するための、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩の使用を提供する。

10

【0022】

特定の態様では、本発明は、パーキンソン病の治療及び／又は予防に有用な医薬を製造するための、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩の使用を提供する。

【0023】

更に、本発明は、D1ポジティブアロステリックモジュレーターの投与が指示される障害の治療及び／又は予防の方法であって、このような治療が必要な患者に、有効量の、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む方法を提供する。

20

【0024】

別の態様では、本発明は、統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症（ADHD）、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害（MCI）、薬物中毒、睡眠障害又はアパシーの治療及び／又は予防の方法であって、このような治療が必要な患者に、有効量の、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む方法を提供する。

30

【0025】

特定の態様では、本発明は、パーキンソン病の治療及び／又は予防の方法であって、このような治療が必要な患者に、有効量の、上で定義した式（I）の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0026】

上記の式（I）の化合物の基のいずれかが任意選択的に置換されていると記載されている場合、この基は、非置換でもよく、又は1個以上の置換基によって置換されていてもよい。典型的には、このような基は、非置換であるか、又は1個又は2個の置換基によって置換されている。式（I）の化合物の各々特定の基に対する適切な置換基については、本明細書に後で更に記載する。

40

【0027】

本発明は、その範囲内に、上記の式（I）の化合物の塩を含む。医薬に使用する場合、式（I）の化合物の塩は、薬学的に許容可能な塩である。しかしながら、他の塩でも、本発明で使用する化合物又は薬学的に許容可能なその塩の調製に有用な場合がある。薬学的に許容可能な塩の選択及び調製の基礎となる標準的な原理は、例えばHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use、編集：P. H. Stahl & C. G. Wermuth、Wiley-VCH、2002年に記載されている。

【0028】

本発明は、その範囲内に、上記の式（I）の化合物の溶媒和物を含む。このような溶媒

50

和物は、一般的な有機溶媒又は水で形成されてもよい。

【0029】

更に、本発明は、その範囲内に、上記の式（I）の化合物の共結晶を含む。「共結晶」という技術用語は、中性の各分子成分が結晶化合物内に一定の化学量論比で存在する状態を表すのに使用される。薬学的な共結晶を調製することにより、活性な医薬成分の結晶形態に改変することができ、それにより、その意図する生物学的活性を損なうことなく、その物理化学的特性を変えることができる（参照：Pharmaceutical Salts and Co-crystals、編集：J. Wouters & L. Quere、RSC Publishing、2012年）。

【0030】

本発明に従う化合物は、異なる多形形態で存在し得る。上記の式には明示されていないが、このような形態を、本発明の範囲内に含むことが意図される。

【0031】

更に、本発明に、その範囲内に、式（I）並びにその種々のサブスコープ及びサブグループの化合物のプロドラッグ形態が含まれる。

【0032】

本明細書で使用される「C₁₋₆アルキル」という用語は、直鎖又は分枝鎖であり得、鎖中に1から6個の炭素原子を含み得る脂肪族炭化水素基を指す。本発明に使用する化合物上に存在し得る適切なアルキル基には、直鎖及び分枝鎖のC₁₋₄アルキル基が含まれる。例示的なC₁₋₆アルキル基には、メチル及びエチル基、並びに直鎖又は分枝鎖のプロピル及びブチル及びペンチル基が含まれる。適切なアルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、及びイソプロピルが含まれる。

【0033】

「C₁₋₆アルコキシ」という用語は、式-O-Rの基を指し、式中、Rは、任意選択的に置換された「C₁₋₆アルキル」である。本発明に従う適切なアルコキシ基には、メトキシ及びエトキシが含まれる。

【0034】

本明細書で使用される「(ハロ)C₁₋₆アルキル」という用語は、1個以上のハロゲンによって置換された、本明細書中で上に定義した通りのC₁₋₆アルキルを指す。本発明に従う(ハロ)C₁₋₆アルキル基の例には、フルオロメチル及びジフルオロメチルが含まれる。

【0035】

本明細書で使用される「C₃₋₈シクロアルキル」という用語は、飽和単環式炭化水素から誘導される3から8個の炭素原子の一価基を指す。例示的なC₃₋₈シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれる。

【0036】

本明細書で使用される「C₃₋₇ヘテロシクロアルキル」という用語は、3から7個の炭素原子、並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和単環式環を指す。C₃₋₇ヘテロシクロアルキル基の例には、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル及びピペリジニルが含まれる。

【0037】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、単環（例えばフェニル）又は多縮合環（例えばナフチル）を有する6から14個の炭素原子の不飽和芳香族炭素環基を指す。

【0038】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、単環又は多縮合環を有する5から14個の炭素原子の芳香族炭素環式基を表し、前記炭素原子の1個以上は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1個以上のヘテロ原子によって置換されている。

【0039】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を指す。

【0040】

式（I）の化合物が1つ以上の不斉中心を有する場合、それにより、それらは、エナンチオマーとして存在し得る。本発明で使用する化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それにより、それらは、ジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、このようなエナンチオマー及びジアステレオマーの全て、並びにラセミ体を含む、任意の割合のそれらの混合物の使用にまで拡張されると理解されるべきである。別段の記載がない限り、式（I）及び以下に示す各式により、全ての個々の立体異性体及びそれらの全ての可能な混合物が表されることを意図する。

【0041】

更に、式（I）の化合物の幾つかは、互変異性形態で存在し得る。上記の式に明示されていないが、このような形態を本発明の範囲内に含むことが意図される。互変異性体の例には、ケト（ $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ） $\leftrightarrow$ エノール（ $\text{CH}=\text{CHOH}$ ）互変異性体又はアミド（ $\text{NHC}=\text{O}$ ） $\leftrightarrow$ ヒドロキシイミン（ $\text{N}=\text{COH}$ ）互変異性体が含まれる。別段の記載がない限り、式（I）及び以下に示す各式により、全ての個々の互変異性体及びそれらの全ての可能な混合物が表されることを意図する。

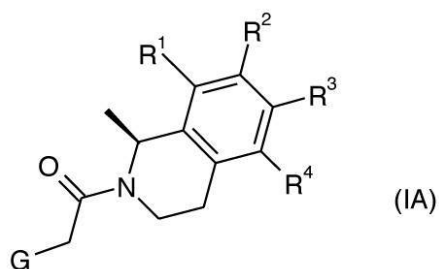
【0042】

式（I）又は以下に示す式に存在する各々の個々の原子は、実際には天然に存在する同位体のいずれかの形態で存在していてもよく、最も豊富に存在する同位体（単数又は複数）が好ましいと理解されるべきである。従って、例として、式（I）又は以下に示す式に存在する各々の個々の水素原子は、 ^1H 、 ^2H （重水素）又は ^3H （トリチウム）原子として存在していてもよく、 ^1H 又は ^2H として存在するのが好ましい。同様に、例として、式（I）又は以下に示す各式に存在する各々の個々の炭素原子は、 ^{12}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C 原子として存在していてもよく、 ^{12}C として存在するのが好ましい。

【0043】

本発明に従う特定のサブクラスの化合物は、式（IA）によって表されるサブクラスの化合物であり、

【化3】



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び G は、式（I）の化合物について本明細書中で上に定義した通りである。

【0044】

第1の実施形態では、 R^1 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^1 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^1 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^1 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^1 はフルオロを表す。第3の実施形態では、 R^1 はシアノを表す。第4の実施形態では、 R^1 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^1 は任意選択的に置換されたメチルを表す。第5の実施形態では、 R^1 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^1 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。

【0045】

第1の実施形態では、 R^2 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^2 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^2 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では

、 R^2 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^2 はフルオロを表す。第3の実施形態では、 R^2 はシアノを表す。第4の実施形態では、 R^2 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^2 は任意選択的に置換されたメチルを表す。第5の実施形態では、 R^2 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^2 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。

【0046】

第1の実施形態では、 R^3 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^3 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^3 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^3 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^3 はフルオロを表す。第3の実施形態では、 R^3 はシアノを表す。第4の実施形態では、 R^3 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^3 は任意選択的に置換されたメチルを表す。第5の実施形態では、 R^3 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^3 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。

10

【0047】

適切には、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、水素、ハロゲン又はシアノを独立して表し；又は R^1 、 R^2 及び R^3 は、非置換の C_{1-6} アルキル又は非置換の C_{1-6} アルコキシを独立して表す。

【0048】

例示的には、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、水素を独立して表す。

20

【0049】

第1の実施形態では、 R^4 は $-N=S(O)R^aR^b$ を表す。第2の実施形態では、 R^4 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の第1の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたメチルを表す。その実施形態の第2の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたエチルを表す。その実施形態の第3の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたプロピルを表す。この実施形態の第4の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたブチルを表す。第3の実施形態では、 R^4 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。その実施形態の第1の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。その実施形態の第2の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたエトキシを表す。その実施形態の第3の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたプロポキシを表す。第4の実施形態では、 R^4 は C_{3-8} シクロアルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたシクロブチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたシクロペンチルを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたシクロヘキシルを表す。第4の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたシクロプロピルを表す。第5の実施形態では、 R^4 は任意選択的に置換された C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたアゼチジニルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたピロリジニルを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^4 は任意選択的に置換されたピペリジニルを表す。

30

40

【0050】

典型的には、 R^4 は、 $-N=S(O)R^aR^b$ を表し、又は R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、メトキシ、エトキシ又はプロポキシを表し、これらの基のいずれの基も、1個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよい。

【0051】

例示的には、 R^4 はエチルを表し、これは1個以上の置換基によって任意選択的に置換されていてもよい。

【0052】

R^4 上の任意選択的な置換基の典型的な例には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、（ハ

50

ロ) C₁ - 6 アルキル及び C₁ - 6 アルコキシから独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基が含まれる。

【0053】

R⁴ 上の特定の置換基の例には、ヒドロキシ、アミノ、クロロ、フルオロ、メチル、フルオロメチル及びメトキシが含まれる。

【0054】

R⁴ 上の例示的な置換基には、ヒドロキシ、フルオロ、メチル及びフルオロメチルが含まれる。

【0055】

一実施形態では、R^a は任意選択的に置換された C₁ - 6 アルキルを表す。この実施形態の特定の態様では、R^a は任意選択的に置換されたメチルを表す。

10

【0056】

例示的には、R^a はメチルを表す。

【0057】

一実施形態では、R^b は、任意選択的に置換された C₁ - 6 アルキルを表す。この実施形態の特定の態様では、R^b は、任意選択的に置換されたメチルを表す。

【0058】

例示的には、R^b はメチルを表す。

【0059】

別の実施形態では、R^a 及び R^b は一緒に結合して、それらが結合している S 原子と共に、任意選択的に置換された C₃ - 7 ヘテロシクロアルキルを形成する。この実施形態の特定の態様では、R^a 及び R^b は一緒に結合して、それらが結合している S 原子と共に、テトラヒドロチオフェニルを形成する。この実施形態の別の特定の態様では、R^a 及び R^b は一緒に結合して、それらが結合している S 原子と共に、オキサチアニルを形成する。

20

【0060】

R^a 又は R^b 上の典型的な置換基には、ハロゲン、シアノ及び C₁ - 6 アルキルが含まれる。

【0061】

R⁴ の特例の例 (values) には、(ヒドロキシ) エチル、(フルオロ) (ヒドロキシ) エチル、(ジフルオロ) (ヒドロキシ) エチル、(メチル) (ヒドロキシ) (ジフルオロ) エチル、(メチル) (ヒドロキシ) (フルオロ) エチル、(ヒドロキシ) (フルオロメチル) (フルオロ) エチル、(メチル) (ヒドロキシ) エチル、(ヒドロキシ) (メチル) プロピル、(ヒドロキシ) (メチル) ブチル、(ヒドロキシ) シクロブチル、(ヒドロキシ) アゼチジニル、(ヒドロキシ) ピペリジニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメトキシ、[(ジメチル) オキシドール⁶ - スルファニリデン] アミノ、及び [オキシドール⁴ - オキサチアニリデン] アミノ、[オキシドテトラヒドロ - 1H - 1λ⁴ - チオフェニリデン] アミノが含まれる。

30

【0062】

R⁴ の選択された例 (values) には、(ヒドロキシ) エチル、(フルオロ) (ヒドロキシ) エチル、(ジフルオロ) (ヒドロキシ) エチル、(メチル) (ヒドロキシ) (ジフルオロ) エチル、(メチル) (ヒドロキシ) (フルオロ) エチル、(ヒドロキシ) (フルオロメチル) (フルオロ) エチル及び (メチル) (ヒドロキシ) エチルが含まれる。

40

【0063】

R⁴ の特定の例 (values) には、1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフルオロ - エチル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフルオロエチル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシ - 2 - フルオロエチル及び 1 - ヒドロキシ - 1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチルが含まれる。

【0064】

R⁴ の例示的な例 (values) には、1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフルオロ - エチル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフルオロエチル及び 1 - メチル - 1 - ヒド

50

ロキシ-2-フルオロエチルが含まれる。

【0065】

本発明に従う特定の実施態様では、 R^4 は、1-メチル-1-ヒドロキシ-2-フルオロエチルを表す。

【0066】

第1の実施形態では、 G は(G^1)を表す。第2の実施形態では、 G は(G^2)を表す。第3の実施形態では、 G は(G^3)を表す。第4の実施形態では、 G は(G^4)を表す。第5の実施形態では、 G は(G^5)を表す。第6の実施形態では、 G は(G^6)を表す。適切には、(G)は、式(G^1)、(G^5)又は(G^6)によって表される縮合複素環を表す。

10

【0067】

特定の実施形態では、 G は(G^1)又は(G^5)を表す。

【0068】

一実施形態では、 V^1 は N を表す。別の実施形態では、 V^1 は CH を表す。

【0069】

一実施形態では、 X は O を表す。一実施形態では、 X は NR^{11} を表す。

【0070】

第1の実施形態では、 R^5 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^5 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^5 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^5 はフルオロを表す。

20

【0071】

第2の実施形態では、 R^5 はシアノを表す。

【0072】

第3の実施形態では、 R^5 は、任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^5 は任意選択的に置換されたメチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^5 は任意選択的に置換されたエチルを表す。

【0073】

第4の実施形態では、 R^5 は、任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^5 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^5 は任意選択的に置換されたエトキシを表す。

30

【0074】

第1の実施形態では、 R^6 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^6 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^6 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^6 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^6 はフルオロを表す。

【0075】

第3の実施形態では、 R^6 はシアノを表す。

【0076】

第4の実施形態では、 R^6 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^6 は任意選択的に置換されたメチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^6 は、任意選択的に置換されたエチルを表す。

40

【0077】

第5の実施形態では、 R^6 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^6 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^6 は、任意選択的に置換されたエトキシを表す。

【0078】

第1の実施形態では、 R^7 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^7 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^7 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^7 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^7 はフルオロを表す。

【0079】

第3の実施形態では、 R^7 はシアノを表す。

50

【0080】

第4の実施形態では、 R^7 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^7 は任意選択的に置換されたメチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^7 は任意選択的に置換されたエチルを表す。

【0081】

第5の実施形態では、 R^7 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^7 は、任意選択的に置換されたメトキシを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^7 は、任意選択的に置換されたエトキシを表す。

【0082】

第1の実施形態では、 R^8 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^8 はハロゲンを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^8 はクロロを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^8 はブロモを表す。この実施形態の第3の態様では、 R^8 はフルオロを表す。

10

【0083】

第3の実施形態では、 R^8 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^8 は任意選択的に置換されたメチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^8 は任意選択的に置換されたエチルを表す。

【0084】

第4の実施形態では、 R^8 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルコキシを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^8 は任意選択的に置換されたメトキシを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^8 は任意選択的に置換されたエトキシを表す。

20

【0085】

第5の実施形態では、 R^8 は任意選択的に置換された C_{3-8} シクロアルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^8 は任意選択的に置換されたシクロプロピルを表す。

【0086】

第6の実施形態では、 R^8 はシアノを表す。

【0087】

第1の実施形態では、 R^9 は水素を表す。第2の実施形態では、 R^9 はハロゲンを表す。この実施形態の1つの態様では、 R^9 はフルオロを表す。

【0088】

第3の実施形態では、 R^9 は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^9 は任意選択的に置換されたメチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^9 は任意選択的に置換されたエチルを表す。

30

【0089】

第1の実施形態では、 R^{10} は水素を表す。第2の実施形態では、 R^{10} はハロゲンを表す。この実施形態の1つの態様では、 R^{10} はフルオロを表す。

【0090】

第3の実施形態では、 R^{10} は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の第1の態様では、 R^{10} は任意選択的に置換されたメチルを表す。この実施形態の第2の態様では、 R^{10} は任意選択的に置換されたエチルを表す。

【0091】

第1の実施形態では、 R^{11} は水素を表す。第2の実施形態では、 R^{11} は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。この実施形態の1つの態様では、 R^{11} は任意選択的に置換されたメチルを表す。

40

【0092】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} 上の任意選択的な置換基には、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される1、2又は3個の置換基が含まれる。

【0093】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} 上の任意選択的な置換基の特定の例 (values) には、クロロ、フルオロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、メチル及びメ

50

トキシが含まれる。

【0094】

典型的には、 R^5 はハロゲン又はシアノを表し；或いは R^5 は非置換の C_{1-6} アルキル又は非置換の C_{1-6} アルコキシを表す。

【0095】

本発明に従う R^5 基の適切な例には、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノ、メチル及びメトキシが含まれる。

【0096】

特定の実施形態では、 R^5 はハロゲンを表す。

【0097】

例示的には、 R^5 はクロロを表す。

【0098】

典型的には、 R^6 及び R^7 は、水素、ハロゲン又はシアノを独立して表し、或いは R^6 及び R^7 は、非置換の C_{1-6} アルキル又は非置換の C_{1-6} アルコキシを独立して表す。

【0099】

R^6 及び R^7 基の適切な例には、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノ、メチル及びメトキシが含まれる。

【0100】

特定の実施形態では、 R^6 はハロゲンを表す。

【0101】

例示的には、 R^6 はクロロを表す。

【0102】

特定の実施形態では、 R^7 は水素を表す。

【0103】

典型的には、 R^8 は水素、ハロゲン又はシアノを表し；或いは R^8 は非置換の C_{1-6} アルキル、非置換の C_{3-8} シクロアルキル又は非置換の C_{1-6} アルコキシを表す。

【0104】

適切には、 R^8 は水素、シアノ又は非置換の C_{3-8} シクロアルキルを表す。

【0105】

R^8 基の適切な例には、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチルメトキシ及びシクロプロピルが含まれる。

【0106】

例示的には、 R^8 は水素、シアノ又はシクロプロピルを表す。

【0107】

特に、 R^8 は水素を表す。

【0108】

典型的には、 R^9 及び R^{10} は、水素又はハロゲンを独立して表し；或いは R^9 及び R^{10} は、非置換の C_{1-6} アルキルを独立して表す。

【0109】

R^9 及び R^{10} 基の適切な例には、水素及びフルオロが含まれる。

【0110】

典型的には、 R^{11} は、水素又は非置換の C_{1-6} アルキルを表す。

【0111】

R^{11} の適切な例には、水素及びメチルが含まれる。

【0112】

特定の実施形態では、 W^1 は CF_2 を表す。

【0113】

特定の実施形態では、 W^2 は CH_2 を表す。

【0114】

10

20

30

40

50

適切には、(G) は、式 (G¹)、(G⁵) 又は (G⁶) によって表される縮合複素環を表し、式中、

X は、O 又は NR¹¹ を表し、

V¹ は、CH 又は N を表し、

R¹¹ は、水素又は非置換の C₁ - 6 アルキルを表し、

R⁵ 及び R⁶ は、ハロゲンを独立して表し、

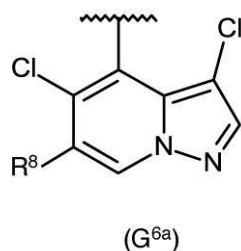
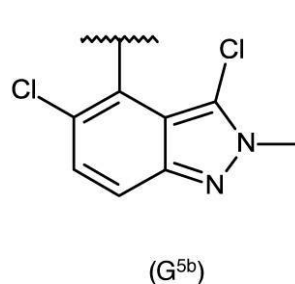
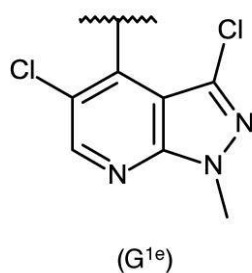
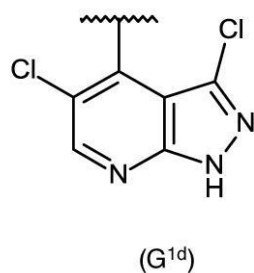
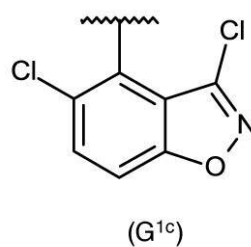
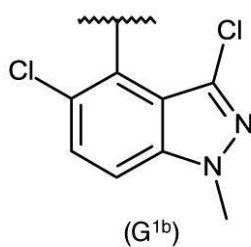
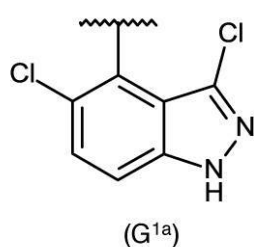
R⁷ は、水素を表し、そして

R⁸ は、水素、シアノ又は非置換の C₃ - 8 シクロアルキルを表す。

【0115】

例示的には、(G) は、式 (G^{1a})、(G^{1b})、(G^{1c})、(G^{1d})、(G^{1e})、(G^{5b}) 又は (G^{6a}) によって表される縮合複素環を表し、

【化4】



式中、アスタリスク (*) は、分子の残基への G の結合点を表し、そして

R⁸ は、水素、シアノ又はシクロプロピルを表す。

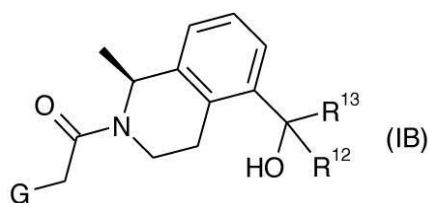
【0116】

特定の実施形態では、(G) は、R⁸ が水素を表す場合の式 (G^{6a}) によって表される縮合複素環を表す。

【0117】

本発明に従う別の特定のサブクラスの化合物は、式 (I B) によって表されるサブクラスの化合物又は薬学的に許容可能なその塩であり、

【化5】



10

20

30

40

50

式中、

R^{12} 及び R^{13} は、水素又は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを独立して表し、そして

G は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0118】

一実施形態では、 R^{12} は水素を表す。この実施形態の特定の態様では、 R^{12} は重水素を表す。別の実施形態では、 R^{12} は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^{12} は、任意選択的に置換されたメチルを表す。

【0119】

一実施形態では、 R^{13} は水素を表す。この実施形態の特定の態様では、 R^{13} は重水素を表す。別の実施形態では、 R^{13} は任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の1つの態様では、 R^{13} は任意選択的に置換されたメチルを表す。

【0120】

R^{12} 及び R^{13} 上の任意選択的な置換基には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ及び C_{1-6} アルコキシから選択される1、2又は3個の置換基が含まれる。

【0121】

R^{12} 及び R^{13} 上の置換基の選択された例 (values) には、ヒドロキシ、アミノ、クロロ、フルオロ、メチル及びメトキシが含まれる。

【0122】

例示的には、 R^{12} 及び R^{13} は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを独立して表す。

【0123】

本発明に従う特定の実施形態では、 R^{12} は水素を表し、 R^{13} はジフルオロメチルを表す。

【0124】

本発明に従う別の特定の実施形態では、 R^{12} はメチルを表し、 R^{13} はフルオロメチルを表す。

【0125】

本発明に従う更なる特定の実施形態では、 R^{12} はメチルを表し、 R^{13} はジフルオロメチルを表す。

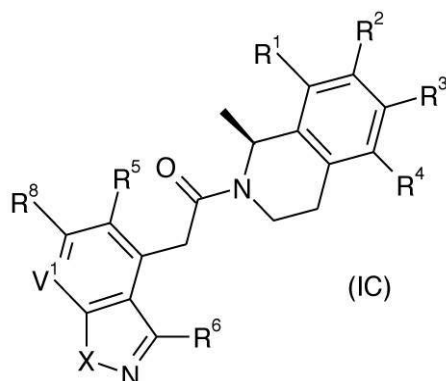
【0126】

本発明に従う別の更なる特定の実施形態では、 R^{12} はフルオロメチルを表し、 R^{13} はフルオロメチルを表す。

【0127】

本発明に従う更なる特定のサブクラスの化合物は、式 (IC) によって表されるサブクラスの化合物、又は薬学的に許容可能なその塩であり、

【化6】



10

20

30

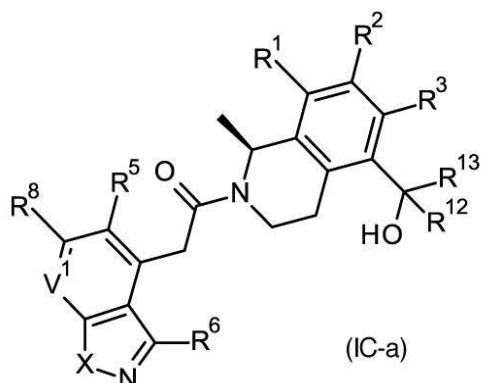
40

50

式中、 X 、 V^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^8 は、上で定義した通りである。

【0128】

式 (IC) の特定のサブグループの化合物は、式 (IC-a) によって表され、
【化7】



10

式中、 X 、 V^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{12} 及び R^{13} は、上で定義した通りである。

【0129】

20

特定の態様では、本発明は、式 (IC-a) によって表される化合物に関連し、
式中、

X は、 O 又は NR^{11} を表し、

V^1 は、 CH 又は N を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^8 は、水素を独立して表し、

R^5 及び R^6 は、クロロを独立して表し、

R^{11} は、水素又はメチルを表し、そして

R^{12} 及び R^{13} は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを独立して表す。

【0130】

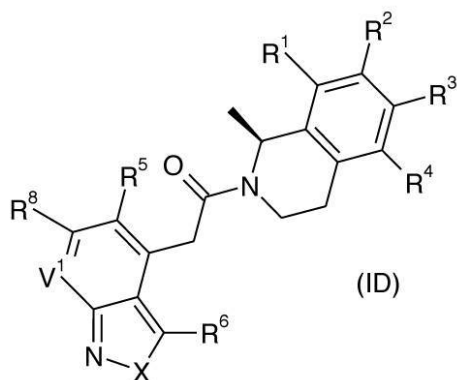
30

この態様の特定の実施形態では、 X は NR^{11} を表す。

【0131】

本発明に従う別の更なる特定のサブクラスの化合物は、式 (ID) によって表されるサブクラスの化合物、又は薬学的に許容可能なその塩であり、

【化8】



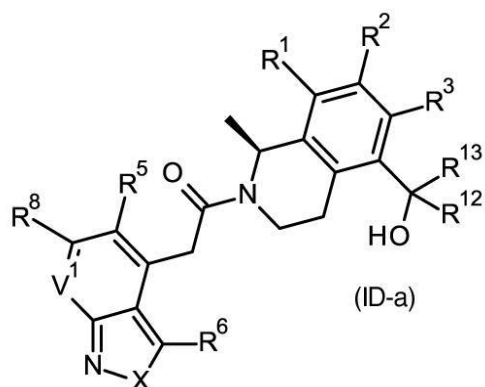
40

式中、 X 、 V^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^8 は、上で定義した通りである。

【0132】

50

式 (I D) の特定のサブグループの化合物は、式 (I D - a) によって表され、
【化 9】



10

式中、X、V¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R¹²及びR¹³は、
上で定義した通りである。

【0133】

特定の態様では、本発明は、式 (I D - a) によって表される化合物に関連し、
式中、

Xは、O又はNR¹¹を表し、

20

V¹は、CH又はNを表し、

R¹、R²、R³及びR⁸は、水素を独立して表し、

R⁵及びR⁶は、クロロを独立して表し、

R¹¹は、水素又はメチルを表し、そして

R¹²及びR¹³は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを
独立して表す。

【0134】

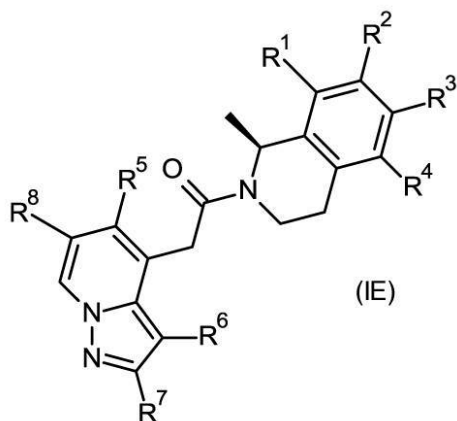
この態様の特定の実施形態では、XはNR¹¹を表す。この特定の実施形態の一態様で
は、R¹¹はメチルを表す。

【0135】

30

更に、本発明に従う別の更なるサブクラスの化合物は、式 (I E) によって表されるサ
ブクラスの化合物、又は薬学的に許容可能なその塩であり、

【化 10】



40

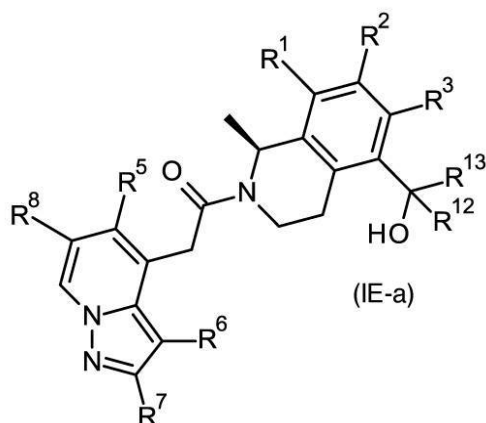
式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、上で定義した通りであ
る。

【0136】

式 (I E) の特定のサブグループの化合物は、式 (I E - a) によって表され、

50

【化 1 1】



10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 及び R^{13} は、上で定義した通りである。

【0137】

特定の態様では、本発明は、式 (IE-a) によって表される化合物に関連し、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^7 は、水素を独立して表し、

20

R^5 及び R^6 は、クロロを独立して表し、

R^8 は、水素、シアノ又はシクロプロピルを表し、そして

R^{12} 及び R^{13} は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル又はジフルオロメチルを独立して表す。

【0138】

本発明のこの態様に従う特定の実施形態では、 R^8 は水素を表す。

【0139】

R^{12} 及び R^{13} が異なる場合の式 (IB)、(IC-a)、(ID-a) 及び (IE-a) によって表される化合物は、炭素がヒドロキシを有し、 R^{12} 及び R^{13} 基が (R) 又は (S) の絶対立体化学配置を有する、2つの異なる立体異性体の形態で存在し得ることは、当業者には、明らかであろう。

30

【0140】

従って、以下のセクションでは、また、実験のセクションから更に明らかとなるように、化合物の名称からは前記炭素についての特定の立体化学配置が特定されない場合でも、個々の (R) 及び (S) の立体異性体の両方を包含することが意図される。

【0141】

本発明に従う特定の新規な化合物には、添付の実施例に調製法が記載されている化合物、並びに薬学的に許容可能なその塩及び溶媒和物、並びにその共結晶の各々が含まれる。

【0142】

従って、特定の態様では、本発明は、以下からなる群から選択される式 (I) の化合物に関連する：即ち、

40

2-(3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン；

2-(3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン；

2-(3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン；

50

50

3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
2-(3, 5-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
2-(3, 5-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
2-(3, 5-ジクロロ-6-シクロプロピル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン;
及び

10

20

3, 5-ジクロロ-4-[2-[(1S)-5-(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2-オキソ-エチル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボニトリルである。

【0143】

本発明に従う化合物は、種々のヒトの病気の治療及び／又は予防に有益である。これらには、統合失調症の認知及び陰性症状、古典的抗精神病治療に関連する認知機能障害、衝動性障害、注意欠如多動症（ADHD）、パーキンソン病及び関連する運動障害、ジストニア、ハンチントン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害（MCI）、薬物中毒、睡眠障害又はアパシーが含まれる。

30

【0144】

特に、本発明に従う化合物は、パーキンソン病及び関連する運動障害の治療及び／又は予防に有益である。

【0145】

上記の治療の適応症又は障害のいずれかにおける活性は、特定の適応症について、当業者に既知の方法及び／又は一般的な臨床試験の設計において、適切な臨床試験を行うことにより、無論、決定することができる。

【0146】

疾患を治療するために、式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を、有効な1日投与量で利用し、そして、医薬組成物の形態で投与することができる。

40

【0147】

従って、本発明の別の実施形態は、薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と組み合わせて、有効量の式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物に関する。

【0148】

本発明に従う医薬組成物を調製するために、式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の1種以上を、当業者に知られている従来の薬学的な調合技術に従って薬学的な希釈剤又は担体と緊密に混合する。

【0149】

適切な希釈剤及び担体は、所望の投与経路、例えば経口、直腸、非経口又は鼻腔内に応じて、多種多様な形態を採ることができる。

50

【0150】

本発明に従う化合物を含む医薬組成物は、例えば経口的に、非経口的に、即ち、静脈内、筋肉内又は皮下、くも膜下腔内に、吸入によって又は鼻腔内に投与することができる。

【0151】

経口投与に適した医薬組成物は、固体又は液体であることができ、例えば錠剤、丸薬、糖衣錠、ゼラチンカプセル、溶液、シロップ、チューインガム等の形態であることができる。

【0152】

この目的のために、活性成分は、不活性希釈剤又はデンプン又は乳糖等の非毒性の薬学的に許容可能な担体と混合され得る。任意選択的に、これらの医薬組成物は、更に、微晶質セルロース、トラガカントゴム若しくはゼラチン等の結合剤、アルギン酸等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、コロイド状二酸化ケイ素等の流動促進剤、スクロース若しくはサッカリン等の甘味料、或いは着色剤又はペパーミント若しくはサリチル酸メチル等の着香剤を含むことができる。

10

【0153】

本発明は、更に、活性物質を制御した方法で放出することができる組成物を企図する。非経口投与に使用することができる医薬組成物は、アンプル、ディスポーザブルシリンジ、ガラス又はプラスチックバイアル又は輸液容器に一般的に入れた水性若しくは油性の溶液又は懸濁液等の従来の形態である。

20

【0154】

活性成分に添加して、これらの溶液又は懸濁液は、任意選択的に、更に、注射用水、生理食塩水、油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒等の滅菌希釈剤、ベンジルアルコール等の抗菌剤、アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸等のキレート化剤、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩等の緩衝剤、及び塩化ナトリウム又はデキストロース等の浸透圧調整剤を含むことができる。

【0155】

これらの医薬形態は、薬剤師によって日常的に使用される方法を用いて調製される。

【0156】

医薬組成物中の活性成分の量は、広範な濃度を採ることができ、患者の性別、年齢、体重及び医学的状态、並びに投与方法等の種々の要因に依存する。従って、経口投与のための組成物中での式(I)の化合物の量は、組成物の全重量に対して、少なくとも0.5重量%であり、最大で80重量%にすることができる。

30

【0157】

本発明に従って、更に、式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩は、単独で、又は他の薬学的に活性な成分と組み合わせて投与することができることが判明した。

【0158】

非経口投与のための組成物では、存在する式(I)の化合物の量は、組成物の全重量に対して少なくとも0.5重量%であり、最大で33重量%にすることができる。好ましい非経口的な組成物の場合、式(I)の化合物の投与単位は、0.5mgから3000mgの範囲である。

40

【0159】

式(I)の化合物の1日投与量は、広範な投与単位を採ることができ、一般的には、0.5から3000mgの範囲である。しかしながら、具体的な投与量は、個々の要件に応じて、医師の裁量により、特定の場合に適合させることができることを理解すべきである。

【0160】

本発明に従う化合物をもたらすことができる種々の合成経路が存在することは、当業者には明らかであろう。以下のプロセスは、これらの合成経路の幾つかを例証することを目的としており、本発明に従う化合物の作製方法に関する限定として、決して解釈されるべ

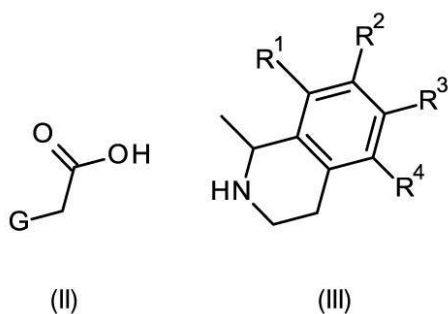
50

きではない。

【0161】

式(I)の化合物は、式(II)の中間体を式(III)の中間体と反応させることを含む方法によって調製することができる。

【化12】



10

式中、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0162】

該反応は、好都合には、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物の存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、触媒量の4-メチルモルホリンを用いて行われる。

20

【0163】

或いは、反応は、ベンゾトリアゾリル誘導体(BOP等)又はウロニウム誘導体(HBTU、COMU(登録商標)等)又は当業者に知られている他の試薬等の古典的カップリング剤の存在下で、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、N、N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン等の溶媒中で行うことができる。

【0164】

(G)が(G^1)を表し、Xが NR^{11} を表し、 R^6 がクロロを表す場合の式(I)の化合物は、 R^6 が水素を表す場合の式(I)の化合物の塩素化によって調製することができる。この反応は、ゼオライトY中のN-クロロスクシンイミド又はトリクロロイソシアヌル酸等の塩素化剤によって、アセトニトリル又はTHF等の極性溶媒中で、室温から70℃の温度範囲にて行うことができる。

30

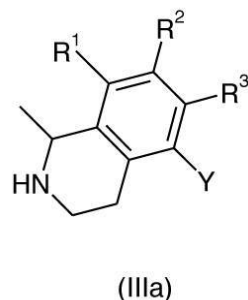
【0165】

(G)が(G^1)を表し、Xが NR^{11} を表し、 R^{11} が水素を表す場合の式(I)の化合物は、 R^{11} がテトラヒドロピラニル基等の保護基を表す場合の式(I)の化合物の脱保護によって調製することができる。この反応は、当業者に知られている任意の方法に従って行うことができる。

【0166】

式(III)の中間体は、式(IIIa)の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができる。

【化13】



40

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書中で上に定義した通りであり、そして

50

Yは、ハロゲン、例えばブロモを表す。

【0167】

式(I I I)の幾つかの中間体は、式(I I I a)の中間体を、 Y^1 が水素、ハロゲン又はボロン酸誘導体を表す場合の式 $R^4 - Y^1$ の化合物と、遷移金属錯体、一般的にはパラジウム錯体、及び塩基の存在下で、当業者に知られている方法に従ってカップリングさせることを含むプロセスによって調製することができる。該反応は、好都合には、高温にて適切な溶媒中で行われる。

【0168】

特定の基に対するこれらの条件の幾つかを以下に説明する。

(i) R^4 が $-N=S(O)R^aR^b$ を表す場合、中間体(I I I a)を、 $HN=S(O)R^aR^b$ と、例えばPd(I I)アセタート及び2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1, 1'-ビナフチルを用いて形成した遷移金属錯体の存在下で、適切な溶媒、例えば1, 4-ジオキサン中で反応させる。反応は、好都合には、適切な塩基、例えば炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で、高温にて行われる。

10

(i i) R^4 が C_{1-6} アルキルを表す場合、反応は、最初に、中間体(I I I a)の存在下で、(市販の)ビニルボロン酸/ボロナートエステルを用いて、遷移金属触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下で行われ、続いて、水素の圧力下で、遷移金属触媒、例えばPd/Cの存在下で、適切な溶媒、例えばエタノール中で還元する。

(i i i) R^4 が C_{3-7} シクロアルキルを表す場合、中間体(I I I a)を、最初に、ボロン酸エステル、例えばボロン酸ピナコールエステルと、遷移金属触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下で反応させて、対応するボロナートを得る。引き続き、後者を、 Y^1 がハロゲン、例えばクロロ又はブロモを表す場合の $R^4 - Y^1$ と、遷移金属触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び無機塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下で反応させる。

20

【0169】

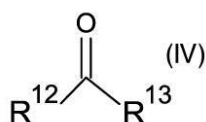
R^4 が窒素原子によって分子の残基に結合した C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表す場合の式(I I I)の中間体は、遷移金属錯体触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、及び塩基、例えばナトリウムtert-ブトキシドの存在下で、適切な溶媒、例えばトルエン中で、式(I I I a)の中間体と式(C_{3-7} ヘテロシクロアルキル)NH)の化合物とのクロスカップリング反応を含むプロセスによって調製することができる。反応は、好都合には、マイクロ波条件下で高温にて行われる。

30

【0170】

R^4 がヒドロキシ基によって置換された C_{1-6} アルキルを表す場合、即ち、 R^4 が $-C(OH)R^{12}R^{13}$ を表す場合の式(I I I)の中間体は、上で定義した式(I I I a)の中間体と、 R^{12} 及び R^{13} が、式(I A)の化合物について定義した通りである場合の式(I V)の中間体との反応を含むプロセスによって調製することができる。

【化14】



40

【0171】

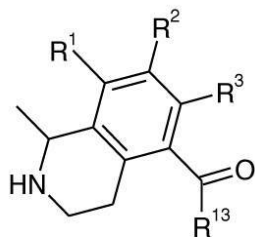
該反応は、好都合には、 $n-BuLi$ の存在下で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、低温にて、当業者に知られている方法に従って、金属-ハロゲン交換によって行われる。

【0172】

或いは、 R^4 がヒドロキシ基によって置換された C_{1-6} アルキルを表す場合、即ち、 R^4 が $-C(OH)R^{12}R^{13}$ を表す場合の式(I I I)の中間体は、中間体(I I I b)の反応を含むプロセスによって調製することができ、

50

【化 1 5】



(IIIb)

10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^{13} は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0173】

R^{12} が水素を表す場合、反応は、好都合には、適切な還元剤、例えば水素化ホウ素リチウムの存在下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で、低温にて行われる。

【0174】

R^{12} がメチルを表す場合、反応は、メチルマグネシウムハリド、例えばメチルマグネシウムクロリドを使用して、適切な溶媒、例えば THF 中で、当業者に知られている方法に従って行うことができる。

【0175】

20

R^4 がヒドロキシ基によって置換された C_{1-6} アルキルを表す場合、即ち、 R^4 が $-C(OH)R^{12}R^{13}$ を表し、且つ、 R^{12} が重水素を表す場合の式 (III) の中間体は、本明細書中で上に定義した通りの式 (IIIb) の中間体を、適切な還元剤、例えば重水素化ホウ素ナトリウムを用いて、適切な溶媒、例えばエタノール中で、低温にて、当業者に知られている方法に従って反応させることを含むプロセスによって調製することができる。

【0176】

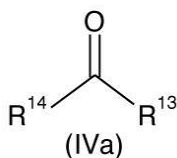
R^4 が $-C(OH)R^{12}R^{13}$ を表し、且つ、 R^{12} がメチルを表す場合の式 (I) の化合物は、代替的に、式 (II) の中間体と式 (IIIb) の中間体とを、式 (II) の中間体と式 (III) の中間体とのカップリングについて本明細書で上記したものと同様の条件下で、カップリングさせ、続いて、メチルマグネシウムハリド、例えばメチルマグネシウムクロリドと、適切な溶媒、例えば THF 中で、当業者に知られている方法に従って反応させることを含むプロセスによって調製することができる。

30

【0177】

式 (IIIb) の中間体は、式 (IIIa) によって表される中間体と、式 (IVa) の中間体との反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化 1 6】



(IVa)

40

式中、

R^{14} は、 C_{1-6} アルコキシ、例えばメトキシ若しくはエトキシ、又はジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、例えばジメチルアミノを表し；そして

R^{13} は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0178】

反応は、好都合には、 $n-BuLi$ の存在下で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、低温にて、当業者に知られている方法に従って、金属-ハロゲン交換によって行

50

われる。

【0179】

上の反応では、式（I I I a）の中間体のアミノ基は、一般的に、最初に、適切な保護基、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基を用いて、当業者に知られている方法に従って保護され、その後、式（I I I a）の中間体の Y の置換又は式（I I I b）の中間体のカルボニル部分の還元が行われる。

【0180】

式（I I I a）の中間体は、式（V）の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化17】

10



(V)

20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0181】

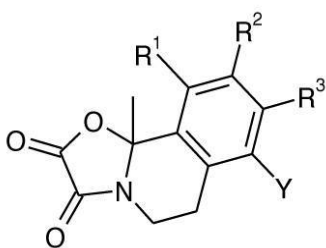
反応は、好都合には、適切な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばエタノール中で、低温にて、当業者に知られている方法に従って行われる。

【0182】

式（V）の中間体は、式（V I）の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化18】

30



(VI)

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は、本明細書中で上に定義した通りである。

40

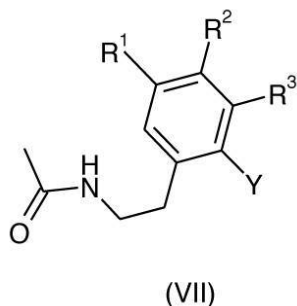
【0183】

反応は、好都合には、塩化オキサリルの存在下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で、遷移金属塩、例えば塩化鉄の存在下で、低温にて行われる。

【0184】

式（V I）の中間体は、市販の中間体（V I I）の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化 19】



10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0185】

式 (I I) の中間体は、式 $G-CH_2-R^{15}$ の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、これを、以下で式 (I I a) の中間体と称し、

式中、

R^{15} は、シアノ又は $-COOR^C$ を表し、

R^C は、 C_{1-6} アルキルを表し、そして

G は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0186】

20

R^{15} が $-COOR^C$ を表す場合、反応は、好都合には、適切な塩基、例えば水酸化リチウムの存在下で、適切な溶媒、例えば水中で、当業者に知られている方法に従って行われる。

【0187】

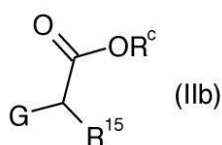
R^{15} がシアノを表す場合、反応は、好都合には、強酸、例えば硫酸、又は強塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えば水又はメタノール等の極性溶媒中で、高温にて行われる。

【0188】

式 (I I a) の中間体は、式 (I I b) の中間体の脱カルボキシル化を含む方法によって調製することができ、

30

【化 20】



式中、

G 、 R^C 及び R^{15} は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0189】

40

R^{15} が $-COOR^C$ を表し、 R^C が本明細書中で上に定義した通りである場合、脱炭酸は、好都合には、塩化リチウムの存在下で、適切な溶媒、例えば水とジメチルスルホキシドとの混合物中で、高温にて行われる。

【0190】

R^{15} がシアノを表す場合、脱カルボキシル化は、好都合には、適切な酸、例えばトリフルオロ酢酸の存在下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で、高温にて行われる。

【0191】

或いは、式 (I I a) 及び (I I b) の中間体は、

Y^1 がハロゲン、例えばフルオロ、ブromo又はヨードを表し、 G が本明細書中で上に定義した通りである場合の式 $G-Y^1$ の中間体と、

50

R^d が水素若しくは $M-Y$ 、又は $COOR^c$ をそれぞれ表し、 M が金属、例えば亜鉛であり、そして R^c 、 R^{15} 及び Y が本明細書中で上に定義した通りである場合の式 CHR^dR^{15} の化合物との反応を含むプロセスによって調製することができる。

【0192】

R^d が水素を表す場合、反応は、好都合には、適切な塩基、例えば水酸化リチウムの存在下で、適切な溶媒、例えば水中で、当業者に知られている方法に従って行われる。

【0193】

R^d が $COOR^c$ を表す場合、反応は、好都合には、無機塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、高温にて行われる。

【0194】

R^d が $M-Y$ を表す場合、反応は、好都合には、遷移金属触媒錯体、例えばトリ [(tert-ブチル)ホスフィン] $Pd(II)$ の存在下で、適切な溶媒、例えば THF 中で、高温にて行われる。

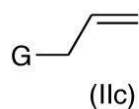
【0195】

或いは、式 (II) の中間体は、 R^e がメチルを表す場合の式 $G-R^e$ の中間体のカルボキシ化を含むプロセスによって調製することができる。

【0196】

この反応は、好都合には、二酸化炭素の圧力下で、リチウムジイソプロピルアミド及びヘキサメチルホスホラミドの存在下で、適切な溶媒、例えば THF 中で、低温にて行われる。更に代替的には、式 (II) の中間体は、式 (IIc) の中間体の酸化によって調製

【化21】



【0197】

反応は、酸化剤、例えば過ヨウ素酸ナトリウムを用いて、遷移金属触媒、例えば塩化ルテニウム (III) の存在下で、適切な溶媒、例えばアセトニトリル、水及び四塩化炭素の混合物中で行うことができる。

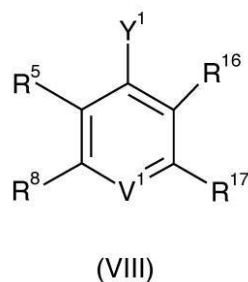
【0198】

中間体 (IIa)、 $G-Y^{11}$ 、 $G-R^e$ 及び (IIC) の調製は、(G) 基の性質に応じて変化する。

【0199】

(G) が (G^{11}) を表し、 X が NR^{11} を表す場合の式 ($G-Y^{11}$) の中間体は、式 (VII) の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化22】



式中、

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル又はホルミルを表し、

R^{17} は、アミノ又はハロゲンを表し、

Y^{11} は、ハロゲンを表し、そして

R^5 、 R^8 及び V^{11} は、上で定義した通りである。

【0200】

V^1 がCHを表し、 R^{16} が C_{1-6} アルキルを表し、 R^{17} がアミノを表す場合、反応は、好都合には、亜硝酸ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えば水中で、酸、例えば酢酸の存在下で行なわれる。

【0201】

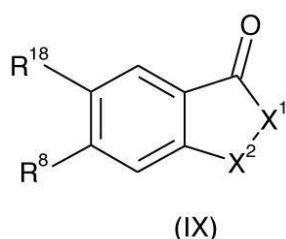
V^1 がNを表し、 R^{16} はホルミルを表し、 R^{17} はハロゲン、例えばクロロを表す場合、反応は、好都合には、ヒドラジンの存在下で、適切な溶媒、水中で、酸、例えばp-トルエンスルホン酸の存在下で行われる。或いは、(G)が(G^1)を表し、Xが NR^{11} を表し、 V^1 がNを表し、 R^6 がクロロを表し、そして R^5 及び R^8 が上で定義した通りである場合の式 $G-Y^1$ の中間体は、市販の4-クロロアザインダゾールから、当業者

10

【0202】

(G)が(G^1)又は(G^2)を表す場合の式(IIa)の中間体は、式(IX)の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化23】



20

式中、

R^{18} は、 NO_2 、アミノ又はハロゲンを表し；

X^1 は、NH又はOを表し、

X^2 は、 CH_2 又はOを表し、そして

X_1 と X_2 は、同時に酸素を表すことはできない。

【0203】

(G)が(G^1)を表し、XがOを表し、 R^6 がクロロを表す場合の式(IIa)の中間体は、 X^1 がNHを表し、 X^2 がOを表す場合の式(IX)の中間体から調製することができ、これを以下で、式(IXa)の中間体と称する。反応は、好都合には、塩化チオニルの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、高温にて行なわれる。

30

【0204】

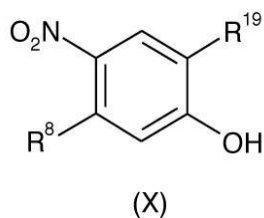
(G)が(G^2)を表し、 W^1 が CF_2 を表し、 W^2 が CH_2 を表す場合の式(IIa)の中間体は、 X^1 がOを表し、 X^2 が CH_2 を表す場合の式(IX)の中間体から調製することができ、これを以下で式(IXb)の中間体と称する。反応は、好都合には、2つの段階、即ち、(i)式(IIa)の中間体をローソン試薬と、適切な溶媒、例えばトルエン中で、高温にて、当業者に知られている方法に従って反応させること、及び(ii)続いて、フッ素化剤、例えば三フッ化二水素テトラブチルアンモニウムを添加すること

40

【0205】

式(IXa)の中間体は、式(X)の中間体の多段反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化 2 4】



式中、 R^{19} は $-(CO)R^f$ を表し、 R^f は $-OH$ 又は $-NHOH$ を表し、そして R^8 は、本明細書中で上に定義した通りである。

10

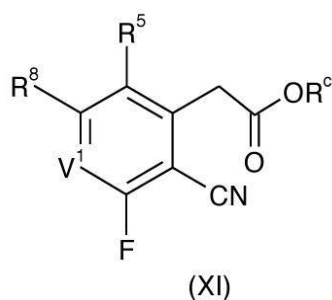
【0206】

第1の段階では、 R^f が $-OH$ を表す場合の式 (X) の中間体は、 R^f が $-NHOH$ を表す場合の対応する中間体に変換され、これを、以下で式 (Xa) の中間体と称する。第2の段階では、式 (Xa) の中間体を、1, 1'-カルボジイミドアゾールと、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、高温にて反応させる。

【0207】

(G) が (G^5) を表し、X が O を表す場合の式 (IIa) の中間体は、式 (XI) の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化 2 5】



20

式中、 R^5 、 R^8 、 V^1 及び R^c は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0208】

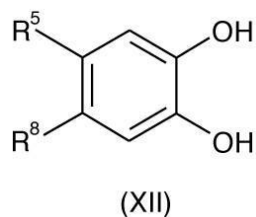
該反応は、好都合には、 NH_2OH の存在下で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で行なわれる。

30

【0209】

(G) が上で定義した通りの (G^3) を表し、 R^e が上記で定義した通りであり、 W^2 が CH_2 を表す場合の式 $G-R^e$ の中間体は、式 (XII) の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化 2 6】



40

式中、 R^5 及び R^8 は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0210】

式 (XII) の中間体を、最初に、 CH_2I_2 と、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、高温にて反応させる。これによって得られた、 W^2 が CH_2 を表す場合の化合物 (G^3) $-H$ は、次に、式 (G^3) $-R^e$ の対応する化合物に、当業者に知られている標準的なアルキル化法に従って、例えばヨウ化

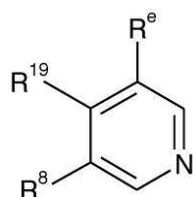
50

アルキルを用いて、適切な塩基、例えば $n\text{-BuLi}$ の存在下で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で反応させることによって変換することができる。

【0211】

R^e が本明細書中で上に定義した通りであり、(G) が本明細書中で上に定義した通りの (G⁶) を表す場合の式 $G-R^e$ の中間体は、式 (XIII) の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化27】



(XIII)

10

式中、 R^e 、 R^8 及び R^{19} は、本明細書中で上に定義した通りである。

【0212】

R^{19} がアミノを表す場合、式 (XIII) の中間体を、(i) $\text{HO-S(O)}_2\text{-NH}_2$ と、適切な溶媒、例えば水中で、高温にて反応させ、続いて、(ii) メチルカルボキシアセチレンと、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で反応させ、そして (iii) 高温で、適切な酸、例えば硫酸の存在下で、脱カルボアルコキシル化する。

20

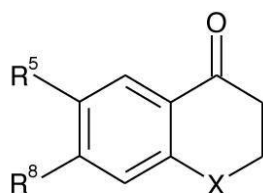
【0213】

上記反応では、式 (XIII) の中間体のアミノ基は、一般的に、最初に、適切な保護基、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基を用いて、当業者に知られている方法に従って保護される。

【0214】

(G) が (G⁴) を表す場合の式 (IIa) の中間体は、式 (XIV) の中間体の反応を含むプロセスによって調製することができ、

【化28】



(XIV)

30

式中、 R^5 、 R^8 及び X は、本明細書中で上に定義した通りである。

40

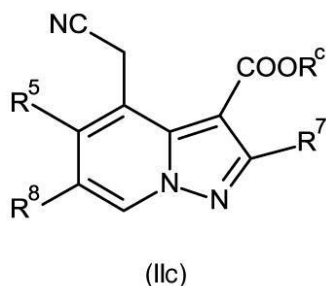
【0215】

反応は、(G) が (G¹) 又は (G²) を表す場合の式 (IIa) の中間体を、式 (IX) の中間体から合成する場合について、本明細書中で上記した通りのものに類似した条件に従って行なうことができる。

【0216】

或いは、(G) が (G⁶) を表す場合の式 (II) の中間体は、式 (IIc) の中間体から調製することができ、

【化 2 9】



10

式中、 R^5 、 R^7 、 R^8 及び R^c は、上で定義した通りである。

【0 2 1 7】

中間体 (I I c) は、上で定義した通りの、 R^{19} がアミノを表し、 R^e がメチルを表す場合の中間体 (X I I I) から、以下の一連の工程を適用することによって調製することができる。

(i) $O-(2,4\text{-ジニトロフェニル})$ ヒドロキシルアミンと、適切な溶媒、例えば 2-メチルテトラヒドロフラン中で反応させ、

(ii) 引き続き、メチルカルボキシアセチレンと、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で反応させ、

(iii) アミノ基 R^{19} を、塩化銅及び亜硝酸ナトリウム等のハロゲン化剤を用いて、塩酸等の酸の存在下で、高温にてハロゲン化し (Sandmeyer 型反応)、そして

(iv) R^e をハロゲン化し、引き続き、当業者に知られている方法に従ってシアニ化する。

20

【0 2 1 8】

(G) が (G^1) を表し、X が NR^{11} を表し、 R^{11} が水素を表す場合の式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体は、 R^{11} が C_{1-6} アルキルの場合の、対応する式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体に、ヨウ化 C_{1-6} アルキル、例えばヨウ化メチルと、適切な溶媒、例えばアセトン中で、当業者に知られている方法に従って反応させることによって変換することができる。

【0 2 1 9】

(G) が (G^5) を表し、X が NR^{11} を表し、 R^{11} が水素を表す場合の式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体は、(G) が (G^5) を表し、X が NR^{11} を表し、 R^{11} が C_{1-6} アルキルを表す場合の、対応する式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体に、類似のプロセスを介して変換することができる。

30

【0 2 2 0】

(ヘテロ) アリール-水素部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体を、(ヘテロ) アリール-クロロ又は (ヘテロ) アリール-ブロモ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物に、当業者に知られている方法に従って、それぞれ N-クロロ又は N-ブロモスクシンイミドと反応させることによって変換することができる。

40

【0 2 2 1】

(ヘテロ) アリール-シアノ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、(ヘテロ) アリール-ホルミル部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から、2つの段階の反応の後で、調製することができる。第 1 の段階は、好都合には、ヒドロキシルアミンの存在下で、適切な溶媒、例えばエタノール中で、当業者に知られている方法に従って行なわれる。第 2 の段階は、好都合には、第 1 の段階の結果として得られたヒドロキシイミンを、適切な溶媒、例えば無水酢酸中で加熱することによって行われる。

【0 2 2 2】

或いは、(ヘテロ) アリール-シアノ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中

50

間体又は式 (I I I) の中間体は、(ヘテロ) アリールーホルミル部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から、当業者に知られている方法に従って、水酸化アンモニウム及びヨウ素の存在下で、適切な溶媒、例えば T H F 中で、第 1 の段階の反応にて調製することができる。

【0223】

或いは、(ヘテロ) アリールーシアノ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、L-プロリンの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、シアニ化銅と反応させることによって、(ヘテロ) アリールーハロゲン部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調製することができる。この反応は、好都合には、高温で行われる。

10

【0224】

一般的に、(ヘテロ) アリールーハロゲン部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、(ヘテロ) アリールーアミノ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から、当業者に知られている方法に従って調製することができる。

【0225】

(ヘテロ) アリールークロリド、(ヘテロ) アリールーブロミド、又は(ヘテロ) アリールーヨジド部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、それぞれ塩化銅、臭化銅又はヨウ化カリウムと反応させることによって、(ヘテロ) アリールーアミノ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調製することができる。該反応は、好都合には、亜硝酸ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばアセトン中で、当業者に知られている方法に従って行なわれる。

20

【0226】

(ヘテロ) アリールーフルオロ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、tert-ブチルニトロキシドの存在下で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、当業者に知られている方法に従って、トリフルオロボラートジエチルエーテルと反応させることによって、(ヘテロ) アリールーアミノ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調製することができる。

【0227】

(ヘテロ) アリールージフルオロメトキシ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、塩基、例えば水性水酸化カリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中で、ジエチル(プロモジフルオロメチル)ホスホナートと反応させることによって、(ヘテロ) アリールーヒドロキシ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調製することができる。

30

【0228】

(ヘテロ) アリールージフルオロメトキシ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中で、クロロジフルオロ酢酸エチルと反応させることによって、(ヘテロ) アリールーヒドロキシ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調製することができる。

40

【0229】

(ヘテロ) アリールーC₁₋₆アルコキシ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中で、高温にて、対応するC₁₋₆アルキルハリドと反応させることによって、(ヘテロ) アリールーヒドロキシ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調整することができる。

【0230】

(ヘテロ) アリールーヒドロキシ部分を含む式 (I) の化合物又は式 (I I) の中間体又は式 (I I I) の中間体は、(ヘテロ) アリールーアミノ部分を含む、対応する式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物から調製することができる。該反応は、好都合には、

50

、亜硝酸ナトリウムと、水の存在下で、当業者に知られている方法に従って行われる。

【0231】

(ヘテロ)アリールアミノ部分を含む式(I)の化合物又は式(II)の中間体又は式(III)の中間体は、塩化アンモニウムの存在下で、高温にて、当業者に知られている方法に従って、鉄金属と反応させることによって、(ヘテロ)アリールニトロ部分を含む、対応する式(I)、(II)又は(III)の化合物から調製することができる。

【0232】

(ヘテロ)アリールニトロ部分を含む式(I)の化合物又は式(II)の中間体又は式(III)の中間体は、硫酸の存在下で、当業者に知られている方法に従って、硝酸と反応させることによって、(ヘテロ)アリール水素部分を含む、対応する式(I)、(II)又は(III)の化合物から調製することができる。

10

【0233】

生成物の混合物が、本発明に従う化合物又は中間体を調製するための上記プロセスのいずれかから得られる場合、それらから、所望の生成物を、適切な段階で、従来の方法、例えば分取HPLC、又は例えばシリカ及び／若しくはアルミナを適切な溶媒系と共に利用するカラムクロマトグラフィーによって分離することができる。

【0234】

本発明に従う化合物を調製するための上記プロセスから立体異性体の混合物が得られる場合、これらの異性体は、従来の技術によって分離することができる。特に、式(I)の化合物又は中間体(II)若しくは(III)の特定のエナンチオマーを得ることが望ましい場合、これは、エナンチオマーを分割するための任意の適切な従来の手順を使用して、エナンチオマーの対応する混合物から生成することができる。従って、例えばジアステレオマー誘導体、例えば塩は、式(I)のエナンチオマーの混合物、例えばラセミ化合物及び適切なキラル化合物、例えばキラル塩基の反応によって生成することができる。次に、ジアステレオマーは、任意の都合のよい手段、例えば結晶化によって分離することができ、所望のエナンチオマーは、ジアステレオマーが塩である場合、酸で処理することによって回収される。別の分割プロセスでは、式(I)のラセミ化合物は、キラルHPLC又はキラルSFCを使用して分離することができる。

20

【0235】

更に、所望であれば、特定のエナンチオマーは、上記プロセスの1つにて適切なキラル中間体を使用することによって得ることができる。或いは、特定のエナンチオマーは、エナンチオマー特異的酵素生体内変換、例えばエステラーゼを使用するエステル加水分解を行い、次に、エナンチオマー的に純粋な加水分解された酸のみを未反応エステル対掌体から精製することによって得ることができる。本発明の特定の幾何異性体を得ることが望ましい場合には、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の従来の分離手順も、中間体又は最終生成物について使用することができる。或いは、所望でないエナンチオマーは、所望のエナンチオマーに、酸又は塩基の存在下で、当業者に知られている方法に従って、又は添付の実施例に記載の方法に従ってラセミ化することができる。

30

【0236】

上記合成系列のいずれかの間に、関係する分子のいずれかの感受性又は反応性基を保護することが必要であり及び／又は望ましい場合がある。これは、従来の保護基、例えばProtective Groups in Organic Chemistry、編集J. F. W. McOmie、Plenum Press、1973年；及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、3rd edition、1999年に記載されているものによって達成することができる。保護基は、当該技術にて知られている方法を利用する従来の次の段階で除去することができる。

40

【0237】

実験のセクション

略語／繰り返される試薬

50

A c	：アセチル	
A C N	：アセトニトリル	
A I B N	：アゾビスイソブチロニトリル	
ブライン	：飽和塩化ナトリウム水溶液	
n B u	：n-ブチル	
t B u	：tert-ブチル	
B z	：ベンゾイル	
d b a	：ジベンジリデンアセトナート	
D C M	：ジクロロメタン	
D H P	：ジヒドロピラン	10
D M F	：N、N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	：ジメチルスルホキシド	
d p p f	：1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン	
E C ₂₀ / ₅₀	：最大応答の20% / 50%を生成する濃度	
E r e l	：相対効力	
E S ⁺	：エレクトロスプレー陽イオン化	
E t	：エチル	
E t O H	：エタノール	
E t ₂ O	：ジエチルエーテル	
E t O A c	：酢酸エチル	20
h	：時間	
H E P E S	：4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
H M P A	：ヘキサメチルホスホルアミド	
H P L C	：高圧液体クロマトグラフィー	
H T R F	：均一性時間分解蛍光法	
L C	：液体クロマトグラフィー	
L C M S	：液体クロマトグラフィー質量分析法	
L D A	：リチウムジイソプロピルアミド	
M e O H	：メタノール	
分	：分	30
N C S	：N-クロロスクシンイミド	
N B S	：N-ブロモスクシンイミド	
N M R	：核磁気共鳴	
i P r O H	：イソプロパノール	
P T S A	：p-トルエンスルホン酸	
室温	：室温	
S F C	：超臨界流体クロマトグラフィー	
T E A	：トリエチルアミン	
T H F	：テトラヒドロフラン	
T L C	：薄層クロマトグラフィー	40
c A M P	：環状アデノシンモノホスファート	
【0238】		
分析方法		
空気又は水分-感受性試薬に関係する全ての反応は、窒素又はアルゴン雰囲気下で、無水溶媒及びガラス器具を使用して行った。マイクロ波照射を必要とする実験は、バージョン2.0のオペレーティングソフトウェアでアップグレードされたB i o t a g e I n i t i a t o r S i x t y電子レンジで実施される。実験は、可能な限り迅速に必要な温度に達するように行う（最大照射パワー：400W、外部冷却なし）。市販の溶媒及び試薬は、一般的に、更に精製することなく、適宜、無水溶媒を含ませて使用した（一般的に、A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n yからのS u r e - S e a l（商		
		50

標)製品又はACROS OrganicsからのAcroSeal(商標))。一般に、反応の後、薄層クロマトグラフィー、HPLC又は質量分析を行った。

【0239】

HPLC分析は、Waters XBridge MS C18、5 µm、150×4.6 mmカラムを取り付けたAgilent 1100シリーズHPLCシステムを使用して行う。勾配は、100%溶媒A(水/ACN/ギ酸アンモニウム溶液85/5/10(v/v/v))から、6分間で、100%溶媒B(水/ACN/ギ酸アンモニウム溶液5/85/10(v/v/v))にし、そして100%Bで5分間保持する。流量は、8 mL/分に6分間設定し、次に、3 mL/分に2分間増加*させ、そして3 mL/分で3分間保持する。1/25のスプリットをAPIソース直前に使用した。カラムクロマトグラフィーは45℃で行う。蟻酸アンモニウム溶液(pH約8.5)は、蟻酸アンモニウム(630 mg)を水(1 L)に溶解し、水酸化アンモニウム30%(500 µL)を添加することによって調製する。

10

【0240】

使用する分析条件が異なる場合、LCデータに関して、異なる保持時間(RT)が得られることがあることは、当業者には明らかであろう。

【0241】

LCMSモードでの質量分析測定は以下のように実施される：
一塩基性溶出の場合、分析には、以下を使用する。

QDA Watersのシングル(simple)四重極質量分析計を、LCMS分析に使用する。この分光計には、ESIソースとダイオードアレイ検出器(200から400 nm)を備えたUPLC Acquity Hclassが装備されている。データは、m/z 70から800までのフルMSスキャンで、ポジティブモードにて塩基性溶出で取得される。逆相分離は、45℃にて、Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm(2.1×50 mm)カラムについて塩基性溶出で行う。勾配溶出は、水/ACN/ギ酸アンモニウム(95/5/63 mg/L)(溶媒A)及びACN/水/蟻酸アンモニウム(95/5/63 mg/L)(溶媒B)を用いて行う。注入量：1 µL。MSで全流量。

20

【表1】

塩基性プログラム「4分」

30

時間(分)	A(%)	B(%)	流量 (mL/分)
0	99	1	0.4
0.3	99	1	0.4
3.2	0	100	0.4
3.25	0	100	0.5
4	0	100	0.5

40

【表 2】

塩基性プログラム「10分」

時間(分)	A(%)	B(%)	流量 (mL/分)
0	99	1	0.4
0.8	99	1	0.4
5.3	0	100	0.4
5.35	0	100	0.5
7.30	0	100	0.5

10

【0 2 4 2】

ー酸性溶出の場合、分析には、以下を使用する。

QDA Watersのシングル(simple)四重極質量分析計を、LCMS分析に使用する。この分光計には、ESIソースとダイオードアレイ検出器(200から400nm)を備えたUPLC Acquity Hclassが装備されている。データは、m/z 70から800までのフルMSスキャンで、ポジティブモードにて酸性溶出で取得される。逆相分離は、45℃にて、Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm (2.1×50mm)カラムについて酸性溶出で行う。勾配溶出は、水/ACN/TFA(95/5/0.5mL/L)(溶媒A)及びACN(溶媒B)を用いて行う。注入量: 1 μL。MSで全流量。

20

【表 3】

酸性プログラム「4分」

時間(分)	A(%)	B(%)	流量 (mL/分)
0	99	1	0.4
0.3	99	1	0.4
3.2	5	95	0.4
3.25	5	95	0.5
4	5	95	0.5

30

40

【表 4】

酸性プログラム「10分」

時間(分)	A(%)	B(%)	流量 (mL/分)
0	99	1	0.4
0.8	99	1	0.4
5.3	5	95	0.4
5.35	5	95	0.5
7.30	5	95	0.5

10

【0243】

幾つかの反応混合物は、Isolute（登録商標）セパレーター相カートリッジ（Biotage製）、酸性カラム又はキャッチアンドリリースSPE（Solid Phase Extraction）カートリッジを使用して処理することができた。粗物質は、順相クロマトグラフィー、（酸性又は塩基性）逆相クロマトグラフィー、キラル分離又は再結晶によって精製することができた。

20

【0244】

順逆相クロマトグラフィーは、シリカゲルカラム（100：200メッシュシリカゲル又はPuriflash（登録商標）-50SILIC-JPカラム、Interchim製）を使用して行う。

【0245】

分取逆相クロマトグラフィーは、以下のように行う：

-LCMS精製には、SQD又はQM Watersトリプル四重極質量分析計を使用するLCMS精製（塩基性モード、LCMS 分取）が使用される。この分析計には、ESIソース及びダイオードアレイ検出器（210から400nm）を備えたPrep LCコントローラーWatersクォータナリポンプが装備されている。

30

【0246】

MSパラメーター：ESIキャピラリー電圧3kV。Cone及びExtractor電圧10。ソースブロック温度120℃。脱溶媒和温度300℃。Coneガス（gas）流量30L/h（窒素）、脱溶媒和ガス流量650L/h。データは、m/z100から700までのフルMSスキャンでポジティブモードにて酸性又は塩基性溶出について取得される。

【0247】

LCパラメーター：逆相分離は、室温にてXBridge分取OBD C18カラム（5µm、30×50mm）（塩基性溶出）で行なう。勾配溶出は、水（溶媒A）、ACN（溶媒B）、水中の重炭酸アンモニウム8g/L+500µL/LのNH₄OH30%（溶媒C）（pH約8.5）で行う。HPLC流量：35mL/分から60mL/分、注入量：1mL。スプリット比は、MSに対して+/-1/6000に設定する。

40

【表 5】

時間(分)	A(%)	B(%)	C(%)	流量 (mL/分)
0	85	5	10	35
1	85	5	10	35
7	5	85	10	35
9	5	95	0	60
12	5	95	0	60
12.5	85	5	10	35
16	85	5	10	35

10

【0248】

分取キラルクロマトグラフィー分離は、液相クロマトグラフィー又は超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）装置を使用して、低級アルコール及びC₅からC₈の直鎖状、分枝状又は環状のアルカンの種々の混合物を360mL/分にて用いて行う。溶媒混合物及びカラムは個々の手順で説明する。

20

【0249】

生成物は、一般的に、最終的な分析及び生物学的試験へ提出する前に、真空下で乾燥した。

【0250】

NMRスペクトルを、Topspin 3.2ソフトウェアを実行するWindows 7 Professionalワークステーション及び5mm二重共鳴ブロードバンドプローブ（PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075）又は1mm三重共鳴プローブ（PATXI 1H/D-13C15N Z-GRD Z868301/004）を備えたBRUKER AVANCE III 400MHz-Ultrashield NMR Spectrometerに記録した。化合物を、DMSO-d₆、CDCl₃又はMeOH-d₄溶液中で、プローブ温度300K及び濃度10mg/mLで調べた。DMSO-d₆、CDCl₃又はMeOH-d₄の重水素信号に装置をロックする。化学シフトは、内部標準として採用したTMS（テトラメチルシラン）からの低磁場ppmで得られる。

30

【0251】

命名法

以下のセクションの化合物は、IUPAC命名法（convention）に従い、Biovia Draw2016の助けを借りて命名した。

40

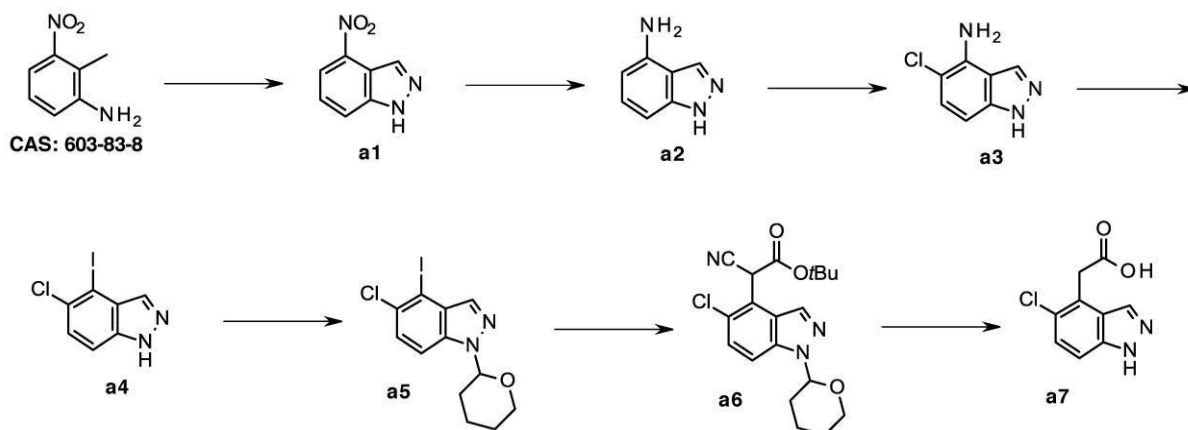
【0252】

中間体

A. 式（II）の中間体の合成

A. 1. 2-（5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル）酢酸a7の合成。

【化 30】



10

【0253】

A. 1. 1. 4-ニトロ-1H-インダゾール a1 の合成

AcOH (700 mL) 中の 2-メチル-3-ニトロアニリン (50 g、328 mmol) の溶液に、水 (100 mL) 中の NaNO_2 (45.4 g、657 mmol) の溶液を 0℃ で添加した。反応物を室温で 48 時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。完了後、反応混合物を氷水に注ぎ、濾過した。濾液を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、45 g の 4-ニトロ-1H-インダゾール a1 を得た。

20

収率：84%。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.53 (s、1H)、8.15 (d、 $J=8.03$ Hz、1H)、8.09 (d、 $J=8.03$ Hz、1H)、7.60 (t、 $J=8.03$ Hz、2H)。

【0254】

A. 1. 2. 1H-インダゾール-4-アミン a2 の合成

EtOH (1 L) 中の 4-ニトロ-1H-インダゾール a1 (20 g、122 mmol) の溶液に、Pd/C (8 g) を添加し、反応混合物を室温で 6 時間、オートクレーブ中で水素圧力下にて攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。完了後、反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗生成物を Et₂O で洗浄して、14 g の 1H-インダゾール-4-アミン a2 を得た。

30

収率：86%。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.60 (br s、1H)、8.07 (s、1H)、6.97 (dd、 $J=7.94$ 、7.50 Hz、1H)、6.60 (d、 $J=7.94$ Hz、1H)、6.11 (d、 $J=7.50$ Hz、1H)、5.69 (br s、2H)。

【0255】

A. 1. 3. 5-クロロ-1H-インダゾール-4-アミン a3 の合成

THF (600 mL) 中の 1H-インダゾール-4-アミン a2 (10 g、75.10 mmol) の溶液に、 H_2SO_4 (1.34 mL、7.51 mmol) を -78℃ で添加し、同じ温度で 5 分間攪拌し、続いて、THF (100 mL) 中の NCS (10 g、75.18 mmol) の溶液を同じ温度で添加した。反応物を -78℃ で 2 時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。反応の完了後、 Na_2CO_3 を -78℃ で添加し、室温まで加温した。反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、n-ヘキサン中の 30% EtOAc を溶離液として使用して精製し、10 g の 5-クロロ-1H-インダゾール-4-アミン a3 を得た。

40

収率：79%

LCMS (ES⁺) : 168 (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.82 (br s、1H)、8.1

50

3-8. 23 (m, 1H)、7. 08 (d, J=8. 32 Hz、1H)、6. 66 (d, J=8. 79 Hz、1H)、5. 95 (s, 2H)。

【0256】

A. 1. 4. 5-クロロ-4-ヨード-1H-インダゾールa4の合成

6NのHCl水溶液(3. 3L)中の5-クロロ-1H-インダゾール-4-アミンa3(50g、299mmol)の溶液に0℃で、水(1L)中のNaNO₂(31g、448mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0℃で30分間、攪拌し、次に、水(1L)中のKI(99. 26g、598mmol)の溶液を0℃で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。完了後、EtOAcを添加した。有機層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによって、n-ヘキサン中の10% EtOAcを溶離液として使用して精製し、30gの5-クロロ-4-ヨード-1H-インダゾールa4を得た。

10

収率：36%。

LCMS (ES⁺) : 279 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 13. 44-13. 66 (m, 1H)、7. 88 (s, 1H)、7. 56-7. 64 (m, 1H)、7. 44-7. 50 (m, 1H)。

【0257】

A. 1. 5. 5-クロロ-4-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾールa5の合成

クロロホルム(600mL)中の5-クロロ-4-ヨード-1H-インダゾールa4(30g、107mmol)の溶液に、PTSA(4. 1g、21. 5mmol)を添加し、続いて、DHP(27g、321mmol)を0℃で添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。完了後、反応物を真空下で蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、水、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び水で連続して洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、n-ヘキサン中の6% EtOAcを溶離液として使用して精製し、28gの5-クロロ-4-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾールa5を得た。

20

30

収率：72%。

LCMS (ES⁺) : 362 (M+H)⁺。

【0258】

A. 1. 6. tert-ブチル2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-4-イル)-2-シアノアセタートa6の合成

DMF(150mL)中の5-クロロ-4-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾールa5(11g、30. 38mmol)の溶液に、CuI(1. 27g、6. 68mmol)、Cs₂CO₃(24. 76g、75. 95mmol)及びtert-ブチル2-シアノアセタート(8. 57g、60. 77mmol)を添加し、反応物を80℃で16時間加熱した。反応の進行をTLCでモニターした。完了後、冷水を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗化合物を、カラムクロマトグラフィーによって、n-ヘキサン中の5% EtOAcを溶離液として使用して精製し、8gのtert-ブチル2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-4-イル)-2-シアノアセタートa6を得た。

40

収率：70%。

LCMS (ES⁺) : 376 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8. 35 (d, J=1. 75 Hz、1H)、7. 88 (d, J=8. 77 Hz、1H)、7. 58 (d, J=8. 77 Hz、1H)、6. 33 (d, J=2. 63 Hz、1H)、5. 92 (d, J=9. 65 Hz、1

50

H)、3.83-3.94 (m、1H)、3.71-3.82 (m、1H)、2.29-2.46 (m、1H)、1.63-1.84 (m、2H)、1.44 (m、3H)、1.40 (s、9H)。

【0259】

A. 1. 7. 2-(5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)酢酸 a7 の合成

6NのHCl水溶液(70mL)中のtert-ブチル2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-インダゾール-4-イル)-2-シアノアセタート a6 (7g、18.67mmol)の攪拌溶液を、95℃で16時間加熱した。反応の進行をTLCでモニターした。完了後、反応物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で塩基性化し、EtOAcで洗浄した。水層を6NのHCl水溶液でpH5まで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をEt₂Oで粉砕して、2gの2-(5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)酢酸 a7 を得た。

収率：51%。

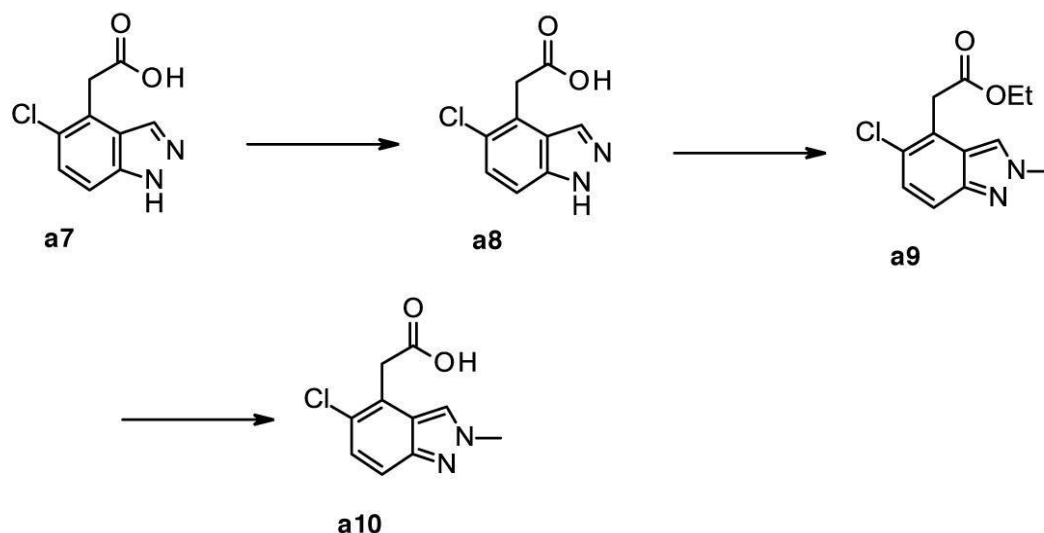
LCMS (ES⁺) : 211 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 13.21 (br s、1H)、12.54 (br s、1H)、8.20 (s、1H)、7.48 (d、J=8.79Hz、1H)、7.36 (d、J=8.79Hz、1H)、4.02 (s、2H)。

【0260】

A. 2. 2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)酢酸 a10 の合成。

【化31】



A. 2. 1. エチル5-クロロ-1H-インダゾール-4-カルボキシレート a8 の合成

塩化チオニル(1.1mL、10mmol)を0℃で、EtOH(5mL)中の5-クロロ-1H-インダゾール-4-カルボン酸 a7 (1g、4.76mmol)の溶液に0℃で滴下し、40℃で4時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮して、1.39gのエチル5-クロロ-1H-インダゾール-4-カルボキシレート a8 を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

収率(粗)：定量的。LCMS (ES⁺) : 239/241 (M+H)⁺。

【0261】

A. 2. 2. エチル2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)アセタート a9 の合成

トリメチルオキシニウムテトラフルオロボラート(203μL、3.15mmol)を室温で、DCM(1mL)中のエチル5-クロロ-1H-インダゾール-4-カルボキシ

ラート a 8 (409 mg、1.49 mmol) の溶液に添加し、一晚、室温で撹拌した。反応の進行を LCMS でモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM (+0.5% NH₄OH) 中の 5% EtOH を溶離液として使用して精製して、379 mg のエチル 2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル) アセタート a 9 を得た。

収率(粗): 定量的。

LCMS (ES⁺): 253/255 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.44 (s、1H)、7.56 (d、J=9.1 Hz、1H)、7.24 (d、J=9.0 Hz、1H)、4.19 4.05 (m、5H)、4.01 (s、2H)、1.18 (t、J=7.1 Hz、3H)。

10

【0262】

A. 2. 3. 2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル) 酢酸 a 10 の合成

水酸化リチウム水和物 (96 mg、2.24 mmol) を室温で、THF/水 (1:1、10 mL) 中のエチル 2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル) アセタート a 9 (379 mg、1.50 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、一晚、室温で撹拌し、次に、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を 1N の HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、262 mg の 2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル) 酢酸 a 10 を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

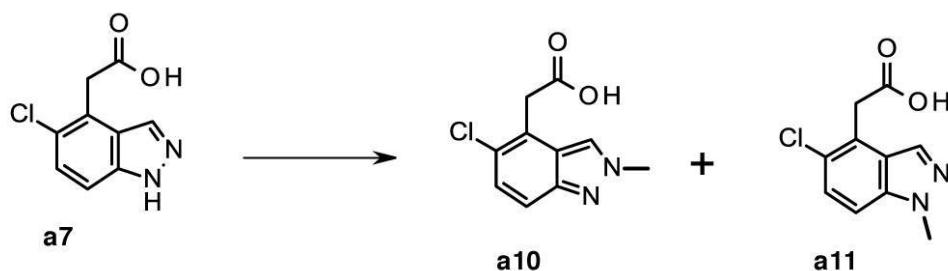
20

収率(粗): 78%。

LCMS (ES⁺): 225/227 (M+H)⁺。

【0263】

A. 3. 2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル) 酢酸 a 11 の合成
【化32】



30

水酸化カリウム (1.61 g、28.5 mmol) を、アセトン (15 mL) 中の 5-クロロ-1H-インダゾール-4-カルボン酸 a 7 (1.00 g、4.75 mmol) の溶液に添加し、室温で撹拌した。30分後室温で、ヨードメタン (0.9 mL、14.25 mmol) を添加し、反応混合物を、同じ温度で数日間撹拌した。反応の進行を LCMS でモニターした。完了後、反応混合物を水 (2×20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を 1N の HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、856 mg の 2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル) 酢酸 a 10 及び 2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル) 酢酸 a 11 の約 1:1 混合物を褐色の固体として得、それを更に精製することなく次の工程で使用した。

40

収率(粗): 80%。

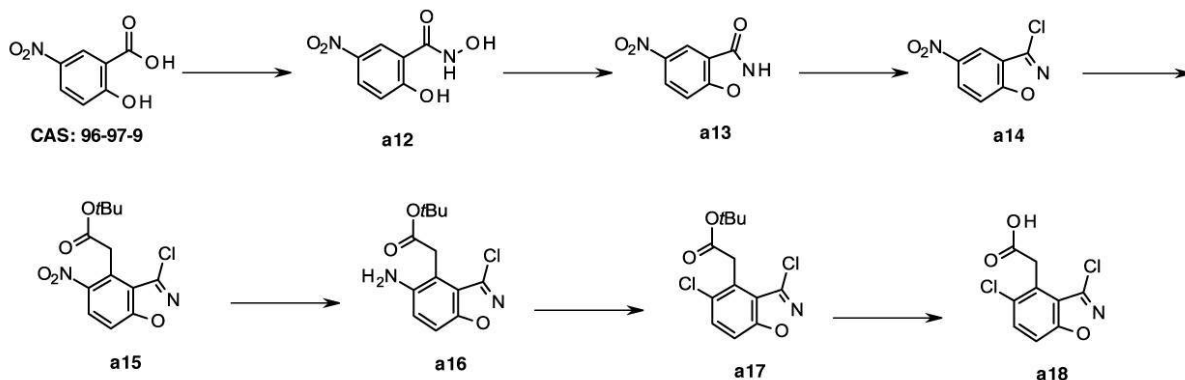
LCMS (ES⁺): 225/227 (M+H)⁺。

【0264】

A. 4. 2-(3,5-ジクロロ-1,2-ベンゾオキサゾール-4-イル) 酢酸 a 18 の合成。

50

【化 3 3】



10

【0 2 6 5】

A. 4. 1. 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンゼンカルボヒドロキサム酸 a 1 2 の合成

触媒の DMF (4 滴) を室温で、塩化チオニル (50 mL) 中の 5-ニトロサリチル酸 (市販、5.00 g、27.3 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を還流下で 4 時間加熱し、次に、真空下で濃縮した。残渣をジオキサン (20 mL) に溶解し、50% ヒドロキシルアミン水溶液 (10 mL、164 mmol) を 0℃ で添加した。次に、反応混合物を室温で攪拌し、Et₂O で希釈した。得られた沈殿物を濾別し、Et₂O でリンス

20

収率 (粗) : 定量的。

【0 2 6 6】

A. 4. 2. 5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-オン a 1 3 の合成

THF (60 mL) 中の 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンゼンカルボヒドロキサム酸 a 1 2 (3.00 g、15.1 mmol) の溶液を還流にて加熱し、次に、THF (40 mL) 中の 1, 1'-カルボジイミダゾール (4.91 g、30.3 mmol) の溶液を還流にて添加した。反応混合物を還流にて一晩加熱し、次に、真空下で濃縮した。残渣を水に溶解し、次に、混合物を濃 HCl で pH 1 に酸性化し、濾過した。濾液を EtOAc 及び水で希釈した。有機層を NaHCO₃ の飽和水溶液で抽出した。次に、水層を濃 HCl で pH 2 に酸性化した。得られた沈殿物を濾過して、788 mg の 5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-オン a 1 3 を得た。

30

収率 : 29%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.04 (s、1H)、8.73 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.46 (dd、J = 9.2、2.4 Hz、1H)、7.81 (d、J = 9.2 Hz、1H)。

【0 2 6 7】

A. 4. 3. 3-クロロ-5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール a 1 4 の合成

塩化ホスホリル (12 mL、0.13 mmol) 中の 5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-オン a 1 3 (1.45 g、8.05 mmol) の溶液を、150℃ で 2 日間加熱した。反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液、次に固体の K₂CO₃ で中和し、DCM で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、1.3 g の 3-クロロ-5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール a 1 4 を得た。

40

収率 (粗) : 82%。

GC-MS : 199 (M⁺)。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.82 (d、J = 2.3 Hz、1H)、8.66 (dd、J = 9.2、2.3 Hz、1H)、8.18 (d、J = 9.3 Hz、1H)。

【0 2 6 8】

50

A. 4. 4. tert-ブチル2-(3-クロロ-5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa15の合成

tert-ブチルクロロアセタート(1.07mL、0.28mmol)及びDMSO(20mL)中の3-クロロ-5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾールa14(1.31g、6.61mmol)の溶液を、DMSO(20mL)中のtert-BuOK(4.37g、38.98mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に、ブラインを添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を3回、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、1.31gのtert-ブチル2-(3-クロロ-5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa15を得た。

10

収率(粗): 63.5%。

GC-MS: 257 (M-tBu)⁺

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.41(d、J=9.2Hz、1H)、8.05(d、J=9.2Hz、1H)、4.34(s、2H)、1.40(s、9H)。

【0269】

A. 4. 5. tert-ブチル2-(5-アミノ-3-クロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa16の合成

tert-ブチル2-(3-クロロ-5-ニトロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa15(1.31g、4.20mmol)及びEtOH/1NのaqHClの混合物(4:1、50mL)中の鉄(1.17g、20.98mmol)に添加し、前記反応混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0から1%のMeOHを溶離液として使用して精製して、677mgのtert-ブチル2-(5-アミノ-3-クロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa16を得た。

20

収率: 57%。

LCMS(ES⁺): 227/229 (M-tBu+H)⁺。

【0270】

A. 4. 6. tert-ブチル2-(3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa17の合成

濃HCl(330μL、3.84mmol)の溶液を、アセトン(10mL)中のtert-ブチル2-(5-アミノ-3-クロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa16(434mg、1.53mmol)の溶液に添加した。反応混合物を0℃に冷却し、次に、水(800μL)中の亜硝酸ナトリウム(127mg、1.84mmol)の溶液を(添加した*)。混合物を0℃で10分間攪拌し、次に、水(1mL)中の塩化銅(I)(304mg、3.07mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に、真空下で濃縮して、270mgのtert-ブチル2-(3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa17を得、これを更なる精製をすることなく次の工程で使用した。

30

【0271】

A. 4. 7. 2-(3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)酢酸a18の合成

tert-ブチル2-(5-アミノ-3-クロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)アセタートa17(270mg、0.89mmol)を、ジオキサン中のHClの1N溶液(8mL)に溶解した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に、真空下で濃縮して、270mgの2-(3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-4-イル)酢酸a18を得、これを更なる精製をすることなく次の工程で使用した。

40

収率(粗): 2つの工程で72%。

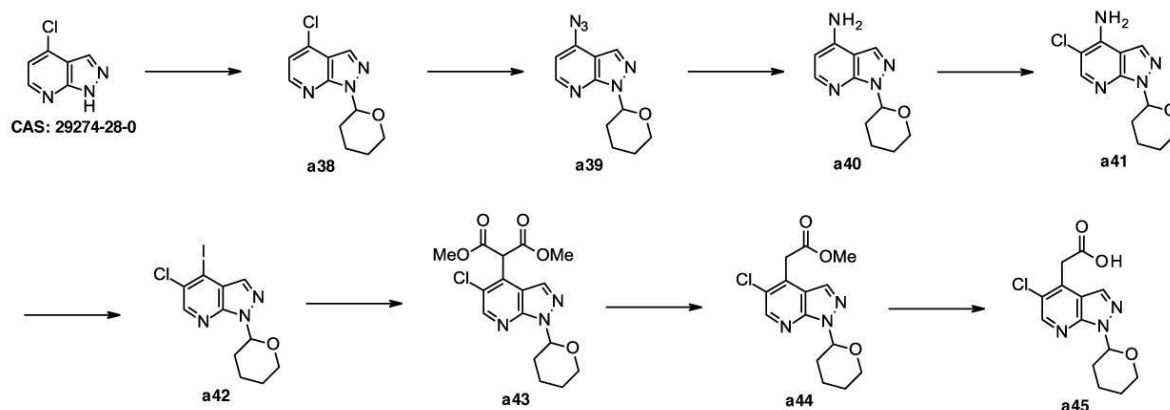
【0272】

A. 5. 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル)ピラゾロ[3, 4-

50

b] ピリジン-4-イル) 酢酸 a 4 5 の合成

【化 3 4】



10

【0 2 7 3】

A. 5. 1. 4-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン a 3 8 の合成

DCM (50 mL) 中の 4-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (5 g、32.5 mmol) の溶液に、PTSA・H₂O (6.19 g、32.5 mmol) 及び DHP (8.77 mL、97.5 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS によってモニターした。完了後、反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液 (150 mL) でクエンチし、DCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、n-ヘキサン中の 20% EtOAc を溶離液として使用して精製し、4.45 g の 4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン a 3 8 を白色固体として得た。

20

収率：58%。

LCMS (ES⁺) : 238.0 (M+H)⁺、純度 99%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.55 (d、J=8 Hz、1H)、8.37 (s、1H)、7.46 (d、J=4.9 Hz、1H)、6.04 (dd、J=10.3 Hz、2.45 Hz、1H)、3.89-4.02 (m、1H)、3.64-3.77 (m、1H)、1.98-2.11 (m、1H)、1.89-1.97 (m、1H)、1.73-1.84 (m、1H)、1.54-1.62 (m、3H)。

30

【0 2 7 4】

A. 5. 2. 4-アジド-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン a 3 9 の合成

DMF (60 mL) 中の 4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン a 3 8 (4.40 g、18.5 mmol) の溶液に、NaN₃ (3.39 g、52.2 mmol) を添加し、反応混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC でモニターした。完了後、反応混合物を水 (250 mL) で希釈し、EtOAc (3×70 mL) で抽出した。有機層をブライン (3×120 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、3.44 g の 4-アジド-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン a 3 9 を茶色の半固体として得た。

40

収率：76%。

LCMS (ES⁺) : 245.0 (M+H)⁺、純度 79%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.50 (d、J=5.37 Hz、1H)、8.21 (s、1H)、7.12 (d、J=5.38 Hz、1H)、6.01 (dd、J=10.27、2.45 Hz、1H)、3.94 (m、1H)、3.63-3.76 (m、2H)、1.97-2.09 (m、2H)、1.84-1.96 (m、1H)、1.66-1.83 (m、2H)。

50

【0275】

A. 5. 3. 1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-アミン a 40 の合成

MeOH (44 mL) 中の 4-アジド-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン a 39 (3.4 g、13.9 mmol) の溶液に、Pd/C (0.18 g) を添加し、反応混合物を、室温で5時間、水素の圧力下で攪拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS でモニターした。完了後、反応混合物を、Celite (登録商標) で濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 2% MeOH を溶離液として使用して精製し、2.49 g の 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-アミン a 40 を茶色の固体として得た。

10

収率：82%

LCMS (ES⁺) : 219.0 (M+H)⁺、純度96%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.11 (s、1H)、7.92 (d、J=5.38 Hz、1H)、6.87 (s、2H)、6.19 (d、J=5.38 Hz、1H)、5.84 (dd、J=10.27、1.96 Hz、1H)、3.88-3.96 (m、1H)、3.59-3.68 (m、1H)、1.98-2.04 (m、1H)、1.69-1.84 (m、3H)、1.50-1.58 (m、2H)。

【0276】

A. 5. 4. 5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-アミン a 41 の合成

20

DCM (30 mL) 中の 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-アミン a 40 (2.49 g、11.4 mmol) の溶液に、NCS (1.51 g、11.4 mmol) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS によってモニターした。完了後、反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液 (150 mL) でクエンチし、DCM (3×60 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 2% MeOH を溶離液として使用して精製し、2.7 g の 5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-アミン a 41 を黄色固体として得た。

30

収率：93%。

LCMS (ES⁺) : 253.0 (M+H)⁺、純度99%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.21 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.20 (br s、2H)、5.83 (dd、J=10.5、2.2 Hz、1H)、3.88-3.94 (m、1H)、3.59-3.66 (m、1H)、2.36-2.46 (m、1H)、1.96-2.04 (m、1H)、1.66-1.87 (m、2H)、1.52-1.58 (m、2H)。

【0277】

A. 5. 5. 5-クロロ-4-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン a 42 の合成

40

CH₃CN (56 mL) 中の CuI (4.70 g、21.4 mmol) の攪拌溶液を、50℃で加熱し、続いて、tBuONO (6.19 mL、53.5 mmol) を 50℃で添加した。反応混合物を 50℃で30分間攪拌した。5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-アミン a 41 (2.70 g、10.7 mmol) を 50℃で添加し、反応混合物を 80℃で2時間加熱した。反応の進行を TLC でモニターした。完了後、反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液 (500 mL) でクエンチし、EtOAc (3×500 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 1% MeOH を溶離液として使用して精製し、2.6 g の 5-クロロ-4-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3

50

， 4-b] ピリジン a 4 2 を黄色固体として得た。

収率：67%。

LCMS (ES⁺) : 364.0 (M+H)⁺、純度98.9%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.56 (s、1H)、8.06 (s、1H)、5.96 (dd、J=10.03、2.20 Hz、1H)、3.90-3.96 (m、1H)、3.64-3.70 (m、1H)、2.39-2.44 (m、1H)、2.00-2.14 (m、1H)、1.86-1.92 (m、1H)、1.72-1.84 (m、1H)、1.52-1.60 (m、2H)。

【0278】

A. 5. 6. ジメチル 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) プロパンジオアート a 4 3 の合成 10

DMSO (1.2 L) 中の 5-クロロ-4-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン a 4 2 (120 g、330.6 mmol) 及び Cs₂CO₃ (215.07 g、660.10 mmol) の溶液に、マロン酸ジメチル (52.33 g、396.06 mmol) を添加し、次に、反応混合物を 100℃で5時間撹拌した。反応の進行を LCMS によってモニターした。完了後、反応混合物を濾過し、次に、水 (2.4 L) を濾液に添加した。有機層を EtOAc (2×2.4 L) で抽出し、乾燥させ、真空下で濃縮して、360 g の粗ジメチル 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) プロパンジオアート a 4 3 を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。 20

【0279】

A. 5. 7. メチル 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) アセタート a 4 4 の合成

DMSO (1200 mL) 中のジメチル 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) プロパンジオアート a 4 3 (330.6 mmol) の溶液に、LiCl (27.66 g、652.56 mmol) 及び水 (120 mL) を添加し、次に、反応混合物を 100℃で16時間撹拌した。反応の進行を HPLC でモニターした。完了後、反応混合物を濾過し、次に、水 (2.4 L) を濾液に添加した。有機層を EtOAc (2×2.4 L) で抽出し、乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル中の5%から50%の EtOAc を使用して精製し、次に、生成物を、石油エーテル及び EtOAc の溶液 (6:1, 1.4 L) で洗浄して、140 g のメチル 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) アセタート a 4 4 を白色固体として得た。 30

収率：定量的。

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.53 (s、1H)、8.22 (s、1H)、6.08-6.05 (dd、J=10.4 Hz、1H)、4.21 (s、2H)、4.06-4.02 (m、1H)、3.83-3.80 (m、1H)、3.71 (s、3H)、2.65-2.56 (m、1H)、2.12 (m、1H)、1.97-1.93 (m、1H)、1.85-1.65 (m、3H)。 40

【0280】

A. 5. 8. 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) 酢酸 a 4 5 の合成

THF/水 (14:2 mL) 中の a 4 4 (1.2 g、3.9 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (250 mg、5.8 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次に、真空下で濃縮して、1.26 g の 2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) 酢酸 a 4 5 を得、これを更なる精製をすることなく次の工程で使用した。

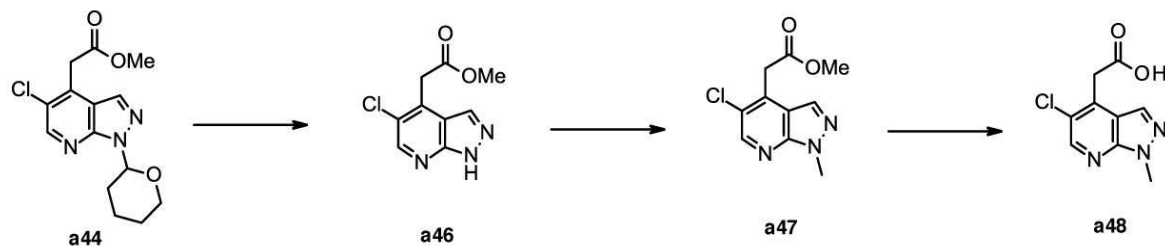
収率 (粗) : 定量的。

LCMS (ES⁺) : 296.0 / 298.0 (M+H)⁺。 50

【0281】

A. 6. 2-（5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）酢酸 a 48 の合成

【化35】



10

A. 6. 1. メチル 2-（5-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート a 46 の合成

室温のDCM（60 mL）中のメチル 2-（5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート a 44（3.0 g、9.7 mmol）の攪拌溶液に、ジオキサン中のHClの4 N溶液（12 mL、48 mmol）を添加した。反応混合物を室温で22時間攪拌し、次に、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM中の50% MeOHから100% MeOHを溶離液として使用して精製し、1.63 gのメチル 2-（5-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート a 46 をオフホワイトの固体として得た。

20

収率：75%。

LCMS (ES⁺)：226.2/228.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 13.89 (s、1H)、8.54 (s、1H)、8.32 (s、1H)、4.23 (s、2H)、3.65 (s、3H)。

【0282】

A. 6. 2. メチル 2-（5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート a 47 の合成

窒素下で攪拌したDMF（10 mL）中のメチル 2-（5-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート a 46（1.52 g、6.74 mmol）の溶液に、ヨードメタン（0.5 mmol、8 mmol）及びK₂CO₃（1.4 g、10 mmol）を添加した。反応混合物を室温で23時間攪拌し、次に、NH₄Cl飽和水溶液（70 mL）でクエンチし、EtOAc（2×70 mL）で抽出した。有機層を、水（3×70 mL）、ブライン（70 mL）で連続して洗浄し、次に、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の0%から100%のEtOAcを使用して、続いてEtOAc中の1%から20%のMeOHによって精製し、692 mgのメチル 2-（5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート（a 47）を無色の油状物として得、これを白色固体に晶出させた。

30

収率：43%。

LCMS (ES⁺)：240.2/242.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 8.50 (s、1H)、7.99 (s、1H)、4.14 (s、3H)、4.08 (s、2H)、3.73 (s、3H)。

【0283】

A. 6. 3. 2-（5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）酢酸 a 48 の合成

THF/水（6：2 mL）中のメチル 2-（5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）アセタート a 47（300 mg、1.25 mmol）の溶液に、水酸化リチウム-水和物（59 mg、1.38 mmol）を添加した。反応混合物

40

50

を室温で1時間攪拌し、次に、真空下で濃縮して、282mgの2-(5-クロロ-1-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)酢酸a48を得、これを更なる精製をすることなく次の工程で使用した。

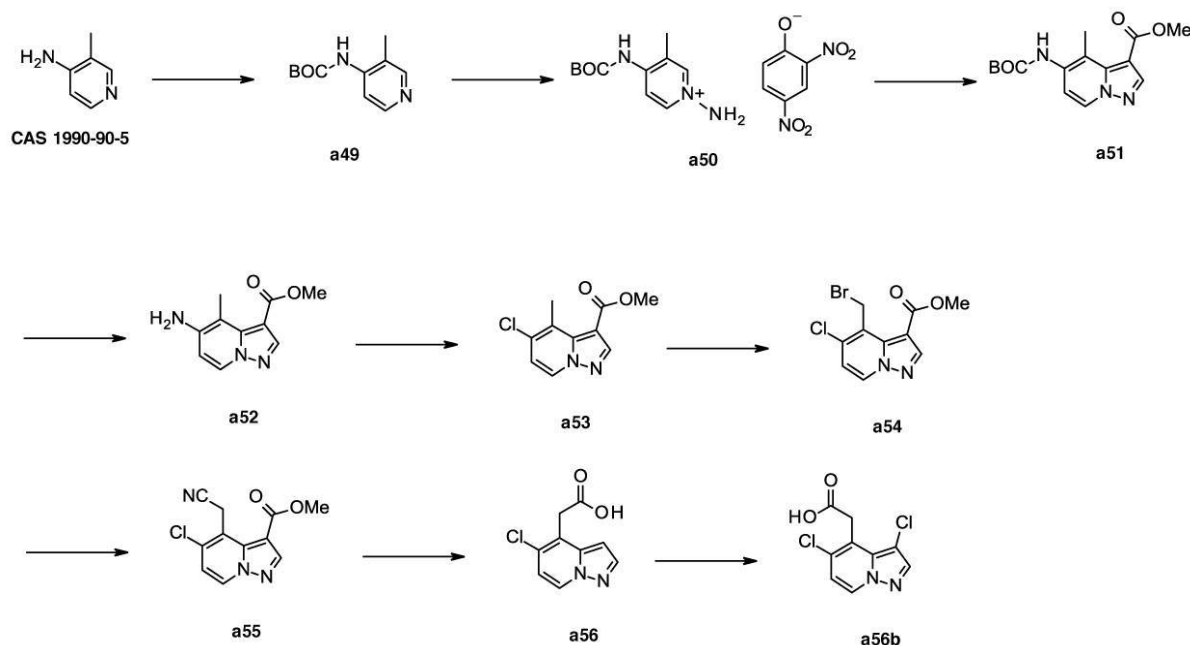
収率(粗): 定量的。

LCMS (ES⁺): 225.9/227.9 (M+H)⁺。

【0284】

A. 7. 2-(3,5-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)酢酸a56bの合成。

【化36】



A. 7. 1. tert-ブチルN-(3-メチル-4-ピリジル) a49の合成

THF (100 mL) 中の3-メチルピリジン-4-アミン (10 g、92.6 mmol) の溶液に、TEA (14 g、138 mmol) 及びDMAP (1.12 g、9.25 mmol) を添加し、続いて、(Boc)₂O (22.2 g、101 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、DCM (3×70 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、16.2 gのtert-ブチルN-(3-メチルピリジン-4-イル)カルバマート a49を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

LCMS (ES⁺): 209 (M+H)⁺、純度96%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.76 (s、1H)、8.22–8.26 (m、2H)、7.62–7.66 (m、1H)、2.18 (s、3H)、1.48 (s、9H)。

【0285】

A. 7. 2. tert-ブチルN-(1-アミノ-3-メチル-4-ピリジル)カルバマート; 2,4-ジニトロフェノレート a50の合成

2-メチルテトラヒドロフラン (60 mL) 中のtert-ブチルN-(3-メチルピリジン-4-イル)カルバマート a49 (10 g、48 mmol) の溶液に、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (9.51 g、48 mmol) を添加した。反応混合物を40℃で5時間加熱し、次に、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗残渣*をEt₂O (20 mL) で粉砕することによって精製し、真空下で乾燥させて、18.6 gのtert-ブチルN-(1-アミノ-3-メチル-4-ピリジル)カルバマート; 2,4-ジ

ニトロフェノラート a 5 0 を褐色の固体として得た。

収率：95%（2つの工程）。

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.71（s、1H）、8.59（d、 $J=3.4$ Hz、1H）、8.47–8.54（m、2H）、8.34（d、 $J=7.3$ Hz、1H）、7.75–7.81（m、3H）、6.32（d、 $J=9.8$ Hz、1H）、2.30（s、3H）、1.52（s、9H）。

【0286】

A. 7. 3. メチル5-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 1 の合成

DMF（50 mL）中の tert-ブチル N-（1-アミノ-3-メチル-4-ピリジル）カルバマート；2, 4-ジニトロフェノラート a 5 0（9 g、22.1 mmol）及びメチルプロペ-2-イノアート（methyl prop-2-ynoate）（3.72 g、44.3 mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （7.64 g、55.4 mmol）を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。完了後、反応混合物を氷水（100 mL）に注ぎ、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた粗残渣*を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0から15%のEtOAcを溶離液として使用して精製し、2.08 gのメチル5-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 1 を淡黄色固体として得た。

収率：31%。

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.11（s、1H）、8.61（d、 $J=7.3$ Hz、1H）、8.37（s、1H）、7.20–7.28（m、1H）、3.77（s、3H）、2.57（s、3H）、1.49（s、9H）。

【0287】

A. 7. 4. メチル5-アミノ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 2 の合成

DCM（20 mL）中のメチル5-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 1（4 g、13.1 mmol）の溶液に、TFA（15 mL）を0℃で添加した。反応混合物を0℃で10分間、次に、室温で16時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS によってモニターした。完了後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（30 mL）で希釈し、 NaHCO_3 の飽和水溶液（20 mL）で塩基性にし、DCM（3×50 mL）で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた粗残渣*を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0から30%のEtOAcを溶離液として使用して精製し、2.08 gのメチル5-アミノ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 2 を淡黄色の固体として得た。

収率：77%。

LCMS（ ES^+ ）：206（M+H） $^+$ 、純度86%。

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 8.31（d、 $J=7.3$ Hz、1H）、8.13（s、1H）、6.55–6.64（m、1H）、5.94（s、2H）、3.71（s、3H）、2.48（s、3H）。

【0288】

A. 7. 5. メチル5-クロロ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 3 の合成

濃HCl（15 mL）中のメチル5-アミノ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 2（1.8 g、8.78 mmol）の溶液に、0℃で、濃HCl（10 mL）中のCuCl（2.17 g、21.9 mmol）の溶液を添加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、次に、水（25 mL）中の NaNO_2 （0.78 g、11.4 mmol）の溶液を添加した。反応混合物を80℃で3時間加熱した。反応

の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を2NのNaOH水溶液(pH5まで)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗残渣*を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0から8%のEtOAcを使用して精製し、1.36gのメチル5-クロロ-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa53を淡黄色の固体として得た。

収率：69%。

LCMS(ES⁺): 225(M+H)⁺、純度71%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.74(d、J=7.3Hz、1H)、8.48(s、1H)、7.20-7.29(m、1H)、3.80(s、3H)、2.81(3H)。

10

【0289】

A. 7. 6. メチル4-(ブロモメチル)-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa54の合成

CCl₄(15mL)中のメチル5-クロロ-4-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa53(0.50g、2.23mmol)の溶液に、NBS(0.43g、2.45mmol)を添加し、続いて、Bz₂O₂(0.05g、0.22mmol)を添加した。反応混合物を70℃で8時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗残渣*を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0から7%のEtOAcを溶離液として使用して精製し、0.62gのメチル4-(ブロモメチル)-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa54をオフホワイト色の固体として得た。

20

収率：92%

LCMS(ES⁺): 303(M+H)⁺、純度89%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.91-8.97(m、1H)、8.60(s、1H)、7.34(d、J=7.3Hz、1H)、5.55(brs、2H)、3.84(s、3H)。

【0290】

A. 7. 7. メチル5-クロロ-4-(シアノメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa55の合成

CH₃CN(10mL)中のメチル4-(ブロモメチル)-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa54(0.62g、2.04mmol)の溶液に、TMSCN(0.30g、3.06mmol)及びTBAF(3.00mL、3.06mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗残渣*を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0から6%のEtOAcを溶離液として使用して精製し、0.49gのメチル5-クロロ-4-(シアノメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa55を白色固体として得た。

収率：96%。

40

LCMS(ES⁺): 250(M+H)⁺、純度98%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.95(brs、1H)、8.59(s、1H)、7.37(d、J=7.3Hz、1H)、4.77(s、2H)、3.84(s、3H)。

【0291】

A. 7. 8. 2-(5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)酢酸a56の合成

水(8mL)中のメチル5-クロロ-4-(シアノメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシラートa55(0.49g、1.96mmol)の溶液に、濃H₂SO₄(8mL)を添加し、反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応の進行を

50

TLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を氷水（15 mL）に注ぎ、2 NのNaOH水溶液（15 mL）で塩基性にし、DCM中の10% MeOH溶液（3×50 mL）で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗残渣＊を、ヘキサン中の10% Et₂O溶液（3×20 mL）で粉砕することによって精製して、0.37 gの2-（5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）酢酸 a 5 6 をオフホワイト色の固体として得た。

収率：90%。

LCMS（ES⁺）：211（M+H）⁺、純度96.5%。

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 12.55-12.84（m、1H）、8.62-8.71（m、1H）、8.03（d、J=2.0 Hz、1H）、6.96（d、J=7.3 Hz、1H）、6.76（d、J=1.47 Hz、1H）、3.93（s、2H）。

【0292】

A. 7. 9. 2-（3, 5-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）酢酸 a 5 6 b の合成

ACN（5 mL）中の2-（5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）酢酸 a 5 6（230 mg、1.09 mmol）、トリクロロイソシアヌル酸（84 mg、0.36 mmol）及びゼオライトY、水素（40 mg）の混合物を、80℃で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗残渣を、逆相クロマトグラフィー（酸性モード、分取LCMS）によって精製して、45 mgの2-（3, 5-ジクロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）酢酸 a 5 6 b を得た。

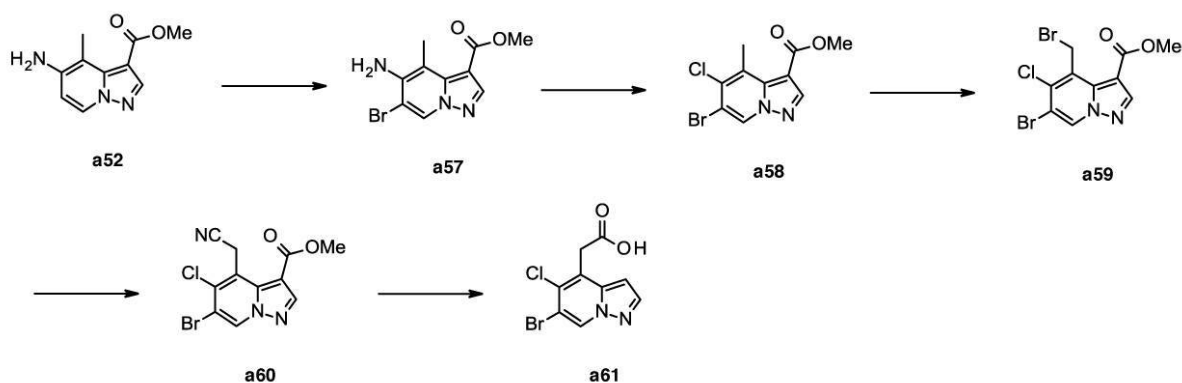
収率：17%。

LCMS（ES⁺）：245.0/247.0/249.0（M+H）⁺。

【0293】

A. 8. 2-（6-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）酢酸 a 6 1 の合成

【化37】



A. 8. 1. メチル5-アミノ-6-ブロモ-4-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 7 の合成

DCM（30 mL）中のメチル5-アミノ-4-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルキシラート a 5 2（2.7 g、13.2 mmol）の溶液に、NBS（2.34 g、13.2 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を、0℃で2時間、次に、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（30 mL）で希釈し、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の15% EtOAcを溶離液として使用して精製し、3 gのメチル5-アミノ-6-ブロモ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 5 7 をオフホワイト色の固体として得た。

収率：80%。

LCMS (ES⁺) : 284.0 (M+H)⁺、純度97%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、5.95 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)。

【0294】

A. 8. 2. メチル6-ブロモ-5-クロロ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 58 の合成

濃HCl (15 mL) 中のメチル5-アミノ-6-ブロモ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 57 (2.80 g, 9.86 mmol) の溶液に、NaNO₂ (0.74 g, 10.8 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を、0℃で30分間攪拌し、次に、水(5 mL)中のCuCl (1.17 g, 11.8 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を氷水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の15% EtOAcを溶離液として使用して精製し、2.4 gのメチル6-ブロモ-5-クロロ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 58をオフホワイト色の固体として得た。

収率：80%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、2.91 (s, 3H)。

【0295】

A. 8. 3. メチル6-ブロモ-4-(ブロモメチル)-5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 59 の合成

CCl₄ (30 mL) 中のメチル6-ブロモ-5-クロロ-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 58 (2.35 g, 7.74 mmol) の溶液に、NBS (1.52 g, 8.52 mmol) を添加し、続いて、AIBN (0.13 g, 0.77 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で10時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによってモニターした。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水(20 mL)で希釈し、EtOAc (3×30 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、2.2 gのメチル6-ブロモ-4-(ブロモメチル)-5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 59をオフホワイト色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

収率(粗)：74%。

LCMS (ES⁺) : 382 (M+H)⁺、純度80%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、3.85 (s, 3H)、2.56 (s, 2H)。

【0296】

A. 8. 4. メチル6-ブロモ-5-クロロ-4-(シアノメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 60 の合成

CH₃CN (20 mL) 中のメチル6-ブロモ-4-(ブロモメチル)-5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 59 (2.10 g, 5.49 mmol) の溶液に、HTF (1.73 g, 5.49 mmol) 中のTBAFの1N溶液を添加し、続いて、TMSCN (0.55 g, 5.49 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSでモニターした。完了後、反応混合物を、NaHCO₃の飽和水溶液(10 mL)でクエンチし、DCM (3×20 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、1.45 gのメチル6-ブロモ-5-クロロ-4-(シアノメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシラート a 60をオフホワイト色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

収率（粗）：80%。

LCMS (ES⁺) : 328 (M+H)⁺、純度44%。

【0297】

A. 8. 5. 2-(6-ブロモ-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)酢酸 a61 の合成

濃H₂SO₄ (12 mL) 及び水 (4 mL) 中のメチル6-ブロモ-5-クロロ-4-(シアノメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート a60 (1.10 g、3.35 mmol) の攪拌溶液を、110℃で16時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSでモニターした。完了後、反応混合物をNaOHの2N溶液でpH5までクエンチし、DCM中の10%MeOH溶液 (3×20 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗残渣*を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0から6%のMeOHを溶離液として使用して精製し、0.41 gの2-(6-ブロモ-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)酢酸 a61 をオフホワイト色の固体として得た。

収率：42%。

LCMS (ES⁺) : 289 (M+H)⁺、純度96%。

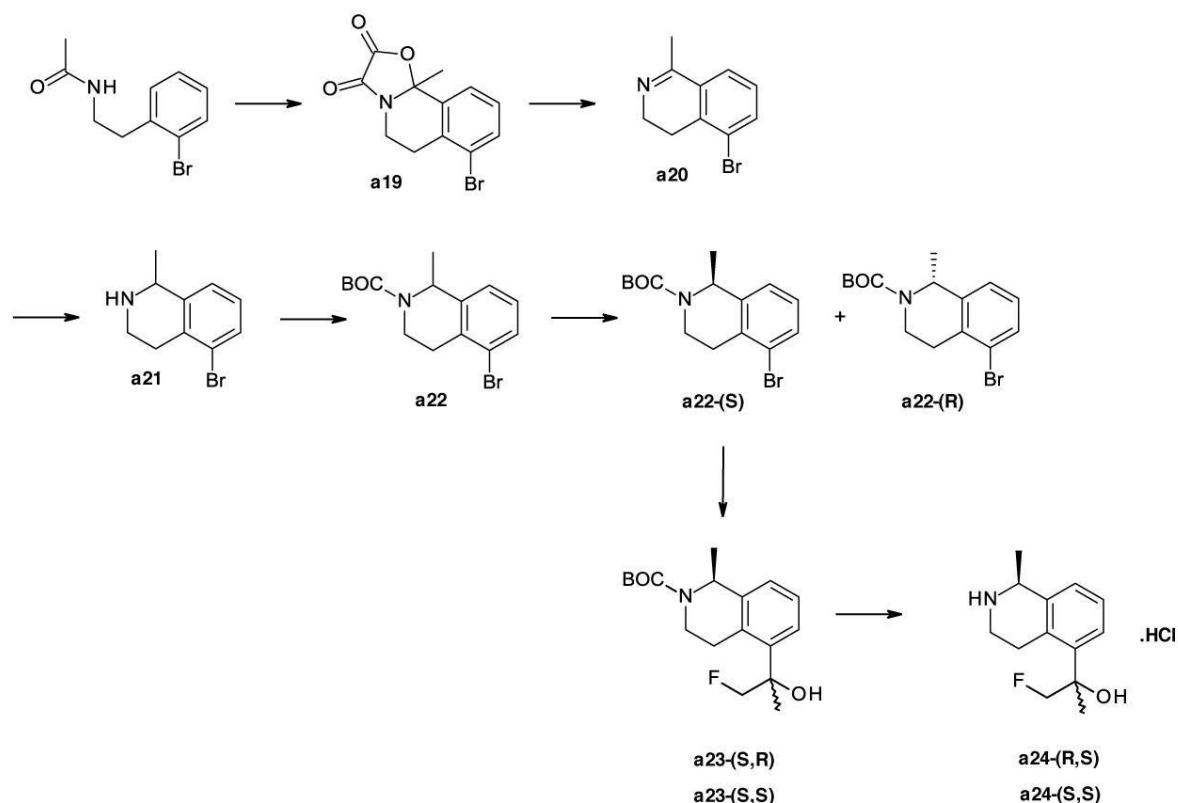
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.84 (br s、1H)、9.22 (s、1H)、8.05 (d、J=2.45 Hz、1H)、6.83 (d、J=1.96 Hz、1H)、3.98 (s、2H)。

【0298】

B. 式 (III) の中間体の合成

B. 1. (1R)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(R,S) 及び (1S)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(S,S) の合成

【化38】



【0299】

10

20

30

40

50

2. 1. 1. 7-ブロモ-10b-メチル-6, 10b-ジヒドロ-5H-[1, 3]オキサゾロ[2, 3-a]イソキノリン-2, 3-ジオン a 19 の合成

DCM (1.5 L) 中の N-[2-(2-ブロモフェニル)エチル]アセトアミド (市販、106.5 g、439.8 mmol) の溶液に、0℃で塩化オキサリル (72 mL、792.3 mmol) を滴下した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、次に、室温まで加温し、3 時間攪拌した。次に、反応混合物を 0℃に冷却し、塩化第二鉄 (86 g、530.2 mmol) を 2 回に分けて添加した。反応混合物を室温まで加温し、一晩、室温で攪拌し、DCM (2.5 L) で希釈し、次に、0℃にてアンモニアの 12 M 濃縮溶液 (200 mL) でクエンチした。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、108 g の 7-ブロモ-10b-メチル-6, 10b-ジヒドロ-5H-[1, 3]オキサゾロ[2, 3-a]イソキノリン-2, 3-ジオン a 19 を褐色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

収率 (粗) : 83%。

LCMS (ES⁺) : 296 / 298 (M+H)⁺。

【0300】

2. 1. 2. 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン a 20 の合成

MeOH (1.5 L) 中の 7-ブロモ-10b-メチル-6, 10b-ジヒドロ-5H-[1, 3]オキサゾロ[2, 3-a]イソキノリン-2, 3-ジオン a 19 (108 g、364.72 mmol) の懸濁液に、室温で、硫酸 (75 mL) を滴下した。反応混合物を、一晩、65℃で攪拌し、次に、0℃にてアンモニアの 15 M 濃溶液 (300 mL) でクエンチした。混合物を真空下で濃縮し、水 (300 mL) を添加した。水層を、6 回、DCM (1 L) で抽出した。有機層を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、86.44 g の 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン a 20 を茶色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

収率 (粗) : 95%。

HPLC (塩基性モード) : RT 4.75 分、純度 87%

【0301】

2. 1. 3. 5-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン a 21 の合成

EtOH (2 L) 中の 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン a 20 (86.44 g、347.1 mmol) の溶液に、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (13.2 g、349 mmol) を少しずつ添加した (13 * 1 g)。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、次に、5 N の HCl 水溶液 (250 mL) を 0℃で添加した。反応混合物を一晩、室温で攪拌し、次に、EtOH を真空下で濃縮した。DCM (1 L) を添加し、混合物を、0℃にてアンモニアの 6 M 濃溶液 (400 mL) でクエンチした。有機層を、2 回、DCM (500 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、83 g の 5-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン a 21 を茶色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

収率 (粗) : 85%。

HPLC (塩基性モード) : RT 4.53 分、純度 80%。

【0302】

2. 1. 4. tert-ブチル 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラート a 22、a 22-S 及び a 22-R の合成

DCM (1 L) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン a 21 (78 g、276 mmol) の溶液に、TEA (160 mL、1136 mmol) を 0℃で添加した。次に、DCM (250 mL) 中の ジーtert-ブチルジカルボナート (65 g、294.8 mmol) の溶液を 0℃で滴下した。反応混合物を一晩、室温で攪拌し、水 (100 mL) でクエンチした。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を 2 回、MeOH/n-ヘキサン (1:2、450 mL) 中で粉碎して、63 g の tert-ブチル 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒド

10

20

30

40

50

ロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラート a 2 2 を得た (収率: 70%, HPLC (塩基性モード): RT 6.59 分、純度 98%) を白色の固体として得た。

ラセミ体 tert-ブチル 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラート a 2 2 のキラル分離 (SFC、Whe l k o 0 1 (R, R)、50 * 2 2 7 mm、360 mL/分、220 nm、25 °C、溶離液: 20% i Pr OH から) により、以下のものが得られた。

—固体として 25.1 g の tert-ブチル (1S)-5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラート a 2 2 - (S)

収率: 40%。

HPLC (塩基性モード): RT 6.59 分、純度 91%。

キラル分析 (LC、Whe l k o -0 1 (R, R)、250 * 4.6 mm、1 mL/分、220 nm、30 °C、溶離液: i Pr OH/n-ヘプタン/DEA 50/50/0.

1) RT 4.86 分、97.7% ee。

—固体として 29.3 g の tert-ブチル (1R)-5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラート a 2 2 - (R)

収率: 46%。

HPLC (塩基性モード): RT 6.59 分、純度 98%。

キラル分析 (LC、Whe l k o -0 1 (R, R)、250 * 4.6 mm、1 mL/分、220 nm、30 °C、溶離液: i Pr OH/n-ヘプタン/DEA (50/50/0.

1)) RT 5.62 分、92.4% ee。

【0303】

2. 1. 5. tert-ブチル (1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 3 - (S, R) 及び tert-ブチル (1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 3 - (S, S)

tert-ブチル (1S)-5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 2 - (S) (7 g、21.45 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (107 mL) に -78 °C で溶解した。n-BuLi (26.8 mL、32.93 mmol) を滴下し、混合物を -78 °C で 10 分間攪拌した。フルオロアセトン (4.78 mL、64.2 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N の HCl 水溶液 (350 mL) でクエンチし、次に、3 回、ジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (塩基性モード、標準 LC) によって精製した。キラル分離 (LC、キラルパック IC、80 * 380 mm、300 mL/分、220 nm、30 °C、溶離液: ヘプタン中の 10% i Pr OH) により、以下のものが得られた。

—ベージュ色の固体として 1.137 g の tert-ブチル (1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 3 - (S, R)。

収率: 20%

LCMS (ES⁺): 268.0 (M-tBu+H)⁺。

キラル分析 (LC、Whe l k o -0 1 (R, R)、150 * 4.6 mm、1.5 mL/分、220 nm、30 °C、溶離液: i Pr OH/n-ヘプタン/DEA 10/90/0.1): RT 2.37 分、100% ee。

—ベージュ色の固体として 1.074 g の tert-ブチル (1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 3 - (S, S)。

収率: 19%

LCMS (ES⁺): 268.0 (M-tBu+H)⁺。

キラル分析 (LC、Whe l k o -0 1 (R, R)、150 * 4.6 mm、1.5 mL

10

20

30

40

50

／分、220 nm、30℃、溶離液：iPrOH／n-ヘプタン／DEA 10／90／0.1)：RT 2.72分、100% ee。

【0304】

2. 1. 6. (1R)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(R, S) 及び (1S)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(S, S)

tert-ブチル (1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a23-(S, R) (1.137 g、3.516 mmol) を、ジオキサン (18 ml) に室温で溶解した。ジオキサン中の HCl の 4 N 溶液 (8.8 mL、35 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、950 mg の (1R)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(R, S) をベージュ色固体として得た。

収率(粗)：定量的。

LCMS (ES⁺)：224.0 (M+H)⁺。

【0305】

(1S)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(S, S)

化合物 a24-(S, S) は、tert-ブチル (1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a23-(S, S) を出発物質として使用して、同じ方法に従って合成することができる。

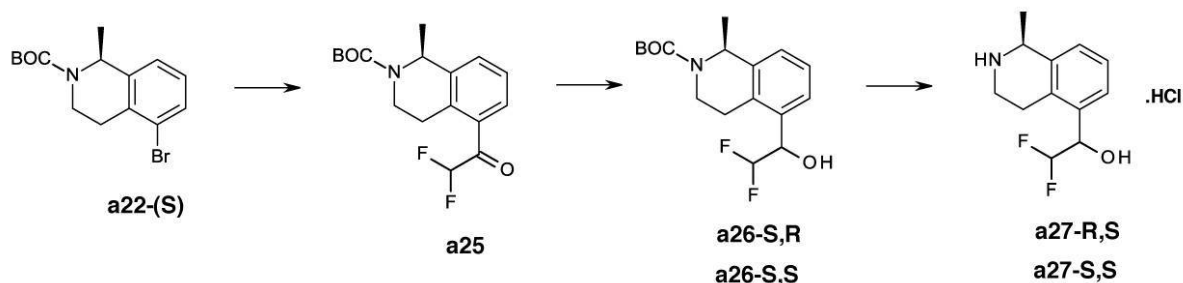
収率(粗)：定量的。

LCMS (ES⁺)：224 (M+H)⁺。

【0306】

B. 2. (1R)-2,2-ジフルオロ-1-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]エタノールヒドロクロリド a27-R, S 及び (1S)-2,2-ジフルオロ-1-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]エタノールヒドロクロリド a27-S, S の合成

【化39】



2. 2. 1. tert-ブチル (1S)-5-(2,2-ジフルオロアセチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a25 の合成

無水 THF (0.2 M 溶液) 中の tert-ブチル (1S)-5-ブromo-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート a22-(S) (38 g、116.5 mmol) の溶液及び市販の n-ヘキサン中の n-BuLi の溶液 (1.6 M、130 mmol、1.1 当量) を、それぞれ 2.25 mL／分及び 0.375 mL／分でポンプ移送し、-40℃に冷却したガラスマイクロチップ中で混合した。混合流を、マイクロチップの反応領域 1 を介してポンプ移送し、次に、0.75 mL／分でポンプ

移送された無水THF (2.4 M) 中のエチルジフルオロアセタート (54 mL、498 mmol、4.3 当量) の溶液と合わせた。次に、得られた流れを、 -40°C のマイクロチップの反応領域2を介して移送した。最後に、反応器から流出する全ての流れを収集し、室温にて塩化アンモニウムの飽和水溶液 (350 mL) でクエンチした。全ての供給溶液が消費されると、2層の反応混合物が得られた。水層を有機層から分離し、次に、2回、EtOAc (400 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。順相カラムクロマトグラフィーによって、ヘプタン中の10%からのEtOAcを溶離液として使用して精製し、22.7 gのtert-ブチル(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシーエチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa25を無色の油状物として得た。

10

収率：57%。

LCMS (ES^+) : 270.0 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$)⁺、純度94.6%。

【0307】

2.2.2. tert-ブチル(1S)-5-[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシーエチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa26-S, R及びtert-ブチル(1S)-5-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシーエチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa26-S, Sの合成

DCM (1 L) 中のtert-ブチル(1S)-5-(2,2-ジフルオロアセチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa25 (90.6 g、278 mmol) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (13 g、596 mmol) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で攪拌し、次に、2時間、室温までゆっくりと加温した。混合物を水 (100 mL) 及び0.5 NのHCl水溶液 (1.8 L) でゆっくりとクエンチした。混合物を一晩、室温で攪拌し、次に、有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、91.3 gのラセミ体tert-ブチル(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシーエチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa26を白色固体として得た。

20

103 gのラセミ体物質a26のキラル分離 (SFC、Lux-Cell-2、 50°C 、 257 mm 、 $360\text{ mL}/\text{分}$ 、 220 nm 、 30°C 、溶離液：7% iPrOH) により、以下のものを得た。

30

-50 gのtert-ブチル(1S)-5-[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシーエチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa26-S, R。

収率：48%

LCMS (ES^+) : 272.0 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$)⁺

キラル分析 (LC、OD、 150°C 、 4.6 mm 、 $1.5\text{ mL}/\text{分}$ 、 220 nm 、 30°C 、溶離液：EtOH/n-ヘプタン/DEA 10/90/0.1) : RT 2.11分、99.6% ee。

-52.7 gのtert-ブチル(1S)-5-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシーエチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートa26-S, S。

40

収率：51%

LCMS (ES^+) : 272.0 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$)⁺

キラル分析 (LC、OD、 150°C 、 4.6 mm 、 $1.5\text{ mL}/\text{分}$ 、 220 nm 、 30°C 、溶離液：EtOH/n-ヘプタン/DEA 10/90/0.1) : RT 4.27分、99.7% ee。

【0308】

2.2.3. (1R)-2,2-ジフルオロ-1-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]エタノールヒドロクロリドa27-R, S及び(1S)-2,2-ジフルオロ-1-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-

50

テトラヒドロイソキノリン-5-イル] エタノールヒドロクロリド a 2 7-S, S の合成
 1, 4-ジオキサン (500 mL) 中の tert-ブチル (1 S)-5-[(1 R)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 6-S, R (50 g、152.7 mmol) の溶液に、ジオキサン中の HCl の 4 N 溶液 (100 mL、400 mmol) を 0℃ で滴下した。反応混合物を一晩、室温で攪拌し、次に、真空下で濃縮した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、34 g の (1 R)-2, 2-ジフルオロ-1-[(1 S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル] エタノールヒドロクロリド a 2 7-R, S、を得、これを (a*) 更に精製することなく次の反応に直接使用した。

10

収率 (粗) : 定量的。

LCMS (ES⁺) : 228.0 (M+H)⁺

【0309】

(1 S)-2, 2-ジフルオロ-1-[(1 S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル] エタノールヒドロクロリド a 2 7-S, S (の合成*)

化合物 a 2 7-S, S は、出発物質として tert-ブチル (1 S)-5-[(1 S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 6-S, S を使用して、同じ方法に従って合成することができる。

収率 (粗) : 定量的。

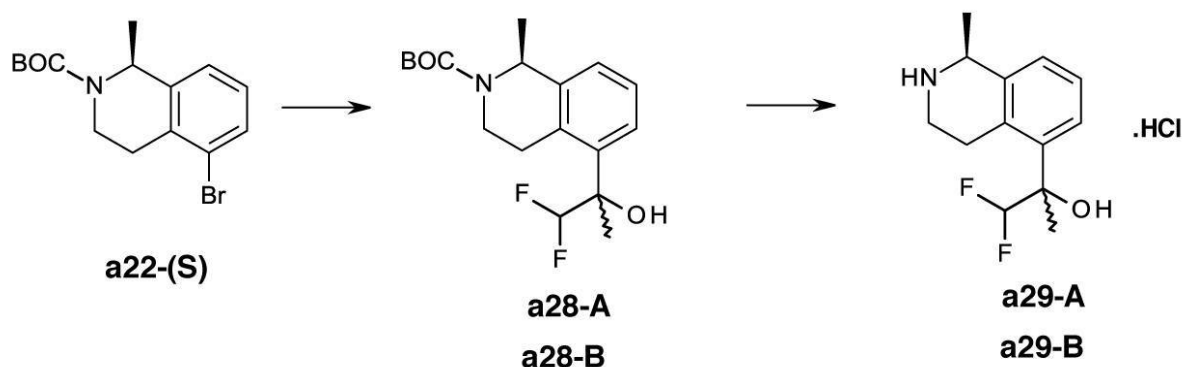
20

LCMS (ES⁺) : 228.0 (M+H)⁺

【0310】

B. 3. 1, 1-ジフルオロ-2-[(1 S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル] プロパン-2-オールヒドロクロリド異性体 a 2 9-A 及び a 2 9-B の合成

【化 40】



30

2. 3. 1. tert-ブチル (1 S)-5-(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート異性体 a 2 8-A 及び a 2 8-B の合成

40

tert-ブチル (1 S)-5-ブromo-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 2-(S) (1 g、3.066 mmol) を、THF (20 mL) に -78℃ で溶解した。nBuLi (2.7 M、2.3 mL、6.1 mmol) を滴下し、続いて、1, 1-ジフルオロアセトン (766 µL、9.2 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に、水でクエンチし、2 回、DCM で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (塩基性モード、標準 LC) によって精製して、286 mg のラセミ体 tert-ブチル (1 S)-5-(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-カルボキシラート a 2 8 (収率 : 27%、LCMS (ES⁺) : 242 (M-tBu+H)⁺ / 286 (M+H)⁺)

50

を得た。

2. 5 gの粗ラセミ体a 2 8のキラル分離 (LC、Chiralpak IC、76 * 380 mm、200 mL/分、220 nm、30℃、溶離液：ヘプタン中の10% iPrOH) によって、以下のものを得た。

— 1. 6 gのtert-ブチル (1S) - 5 - (2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート異性体A a 2 8 - A。

キラル分析 (LC、IC、150 * 4.6 mm、1.5 mL/分、220 nm、30℃、溶離液：iPrOH/n-ヘプタン/DEA 10/90/0.1) : RT 2.83分、100% ee。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.21 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.12 (td、J = 7.7、1.5 Hz、1H)、7.05 (dd、J = 7.5、2.4 Hz、1H)、5.91 (t、J = 55.3 Hz、1H)、5.03 (d、J = 38.5 Hz、1H)、3.81-3.29 (m、2H)、3.19 (s、2H)、2.20 (s、1H)、1.67 (d、J = 1.7 Hz、3H)、1.42 (d、J = 2.0 Hz、9H)、1.36 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

— 900 mgのtert-ブチル (1S) - 5 - (2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート異性体B a 2 8 - B

キラル分析 (LC、IC、150 * 4.6 mm、1.5 mL/分、220 nm、30℃、溶離液：iPrOH/n-ヘプタン/DEA 10/90/0.1) : RT 4.97分、100% ee。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.19 (s、2H)、7.12 (t、J = 7.7 Hz、1H)、7.05 (d、J = 7.5 Hz、1H)、5.94 (d、J = 55.5 Hz、1H)、5.05 (d、J = 49.1 Hz、1H)、3.68 (d、J = 67.1 Hz、1H)、3.47-3.17 (m、2H)、3.07 (s、1H)、2.22 (s、1H)、1.65 (d、J = 1.7 Hz、3H)、1.42 (s、9H)、1.37 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【0311】

2. 3. 2. 1, 1-ジフルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル] プロパン-2-オールヒドロクロリド異性体a 2 9 - A及びa 2 9 - Bの合成

1, 4-ジオキサン (15 mL) 中のtert-ブチル (1S) - 5 - [(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート異性体A a 2 8 - A (948 mg、2.78 mmol) に、ジオキサン中のHClの4N溶液 (7 mL、28 mmol) を0℃で滴下した。反応混合物を室温で36時間攪拌し、次に、真空中で濃縮して、760 mgの1, 1-ジフルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル] プロパン-2-オールヒドロクロリド異性体A a 2 9 - Aを白色固体として得た。

収率 (粗) : 定量的。

LCMS (ES⁺) : 242.0 (M+H)⁺。

【0312】

1, 1-ジフルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル] プロパン-2-オールヒドロクロリド異性体B a 2 9 - B

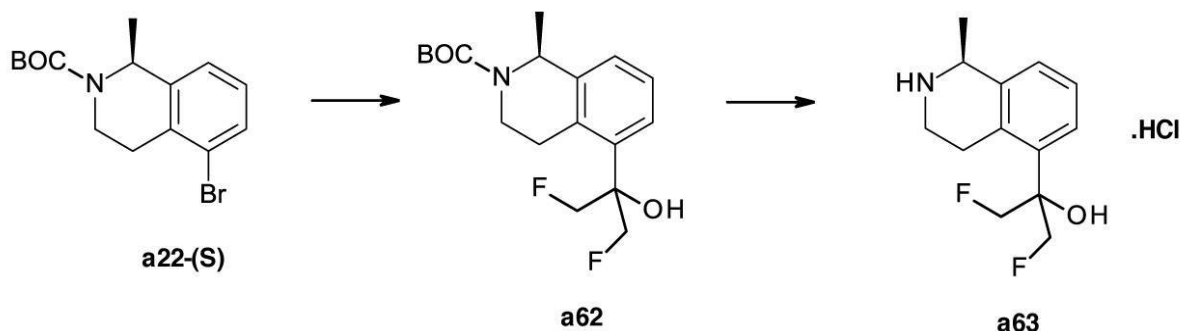
化合物a 2 9 - Bは、出発物質としてtert-ブチル (1S) - 5 - [(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート異性体B a 2 8 - Bを使用して、同じ方法に従って合成することができる。

収率 (粗) : 定量的。

LCMS (ES⁺) : 242.0 (M+H)⁺。

【0313】

B. 4. 1, 3-ジフルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a63 の合成
【化41】



10

2. 4. 1. tert-ブチル (1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシーエチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート a62 の合成

tert-ブチル (1S)-5-ブromo-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート a22-(S) (2 g, 6.131 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (30 mL) に -78℃ で溶解した。N-ブチルリチウム (7.66 mL, 12.3 mmol) を滴下し、混合物を -78℃ で 10 分間攪拌した。ジフルオロアセトン (1.35 mL, 18.4 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N の HCl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、次に、3 回、ジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (塩基性モード、標準 LC) によって精製して、983 mg の tert-ブチル (1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシーエチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート a62 を黄色油状物として得た。

20

収率：47%。

30

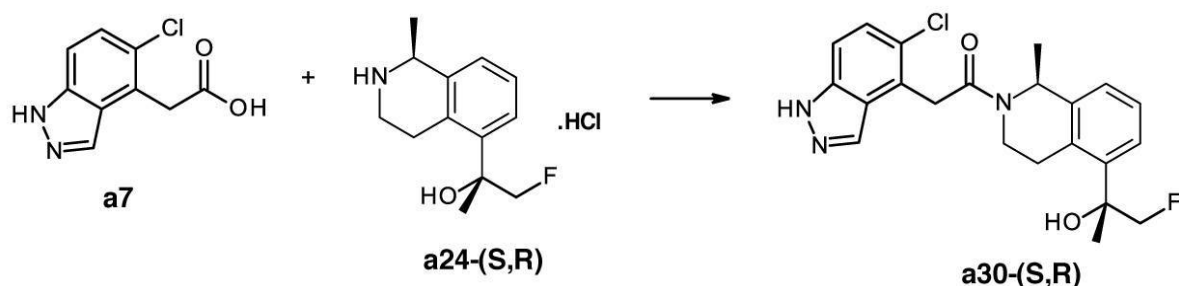
LCMS (ES⁺) : 286.0 (M-tBu+H)⁺

【実施例】

【0314】

C. 式 (I) の化合物の合成

C. 1. 方法 A. 2-(クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-ヒドロキシー-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン a30-(S, R) の合成
【化42】



40

(1R)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a24-(R, S) (100 mg, 0.38 mmol) 及び 2-(5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)

50

酢酸 a 7 (8 1 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を、 A C N (4 m L) に室温で溶解し、次に、
1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (9 8
m g 、 0 . 5 0 m m o l) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 8 m g 、 0
． 1 2 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次に、 0 ° C に冷却し
た後、 4 - メチルモルホリン (0 . 1 3 m L 、 0 . 1 2 m m o l) を添加した。混合物を
室温で一晩攪拌し、次に、真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、 2 回、 E t O A c
で抽出した。有機層を N a H C O ₃ の飽和水溶液、 1 N の H C l 水溶液及び水で連続して
洗浄し、次に、 M g S O ₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、 7 5 m g の 2 - (クロロ - 1
H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 R) - 2 - フルオロ - 1 -
ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリ

10

ン - 2 - イル] エタノン a 3 0 - (S , R) を無色の油状物として得た。

収率 (粗) : 4 7 % 。

L C M S (E S ⁺) : 4 1 6 . 0 / 4 1 8 . 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 1 5 】

以下の化合物は、方法 A に類似の方法に従って合成することができる。市販されている
場合、出発物質は、それらの C A S 登録番号によって特定される。

【表 6】

番号	酸II	アミンIII	条件、時間	精製条件	収率(%)
a30-(S,S)	a7	a24-(S,S)	室温、一晩	-	48(粗)
a31	a7	a27-R,S	室温、一晩	-	38(粗)
a32	a7	a27-S,S	室温、一晩	-	45(粗)
a33-A	a7	a29-A	室温、一晩	-	100(粗)
a33-B	a7	a29-B	室温、一晩	-	100(粗)
a34	a10	a27-R,S	室温、一晩	-	44
a35	a10	a27-S,S	室温、一晩	-	47
a36	a10/a11	a27-R,S	室温、一晩	塩基性RP-LCMS	20
a37	a10/a11	a27-S,S	室温、一晩	塩基性RP-LCMS	24
1	a18	a27-S,S	2 時間	塩基性RP-LCMS、次 に、NP(DCM中の0から 20%のMeOHを使用)	3
29	a56b	a24-S,S	室温、一晩	塩基性RP-LCMS	58
a76	a56	a27-S,S	3 時間	塩基性RP-LCMS	55

20

30

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 S) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - 1 - メチル - 3 , 4 -
ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン a 3 0 - (S , S)

L C M S (E S ⁺) : 4 1 6 . 0 / 4 1 8 . 0 (M + H) ⁺ 、純度 8 9 . 5 %

2 - (5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 R)
- 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
H - イソキノリン - 2 - イル] エタノン a 3 1

L C M S (E S ⁺) : 4 2 0 . 0 / 4 2 2 . 0 (M + H) ⁺ 。

2 - (5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - [(1 S) - 5 - [(1 S)
- 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1

40

50

H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 3 2

LCMS (ES⁺): 420.0/422.0 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 A a 3 3-A

LCMS (ES⁺): 434.0/436.0 (M+H)⁺、純度94%。

2-(5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 B a 3 3-B

LCMS (ES⁺): 434.0/436.0 (M+H)⁺、純度94%。

2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 3 4

LCMS (ES⁺): 434.0/436.0 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 3 5

LCMS (ES⁺): 434.0/436.0 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 3 6

LCMS (ES⁺): 434.0/436.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J=7.0Hz, 1H)、7.57 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H)、7.44-7.32 (m, 2H)、7.32-7.18 (m, 2H)、6.10 (d, J=4.7Hz, 1H)、5.75 (s, 1H)、5.42 (dq, J=13.8, 6.7Hz, 1H)、4.41-4.23 (m, 1H)、4.20 (d, J=12.8Hz, 1H)、4.20-4.06 (m, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.61 (ddd, J=14.0, 9.7, 4.9Hz, 1H)、3.16-2.84 (m, 2H)、1.57 (d, J=6.6Hz, 1H)、1.38 (d, J=6.8Hz, 2H)。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 3 7

LCMS (ES⁺): 434.0/436.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H)、7.56 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H)、7.45-7.35 (m, 2H)、7.34-7.18 (m, 2H)、6.21-6.11 (m, 0H)、6.12 (s, 1H)、6.04 (d, J=4.3Hz, 0H)、5.75 (s, 1H)、5.51-5.35 (m, 1H)、4.98 (s, 1H)、4.36-4.09 (m, 3H)、4.03 (s, 3H)、3.55 (ddd, J=14.1, 10.9, 4.0Hz, 1H)、3.10-2.78 (m, 2H)、1.57 (d, J=6.7Hz, 1H)、1.38 (d, J=6.7Hz, 2H)。

2-(3,5-ジクロロ-1,2-ベンゾオキサゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 1

LCMS (ES⁺): 455.0/457.0/459.0 (M+H)⁺、純度98.9%。

2-(3,5-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 2 9

10

20

30

40

50

LCMS (ES⁺) : 450.0 / 452.0 / 454.0 (M+H)⁺、純度95.5%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8.65 (dd、J=7.4、1.6 Hz、1H)、8.14 (s、1H)、7.36–7.10 (m、3H)、7.04 (d、J=7.4 Hz、1H)、5.53–5.29 (m、2H)、4.69–4.16 (m、4H)、4.10–3.65 (m、2H)、3.58–3.40 (m、1H)、1.72–1.30 (m、6H)。

2-(5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-
-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-
ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン a 76

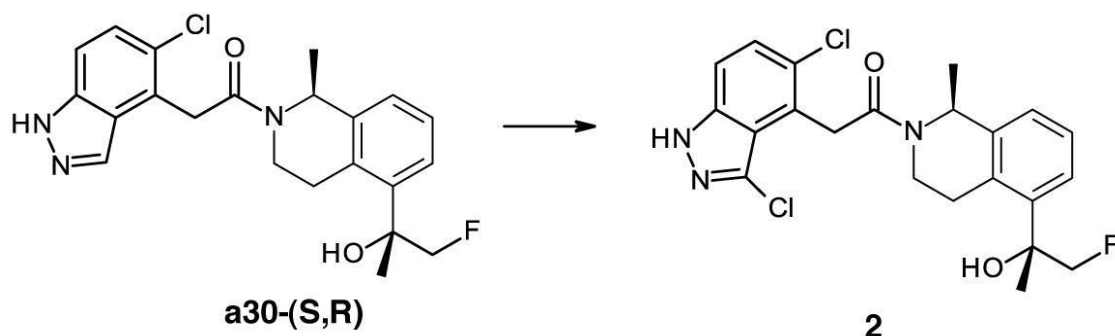
10

LCMS (ES⁺) : 420 / 422 (M+H)⁺。

【0316】

C. 2. 方法B. 2-(3,5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-
-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-
1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン 2 の合成

【化43】



20

2-(5-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-
)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒ
ドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン a 30-(S,R) (75mg、0.1
803mmol) を、THF (2mL) に室温で溶解し、NCS (30mg、0.215
7mmol) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次に、真空下で濃縮した。
残渣を逆相クロマトグラフィー (塩基性モード、LCMS 分取) によって精製し、26
mg の 2-(3,5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-
-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,
4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン 2 を白色固体として得た。

30

収率：32%。

LCMS (ES⁺) : 450.0 / 452.0 / 454.0 (M+H)⁺、純度100%。

【0317】

以下の化合物は、方法Bに類似の方法に従って、合成することができる。市販されてい
る場合、出発物質は、それらのCAS登録番号によって特定される。

40

【表 7】

番号	出発物質	条件、時間	精製条件	収率(%)
3	a30-(S,S)	室温で4時間、次に、 還流4時間	塩基性モード、LCMS 分取	36
4	a31	室温で4時間	塩基性モード、LCMS 分取	19
5	a32	室温で4時間	塩基性モード、LCMS 分取	26
6	a33-A	室温、一晚	Et ₂ O中で粉砕	99
7	a33-B	室温、一晚	Et ₂ O中で粉砕	99
8	a34	室温、一晚	塩基性モード、LCMS 分取	34
9	a35	70℃で4時間	塩基性モード、LCMS 分取	34
10	a36	70℃で4時間	塩基性モード、LCMS 分取	29
11	a37	70℃で4時間	塩基性モード、LCMS 分取	30
a78	a77	室温、一晚	—	81(粗)

2 - (3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル) - 1 - [(1S) - 5 - [(1S) - 2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 3

LCMS (ES⁺) : 450.0 / 452.0 / 454.0 (M+H)⁺、純度100%。

2 - (3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル) - 1 - [(1S) - 5 - [(1R) - 2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 4

LCMS (ES⁺) : 454.0 / 456.0 / 458.0 (M+H)⁺、純度100%。

2 - (3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル) - 1 - [(1S) - 5 - [(1S) - 2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 5

LCMS (ES⁺) : 454.0 / 456.0 / 458.0 (M+H)⁺、純度100%。

2 - (3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル) - 1 - [(1S) - 5 - [2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 A 6

LCMS (ES⁺) : 468.0 / 470.0 / 472.0 (M+H)⁺、純度96.4%。

2 - (3, 5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル) - 1 - [(1S) - 5 - [2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 B 7

LCMS (ES⁺) : 468.0 / 470.0 / 472.0 (M+H)⁺、純度96.5%。

2 - (3, 5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル) - 1 - [(1S) - 5 - [(1R) - 2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 8

LCMS (ES⁺) : 468.0 / 470.0 / 472.0 (M+H)⁺、純度99.2%。

2-(3,5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-
- [(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-
ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 9

LCMS (ES⁺): 468.0/470.0/472.0 (M+H)⁺、純度99.1%。

2-(3,5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-
- [(1R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-
ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 10

LCMS (ES⁺): 468.0/470.0/472.0 (M+H)⁺、純度92.1%。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J=9.1Hz, 1H)、7.53-7.34 (m, 1H)、7.34-7.19 (m, 3H)、6.11 (dd, J=7.2, 5.1, 1H)、5.45 (dq, J=13.6, 6.7Hz, 1H)、4.98 (dd, J=10.8, 5.6Hz, 1H)、4.38 (dd, J=18.6, 16.8Hz, 1H)、4.28-4.15 (m, 1H)、4.08 (d, J=2.6Hz, 3H)、3.67 (ddd, J=13.9, 9.7, 4.8Hz, 1H)、3.20-2.94 (m, 2H)、1.63 (d, J=6.6Hz, 1H)、1.39 (d, J=6.8Hz, 2H)。

2-(3,5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-
- [(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-
ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 11

LCMS (ES⁺): 468.0/470.0/472.0 (M+H)⁺、純度99.2%。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J=9.1Hz, 1H)、7.42 (ddd, J=9.3, 6.3, 2.7Hz, 1H)、7.35-7.19 (m, 3H)、6.14 (s, 1H)、6.05 (t, J=4.9Hz, 0H)、5.45 (q, J=6.6Hz, 1H)、5.01 (d, J=11.5Hz, 1H)、4.48-4.30 (m, 1H)、4.30-4.17 (m, 2H)、4.07 (d, J=3.1Hz, 3H)、3.61 (ddd, J=14.1, 10.8, 4.2Hz, 1H)、3.14-2.88 (m, 2H)、1.63 (d, J=6.6Hz, 1H)、1.40 (d, J=6.8Hz, 2H)。

2-(6-ブロモ-3,5-ジクロロ-ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)-
1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-
1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 異性体 A a 7
8

LCMS (ES⁺): 547.0/549.0/551.0 (M+H)⁺、純度92.7%。

【0318】

C3. 方法C. 2-(3,5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル)-
 1-[(1S)-5-[2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-
 1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 異性体 A 12
 及び異性体 B 13 の合成

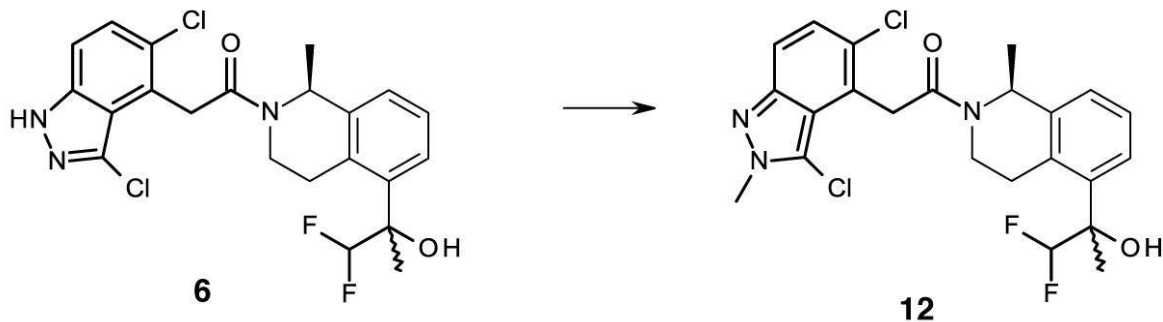
10

20

30

40

【化 4 4】



10

トリメチルオキシニウムテトラフルオロボラート（33 mg、0.21 mmol）を、DCM（1 mL）中の2-（3,5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル）-1-〔（1S）-5-〔2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル〕-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕エタノン異性体A6（100 mg、0.21 mmol）の溶液に室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に、DCM（5 mL）で希釈し、水（2 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（塩基性モード、LCMS分取）によって精製して、30 mgの2-（3,5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル）-1-〔（1S）-5-〔2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル〕-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕エタノン異性体A12を白色固体として得た。収率：29%

20

LCMS（ES⁺）：482.0／484.0／486.0（M+H）⁺、純度89.4%

【0319】

2-（3,5-ジクロロ-2-メチル-インダゾール-4-イル）-1-〔（1S）-5-〔2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル〕-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕エタノン異性体B13

化合物13は、出発物質として2-（3,5-ジクロロ-1H-インダゾール-4-イル）-1-〔（1S）-5-〔2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル〕-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕エタノン異性体B7を使用して同じ方法に従って合成することができる。

30

収率：34%

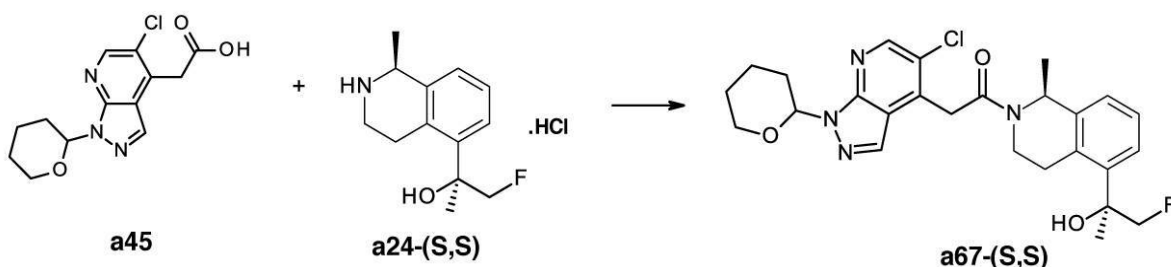
LCMS（ES⁺）：482.0／484.0／486.0（M+H）⁺、純度96.1%

【0320】

C. 4. 方法A2. 2-（5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-4-イル）-1-〔（1S）-5-〔（1S）-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル〕-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕エタノンa67-（S,S）の合成

40

【化 4 5】



50

(1S)-1-フルオロ-2-[(1S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]プロパン-2-オールヒドロクロリド a 24-(S,S) (645 mg、2.45 mmol) 及び 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)酢酸 a 45 (734 mg、2.45 mmol) 及び HBTU (1130 mg、2.95 mmol) を DMF (6 mL) に室温で溶解し、次に、DIPEA (982 mg、7.366 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、2回、EtOAc で抽出した。有機層を3回、ブラインで洗浄し、次に、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘプタン中の40から100%のEtOAc を溶離液として使用して精製し、946 mg の 2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン a 67-(S,S) を得た。

収率(粗): 77%。

LCMS (ES⁺): 501.2 / 503.2 (M+H)⁺。

【0321】

以下の化合物は、方法A2に類似の方法に従って、合成することができる。市販されている場合、出発物質はそれらのCAS登録番号によって特定される。

【表 8】

番号	酸II	アミンIII	条件、時間	精製条件	収率(%)
a67-(S,R)	a45	a24-(S,R)	室温、2時間	NP(DCM中の0から15%のMeOHを使用)	95
a68-A	a45	a29-A	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	96
a68-B	a45	a29-B	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	88
a69	a45	a63	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	85
a70-(S,R)	a48	a24-(S,R)	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)、次に、塩基性モード、標準LC	定量的
a70-(S,S)	a48	a24-(S,S)	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	定量的
a71-A	a48	a29-A	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	74
a71-B	a48	a29-B	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	73
a72	a48	a63	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	77
a73-(S,R)	a11	a24-(S,R)	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	80
a73-(S,S)	a11	a24-(S,S)	室温、2時間	NP(ヘプタン中の40から100%のEtOACを使用)	83
a74-A	a11	a29-A	室温、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	71
a74-B	a11	a29-B	室温、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	56
a75	a11	a63	室温、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	71
a77	a61	a29-A	室温、一晚	-	97

2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン a 6 7-(S,R)

LCMS (ES⁺): 501.1 / 503.1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体 A a 6 8-A

LCMS (ES⁺): 519.1 / 521.1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体 B a 6 8-B

LCMS (ES⁺): 519.1 / 521.1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 69

LCMS (ES⁺): 519. 1/521. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 70-(S, R)

LCMS (ES⁺): 431. 1/433. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 70-(S, S)

LCMS (ES⁺): 431. 1/433. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 A a 71-A

LCMS (ES⁺): 449. 1/451. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 B a 71-B

LCMS (ES⁺): 449. 1/451. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 72

LCMS (ES⁺): 449. 1/451. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-((1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 73-(S, R)

LCMS (ES⁺): 430. 1/432. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-((1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 73-(S, S)

LCMS (ES⁺): 430. 1/432. 1 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-((2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン A a 74-A

LCMS (ES⁺): 448. 0/450. 0 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-((2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 B a 74-B

LCMS (ES⁺): 448. 0/450. 0 (M+H)⁺。

2-(5-クロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン a 75

LCMS (ES⁺): 448. 0/450. 0 (M+H)⁺。

2-(6-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体 A a 77

LCMS (ES⁺): 512. 0/514. 0/516. 0 (M+H)⁺。

10

20

30

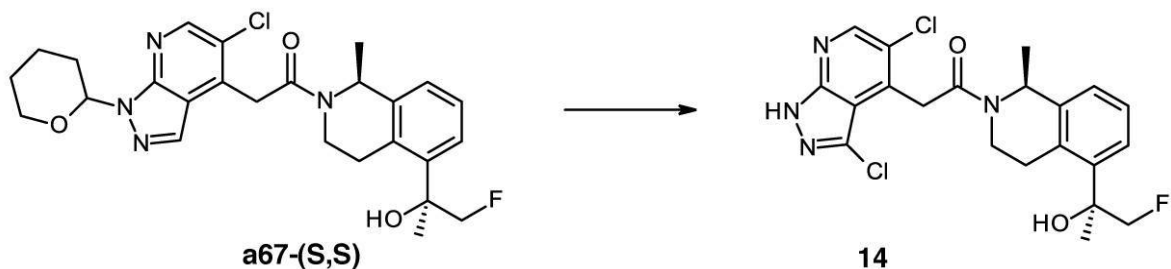
40

50

【0322】

C. 5. 方法B2. 2-(3,5-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン14の合成

【化46】



10

工程1: ACN(12mL)中の2-(5-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル)-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノンa67-(S,S)(916mg、1.83mmol)、トリクロロイソシアヌル酸(140mg、0.6mmol)及びゼオライトY、水素(5mg)の混合物を、65℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、更に精製することなく次の工程で使用した。

20

工程2: 混合物をジオキサン中のHClの4N溶液に溶解した。反応混合物を室温で3時間撹拌し、次に、NaHCO₃の飽和水溶液で中和し、2回、DCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘプタン中の40から100%のEtOAcを溶離液として使用して精製し、次に、逆相クロマトグラフィー(塩基性モード、標準LC)によって精製して、380mgの2-(3,5-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン14を得た。

30

収率: 44.7%(2つの工程)。

LCMS(ES⁺): 451.2/453.2/455.2(M+H)⁺、純度98.5%

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 14.13(s、1H)、8.61(s、1H)、7.36-7.11(m、4H)、5.48(m、1H)、5.43-5.28(m、1H)、4.69-4.27(m、4H)、4.04-3.70(m、2H)、3.56-3.36(m、1H)、3.30-3.08(m、1H)、1.62(d、J=6.6Hz、1H)、1.53(dd、J=9.4、2.3Hz、3H)、1.37(d、J=6.7Hz、2H)。

【0323】

40

以下の化合物は、方法B2に類似の方法に従って合成することができる。市販されている場合、出発物質はそれらのCAS登録番号で特定される。

【表 9】

番号	出発物質	精製条件	収率(%)
15	a67-(S,R)	塩基性RP-LCM	定量的
16	a68-A	NP(ヘキサン中の40から100%のEtOACを使用)	28
17	a68-B	NP(ヘキサン中の40から100%のEtOACを使用)	33
18	a69	NP(ヘキサン中の40から100%のEtOACを使用)	32

2-(3,5-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン15

LCMS(ES⁺): 451.2/453.2/455.2(M+H)⁺、純度97.7%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 14.11(s, 1H)、8.61(s, 1H)、7.37-7.12(m, 3H)、5.55-5.21(m, 2H)、4.81-4.23(m, 4H)、4.01-3.74(m, 2H)、3.61-3.33(m, 1H)、1.69-1.48(m, 3H)、1.46-1.11(m, 3H)。

2-(3,5-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体A16

LCMS(ES⁺): 469.0/471.0/473.0(M+H)⁺、純度95.6%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 14.11(s, 1H)、8.61(s, 1H)、7.37-7.13(m, 3H)、6.20(td, J=55.7、8.5 Hz, 1H)、5.89(d, J=24.1 Hz, 1H)、5.40(dq, J=29.1、6.6 Hz, 1H)、4.63-4.26(m, 2H)、4.08-3.85(m, 1H)、3.76(ddd, J=12.6、8.4、4.1 Hz, 1H)、3.62-3.39(m, 1H)、3.25-3.15(m, 1H)、1.69-1.56(m, 4H)、1.39(d, J=6.7 Hz, 2H)。

2-(3,5-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体A17

LCMS(ES⁺): 469.0/471.0/473.0(M+H)⁺、純度95.4%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 14.11(s, 1H)、8.61(s, 1H)、7.38-7.16(m, 3H)、6.21(t, J=55.7 Hz, 1H)、5.93(d, J=19.7 Hz, 1H)、5.39(dq, J=35.9、6.7 Hz, 1H)、4.64-4.24(m, 2H)、3.95-3.76(m, 2H)、3.54(dt, J=16.7、5.8 Hz, 1H)、3.41(ddd, J=26.8、14.7、5.7 Hz, 1H)、1.61(q, J=3.7 Hz, 4H)、1.36(d, J=6.7 Hz, 2H)。

2-(3,5-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン18

LCMS(ES⁺): 469.0/471.0/473.0(M+H)⁺、純度95.2%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 14.11(s, 1H)、8.61(s, 1H)、7.41-7.13(m, 3H)、6.01(d, J=21.0 Hz, 1H)

10

20

30

40

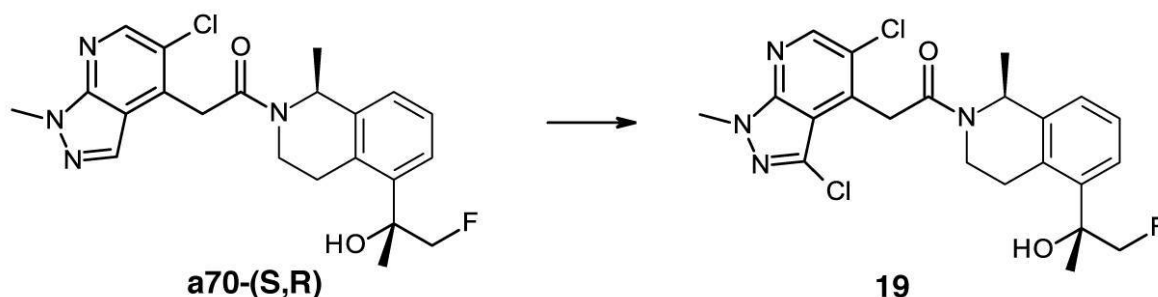
50

)、5.40 (dq、 $J=31.3$ 、6.7 Hz、1H)、4.88–4.26 (m、6H)、4.07–3.73 (m、2H)、3.56–3.33 (m、1H)、1.50 (dd、 $J=100.4$ 、6.6 Hz、3H)。
6.6 Hz、3H)＊。

【0324】

C. 6. 方法B3. 2-(3,5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン19の合成

【化47】



ACN (6 mL) 中の 2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン a70-(S,R) (229 mg、0.53 mmol)、トリクロロイソシアヌル酸 (41 mg、0.17 mmol) 及びゼオライト Y、水素 (5 mg) の混合物を、60℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0から5%のMeOHを溶離液として使用して精製し、次に、逆相クロマトグラフィー (塩基性モード、標準LC) によって精製し、75 mgの2-(3,5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-((1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン19を得た。
収率：30%

LCMS (ES⁺) : 465.0 / 467.0 / 469.0 (M+H)⁺、純度98%。
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.66 (s、1H)、7.37–7.13 (m、3H)、5.54–5.27 (m、2H)、4.87–4.25 (m、5H)、4.03 (s、3H)、3.99–3.76 (m、1H)、3.51 (tt、 $J=17.0$ 、6.0 Hz、1H)、3.27–3.12 (m、1H)、1.68–1.47 (m、3H)、1.37 (dd、 $J=6.8$ 、2.1 Hz、2H)。

【0325】

以下の化合物は、方法B3に類似の方法に従って合成することができる。市販されている場合、出発物質はそれらのCAS登録番号で特定される。

【表 10】

番号	出発物質	条件、時間	精製条件	収率(%)
20	a70-(S,S)	60℃、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	45
21	a71-A	60℃、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	61
22	a71-B	60℃、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	20
23	a72	60℃、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	48
24	a73-(S,R)	60℃、3時間	塩基性モード、LCMS 分取	69
25	a73-(S,S)	60℃、3時間	塩基性モード、LCMS 分取	55
26	a74-A	60℃、2時間	塩基性モード、LCMS 分取	72
27	a74-B	60℃、1時間	塩基性モード、LCMS 分取	63
28	a75	60℃、3時間	塩基性モード、LCMS 分取	83
30	a76	室温、一晚	塩基性モード、LCMS 分取	52

10

2- (3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -
1- [(1S) -5- ((1S) -2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -
1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 20
LCMS (ES⁺) : 465.0 / 467.0 / 469.0 (M+H)⁺、純度 92.7 %

20

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.66 (s、1H)、7.39-7.11 (m、3H)、5.51-5.28 (m、2H)、4.66-4.28 (m、4H)、4.03 (s、3H)、3.79 (ddd、J=12.5、7.8、4.3 Hz、1H)、3.56-3.33 (m、2H)、3.28-3.05 (m、1H)、1.70-1.48 (m、4H)、1.37 (d、J=6.7 Hz、2H)。

2- (3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -
1- [(1S) -5- [2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル] -
1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 異性体 A 21
LCMS (ES⁺) : 483.0 / 485.0 / 487.0 (M+H)⁺、純度 98.2 %。

30

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.66 (s、1H)、7.43-7.08 (m、3H)、6.21 (t、J=55.7 Hz、1H)、5.93 (d、J=19.6 Hz、1H)、5.38 (dq、J=37.2、6.7 Hz、1H)、4.67-4.25 (m、2H)、4.03 (s、3H)、3.97-3.75 (m、2H)、3.54 (dt、J=16.8、5.8 Hz、1H)、3.38 (dt、J=15.8、5.6 Hz、1H)、1.61 (q、J=3.4 Hz、4H)、1.36 (d、J=6.7 Hz、2H)。

40

2- (3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -
1- [(1S) -5- [2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル] -
1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン 異性体 B 22
LCMS (ES⁺) : 483.0 / 485.0 / 487.0 (M+H)⁺、純度 100 %。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.66 (s、1H)、7.35-7.15 (m、3H)、6.20 (td、J=55.8、8.5 Hz、1H)、5.89 (d、J=22.9 Hz、1H)、5.40 (dq、J=30.5、6.7 Hz、1H)、4.63-4.26 (m、2H)、4.03 (s、3H)、3.92 (dt、J=12.5、

50

1、5. 8 Hz、1 H)、3. 76 (ddd、J=12. 7、8. 4、4. 1 Hz、1 H)、3. 58-3. 44 (m、1 H)、3. 28-3. 16 (m、1 H)、1. 68-1. 55 (m、4 H)、1. 38 (d、J=6. 7 Hz、2 H)。

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン23

LCMS (ES⁺): 483. 0/485. 0/487. 0 (M+H)⁺、純度90. 5 %。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8. 66 (s、1 H)、7. 36-7. 17 (m、3 H)、6. 01 (d、J=20. 9 Hz、1 H)、5. 49-5. 27 (m、1 H)、4. 87-4. 27 (m、7 H)、4. 03 (s、3 H)、3. 99-3. 34 (m、2 H)、3. 26-3. 08 (m、1 H)、1. 50 (dd、J=100. 7、6. 7 Hz、3 H)。

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン24

LCMS (ES⁺): 464. 2/466. 2/468. 2 (M+H)⁺、純度97. 6 %。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7. 65 (dd、J=9. 0、1. 6 Hz、1 H)、7. 50 (d、J=9. 0 Hz、1 H)、7. 40-7. 10 (m、3 H)、5. 62-5. 27 (m、2 H)、4. 87-4. 19 (m、4 H)、4. 01 (s、3 H)、3. 98-3. 72 (m、1 H)、3. 49 (tdd、J=17. 7、8. 4、5. 8 Hz、1 H)、3. 27-3. 09 (m、1 H)、1. 61 (d、J=6. 6 Hz、1 H)、1. 59-1. 48 (m、3 H)、1. 36 (dd、J=6. 8、2. 0 Hz、2 H)。

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン25

LCMS (ES⁺): 464. 2/466. 2/468. 2 (M+H)⁺、純度93. 1 %。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7. 65 (dd、J=9. 1、1. 3 Hz、1 H)、7. 50 (d、J=9. 0 Hz、1 H)、7. 36-7. 11 (m、3 H)、5. 46 (d、J=20. 9 Hz、1 H)、5. 35 (q、J=6. 7 Hz、1 H)、4. 69-4. 23 (m、4 H)、4. 01 (s、3 H)、3. 97-3. 70 (m、1 H)、3. 54-3. 33 (m、1 H)、3. 30-3. 08 (m、1 H)、1. 61 (d、J=6. 6 Hz、1 H)、1. 53 (dd、J=11. 8、2. 3 Hz、3 H)、1. 36 (d、J=6. 8 Hz、2 H)。

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体A26

LCMS (ES⁺): 482. 0/484. 0/486. 0 (M+H)⁺、純度100 %

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7. 65 (dd、J=9. 1、1. 6 Hz、1 H)、7. 50 (d、J=9. 0 Hz、1 H)、7. 40-7. 12 (m、3 H)、6. 21 (t、J=55. 7 Hz、1 H)、5. 92 (d、J=19. 4 Hz、1 H)、5. 39 (dq、J=38. 7、6. 6 Hz、1 H)、4. 59-4. 19 (m、2 H)、4. 01 (s、3 H)、3. 95-3. 33 (m、3 H)、1. 61 (d、J=6. 3 Hz、4 H)、1. 35 (d、J=6. 7 Hz、2 H)。

2-(3, 5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[(2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体B27

LCMS (ES⁺) : 482.0 / 484.0 / 486.0 (M+H)⁺、純度100%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (dd, J=9.1, 1.4 Hz, 1H)、7.50 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.34-7.15 (m, 3H)、6.20 (td, J=55.8, 7.7 Hz, 1H)、5.89 (d, J=23.6 Hz, 1H)、5.41 (dq, J=31.6, 6.6 Hz, 1H)、4.55-4.22 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、3.93 (dt, J=11.9, 5.6 Hz, 1H)、3.74 (ddd, J=12.7, 8.4, 4.0 Hz, 1H)、3.57-3.39 (m, 1H)、3.29-3.15 (m, 1H)、1.60 (d, J=9.2 Hz, 3H)、1.38 (d, J=6.7 Hz, 2H)。

10

2-(3,5-ジクロロ-1-メチル-インダゾール-4-イル)-1-[(1S)-5-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン28

LCMS (ES⁺) : 482.0 / 484.0 / 486.0 (M+H)⁺、純度100%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (dd, J=9.0, 1.6 Hz, 1H)、7.50 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.39-7.14 (m, 3H)、5.40 (dq, J=34.8, 6.7 Hz, 1H)、4.90-4.21 (m, 6H)、4.01 (s, 3H)、3.98-3.40 (m, 2H)、3.28-3.07 (m, 1H)、1.62 (d, J=6.6 Hz, 1H)、1.54 (s, 1H)、1.37 (d, J=6.8 Hz, 2H)。

20

2-(3,5-ジクロロピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン30

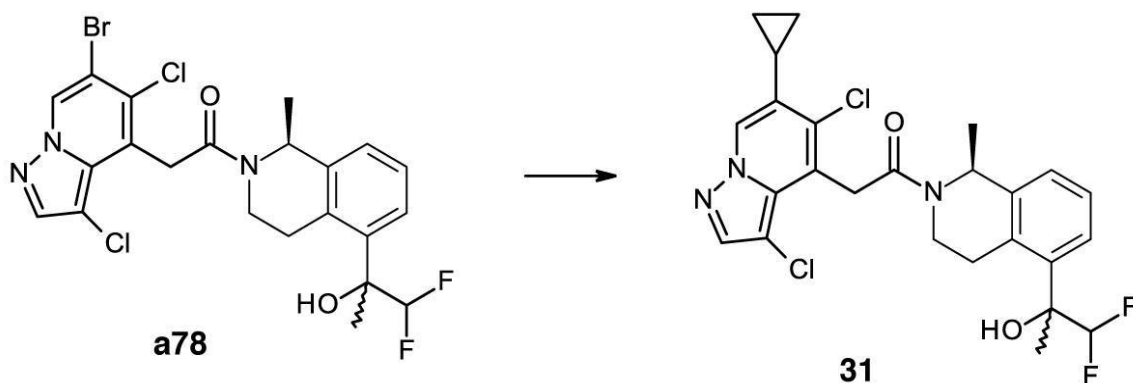
LCMS (ES⁺) : 454.0 / 456.0 / 458.0 (M+H)⁺、純度100%

【0326】

C. 7. 2-(3,5-ジクロロ-6-シクロプロピル-ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体A31の合成

【化48】

30



40

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の 2-(6-ブロモ-3,5-ジクロロ-ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)-1-[(1S)-5-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エタノン異性体A a78 (80 mg, 0.15 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (95 mg, 0.29 mmol)、水 (0.2 mL, 10 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (17 mg, 0.0146 mmol) を添加した。この反応混合物に、シクロプロピルボロン酸 (264 mg, 2.92 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空

50

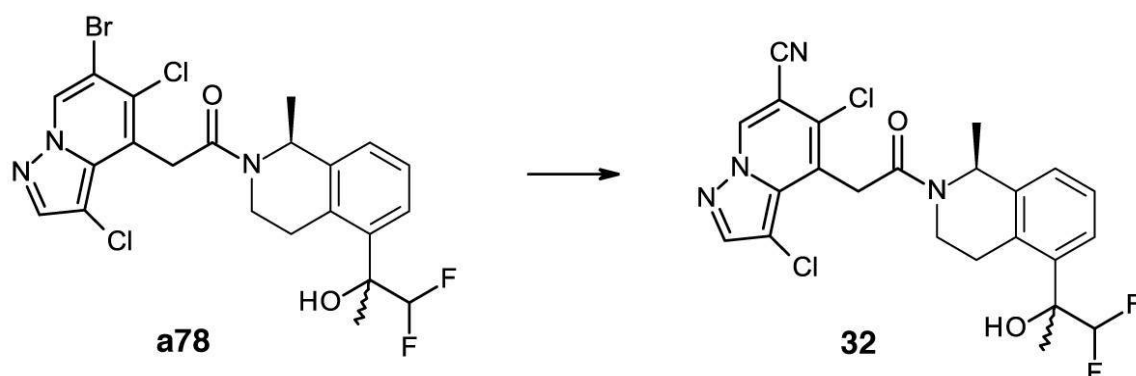
下で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィー（塩基性モード、LCMS 分取）によって精製し、35 mg の 2-（3, 5-ジクロロ-6-シクロプロピル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）-1-[(1S)-5-（2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体 A 31 を固体として得た。収率：47%

LCMS (ES⁺) : 508.0 / 510.0 / 512.0 (M+H)⁺、純度 100%
【0327】

C. 8. 3, 5-ジクロロ-4-〔2-〔(1S)-5-（2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕-2-オキソ-エチル〕ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボニ

10

トリル異性体 A 32 の合成
【化 49】



20

1-メチル-2-ピロリジノン（1.8 mL）中の 2-（6-ブロモ-3, 5-ジクロロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）-1-[(1S)-5-（2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]エタノン異性体 A a 78（100 mg、0.18 mmol）及びシアン化銅（II）（33 mg、0.37 mmol）の混合物を、マイクロ波照射下で 195℃にて 1 時間加熱した。ブラインを反応混合物に添加した。有機層を 2 回、EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 2 から 5% の MeOH / NH₄OH（9 : 1）を使用して精製し、次に、逆相クロマトグラフィー（塩基性モード、LCMS 分取）によって精製して、8 mg の 3, 5-ジクロロ-4-〔2-〔(1S)-5-（2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル〕-2-オキソ-エチル〕ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボニトリル異性体 A 32 を無色のラッカー状物として得た。

30

収率：9%。

LCMS (ES⁺) : 493.0 / 495.0 / 497.0 (M+H)⁺、純度 89.5%。

40

【0328】

D. cAMP HTRF アッセイ。

本発明に従う化合物は、ドーパミン D1 受容体を直接的には活性化しないが、アロステリック機構を介して、D1 アゴニスト又は D1 受容体に対する内因性リガンドであるドーパミンの効果を増強するので、D1 ポジティブアロステリックモジュレーター（D1 PAM）である。

【0329】

ドーパミン及び他の D1 アゴニストは、ドーパミン D1 受容体を、それ自体によって直接的に活性化する。

【0330】

50

本アッセイによって、ドーパミン非存在下での実施例の化合物の効果（「活性化アッセイ」）及びドーパミン存在下での実施例の化合物の効果（「増強化アッセイ」）をそれぞれ測定することが可能になる。

【0331】

活性化アッセイでは、100%の活性化として定義される内因性アゴニストであるドーパミンの濃度を増加させることによって得られるcAMPの最大の増加に関連して、HTRFアッセイによって環状アデノシンモノホスファート（cAMP）の産生に対する刺激を測定する。試験の結果、実施例の化合物は、10 μ Mの濃度で存在する場合に、（ドーパミンの最大応答と比較して、）もたらされた活性化が20%未満であるという点で、有意な直接的なアゴニスト様作用を示さない。

10

【0332】

増強化アッセイでは、低閾値のドーパミン濃度によって産生される、cAMPレベルを上昇させる化合物の能力を測定する。使用されるドーパミン濃度（[EC₂₀]）は、ドーパミンの濃度の増加に伴って現れる最大応答（100%）と比較して、20%の刺激をもたらすように設計されている。この増強化を測定するために、本発明者らは、[EC₂₀]のドーパミンについて、化合物の濃度を高めてインキュベートして、増強化を、cAMP産生の増加分として測定する。化合物のpEC₅₀は、cAMPレベルを50%増強化させる化合物の濃度の $-\log_{10}$ であり、Erelは、ドーパミンの濃度を増加させることによって得られる最大応答と比較して、化合物によって得られる最大増強化率（%）として定義される相対的効力である（1のErel＝ドーパミンの最大応答）。

20

化合物を試験した特定の条件は、本明細書中で以下に記載する。

【0333】

方法 D1細胞培養

細胞を、37℃にて、5%CO₂の加湿雰囲気中で培養した。細胞を、10%のウシ胎仔血清（BioWhittaker（登録商標）、ベルギーのヴェルヴィエにあるLonza）、400 μ g/mLのGeneticin（GIBCO（登録商標））、100IU/mLのペニシリン及び100IU/mLのストレプトマイシン（Pen-Strep溶液、BioWhittaker（登録商標））を含有するDMEM-F12+GlutaMAX（商標）-I培地（GIBCO（登録商標）、ベルギーのメルベークにあるInvitrogen）で培養した。ドーパミンD1受容体を生じさせるLMtk（Ltk-マウス線維芽細胞（カナダのモントリオールにあるBioSignal Inc. 現在のPerkin Elmer）を、効率的に結合し、強力な機能応答を示すことが分かっていた（Wattsら、1995年）ので使用した。

30

【0334】

cAMPアッセイ

細胞内環状アデノシンモノホスファート（cAMP）の変化を、CisBio（フランスのコドレ）のHTRF cAMP動的アッセイキットを使用して測定した。均一性時間分解蛍光法を使用する該アッセイは、細胞によって産生された本来のcAMPと、色素d2で標識されたcAMPとの間の競合に基づく。トレーサー結合は、クリプタートで標識された抗cAMP抗体によって測定される。化合物単独の効果（アゴニズム）は、ドーパミンの非存在下でアッセイを行なうことによって測定され、一方、ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）としての化合物の効果は、EC₂₀濃度のドーパミンの存在下で測定された。細胞（20,000/ウェル）を、384プレートで、1時間、室温にて、イソブチルメチルキサンチン（Sigma、最終的に0.1mM）を含有する最終的な体積が20 μ LのHBSS（Lonza製、カルシウム、マグネシウム及びHEPES緩衝液20mM含有、pH7.4）中で、試験化合物の濃度を変え（典型的には10⁻⁹・5Mから10⁻⁴・5M）、ドーパミン（最終的に1.1nM）の存在下及び非存在下でインキュベートした。次に、反応を終了させ、細胞を、溶解バッファー中のd2検出試薬（10 μ L（microL））及び溶解バッファー中のクリプタート試薬（10 μ L（microL））を製造者の指示に従って添加することによって溶解させる。次に、こ

40

50

れを、更に60分間、室温でインキュベートし、HTRF蛍光発光比の変化を、製造者の指示に従って、レーザー励起を伴うEnvisionプレートリーダー(Perkin Elmer、ベルギーのザペンテム)を使用して測定する。全てのインキュベーションを二重に行い、結果をドーパミンに対する濃度-効果曲線と比較した(10^{-11} Mから 10^{-6} M)。

【0335】

データ分析

データは、Excel及びPRISM(GraphPad Software)を使用して分析し、4パラメータロジスティック方程式(DeLeanら、1978年)を使用して、 pEC_{50} とErelを得たが、Erelは、試験化合物の適合した最大応答から基底部分を差し引いて、100%として定義されたドーパミンについて得られたものに対するパーセンテージで表される。

10

【0336】

cAMP HTRFアッセイで試験した場合、実施例の化合物は、5.5以上、理想的には6.5以上、好ましくは7.0以上、より好ましくは7.5以上の pEC_{50} の値を示す。

【0337】

例示的には、実施例1から8、14、15、16、17、20、21、22、28、29、30及び32は、7.5以上の pEC_{50} の値を示し、実施例9、10、11、12、18、19、23、24、25、26、27及び31は、7.0以上且つ7.5未満の pEC_{50} の値を示す。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
		C 0 7 D 413/06

- (72)発明者 プロヴァン、ローラン
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ、60、ユーシービー バイオファルマ
 エスピーアールエル 気付
- (72)発明者 ヴァラード、アンネ
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ、60、ユーシービー バイオファルマ
 エスピーアールエル 気付
- (72)発明者 ホール、エイドリアン
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ、60、ユーシービー バイオファルマ
 エスピーアールエル 気付

審査官 池上 佳菜子

- (56)参考文献 国際公開第2016/055479 (WO, A1)
 国際公開第2014/193781 (WO, A1)
 特表2015-500259 (JP, A)
 特表2008-506711 (JP, A)
 特表平08-507780 (JP, A)
 米国特許出願公開第2010/0113415 (US, A1)
 国際公開第2009/095253 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)