

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6942380号

(P6942380)

(45) 発行日 令和3年9月29日 (2021.9.29)

(24) 登録日 令和3年9月10日 (2021.9.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C O 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P

A 6 1 K 31/4439

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

A 6 1 K 31/437

C O 7 D 471/04 1 O 4 H

請求項の数 21 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-547071 (P2019-547071)
 (86) (22) 出願日 平成30年2月27日 (2018.2.27)
 (65) 公表番号 特表2020-509017 (P2020-509017A)
 (43) 公表日 令和2年3月26日 (2020.3.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/077324
 (87) 国際公開番号 W02018/157779
 (87) 国際公開日 平成30年9月7日 (2018.9.7)
 審査請求日 令和1年12月11日 (2019.12.11)
 (31) 優先権主張番号 201710112364.2
 (32) 優先日 平成29年2月28日 (2017.2.28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 201710725987.7
 (32) 優先日 平成29年8月22日 (2017.8.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 518250771
 カンブ・バイオフィーマスーティカルズ、
 リミテッド
 KANGPU BIOPHARMACEU
 TICALS, LTD
 中華人民共和国、201203 シャンハ
 イ、ブドン・ニュー・エリア、ジャンジア
 ン・ハイテク・パーク、サイリン・ロー
 ド 780、スイート 818
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (74) 代理人 100179062
 弁理士 井上 正

最終頁に続く

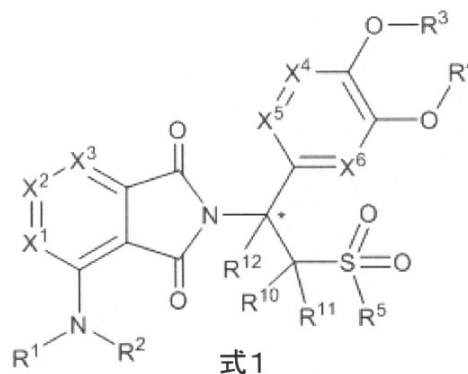
(54) 【発明の名称】 新規イソインドリン誘導体、その医薬組成物および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物

【化 1】



〔式中、*を付した炭素原子は、不斉中心であり；

R¹およびR²は、独立して、H、D、置換もしくは無置換の(C₁~C₆)アルキル、置換もしくは無置換の(C₃~C₆)シクロアルキル、R⁶-S(O)₂-またはR⁶-C(O)-であり；あるいは、R¹およびR²、ならびにこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、Nを含有する5~7員複素環を形成し；

R^6 は、置換または無置換の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシおよびベンジルオキシから選択される1つ以上の基により任意に置換されていてもよく；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、

X^1 がNであり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であるか、

X^2 がNであり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であるか、

X^3 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であるか、

X^4 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であるか、

X^5 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^6 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であるか、

X^6 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であり；

R^7 は、ハロゲンまたはシアノであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換もしくは無置換の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルー ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルであり；あるいは、 R^3 および R^4 、ならびにこれらが結合している酸素原子は、一緒になって、Oを含有する5～7員複素環を形成し；

R^5 は、置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、独立してHまたはDであり；

置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたは置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルー ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルにおける置換基は、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノおよび ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される1つ以上であり；複数の置換基が存在する場合、置換基は、同じまたは異なっている]。

【請求項2】

X^6 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 が、独立して、CH、CDまたはCR⁷であり、 X^4 、 X^5 が、独立して、CHまたはCDである、
請求項1に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項3】

X^6 がNであり、 X^1 がCR⁷であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CHまたはCDである；

あるいは

X^6 がNであり、 X^2 がCR⁷であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CHまたはCDである；あるいは

X^6 がNであり、 X^3 がCR⁷であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 が、独立して、CHまたはCDである、

請求項1に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項4】

R^1 および R^2 の一方がHまたはDであり、他方が $R^6-S(O)_2-$ または $R^6-C(O)-$ である、

請求項1に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

R^6 が、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルである；または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびベンジルオキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意に置換されていてもよい、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 6】

R^6 が、シクロプロピル、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル、イソブチル、ジメチルアミノメチル、イソプロピル、 CD_3 または C_2D_5 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 7】

R^3 および R^4 が、独立して、H、置換または無置換の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 8】

R^3 および R^4 が、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 または CHF_2 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 9】

R^5 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 または CH_2CD_3 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 10】

R^7 が、フッ素、塩素、臭素またはシアノである、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 11】

X^6 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH または CR^7 であり；

R^7 が、ハロゲンまたはシアノである、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 12】

R^{10} および R^{11} が H である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 13】

R^{12} が H である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項 14】

前記不斉中心が (S) 立体配置炭素を指す、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

10

20

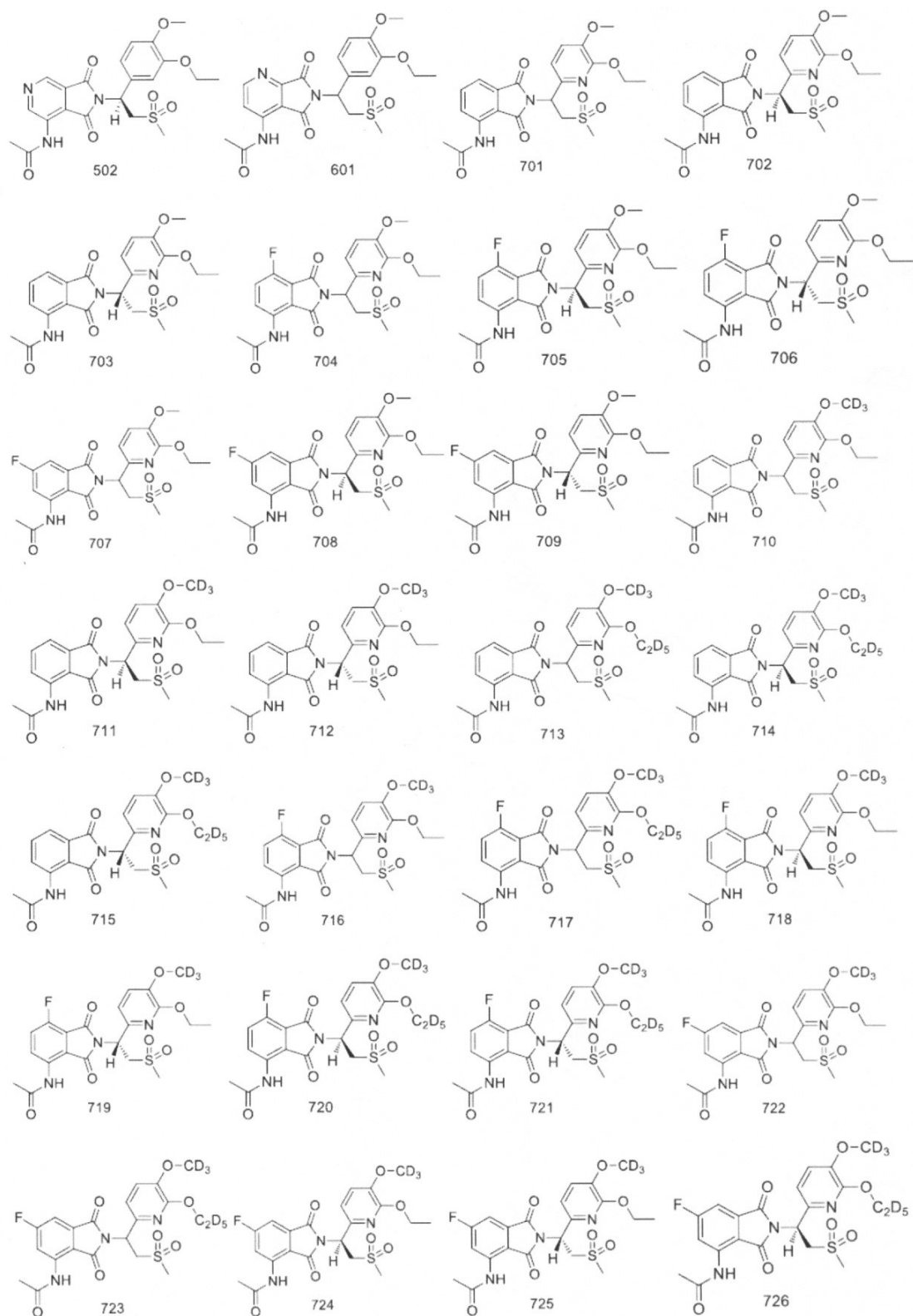
30

40

50

式 I の化合物が、下記の化合物：

【化 2 - 2】



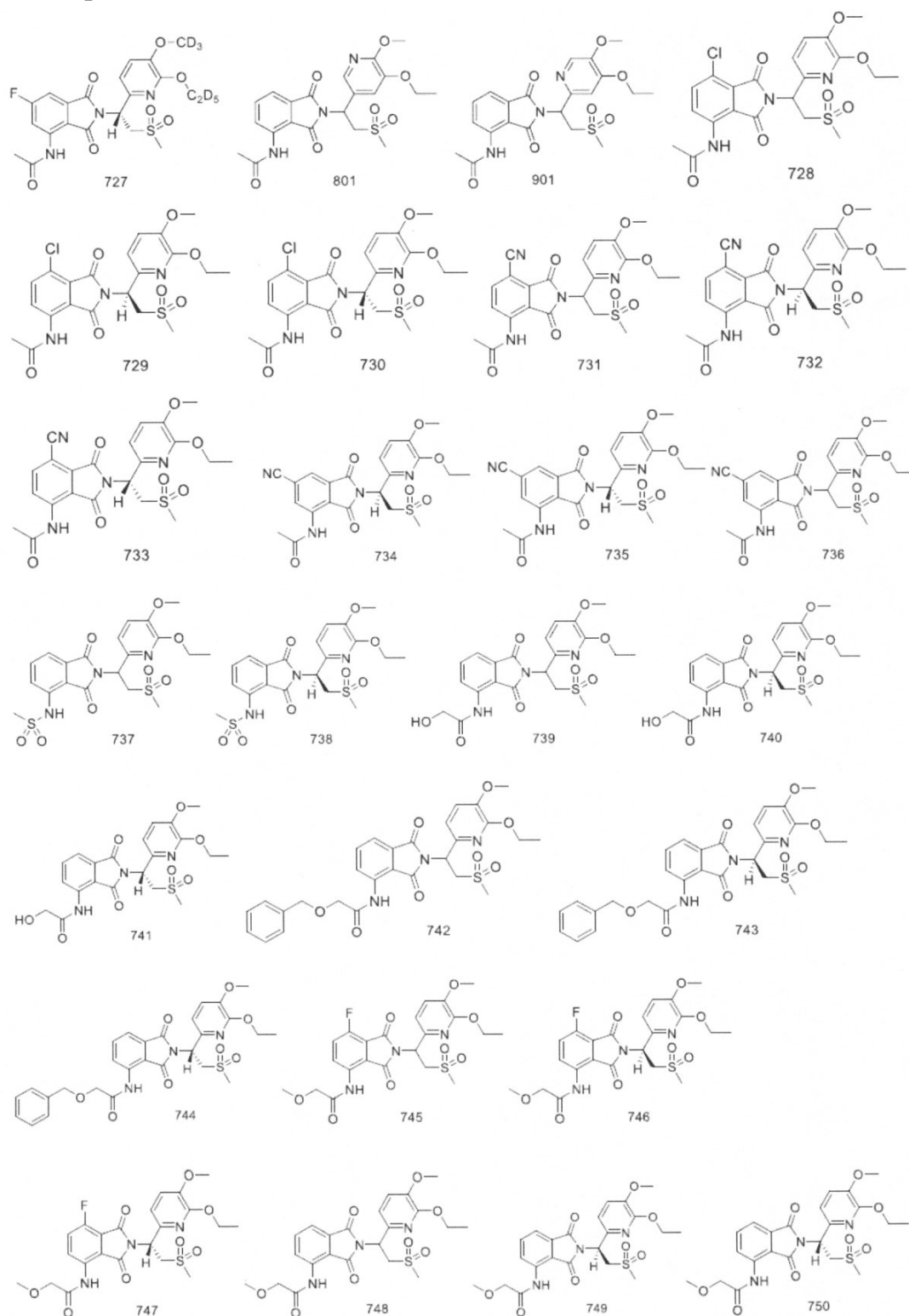
10

20

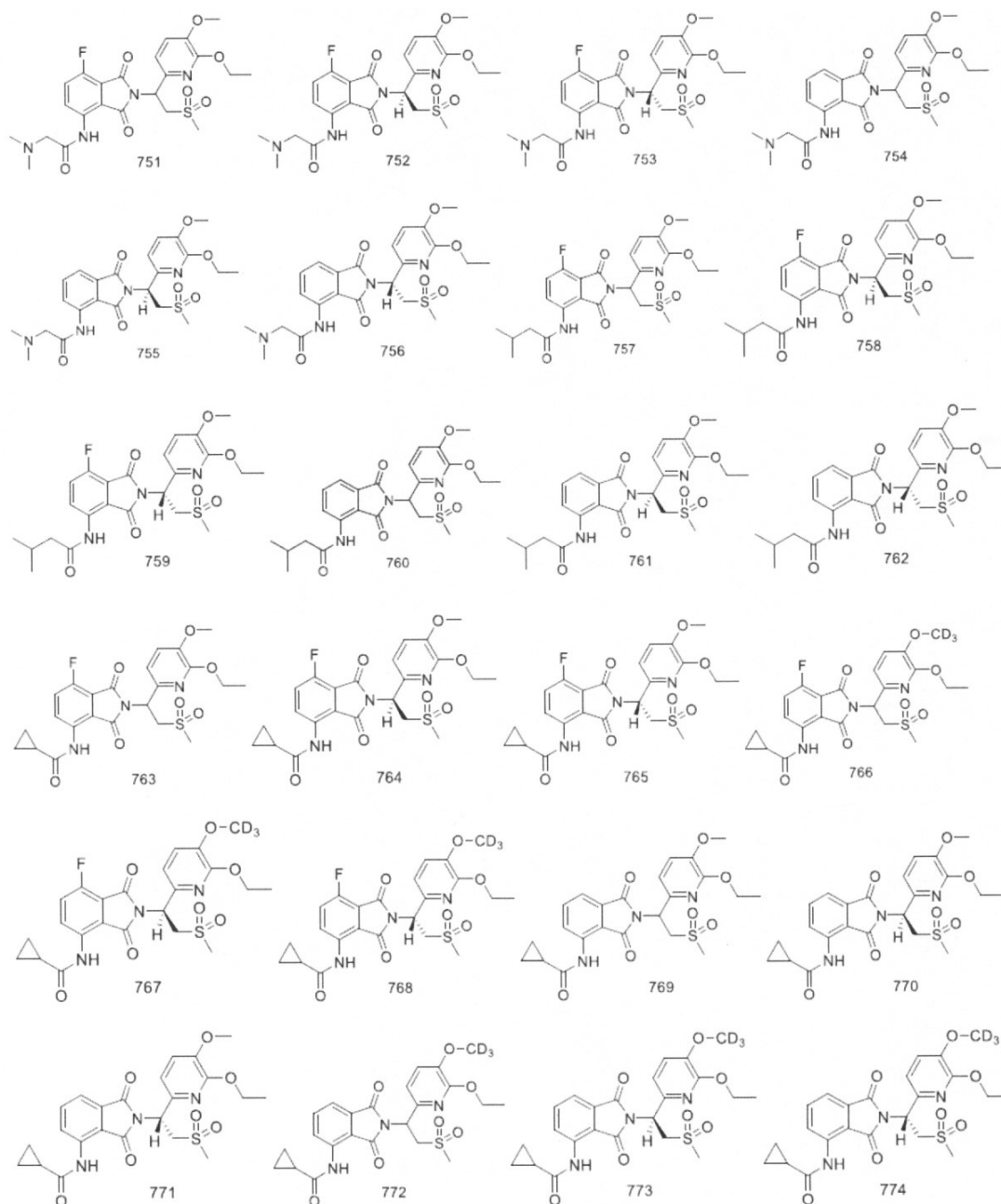
30

40

【化 2 - 3】



【化 2 - 4】



10

20

30

のうちの任意の1つである、請求項1～14の何れか1項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、もしくは同位体化合物。

【請求項16】

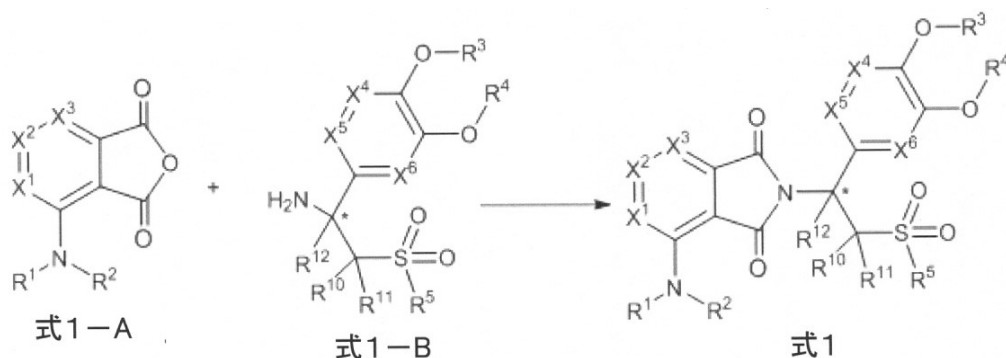
請求項1～15の何れか1項に記載の式Iの化合物を調製する方法であって、方法Aおよび方法Bから選択され、

方法Aが、

式I-Aの化合物および式I-Bの化合物を以下のように反応させて、式Iの化合物を調製する工程を含み；

40

【化 3】

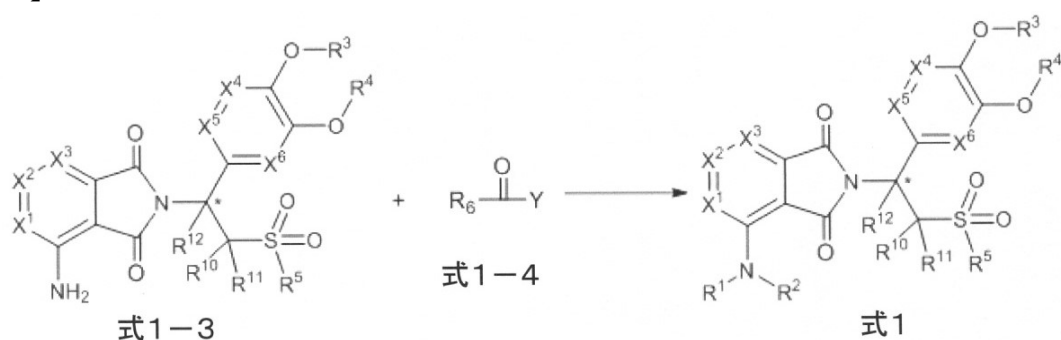


10

方法 B が、

式 I - 3 の化合物および式 I - 4 の化合物を下記のように反応させて、式 I の化合物を調製する工程を含む；

【化 4】



20

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は請求項 1 ～ 15 の何れか 1 項に定義された通りであり；Y は脱離基である]

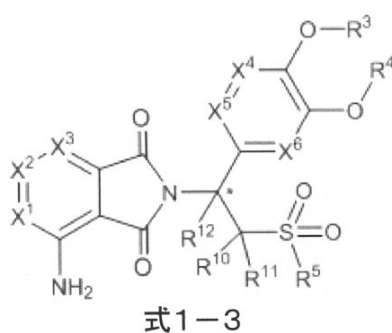
方法。

【請求項 17】

式 I - 3：

30

【化 5】



40

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は請求項 1 ～ 15 の何れか 1 項に定義された通りである]

の化合物。

【請求項 18】

1 つ以上の請求項 1 ～ 15 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、および同位体化合物、ならびに 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、薬理学的活性を有する他の治療剤をさらに含み、前記他の治療剤が、血管新生阻害薬、免疫調節剤、免疫療法薬、化学療法薬、ホルモン化合物、抗腫瘍薬または

50

抗炎症薬である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

PDE4 および／または TNF- α の生成または活性を調整するための薬剤の製造における、あるいは PDE4 および／または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害または病気を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1～15 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、立体異性体、および同位体化合物の使用。

【請求項 21】

前記疾患、障害または病気が、乾癬性関節炎または尋常性乾癬である、請求項 20 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

新規イソインドリン誘導体、その医薬組成物および使用が提供される。

【背景技術】

【0002】

環状アデノシン 3', 5'-モノホスフェート (cAMP) は、細胞において二次伝達物質として重要な役割を果たす。cAMP のアデノシン 5'-モノホスフェート (AMP) への細胞内加水分解は、乾癬、アレルギー性鼻炎、ショック、遺伝性アレルギー性皮膚炎、クローン病、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、好酸球性肉芽腫、アレルギー性結膜炎、変形性関節症、および潰瘍性大腸炎を含むがそれらに限定されない、多くの炎症性疾患に関連する。環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) は、cAMP のレベルを制御する重要な因子である。PDE ファミリーには 11 のメンバーがあることが知られている。PDE1、PDE2、PDE3、PDE4、および PDE7 のすべてが cAMP を基質として使用するが、PDE4 および PDE7 のみが cAMP の加水分解に対して高度に選択的である。したがって、PDE 阻害剤、とりわけ PDE4 阻害剤は、cAMP エンハンサーとみなされる。免疫細胞は、PDE3 および PDE4 を含有し、そのうち PDE4 はヒト単球の中に偏在している。したがって、PDE4 の阻害は多様な疾患過程における治療的介入の目的である。研究は、PDE4 阻害剤の投与が、アルツハイマー病のものを含む動物モデルにおいて記憶を回復することを示している。PDE4 は、気道平滑筋および炎症細胞において環状 AMP の主要な調整因子であることが示されている。PDE4 阻害剤を使用して、多様な疾患を治療することができ、アレルギー性および炎症性疾患、糖尿病、中枢神経系疾患、疼痛などを含む。

【0003】

腫瘍壊死因子 α (TNF- α) は、1 種の炎症促進性サイトカインであり、免疫恒常性、炎症、および宿主防御において重要な役割を果たす。TNF- α は炎症の主要なメディエーターの 1 つであることが証明されている。TNF- α の制御されない活性または TNF- α の過剰産生は、多様な疾患の病理と関連し、癌および炎症性疾患を含むが、それらに限定されない。TNF- α の調整不全は、自己免疫性疾患、毒性ショック症候群、悪液質、関節炎、乾癬、HIV 感染および AIDS、神経系疾患および中枢神経系疾患、敗血症、うっ血性心不全、移植拒絶反応、ならびにウイルス感染をもたらすこともあり得る。このように、TNF- α レベルを低減すること、または TNF- α 活性を調整することは、多くの免疫性、炎症性および悪性疾患（たとえば、癌および炎症）を治療する有望な戦略である。

【0004】

このように、PDE4 および／または TNF- α を阻害することができる化合物は、多様な疾患を治療することができる。例えば、アプレミラストは、PDE4 および TNF- α を阻害する小分子 PDE4 阻害剤および免疫調節剤であり、乾癬性関節炎および尋常性乾癬の治療のために FDA により認可された。しかしながら、アプレミラストは中枢神経系の副作用および胃腸系の副作用があり、たとえば、頭痛、嘔気および嘔吐、ならびに胃

10

20

30

40

50

液分泌である。したがって、性能最適化 P D E 4 阻害剤を探索し続けることが臨床的に緊急である。

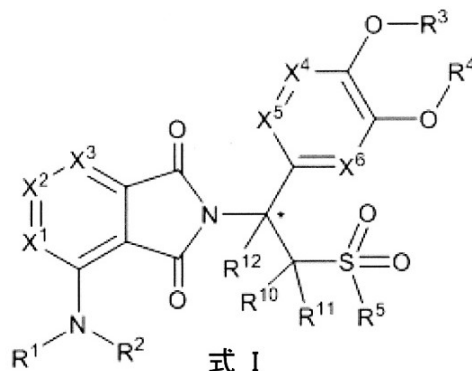
[発明の内容]

【0005】

本発明は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ

【0006】

【化 1】



【0007】

[式中、*を付した炭素原子は、不斉中心であり；

R¹ および R² は、独立して、H、D、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、R⁶ - S (O)₂ - または R⁶ - C (O) - であり；あるいは、R¹ および R²、ならびにこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、N を含有する 5 ~ 7 員複素環を形成し；

R⁶ は、置換または無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである；または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシまたはベンジルオキシから選択される 1 つ以上の基により任意に置換されていてもよく；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ は、独立して、CH、CD、CR⁷ または N であり；

R⁷ は、ハロゲンまたはシアノであり；

R³ および R⁴ は、独立して、H、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、または置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルであり；あるいは、R³ および R⁴、ならびにこれらが結合している酸素原子は、一緒になって、O を含有する 5 ~ 7 員複素環を形成し；

R⁵ は、置換または無置換の (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R¹⁰、R¹¹ および R¹² は、独立して H または D であり；

置換 (C₁ ~ C₆) アルキル、置換 (C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたは置換 (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルにおける置換基は、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される 1 つ以上 (たとえば、1 ~ 6 個、好ましくは 1 ~ 5 個) であり；複数の置換基が存在する場合、置換基は、同じまたは異なっており；

ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの 1 つは N である；または X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの少なくとも 1 つは CR⁷ である] を提供する。

【0008】

好ましくは、不斉中心は、(S) 立体配置炭素、(R) 立体配置炭素、またはラセミ化合物を指し、より好ましくは (S) 立体配置炭素を指す。

【0009】

10

20

30

40

50

好ましい態様において、置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノにおける ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、好ましくは ($C_1 \sim C_4$) アルキルである。 ($C_1 \sim C_4$) アルキルは、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、または *tert*-ブチルである。置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、または置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルにおける置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1つ以上のハロゲンまたはDによって好ましくは置換されている。好ましい態様において、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、好ましくは、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 である。

10

【0010】

好ましい態様において、 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシは、好ましくは ($C_1 \sim C_4$) アルコキシである。 ($C_1 \sim C_4$) アルコキシは、好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、または *tert*-ブトキシである。

【0011】

好ましい態様において、置換または無置換の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、および置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルにおける ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

20

【0012】

好ましい態様において、ハロゲンは、好ましくは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、より好ましくは、フッ素、塩素、または臭素である。

【0013】

好ましい態様において、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノは下記であり、

【0014】

【化2】



30

【0015】

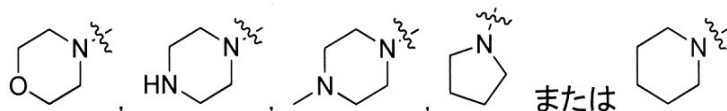
式中、 R^a および R^b の一方はHであり、他方は ($C_1 \sim C_6$) アルキルである；または R^a および R^b は、独立して ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

【0016】

好ましい態様において、 R^1 および R^2 、ならびにこれらが結合している窒素原子が一緒になって、Nを含有する5～7員複素環を形成する場合、Nを含有する5～7員複素環は、下記から好ましく選択される。

【0017】

【化3】



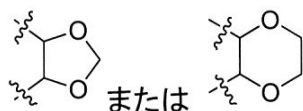
40

【0018】

好ましい態様において、 R^3 および R^4 、ならびにこれらが結合している酸素原子が一緒になって、Oを含有する5～7員複素環を形成する場合、Oを含有する5～7員複素環は、好ましくは下記である。

【0019】

【化 4】



【0020】

好ましい態様において、 X^1 はNであり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^2 はNであり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^3 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^4 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^5 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である。

【0021】

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 は、独立して、CH、CD、または CR^7 であり、 X^4 、 X^5 は、独立して、CH、CDである；

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、独立して、CHまたはCDである。さらなる態様において、 X^6 はNであり、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 はCHである。

【0022】

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、独立して、CHまたはCDである。さらなる態様において、 X^6 はNであり、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 はCHである。

【0023】

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 は、独立して、CHまたはCDである。さらなる態様において、 X^6 はNであり、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 はCHである。

【0024】

好ましい態様において、 R^1 および R^2 の一方は、HまたはDであり、他方は、 $R^6 - S(O)_2 -$ または $R^6 - C(O) -$ である。さらなる態様において、 R^1 および R^2 の一方はHであり、他方は $R^6 - C(O) -$ である。

【0025】

好ましい態様において、 R^6 は、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、ベンジルオキシから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されていてもよい。好ましくは、 R^6 は、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、これは、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、ベンジルオキシから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されていてもよい。さらに好ましくは、 R^6 は、シクロプロピル、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル、イソブチル、ジメチルアミノメチル、イソプロピル、 CD_3 、または C_2D_5 である。

【0026】

好ましい態様において、 R^7 は、フッ素、塩素、臭素、またはシアノである。

【0027】

好ましい態様において、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、置換または無置換の (C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$) アルキルである。置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルであってもよい。好ましくは、 R^3 および R^4 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 である。

【0028】

好ましい態様において、 R^5 は、置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましい態様において、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、または CH_2CD_3 である。

【0029】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノである。

10

【0030】

好ましい態様において、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノである。

【0031】

好ましい態様において、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノである。

【0032】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、 CD_3 または CHF_2 である。

20

【0033】

好ましい態様において、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、 CD_3 または CHF_2 である。

30

【0034】

好ましい態様において、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、 CD_3 または CHF_2 である。

40

【0035】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、 CH_3 、 CD_3 、 C_2H_5 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 であり、他方は、 CD_3 または CHF_2 である。

【0036】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 は、 CD_3 または CHF_2 であり、 R^4 は、 CH_3 、 CD_3 、 C_2H_5 、 C_2D_5 、または C

50

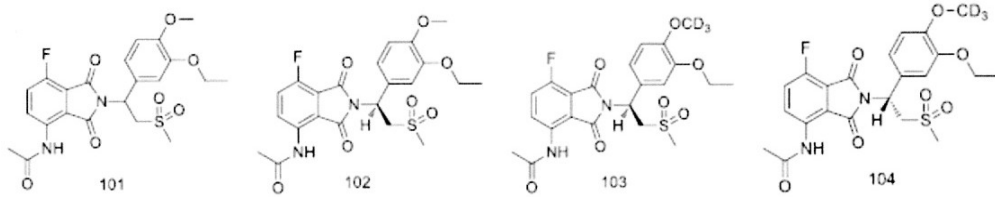
H_2CD_3 である。

【0037】

好ましい態様において式 I の化合物は下記の化合物から選択される。

【0038】

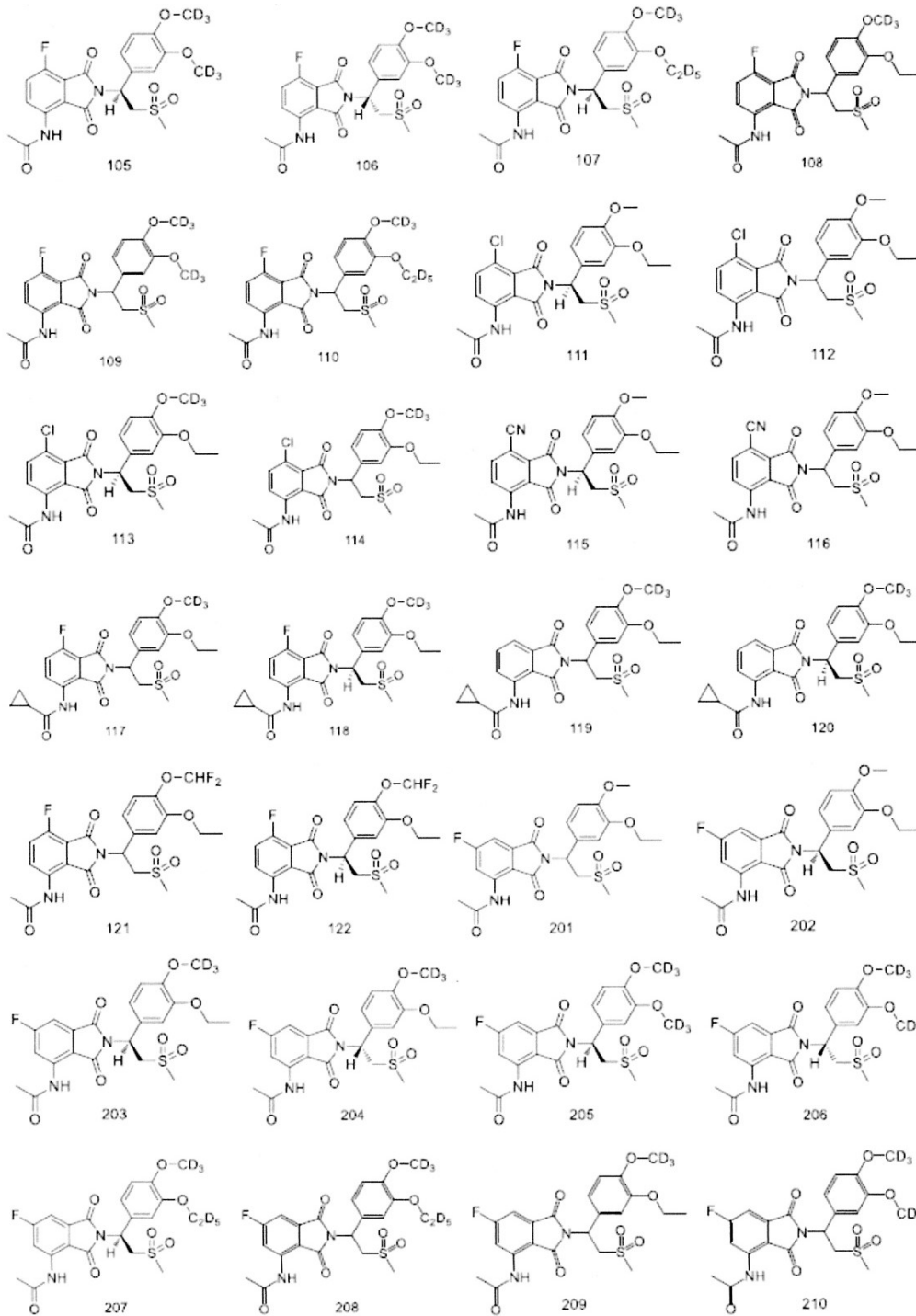
【化5-1】



10

【0039】

【化5-2】



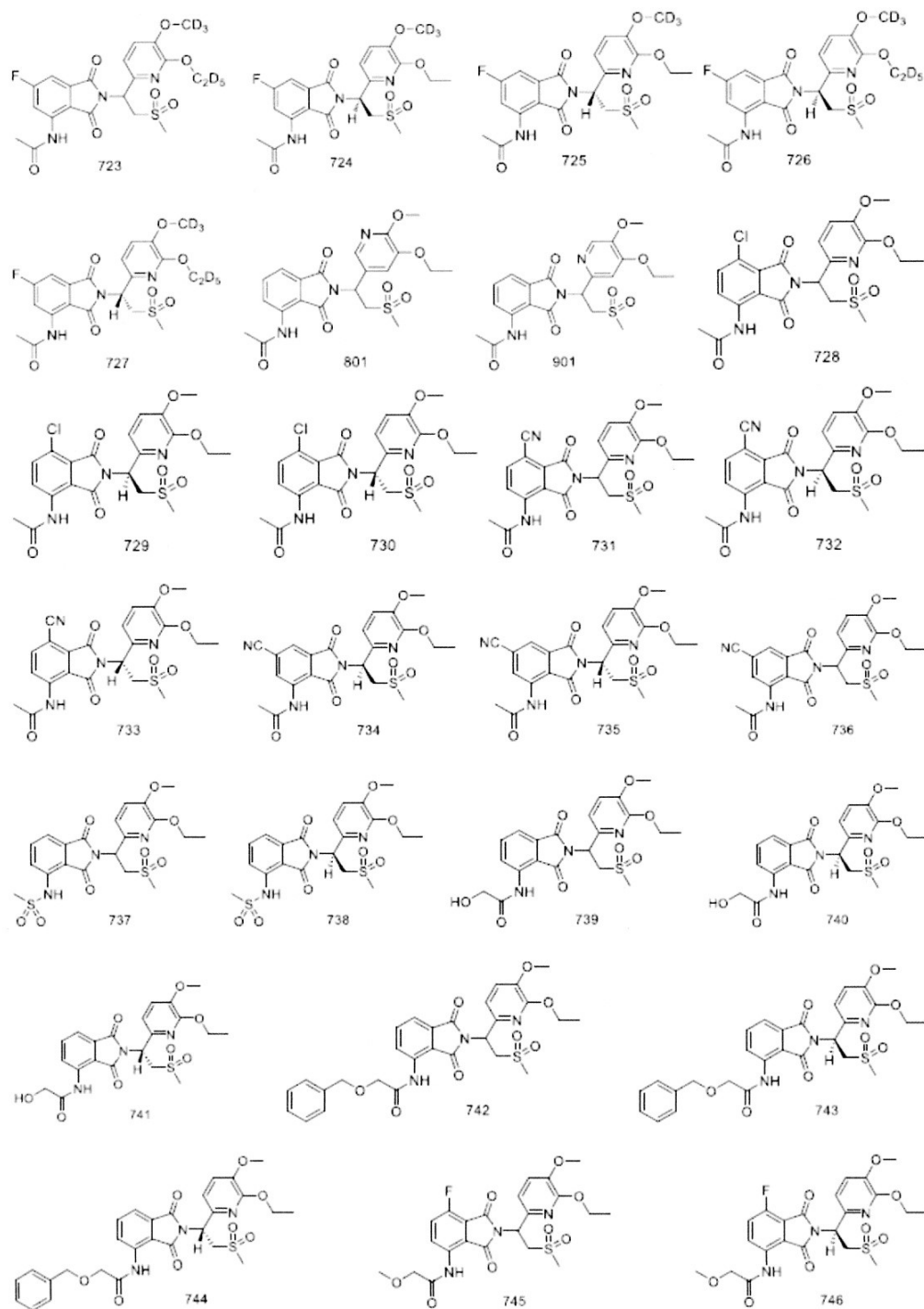
20

30

40

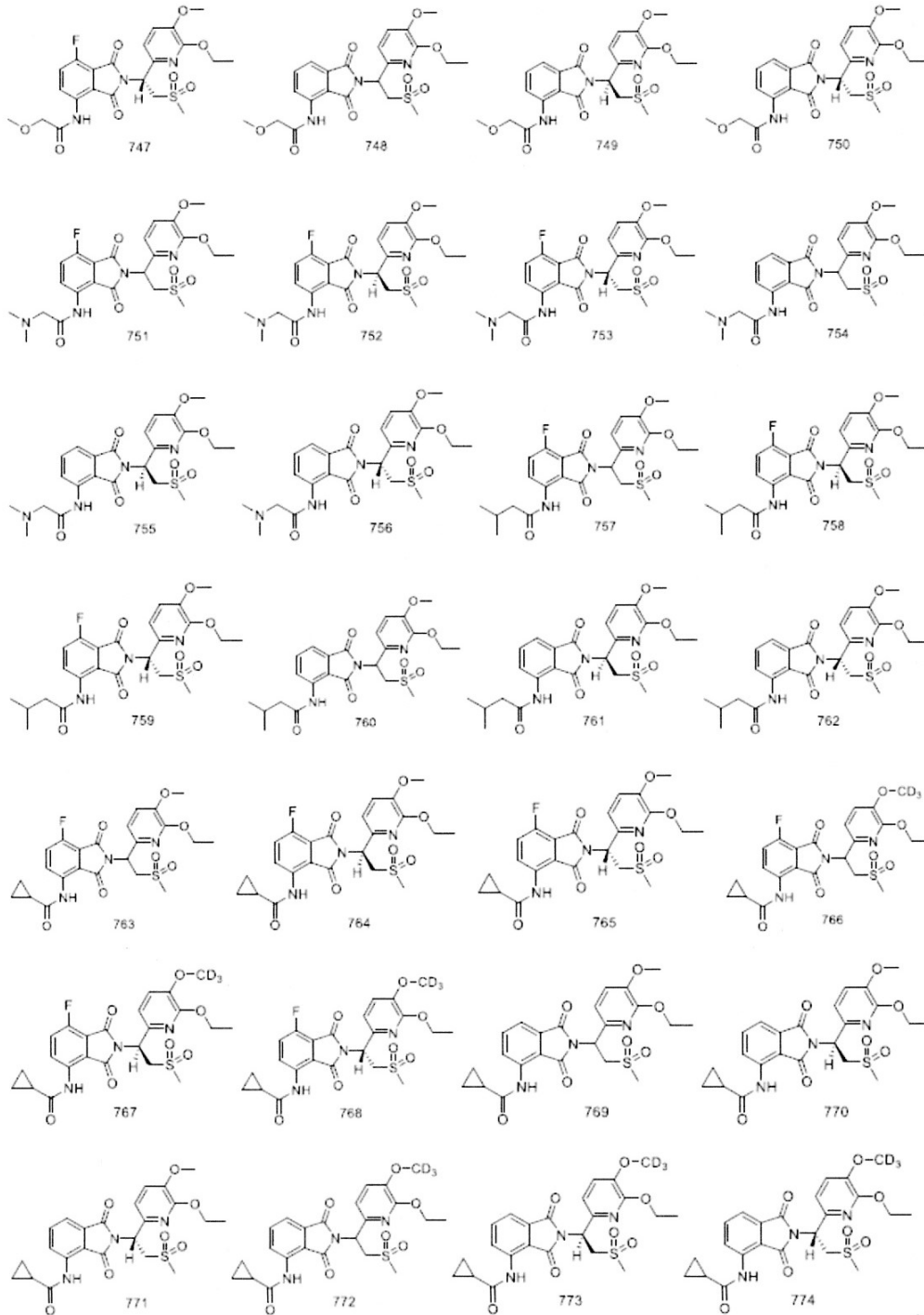
50

【化 5 - 4】



【0042】

【化 5 - 5】



【0043】

本発明は、式 I の化合物を調製する方法をさらに提供し、これは方法 A または方法 B から選択され、方法 A は以下の工程を含み、式 I - A の化合物および式 I - B の化合物を以下のように反応させて、式 I の化合物を調製する；

【0044】

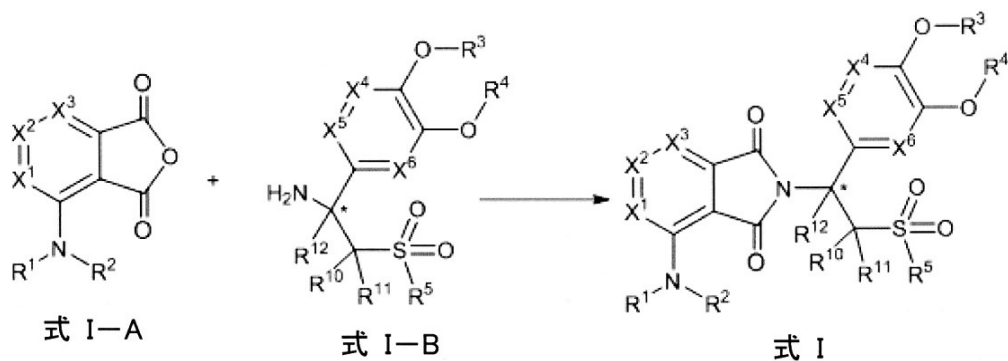
10

20

30

40

【化 6】



10

【0045】

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、上記に定義された通りである。

【0046】

好ましくは、式 I-A の化合物および式 I-B の化合物を、酸の存在下において反応させる。酸は有機合成の分野における反応にとって慣用の酸であり、好ましくは、酢酸である。

【0047】

式 I の化合物を調製する方法において、反応条件は、有機合成の分野における反応にとって慣用の条件であり得る。反応において、酸の量は、反応に影響を与えない限り、具体的に制限されることはない。式 I-A の化合物および式 I-B の化合物の量は、有機合成の分野における反応にとって慣用の量で選択され得る。反応温度は、この分野における反応にとって慣用の温度、好ましくは、 10°C ～ 120°C であり得る。

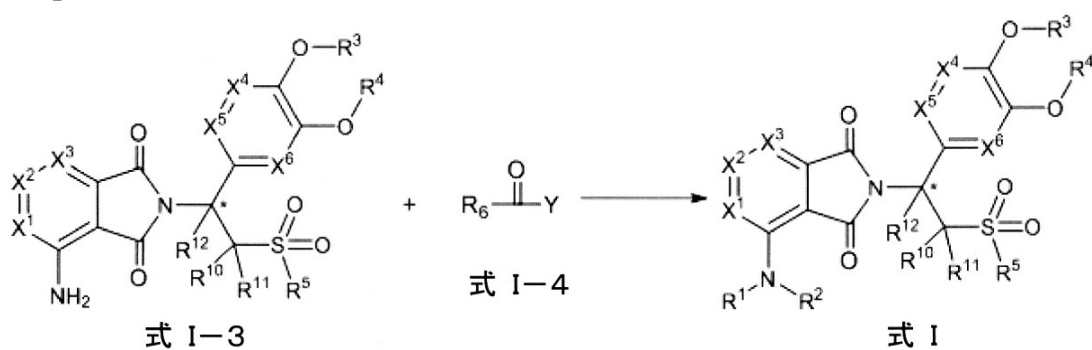
20

【0048】

方法 B は、以下の工程を含み、式 I-3 の化合物および式 I-4 の化合物を以下のように反応させて、式 I の化合物を調製する；

【0049】

【化 7】



30

【0050】

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、上記に定義された通りであり；Y は、脱離基、例えばハロゲンである。

40

【0051】

方法 B の別の態様において、式 I-4 の化合物を式 I-4' ($R^6-S(O)_2-Y$) の化合物に置きかえて、式 I の化合物を調製することができ、式中、基は上記に定義されたとおりである。

【0052】

式 I の化合物を調製する方法は、有機合成の分野における化合物の類いにとって慣用的な方法を参照することによって得ることもできる。化学反応に関与する条件および工程は、有機合成における反応にとって慣用の条件及び工程を参照することによって実施するこ

50

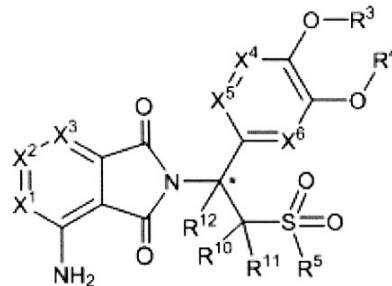
とができ、上述の方法により得られる化合物を、その周辺位置をさらに修飾して、本発明の他の標的化合物を得ることもできる。

【0053】

本発明は、式 I の化合物の合成のための中間体化合物も提供し、例えば、式 I-3 の化合物である。

【0054】

【化 8】



式 I-3

【0055】

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、上記に定義された通りである。

【0056】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ、および、1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物も提供される。医薬組成物は、薬理的に活性な他の治療剤をさらに含むことができる。他の治療剤は、血管新生阻害薬、免疫調節剤、免疫療法薬、化学療法薬、ホルモン化合物、抗腫瘍薬、または抗炎症薬を含むことができるが、これらに限定されない。

【0057】

薬学的に許容可能な賦形剤は、製薬分野において広く使用されているものであり得る。賦形剤は、安全で安定した機能化医薬組成物を提供するために主に使用され、被験体が投与を受けた後に活性成分を所望の速度で溶解させる、または被験体に組成物が投与された後に活性成分の吸収を効果的に促進する方法を提供することもできる。賦形剤は不活性の充填剤であってもよく、または、例えば組成物の全般的な pH 値を安定化させたり、または組成物の活性成分の分解を防ぐなど、いくつかの機能を提供するものであってもよい。薬学的に許容可能な賦形剤は、結合剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、充填剤、造粒剤、付着剤、崩壊剤、滑沢剤、付着防止剤、流動促進剤、湿潤剤、ゲル化剤、吸収抑制剤、溶解阻害剤または強化剤、吸着剤、緩衝剤、キレート剤、保存剤、着色剤、矯味剤および甘味剤からなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を含んでもよい。

【0058】

本発明の医薬組成物を、本技術分野の当業者に知られた何れかの方法に従って、本明細書中に開示された内容に基づいて調製することができる。例えば医薬組成物を、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグを、1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、薬剤のための一般的な調製技術に基づいて混合することにより調製することができる。その技術は、通常の混合、溶解、造粒、乳化、研和 (levigating)、包装 (wrapping)、包埋 (embedding)、または凍結乾燥の工程を含むが、それらに限定されない。

【0059】

本発明の医薬組成物は、何れかのありふれた経路で投与するために製剤化されてもよく、それは、注射 (静脈内)、経粘膜投与、経口投与 (固体および液体の調製物)、吸入、点眼投与、直腸投与、局所的または非経口 (点滴、注射、注入、皮下、静脈、動脈、筋肉内) 投与を含む。本発明の医薬組成物は制御放出または遅延放出の剤形であってもよい。

固体製剤の例は、粉末、カプセル、カプレット、軟カプセルまたは錠剤を含むが、それらに限定されない。経口または経粘膜投与のための液体製剤の例は、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、および液剤を含むが、それらに限定されない。局所製剤の例は、乳剤、ゲル、軟膏、クリーム、パッチ、ペースト、泡、ローション、ドロップ、または血清製剤を含むが、それらに限定されない。非経口投与のための製剤の例は、注射溶液、薬学的に許容される担体の中に溶解または懸濁することができる乾燥製剤、注射可能な懸濁剤および注射可能な乳剤を含むが、それらに限定されない。医薬組成物の他の適した製剤の例は、目薬および他の点眼薬製剤；経鼻スプレーまたは吸入薬などのエアロゾル；非経口投与のために適した液体剤形；坐薬およびトローチを含むが、それらに限定されない。

【0060】

10

式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ、その何れかの医薬組成物または製剤の治療的または予防的用量を、被験体に一定期間にわたって（薬物送達サイクル）投与し、その後その化合物を投与しない期間（薬物非送達サイクル）を続けることができる。必要とされる時間のあいだ、薬物送達サイクルと薬物非送達サイクルを繰り返すことができる。薬物送達サイクルと薬物非送達サイクルに必要なとされる長さとは、治療または予防すべき疾患、障害または病気の型および／または重篤度、および被験体の性別、年齢、体重および他のパラメーター（例えば、被験体の生物学的、身体的、および生理学的条件など）に依る。本技術分野の当業者は、本明細書中の開示の内容に基づいて、薬物送達サイクルと薬物非送達サイクルのための適切な長さとは時間を十分に決定することができる。

20

【0061】

本発明は、PDE 4 または TNF- α の生成または活性を調整する方法であって、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグ、またはその医薬組成物のうちの 1 つ以上の治療有効量を、必要性のある被験体に投与することを含む方法をさらに提供した。

【0062】

本発明は、PDE 4 および／または TNF- α の生成または活性を調整するための薬剤の製造における、式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグのうちの 1 つ以上の使用をさらに提供した。

30

【0063】

本発明は、PDE 4 および／または TNF- α の生成または活性の調整に使用するための、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグをさらに提供した。

【0064】

1 態様において「調整 (regulate)」という用語は、特定の分子の活性または生成を述べるために使用され、その分子の活性または生成を阻害することをいう。他の態様において「調整」という用語は、特定の分子の活性または生成を述べるために使用され、その分子の活性または生成を増加させることをいう。しかしながら他の態様において、「調整」という用語は、特定の分子の活性または生成を述べるために使用され、それはその分子の活性または生成を低下させることまたは増加させることをいう。

40

【0065】

別の側面において、提供されるものは、PDE 4 および／または TNF- α の異常な生成または調整により引き起こされる疾患、障害、または病気を治療または予防する方法であって、式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物の治療または予防有効量を被験体に投与することを含む方法である。

【0066】

本発明は、PDE 4 および／または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患

50

、障害、または病気を治療または予防するための薬剤の製造における、式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグのうちの 1 つ以上の使用をさらに提供した。

【0067】

本発明は、PDE4 および／または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気の治療または予防に使用するための、式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグをさらに提供した。

【0068】

本発明の方法または使用によると、PDE4 および／または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気の例は、癌、炎症性疾患、望ましくない血管新生に関連する疾患および障害、疼痛、黄斑変性 (MD) 症候群、皮膚疾患、角化症、呼吸器系疾患 (例えば、喘息または COPD)、免疫不全疾患、中枢神経系 (CNS) 疾患、自己免疫性疾患、アテローム性動脈硬化症、遺伝、アレルギー、ウイルス、睡眠障害、および関連する症候群を含むが、それらに限定されない。本技術分野で良く知られた疾患、障害、または病気の例は、PCT 特許公報 WO2012015986、WO2006018182 および米国特許公報 US20100204227 に述べられたものを含むが、それらに限定されない。

【0069】

ある態様において、PDE4 および／または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気の例は、乾癬性関節炎および尋常性乾癬である。

【0070】

本発明の疾患、障害、または病気を治療または予防するための方法は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグを、被験体に、注射剤、経粘膜剤、経口剤、吸入剤、点眼剤、経直腸剤、長時間作用インプラント、リポソーム、乳剤または持続放出法などの何れかの適した手段によって投与することを含む。

【0071】

本技術分野の当業者は、本発明で使用される化合物の治療有効量または予防有効量は、年齢、食餌、健康などの特定の被験体の要因、治療または予防されるべき疾患、障害、または病気の重篤度、合併症、ならびに型、および使用される製剤などによって変化するであろうことを理解する。本技術分野の当業者は本発明の開示に基づいて、被験体に投与すべき化合物の治療有効量または予防有効量を容易に決定することができ、それによって被験体において望ましい生物学的または医学的反応を誘導することができる。

【0072】

本出願は、多様な公報、論文および特許を引用または記載し、これらの参考文献を引用もしくは記載する、またはこれらの参考文献の全体を組み込む、またはこれらの参考文献を論じる目的は、これらの参考文献の内容が本発明の従来技術の一部に寄与することの承認ではなく、背景技術を例証することである。

【0073】

特に定義がない限り、ここで使用される技術および科学用語は、当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。そうでなければ、ここで使用されるある用語は、本明細書において特定された意味を有する。ここで引用されている、すべての特許、公開出願および公報は、ここで詳細に述べられているように、参照によりここで組み込まれる。文脈において別段明白な指示がない限り、ここで、および添付の特許請求の範囲で 사용되는単数形は、複数の意味を包含することに留意すべきである。

【0074】

特に具体的に定義がない限り、ここで使用される比 (百分率を含む) または部は、重量に基づく。

【0075】

数値変数とともに使用される場合、「約」および「およそ」という用語は、その変数の値、およびその変数の全ての値が、実験誤差の範囲内（例えば、平均の95%信頼区間の範囲内）であること、または特定の値の±10%の範囲内、もしくはそれ以上であることを一般的に意味する。

【0076】

「含む (comprising)」、「含む (including)」、「有する (having)」などという表現は、開放的であることを意味し、追加の列挙されていない要素、工程、または成分を除外しない。「からなる」という表現は、特定されていない何れかの要素、工程、または成分を除外する。「から実質的になる」という表面は、範囲が、特定の要素、工程、または成分、および特許請求される主題の基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えない任意に存在する要素、工程、または成分に限定されることを意味する。「含む (comprising)」という表現は、「から実質的になる」および「からなる」という表現を包含することが理解されるべきである。

10

【0077】

「置換された」または「置換」という用語は、特定の原子における何れか1個以上の水素原子が、特定の原子の原子価状態が正常であり、置換された化合物が安定している限り、置換基により置きかえられていることを意味する。

【0078】

ここで使用されるように、特定の塩、組成物および賦形剤などが、「薬学的に許容される」と呼ばれる場合、これは、塩、組成物または賦形剤などが、一般的に非毒性、安全であり、かつ被験体、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトへの投与に適していることを意味する。

20

【0079】

ここで使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される有機または無機塩を指す。塩の例は、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゾスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびエンボン酸塩（すなわち1-1-メチレンビス（2-ヒドロキシル-3-ナフトエ酸塩））を含むが、それらに限定されない。本発明の化合物は、薬学的に許容される塩を形成するために、様々なアミノ酸と使用されていてもよい。適切なアルカリ塩は、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、ビスマス塩およびジエタノールアミン塩を含むが、それらに限定されない。

30

【0080】

ここで使用されるように、「代謝産物」という用語は、*in vivo*での化学構造の変化を起こした薬物分子により生成される活性物質を指し、活性物質は、一般的に、前述の薬物分子の誘導体であり、化学的に修飾されていてもよい。

40

【0081】

ここで使用されるように、また、別段の定めがない限り、「多形体」という用語は、結晶化の際に、格子空間における異なる分子の配置により形成される1種類以上の結晶構造を指す。

【0082】

ここで使用されるように、「共結晶」という用語は、1以上のAPI（医薬有効成分）分子および1つ以上の対象（またはリガンド）分子を含む多成分系を指す。共結晶において、API分子および対象（またはリガンド）分子は、これらが純粋な形態のみで使用される場合（溶媒和物または水和物と共結晶を区別するために）、室温にて固体として存在する。この詳細な定義から、API分子とゲスト分子の間に顕著な、または完全なプロト

50

ン交換が発生する塩は、排除される。共結晶では、APIおよびリガンドは、水素結合、および他の考えられる非共有結合相互作用によって相互作用する。共結晶そのものが、水和物を含む溶媒和物を形成していてもよいことが留意される。

【0083】

ここで使用されるように、「溶媒和物」という用語は、結晶構造中に組み込まれた1つ以上の溶媒分子をさらに有する、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグの結晶形態を指す。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含んでいてもよく、溶媒中の溶媒分子は、規則または不規則配列で存在していてもよい。非化学量論量の溶媒分子を含有する溶媒和物は、溶媒和物から少なくとも1つの溶媒分子（しかしすべてではない）を失うことによって形成されていてもよい。詳細な態様では、溶媒和物は、水分子をさらに含む化合物の結晶を意味し、水が溶媒として使用される水和物を指す。

10

【0084】

ここで使用されるように、また、別段の定めがない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的に反応性の官能基を含む化合物の誘導体を指し、生物学的に反応性の官能基は、化合物から切断できる、または、生物学的条件下（*in vivo*または*in vitro*）で、他の手法で反応させて、化合物を得ることができる。プロドラッグは、通常不活性であり、または、少なくとも化合物より低い活性を有し、これにより、化合物は、生物学的に反応性の官能基から切断された後で活性を呈する。生物学的に反応性の官能基は、生物学的条件下で加水分解または酸化して、化合物を得ることができる。たとえば、プロドラッグは、生物学的に加水分解性の基を含有していてもよい。生物学的に加水分解性の基の例は、生物学的に加水分解性のホスフェート、生物学的に加水分解性のエステル、生物学的に加水分解性のアミド、生物学的に加水分解性の炭酸エステル、生物学的に加水分解性のカルバメートおよび生物学的に加水分解性のウレイドを含むが、それらに限定されない。

20

【0085】

本発明における式Iの化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、1つ以上の不斉中心（「立体異性体」）を含有し得る。ここで使用されるように、「立体異性体」という用語は、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピ異性体、核-核外異性体、アトロプ異性体、位置異性体、シスおよびトランス異性体を含むすべての立体異性体を指す。ここで「立体異性体」という用語は、様々な前述の立体異性体の「純粋立体異性体」および「濃縮立体異性体」または「ラセミ異性体」も含む。これらの立体異性体は、不斉合成工程に従って調製することもでき、またはキラル分離工程（薄層クロマトグラフィー、回転クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィーなどを含むが、それらに限定されない）により分離、精製、および濃縮することもでき、他のキラル化合物との結合（化学結合など）または塩化（物理結合など）によるキラル分離で得ることもできる。ここで「純粋立体異性体」という用語は、化合物の立体異性体の質量含有率が、化合物の他の立体異性体に対して95%以上であることを指す。ここで「濃縮立体異性体」という用語は、化合物の立体異性体の質量含有率が、化合物の他の立体異性体に対して50%以上であることを指す。ここで「ラセミ異性体」という用語は、化合物の立体異性体の質量含有率が、化合物の別の立体異性体のものに等しいことを指す。

30

40

【0086】

ここで使用される「同位体化合物」という用語は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、代謝産物もしくはプロドラッグ中に含有される1つ以上の原子同位体が天然または非天然の存在量で存在することを指す。非天然の存在量の原子同位体は、重水素（ 2H もしくは D ）、三重水素（ 3H もしくは T ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、リン-32（ ^{32}P ）、炭素-13（ ^{13}C ）または炭素-14（ ^{14}C ）を含むが、それらに限定されない。前述の同位体化合物は、治療もしくは診

50

断剤（すなわち、体内現像剤）または研究ツールとしても使用され得る。本発明の化合物の同位体変異体はいずれも、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲に含まれる。

【0087】

ここで使用される「同位体濃縮」という用語は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグに含有される 1 つ以上の原子同位体が非天然の存在量で存在することを指す。「同位体濃縮」という用語は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグ化合物が、少なくとも 1 個の同位体の原子を、非天然の存在量で含有することも指す。

【0088】

ここで使用されるように、「患者」または「被験体」という用語は、本発明の態様による化合物または組成物で治療される、または治療された、あらゆる動物を指し、哺乳類が好ましく、ヒトが最も好ましい。ここで使用される「哺乳類」という用語は、あらゆる哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サル、ヒトなどを含むが、それらに限定されず、ヒトが最も好ましい。「被験体」および「患者」という用語は、ここで互換的に使用される。

【0089】

一態様において、「治療する」および「治療すること」という用語は、疾患もしくは障害、またはそれらの少なくとも 1 つの確認可能な症状の改善、予防または好転、たとえば、癌または疾患の症状を低下または安定させることによる癌の治療を指す。別の態様では、「治療する」または「治療すること」は、治療される疾患または障害の、測定可能な身体パラメータの少なくとも 1 つの改善、予防または好転を指し、疾患または障害は、哺乳動物で確認されていなくてもよい。しかし、別の態様では、「治療する」または「治療すること」という用語は、身体的に、たとえば確認可能な症状の安定化、または生理学的に、たとえば身体的パラメータの安定化、またはその両方で、疾患または障害の進行を遅くすることを指す。別の態様では、「治療する」または「治療すること」という用語は、疾患または障害の発症を遅延させることを指す。

【0090】

いくつかの態様では、化合物は、予防する目的で投与される。ここで使用されるように、「予防する」または「予防すること」は、所定の疾患または症状の危険性の低下を指す。好ましい様式の態様では、指定された化合物は、被験体、たとえば、癌または自己免疫性疾患の家族歴または傾向がある被験体に、予防する目的で投与される。

【0091】

ここで使用されるように、「治療有効量」は、組織系、動物またはヒトに、疾患の症状または治療される症状の緩和を含んでもよい、（研究者、獣医、医師または他の臨床家により求められている）生物学的または医学的応答を引き起こすことができる化合物または組成物の量を指す。好ましい態様において、治療有効量は、PDE 4 および／または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害または病気を効果的に治療する、改善的に治療または予防するのに十分な量である。

【0092】

「予防的有效量」という用語は、被験体において、疾患の発症を阻害できる、（研究者、獣医、医師または他の臨床家により求められている）活性化合物または作用剤の量を指す。化合物の予防的有效量は、単体で、または他の活性化合物と組み合わせて使用され、これにより、疾患、障害または病気を治療または予防するための治療利益をもたらすことができる、治療剤の量を指す。

【0093】

別段の定めがない限り、ここで使用される用語の単数形、「a」または「an」は、複数の意味も含む。

【0094】

別段の定めがない限り、ここで使用される「または」または「および」という用語は、

10

20

30

40

50

「および／または」を指す。

【0095】

別段の定めがない限り、ここで、特定の基における

【0096】

【化9】

“ $\sim$ ” または “—”

【0097】

は、連結位置を指す。

【0098】

「任意の」または「任意に」という用語は、発生していてもよく、または発生していてもよい、それに続いて記載されている事象または状況を意味する。この用語は、事象または状況が、発生していてもよく、または発生していてもよいケースを包含する。たとえば、「任意の置換」または「任意に置換されている」は、無置換の、または置換されているケースを包含する。

10

【0099】

ここで使用される「 $C_m \sim C_n$ 」または「 $C_m \sim n$ 」という用語は、その部分における $m \sim n$ 個の炭素原子を指す。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを指す。ここでの数値範囲は、所定範囲の整数およびこれらの整数により形成される部分範囲を網羅する。例えば、「 $C_1 \sim 6$ 」または「 $C_1 \sim C_6$ 」は、基が1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有し得ることを意味する。したがって、「 $C_{1 \sim 6}$ アルキル」は、「 $C_2 \sim 5$ 」、「 $C_1 \sim 4$ 」、「 $C_2 \sim 4$ 」、および C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 などを網羅する。

20

【0100】

ここで使用される「1つ以上」または「少なくとも1つ」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9またはそれ以上を指す。

【0101】

別段の定めがない限り、「ヘテロ」という用語は、ヘテロ原子、またはヘテロ原子基（すなわち、ヘテロ原子を含有する原子基）、すなわち、炭素および水素以外の原子、またはこれらの原子を含有する原子基を指す。好ましくは、ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄などから独立して選択される。2個以上のヘテロ原子が存在する状態において、2個以上のヘテロ原子は、互いに同じであってもよい、または2個以上のヘテロ原子の一部もしくは全ては、互いに異なってもよい。

30

【0102】

「アルキル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用されるとき、炭素および水素原子の直鎖または分枝鎖からなる飽和脂肪族炭化水素基を指し、これは分子の残りの部分に単結合により連結している。「アルキル」は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを含む。非限定的な例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含むが、それらに限定されない。ここで述べられているアルキル基は、任意に置換されていてもよい。

40

【0103】

「アルコキシ」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用されるとき、上述の「アルキル」を指し、これは分子の残りの部分に—O—により接続しており、ここでアルキルは上記に定義された通りである。「アルコキシ」は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシを含む。ここに述べられているアルコキシは、任意に置換されていてもよい。

【0104】

「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用されるとき、3、4、5、または6個の炭素原子を含有する飽和一価炭化水素環（「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」）を指し、その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなどである。ここで述べられている $C_3 \sim C_6$ シクロ

50

アルキルは、任意に置換されていてもよい。

【0105】

「(C₁～C₆) アルキルアミノ」という用語は、下記を指し、

【0106】

【化10】



【0107】

式中、R^a および R^b の一方は H であり、他方は (C₁～C₆) アルキルである；または R^a および R^b は、独立して (C₁～C₆) アルキルである。

10

【0108】

「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、1 個以上の環原子が N、O、S から選択されるヘテロ原子であり、残りが C である、飽和または不飽和の単環式または多環式系の基を指す。ここで、1 個を超えるヘテロ原子が存在する場合、ヘテロ原子は互いに同じであっても、または異なっているともよい。「5～7 員複素環」は、5～7 個の環原子を含有する複素環を指し、ここで 1 個以上、好ましくは 1 または 2 個の環原子は、O、N および S から独立して選択され、残りの環原子は C である。ここに述べられている複素環またはヘテロシクリルは、任意に置換されていてもよい。

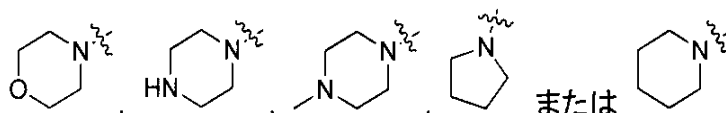
【0109】

20

したがって、「N を含有する 5～7 員複素環」という用語は、上述の「5～7 員複素環」を指し、ここで少なくとも 1 個のヘテロ原子は N である。その例は、下記である。

【0110】

【化11】



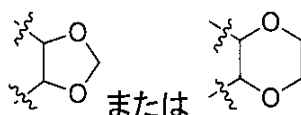
【0111】

同様に、「O を含有する 5～7 員複素環」という用語は、上述の「5～7 員複素環」を指し、ここで少なくとも 1 個のヘテロ原子は O である。その例は、下記である。

30

【0112】

【化12】



【0113】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【0114】

「ヒドロキシル」という用語は、—OH を指す。

40

【0115】

「シアノ」という用語は、—CN を指す。

【0116】

「アミノ」という用語は、—NH₂ を指す。ここで述べられているアミノは、任意に置換されていてもよく、例えば、1 つ以上の C₁～C₆ アルキルにより置換されていてもよい。

【0117】

ここで使用される「置換されている」という用語は、所定の基による指定された原子の 1 個以上の水素の任意の置換を指すが、ただし、現状の指定された原子の正常な原子価を超えないこと、および置換が安定した化合物を形成することが条件である。置換基および

50

／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物を形成する場合にのみ許容される。ここで、置換基の例は、重水素（D）、ベンジルオキシ、アルキルアミン、C₁～C₆アルキル、ハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ハロゲン化C₁～C₆アルキル、ハロゲン化C₁～C₆アルコキシ、ヘテロシクリル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、スルホニル、C₃～C₆シクロアルキルなどを含むが、それらに限定されない。

【0118】

重水素（Dまたは²H）は、水素の安定な非放射性同位体であり、その原子量は、2.0144である。水素は、H（水素またはプロチウム）、D（²Hまたは重水素）およびT（³Hまたは三重水素）の同位体混合物の形態で天然に存在し、重水素の存在量は0.0156%である。当分野の一般的な技術知識によれば、構造が天然の水素原子を含有する化合物はいずれも、水素原子が、実際にはH、DおよびTの混合物を表す。したがって、化合物は、重水素を、いずれかの位置で存在量が天然の存在量0.0156%を超えて含有する場合、これらの化合物は、非天然または濃縮された重水素と考えるべきであり、したがって、これらの化合物は、その非濃縮類似体と比較して新規である。

10

【0119】

本発明では、「重水素濃縮」化合物は、重水素の存在量が、何れかの関連する位置においてその天然の存在量を超える式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグを指す。したがって、「重水素濃縮」化合物において、重水素の存在量は、何れかの関連する位置において、0.0156%超乃至100%になり得る。重水素が濃縮されている位置は、Dにより表される一方、重水素が濃縮されていない位置は、Hにより表される。当分野の一般的な技術知識によれば、記号Hは、重水素が濃縮されていない位置では省略してもよい。重水素濃縮化合物を調製するための工程の例では、水素を重水素で置きかえて、または、重水素が濃縮された開始材料を用いて化合物を合成する。

20

【0120】

本発明では、濃縮重水素における重水素の百分率、または重水素の存在量は、モル百分率を指す。

【0121】

本発明では、濃縮されていない重水素は、同位体H（水素またはプロチウム）、D（²Hまたは重水素）およびT（³Hまたは三重水素）の混合物の形態である天然の水素を指す。

30

【0122】

前述の好ましいそれぞれの状態は、当業界の一般知識から逸脱することなく、あらゆる手法で組み合わせることができ、それにより、本発明の様々な好ましい態様を形成する。

【0123】

ここで使用される試薬および開始材料は、すべて市販である。

【0124】

本発明の肯定的な効果は、式Iの化合物がPDE4および／またはTNF-αの生成および／または活性を調整して、それによって癌および炎症性疾患を効果的に治療できることである。加えて、本発明の化合物は、より低い毒性および良好な安全性を有する。

40

態様の詳細な説明

本発明は、以下の例によりさらに例証されるが、本発明がこの例の範囲に限定されると解釈すべきではない。以下の例で詳細に特定されない実験方法は、従来方法および状態、または生成マニュアルによるものである。

【0125】

以下の例において、一晚は、10～16時間、好ましくは12時間を意味する。還流は、周囲圧力での溶媒の還流温度を指す。

【0126】

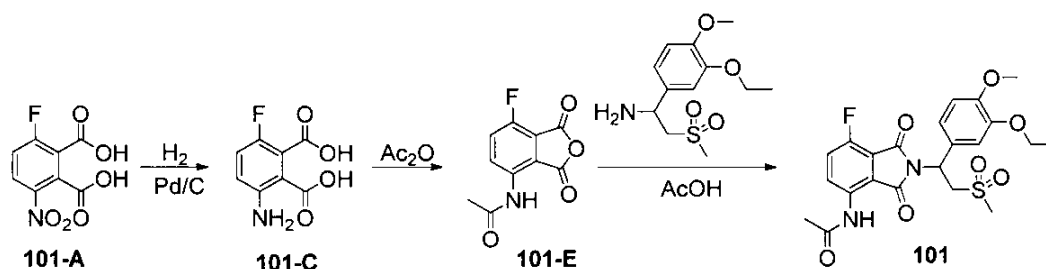
例1

50

化合物 101 の合成

【0127】

【化13】



10

【0128】

工程 1. 化合物 101-C の合成

MeOH (50 mL) 中の化合物 101-A (3-フルオロ-6-ニトロフタル酸) (1.9 g、8.3 mmol) の溶液に、Pd/C (200 mg、10%、50%水) を加えた。混合物を H₂ (50 psi) 下において 25℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して、化合物 101-C (3-アミノ-6-フルオロフタル酸) (1.6 g、収率 97%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 6.0, 5.1 Hz, 1H).

工程 2. 化合物 101-E の合成

Ac₂O (8 mL) 中の 101-C (500 mg、2.5 mmol) の溶液を 25℃で一晩撹拌した。次いで溶媒を蒸発させて、化合物 101-E [N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド] (320 mg、収率 57%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

20

工程 3. 化合物 101 の合成

AcOH (10 mL) 中の 101-E (380 mg、1.7 mmol)、1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (CAS No. 253168-94-4) (465 mg、1.7 mmol) の溶液を 100℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、分取 HPLC (NH₄HCO₃/CH₃CN系) により精製し、次いで凍結乾燥して、101 (N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド) (412 mg、収率 51%) を黄色の固体として得た。

30

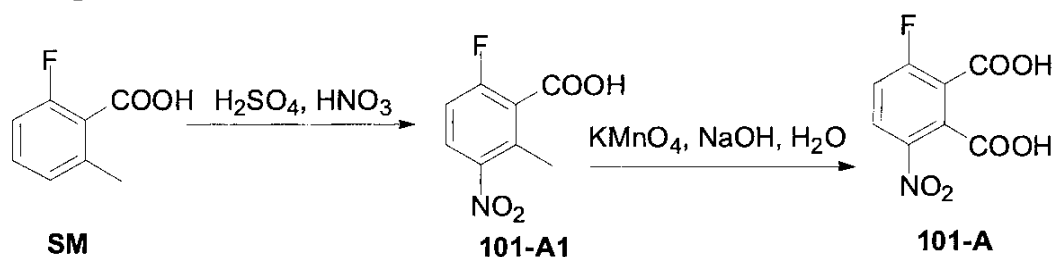
【0129】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 7.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 4.11-4.33 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.6 Hz, 3H). MS: 477 ([M-1]⁺).

出発材料 101-A の合成

【0130】

【化14】



【0131】

110 mL の濃 H₂SO₄ 中の 2-フルオロ-6-メチル安息香酸 (CAS No. 9

50

0259-27-1) (14 g、90.9 mmol) の溶液に、20 mL の濃 H_2SO_4 中の発煙 HNO_3 (5 mL) を -15°C で滴加した。次いで、混合物を 0°C で2時間撹拌した。混合物を撹拌下で砕氷 (crack-ice) に注いだ。得られた固体を収集し、 EtOAc (200 mL) に溶解し、水 (100 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥して、化合物 101-A (6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸) (15.3 g、収率 85%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H).

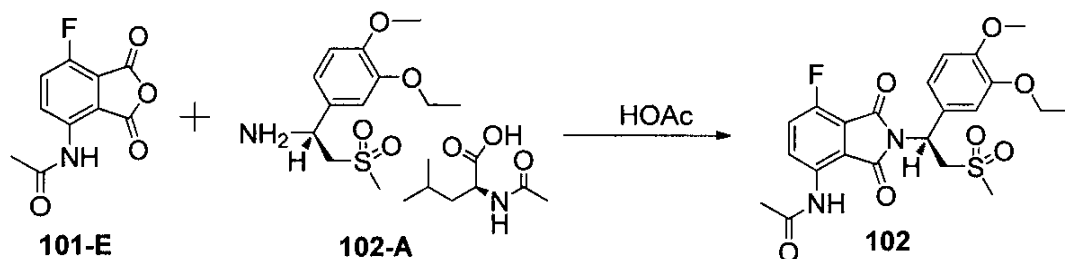
150 mL の H_2O 中の化合物 101-A (6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸) (13.6 g、68 mmol) の溶液に、 NaOH (8.2 g、205 mmol) を加え、溶液を 80°C で3時間撹拌した。 KMnO_4 (86 g、547 mmol) を3時間かけて少量ずつ加えた。次いで、混合物を 80°C でさらに30分間撹拌した。溶液を濾過し、熱水 (80 mL * 3) で洗浄した。氷水で冷却し、2N HCl で $\text{pH}=1$ に酸性化した。 EtOAc (200 mL * 5) で抽出し、合わせた EtOAc 相を、水 (300 mL * 3)、ブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、生成物 101-A (3-フルオロ-6-ニトロフタル酸) (4.5 g、収率 29%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.28-8.24 (m, 1H), 7.8 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H).

例 2

化合物 102 の合成

【0132】

【化15】



【0133】

AcOH (15 mL) 中の 102-A ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (S)-2-アセトアミド-4-メチルペンタノエート) (CAS No. 608141-43-1) (300 mg、0.67 mmol) の溶液に、101-E (N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) (157 mg、0.7 mmol) を加え、 120°C で一晩反応させた。反応混合物をロータリー蒸発により蒸発乾固し、分取 HPLC により精製し、凍結乾燥して、化合物 102 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド) (197 mg、収率 61%) を黄色の固体として得た。

【0134】

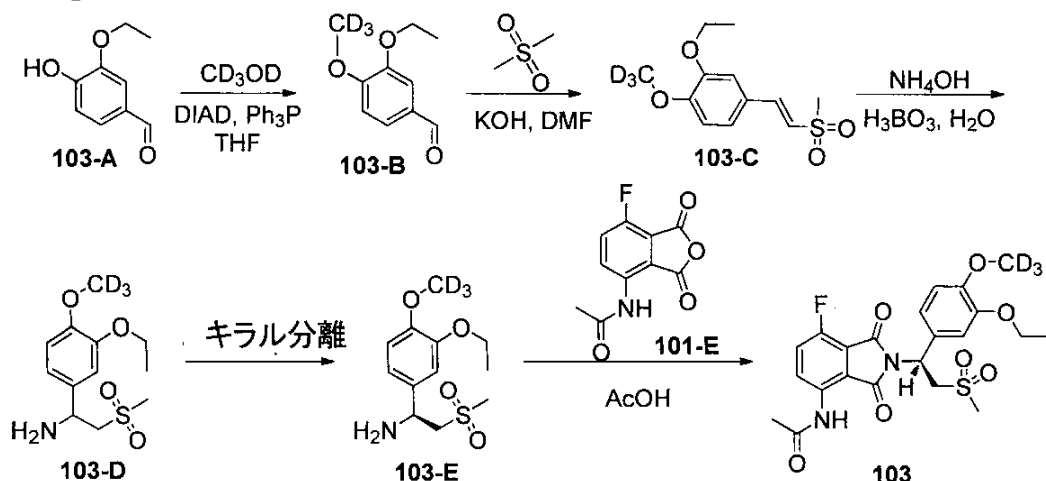
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.73 (s, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 7.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: 496 ($[\text{M}+18]^+$).

例 3

化合物 103 の合成

【0135】

【化 1 6】



10

【0136】

工程 1. 化合物 103-B の合成

THF (250 mL) 中の化合物 103-A (3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、CAS No. 121-32-4) (10.1 g、60.77 mmol)、CD₃OD (2.4 g、66.9 mmol) および Ph₃P (19.12 g、73 mmol) の溶液に、DIAD (14.75 g、73 mmol) を 0℃ でゆっくりと加えた。次いで、混合物を 30℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残留物を、PE:EtOAc (4:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 103-B (3-エトキシ-4-d₃-メトキシベンズアルデヒド) を無色の油状物 (11 g、99%) として得た。

20

【0137】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 2. 化合物 103-C の合成

DMF (150 mL) 中のジメチルスルホン (14.1 g、150.3 mmol)、KOH (5.05 g、90.1 mmol) の溶液を 30℃ で 15 分間攪拌した。化合物 103-B (11 g、60.1 mmol) を混合物にゆっくりと加えた。混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (300 mL) でクエンチさせ、EtOAc (200 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (2:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 103-C (2-エトキシ-1-d₃-メトキシ-4-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ベンゼン) を黄色の固体 (6.5 g、42%) として得た。

30

【0138】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88-7.02 (m, 1H), 6.76 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

40

工程 3. 化合物 103-D の合成

H₂O (25 mL) 中の H₃BO₃ (0.775 g、12.5 mmol) の溶液を 60℃ で 30 分間攪拌した。次いで、103-C (6.5 g、25 mmol) および NH₄OH (250 mL) を加えた。混合物を密閉管の中で、80℃ で 3 日間攪拌した。混合物を DCM (150 mL * 3) で抽出し、合わせた有機相を 2N HCl (150 mL * 2) で洗浄した。合わせた水相を NaOH で pH = 10 に調節し、次いで DCM (150 mL * 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、生成物 103-D (1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) (3.5 g、51%) を得た。

50

【0139】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83-6.93 (m, 3H), 4.60 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.20-3.37 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

工程4. 化合物103-Eの合成

化合物103-D (3.5 g、12.68 mmol) をキラル分離して、化合物103-E ((S)-1-(3-エトキシ-4- d_3 -メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) (0.9 g、ee: 95.2%) を得た。

【0140】

分離方法:

カラム: chiralpak IA、5 μm 、4.6 * 250 mm.

【0141】

移動相: Hex: IPA: DEA = 70:30:0.2

流速 (F): 1.0 mL/分

波長 (W): 230 nm

温度 (T): 周囲

工程5. 化合物103の合成

HOAc (5 mL) 中の化合物101-E (161 mg、0.72 mmol) および103-E (200 mg、0.72 mmol) の混合物を110 $^{\circ}\text{C}$ で一晩反応させた。混合物を減圧下で濃縮乾固し、次いで残留物を分取HPLCにより精製して、化合物103 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4- d_3 -メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド) (160 mg、46%) を得た。

【0142】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+18)]^+ = 499.0$.

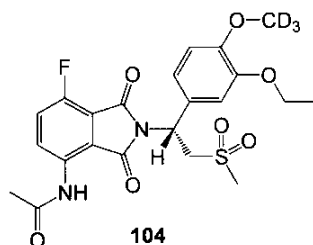
例4

化合物104、105、106の合成

化合物104、105および106は、対応する基質を使用し、例3の化合物103の合成方法に従って合成した。

【0143】

【化17】



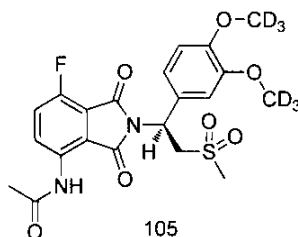
【0144】

(R)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4- d_3 -メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.15-4.34 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+18)]^+ = 499.0$.

【0145】

【化18】



【0146】

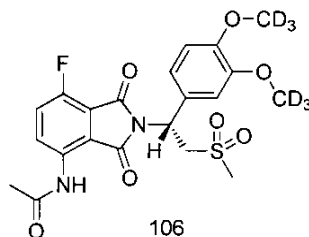
10

(S)-N-(2-(1-(3,4-d₆-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 488.0.

【0147】

【化19】



20

【0148】

(R)-N-(2-(1-(3,4-d₆-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

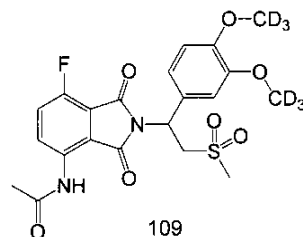
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 5.75-5.79 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 488.0.

化合物108および109は、例3の化合物103の合成方法に従って調製することができる。

【0149】

【化20】



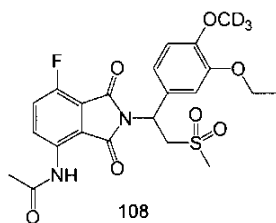
40

【0150】

N-(2-(1-(3,4-d₆-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0151】

【化 2 1】



【0 1 5 2】

N-((2-((1-(3-ethoxy-4-(d_3 -methoxyphenyl))-2-(methylsulfonyl)ethyl)-7-fluoro-1,3-dioxisoindolin-4-yl)acetamido

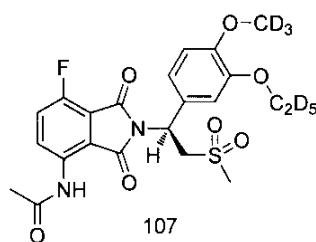
10

例 5

化合物 107 の合成

【0 1 5 3】

【化 2 2】



20

【0 1 5 4】

化合物 107 ((S)-N-((2-((1-(3- d_5 -ethoxy-4-(d_3 -methoxyphenyl))-2-(methylsulfonyl)ethyl)-7-fluoro-1,3-dioxisoindolin-4-yl)acetamido)は、以下の中間体化合物 107-H を化合物 103-B の代わりに使用した以外は、例 3 の化合物 103 の方法に従って合成した。

【0 1 5 5】

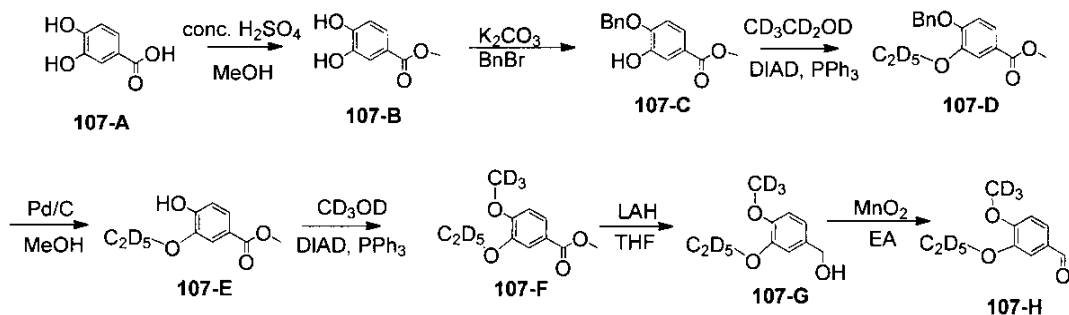
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS: $[(M+18)]^+ = 504.0$.

30

中間体化合物 107-H の合成:

【0 1 5 6】

【化 2 3】



40

【0 1 5 7】

工程 1. 化合物 107-B の合成

MeOH (300 mL) 中の化合物 107-A (CAS No. 99-50-3) (50 g、0.325 mol) の溶液に、濃 H_2SO_4 (50 mL) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を一晩加熱還流した。溶媒を除去した。残留物を水 (500 mL) で希釈し、EA (300 mL * 2) で抽出し、ブライン (300 mL * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、生成物 107-B を白色の固体 (54.5 g、100%) として得た。

50

【0158】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

工程2. 化合物107-Cの合成

MeCN (1.2 L) 中の化合物107-B (54.5 g, 0.32 mol) の溶液に、 K_2CO_3 (63 g, 0.455 mol) を加えた。次いで、混合物を30℃で0.5時間攪拌した。MeCN (0.3 L) 中のBnBr (78 g, 0.455 mol) をゆっくりと加えた。混合物を30℃で一晩攪拌した。固体を除去した。溶媒を除去した。残留物をEA (酢酸エチル、50 mL) およびPE (石油エーテル、100 mL) で希釈し、30℃で15分間攪拌し、濾過した。ケーキをEA (50 mL) およびPE (100 mL) で一晩粉砕することによって精製して、生成物107-Cを白色の固体 (28.8 g, 35%) として得た。

10

【0159】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 5H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

工程3. 化合物107-Dの合成

THF (300 mL) 中の化合物107-C (18 g, 69.8 mmol)、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OD}$ (4.4 g, 83.8 mmol) および Ph_3P (23.8 g, 90.7 mmol) の溶液に、0℃で、DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、18.34 g, 90.7 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を30℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残留物を、PE : EA = 50 : 1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物107-Dを白色の固体 (16.7 g, 82%) として得た。

20

【0160】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

工程4. 化合物107-Eの合成

MeOH (300 mL) 中の化合物107-D (16.7 g, 57.3 mmol) の溶液に、Pd/C (1.67 g, 10%) を加えた。次いで、混合物を H_2 雰囲気 (50 psi) 下において30℃で一晩攪拌した。混合物を濾過した。溶媒を除去して、生成物107-Eを白色の固体 (11.52 g, 100%) として得た。

30

【0161】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

工程5. 化合物107-Fの合成

THF (300 mL) 中の化合物107-E (11.52 g, 57.3 mmol)、 CD_3OD (2.5 g, 69.6 mmol) および Ph_3P (19.8 g, 75.4 mmol) の溶液に、0℃で、DIAD (15.3 g, 75.4 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を30℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残留物を、PE : EA = 10 : 1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物107-Fを白色の固体 (12.5 g, 100%) として得た。

40

【0162】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

工程6. 化合物107-Gの合成

THF (200 mL) 中の化合物107-F (12.5 g, 57.3 mmol) の溶液に、0℃で、LAH (3.3 g, 86 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を30℃で2時間攪拌した。水 (4 mL) をゆっくりと加えて、反応をクエンチさせた。次いで、NaOH水溶液 (8 mL, 20%) をゆっくりと加え、0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、PE : EA = 2 : 1で溶出するシリカゲル

50

クロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の油状物 107-G (10.6 g、97%) として得た。

【0163】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91 - 6.81 (m, 3H), 4.59 (s, 2H).

工程 7. 化合物 107-H の合成

EA (200 mL) 中の化合物 107-G (10.6 g、55.7 mmol) の溶液に、 MnO_2 (48.5 g、557 mmol) を加えた。次いで、混合物を 25°C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮乾固して残留物を得、これを、PE:EA = 5:1 (18 mL) により 0°C で 0.25 時間粉碎することによって精製して、生成物 107-H (7.08 g、67%) を白色の固体として得た。

10

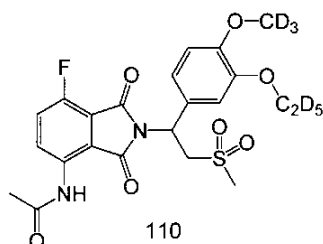
【0164】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

化合物 110 は、化合物 107 の合成方法に従って調製することができる。

【0165】

【化 24】



20

【0166】

N-(2-(1-(3-d₅-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

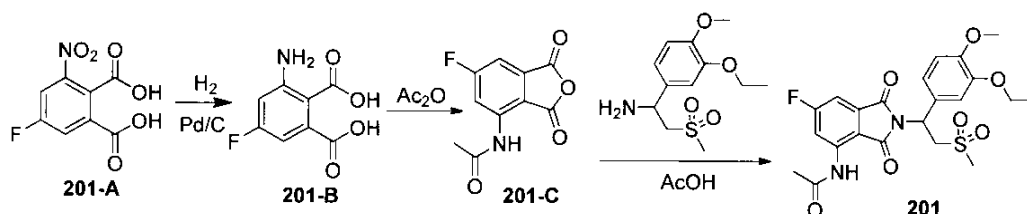
例 6

化合物 201 の合成

【0167】

30

【化 25】



【0168】

化合物 201-A (5-フルオロ-3-ニトロフタル酸) は、対応する出発材料メチル 5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゾエートを化合物 301-A の代わりに使用した以外は、例 10 の化合物 301-E の方法に従って合成した。メチル 5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゾエートは、化合物 5-フルオロ-2-メチル安息香酸 (CAS 番号 33184-16-6) を 301-A1 (4-フルオロ-2-メチル安息香酸) の代わりに使用した以外は、出発材料 301-A の方法に従って合成した。

40

【0169】

工程 1. 化合物 201-B の合成

MeOH (15 mL) 中の 201-A (900 mg) の溶液に、10% Pd/C (180 mg、50% 湿潤) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を H₂ (50 psi) 雰囲気下で一晩攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、201-B (3-アミノ-5-フルオロフタル酸、774 mg) を黄色の固体として得た。

50

【0170】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 6.58-6.62 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H).

工程2. 化合物201-Cの合成

Ac₂O (4 mL) 中の201-B (100 mg, 0.5 mmol) の溶液を25℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固して、化合物201-C (N-(6-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) アセトアミド、70 mg、収率63%) を黄色の固体として得た。

【0171】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87-9.92 (m, 1H), 8.27-8.35 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

10

工程3. 化合物201の合成

AcOH (6 mL) 中の化合物201-C (70 mg, 0.3 mmol) および化合物1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (CAS番号253168-94-4, 86 mg, 0.3 mmol) の溶液を70℃で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、次いで分取HPLC (NH₄HCO₃/アセトニトリル系) により精製し、次いで凍結乾燥して、化合物201 (N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド、42 mg、収率30%) を白色の固体として得た。

【0172】

20

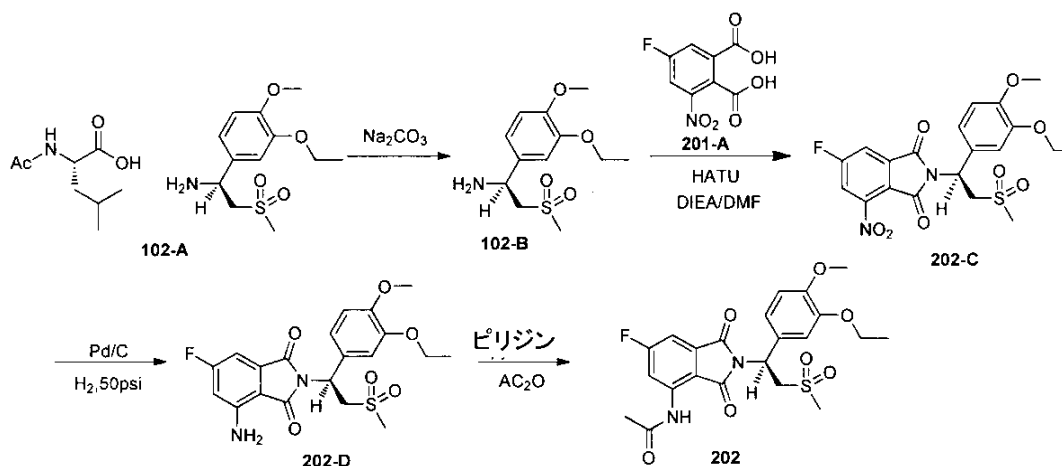
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 477 ([M-1]⁺).

例7

化合物202の合成

【0173】

【化26】



30

【0174】

工程1. 化合物102-Bの合成

H₂O (10 mL) 中の102-A ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (S)-2-アセトアミド-4-メチルペンタノエート、800 mg、1.79 mmol) の溶液に、Na₂CO₃ の飽和水溶液を加えてpH=10にし、次いで混合物をEtOAc (30 mL * 2) で抽出した。合わせたEtOAc溶液を乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、460 mg、収率94%) を黄色の固体として得た。

【0175】

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.27-1.35 (m, 3H).

工程 2. 化合物 202-C の合成

DMF (15 mL) 中の 102-B の溶液に、化合物 201-A (3-ニトロ-5-フッ素フタル酸、386 mg、1.68 mmol)、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、1.4 g、3.7 mmol) および DIEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン、760 mg、5.88 mmol) を加え、次いで混合物を 25℃で一晩攪拌した。反応混合物に、 H_2O (10 mL) を加え、次いで 15 分間攪拌し、EtOAc (100 mL) で抽出した。EtOAc 溶液をブライン (20 mL * 2) で洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、PE : EtOAc (3 : 1 ~ 1 : 1) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、202-C ((S)-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-4-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン、330 mg、収率 42%) を黄色の固体として得た。

10

【0176】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.18-4.31 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

工程 3. 化合物 202-D の合成

EtOAc (20 mL) 中の 202-C (330 mg、0.704 mmol) の混合物に、Pd/C (10%、50% H_2O 、40 mg) を加え、次いで H_2 (50 psi) 雰囲気下において 25℃で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、202-D ((S)-4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン、289 mg、収率 94%) を黄色の固体として得た。

【0177】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (s, 1H), 6.93 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.70-6.73 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 3.99-4.10 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

工程 4. 化合物 202 の合成

ピリジン (30 mL) 中の 202-D (289 mg、0.66 mmol) の溶液に、 C_2O (5 mL) を加え、混合物を 70℃に加熱し、一晩攪拌した。混合物を濃縮した。次いで、 CH_3CN (10 mL * 2) を加え、混合物をさらに 2 回濃縮して、残留物を得、これを、(PE : EtOAc = 1 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物 (200 mg) を得、これを分取 HPLC によりさらに精製して、生成物 202 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、84 mg、収率 26%) を黄色の固体として得た。

40

【0178】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 496.0 ($[\text{M}+18]^+$).

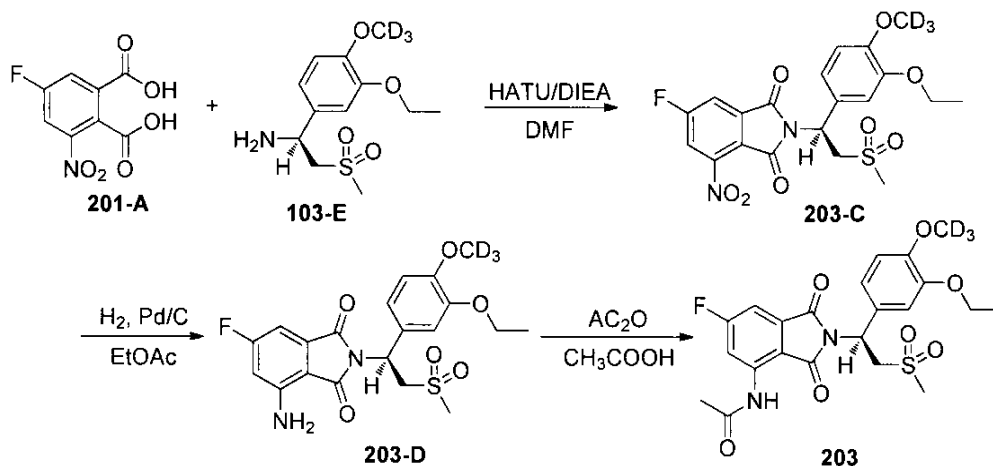
例 8

化合物 203 の合成

50

【0179】

【化27】



10

【0180】

工程1. 化合物203-Cの合成

DMF (30 mL) 中の103-E ((S)-1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) (680 mg、2.46 mmol) の混合物に、201-A (3-ニトロ-5-フッ素フタル酸、564 mg、2.46 mmol)、HATU (2.06 g、5.41 mmol) およびDIEA (1.1 g、9.61 mmol) を25℃で加え、次いで、混合物を25℃で一晩撹拌した。反応混合物にH₂O (15 mL) を加え、15分間撹拌し、次いでEtOAc (150 mL) で抽出した。有機相をブライン (50 mL * 3) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、PE:EtOAc (3:1~1:1) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、203-C ((S)-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-4-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン、605 mg、収率52%) を黄色の固体として得た。

20

【0181】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34-8.38 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 5.76-5.79 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 3H).

30

工程2. 化合物203-Dの合成

EtOAc (20 mL) 中の203-C (605 mg、1.29 mmol) の混合物に、Pd/C (10%、50% H₂O、60 mg) を加え、H₂ 雰囲気 (50 psi) 下において25℃で4時間反応させた。混合物を濾過し、濃縮して、203-D ((S)-4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン、518 mg、収率91%) を黄色の固体として得た。

【0182】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (s, 1H), 6.78-6.93 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 4H), 5.71 (dd, J = 10.48, 4.4 Hz, 1H), 4.30-4.33 (m 1H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

40

工程3. 化合物203の合成

CH₃COOH (6 mL) 中の203-D (247 mg、0.56 mmol) の溶液に、Ac₂O (3 mL) を加えた。混合物を85℃に加熱し、5時間反応させ、次いで濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を得た。ヘキサン (5 mL) を生成物に加え、混合物を2時間撹拌し、次いで濾過して、化合物203 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、123 mg、収

50

率 46%) を黄色の固体として得た。

【0183】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: 499.0 ($[\text{M}+18]^+$).

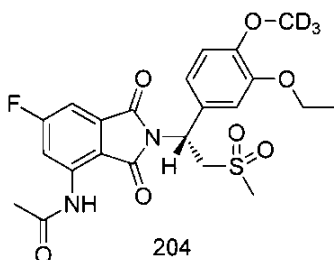
例 9

化合物 204、205、206、および 207 の合成

化合物 204、205、206 および 207 は、対応する基質を化合物 103-E に置きかえ、例 8 の化合物 203 の合成方法に従って合成した。 10

【0184】

【化 28】



20

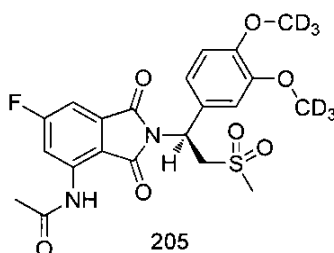
【0185】

(R)-N-(2-(1-(3-ethoxy-4- d_3 -methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)acetamide

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: 499.0 ($[\text{M}+18]^+$)

【0186】

【化 29】



30

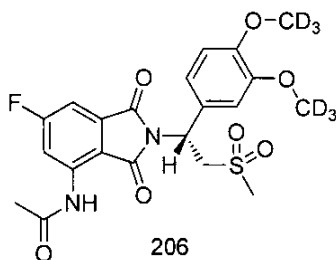
【0187】

(S)-N-(2-(1-(3,4- d_6 -methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)acetamide 40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 488.0 ($[\text{M}+18]^+$)

【0188】

【化 3 0】



【0189】

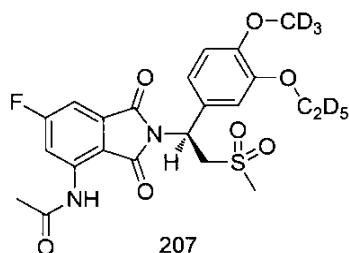
(R) - N - (2 - (1 - (3, 4 - d₆ - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 488.0 ([M+18]⁺)

【0190】

【化 3 1】



20

【0191】

(S) - N - (2 - (1 - (3 - d₅ - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

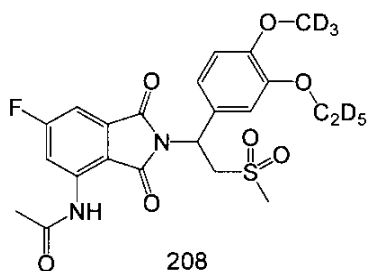
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 504.0 ([M+18]⁺)

30

化合物 208、209 および 210 は、対応する基質を化合物 103-E に置きかえ、例 8 の化合物 203 の合成方法に従って合成することができる。

【0192】

【化 3 2】



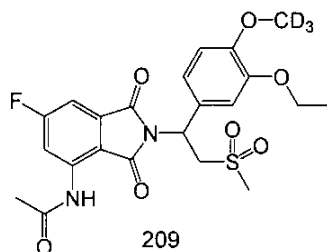
40

【0193】

N - (2 - (1 - (3 - d₅ - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

【0194】

【化 3 3】



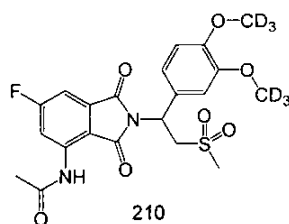
【0195】

N-(2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

10

【0196】

【化 3 4】



20

【0197】

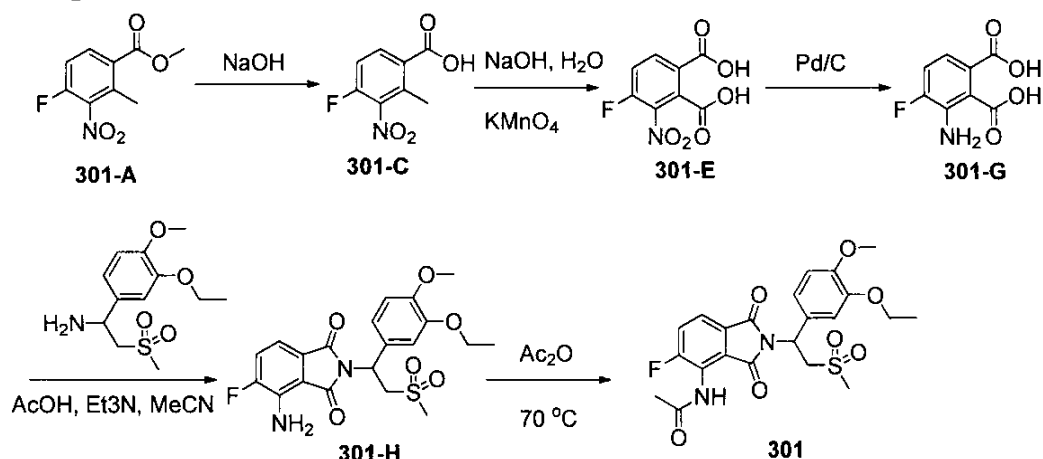
N-(2-(1-(3,4-d₆-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

例 10

化合物 301 の合成

【0198】

【化 3 5】



30

【0199】

工程 1. 化合物 301-C の合成

H₂O/MeOH (30 mL/30 mL) 中の化合物 301-A (メチル 4-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンズエート、3.0 g、14.1 mmol)、NaOH (1.6 g、42.3 mmol) の溶液を 25 °C で一晩攪拌した。次いで、混合物を pH = 5 に調節し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 301-C (4-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸、2.8 g、収率 100%) を白色の固体として得た。

【0200】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-8.11 (m, 1H), 8.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

50

工程 2. 化合物 301-E の合成

H₂O (30 mL) 中の 301-C (2.8 g、14.1 mmol)、NaOH (1.6 g、42 mmol) の溶液に、KMnO₄ (17.7 g、112 mmol) を 85℃ で 3 時間かけて少量ずつ加え、次いで混合物を 85℃ で 3 時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、ケーキを H₂O (50 mL × 3) で洗浄した。濾液を pH = 1 に調節し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、301-E (4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸、900 mg、収率 28%) を白色の固体として得た。

【0201】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12-8.17 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H).

10

工程 3. 化合物 301-G の合成

MeOH (30 mL) 中の 301-E (900 mg、3.9 mmol) の溶液に、Pd/C (180 mg、10%、50% 水) を加えた。混合物を H₂ (50 psi) 雰囲気下において 25℃ で一晩攪拌した。完了した後、混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して、301-G (3-アミノ-4-フルオロフタル酸、700 mg、粗物質) を黄色の固体として得た。

【0202】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13-7.20 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H).

工程 4. 化合物 301-H の合成

CH₃CN (20 mL) 中の 301-G (300 mg、1.5 mmol)、1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (356 mg、1.5 mmol)、AcOH (660 mg、15 mmol)、Et₃N (758 mg、7.5 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下において 80℃ で一晩攪拌した。次いで溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 2/1) により精製して、化合物 301-H (4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン、150 mg、収率 23%) を黄色の固体として得た。

20

【0203】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.44 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

工程 5. 化合物 301 の合成

Ac₂O (6 mL) 中の 301-H (100 mg、0.23 mmol) の溶液を 70℃ で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、分取 HPLC (NH₄HCO₃/アセトニトリル系) により精製し、次いで凍結乾燥して、化合物 301 (N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、37 mg、収率 34%) を白色の固体として得た。

【0204】

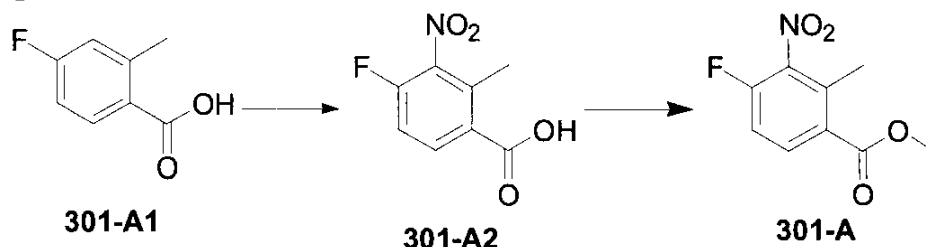
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 7.69-7.82 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 5.72-5.77 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 477 ([M-1]⁺).

40

出発材料 301-A の合成

【0205】

【化 3 6】



【0 2 0 6】

化合物 301-A1 (4-フルオロ-2-メチル安息香酸、CAS 番号 321-21-1、100 g、649 mmol) を 660 mL の発煙 HNO_3 に滴加して、温度を 10°C 未満に保持した。混合物を 1~2 時間攪拌した。混合物を氷水 (2.4 L) に注ぎ 30 分間攪拌した。得られた固体を濾過し、冷水で洗浄し、次いで 1.5 L の EtOAc に溶解した。EtOAc 相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで濾過した。 Na_2SO_4 固体を EtOAc (200 mL * 3) で洗浄した。合わせた EtOAc 相を濃縮して、粗生成物 301-A2 を得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

10

【0 2 0 7】

1.5 L のメタノール中の 301-A2 (110 g、502 mmol) の溶液に、20 mL の濃 H_2SO_4 を加えた。混合物を一晩加熱還流した。混合物を室温に冷却し、次いで約 100 mL に濃縮し、次いで 500 mL の冷水で希釈した。混合物を EtOAc (500 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、EtOAc で洗浄し、EtOAc 相を濃縮乾燥して、粗生成物を得た。粗物質を PE/EtOAc (10:1、400 mL) から再結晶化させて、大部分の主要副産物を除去し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc: 100:1) により精製して、生成物 301-A (メチル 4-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゾエート、20 g、2 工程の収率 19%) を得た。

20

【0 2 0 8】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8.08 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), , 3.85 (s, 3H), δ 2.45 (s, 3H)

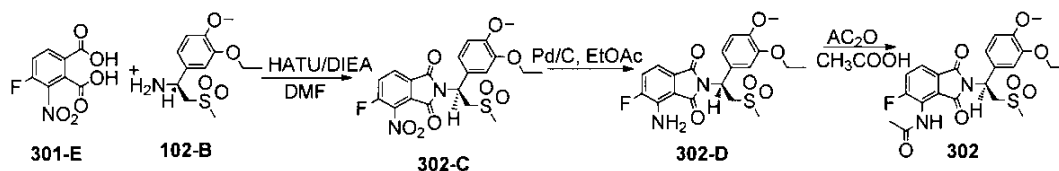
30

例 1 1

化合物 302 の合成

【0 2 0 9】

【化 3 7】



【0 2 1 0】

工程 1. 化合物 302-C の合成

DMF (60 mL) 中の 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、954 mg、3.49 mmol) の混合物に、301-E (3-ニトロ-4-フッ素フタル酸、800 mg、3.49 mmol)、HATU (CAS No. 148893-10-1、2.08 g、5.478 mmol) および DIEA (CAS No. 7087-68-5、1.58 g、12.2 mmol) を 5°C で加えた。反応混合物を 25°C で一晩攪拌した。反応混合物に、 H_2O (20 mL) を加え、15 分間攪拌し、EtOAc (100 mL) で抽出した。EtOAc 溶液をブライン (50 mL * 3) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、PE:EtOAc (2:1~1:1) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラ

40

50

フィーにより精製して、302-C ((S)-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロ-4-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン、369 mg、収率25%)を黄色の固体として得た。

【0211】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程2. 化合物302-Dの合成

EtOAc (15 mL) 中の302-C (396 mg, 0.85 mmol) の混合物に、Pd/C (50 mg, 10%, 50% H₂O) を加え、反応混合物をH₂ (50 psi) 雰囲気下において25℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、302-D ((S)-4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン、327 mg、収率88%)を黄色の固体として得た。

【0212】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37-7.43 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 5.70-5.73 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 3H).

工程3. 化合物302の合成

HOAc (4 mL) 中の302-D (132 mg, 0.302 mmol) の溶液に、Ac₂O (2 mL) を加え、混合物を85℃に加熱し、85℃で5時間反応させた。この混合物を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈した。EtOAc 溶液をNaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、化合物302 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、31 mg、収率21%)を白色の固体として得た。

【0213】

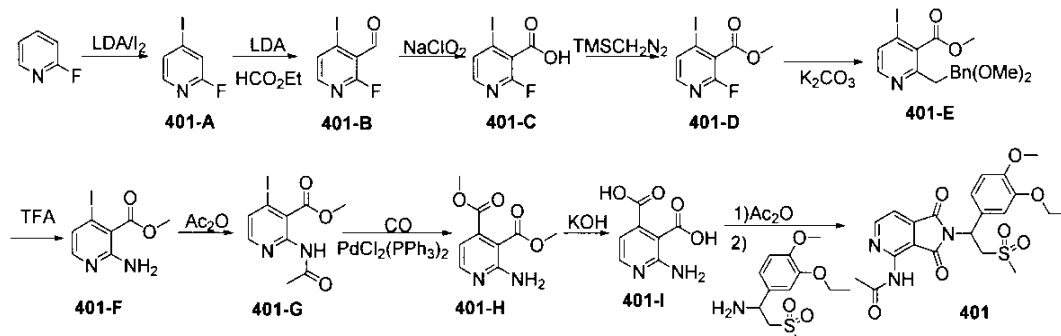
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 476.9 ([M-1]⁻).

例12

化合物401の合成

【0214】

【化38】



【0215】

工程1. 化合物401-Aの合成

LDA (リチウムジイソプロピルアミド) 溶液の調製:

10

20

30

40

50

100 mLの無水THF中のジイソプロピルアミン (35 mL、0.25 mol) の溶液に、*n*-BuLi (2.5 N、96 mL、0.24 mol) をN₂ 雰囲気下において-30℃で滴加し、温度を-30℃未満に保持した。反応溶液を-30℃で15分間、次いで0℃で30分間撹拌した。

【0216】

100 mLの無水THF中の2-フルオロピリジン (CAS No. 372-48-5、19.42 g、0.2 mol) の溶液をN₂ 雰囲気下で-70℃に冷却した。上記のLDA溶液をこの溶液に滴加し、その間、温度を-70℃未満に保持した。次いで溶液を-70℃で1時間撹拌した。反応混合物に、50 mLの無水THF中のI₂ (61 g、0.24 mol) の溶液を滴加し、次いで反応物を-75℃で1時間撹拌した。反応を飽和NH₄Clでクエンチさせ、25℃で30分間撹拌した。THFを蒸発により除去した。残留物をEtOAc (500 mL * 2) で抽出した。合わせたEtOAc溶液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮乾燥して、粗生成物401-A (2-フルオロ-4-ヨードピリジン、30 g、収率67%) を得た。

10

【0217】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.37-8.43 (m, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H).

工程2. 化合物401-Bの合成

LDA溶液の調製:

300 mLの無水THF中のジイソプロピルアミン (17 mL、96.9 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (46.5 mL、116 mmol) をN₂ 雰囲気下において-30℃で滴加し、温度を-30℃未満に保持した。次に溶液を-30℃で15分間、次いで0℃で30分間撹拌した。

20

【0218】

100 mLの無水THF中の401-A (21.6 g、96.9 mmol) の溶液を-70℃に冷却した。上記のLDA溶液をこの溶液に滴加し、その間、温度を-70℃未満に保持した。次いで、溶液を-70℃で1時間撹拌した。ギ酸エチル (10 mL、121 mmol) をこの溶液に滴加し、1時間かけて-50℃にゆっくりと温めた。反応混合物を飽和NH₄Clでクエンチさせ、25℃で30分間撹拌した。THFを蒸発により除去し、反応溶液をEtOAc (300 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を濾過し、有機相を濃縮乾燥し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc: 50:1~10:1) により精製して、生成物401-B (2-フルオロ-4-ヨードニコチンアルデヒド、13.0 g、収率53%) を得た。

30

【0219】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

工程3. 化合物401-Cの合成

アイスエーター (ice-eater) で冷却した466 mLの*t*-BuOHおよび133 mLの水中の401-B (13.3 g、53 mmol) の溶液に、2-メチル-2-ブテン (13.3 g、53 mmol)、Na₂HPO₄ (70 g、583 mmol) を加え、続いてNaClO₂ (24 g、265 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を25℃で、1.5時間撹拌し、次いで800 mLのDCMで希釈し、6 N/HClでpH=2に酸性化した。有機相を分離し、水相をDCM/MeOH (20:1、1000 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮乾燥した。残留物をDCM/PE (1:1) から結晶化して、生成物401-C (2-フルオロ-4-ヨードニコチン酸、11.5 g、収率81%) を得た。

40

【0220】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 14.26 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 3.9, 0.6 Hz, 1H).

50

工程 4. 401-D の合成

氷水で冷却した 40 mL の MeOH および Et₂O (40 mL) 中の 401-C (10.3 g、38.6 mmol) の溶液に、TMSCH₂N₂ (29 mL、57.9 mmol) を滴加した。混合物を 25 °C で一晩攪拌した。氷水を加えて、反応をクエンチさせた。溶媒を蒸発により除去し、飽和 NaHCO₃ を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥して、生成物 401-D (メチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチネート、9.6 g、収率 88%) を得た。

【0221】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). 10

工程 5. 化合物 401-E の合成

50 mL の DMSO 中の 401-D (9.6 g、34.1 mmol) および 2,4-ジメトキシベンジルアミン (7.41 g、44.3 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (11.8 g、68.2 mmol) を加えた。混合物を 25 °C で 5 時間攪拌し、次いで 500 mL の EtOAc で希釈した。混合物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc : 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、生成物 401-E (メチル 2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-4-ヨードニコチネート、10.66 g、収率 73%) を得た。 20

【0222】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

工程 6. 化合物 401-F の合成

氷水で冷却した 80 mL の DCM 中の 401-E (10.66 g、24.9 mmol) の溶液に、30 mL の TFA を加えた。混合物を 25 °C で 3 時間攪拌し、濃縮乾燥した。混合物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。固体を濾過し、氷水で洗浄し、乾燥して、生成物 401-F (メチル 2-アミノ-4-ヨードニコチネート、5.54 g、収率 80%) を得た。 30

【0223】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

工程 7. 化合物 401-G の合成

100 mL の HOAc および 50 mL の Ac₂O 中の 401-F (5.54 g、0.02 mmol) の溶液を 80 °C で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾燥し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc : 1 : 1 ~ 1 : 2) により精製して、生成物 401-G (メチル 2-アセトアミド-4-ヨードニコチネート、2.7 g、42%) を得た。

【0224】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). 40

工程 8. 化合物 401-H の合成

50 mL の MeOH 中の 401-G (3.2 g、10 mmol) の溶液に、DIEA (3.1 mL、20 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (702 mg、1 mmol) を加えた。混合物を 50 MPa の CO 雰囲気下において 100 °C で一晩攪拌した。25 °C に冷却し、濃縮乾燥し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc : 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、生成物 401-H (ジメチル 2-アミノピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.8 g、収率 86%) を得た。

【0225】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

工程 9. 化合物 401-I の合成

20 mL の 20% KOH 溶液および 20 mL の THF 中の 401-H (400 mg、1.9 mmol) の溶液を 25℃で一晩攪拌した。TMBE (50 mL) で抽出し、有機相を分離し、水相を 2N HCl で pH = 2 に酸性化した。得られた固体を濾過し、氷水で洗浄し、乾燥して、生成物 401-I (2-アミノピリジン-3, 4-ジカルボン酸、285 mg、収率 82%) を得た。

【0226】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 10

工程 10. 化合物 401 の合成

20 mL の Ac_2O 中の 401-I (500 mg、2.75 mmol) の溶液を 3 時間加熱還流した。次いで混合物を室温に冷却し、濃縮乾燥し、残留物を 20 mL の HOAc に溶解し、続いて 1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (750 mg、2.75 mmol) を加えた。反応混合物を一晩還流し、次いで 25℃に冷却し、20 mL の Ac_2O を加え、85℃でさらに 5 時間攪拌した。混合物を 25℃に冷却し、濃縮乾燥し、分取 HPLC により精製して、生成物 401 (N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-4-イル)アセトアミド、735 mg、収率 58%) を得た。

【0227】

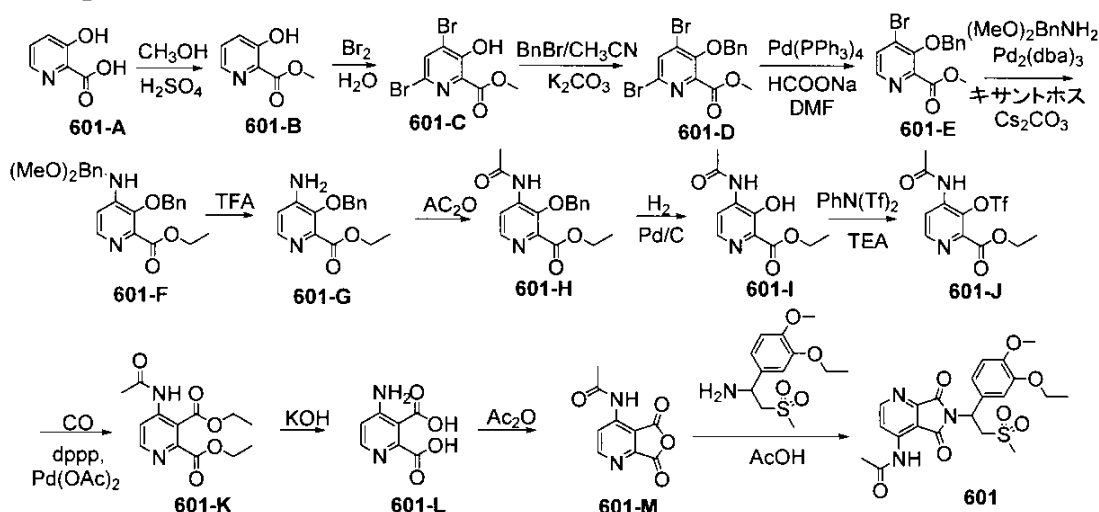
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: $[(M+1)]^+ = 461.9$.

例 13

化合物 601 の合成

【0228】

【化 39】



【0229】

工程 1. 化合物 601-B の合成

MeOH (600 mL) 中の 601-A (3-ヒドロキシピコリン酸、CAS No. 874-24-8, 60 g、430 mmol) の溶液に、濃 H_2SO_4 (60 mL) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を 80℃で一晩加熱した。固体 Na_2CO_3 で pH = 7 に調節し、混合物を濾過し、ケーキを EtOAc (500 mL) で洗浄した。濾液を濃縮

30

40

50

して、601-B（メチル3-ヒドロキシピコリネート、40 g、収率61%）を白色の固体として得た。

【0230】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 4.05 (s, 3H).

工程2. 化合物601-Cの合成

H_2O (1500 mL) 中の化合物601-B (30 g, 196 mmol) の溶液に、 Br_2 (94 g, 590 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を30℃で一晩攪拌した。次いで混合物をDCM (500 mL * 2) で抽出し、ブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物601-C（メチル4, 6-ジブロモ-3-ヒドロキシピコリネート、49 g、収率81%）を白色の固体として得た。

10

【0231】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).

工程3. 化合物601-Dの合成

CH_3CN (1 L) 中の化合物601-C (49 g, 157 mmol)、 BnBr (80.5 g, 472 mmol) および K_2CO_3 (98 g, 710 mmol) の溶液を一晩加熱還流した。混合物を25℃に冷却した。固体を濾過により除去し、濾液を蒸発させて、残留物を得、これを、PE:EtOAc = 10:1 (100 mL) により30℃で1時間粉碎することによって精製して、601-D（メチル3-（ベンジルオキシ）-4, 6-ジブロモピコリネート、43 g、収率68%）を黄色の固体として得た。

20

【0232】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

工程4. 601-Eの合成

DMF (1 L) 中の601-D (43 g, 107 mmol)、 HCOONa (8.7 g, 128 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.2 g, 5.35 mmol) を加えた。混合物を80℃で一晩攪拌した。 H_2O (5 L) を加え、混合物をEtOAc (1 L * 2) で抽出した。合わせたEtOAc溶液をブライン (1 L * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc = 10:1で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物601-E（メチル3-（ベンジルオキシ）-4-ブロモピコリネート、14.8 g、43%）を黄色の固体として得た。

30

【0233】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dd, $J = 4.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 4.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

工程5. 化合物601-Fの合成

トルエン (350 mL) 中の601-E (14.7 g, 45.63 mmol)、2, 4-ジメトキシ-ベンジルアミン (9.92 g, 59.32 mmol)、キサントホス (1.58 g, 2.74 mmol)、 Cs_2CO_3 (22.3 g, 68.5 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.84 g, 0.913 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。次いで混合物を100℃で2日間加熱した。反応溶液を濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物601-F（エチル3-（ベンジルオキシ）-4-（（2, 4-ジメトキシベンジル）アミノ）ピコリネート、8.4 g、58%）を橙色の油状物として得た。

40

【0234】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.40-6.45 (m, 2H), 5.26-5.31 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程6. 化合物601-Gの合成

50

DCM (ジクロロメタン、60 mL) および TFA (トリフルオロ酢酸、30 mL) 中の 601-F (7.33 g、17.4 mmol) の溶液を、30℃で4時間攪拌した。H₂O (50 mL) を加え、DCM (50 mL * 2) で抽出した。合わせた DCM 溶液を乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-G (エチル 4-アミノ-3-(ベンジルオキシ)ピコリネート、4.0 g、85%) を褐色の油状物として得た。

【0235】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 5H), 6.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

工程 7. 化合物 601-H の合成

Ac₂O (40 mL) 中の 601-G (4.0 g、15.5 mmol) の溶液を 100℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-H (エチル 4-アセトアミド-3-(ベンジルオキシ)ピコリネート、3.17 g、69%) を黄色の油状物として得た。

【0236】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.438 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 8. 化合物 601-I の合成

20

MeOH (30 mL) および EtOAc (30 mL) 中の 601-H (3.17 g、0.01 mmol) の混合物に、Pd/C (10%、50% H₂O、0.32 g) を加えた。次いで、混合物を H₂ (50 psi) 雰囲気下において 30℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物 601-I (エチル 4-アセトアミド-3-ヒドロキシピコリネート、1.67 g、74%) を褐色の固体として得た。

【0237】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 9. 化合物 601-J の合成

30

DMF (30 mL) 中の化合物 601-I (1.53 g、6.8 mmol) の混合物に、Et₃N (1.44 g、14.28 mmol) および N, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン (3.83 g、10.7 mmol) を加え、混合物を 25℃で3時間攪拌した。水 (500 mL) を加え、混合物を EtOAc (200 mL * 2) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液をブライン (200 mL * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (2:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-J (エチル 4-アセトアミド-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピコリネート、2.0 g、83%) を無色の油状物として得た。

【0238】

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.61 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 10. 化合物 601-K の合成

DMSO (1.84 mL) および EtOH (50 mL) 中の化合物 601-J (1.85 g、5.2 mmol)、Pd(OAc)₂ (233 mg、1.04 mmol)、DPPP (1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、429 mg、1.04 mmol) および Et₃N (1.16 g、11.5 mmol) の混合物を 70℃で一晩加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-K (ジエチル 4-アセトアミドピリジン-2, 3-ジカルボキシレート、1.0 g、69%) を

50

無色の油状物として得た。

【0239】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.50 (s, 1H), 8.56-8.66 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.35-1.44 (m, 6H).

工程11. 化合物601-Lの合成

KOH (20%, 50 mL、水溶液) および THF (50 mL) 中の601-K (1.0 g、3.6 mmol) の混合物を25℃で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をMeOH (100 mL) で希釈し、50℃で1時間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮して、生成物601-L (4-アミノピリジン-2, 3-ジカルボン酸、0.9 g、粗物質) を白色の固体として得た。

【0240】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52-9.26 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

工程12. 化合物601-Mの合成

Ac_2O (30 mL) 中の化合物601-L (0.9 g) の混合物を80℃で一晩加熱した。次いで溶媒を除去して、生成物601-M (N-(5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) アセトアミド、0.6 g) を褐色の油状物として得た。

【0241】

工程13. 化合物601の合成

AcOH (20 mL) 中の化合物601-M (0.6 g) および [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル) エタンアミン] (0.8 g、2.9 mmol) の混合物を120℃で3時間加熱した。溶媒を除去して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、標的生成物601 (N-(6-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル) エチル)-5, 7-ジオキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) アセトアミド、71 mg、3工程の収率4%) を得た。

【0242】

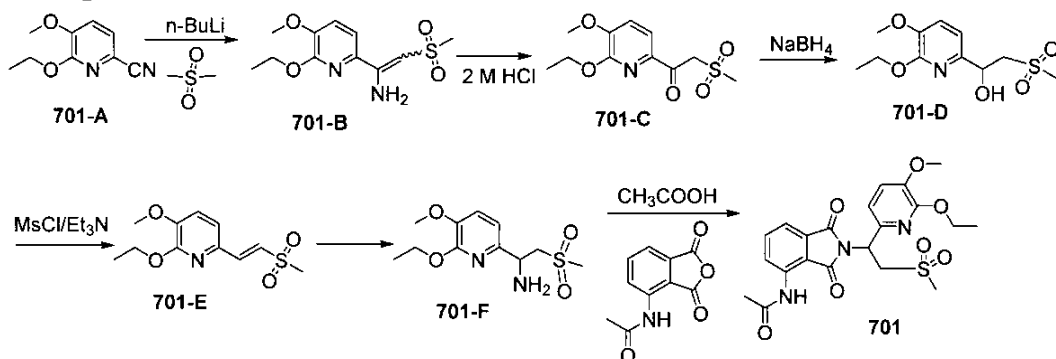
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.17-4.33 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS $[(M+1)]^+ = 462.0$.

例14

化合物701の合成

【0243】

【化40】



【0244】

工程1. 化合物701-Bの合成

氷水で0℃に冷却した150 mLの無水THF中のDMSO (3.79 g、40.3 mmol)

10

20

30

40

50

mol) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、16.1 mL、40.3 mmol) を N_2 雰囲気下でゆっくりと滴加した。次いで反応混合物を氷水浴において2時間攪拌した。30 mL の無水 THF 中の 701-A (6-エトキシ-5-メトキシピコリノニトリル、2.87 g、16.1 mmol) の溶液を、この溶液に滴加した。次いで、混合物を氷水浴において0℃で2時間攪拌した。混合物を氷水でクエンチさせ、THFを蒸発により除去した。混合物を EtOAc (500 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾燥し、PE/EtOAc (2:1) から結晶化して、生成物 701-B (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エテンアミン、3.5 g、収率80%)を得た。

【0245】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程2：化合物701-Cの合成

氷水で冷却した100 mL の THF 中の 701-B (4.2 g、15.4 mmol) の溶液に、2 N HCl (50 mL) を加えた。混合物を25℃で一晩攪拌した。THFを蒸発させ、混合物を飽和 NaHCO_3 で塩基性化し、次いで EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾燥して、生成物 701-C (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エテノン、4.0 g、収率95%)を得た。

【0246】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程3. 701-Dの合成

氷水で冷却した100 mL の MeOH 中の 701-C (4.0 g、14.6 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (1.11 g、29.3 mmol) を少量ずつ加え、25℃で2時間攪拌した。次いで混合物を2 N HCl (20 mL) でクエンチさせ、30分間攪拌し、濃縮乾燥し、飽和 NaHCO_3 で塩基性化し、次いで DCM/MeOH (20:1、400 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物 701-D (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタノール、4.0 g、収率100%)を得、これを次の工程に直接使用した。

【0247】**工程4. 化合物701-Eの合成**

氷水で冷却した100 mL の DCM 中の 701-D (4.0 g、14.53 mmol) の溶液に、 Et_3N (4.0 mL、29.0 mmol) を加え、続いて MsCl (1.7 mL、21.8 mmol) を滴加した。混合物を25℃で一晩攪拌し、次いで氷水でクエンチさせ、30分間攪拌し、次いで DCM で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾燥し、PE/EtOAc (1:1) から結晶化して、生成物 701-E (2-エトキシ-3-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、1.8 g、収率48%)を得た。

【0248】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程5. 化合物701-Fの合成

5 mL の水の中の B(OH)_3 (70 mg、0.81 mmol) の溶液を50℃に加熱し、15分間攪拌した。701-E (140 mg、0.54 mmol) を加え、30分間攪拌し、次いで20 mL の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を加えた。混合物を密閉管の中で、80℃で3日間攪拌した。次いで混合物を25℃に冷却し、濃縮乾燥し、飽和 NaHCO_3 で塩基性化

し、30分間攪拌し、次いでDCM/MeOH(50mL*3)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物701-F(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタ

【0249】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程6. 化合物701の合成

20mLのHOAc中の701-F(110mg、0.4mmol)の溶液に、(N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、CAS番号6296-53-3、82mg、0.4mmol)を加えた。混合物を一晩加熱還流し、次いで25℃に冷却し、濃縮乾燥し、分取HPLCにより精製して、生成物701(N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、123mg、2工程の収率49%)を得た。

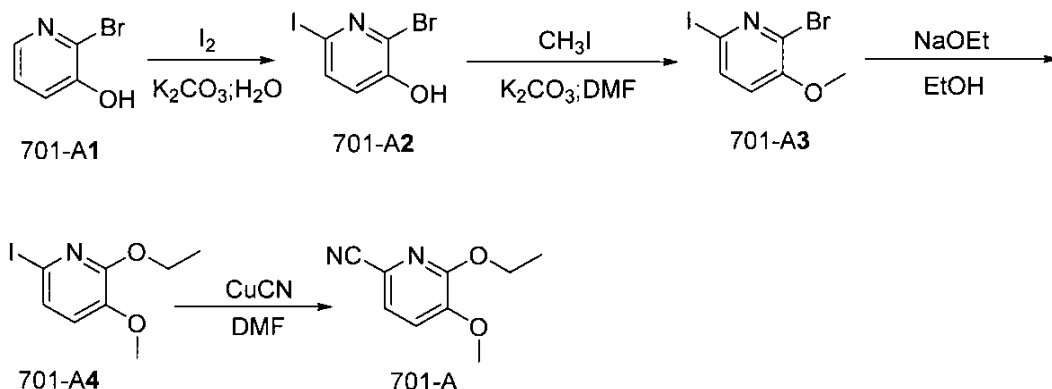
【0250】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (dd, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 462.0.

出発材料701-Aの合成:

【0251】

【化41】



【0252】

化合物701-A2の合成:

H₂O(600mL)中の701-A1(2-ブロモ-ピリジン-3-オール、CAS番号6602-32-0、60g、0.35mol)の溶液に、K₂CO₃(96.7g、0.7mol)、I₂(90.7g、0.357mol)を加えた。反応混合物を15℃で一晩攪拌した。混合物を3N HClでpH5に調節した。得られた固体を濾過により収集し、水(200mL*3)で洗浄し、乾燥して、701-A2(2-ブロモ-6-ヨードピリジン-3-オール、101g、収率97%)を黄色の固体として得た。

【0253】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

化合物701-A3の合成:

200mLのDMF中の701-A2(2-ブロモ-6-ヨードピリジン-3-オール、101g、0.337mol)の溶液にK₂CO₃(70g、0.506mol)を加え、混合物を30分間攪拌した。CH₃I(57.4g、0.404mol)を加え、次

いで混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を2 LのH₂Oに注ぎ、1時間攪拌し、濾過し、水(500 mL * 2)で洗浄し、固体を収集し、それをPE:EtOAc = 2:1(300 mL)により15℃で1時間スラリー化して、生成物701-A3(2-ブロモ-6-ヨード-3-メトキシピリジン、74 g、収率70%)を褐色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

化合物701-A4の合成:

EtOH(1.5 L)の溶液に27.6 gのNaを加え、次いで混合物を、固体が消滅するまで15℃で攪拌した。化合物701-A3(2-ブロモ-6-ヨード-3-メトキシピリジン、37.7 g、0.12 mol)を加え、混合物を100℃で一晩加熱した。溶媒を除去した。残留物をEtOAc(1 L)で希釈し、溶液を水(1 L * 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾燥して、生成物701-A4(2-エトキシ-6-ヨード-3-メトキシピリジン、31.6 g、収率94%)を褐色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物701-Aの合成

300 mLのDMF中の701-A4[2-エトキシ-6-ヨード-3-メトキシピリジン](31.6 g、0.113 mol)の溶液に、CuCN(12.2 g、0.136 mol)を加えた。混合物を150℃で2時間加熱し、次いで水(1 L)で希釈し、EtOAc(500 mL * 2)で抽出した。有機相をブライン(500 mL * 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固して、701-A(6-エトキシ-5-メトキシピコリノニトリル、20 g、収率99%)を黄色の固体として得た。

【0254】

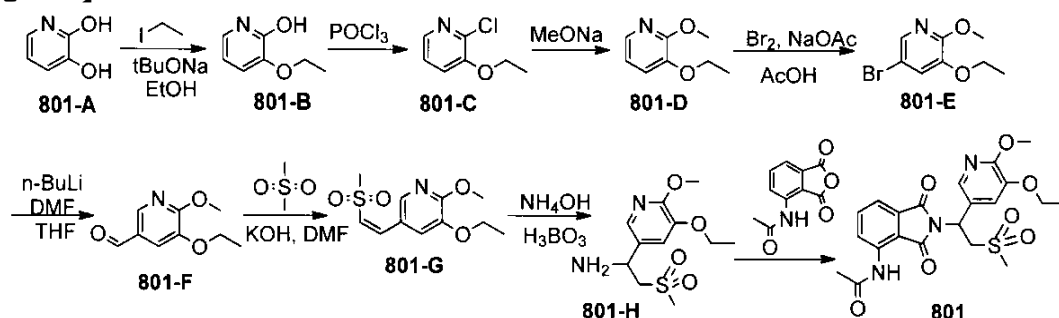
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

例15

化合物801の合成

【0255】

【化42】



【0256】

工程1. 化合物801-Bの合成

EtOH(200 mL)中の化合物801-A(ピリジン-2,3-ジオール、CAS番号16867-04-2、24 g、216 mmol)およびNaOBu^t(20.75 g、216 mmol)の溶液に、ヨードエタン(37 g、237.6 mmol)を加えた。混合物を85℃で一晩攪拌した。溶媒を蒸発により除去した。残留物を、DCM:MeOH(50:1)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物801-B(3-エトキシピリジン-2-オール、12.2 g、40%)を褐色の固体として得た。

【0257】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (t, J

10

20

30

40

50

= 6.8 Hz, 3H).

工程 2. 化合物 801-C の合成

POCl₃ (160 mL) 中の化合物 801-B (12.2 g、87.7 mmol) の溶液を 80 °C で一晩撹拌した。溶媒を蒸発により除去した。残留物を水 (200 mL) で希釈し、混合物を NaHCO₃ で pH = 8 に調節し、次いで DCM (200 mL * 2) で抽出した。合わせた有機溶液を NaSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗物質を得、これを、PE : EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 801-C (2-クロロ-3-エトキシピリジン、12.1 g、87%) を黄色の油状物として得た。

【0258】

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 3. 化合物 801-D の合成

Na (13.1 g、571 mmol) を MeOH (250 mL) に注意深く加え、Na が消滅するまで 30 °C で撹拌した。次いで化合物 801-C (9.0 g、57.14 mmol) を混合物に加え、混合物を 2 日間加熱還流した。溶媒を除去した。残留物を DCM (300 mL) で希釈し、水 (200 mL * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、組成物 801-D (3-エトキシ-2-メトキシピリジン、7.2 g、収率 83%) を黄色の油状物として得た。

【0259】

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 5H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 4. 化合物 801-E の合成

AcOH (120 mL) 中の化合物 801-D (7.2 g、47 mmol) および NaOAc (4.6 g、56.4 mmol) の溶液に、AcOH (20 mL) 中の Br₂ (9.0 g、56.4 mmol) を 10 °C でゆっくりと加えた。混合物を 30 °C で一晩撹拌した。反応混合物を氷 (300 g) に注ぎ、MTBE (メチル tert-ブチルエーテル、100 mL * 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc (20 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 801-E (5-ブロモ-3-エトキシ-2-メトキシピリジン、8.4 g、77%) を黄色の油状物として得た。

30

【0260】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.44-1.51 (m, 3H).

工程 5. 化合物 801-F の合成

THF (150 mL) 中の 801-E (8.4 g、36.2 mmol) の溶液に、n-BuLi (17.4 mL、2.5 M) を -70 °C でゆっくりと加えた。混合物を -70 °C で 1.5 時間撹拌した。DMF (7 mL、90.5 mmol) を反応混合物に加え、-70 °C で 0.5 時間撹拌した。混合物を NH₄Cl (100 mL) でクエンチさせ、EtOAc (100 mL * 2) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、NaSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 801-F (5-エトキシ-6-メトキシニコチンアルデヒド、6.5 g) を赤色の固体として得た。

40

【0261】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.41-1.47 (m, 3H).

工程 6. 化合物 801-G の合成

DMF (400 mL) 中のジメチルスルホン (30.8 g、328 mmol)、KOH (1.84 g、32.8 mmol) の溶液に、DMF (100 mL) 中の 801-F (5.94 g、32.8 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を 30 °C で 3 時間撹拌した。

50

混合物を NH_4Cl (500 mL) でクエンチさせ、 EtOAc (500 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (500 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、 $\text{PE}:\text{EtOAc}$ (2:1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 801-G (3-エトキシ-2-メトキシ-5-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、0.71 g、8.5%) を褐色の固体として得た。

【0262】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

10

工程 7. 化合物 801-H の合成

H_2O (6 mL) 中の H_3BO_3 (0.368 g、5.95 mmol) の溶液を 50°C で 15 分間撹拌した。化合物 801-G (1.1 g、4.3 mmol) を加え、 50°C で 15 分間撹拌した。次いで NH_4OH (60 mL) を加え、反応混合物を密閉管の中で、 80°C で 3 日間撹拌した。混合物を DCM (50 mL * 3) で抽出し、合わせた有機相を 2N HCl (50 mL * 2) で抽出した。水相を NaOH で $\text{pH} = 10$ に調節し、 DCM (100 mL * 2) で抽出した。合わせた DCM 溶液を乾燥し、濃縮して、生成物 801-H (1-(5-エトキシ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、0.71 g、66%) を得た。

【0263】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.09-3.40 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

20

工程 8. 化合物 801 の合成

HOAc (5 mL) 中の化合物 (N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、112 mg、0.55 mmol) および 801-H (150 mg、0.55 mmol) の混合物を 110°C で一晩加熱した。減圧下で濃縮乾燥し、残留物を分取 HPLC により精製して、801 (N-(2-(1-(5-エトキシ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、66 mg、26%) を白色の固体として得た。

30

【0264】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+1)]^+ = 462.0$.

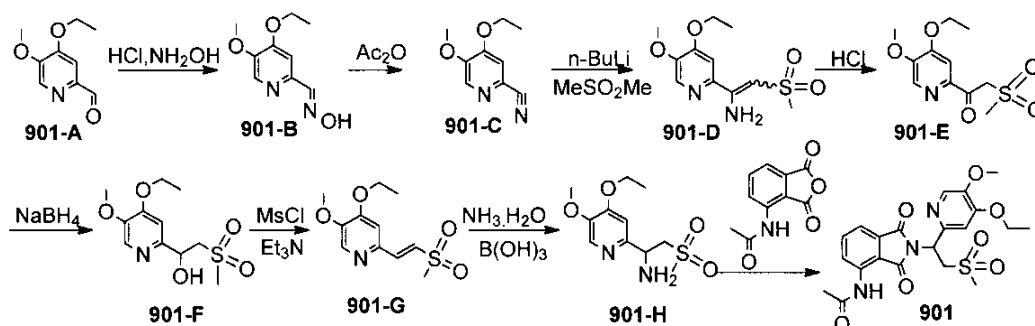
例 16

化合物 901 の合成

【0265】

【化 43】

40



【0266】

50

工程 1. 化合物 901-B の合成

150 mL の MeOH 中の 901-A (4-エトキシ-5-メトキシピコリンアルデヒド、8.4 g、46.36 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.87 g、55.63 mmol) および NaOAc (4.56 g、55.63 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間還流した。25℃に冷却し、濃縮乾燥し、次いで 30 mL の冷水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 溶液を水およびブラインで洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、生成物 901-B (4-エトキシ-5-メトキシピコリンアルデヒドオキシム、8.0 g、収率 88%) を得た。

【0267】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

10

工程 2. 化合物 901-C の合成

60 mL の Ac₂O 中の 901-B (8.0 g、40.8 mmol) の溶液をマイクロ波反応器の密閉管中で、170℃で 30 分間攪拌し、次いで 25℃に冷却し、濃縮乾燥し、PE/EtOAc (1:1) に沈殿させて、所望の生成物 901-C (4-エトキシ-5-メトキシピコリノニトリル、3.6 g、収率 40%) を得た。

【0268】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

20

工程 3. 化合物 901-D の合成

200 mL の無水 THF 中のジメチルスルホン (4.7 g、50 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下において 0℃に冷却し、これに、n-BuLi (20 mL、50 mmol) をゆっくりと滴加した。次いで混合物を氷水浴において 2 時間攪拌した。50 mL の無水 THF 中の 901-C (3.56 g、20 mmol) の溶液を、氷水浴中のこの溶液に滴加した。混合物を氷水浴において 2 時間攪拌し、次いで氷冷水でクエンチさせた。THF を蒸発させ、次いで混合物を EtOAc (500 mL * 3) で抽出し、合わせた EtOAc 溶液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物 901-D (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エテンアミン、5.5 g) を得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。

30

【0269】

工程 4. 化合物 901-E の合成

氷水で冷却した 140 mL の THF 中の 901-D (5.0 g、18.4 mmol) の溶液に、2N HCl (60 mL) を加えた。混合物を 25℃で一晩攪拌した。THF を蒸発させ、残留物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。混合物を EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濃縮乾燥して、生成物 901-E (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エテノン、6.5 g) を得た。

【0270】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

40

工程 5. 化合物 901-F の合成

氷水で冷却した 100 mL の MeOH 中の 901-E (6.5 g、粗物質、23.8 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.8 g、47.6 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を 25℃で 2 時間攪拌し、次いで 2N HCl (30 mL) でクエンチさせ、30 分間攪拌した。混合物を濃縮乾燥し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、DCM/MeOH (20:1、400 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物 901-F (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタノール、5.5 g) を得た。

【0271】

50

工程 6. 化合物 901-G の合成

氷水で冷却した 100 mL の DCM 中の 901-F (5.5 g、20 mmol) の溶液に、Et₃N (5.6 mL、40 mmol) を加え、続いて MsCl (2.3 mL、30 mmol) を滴加した。混合物を 25 °C で一晩攪拌し、次いで氷水でクエンチさせ、30 分間攪拌した。DCM (100 mL * 2) で抽出し、合わせた有機相を水およびブラインで洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥した。濃縮乾燥し、PE/EtOAc (1:1) から結晶化させて、生成物 901-G (4-エトキシ-5-メトキシ-2-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、4.0 g、4 工程の収率 34%) を得た。

【0272】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.39-7.59 (m, 3H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H). 10

工程 7. 化合物 901-H の合成

5 mL の水の中の B(OH)₃ (93 mg、1.5 mmol) の溶液を 50 °C で 15 分間加熱した。901-G (515 mg、2.0 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いで 30 mL の NH₃・H₂O を加えた。混合物を密閉管の中で、80 °C で 3 日間攪拌した。25 °C に冷却し、濃縮乾燥し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、25 °C で 30 分間攪拌した。混合物を DCM/MeOH (50 mL * 3) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物 901-H (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタナミン、470 mg、収率 86%) を得た。 20

【0273】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 8. 化合物 901 の合成

20 mL の HOAc 中の 901-H (220 mg、0.8 mmol) の溶液に、(N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド (164 mg、0.8 mmol) を加え、次いで混合物を一晩還流した。次いで混合物を 25 °C に冷却し、濃縮乾燥し、分取 HPLC により精製して、生成物 901 (N-(2-(1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、100 mg、収率 27%) を得た。 30

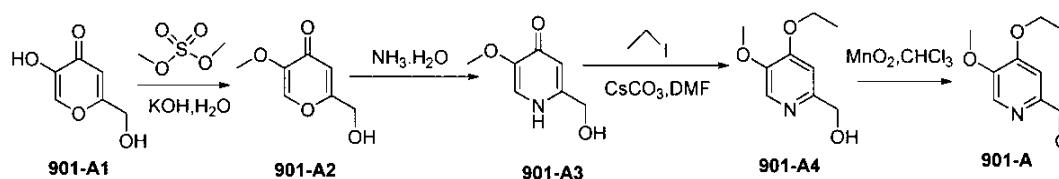
【0274】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 14.8, 3.6 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 461.9.

出発材料 901-A の合成

【0275】

【化 44】



【0276】

化合物 901-A2 の合成

300 mL の H₂O および KOH (30 g) 中の 901-A1 (5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オン、CAS 番号 501-30-4、60 g 50

、422 mmol) の溶液を10℃に冷却した。硫酸ジメチルエステル (53.2 g、422 mmol) を10℃で滴加した。混合物を10℃で1時間攪拌し、次いで濾過し、固体を収集し、アセトン (840 mL) で洗浄し、乾燥して、生成物901A-2 (2-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシ-4H-ピラン-4-オン、17.5 g、収率26.6%) を黄色の固体として得た。

【0277】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

化合物901-A3の合成

密閉管に、901-A2 (2-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシ-4H-ピラン-4-オン、32 g、205 mmol) およびNH₄OH (160 mL) を加えた。管を密閉し、90℃で3時間加熱した。混合物を濃縮し、次いでMeOH (200 mL) および活性炭 (15 g) を加えた。混合物を0.5時間加熱還流した。混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮乾固して、生成物901-A3 (2-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシピリジン-4 (1H)-オン、27.8 g、収率87%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)

化合物901-A4の合成

DMF (280 mL) 中の901-A3 (2-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシピリジン-4 (1H)-オン、27.8 g、179 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (64.2 g、197 mmol) を加えた。混合物を85℃に加熱し、次いでヨードエタン (29.3 g、188 mmol) を加えた。混合物を85℃で2時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水 (300 mL) で希釈し、DCM:MeOH=10:1 (300 mL * 4) で抽出し、有機相を乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、EtOAcで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物901-A4 ((4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)メタノール、17.5 g、収率53%) を黄色の固体として得た。

【0278】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物901-Aの合成

CHCl₃ (400 mL) 中の901-A4 ((4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)メタノール、10 g、54.6 mmol) の溶液に、MnO₂ (47 g、546 mmol) を加えた。混合物を65℃に加熱し、2時間反応させた。混合物を濾過し、濃縮して、生成物901-A (4-エトキシ-5-メトキシピコリンアルデヒド、9 g、収率91%) を灰色の固体として得た。

【0279】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

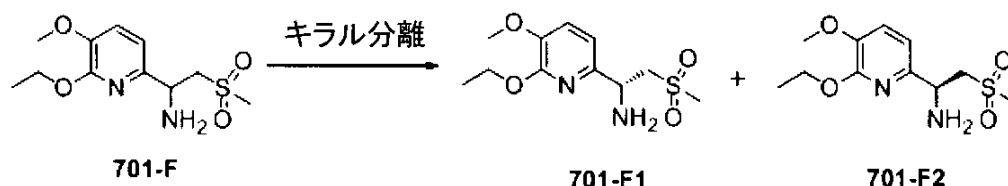
例17

化合物702および703の合成

中間体化合物701-F1および701-F2の合成

【0280】

【化45】



【0281】

化合物701-F (6.6 g、24 mmol) をキラル分離して、生成物701-F1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、2.5 g、ee: 98.42%) および701-F2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、1.7 g、ee: 98.29%) を得た。

【0282】

分離方法:

カラム: chiralpak IA 5 μ m、4.6 * 250 mm

移動相: ヘキサン (Hex): EtOH: DEA = 70:30:0.2

流速 (F): 1.0 mL/分

波長 (W): 230 nm

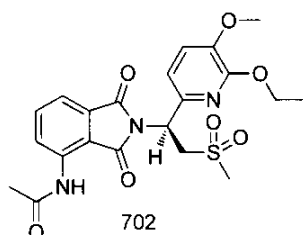
温度 (T): 30 °C

化合物702の合成

化合物702は、中間体化合物701-F2を化合物701-Fの代わりに使用した以外は、例14の化合物701の方法に従って合成した。

【0283】

【化46】



【0284】

((S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

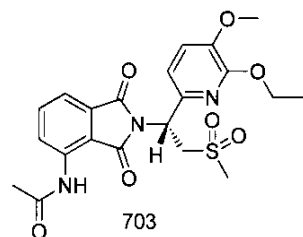
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 462.2 ([M+1]⁺).

化合物703の合成

化合物703は、中間体化合物701-F1を化合物701-Fの代わりに使用した以外は、例14の化合物701の方法に従って合成した。

【0285】

【化47】



【0286】

((R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t,

J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 462.1 ([M+1]⁺).

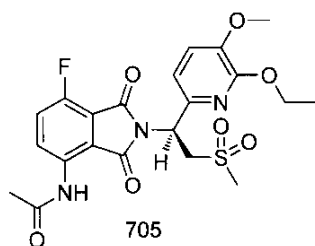
例 18

化合物 704、705 および 706 の合成

化合物 705 および 706 は、中間体化合物 701-F2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) または 701-F1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を化合物 701-F の代わりにそれぞれ使用した以外、ならびに中間体化合物 101-E (N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を化合物 N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 14 の化合物 701 の方法に従って合成した。

【0287】

【化 48】



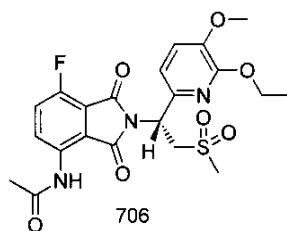
【0288】

((S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H), 4.12-4.36 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 480.2

【0289】

【化 49】



【0290】

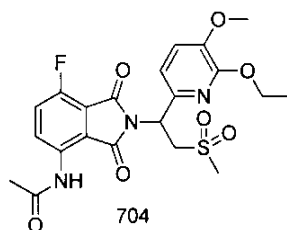
((R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12-4.35 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 480.0

化合物 704 は、中間体化合物 101-E を化合物 N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 14 の化合物 701 の方法に従って合成することができる。

【0291】

【化 5 0】



【0 2 9 2】

N- (2- (1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -7-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド

10

例 1 9

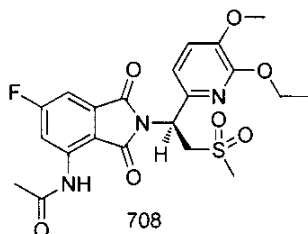
化合物 707、708 および 709 の合成

化合物 708 および 709 は、中間体化合物 701-F2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル) エタンアミン) または 701-F1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル) エタンアミン) を化合物 701-F の代わりにそれぞれ使用した以外、ならびに中間体化合物 201-C (N-(6-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) アセトアミド) を化合物 N-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) アセトアミドの代わりに使用した

20

【0 2 9 3】

【化 5 1】



30

【0 2 9 4】

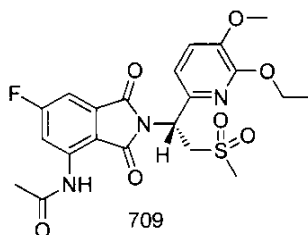
((S)-N-(2- (1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.13-4.36 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 479.9 ([M+1]⁺).

【0 2 9 5】

【化 5 2】

40



【0 2 9 6】

((R)-N-(2- (1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド

50

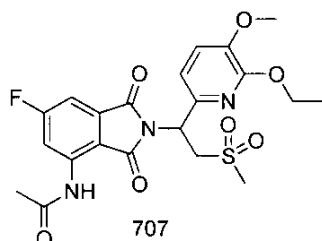
イル) アセトアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: 480.2 ($[\text{M}+1]^+$).

化合物 707 は、中間体化合物 201-C (N-(6-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) アセトアミド) を化合物 N-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 14 の化合物 701 の方法に従って合成することができる。

【0297】

【化53】



【0298】

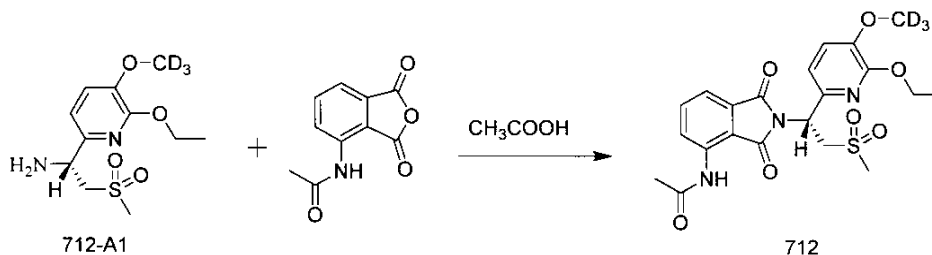
N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド

例 20

化合物 712 の合成

【0299】

【化54】



【0300】

AcOH (5 mL) 中の N-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) アセトアミド (117 mg, 0.568 mmol) の溶液に、化合物 712-A1 (150 mg, 0.54 mmol) を加え、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応溶液をロータリーエバポレータにより濃縮乾固し、分取 HPLC により精製し、凍結乾燥して、化合物 712 ((R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド、185 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.478 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$). 465.0. ee% = 100%.

中間体化合物 712-A の合成

【0301】

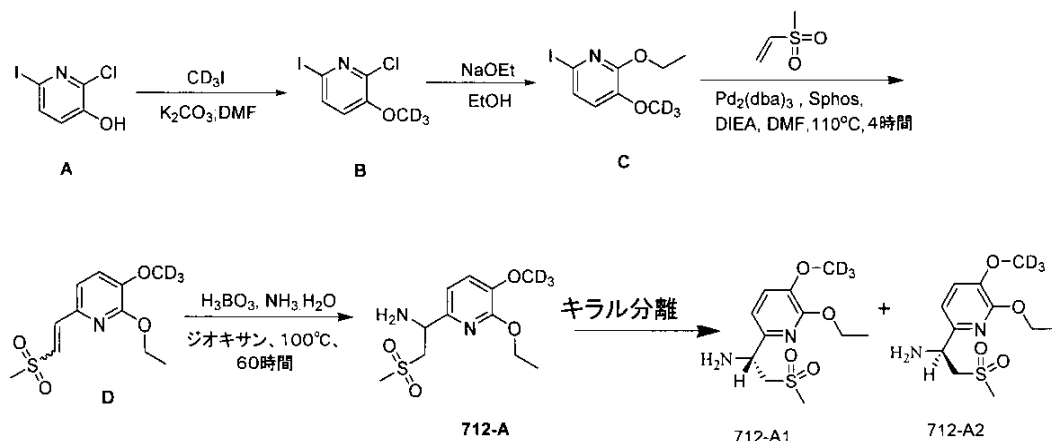
10

20

30

40

【化 5 5】



10

【0302】

工程 1. 化合物 B の合成

14 mL の DMF 中の A (2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-オール、CAS 番号 185220-68-2、5 g、19.6 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (4.06 g、29.4 mmol) を加えた。混合物を 30 分間攪拌した。 CD_3I (3.41 g、23.5 mmol) を加えた。混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、100 mL の水に注ぎ、0.5 時間攪拌し、濾過し、水 (200 mL × 2) で洗浄し、固体を

20

【0303】

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

工程 2. 化合物 C の合成

$NaOEt$ (8.53 g、125.3 mmol) を無水 $EtOH$ (100 mL) に 10°C で少量ずつゆっくりと加えた。内部温度は、添加が完了したときに 35°C に上昇していた。次いで B (2-クロロ-6-ヨード-3- d_3 -メトキシピリジン、4.87 g、17.9 mmol) を加え、混合物を 100°C に加熱し、2 時間攪拌した。冷却し、溶媒を

30

除去した。残留物を $EtOAc$ (100 mL) および水 (100 mL) で希釈し、次いで攪拌し、層別化した。有機相を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥して、化合物 C (2-エトキシ-6-ヨード-3- d_3 -メトキシピリジン、4.86 g、収率 96%) を褐色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.30 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 3H).

工程 3. 化合物 D の合成

DMF (50 mL、 N_2 を 0.5 時間バブリングさせた) 中の C (2-エトキシ-6-ヨード-3- d_3 -メトキシピリジン、4.86 g、17.2 mmol) の溶液に、DIEA (3.33 g、25.8 mmol)、メタンスルホニルエテン (2.19 g、20.6 mmol)、S-Phos (2-ジシクロヘキシルホスフィン-2', 6'-ジメトキシ-ビフェニル、1.09 g、2.58 mmol) および $Pd_2(dba)_3$ (1.06 g、1.5 mmol) を加えた。混合物を N_2 で 4 回パージし、 N_2 保護下において 110°C で 4 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、濾過し、濾液をロータリーエバポレータにより濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : $EtOAc = 4 : 1 \sim 1 : 1$) により精製して、D (2-エトキシ-3- d_3 -メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、3.6 g、80%) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0304】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.43-7.31 (m, 4H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程 4. 化合物 712-A の合成

B(OH) $_3$ (2.49 g, 40.3 mmol)、ジオキサン (40 mL)、D(2-エトキシ-3- d_3 -メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、7.0 g, 26.9 mmol) および $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mL) を、密閉管に加え、混合物を 100°C で 60 時間攪拌した。密閉管を冷却し、空気を抜き、開放した。反応溶液を 50 mL に濃縮し、次いで沈殿した固体を濾過し、 H_2O で洗浄した。濾過をロータリーエバポレータにより濃縮乾固して、粗物質を得、これを PE/EtOAc (3:1, 40 mL) でスラリー化して、712-A (1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、5.3 g、収率 71%) を白色の固体として得た。

【0305】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

工程 5. キラル分離

712-A (1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) をキラル分取 HPLC により精製して、712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) および 712-A2 ((S)-1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を得た。

【0306】

キラル分離の条件：カラム：CHIRALPAK IA、粒径：5 μm ；波長：230 nm；移動相：ヘキサン/EtOH/(0.2% TEA) = 70/30 [V/V (0.2% TEA)]；温度：30°C。

【0307】

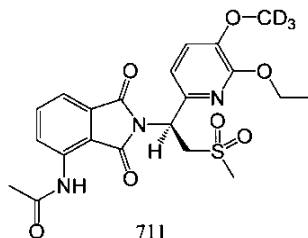
例 21

化合物 710 および 711 の合成

化合物 711 は、対応する基質 712-A2 を化合物 712-A1 の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

【0308】

【化 56】



【0309】

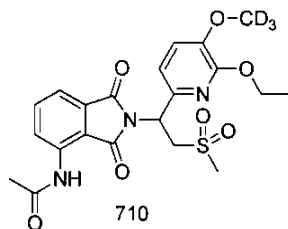
((S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$). = 465.0. ee% = 98.3%

化合物 710 は、対応する基質 712-A を化合物 712-A1 の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成することができる。

【0310】

【化 57】



10

【0311】

N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

例 22

化合物 716、718 および 719 の合成

化合物 719 は、対応する基質 101-E (N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

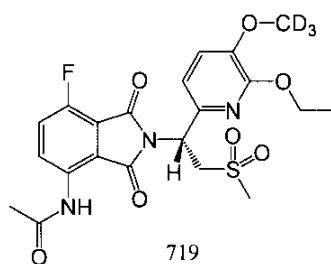
20

【0312】

化合物 718 は、対応する基質 101-E を N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質 712-A2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

【0313】

【化 58】



30

【0314】

(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

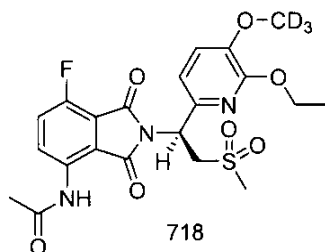
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: ([M+H]⁺) = 483.0. ee% = 99.6%

【0315】

【化 5 9】



【0316】

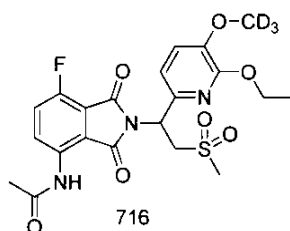
(S)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-d₃-methoxypyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-7-fluoro-1,3-dioxisoindolin-4-yl)acetamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: ([M+H]⁺) = 482.9. ee % = 98.5%

化合物 716 は、対応する基質 101-E (N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質 712-A (1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成することができる。

【0317】

【化 6 0】



【0318】

N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

例 23

化合物 722、724 および 725 の合成

化合物 725 は、対応する基質 201-C (N-(6-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

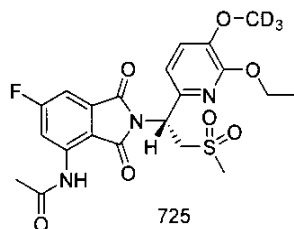
【0319】

化合物 724 は、対応する基質 201-C (N-(6-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質 712-A2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エ

タンアミン) の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

【0320】

【化61】



10

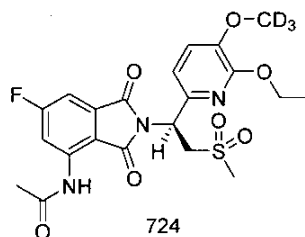
【0321】

(R)-N-(2-(1-(6-ethoxycarbonyl-5-(d_3 -methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)ethyl)-6-fluoroisoindolin-4-yl)acetamide

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 483.0. ee% = 100%

【0322】

【化62】



20

【0323】

(S)-N-(2-(1-(6-ethoxycarbonyl-5-(d_3 -methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)ethyl)-6-fluoroisoindolin-4-yl)acetamide

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 483.2. ee% = 98.4%

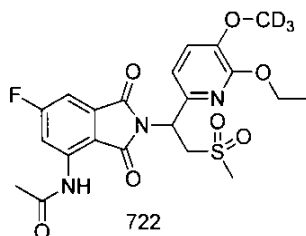
30

化合物 722 は、対応する基質 201-C (N-(6-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を N-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質 712-A (1-(6-エトキシ-5-(d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-(d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成することができる。

40

【0324】

【化 6 3】



【0 3 2 5】

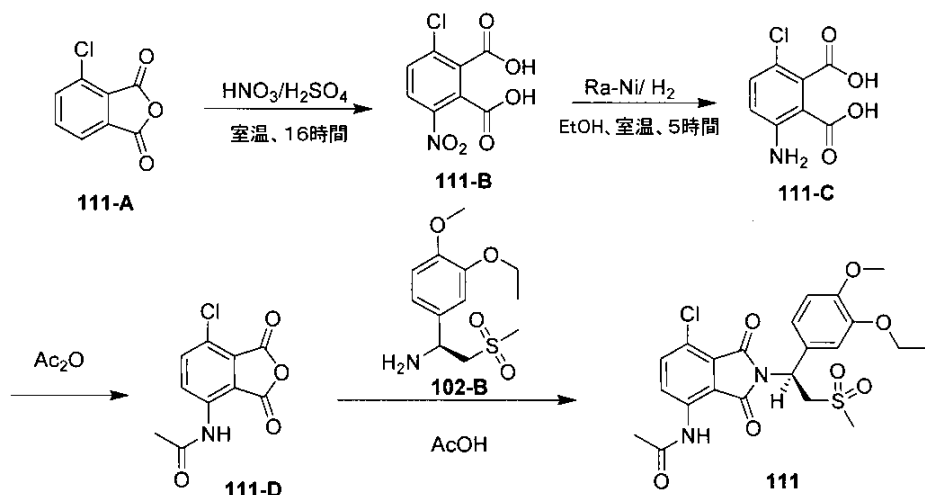
N- (2- (1- (6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド 10

例 2 4

化合物 1 1 1 の合成

【0 3 2 6】

【化 6 4】



【0 3 2 7】

工程 1. 化合物 1 1 1 - B の合成

HNO₃ と H₂SO₄ (20 mL : 50 mL) の混合物に、化合物 1 1 1 - A (3-クロロフタル酸無水物、CAS 番号 1 1 7 - 2 1 - 5、25.0 g、137 mmol) を 0℃ で少量ずつ加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌し、次いで 0℃ に冷却し、続いて粉碎氷 (crushed ice) を加えた。固体を濾過し、乾燥して、化合物 1 1 1 - B (3-クロロ-6-ニトロフタル酸、21.0 g、収率 63%) を白色の固体として得た。

【0 3 2 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.34 (br s, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

工程 2. 化合物 1 1 1 - C の合成

EtOH (130 mL) 中の 1 1 1 - B (3-クロロ-6-ニトロフタル酸、1.0 g、4.08 mmol) の溶液に、ラネー Ni (1 g) を N₂ 保護下で加えた。混合物を H₂ でパージし、H₂ バルーン圧下において 25℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドにより N₂ 保護下で濾過し、ケーキを EtOH で洗浄し、濾液を濃縮して、化合物 1 1 1 - C (3-アミノ-6-クロロフタル酸、0.75 g、85%) を淡緑色の固体として得た。

【0 3 2 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35-7.14 (m, 1H), 6.86-6.67 (m, 1H).

工程 3. 化合物 1 1 1 - D の合成

Ac₂O (10 mL) 中の 1 1 1 - C (3-アミノ-6-クロロフタル酸、0.75 g 50

、3.49 mmol)の混合物を120℃で一晩攪拌した。反応溶液をロータリーエバポレータにより濃縮し、次いで沈殿した固体を濾過し、石油エーテルで洗浄して、生成物111-D (N-(7-クロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド)を淡黄色の固体として得た。

【0330】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

工程4. 化合物111の合成

AcOH (2 mL)中の111-D (N-(7-クロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、100 mg、0.418 mmol)および102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、115 mg、0.418 mmol)の混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を冷却すると、固体が沈殿した。固体を濾過し、EtOAc、n-ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、化合物111 ((S)-N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、155 mg、収率75%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M-H)]⁻ = 493.1. ee% = 100%.

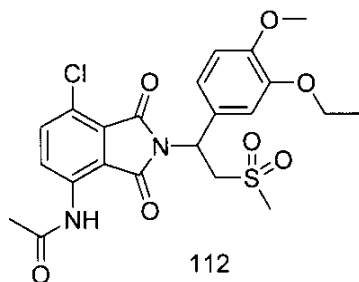
例25

化合物112、113および114の合成

化合物112は、対応する基質1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミンを102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、化合物111の方法に従って調製することができる。

【0331】

【化65】



【0332】

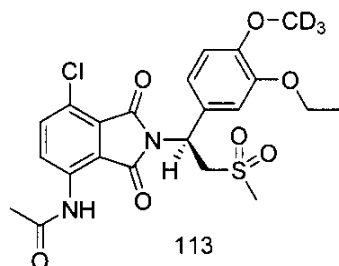
N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

化合物113の合成

化合物113は、対応する基質103-E ((S)-1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、化合物111の方法に従って調製することができる。

【0333】

【化 6 6】



【0 3 3 4】

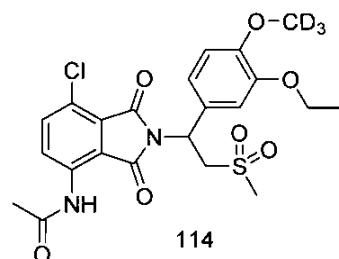
(S)-N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M-H)]⁻ = 496.1. ee% = 99.5%.

化合物 114 は、対応する基質 103-D (1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、化合物 111 の方法に従って調製することができる。

【0 3 3 5】

【化 6 7】



【0 3 3 6】

(N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド)

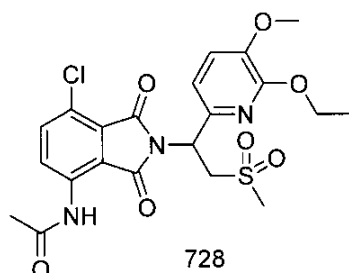
例 2 6

化合物 728、729 および 730 の合成

化合物 728 は、対応する基質 701-F (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、例 24 の化合物 111 の方法に従って合成した。

【0 3 3 7】

【化 6 8】



【0 3 3 8】

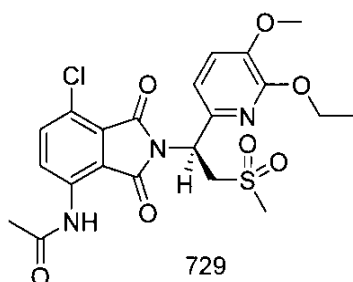
N- (7-クロロ-2- (1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: $[(\text{M}-\text{H})]^-$ = 496.2.

化合物 729 および 730 は、対応する基質 701-F2 ((S)-1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エタンアミン) または 701-F1 ((R)-1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エタンアミン) を 102-B ((S)-1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) -2- (メチルスルホニル) エタンアミン) の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 24 の化合物 111 の方法に従って合成した。

【0339】

【化69】

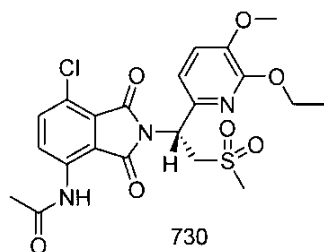


【0340】

((S)-N- (7-クロロ-2- (1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド

【0341】

【化70】



【0342】

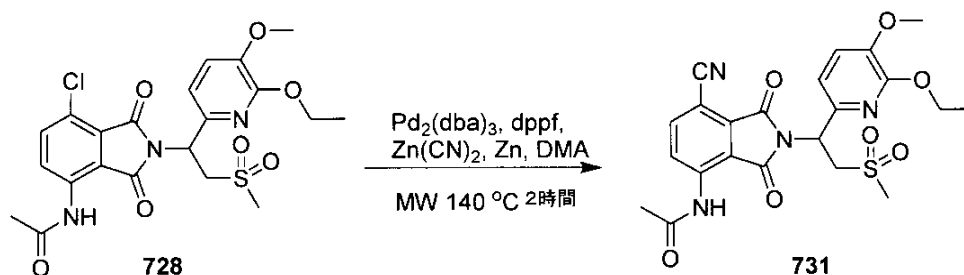
((R)-N- (7-クロロ-2- (1- (6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル) -2- (メチルスルホニル) エチル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アセトアミド

例 27

化合物 731 の合成

【0343】

【化 7 1】



【0 3 4 4】

10

DMA (3 mL) 中の 728 (N-(7-クロロ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、150 mg、0.303 mmol)、Zn(CN)₂ (222 mg、1.90 mmol)、Zn 粉末 (100 mg、1.54 mmol) および dppf (76 mg、0.137 mmol) の混合物に、Pd₂(dba)₃ (105 mg、0.115 mmol) を加えた。混合物を N₂ でパージし、マイクロ波照射下において 140 °C で 2 時間攪拌し、次いで冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 2 / 1) により精製して、粗化合物を得、それを分取 HPLC によりさらに精製して、化合物 731 (N-(7-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、62.0 mg、収率 42%) を得た。

20

【0 3 4 5】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+H)]⁺ = 487.2

例 2 8

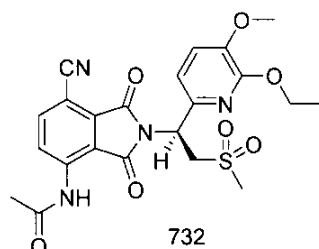
化合物 732 および 733 の合成

化合物 729 を例 27 の化合物 731 の方法に従って化合物 732 に変換した。

30

【0 3 4 6】

【化 7 2】



【0 3 4 7】

40

(S)-N-(7-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

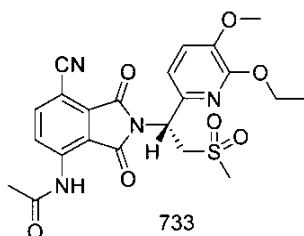
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.35-4.34 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+H)]⁺ = 487.2. ee%: 100%.

化合物 733 を例 27 の化合物 731 の方法に従って化合物 730 から変換した。

【0 3 4 8】

50

【化 7 3】



【0 3 4 9】

(R) - N - (7 - シアノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

10

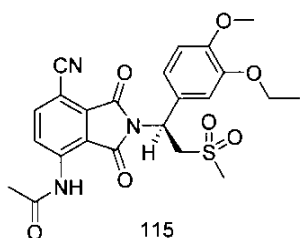
例 2 9

化合物 1 1 5 および 1 1 6 の合成

化合物 1 1 1 を例 2 7 の化合物 7 3 1 の方法に従って化合物 1 1 5 に変換した。

【0 3 5 0】

【化 7 4】



20

【0 3 5 1】

(S) - N - (7 - シアノ - 2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

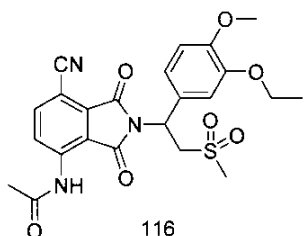
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ = 503.0. ee%: 100%.

30

化合物 1 1 6 を例 2 7 の化合物 7 3 1 の方法に従って化合物 1 1 2 から変換した。

【0 3 5 2】

【化 7 5】



40

【0 3 5 3】

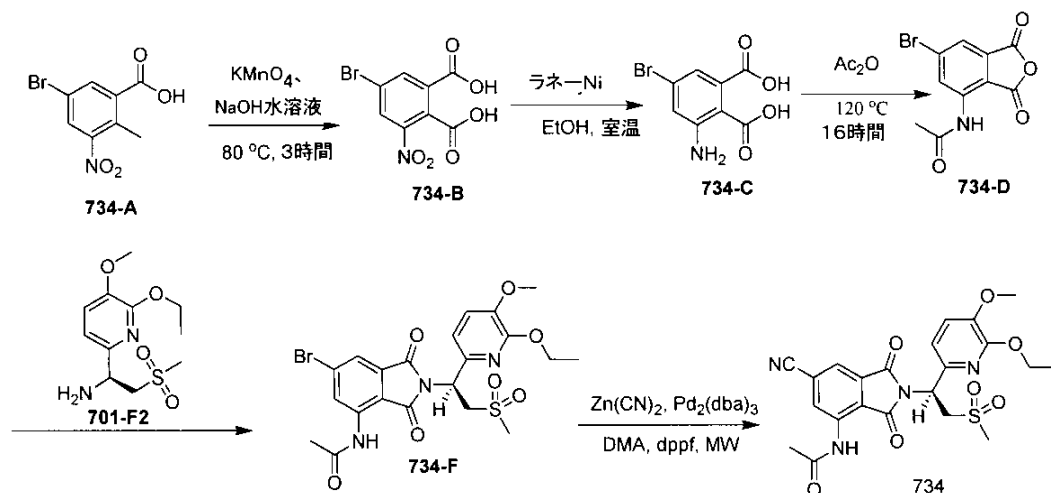
N - (7 - シアノ - 2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

例 3 0

化合物 7 3 4 の合成

【0 3 5 4】

【化 7 6】



【0355】

工程 1. 化合物 734-B の合成

H₂O (240 mL) 中の化合物 734-A (5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸、CAS 番号 107650-20-4、16.0 g、0.062 mol) の混合物に、NaOH (4.92 g、0.122 mol) を加えた。混合物を 80℃ に加熱し、次いで KMnO₄ (39 g、0.123 mol) を 3 時間かけて少量ずつ加えた。次いで混合物を 30 分間攪拌した。反応溶液を濾過し、ケーキを熱水 (200 mL) で洗浄した。濾液を 2 N HCl で pH = 1 に調節し、EtOAc (300 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、化合物 734-B (5-ブロモ-3-ニトロフタル酸、9.0 g、収率 51%) を黄色の固体として得た。

【0356】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 14.0 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

工程 2. 化合物 734-C の合成

EtOH (150 mL) 中の 734-B (5-ブロモ-3-ニトロフタル酸、5.0 g、17.24 mmol) の溶液に、ラネー Ni (5 g) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を H₂ でパージし、H₂ バルーン圧下において 25℃ で 7 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、ケーキを EtOH で洗浄した。濾液を濃縮乾固して、化合物 734-C (3-アミノ-5-ブロモフタル酸、5.0 g、粗物質) を淡緑色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.02-7.01 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 1.03 (br s, 2H).

工程 3. 化合物 734-D の合成

Ac₂O (50 mL) 中の 734-C (3-アミノ-5-ブロモフタル酸、5.0 g) の混合物を 120℃ で一晩攪拌した。反応溶液をロータリーエバポレータにより濃縮し、固体を沈殿させ、次いで濾過し、固体を EtOAc で洗浄して、生成物 734-D (N-(6-ブロモ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、2.1 g、収率 38%) を淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

工程 4. 化合物 734-F の合成

AcOH (5 mL) 中の化合物 734-D (N-(6-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、500 mg、1.767 mmol) および 701-F2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、484 mg、1.767 mmol) の混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。次いで H₂O (30 mL) を加え、混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し

、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：1）により精製して、734-F（（S）-N-（6-ブロモ-2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1，3-ジオキソイソインドリン-4-イル）アセトアミド、0.9 g、収率95%）を白色の固体として得た。

【0357】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

工程5. 化合物734の合成

DMA (8 mL) 中の734-F（（S）-N-（6-ブロモ-2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1，3-ジオキソイソインドリン-4-イル）アセトアミド、450 mg、0.833 mmol）、Zn(CN) $_2$ (292 mg、2.50 mmol) およびdppf (185 mg、0.333 mmol) の脱ガス混合物に、Pd $_2$ (dba) $_3$ (305 mg、0.333 mmol) を加えた。混合物をN $_2$ でパージし、マイクロ波照射下において110℃で1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（EtOAc：石油エーテル＝1：1）により精製して、粗化合物を得、それを分取HPLCによりさらに精製して、734（（S）-（N-（6-シアノ-2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1，3-ジオキソイソインドリン-4-イル）アセトアミド、220.0 mg、収率54%）を黄色の固体として得た。

20

【0358】

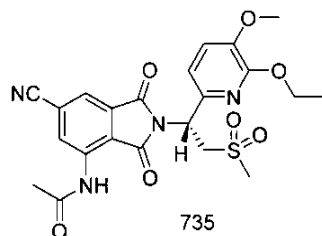
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 486.9.

化合物735および736は、対応する基質701-F1（（R）-1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エタンアミン）および701-F（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エタンアミン）を701-F2の代わりにそれぞれ使用した以外は、化合物734の方法に従って合成することができる。

30

【0359】

【化77】



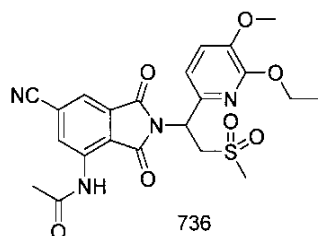
40

【0360】

（R）-N-（6-シアノ-2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1，3-ジオキソイソインドリン-4-イル）アセトアミド

【0361】

【化 7 8】



【0362】

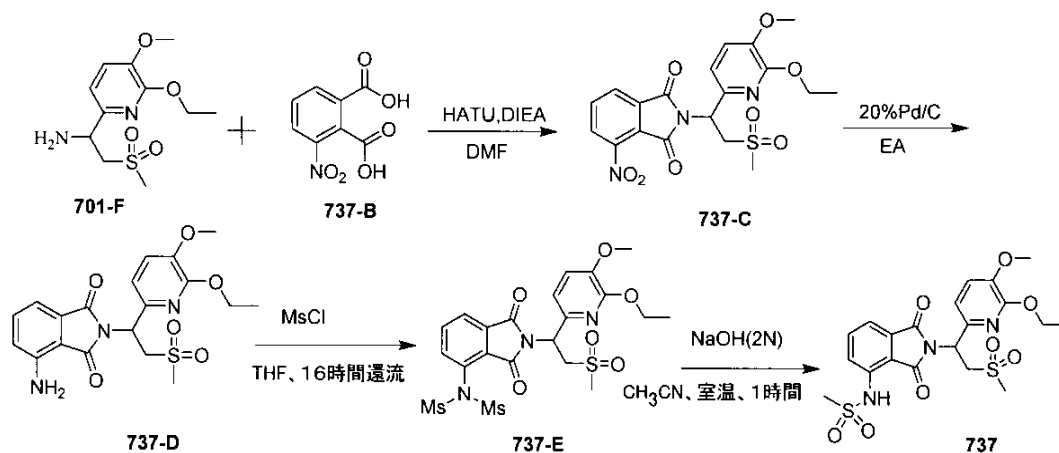
N-（6-シアノ-2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル）アセトアミド

例 3 1

化合物 737 の合成

【0363】

【化 7 9】



【0364】

工程 1. 化合物 737-C の合成

DMF (300 mL) 中の 701-F (5 g、18.2 mmol) の混合物に、737-B (3-ニトロフタル酸、CAS 番号 603-11-2、3.85 g、18.2 mmol)、HATU (15.2 g、40 mmol) および DIEA (8.23 g、63.7 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物に H₂O (150 mL) を加え、15 分間攪拌し、次いで EtOAc (400 mL) で抽出し、有機相をブライン (300 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EA (2:1~1:1) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、737-C (4.5 g、収率 55%) を黄色の固体として得た。

【0365】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 2. 化合物 737-D の合成

酢酸エチル (200 mL) 中の 737-C (4.5 g、0.01 mmol) の混合物に 20% Pd/C (800 mg) を加え、H₂ (50 psi) 雰囲気下において室温で 7 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、737-D (4.09 g、収率 97%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 4H), 3.76 (s,

10

20

30

40

50

3H), 3.08 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 3. 化合物 737-E の合成

THF (15 mL) 中の 737-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン、500 mg、1.19 mmol) の溶液に、Et₃N (606 mg、6 mmol)、MsCl (187 mg、1.79 mmol) および DMAc (290 mg、2.38 mmol) を加えた。混合物を 75℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc (30 mL) で抽出し、1N NaCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗物質を得て、次いでシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc 1:1) および分取 HPLC により精製して、350 mg の 737-E (N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド) と (N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メタンスルホンアミド) の混合物を黄色の固体として得た。

【0366】

工程 4. 化合物 737 の合成

CH₃CN 中の 737-E (300 mg) の溶液に NaOH 溶液 (2N、0.6 mL) を加え、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を HCl (1N) で pH = 8 に調節し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過を濃縮して、粗物質を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 737 (N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メタンスルホンアミド、103 mg、2 工程の収率 20%) を得た。

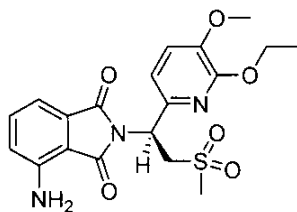
【0367】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 498.1.

化合物 737-D2 は、化合物 701-F2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 701-F の代わりに使用した以外は、化合物 737-D の方法に従って合成した。

【0368】

【化 80】



737-D2

【0369】

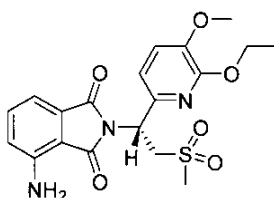
((S)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 3H).

化合物 737-D1 は、化合物 701-F1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 701-F の代わりに使用した以外は、化合物 737-D の方法に従って合成することができる。

【0370】

【化81】



737-D1

【0371】

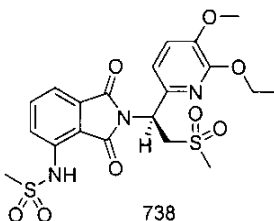
10

(R)-4-amino-2-(1-(6-ethoxy-5-methylpyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)isoindolin-1-one

化合物738は、化合物737-D2を737-Dの代わりに使用した以外は、化合物737の方法に従って合成することができる。

【0372】

【化82】



738

20

【0373】

(S)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methylpyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-2-(methylsulfonyl)isoindolin-4-yl)acetamide

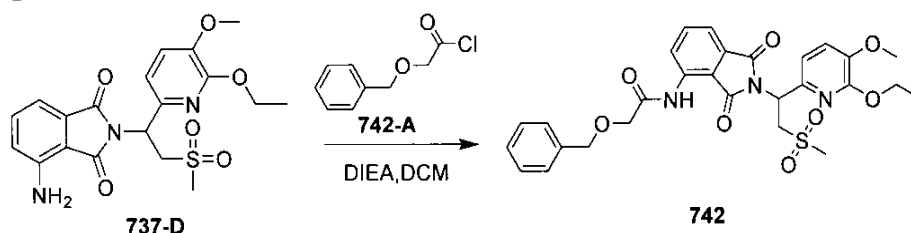
例32

化合物742の合成

【0374】

【化83】

30



【0375】

0℃に冷却したDCM(20mL)中の737-D(4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン、479mg、1.143mmol)の溶液に、742-A(2-(ベンジルオキシ)アセチルクロリド、CAS番号19810-31-2、1.26g、6.86mmol)およびDIEA(1.28g、9.94mmol)を加え、次いで混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1~2:1)により精製して、生成物(625mg、収率96%)を黄色の固体として得た。125mgの生成物を分取HPLCにより精製して、742(2-(ベンジルオキシ)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、53mg)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m

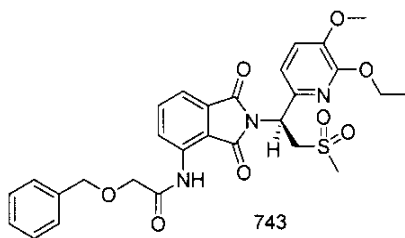
50

, 3H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 568.0$.

化合物 743 および 744 は、化合物 737-D2 および 737-D1 を 737-D の代わりにそれぞれ使用した以外は、化合物 742 の方法に従って合成することができる。

【0376】

【化84】



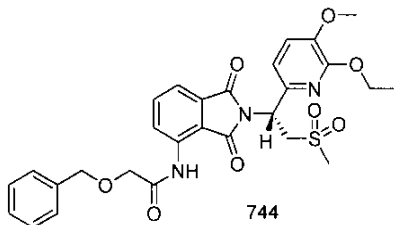
10

【0377】

(S)-2-(benzyloxycarbonyl)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methoxypyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)acetamide

【0378】

【化85】



20

【0379】

(R)-2-(benzyloxycarbonyl)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methoxypyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)acetamide

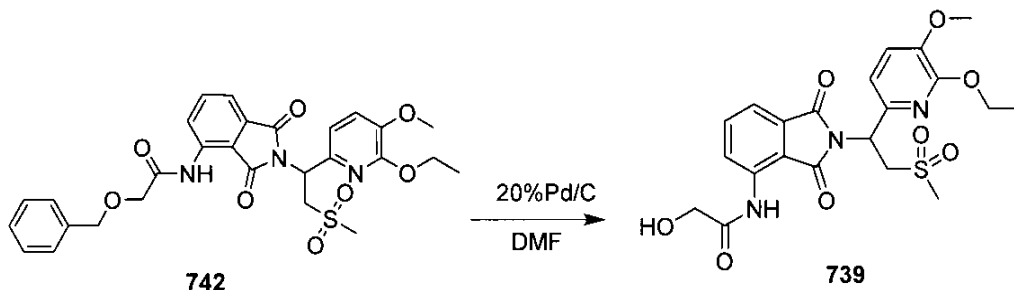
30

例 33

化合物 739 の合成

【0380】

【化86】



40

【0381】

DMF (50 mL) 中の 742 (2-(benzyloxycarbonyl)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methoxypyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)acetamide, 500 mg, 0.88 mmol) の混合物に Pd/C (20%, 50% 湿潤, 50 mg) を加え、 H_2 (50 psi) 下において 25°C で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、739 (N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methoxypyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)-2

50

ーヒドロキシアセトアミド、160mg、収率32%)を得た。

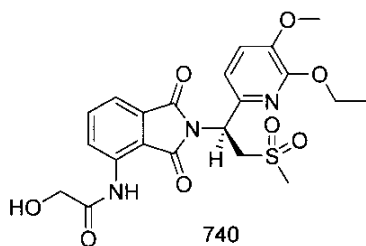
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.34 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 4.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478.2$.

化合物740および741は、化合物739の方法に従って、化合物743および744からそれぞれ調製することができる。

【0382】

【化87】

10



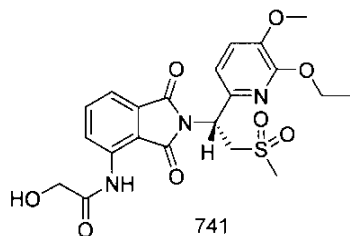
【0383】

(S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド

20

【0384】

【化88】



30

【0385】

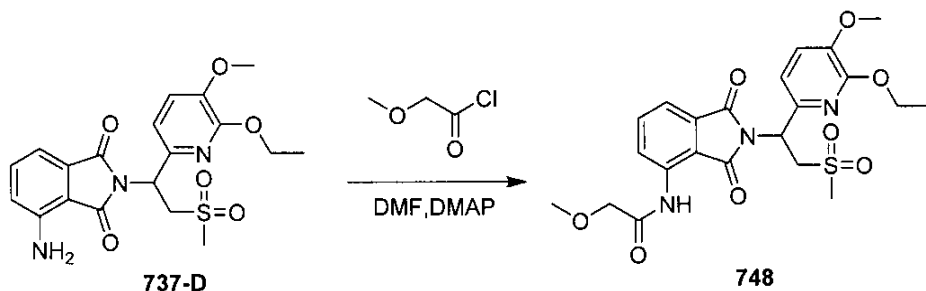
(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド

例34

化合物748の合成

【0386】

【化89】



40

【0387】

0℃に冷却したDMF(10mL)中の737-D(4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン、100mg、0.238mmol)の溶液に、2-メトキシ

50

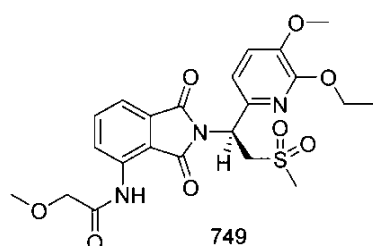
アセチルクロリド (CAS 番号 38870-89-2、148 mg、1.367 mmol) および DMAP (45.8 mg、0.357 mmol) を加え、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を HCl (1 M、20 mL) でクエンチさせ、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機相を濃縮し、分取 HPLC により精製して、748 (N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド、30 mg、収率 26%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 492.2.

化合物 749 および 750 は、化合物 737-D2 および 737-D1 を化合物 737-D の代わりにそれぞれ使用した以外は、化合物 748 の方法に従って合成することができる。

【0388】

【化90】

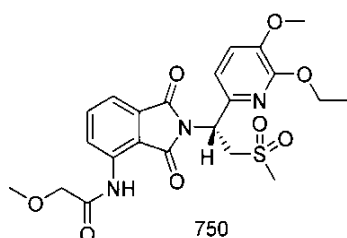


【0389】

(S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド

【0390】

【化91】



【0391】

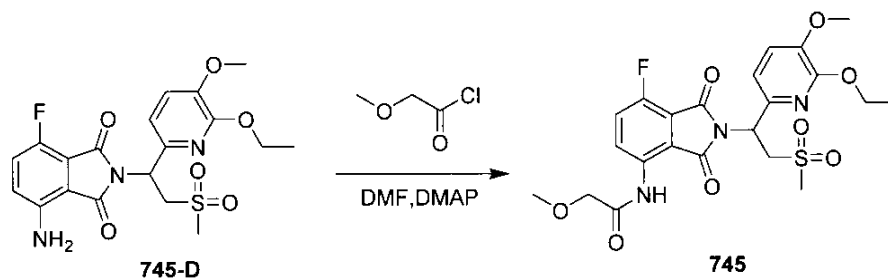
(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド

例 35

化合物 745 の合成

【0392】

【化 9 2】



【0 3 9 3】

10

化合物 7 4 5 (N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド)は、適切な化合物 7 4 5-D を 7 3 7-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン)の代わりに使用した以外は、例 3 4 の 7 4 8 の方法に従って合成した。

【0 3 9 4】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, = 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 510.2.

20

化合物 7 4 5-D の合成

化合物 7 4 5-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン)は、対応する出発材料 1 0 1-A (3-フルオロ-6-ニトロフタル酸)を化合物 7 3 7-B (3-ニトロフタル酸)の代わりに使用した以外は、例 3 1 の化合物 7 3 7-D の方法に従って合成した。

【0 3 9 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.46 (br s, 2H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.35-1.17 (m, 3H).

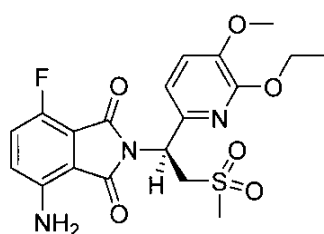
30

化合物 7 4 5-D 2 および 7 4 5-D 1 は、対応する出発材料 1 0 1-A (3-フルオロ-6-ニトロフタル酸)を化合物 7 3 7-B (3-ニトロフタル酸)の代わりに使用し、化合物 7 0 1-F 2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)または 7 0 1-F 1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を 7 0 1-F (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 3 1 の化合物 7 3 7-D の方法に従って合成した。

【0 3 9 6】

40

【化 9 3】



745-D2

【0 3 9 7】

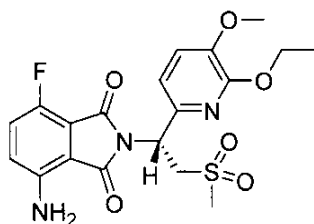
50

(S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル)
- 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.46-6.44 (m, 2H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 4H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H).

【 0 3 9 8 】

【 化 9 4 】



745-D1

10

【 0 3 9 9 】

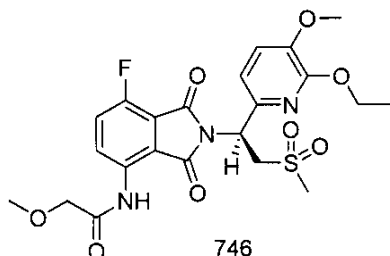
(R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル)
- 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン
化合物 7 4 6 および 7 4 7 の合成

化合物 7 4 6 および 7 4 7 は、化合物 7 4 5 - D 2 または 7 4 5 - D 1 を化合物 7 4 5
- D の代わりに使用した以外は、化合物 7 4 5 の方法に従って合成することができる。

20

【 0 4 0 0 】

【 化 9 5 】



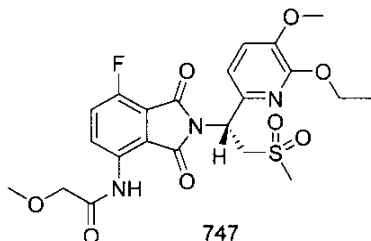
746

【 0 4 0 1 】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 -
(メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 -
イル) - 2 - メトキシアセトアミド

【 0 4 0 2 】

【 化 9 6 】



747

30

40

【 0 4 0 3 】

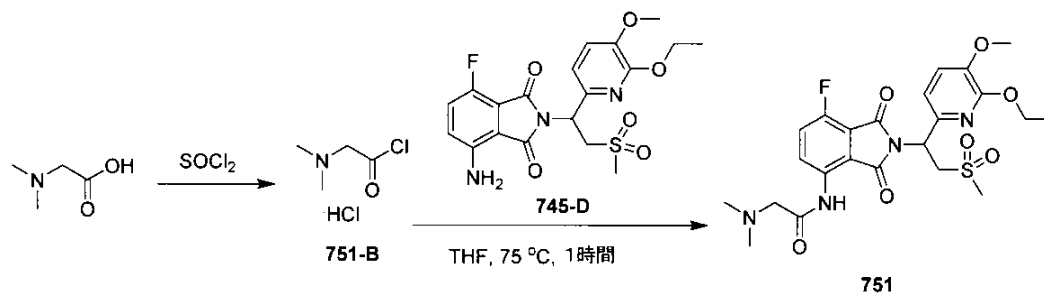
(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 -
(メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 -
イル) - 2 - メトキシアセトアミド)

例 3 6

化合物 7 5 1 の合成

【 0 4 0 4 】

【化 9 7】



【0 4 0 5】

10

工程 1. 化合物 7 5 1 - B の合成

S O C l ₂ (1 5 m L) 中の 2 - (ジメチルアミノ) 酢酸 (C A S 番号 1 1 1 8 - 6 8 - 9、1. 5 0 g、1 4. 5 6 m o l) を 7 5 ° C で 2 時間 攪拌した。反応混合物を濃縮して、化合物 7 5 1 - B (2 - (ジメチルアミノ) アセチルクロリド、1. 9 0 g、粗物質) を得、これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0 4 0 6】

工程 2. 化合物 7 5 1 の合成

T H F (1 0 m L) 中の 7 4 5 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン、3 0 0 m g、0. 6 8 m m o l) の溶液に、7 5 1 - B (2 - (ジメチルアミノ) アセチルクロリド、4 3 2 m g、2. 7 4 m m o l) を加えた。混合物を 7 5 ° C で 1 時間 攪拌し、次いで 2 5 ° C に冷却した。N a H C O ₃ 水溶液 (3 0 m L) を加え、混合物を E t O A c (5 0 m L × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濾過を濃縮して、粗生成物を得、これを分取 H P L C により精製して、7 5 1 (2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、1 2 0 g、収率 3 4 %) を得た。

20

【0 4 0 7】

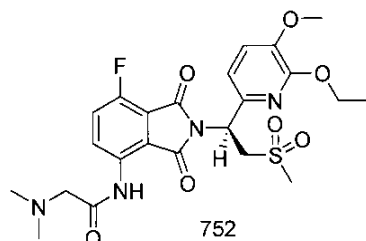
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.80-8.77 (m, 1H), 7.71 (t, J = 8. 7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6. 9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6. 9 Hz, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 5H), 2.32 (s, 6H), 1.20 (t, J = 6. 3 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 523.2.

30

化合物 7 5 2 および 7 5 3 は、化合物 7 4 5 - D 2 または 7 4 5 - D 1 を化合物 7 4 5 - D の代わりにそれぞれ使用した以外は、化合物 7 5 1 の方法に従って合成することができる。

【0 4 0 8】

【化 9 8】



40

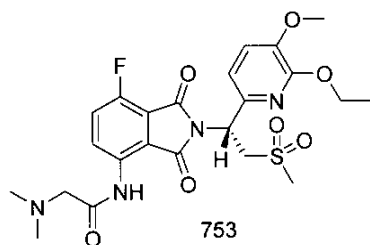
【0 4 0 9】

(S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

【0 4 1 0】

50

【化 9 9】



【0 4 1 1】

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

10

例 3 7

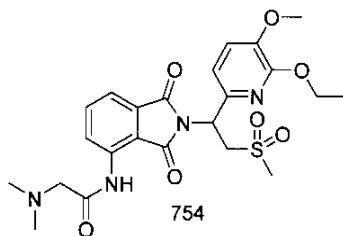
化合物 7 5 4 の合成

化合物 7 5 4 は、対応する基質 7 3 7 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) を化合物 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 3 6 の化合物 7 5 1 の方法に従って合成した。

【0 4 1 2】

【化 1 0 0】

20



【0 4 1 3】

2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

30

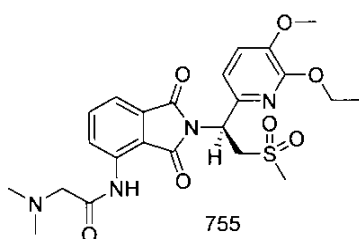
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505.2$.

化合物 7 5 5 および 7 5 6 は、対応する基質 7 3 7 - D 2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) または 7 3 7 - D 1 ((R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) を化合物 7 4 5 - D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 3 6 の化合物 7 5 1 の方法に従って合成することができる。

40

【0 4 1 4】

【化 1 0 1】



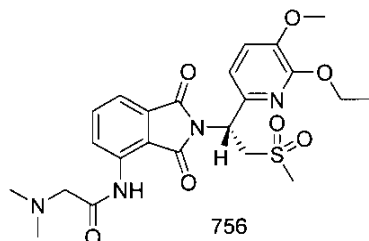
50

【0415】

(S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

【0416】

【化102】



10

【0417】

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

例 38

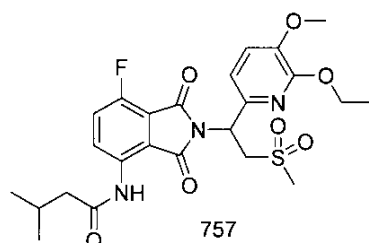
化合物 757 の合成

化合物 757 は、イソ吉草酸クロリド (CAS 番号 108-12-3) を化合物 751 - B (2 - (ジメチルアミノ) アセチルクロリド) の代わりに使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成した。

20

【0418】

【化103】



30

【0419】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

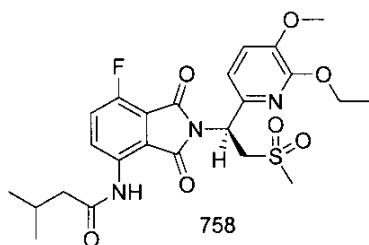
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 2.8 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: $[M+H]^+ = 522.2$

40

化合物 758 および 759 は、イソ吉草酸クロリドを化合物 751 - B (2 - (ジメチルアミノ) アセチルクロリド) の代わりに使用し、7457-D2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) または 745-D1 ((R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) を化合物 745-D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成することができる。

【0420】

【化 1 0 4】



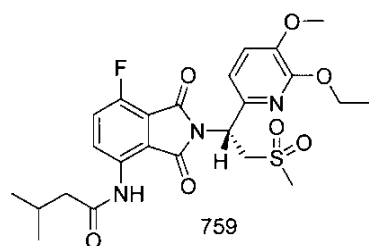
【0 4 2 1】

(S)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methylpyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)-3-methylbutanamide

10

【0 4 2 2】

【化 1 0 5】



20

【0 4 2 3】

(R)-N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methylpyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)-3-methylbutanamide

例 3 9

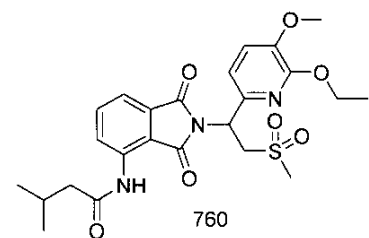
化合物 7 6 0 の合成

化合物 7 6 0 は、イソ吉草酸クロリドを化合物 7 5 1-B (2-(ジメチルアミノ)アセチルクロリド) の代わりに使用し、7 3 7-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) を化合物 7 4 5-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン) の代わりに使用した以外は、例 3 6 の化合物 7 5 1 の方法に従って合成した。

30

【0 4 2 4】

【化 1 0 6】



40

【0 4 2 5】

N-(2-(1-(6-ethoxy-5-methylpyridin-2-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-4-yl)-3-methylbutanamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H),

50

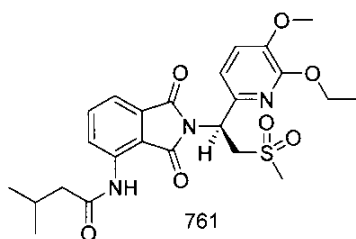
4.23-4.15 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: $[M+H]^+ = 504.0$.

化合物 761 および 762 は、イソ吉草酸クロリドを化合物 751-B (2-(ジメチルアミノ)アセチルクロリド) の代わりに使用し、737-D2 ((S)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) または 737-D1 ((R)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) を化合物 745-D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成することができる。

10

【0426】

【化107】



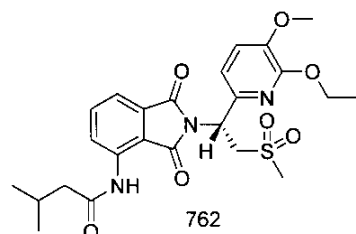
【0427】

20

((S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-3-メチルブタンアミド

【0428】

【化108】



30

【0429】

((R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-3-メチルブタンアミド

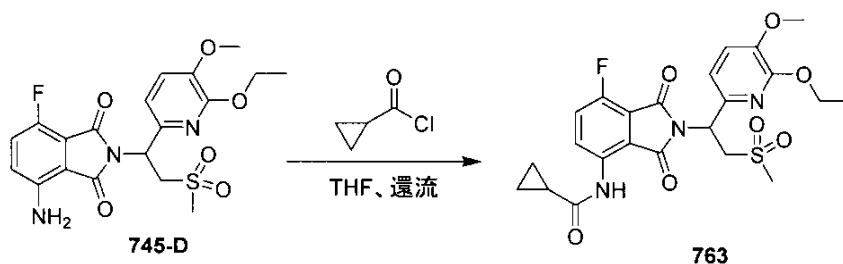
例 40

化合物 763 の合成

【0430】

【化109】

40



【0431】

THF (3 mL) 中の 745-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロイソイン

50

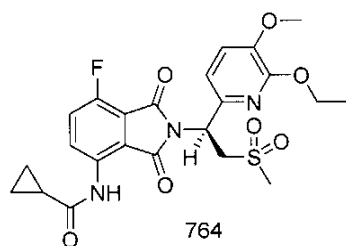
ドリン-1, 3-ジオン、260mg、0.59mmol)の溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル(CAS番号4023-34-1、124mg、1.19mmol)を加え、75℃で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物763(119mg、収率40%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.68 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 5.2 Hz, 4H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506.2$.

化合物764は、745-D2((S)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン)を745-Dの代わりに使用した以外は、例40の化合物763の方法に従って合成した。

【0432】

【化110】



【0433】

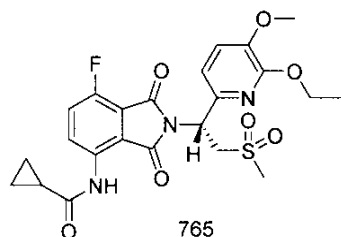
(S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.86 (m, 4H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506.2$.

化合物765は、745-D1((R)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1, 3-ジオン)を745-Dの代わりに使用した以外は、例40の化合物763の方法に従って合成した。

【0434】

【化111】



【0435】

(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

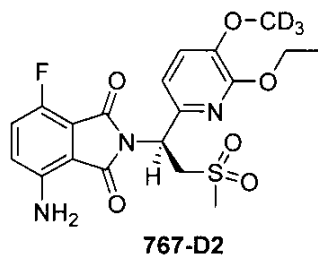
例41

化合物767の合成

中間体化合物 767-D2 の合成

【0436】

【化112】



10

【0437】

化合物 767-D2 ((S)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン)は、712-A2 ((S)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を化合物 701-F (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用し、101-A (3-フルオロ-6-ニトロフタル酸)を737-B (3-ニトロフタル酸)の代わりに使用した以外は、例31の化合物 737-Dの方法に従って合成した。

【0438】

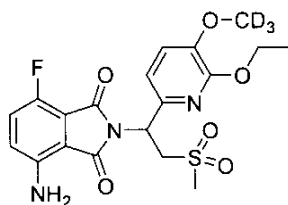
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H).

化合物 767-D および 767-D1 の合成

化合物 767-D および 767-D1 は、101-A (3-フルオロ-6-ニトロフタル酸)を化合物 737-B (3-ニトロフタル酸)の代わりに使用し、712-A (1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)または712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を701-F (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりにそれぞれ使用した以外は、例31の化合物 737-Dの方法に従って合成することができる。

【0439】

【化113】



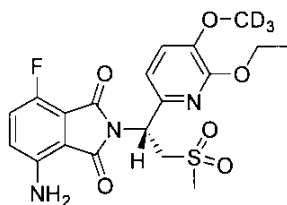
40

【0440】

4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン

【0441】

【化 1 1 4】



767-D1

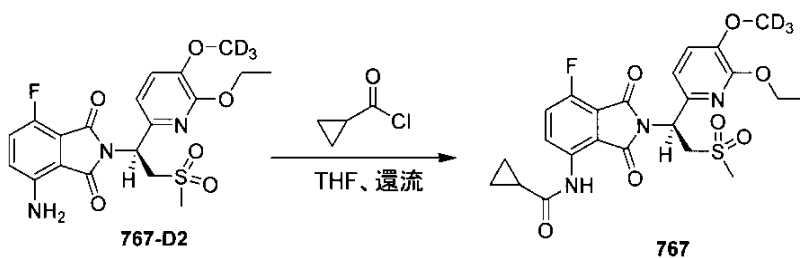
【0 4 4 2】

(R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン

10

【0 4 4 3】

【化 1 1 5】



20

【0 4 4 4】

化合物 7 6 7 ((S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) は、化合物 7 6 7 - D 2 を 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 4 0 の化合物 7 6 3 の方法に従って合成した。

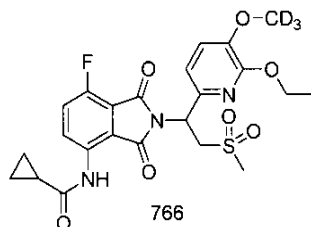
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H). LCMS: 509.2 ([M+H]⁺). ee% = 98.9%

30

化合物 7 6 6 は、化合物 7 6 7 - D を 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 4 0 の化合物 7 6 3 の方法に従って合成することができる。

【0 4 4 5】

【化 1 1 6】



40

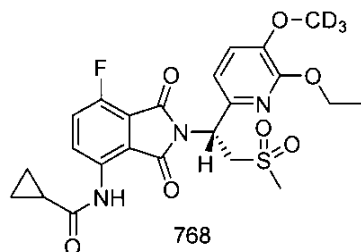
【0 4 4 6】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

化合物 7 6 8 は、化合物 7 6 7 - D 1 を 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 4 0 の化合物 7 6 3 の方法に従って合成することができる。

【0 4 4 7】

【化 1 1 7】



【0 4 4 8】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

10

例 4 2

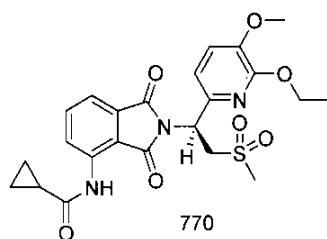
化合物 7 7 0 の合成

化合物 7 7 0 は、化合物 7 3 7 - D 2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) を 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 4 0 の化合物 7 6 3 の方法に従って合成した。

【0 4 4 9】

【化 1 1 8】

20



【0 4 5 0】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

30

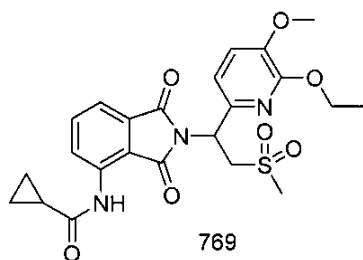
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.87 (m, 4H). LCMS: 487.9 ([M+H]⁺).

化合物 7 6 9 および 7 7 1 は、化合物 7 3 7 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) または 7 3 7 - D 1 ((R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソ

40

【0 4 5 1】

【化 1 1 9】



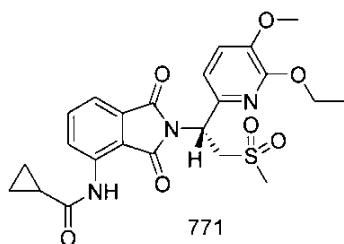
【0 4 5 2】

N-（2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド

10

【0 4 5 3】

【化 1 2 0】



20

【0 4 5 4】

(R)-N-（2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド

例 4 3

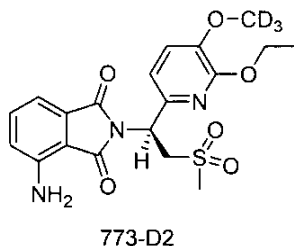
化合物 7 7 3 の合成

中間体化合物 7 7 3-D 2 の合成

【0 4 5 5】

【化 1 2 1】

30



【0 4 5 6】

化合物 7 7 3-D 2（（S）-4-アミノ-2-（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エチル）イソインドリン-1, 3-ジオン）は、化合物 7 1 2-A 2（（S）-1-（6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エタンアミン）を 7 0 1-F（1-（6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル）-2-（メチルスルホニル）エタンアミン）の代わりに使用した以外は、例 3 1 の化合物 7 3 7-D の方法に従って合成した。

40

【0 4 5 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.49(s, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.22-1.15 (m, 3H).

化合物 7 7 3-D および 7 7 3-D 1 の合成

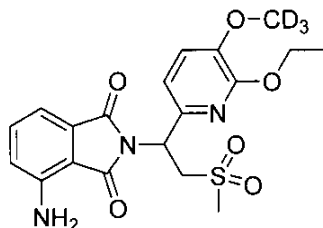
化合物 7 7 3-D および 7 7 3-D 1 は、化合物 7 1 2-A（1-（6-エトキシ-5

50

－d₃－メトキシピリジン－2－イル）－2－（メチルスルホニル）エタンアミン）または712-A1（（R）－1－（6－エトキシ－5－d₃－メトキシピリジン－2－イル）－2－（メチルスルホニル）エタンアミン）を701-Fの代わりにそれぞれ使用した以外は、例31の化合物737-Dの方法に従って合成することができる。

【0458】

【化122】



773-D

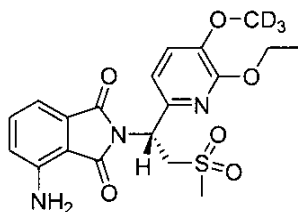
10

【0459】

4－アミノ－2－（1－（6－エトキシ－5－d₃－メトキシピリジン－2－イル）－2－（メチルスルホニル）エチル）イソインドリン－1，3－ジオン

【0460】

【化123】



773-D1

20

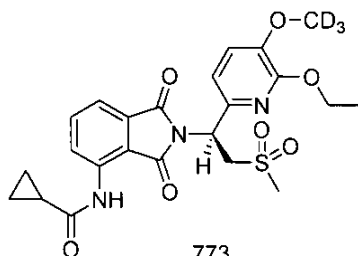
【0461】

（R）－4－アミノ－2－（1－（6－エトキシ－5－d₃－メトキシピリジン－2－イル）－2－（メチルスルホニル）エチル）イソインドリン－1，3－ジオン

化合物773は、化合物773-D2を745-Dの代わりに使用した以外は、例40の763の方法に従って合成した。

【0462】

【化124】



773

40

【0463】

（S）－N－（2－（1－（6－エトキシ－5－d₃－メトキシピリジン－2－イル）－2－（メチルスルホニル）エチル）－1，3－ジオキソイソインドリン－4－イル）シクロプロパンカルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 491.2 ee% = 99.0%

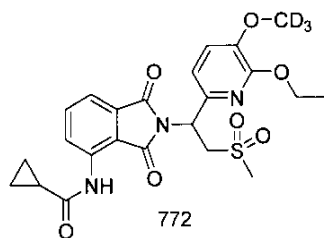
化合物772および774は、化合物773-Dまたは773-D1を745-Dの代

50

わりにそれぞれ使用した以外は、例 40 の 763 の方法に従って合成することができる。

【0464】

【化125】



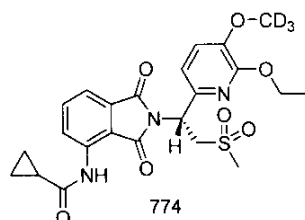
10

【0465】

N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0466】

【化126】



20

【0467】

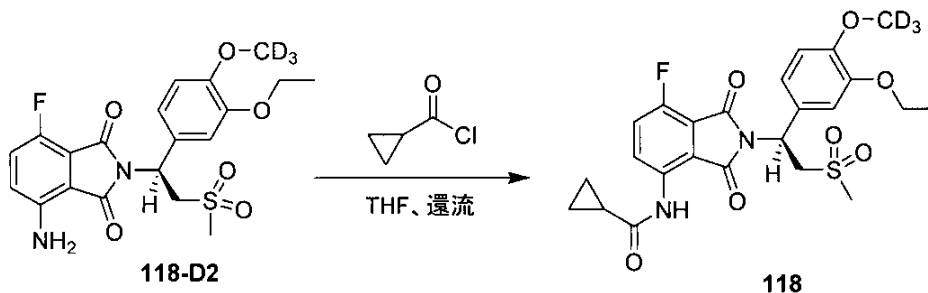
(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

例 44

化合物 118 の合成

【0468】

【化127】



30

【0469】

化合物 118 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド)は、化合物 118-D2 を 745-D の代わりに使用した以外は、例 40 の 763 の方法に従って合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.77 (dd, J₁ = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J₁ = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89-0.87 (m, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 507.9.

化合物 118-D2 の合成

化合物 118-D2 ((S)-4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メ

40

50

トキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) は、103-E ((S) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) を 701-F (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) の代わりに使用し、101-A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) を 737-B (3 - ニトロフタル酸) の代わりに使用した以外は、例 31 の 737-D の方法に従って合成した。

【0470】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H).

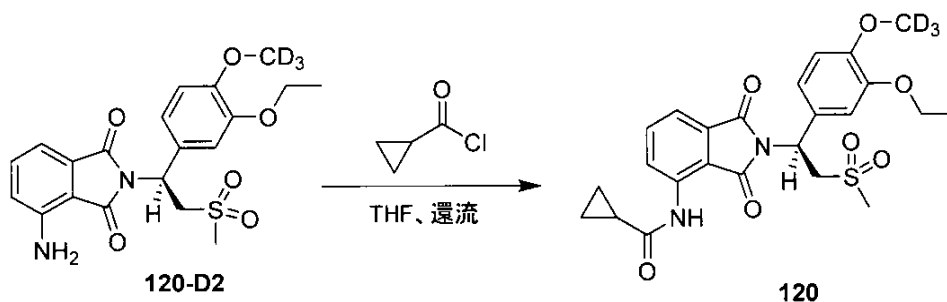
10

例 45

化合物 120 の合成

【0471】

【化128】



20

【0472】

化合物 120 ((S) - N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) は、化合物 120-D2 を 745-D の代わりに使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成した。

【0473】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.79 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.88 (m, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 490.0.

30

化合物 120-D2 の合成

化合物 120-D2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) は、化合物 103-E ((S) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) を 701-F (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) の代わりに使用した以外は、例 31 の化合物 737-D の方法に従って合成した。

40

【0474】

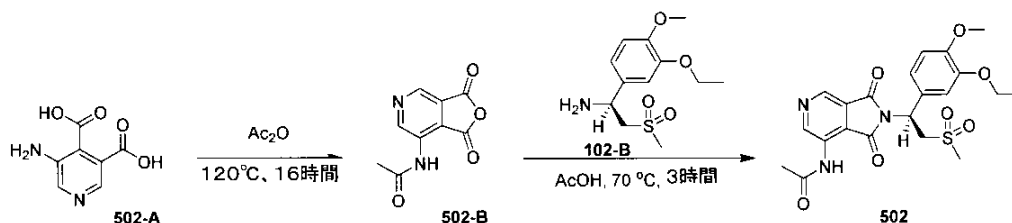
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46-7.41 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 4H), 6.52-6.50 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

例 46

化合物 502 の合成

【0475】

【化 1 2 9】



【0 4 7 6】

工程 1. 化合物 5 0 2 - B の合成

Ac₂O (8 mL) 中の 5 0 2 - A (5-アミノピリジン-3, 4-ジカルボン酸、0.3 g、1.32 mmol) の混合物を 120°C で一晩撹拌した。溶媒を除去して、粗生成物 5 0 2 - B (N-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド、0.35 g) を得た。

【0 4 7 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

工程 2. 化合物 5 0 2 の合成

AcOH (6 mL) 中の化合物 5 0 2 - B (N-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド、0.3 g、粗物質) および 1 0 2 - B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、0.30 g、1.10 mmol) の混合物を 70°C で 3 時間撹拌した。溶媒を除去して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 5 0 2 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド、144 mg、収率 28%) を得た。

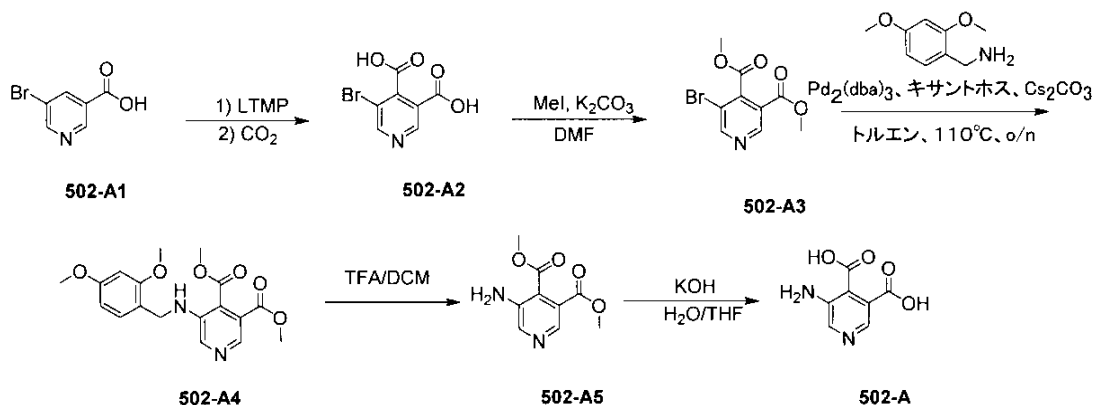
【0 4 7 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 461.9.

出発材料 5 0 2 - A の合成

【0 4 7 9】

【化 1 3 0】



【0 4 8 0】

化合物 5 0 2 - A 2 の合成

-60°C で、200 mL の THF 中の 2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン (16.8 g、118.8 mmol) の溶液に n-BuLi (2.5 M、44 mL、108.9 mmol) をゆっくりと滴加し、15 分間撹拌した。次いで 5 0 2 - A 1 (5-プロモ

10

20

30

40

50

ニコチン酸、10 g、49.5 mmol)を加え、-60℃で0.5時間攪拌した。次いで25℃で3時間、乾燥CO₂を反応混合物中にバブリングさせた。水(150 mL)を加えて、反応をクエンチさせた。THFを除去した。水相を1N HClでpH=3に調節し、濃縮し、得られた沈殿固体を濾過により収集し、乾燥して、化合物502-A2(5-ブロモピリジン-3,4-ジカルボン酸、12.5 g)を褐色固体として得た。

【0481】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02-9.03 (m, 2H), 8.73 (br s, 2H).

化合物502-A3の合成

100 mLのDMF中の502-A2(9.3 g、37.8 mmol)の溶液にK₂CO₃(26.1 g、189 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。次いでCHI₃(5.9 mL、94.5 mmol)を混合物に0℃で加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を水(600 mL)に注ぎ、EtOAc(200 mL*2)で抽出し、ブライン(200 mL*2)で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc=6:1で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物502-A3(ジメチル5-ブロモピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.59 g、15%)を黄色の固体として得た。

【0482】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

化合物502-A4の合成

70 mLのトルエン中の502-A3(1.59 g、5.8 mmol)の溶液に、2,4-ジメトキシベンジルアミン(1.46 g、8.75 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.532 g、0.58 mmol)、キサントホス(1.0 g、1.74 mmol)、Cs₂CO₃(3.8 g、11.6 mmol)を加えた。次いで、混合物を105℃で一晩攪拌した。混合物を25℃に冷却し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc=10:1~3:1で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、502-A4(ジメチル5-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.92 g、92%)を褐色の油状物として得た。

【0483】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 2H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 12H).

化合物502-A5の合成

30 mLのDCM中の化合物502-A4(1.92 g、5.33 mmol)の溶液に、TFA(9 mL)を0℃でゆっくりと滴加した。次いで、混合物を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去した。残留物を水(100 mL)で希釈し、Na₂CO₃でpH=8に調節し、DCM(100 mL*2)で抽出し、乾燥し、濃縮して、生成物502-A5(ジメチル5-アミノピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.15 g)を褐色の油状物として得た。

【0484】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.81 (s, 6H).

化合物502-Aの合成

60 mLのTHF中の502-A5(0.8 g、3.8 mmol)の混合物に、KOH(20%、60 mL)を加えた。次いで、混合物を25℃で3時間攪拌した。溶媒を除去した。残留物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL*2)で抽出した。水相を2N HClでpH=3に調節した。溶媒を除去した。残留物をEtOH(50 mL)で希釈し、25℃で1時間攪拌し、濾過し、濃縮して、502-A2(5-アミノピリジン-3,4-ジカルボン酸、1.2 g)を黄色の固体として得た。

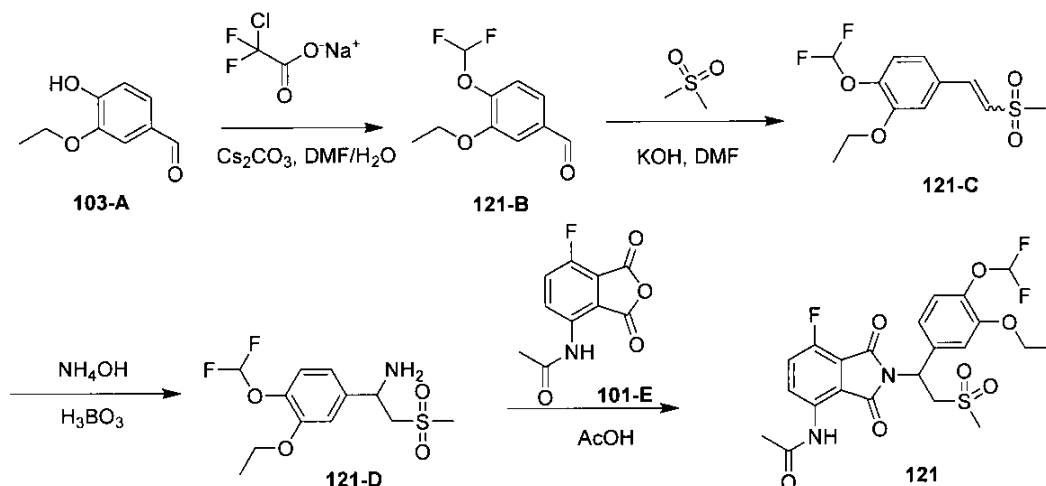
【0485】

例 47

化合物 121 の合成

【0486】

【化131】



10

【0487】

工程 1. 化合物 121-B の合成

20

DMF (70 mL) および H_2O (70 mL) 中の 103-A (3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、10 g、60.2 mmol) および Cs_2CO_3 (29.43 g、90.3 mmol) の溶液に、ナトリウム 2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート (23 g、150.5 mmol) を加えた。混合物を 100°C で一晩攪拌した。水 (500 mL) を加え、混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機相をブライン (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して、121-B (4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシベンズアルデヒド、2.5 g、19%) を黄色の油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 99.6, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 3H).

30

工程 2. 化合物 121-C の合成

DMF (50 mL) 中の DMSO (2.72 g、29 mmol)、KOH (0.97 g、17.3 mmol) の溶液を 30°C で 30 分間攪拌した。化合物 121-B (4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシベンズアルデヒド、2.5 g、11.65 mmol) を、この混合物にゆっくりと加え、 30°C で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl (50 mL) でクエンチさせ、 EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出し、ブライン (100 mL $\times$ 3) で洗浄し、合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc = 5 : 1 ~ 1 : 1 で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、121-C (1-(ジフルオロメトキシ)-2-エトキシ-4-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ベンゼン、0.45 g、13%) を黄色の油状物として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.27-6.39 (m, 5H), 4.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 3. 化合物 121-D の合成

NH_4OH (60 mL) およびジオキサン (10 mL) 中の H_3BO_3 (0.19 g、3.08 mmol) および化合物 121-C (1-(ジフルオロメトキシ)-2-エトキシ-4-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ベンゼン、0.45 g、1.54 mmol) の溶液を密閉管中で、 100°C で 3 日間攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を 1N HCl (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、 NaOH で pH を 12 に

50

調節し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、乾燥し、濃縮して、生成物 121-D (1-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、0.29 g、61%) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-6.96 (m, 3H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.33 (br s, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 4. 化合物 121 の合成

HOAc (10 mL) 中の 121-D (1-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、280 mg、0.906 mmol) および 101-E (N-(7-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、202 mg、0.906 mmol) の混合物を 80 °C で一晩攪拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC により精製して、121 (N-(2-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、235 mg、50%) を白色の固体として得た。

【0488】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25-6.88 (m, 4H), 5.83 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: [M+H]⁺ = 514.9.

作用例 1. PDE 4 の活性阻害アッセイ

PDE 4A1A、PDE 4B1 および PDE 4D3 に対する化合物の阻害効果の IC₅₀ 値を試験した。

【0489】

実験材料:

酵素: PDE 4A1A (BPS、Cat No. 60040); PDE 4B1 (BPS、Cat No. 60041); PDE 4D3 (BPS、Cat No. 60046)。

【0490】

陽性化合物: Trequinsin (Sigma、Cat. No. T2057)。

【0491】

反応プレート: 384 ウェルプレート (Perkin Elmer、Cat. No. 6007279)。

【0492】

機器: Wallac Victor Multi ラベルカウンター (Perkin Elmer)。

【0493】

実験工程:

I. 1 × 反応液および停止液の調製;

II. PDE 酵素反応;

1) PDE を 1 × 反応溶液に溶解して、2 × 酵素溶液を形成した。

【0494】

2) FAM-cAMP を 1 × 反応溶液に溶解して、2 × 基質溶液を形成した。

【0495】

3) Echo 550 を使用して、DMSO 溶液中の化合物の対応する容量を反応プレートに移した。

【0496】

4) 2 × 酵素溶液を反応プレートの対応するウェルに加え、化合物溶液とともに室温で 15 分間インキュベートした。

【0497】

10

20

30

40

50

5) 2×基質溶液を反応プレートの対応するウェルに加えて、反応を開始させた。

【0498】

6) 反応プレートを室温で30分間インキュベートし、停止液の添加により終結させ、次いで室温で60分間インキュベートした。

【0499】

III. Victorによる読み取り；

IV. 曲線あてはめ；

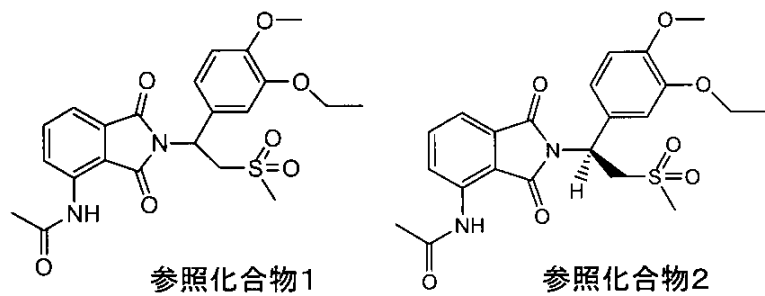
阻害率はExcelにより計算し；IC₅₀はGraphPad Prismにより計算した。

【0500】

本発明の化合物コードの対応する構造は、上述された通りであり、参照化合物の構造は下記の通りである。

【0501】

【化132】



【0502】

実験結果：

【0503】

【表 1 - 1】

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	PDE4A1A	PDE4B1	PDE4D3
参照化合物1	22	29	13
参照化合物2	9.85	14.5	6.4
101	17	27	12
201	39	41	25
301	102	116	65
401	182	211	110
601	273	390	201
701	2.5	3.5	2.1
801	295	364	202
901	411	484	248
102	11	14	7.4
202	11	11	5.4
302	33	41	22
103	7.25	12.75	3.7
203	22	31	18
105	61	97	41
106	340	493	300
107	8.3	12	4.6
205	123	165	79
206	1455	1347	997
207	20	20	12
104	53	70	31
204	133	157	83
703	30	55	20
702	2.2	4.7	4.0
706	6.5	18	4.0
705	0.58	1.6	0.53
709	17	32	11
708	3.1	5.1	1.6
712	32.6	82.8	29.0
711	1.1	5.1	2.0
719	15.3	57.8	15.4
718	0.9	3.0	0.7
725	32.1	93.0	33.5
724	2.3	5.7	3.1
113	2.1	5.1	1.3

【0 5 0 4】

【表 1 - 2】

111	1.3	4.3	1.9
728	0.6	1.6	0.4
115	6.0	17.3	5.7
732	0.8	2.4	1.1
734	5.6	17.8	13.0
737	51.8	136.0	35.9
739	14.5	36.3	10.9
742	2.4	6.2	2.6
745	1.1	2.6	1.2
748	2.8	7.9	3.3
757	2.5	4.5	1.8
760	3.1	4.7	1.3
121	3.4	7.0	0.9
751	5.0	9.9	3.1
754	10.6	21.9	8.0
502	205.6	512.7	107.2
764	1.6	1.9	1.0
767	1.3	2.2	1.0
770	1.6	1.8	1.5
773	1.7	1.7	1.2
118	5.1	8.7	2.5
120	7.6	11.0	4.9

10

20

【0505】

作用例 2. TNF- α の活性アッセイ

I. PBMC 回収および細胞平板培養工程：

(1) 細胞回収：

1) 37℃ の水浴中で攪拌を続けて、細胞を急速に解凍した。

【0506】

2) 細胞を 15 ml の遠心管に穏やかに加え、次いでそれに 10 ml の新たな予熱回収培地を穏やかに加え、次いで遠心分離を 1000 rpm で 10 分間行った。

30

【0507】

3) 上澄み培地を廃棄し、10 ml の新たな予熱 RPMI 1640 完全培地により、再懸濁を行った。

【0508】

(2) 96 ウェルでの平板培養：

1) 実験に必要な細胞の総数を計算し、1 ml 当たりの適切な細胞濃度に調節し、100 μ l および 1 ウェル当たり細胞 10⁵ 個であった。

【0509】

2) 細胞懸濁液を適切な容量の細胞培養培地で希釈した。

【0510】

3) 細胞懸濁液を使い捨て滅菌試料ウェルに加えた。

40

【0511】

4) 100 μ l の細胞懸濁液を 96 ウェルプレートの各ウェルに加えた。

【0512】

5) プレートを 37℃ の 5% CO₂ インキュベータにより 2 時間インキュベートした。

【0513】

(3) 化合物調製工程：

1) LPS：1 mg/ml の貯蔵溶液を水で希釈し、アリコートし、-80℃ で保管した。各試験の前に、LPS の作業溶液を貯蔵溶液から無血清 RPMI 1640 培地により希釈した。

50

【0514】

2) 試験化合物

20 mMの貯蔵溶液をDMSOに溶解し、化合物を溶解性について調べ、アリコートし、 -80°C で保管した。

【0515】

(4) 8×化合物の勾配調製：

一連の化合物濃度勾配を、DMSOで希釈して、10 mM、2 mM、0.4 mM、80 μM 、16 μM 、3.2 μM 、0.64 μM 、0.128 μM を得て、次いで化合物を無血清RPMI 1640培地により125倍に希釈して、最終8×にした。細胞培養物におけるDMSOの最終濃度は0.1%であった。

10

【0516】

(5) 化合物プロセッシング実験手順および上澄みの収集：

1) 細胞平板培養：新たな細胞を96ウェル細胞培養プレートにおいて上記の手順に従って、100 μl および1ウェルあたり細胞 10^5 個で平板培養し、次いで 37°C の5% CO_2 インキュベータにより2時間インキュベートした。

【0517】

2) 化合物の調製：試験の前に、化合物をプレートに上述されたように加えた。8×濃度の化合物の用量は、無血清RPMI 1640培地により調製し、溶液の全ての勾配を、化合物プレートに加えた。

【0518】

3) 化合物の添加：16.7 μl の作業濃度の化合物溶液を細胞培養プレートの各ウェルに加えた。プレートを 37°C の5% CO_2 インキュベータにより1時間インキュベートした。

20

【0519】

4) 1ウェル当たり16.7 μl の8×LPS (LPSの最終濃度はEC80であり、決定される必要のある各PBMCの量である)を加えた。プレートを 37°C の5% CO_2 インキュベータにより18時間インキュベートした。

【0520】

5) 1ウェル当たり80 μl の上澄みを収集し、次いでTNF- α ELISAアッセイに付した。収集した上澄みを -80°C で保管することができる。実験用量を確実にするために様々な比で希釈される必要がある上澄みは、異なるドナーにおいて放出されたTNF- α の量に応じたTNF- α 標準曲線の直線範囲を超えない。典型的には、20~100 μl の上澄みを200 μl に希釈し、次いでELISA実験に使用した。

30

【0521】

(6) TNF- α ELISA工程：

TNF- α ELISA試験手順は、BDヒトTNF- α ELISAキット実験手順を参照した。

【0522】

実験設計：

1プレート当たり4つの化合物。5倍希釈を10 μM から出発して、8個の勾配で実施し、平行ウェルを作製した。TNF- α 標準を各プレートに加えた。(第1のウェル、500 pg/mlから出発、2倍希釈、7個の勾配)

40

ZPE (0%阻害)は15 pg/mlのLPS+0.1% DMSOを使用し、一方、HPE (100%阻害)は0.1% DMSOのみを使用した。

【0523】

阻害率統計を計算した。阻害率(%) = $[1 - (\text{最大} - \text{最小}) / (\text{試験化合物} - \text{最小})] * 100\%$ 。IC₅₀を使用して、50%阻害の試験化合物の濃度(nM)を評価した。

【0524】

作用例3. PKパラメータ試験：

1. 試験の目的

50

試験化合物を単独でSDラットに静脈内または胃内投与した。血液試料を異なる時点で収集した。LC-MS/MSを使用して、試験化合物の投与後のラット血漿中の試験化合物の濃度を決定し、関連するPKパラメータを計算した。

【0525】

2. 実験設計

2. 1. 試験化合物の調製

試験化合物をフリーラジカルに基づいて計算し、純度によってのみ変換する。

【0526】

2. 1. 1. 静脈内注射群

適切な量の試験化合物に5% DMSO + 95% HP-ベーターCD (20%) を加えて、0.6 mg/mL の溶液を静脈内投与のために調製した。 10

【0527】

2. 1. 2. 経口投与群

適切な量の試験化合物に5% DMSO + 95% HP-ベーターCD (20%) を加えて、1 mg/mL の溶液を胃内投与のために調製した。

【0528】

2. 2. 投与用量および経路

雄Sprague-DawleyラットをShanghai Xipuer-Bikai Laboratory Animal Co., Ltd. から購入した。各群に3匹のラットがいた。1つの群は、ブランク血漿を収集するための対照として使用した。他の群には、静脈内注射（用量は3 mg/kgであった）または胃内投与（用量は10 mg/kgであった）により各試験化合物を与えた。ヘパリンナトリウムを抗凝血のために使用した。血液試料中の試験化合物の濃度を分析する。 20

【0529】

試験化合物の経口投与の10～14時間前に断食させ、試験化合物の経口投与の4時間後に給餌を再開する。

【0530】

2. 3. 詳細な臨床観察

静脈内注射群：投与の前後において、明白に異常な状態は、血液収集の各時点で観察されなかった。 30

【0531】

経口投与群：軟便があらゆる群において投与の4～8時間後に観察され、全て翌日に回復した。

【0532】

2. 4. 試料の収集および処理

血液試料収集の時点は、静脈内注射では、投与前、および投与の0.083時間後、0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、24時間後であり；経口投与では、投与前、および投与の0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、24時間後であった。血液試料を頸動脈穿刺により収集した。約0.25 mLの血液を各試料のために収集した。ヘパリンナトリウムを抗凝血のために使用し、試料を収集した後に氷の上に置いた。血液試料を収集した後に氷の上に置き、血漿を遠心分離（遠心分離条件：8000 rpm、6分間、2～8℃）により分離した。収集した血漿を、分析する前に-80℃で保管した。 40

【0533】

3. 分析方法

3. 1. 薬物および試薬

試験化合物：Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd. から得た。

【0534】

内部標準トルエンシルホニル尿素：Test Institutionから得た。 50

【0535】

メタノール (Burdick & Jackson, HPLC)、アセトニトリル (Burdick & Jackson, HPLC)、ギ酸 (J&K)、水は超純水。

【0536】

3. 2. 機器

超高速液体クロマトグラフィー (Waters, ACQUITY UPLC) であり、バイナリ溶溶剤マネージャ (ACQUITY UPLC Binary Solvent Manager)、Sample Manager (ACQUITY UPLC Autosampler Mod.)、ハイスループット試料オーガナイザ (ACQUITY UPLC Sample Organizer)、高温カラムコンパートメント (ACQUITY UPLC Column Heater HT) を含む。質量分析計 (API 4000, Bio System Inc, USA)、エレクトロスプレーイオン源 (ESI)、直列四重極質量分析器。データプロセスシステムはAnalystソフトウェア (American Applied Biosystems Inc.、バージョン1.5.1) である。

10

【0537】

3. 3. 分析方法

LC-MS/MSによる決定。

【0538】

試料の前処理

50 μ L の血漿試料を1.5 mL の遠心分離管に加え、250 μ L の内部標準溶液 (同じ容量のメタノールを内部標準の代わりにブランク試料に加えた) を試料に加えた。試料を渦 (whirlpool) で混合し、14000 rpm で5分間遠心分離した。200 μ L の上澄みをLC-MS/MS分析のために96ウェルプレートに加えた。

20

【0539】

4. 薬物動態の結果

試験化合物の薬物動態パラメータは、血漿濃度データに基づいて、薬物動態計算用のソフトウェアであるWinNonlin v5.2のノンコンパートメントモデルを使用して計算した。実験結果を下記の表に示す。

【0540】

30

【表2】

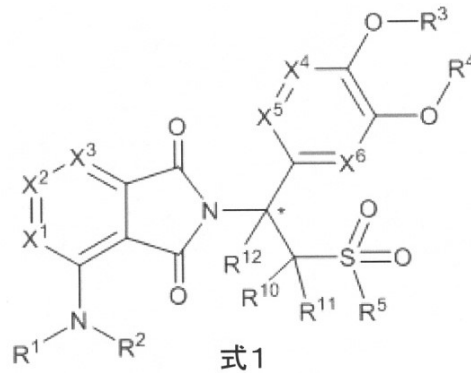
化合物	Tmax(po)	T1/2 (IV)	T1/2(po)	AUC(iv)	AUC(po)	F
参照化合物2	1	0.47	0.94	1048	785	22.5
103	2	1.05	3.83	1260	4125	98.2
203	0.5	0.95	0.87	1012	250	7.4
702	0.67	0.38	6.53	1328	1047	15.5
705	0.5	0.92	9.25	1343	3588	80.2
708	0.67	0.54	4.21	945	51	1.62

40

以下に、本願の出願当初の請求項を実施の態様として付記する。

[1] 式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ

【化 1 3 3】



10

[式中、*を付した炭素原子は、不斉中心であり；

R^1 および R^2 は、独立して、H、D、置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換もしくは無置換の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、 $R^6 - S(O)_2 -$ または $R^6 - C(O) -$ であり；あるいは、 R^1 および R^2 、ならびにこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、Nを含有する5～7員複素環を形成し；

R^6 は、置換または無置換の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノおよび ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ベンジルオキシから選択される1つ以上の基により任意に置換されていてもよく；

20

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、 CR^7 またはNであり；

R^7 は、ハロゲンまたはシアノであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換もしくは無置換の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換もしくは無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルであり；あるいは、 R^3 および R^4 、ならびにこれらが結合している酸素原子は、一緒になって、Oを含有する5～7員複素環を形成し；

R^5 は、置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、独立してHまたはDであり；

30

置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたは置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルにおける置換基は、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノおよび ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される1つ以上であり；複数の置換基が存在する場合、置換基は、同じまたは異なっており；

ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちの1つはNである；または X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちの少なくとも1つは CR^7 である]。

[2] X^1 がNであり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CD、または CR^7 である；あるいは

X^2 がNであり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

40

あるいは

X^3 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

あるいは

X^4 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH、CD、または CR^7 である；あるいは

X^5 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^6 が、独立して、CH、CD、または CR^7 である；あるいは

X^6 がNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH、CD、また

50

は CR^7 である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[3] X^6 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 が、独立して、CH、CD、または CR^7 であり、 X^4 、 X^5 が、独立して、CH、CD である；あるいは

X^6 が N であり、 X^1 が CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH または CD である；

あるいは

X^6 が N であり、 X^2 が CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH または CD である；あるいは

X^6 が N であり、 X^3 が CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH または CD である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[4] X^3 が CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノである；あるいは

X^2 が CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノである；あるいは

X^1 が CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノである；あるいは

X^3 が CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方が、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；あるいは

X^2 が CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方が、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；あるいは

X^1 が CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方が、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[5] X^3 が CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方が、 CH_3 、 CD_3 、 C_2H_5 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 であり、他方が、 CD_3 または CHF_2 である；ならびに／あるいは

X^3 が CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、CH または CD であり； R^7 が、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 が、 CD_3 または CHF_2 であり、 R^4 が、 CH_3 、 CD_3 、 C_2H_5 、 C_2D_5 、または CH_2CD_3 である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[6] R^1 および R^2 の一方が、H または D であり、他方が、 $R^6-S(O)_2$ —または $R^6-C(O)$ —である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[7] R^6 が、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、および ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される 1 つ以上

10

20

30

40

50

の置換基により任意に置換されていてもよく、

好ましくは、 R^6 が、シクロプロピル、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ベンジロキシメチル、メトキシメチル、イソブチル、ジメチルアミノメチル、イソプロピル、 CD_3 、 C_2D_5 である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[8] R^3 および R^4 が、独立して、H、置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

好ましくは、 R^3 および R^4 が、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[9] R^5 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 または CH_2CD_3 である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[10] R^7 が、フッ素、塩素、臭素、またはシアノである、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[11] X^6 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH または CR^7 であり；

R^7 が、ハロゲンまたはシアノである、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[12] R^{10} および R^{11} が H である、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[13] R^{12} が H である、

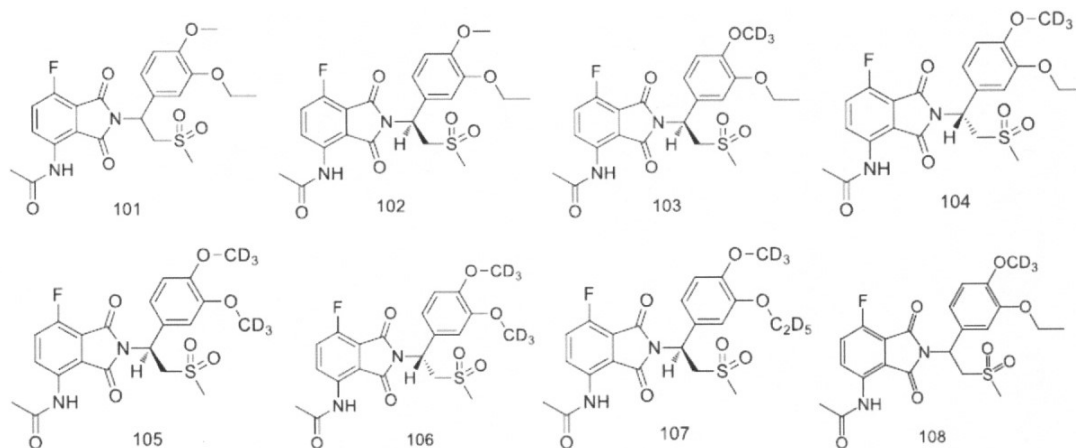
[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[14] 前記不斉中心が (S) 立体配置炭素を指す、

[1] に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[15] 式 I の化合物が、下記の化合物：

【化 134-1】



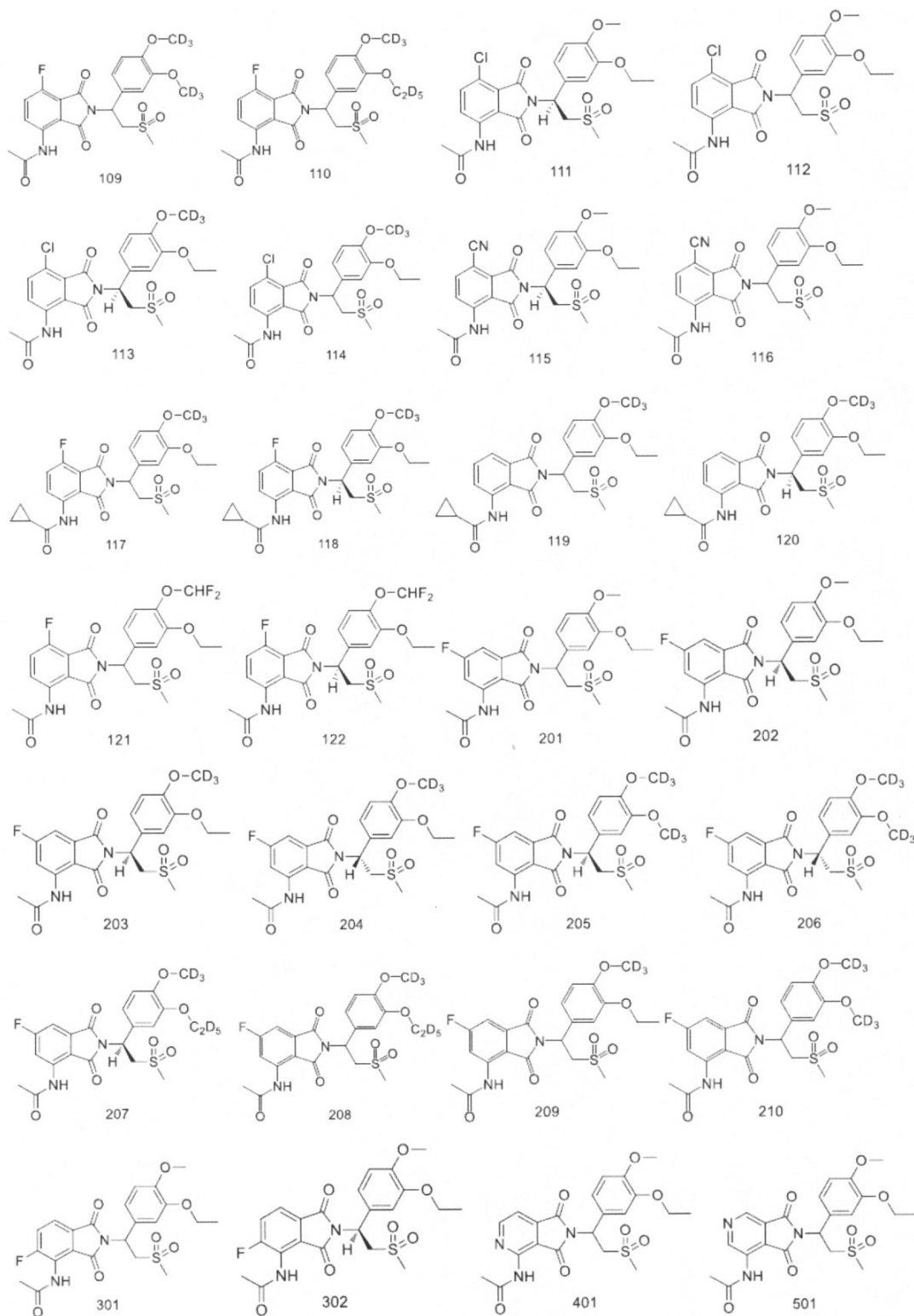
10

20

30

40

【化 1 3 4 - 2】



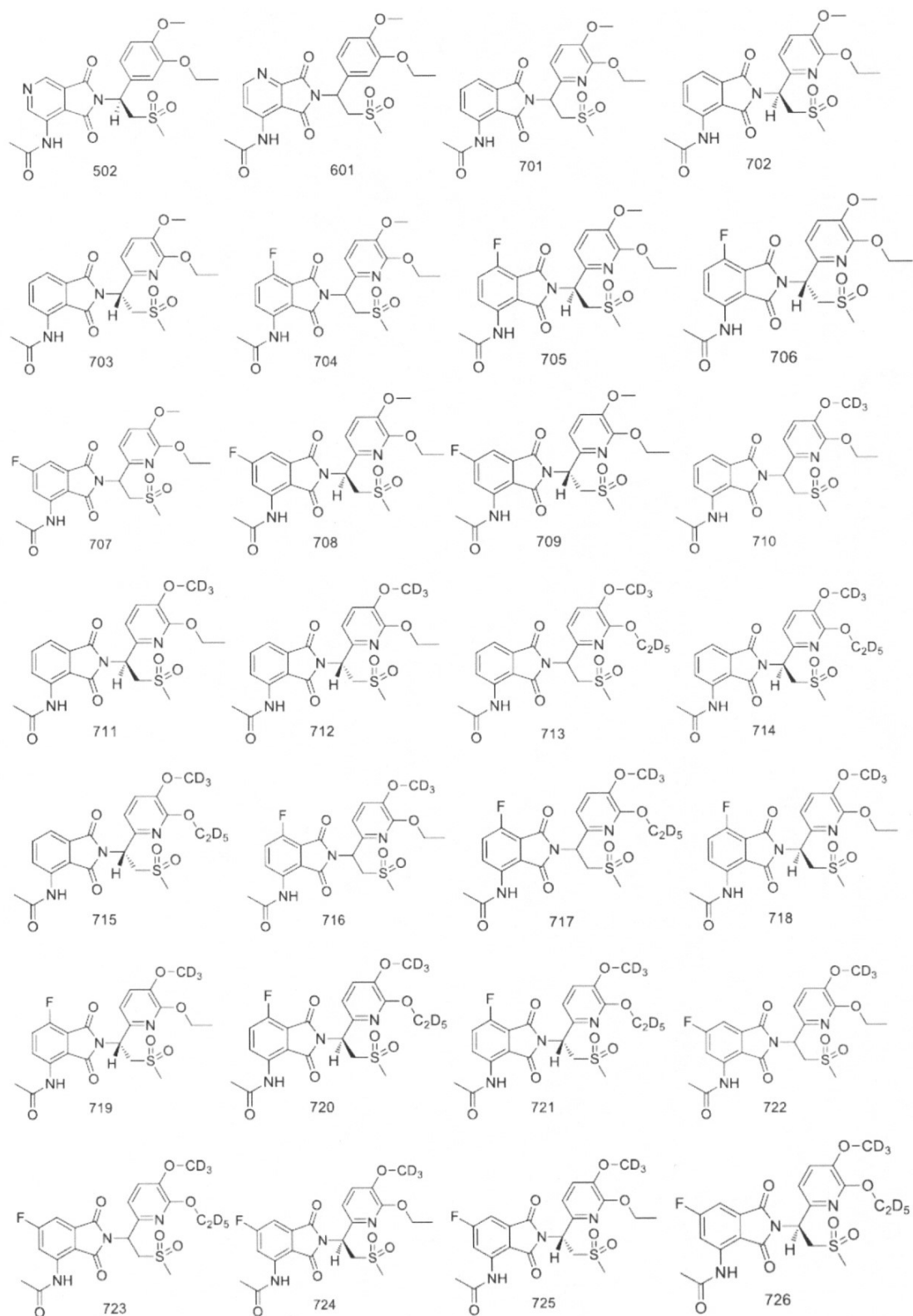
10

20

30

40

【化 1 3 4 - 3】



10

20

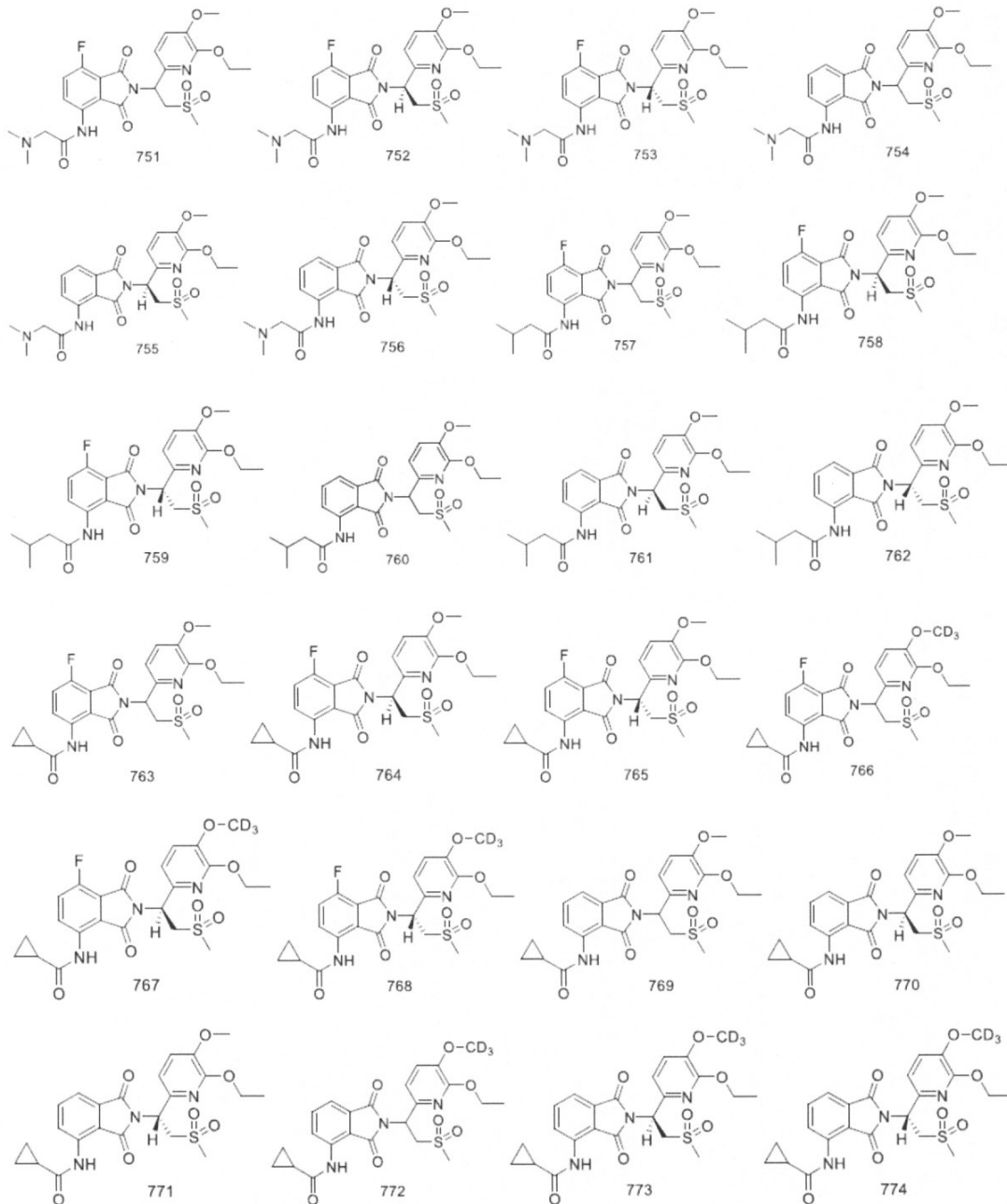
30

40

Chemical structures of 15 compounds (727-750) from the 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,3-dione core. The structures show various substituents on the quinoline ring, including halogens (F, Cl, CN), nitriles (NC), and different side chains (CD₃, C₂D₅, SO₂NH₂, SO₂NHCH₂OH, SO₂NHCH₂OCH₂Ph, SO₂NHCH₂OCH₂Ph, SO₂NHCH₂OCH₂Ph, SO₂NHCH₂OCH₂Ph). The stereochemistry at the chiral center is indicated with wedges and dashes.

40

【化 1 3 4 - 5】



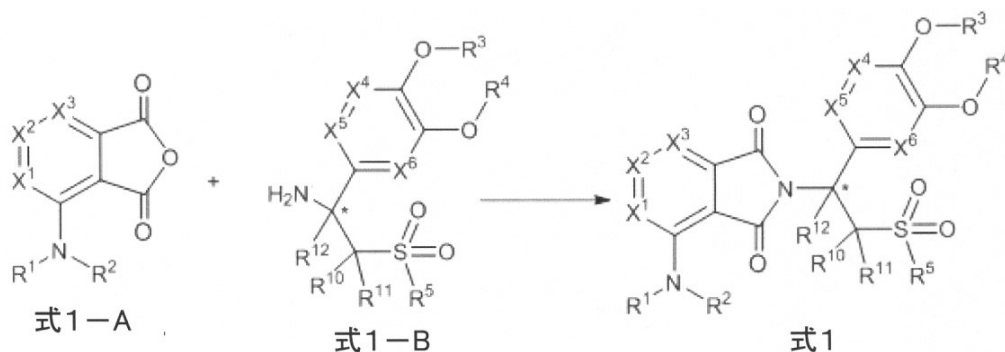
のうちの任意の1つである、[1]～[14]の何れか一つに記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

[16] [1]～[15]の何れか一つに記載の式Iの化合物を調製する方法であって、方法Aおよび方法Bから選択され、

方法Aが、

式I-Aの化合物および式I-Bの化合物を以下のように反応させて、式Iの化合物を調製する工程を含み；

【化 1 3 5】

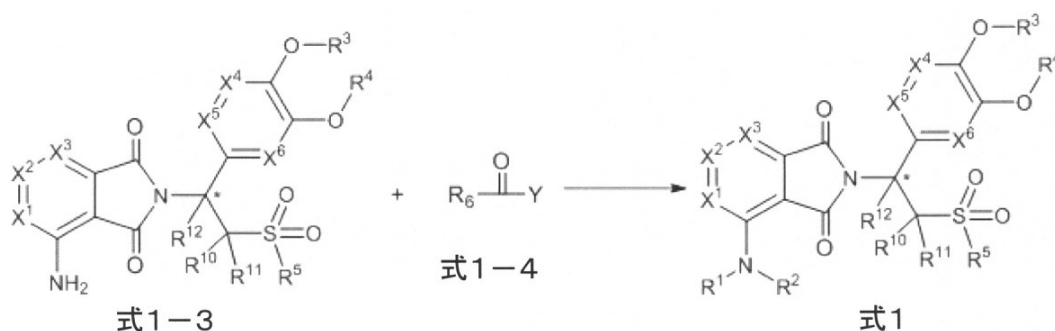


10

方法Bが、

式 I - 3 の化合物および式 I - 4 の化合物を下記のように反応させて、式 I の化合物を調製する工程を含む；

【化 1 3 6】



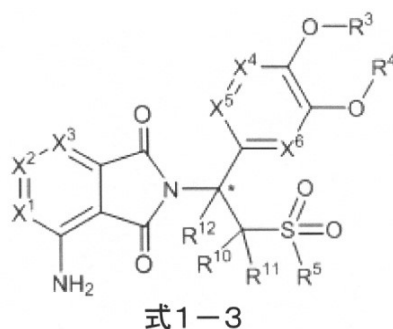
20

[式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は〔1〕～〔15〕の何れか一つに定義された通りであり；Yは脱離基である]

方法。

〔17〕 式 I - 3：

【化 1 3 7】



30

[式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は〔1〕～〔15〕の何れか一つに定義された通りである]

40

〔18〕 1つ以上の〔1〕～〔15〕の何れか一つに記載の式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物およびプロドラッグ、ならびに1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

〔19〕 前記組成物が、薬理学的活性を有する他の治療剤をさらに含み、前記他の治療剤が、血管新生阻害薬、免疫調節剤、免疫療法薬、化学療法薬、ホルモン化合物、抗腫瘍薬、または抗炎症薬である、〔18〕に記載の医薬組成物。

〔20〕 PDE 4 および／または TNF-α の生成または活性を調整するための薬剤の製造における、あるいは PDE 4 および／または TNF-α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気を治療または予防するための薬剤の製造における、〔1〕

50

～〔15〕の何れか一つに記載の式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物およびプロドラッグの使用であって、好ましくは、前記疾患、障害、または病気が乾癬性関節炎、尋常性乾癬である、使用

。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 19/02 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 K 45/00
- (74)代理人 100199565
弁理士 飯野 茂
- (74)代理人 100153051
弁理士 河野 直樹
- (74)代理人 100162570
弁理士 金子 早苗
- (72)発明者 リ、ウェンーチェン
中華人民共和国、201203 シャンハイ、ブドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・パーク、サイリン・ロード 780、スイート 818
- (72)発明者 リアオ、バイソン
中華人民共和国、201203 シャンハイ、ブドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・パーク、サイリン・ロード 780、スイート 818
- (72)発明者 ジャン、レイ
中華人民共和国、201203 シャンハイ、ブドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイテク・パーク、サイリン・ロード 780、スイート 818

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 豪国特許出願公開第2006200033 (AU, A1)
特表2006-515310 (JP, A)
特表2012-530706 (JP, A)
特表2006-519851 (JP, A)
特表2014-501789 (JP, A)
国際公開第2012/097116 (WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
CAplus/REGISTRY (STN)