

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-523213

(P2017-523213A)

(43) 公表日 平成29年8月17日 (2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 215/38 (2006.01)	C O 7 D 215/38	4 C O 3 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 C O 6 5
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 276 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-506320 (P2017-506320)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月3日 (2015.8.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年3月30日 (2017.3.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/055899
 (87) 国際公開番号 W02016/020836
 (87) 国際公開日 平成28年2月11日 (2016.2.11)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/083811
 (32) 優先日 平成26年8月6日 (2014.8.6)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

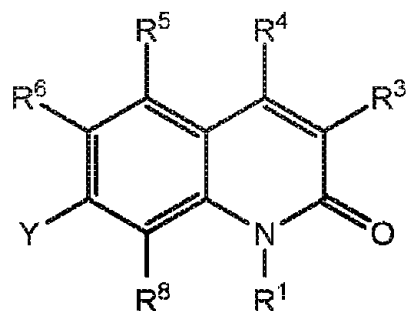
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100194423
 弁理士 植竹 友紀子
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌薬としてのキノロン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、医薬品化学の分野にあり、細菌ギラーゼを阻害する化合物およびその医薬組成物に関する。本化合物は、細菌ギラーゼ活性および細菌感染症の阻害剤として有用であり、本明細書にさらに記載される式 (I) の構造を有する。本発明は、さらに、式 (I) の化合物を含む医薬組成物、および本化合物および本組成物を使用して細菌感染症を処置する方法を提供する。



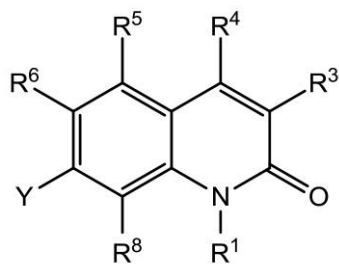
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

〔式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらのうちのそれぞれは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-L^1-OR^2$ 、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ およびオキソから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

R^3 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-L^1-OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ および $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$ からなる群から選択され、

20

各 L^1 は、独立して、結合、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキレンリンカーであり、

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される 1～3 つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

30

各 R^2 は、独立して、H、もしくはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または同一の窒素上の 2 つの R^2 は、一緒になって、環員として N、O および S から選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている 4～6 員の複素環式環を形成することができ、

R^4 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-L^2-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ および $-L^2-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-L^2-OR^2$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)-NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ および Q から選択される 1 つまたは 2 つの

40

50

基で任意選択で置換されており、

ここで、各Qは、フェニル、および環員としてN、OおよびSから選択される4つまでのヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている環であり、ここで、任意選択で置換されている環の任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-SO_2R$ および $-SO_2-N(R^2)_2$ から選択される3つまでの基であり、かつ

各 L^2 は、結合、および二価の直鎖または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニル結合基から独立して選択され、ハロ、アミノ、ヒドロキシおよびCNから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されており、

かつ各Xは、独立して、Oまたは $=NR^{11}$ であり、

R^5 は、H、ハロ、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

Yは、ハロ、CN、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $-(CH_2)_{1 \sim 4}-X$ から選択される1～3つの基で任意選択で置換されているピリジニルであり、ここで、Xは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ および $-SO_2N(R^2)_2$ から選択され、

またはYは、式 $-NR^7AR^7B$ の基であり、

ここで、 R^7A は、H、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^7B は、 $-L^3-Q^3$ 、または、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 L^3 は、結合、または直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 Q^3 は、ピリジニル、および環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する4～7員のヘテロシクリルから選択され、ここで、 Q^3 は、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ から選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

または R^7A および R^7B は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む4～7員

10

20

30

40

50

の単環式の複素環基、または環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～10員の二環式の複素環基を形成し、ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^8 は、H、ハロ、 CN 、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

R^9 および R^{10} は、H、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソからそれぞれ独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

または同一の窒素上の2つの R^9 もしくは2つの R^{10} は、一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

各 R^{11} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、もしくはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ およびオキソから選択される1つもしくは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または各 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含みかつ $-OH$ 、ハロゲン、オキソ、 $=N-OR^{11}$ 、1～3個のハロゲン原子もしくは NH_2 で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つもしくは複数の $-OH$ 基もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロシクリルを形成する]

の化合物

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^5 が、Hまたはハロゲンである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

R^6 が、H または F である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^8 が、メチルまたはメトキシである、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が、H である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R^4 が、H である、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物。

10

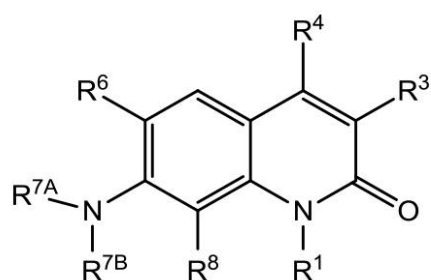
【請求項 9】

R^4 が、 $-CH_2NH_2$ である、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

式 (I I)

【化 2】



20

(II)

のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{7A} が、H である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{7A} および R^{7B} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 4 ～ 7 員の単環式の複素環基、

30

または環員として N、O および S から選択される 1 つまたは 2 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 6 ～ 10 員の二環式の複素環基を形成し、

ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基が、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員として N、O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有する 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

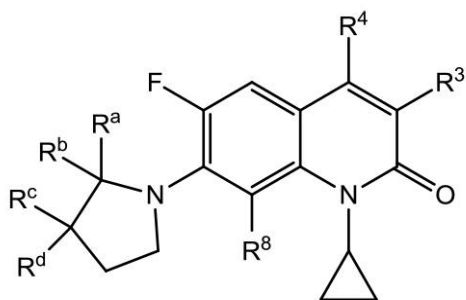
40

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

化合物が、式 (I I I)

【化 3】



(III)

10

〔式中、

R^3 は、水素または $-C(O)OR^2$ 、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $C_1 \sim 2$ ハロアルキルであり、

R^4 は、H または CN または $-CH_2NH_2$ であり、

R^8 は、水素、メチル、OMe または CN であり、

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、水素、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択され、ここで、各 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび各 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシもしくは $-NR^9$ で任意選択で置換されており、または

20

R^a および R^b は一緒になって、もしくは R^c および R^d は一緒になって、オキシ、もしくは環員として N、O もしくは S を含有してもよい 3～6 員のスピロ環式環を形成してもよく、

R^9 は、H、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して、各出現において選択され、ここで、各 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキシから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

かつ同一の窒素上の 2 つの R^9 は、一緒になって、環員として N、O および S から選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキシから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている 4～6 員の複素環式環を形成することができ、かつ

30

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $NH-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキシから選択される 1 つまたは 2 つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

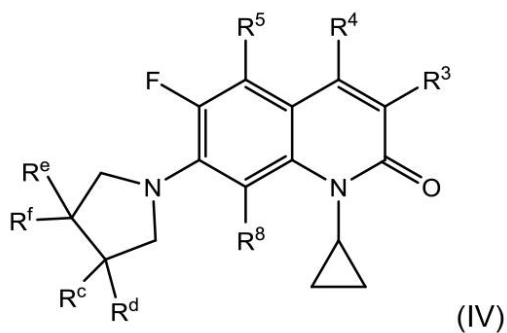
によって表される、請求項 1～12 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 14】

化合物が、式 (IV)

【化 4】



10

[式中、

R^3 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ ハロアルキルであり、

R^4 は、Hまたは $-CH_2NH_2$ であり、

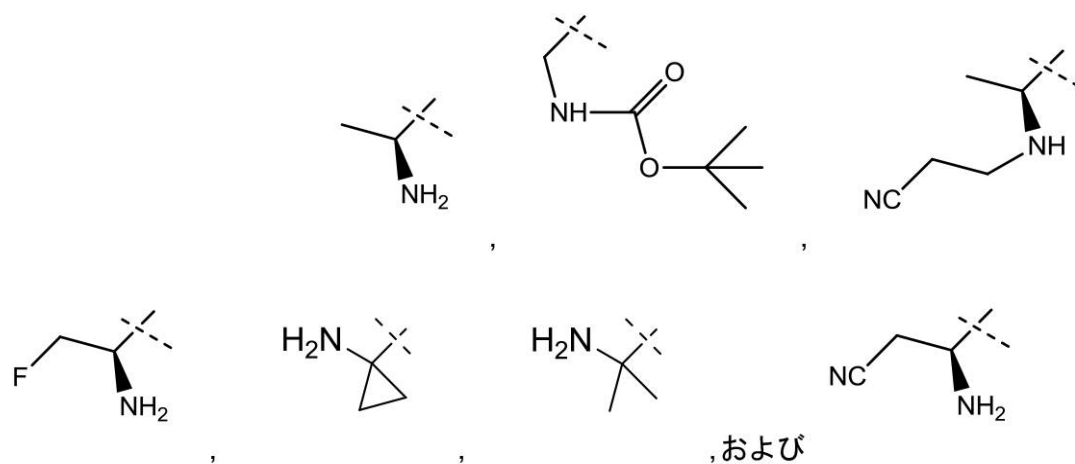
R^5 は、H、Meまたはハロであり、

R^c および R^f は、両方とも水素であり、または、 R^c および R^f は、それらが結合している原子と一緒に、シクロプロピル環を形成し、

R^d および R^e は、それぞれ、H、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、OH、 CH_2OH 、

【化 5】

20



30

からなる群から選択される]

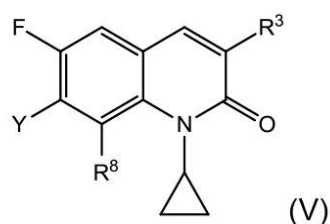
を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

式 (V)

【化 6】

40



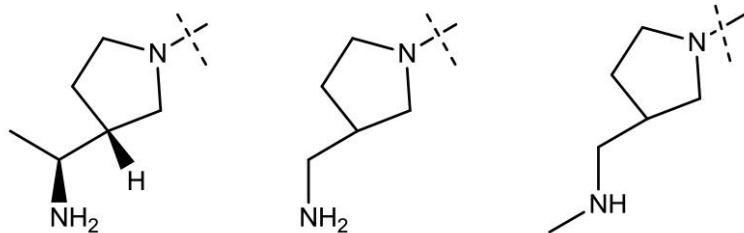
[式中、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、 $-C(O)OH$ 、 $C(O)-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル) または $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、

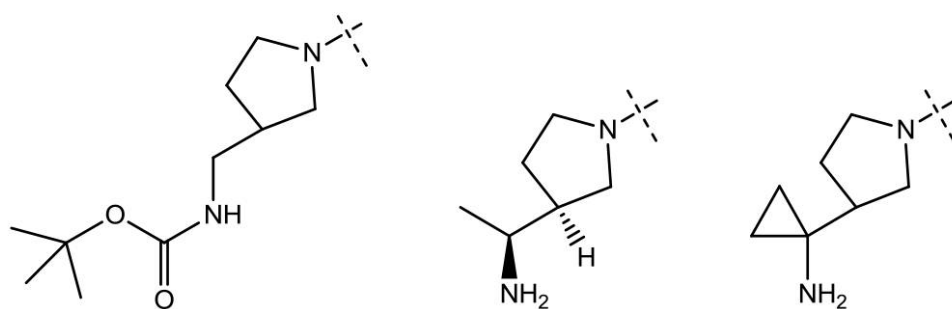
R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ ハロアル

50

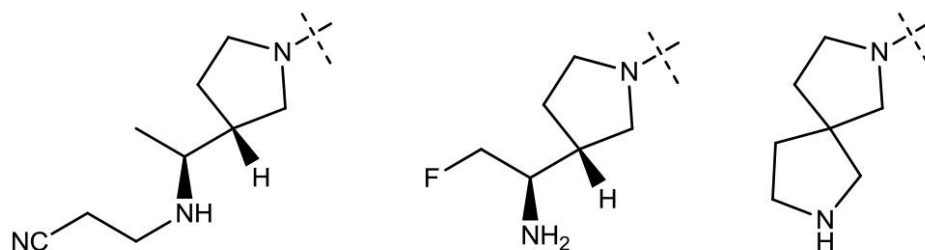
キルであり、
Yは、
【化7-1】



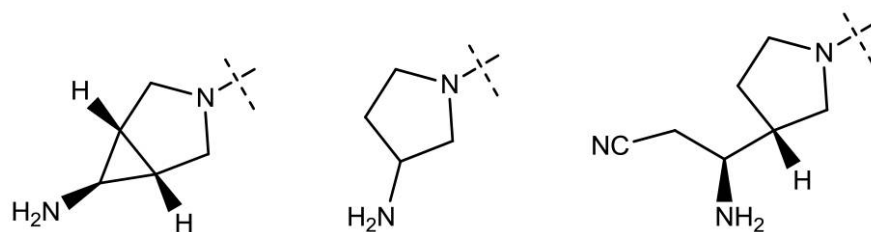
10



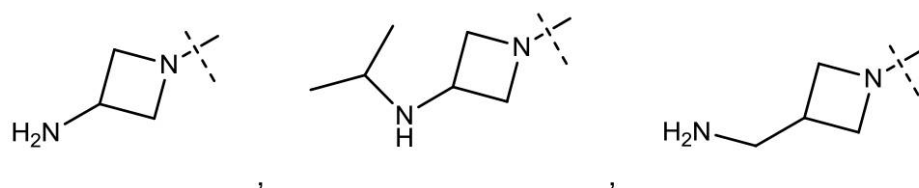
20



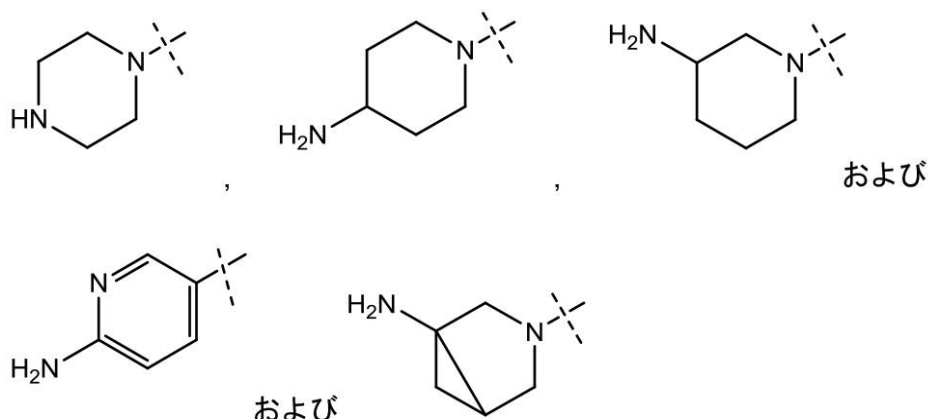
30



40



【化 7 - 2】



10

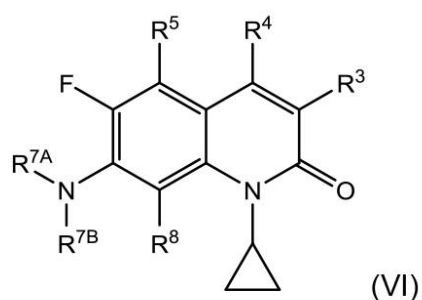
からなる群から選択される]

によって表される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

式 (VI)

【化 8】



20

[式中、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキルまたはハロであり、

30

R^4 は、水素または $-CH_2NH_2$ であり、

R^5 は、水素、Me またはハロであり、

R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは CN であり、

かつ R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 5 ～ 6 員の単環式の複素環基、または環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 6 ～ 7 員の二環式の複素環基を形成し、

ここで、それらが結合している窒素原子と一緒に、 R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員として N、O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有する 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される 4 つまでの基で任意選択で置換されており、

40

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている]

50

10

20

30

40

50

前記細菌感染症が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリア属 (*Burkholderia*) 種、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、アクロモバクター・キシロスオキシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス (*Alcaligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citrobacter*) 種、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラチア・マルセンス (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、パストツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパストツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兔病菌 (*Fransicella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ならびにジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種からなる群から選択される少なくとも 1 種の細菌を含む感染症である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

細菌感染症の処置における使用のための、請求項 1～17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

細菌感染症の処置のための医薬の製造における、請求項 1～17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 25】

前記細菌感染症が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリ

ア属 (*Burkholderia*) 種、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)
 および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、アクロモバクター・キシロスオキ
 シダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス (*Alca
 ligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、シト
 ロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citr
 obacter*) 種、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Kle
 bsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のク
 レブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)
 、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバク
 ター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella ent
 erica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロ
 テウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラ
 チア・マルセンス (*Serratia marscens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガ
 ン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー
 、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)
 、カタル球菌 (*Moraxella cattharallis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides
 fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)
 および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、パスツレラ・マルチコーダ (*Pasteurel
 la multicauda*) および他のパスツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兎病菌 (*Fransicella tul
 arensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、
 コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella
 pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*)
 および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumo
 phila*) およびカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、黄色ブドウ球
 菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および
 他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フ
 ェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌
 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプ
 トコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Strept
 ococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペ
 プトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトス
 トレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clos
 tridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)
 および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ならびにジフテリア
 菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*
) 種から選択される少なくとも 1 種の細菌を含む感染症である、請求項 2 4 に記載の使用

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品化学の分野にあり、抗菌活性を呈する化合物およびその医薬組成物に
 関する。本化合物は、本明細書におけるデータが示している通り、細菌 DNA ギラーゼ活
 性の阻害剤である。本発明はまた、哺乳動物における細菌感染症を処置する方法、および
 これらの化合物を使用して生物試料中の細菌量を減少させる方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

いくつかの既知の抗菌薬は、DNA ギラーゼおよびトポイソメラーゼに作用することによ
 って細菌 DNA 合成を阻害する。DNA ギラーゼおよびトポイソメラーゼ I V は、両方
 とも、A₂B₂ ヘテロ四量体として作用する 2 種のタンパク質サブユニットからなるトポ
 イソメラーゼ I I である。ATP アーゼのドメインは、1 種の、二量体のポリペプチド (

DNAギラーゼ中のGyrB、トポイソメラーゼIV中のParE)上に存在し、一方、DNA開裂コアは、第2のポリペプチド(DNAギラーゼ中のGyrA、トポイソメラーゼIV中のParC)上にある。

【0003】

ノボビオシンなどのアミノクマリンを含むいくつかのギラーゼ抗菌阻害剤は、GyrB中のATPアーゼ活性部位に結合することによって、DNAギラーゼのエネルギー変換の競合阻害剤として機能する。対照的に、ナリジクス酸、シプロフロキサシンおよびモキシフロキサシンなどのキノロン抗生物質は、開裂コア(GyrAおよびParC)にてこれらの酵素を優先的に結合させてDNA複製を妨げ、こうしてグラム陽性とグラム陰性との両方の細菌において細胞分裂を止める。最初の部位耐性変異は一般的にGyrAにおいて起きるものの、GyrBにおける変異もまた、これらの既知のキノロンへの感受性を低下させることが示された。

10

【0004】

細菌DNA合成阻害剤(例えばフルオロキノロン)は、主にグラム陰性感染症を処置するために用いられ、歴史的に、良好な臨床的成果を達成した。生物学的利用能、組織分布、PK/PD関係およびフォトキシティーを含む豊富な知識が、キノロンクラスの化合物について存在する。構造的に、キノロン抗生物質は、アミン官能性を組み込んだ非環式の環を含有するアリール側鎖を伴う二環式の環の構造(シプロフロキサシンおよびモキシフロキサシン)または三環式の環の構造(レボフロキサシン)を有する。既知のフルオロキノリンの大部分は、ケト酸官能基を有し、カルボン酸(シプロフロキサシンおよびモキシフロキサシン、レボフロキサシン、単環式および二環式の2-ピリドンおよび4-ピリドン)、ヒドロキシルアミン(キナゾリンジオンおよび三環式イソキノロン)、またはヒドラジン(キナゾリンジオン)基のいずれかを有し、これらは、DNAギラーゼおよびトポイソメラーゼ活性に関与し、おそらく、活性化した錯体において二価カチオンに結合する。大部分の阻害剤はまた、コアの複素環に結合したアミン官能基を有し、これらの化合物を、性質において双性イオン性にする。単環式の2-ピリドンおよび4-ピリドン(例えばR₁-13-5478)阻害剤は、この、フェニル基に結合したアミン官能基を有する。これらの阻害剤の双性イオン性の性質は、これらの化合物の、ポリンチャンネルを使用したグラム陰性細胞中への浸透に関与する。

20

【0005】

キノロン抗生物質は、きわめて有効であったが、ジェネリック薬(例えばシプロフロキサシン)となった有効な第2世代キノロンの使用法を含む現在の薬物の広範囲の開発により、それらの将来の長期有用性が脅かされている。キノロン耐性は、すでに、病院と地域社会との両方で広く起きている。Tessier and Nicolau, Antimicrob. Agents Chemother. 54(6), 2887-89 (2013)を参照されたい。このような耐性株と闘うために、現在のキノロンへの細菌耐性に対して活性である新しいギラーゼ阻害剤、特に既知のキノロンに耐性である細菌に対して有効性を保持する多剤耐性(MDR)グラム陰性病原体を標的とした抗生物質が、重要な、未知の医学的必要性を取り扱うことになる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0006】

本発明は、野生型細菌とキノロン耐性細菌との両方に対して活性を有する抗菌化合物に関する。それは、詳細には、例えば緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)の多剤耐性(MDA)株を含むキノロン耐性グラム陰性細菌に対する活性、ならびにメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)を含む野生型病原菌およびキノロン耐性グラム陽性病原体に対する抗菌活性を有する化合物に関する。本発明はまた、ヒトにおける細菌感染症を処置するための、in vivoの使用に適合する治療指標を提供する、ヒトトポイソメラーゼII酵素阻害と比較した、細菌トポイソメラーゼIV阻害とDNAギラーゼ酵素阻害との間の選択性を有する化合物にも関する。

【課題を解決するための手段】

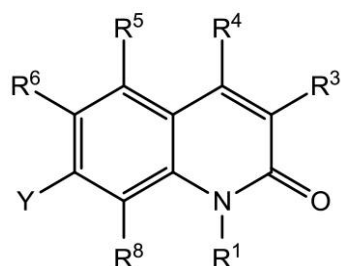
50

【0007】

本発明の化合物およびその医薬組成物は、抗菌薬として有用であり、理論に束縛されることなく、それらはギラーゼ阻害剤として作用すると確信している。本発明の化合物は、それを必要とする対象、特にヒトおよび他の哺乳動物における細菌感染症の処置のために有用である。これらの化合物は、一般的に、本明細書に記載される式 (I)

【0008】

【化1】



(I)

10

によって表され、式 (I)

[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらのうちのそれぞれは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-L^1-OR^2$ 、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

20

R^3 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-L^1-OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ および $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$ からなる群から選択され、

各 L^1 は、独立して、結合、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンリンカーであり、

30

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される1～3つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^2 は、独立して、H、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または同一の窒素上の2つの R^2 は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

40

R^4 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-L^2-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ および $-L^2-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-L^2-OR^2$ からな

50

る群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)-NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ および Q から選択される 1 つまたは 2 つの基で任意選択で置換されており、

ここで、各 Q は、フェニル、および環員として N 、 O および S から選択される 4 つまでのヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各環から選択される、任意選択で置換されている環であり、ここで、任意選択で置換されている環の任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-SO_2R$ および $-SO_2-N(R^2)_2$ から選択される 3 つまでの基であり、かつ

各 L^2 は、結合、および二価の直鎖または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニル結合基から独立して選択され、ハロ、アミノ、ヒドロキシおよび CN から選択される 1 つまたは 2 つの基で任意選択で置換されており、

かつ各 X は、独立して、 O または $=NR^{11}$ であり、

R^5 は、 H 、ハロ、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 N 、 O および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、 H 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

Y は、ハロ、 CN 、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $-(CH_2)_{1 \sim 4}-X$ から選択される 1 ～ 3 つの基で任意選択で置換されているピリジニルであり、ここで、 X は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ および $-SO_2N(R^2)_2$ から選択され、

または Y は、式 $-NR^7A R^7B$ の基であり、

ここで、 R^7A は、 H 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員として N 、 O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される 2 つまでの基で任意選択で置換されている 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される 2 つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^7B は、 $-L^3-Q^3$ 、または、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員として N 、 O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される 2 つまでの基で任意選択で置換されている 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される 2 つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 L^3 は、結合、または直鎖もしくは分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 Q^3 は、ピリジニル、および環員として N 、 O および S から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有する 4 ～ 7 員のヘテロシクリルから選択され、ここで、 Q^3 は、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$

10

20

30

40

50

アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ から選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

または R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む4～7員の単環式の複素環基、または環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～10員の二環式の複素環基を形成し、ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1\sim C_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^8 は、H、ハロ、 CN 、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

R^9 および R^{10} は、H、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソからそれぞれ独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1\sim C_4$ アルキルから選択され、

または同一の窒素上の2つの R^9 もしくは2つの R^{10} は、一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

各 R^{11} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_4$ アルキル)およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1\sim C_4$ アルキルであり、

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、もしくはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_4$ アルキル)およびオキソから選択される1つもしくは2つの基で任意選択で置換されている $C_1\sim C_4$ アルキルであり、

または各 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含みかつOH、ハロゲン、オキソ、 $=N-OR^{11}$ 、1～3個のハロゲン原子もしくは NH_2 で任意選択で置換されている $C_1\sim C_6$ アルキル、1つもしくは複数のOH基もしくは $C_1\sim C_6$ アルコキシで任意選択で置換されている $C_1\sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロシクリルを形成する]

の化合物を含み、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。本発明の化合物のさらなる種々の実施形態が、以下に記載される。

【0009】

これらの化合物、およびそれらを含有する医薬組成物は、細菌感染症の重症度を処置す

るまたは少なくするために有用である。詳細には、本発明の化合物は、上気道感染症、下気道感染症、耳の感染症、胸膜肺および気管支感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、心血管感染症、血流感染症、敗血症、CNS感染症、皮膚および軟部組織の感染症、胃腸感染症、骨および関節の感染症、性器感染症、眼感染症または肉芽腫性感染症の重症度を処置するまたは少なくすることにおいて有用である。本化合物は、グラム陽性およびグラム陰性の両方の細菌を含む細菌の範囲に対して有効である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本明細書を説明する目的のために、別段の定めがない限り、かつ適切な場合はいつでも、下記の定義を適用し、単数形で用いられた用語はまた、複数形を含み、逆もまた同様である。

10

【0011】

定義

本発明の場面において用いられる用語「a」、「an」、「the」および同様の用語は、本明細書に別段の指示がない限り、または場面的に明らかに矛盾しない限り、単数形と複数形との両方を包含すると解釈されることになる（特に特許請求の範囲の場面において）。

【0012】

本明細書で用いられるとき、用語「ハロゲン（またはハロ）」は、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素、特にフッ素または塩素を指す。ハロゲン置換された基および部分、例えばハロゲンで置換されたアルキル（ハロアルキル）は、モノーハロゲン化、ポリーハロゲン化またはパーハロゲン化され得る。

20

【0013】

本明細書で用いられるとき、別段の定めがない限り、用語「ヘテロ原子」は、窒素（N）、酸素（O）または硫黄（S）を指す。

【0014】

本明細書で用いられるとき、用語「アルキル」は、10個までの炭素原子を有する、完全に飽和の分枝状または非分枝状の炭化水素部分を指す。別段の定めがない限り、アルキルは、1～6個の炭素原子を有する炭化水素部分（これはC₁～C₆、またはC₁～₆アルキルと書かれてもよい）、あるいは1～4個の炭素原子を有する炭化水素部分を指す。アルキルの代表例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどを含むがこれらに限定されない。置換されているアルキルは、対応する非置換アルキル基の水素原子の場所に、1つまたは複数の置換基、例えば、非置換アルキル基上の水素の数までの、1つ、2つまたは3つの置換基を含むアルキル基である。アルキル基のための好適な置換基は、別段の定めがない場合、ハロゲン、CN、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁～C₄アルコキシ基から選択することができる。

30

【0015】

本明細書で用いられるとき、用語「アルキレン」は、1～10個の炭素原子、および他の成分に結合するための2つの空いている原子価を有する二価のアルキル基を指す。別段の定めがない限り、アルキレンは、典型的に1～6個の炭素原子、あるいは1～4個の炭素原子を有する部分を指す。アルキレンの代表例は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、sec-ブチレン、イソブチレン、tert-ブチレン、n-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、n-ヘキシレン、3-メチルヘキシレン、2, 2-ジメチルペンチレン、2, 3-ジメチルペンチレン、n-ヘプチレン、n-オクチレン、n-ノニレン、n-デシレンなどを含むがこれらに限定されない。置換されているアルキレンは、1つまたは複数の、例えば1つ、2つまたは3つの置換基を含むアルキレン基であり、別段の定めがない限り、好適な置換基は、アルキル基につい

40

50

て上に列挙された置換基から選択される。

【0016】

本明細書で用いられるとき、用語「ハロアルキル」は、1個または複数の本明細書で定義されたハロゲン原子によって置換されている、本明細書で定義されたアルキルを指す。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、またはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルとすることができる。モノハロアルキルは、アルキル基内に、1つのヨード、ブロモ、クロロおよびフルオロを有し得る。クロロおよびフルオロは、アルキル基またはシクロアルキル基上で好ましく、フルオロ、クロロおよびブロモは、アリアル基またはヘテロアリアル基上で好ましいことが多い。ジハロアルキル基およびポリハロアルキル基は、アルキル内に、2個以上の同一のハロ原子、または異なるハロ基の組合せを有し得る。典型的には、ポリハロアルキルは、12個までの、または10個または8個または6個または4個または3個または2個までのハロ基を含む。ハロアルキルの非限定的な例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルを含む。パーハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子に置き換えられているアルキル、例えばトリフルオロメチルを指す。

10

【0017】

本明細書で用いられるとき、用語「アルコキシ」は、アルキル- O -（ここで、アルキルは上記で定義されたものである）を指す。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを含むがこれらに限定されない。典型的には、アルコキシ基は、1~6個の炭素、より一般的には1~4個の炭素原子を有する。

20

【0018】

置換アルコキシは、アルコキシのアルキル部分上に、1つまたは複数の、例えば1つの、2つのまたは3つの置換基を含むアルコキシ基である。別段の定めがない限り、好適な置換基は、アルキル基について上に列挙した置換基から選択される。

【0019】

同様に、「アルコシアルキル」、「アルコシカルボニル」、「アルコシ-カルボニルアルキル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホキシル」、「アルキルアミノ」または「ハロアルキル」のような他の基の各アルキル部分は、「アルキル」の上記の定義において記載された意味と同じ意味を有する。このように用いられるとき、別段の指示がない限り、アルキル基は、1~4個の炭素のアルキルであることが多く、名付けられた成分以外の基でさらに置換されることはない。このようなアルキル基が置換されるとき、好適な置換基は、別段の定めがない限り、アルキル基について上で名付けられたものである。

30

【0020】

本明細書で用いられるとき、用語「ハロアルコキシ」は、ハロアルキル- O -を指し、ここで、ハロアルキルは、上で定義されている。ハロアルコキシの代表例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロポキシなどを含むがこれらに限定されない。

40

【0021】

本明細書で用いられるとき、用語「シクロアルキル」は、3~12個の炭素原子を有する、飽和または不飽和の、非芳香族の、単環式、二環式、三環式またはスピロ環式の炭化水素基を指し、シクロアルキル基は、不飽和であってもよく、飽和、不飽和または芳香族であり得る別の環に縮合していてもよく、ただし、対象の分子式と連結しているシクロアルキル基の環原子は、非芳香族の環の中にある。別段の定めがない限り、シクロアルキルは、3から12個の間の環炭素原子、または3から8個の間の環炭素原子を有する環状炭

50

化水素基を指す。シクロアルキル基は、別段の定めがない限り、3～7個の環原子を有する飽和の単環式の環であることが多い。

【0022】

置換されたシクロアルキルは、非置換基上の水素の数までの、1つ、2つまたは3つ以上の置換基で置換されたシクロアルキル基である。典型的には、置換されたシクロアルキルは、1～4つまたは1～2つの置換基を有することになる。好適な置換基は、別段の定めがない限り、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシイミノ、ヒドロキシイミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -チオアルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルファモイルおよび $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノスルホニルからなる群から独立して選択され、上記の炭化水素基のそれぞれ(例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシの残基)は、上に定めた「アルキル」基についての置換基の列挙から、各出現において独立して選択された1つまたは複数の基でさらに置換されていてもよい。シクロアルキル基についての好ましい置換基は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、およびアルキル基について上に列挙した置換基の群を含む。

10

20

【0023】

例示的な単環式の炭化水素基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどを含むがこれらに限定されない。例示的な二環式の炭化水素基は、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビスクロ[2.2.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチルなどを含む。例示的な三環式の炭化水素基は、アダマンチルなどを含む。

【0024】

同様に、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルアルキル」または「ハロシクロアルキル」のような他の基の各シクロアルキル部分は、「シクロアルキル」の上記の定義において記載された意味と同じ意味を有する。これらの用語で用いられるとき、シクロアルキルは、典型的に、非置換の、または1～2つの基で置換された単環式の3～7つの炭素環である。任意選択で置換されているとき、置換基は、典型的に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、およびアルキル基について好適であると上で示されたものから選択される。

30

【0025】

本明細書で用いられるとき、用語「アリール」は、環部分に6～10個の炭素原子を有する芳香族性炭化水素基を指す。典型的に、アリールは、6～10個の炭素原子を有する、単環式、二環式または三環式のアリールであり、例えばフェニルまたはナフチルである。さらに、用語「アリール」は、本明細書で用いられるとき、1つの芳香族環、または一緒に縮合された複数の芳香族環であり得る芳香族の置換基を指す。非限定的な例は、フェニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルを含み、ただし、テトラヒドロナフチルは、テトラヒドロナフチル基の芳香族環の炭素を通じて対象の式に連結している。

40

【0026】

置換されたアリールは、ヒドロキシル、チオール、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -チオアルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニルオキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、

50

C₁～C₄－アルキルアミノカルボニル、ジ－C₁～C₄－アルキルアミノカルボニル、C₁～C₄－アルキルカルボニルアミノ、C₁～C₄－アルキルカルボニル（C₁～C₄－アルキル）アミノ、C₁～C₄－アルキルスルホニル、スルファモイル、C₁～C₄－アルキルスルファモイルおよびC₁～C₄－アルキルアミノスルホニルからなる群から独立して選択される1～5つの（例えば、1つ、2つまたは3つの）置換基で置換されたアリール基であり、上記の炭化水素基のそれぞれ（例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ残基）は、アルキル基に好適な置換基として上に列挙された基からの、各出現において独立して選択された1つまたは複数の基でさらに置換されていてもよい。

【0027】

同様に、用語アリールは、「アリールオキシ」または「アリールアルキル」のような他の基の部分として用いられるとき、「アリール」の上記の定義において説明された意味と同じ意味を有する。

【0028】

本明細書で用いられるとき、用語「ヘテロシクリル」または「複素環の」または「複素環」は、飽和である、または部分的に飽和であるが芳香族でない、かつ好ましくは単環式または多環式の環（多環式の環である事例では、特に二環式、三環式またはスピロ環式環）である複素環基を指し、かつ3～12の、より典型的には3～8つの、最も多い場合は5つまたは6つの環原子を有し、ここで、1つまたは複数の、好ましくは1～4つの、特に1つまたは2つの環原子は、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子である（したがって残りの環原子は炭素である）。好ましくは、ヘテロシクリル基は、環原子として1つまたは2つのこのようなヘテロ原子を有し、一般的には、ヘテロ原子は、互いに直接連結しない。結合環（すなわち対象の式に連結している環）は、好ましくは4～12個の、特に5～7個の環原子を有する。複素環基は、芳香族環へ縮合され得、ただし、それは、芳香族ではない複素環基の原子にて対象の式に結合している。複素環基は、対象の式に、ヘテロ原子（典型的には窒素）または複素環基の炭素原子を介して結合し得る。ヘテロシクリルは、縮合されたまたは架橋された環、ならびにスピロ環式環を含み得、多環式の複素環基の1つの環だけが、環としてヘテロ原子を含有する必要がある。複素環の例は、テトラヒドロフラン（THF）、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ペペリジン、1,3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリンなどを含む。

【0029】

置換されたヘテロシクリルは、シクロアルキル基のために上に記載された置換基から選択される1～5つの（例えば1つの、または2つの、または3つの）置換基によって独立して置換されたヘテロシクリル基である。

【0030】

同様に、用語ヘテロシクリルは、「ヘテロシクリルアルキル」のような他の基の部分として用いられるとき、「ヘテロシクリル」の上記の定義において説明された意味と同じ意味を有する。

【0031】

本明細書で用いられるとき、用語「ヘテロアリール」は、環員として1～8個のヘテロ原子を有する5～14員の単環式または二環式または三環式の芳香族環系を指し、ヘテロ原子は、別段の定めがない限り、N、OおよびSから選択される。典型的には、本発明の化合物中のヘテロアリールは、5～10員の環系、または5～7員の環系である（例えば5～7員の単環式基、または8～10員の二環式基）。典型的なヘテロアリール基は、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、1-, 2-, 4-または5-イミダゾリル、1-, 3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソキサゾリル、3-または5-(1, 2, 4)-

10

20

30

40

50

トリアゾリル、4-または5-(1, 2, 3)-トリアゾリル、1-または2-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、2-ピラジニル、および2-, 4-または5-ピリミジニルを含む。

【0032】

用語「ヘテロアリール」はまた、ここで、ヘテロ芳香族環が、1つまたは複数のアリール、シクロアリールまたはヘテロシクリル環へ縮合して、ここで、基、または対象の式への結合点がヘテロ芳香族環上にある基も指す。典型的な縮合ヘテロアリール基は、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-キノリニル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリニル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-ベンゾ[b]チエニル、2-, 4-, 5-, 6-または7-ベンゾオキサゾリル、2-, 4-, 5-, 6-または7-ベンズイミダゾリル、および2-, 4-, 5-, 6-または7-ベンゾチアゾリルを含むがこれらに限定されない。

10

【0033】

置換されたヘテロアリールは、別段の定めがない限り、アリール基に好適なものとして上に記載された置換基から選択される1つまたは複数の置換基を含有するヘテロアリール基である。

【0034】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH基を指す。

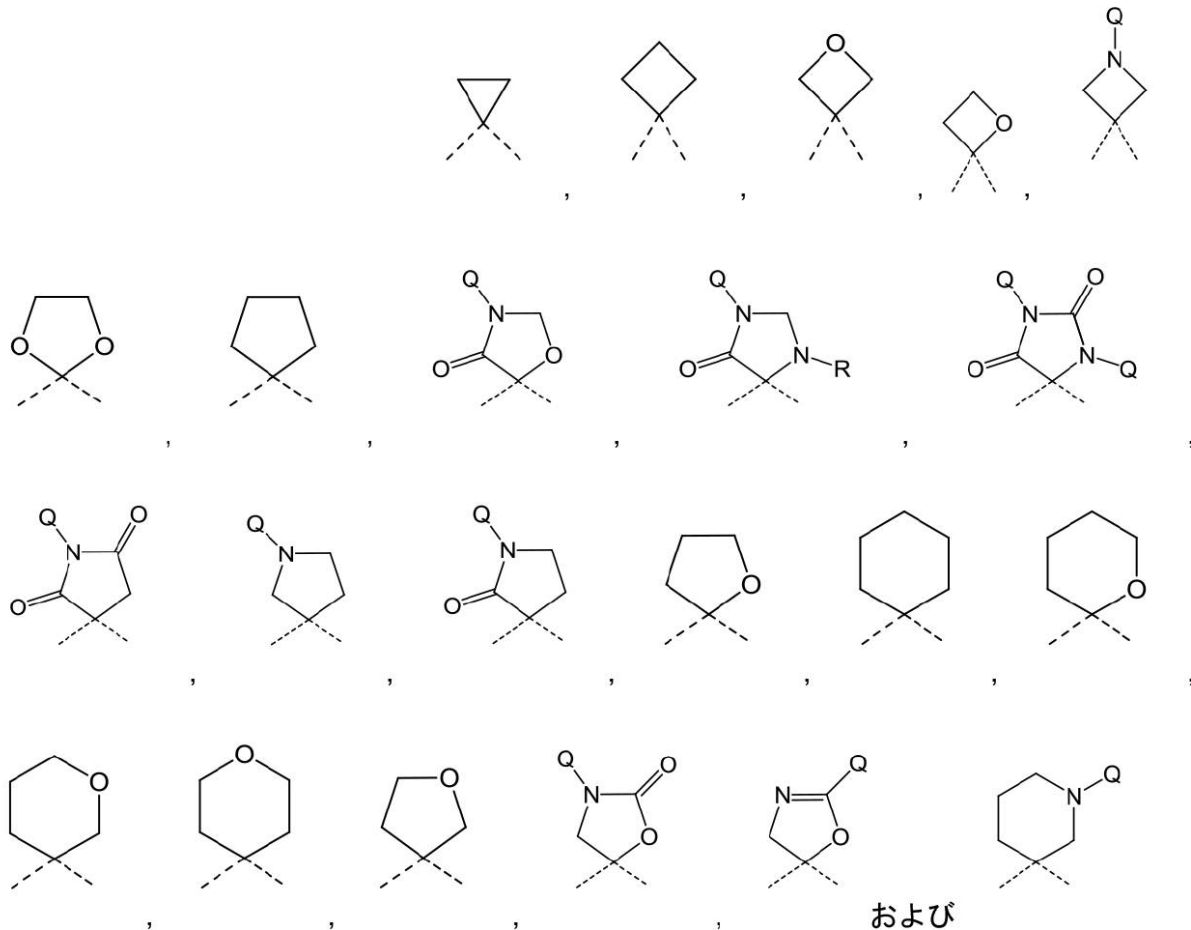
【0035】

用語「スピロ」は、本明細書で用いられるとき、環員としてN、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する、3-から6-シクロアルキル、または4-から6-原子の複素環式環を含み、これは、定義されたように任意選択で置換され得、ここで、スピロ環は、非芳香族環の1つの炭素原子上へ縮合され、両方の環に共有されている炭素原子がスピロ環の中心となる。Qは、スピロ環式環、例えばHまたはC₁~C₄アルキルに結合するために好適な置換基である。スピロ基の例示的な例は

20

【0036】

【化 2】



10

20

および

である。

【0037】

本明細書で用いられるとき、用語「薬学的に許容される担体」は、当業者に知られている、医薬組成物における使用に好適な、いずれかのおよび全ての溶媒、分散液媒体、被覆剤、界面活性剤、抗酸化剤、保存料（例えば抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩類、保存料、薬物安定剤、結合剤、添加剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味料、風味剤、染料など、およびこれらの組合せを含む（例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329を参照のこと）。いずれの慣用の担体も、有効成分と不適合でない限り、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が想定される。

30

【0038】

用語「治療有効量」の本発明の化合物は、対象の生物学的または医学的応答を生じさせる、例えば酵素またはタンパク質の活性を減少させる、もしくは阻害する、または症状を寛解させる、状態を緩和する、疾患の進行を遅らせるもしくは遅延させる、または疾患を予防するなどの、本発明の化合物の量を指す。非限定的な一実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与されたとき、（1）ギラーゼの活性を低減するまたは阻害することによって、少なくとも部分的に、状態、もしくは障害もしくは疾患を、緩和する、阻害する、予防するおよび／もしくは寛解させる、またはギラーゼの発現を低減するもしくは阻害するために有効な、本発明の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与されたとき、前記対象における細菌感染症を処置するまたは寛解させる、本発明の化合物の量を指す。

40

【0039】

本明細書で用いられるとき、用語「対象」は、動物を指す。典型的には、動物は、哺乳

50

動物である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類なども指す。ある特定の実施形態において、対象は霊長類である。一部の実施形態において、対象はヒトである。

【0040】

本明細書で用いられるとき、用語「阻害する」、「阻害」または「阻害している」は、示された状態、症状、障害または疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスの基本的な活性の著しい減少を指す。

【0041】

本明細書で用いられるとき、何らかの疾患または障害についての用語「処置する」、「処置している」または「処置」は、一実施形態において、その疾患または障害を寛解させる（すなわち疾患もしくはその臨床的症状の少なくとも1つの発症を遅らせる、阻止するまたは低減する）ことを指す。別の実施形態において、「処置する」、「処置している」または「処置」は、患者に認識されないものを含む少なくとも1つの身体的パラメーターを緩和するまたは寛解させることを指す。さらに別の実施形態において、「処置する」、「処置している」または「処置」は、身体的に（例えば認識される症状の安定化）または生理的に（例えば身体的パラメーターの安定化）のいずれかで、またはその両方で、疾患または障害を調節することを指す。さらに別の実施形態において、「処置する」、「処置している」または「処置」は、疾患または障害の開始または発症または進行を予防するまたは遅延させることを指す。

【0042】

本明細書で用いられるとき、対象が処置によって生物学的に、医学的にまたはクオリティー・オブ・ライフにおいて利益を得るならば、対象は、そのような処置を「必要とする」。

【0043】

本明細書で用いられるとき、本発明の場面において用いられる用語「a」、「an」、「the」および同様の用語（特に特許請求の範囲の場面において）は、本明細書に別段の指示がない限り、または場面的に明らかに矛盾しない限り、単数形と複数形との両方を含むと解釈される。

【0044】

本発明の種々の実施形態が、本明細書に記載される。各実施形態において特定された特質は、他の特定された特質と組み合わせられて、さらなる実施形態を付与されることがあることが認識されよう。以下に挙げた実施形態が代表的である：

【0045】

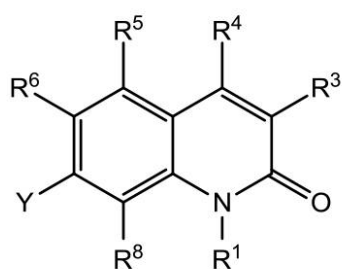
実施形態1は、一般的構造1Aまたは1Bまたは1Cの化合物およびその薬学的に許容される塩を含む。

【0046】

1A. 式(I)

【0047】

【化3】



(I)

[式中、

10

20

30

40

50

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらのうちのそれぞれは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-L^1-OR^2$ 、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ および オキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^3 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-L^1-OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ および $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$ からなる群から選択され、

各 L^1 は、独立して、結合、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンリンカーであり、

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および オキソから選択される1～3つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^2 は、独立して、H、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^1R^2R^3$ 、 $-SO_2R$ および オキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または同一の窒素上の2つの R^2 は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-NR^1R^2R^3$ および オキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

R^4 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-L^2-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ および $-L^2-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-L^2-OR^2$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)-NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ および Q から選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されており、

ここで、各 Q は、フェニル、および環員としてN、OおよびSから選択される4つまでのヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各環から選択される、任意選択で置換されている環であり、ここで、任意選択で置換されている環の任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-SO_2R$ および $-SO_2-N(R^2)_2$ から選択される3つまでの基であり、かつ

各 L^2 は、結合、および二価の直鎖または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニル結合基から独立して選択され、ハロ、アミノ、ヒドロキシおよび CN から選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されており、

かつ各 X は、独立して、Oまたは $=NR^1$ であり、

R^5 は、H、ハロ、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、N、OおよびSから選択される

10

20

30

40

50

1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

Yは、ハロ、CN、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $-(CH_2)_{1 \sim 4}-X$ から選択される1～3つの基で任意選択で置換されているピリジニルであり、ここで、Xは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ および $-SO_2N(R^2)_2$ から選択され、

またはYは、式 $-NR^{7A}R^{7B}$ の基であり、

10

ここで、 R^{7A} は、H、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{7B} は、 $-L^3-Q^3$ 、または、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

20

ここで、 L^3 は、結合、または直鎖もしくは分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 Q^3 は、ピリジニル、および環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する4～7員のヘテロシクリルから選択され、ここで、 Q^3 は、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ から選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

30

または R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む4～7員の単環式の複素環基、または環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～10員の二環式の複素環基を形成し、ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

40

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択さ

50

れる3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^8 は、H、ハロ、CN、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

R^9 および R^{10} は、H、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ および オキソからそれぞれ独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

または同一の窒素上の2つの R^9 もしくは2つの R^{10} は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ および オキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

各 R^{11} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および オキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、もしくはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および オキソから選択される1つもしくは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または各 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含みかつOH、ハロゲン、オキソ、 $=N-OR^{11}$ 、1～3個のハロゲン原子もしくは NH_2 で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つもしくは複数のOH基もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロシクリルを形成する]

の化合物

またはその薬学的に許容される塩。

【0048】

1 B. 式 (I)

[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらのうちのそれぞれは、ハロゲン、 $-OR^2$ 、CN、 $-N(R^2)_2$ および オキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^3 は、H、 $-L^1-OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ および $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$ からなる群から選択され、

L^1 は、結合、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンリンカーであり、

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および オキソから選択される1～3つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^2 は、独立して、H、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ および オキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または同一の窒素上の2つの R^2 は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから

10

20

30

40

50

選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

R^4 は、 H 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{L}^2 - \text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{L}^2 - \text{CN}$ 、 $-\text{L}^2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{R}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(=\text{NR}^2) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{COOR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{C}(=\text{NR}^2) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{C}(=\text{NR}^2) - \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{L}^2 - \text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{Q}$ および $-\text{L}^2 - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{L}^2 - \text{OR}^2$ からなる群から選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルは、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、 $=\text{N} - \text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{X}) - \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{X}) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(=\text{X}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(=\text{X}) \text{OR}$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(=\text{X}) \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{L}^2 - \text{Q}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 - \text{SO}_2 \text{R}$ および Q から選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されており、

ここで、各 Q は、フェニル、および環員として N 、 O および S から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各環から選択される、任意選択で置換されている環であり、ここで、任意選択で置換されている環の任意選択の置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $=\text{N} - \text{OR}^2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ および $-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ から選択される3つまでの基であり、かつ

各 L^2 は、結合、および二価の直鎖または分枝状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル結合基から独立して選択され、

かつ各 X は、独立して、 O または $=\text{NR}^{11}$ であり、

R^5 は、 H 、ハロ、アミノ、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル； N 、 O および S から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、 H 、ハロ、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

Y は、ハロ、 CN 、アミノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} - \text{X}$ から選択される1～3つの基で任意選択で置換されているピリジニルであり、ここで、 X は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ および $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^2)_2$ から選択され、

または Y は、式 $-\text{NR}^7 \text{A} \text{R}^7 \text{B}$ の基であり、

ここで、 $\text{R}^7 \text{A}$ は、 H 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^2$ 、ならびにハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、オキソ、 $=\text{N} - \text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、ならびに環員として N 、 O および S から選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され、

$\text{R}^7 \text{B}$ は、 $-\text{L}^3 - \text{Q}^3$ 、または、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、オキソ、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{COOR}$

²、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 L^3 は、結合、または直鎖もしくは分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 Q^3 は、ピリジニル、および環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する4～7員のヘテロシクリルから選択され、ここで、 Q^3 は、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ から選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

または R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む4～7員の単環式の複素環基、または環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～10員の二環式の複素環基を形成し、ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^8 は、H、ハロ、CN、ヒドロキシまたはアミノで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^9 および R^{10} は、H、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソからそれぞれ独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

または同一の窒素上の2つの R^9 もしくは2つの R^{10} は、一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

各 R^{11} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または各 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環

10

20

30

40

50

員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含みかつOH、ハロゲン、オキソ、 $=N-OR^{11}$ 、1～3個のハロゲン原子もしくは NH_2 で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つもしくは複数のOH基もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロシクリルを形成する]

の化合物

またはその薬学的に許容される塩。

【0049】

1C. 実施形態1のある特定の態様では、式(I)

10

[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらのうちのそれぞれは、ハロゲン、 $-OR^2$ 、CN、 $N(R^2)_2$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^3 は、H、 $-OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ および $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$ からなる群から選択され、

20

L^1 は、結合、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンリンカーであり、

各Rは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)およびオキソから選択される1～3つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^2 は、独立して、H、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または同一の窒素上の2つの R^2 は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

30

R^4 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-L^2-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ および $-L^2-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)-NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ およびQから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されており、

40

ここで、各Qは、フェニル、および環員としてN、OおよびSから選択される4つまでのヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各環から選択される、任意選択で置換されている環であり、ここで、任意選択で置換されている環の任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $=N$

50

$-\text{OR}^2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ および $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から選択される3つまでの基であり、かつ

各 L^2 は、結合、および二価の直鎖または分枝状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル結合基から独立して選択され、

かつ各 X は、独立して、 O または $=\text{NR}^{11}$ であり、

R^5 は、 H 、ハロ、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、 H 、ハロ、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

Y は、ハロ、 CN 、アミノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}-\text{X}$ から選択される1～3つの基で任意選択で置換されているピリジニルであり、ここで、 X は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ から選択され、

または Y は、式 $-\text{NR}^{7A}\text{R}^{7B}$ の基であり、

ここで、 R^{7A} は、 H 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、ならびにハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、オキソ、 $=\text{N}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、ならびに環員として N 、 O および S から選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{7B} は、 $-\text{L}^3-\text{Q}^3$ 、または、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、オキソ、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、ならびに環員として N 、 O および S から選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、

ここで、 L^3 は、結合、または直鎖もしくは分枝鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルリンカーであり、 Q^3 は、ピリジニル、および環員として N 、 O および S から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する4～7員のヘテロシクリルから選択され、ここで、 Q^3 は、ハロゲン、 CN 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、オキソ、 $=\text{N}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ から選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

または

R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員として N 、 O および S から選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む4～7員の単環式の複素環基、または環員として N 、 O および S から選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～10員の二環式の複素環基を形成し、ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、オキソ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、ならびに環員として N 、 O および S から選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員

10

20

30

40

50

のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^8 は、H、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

10

R^9 および R^{10} は、H、ならびにハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ およびオキソからそれぞれ独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

または同一の窒素上の2つの R^9 もしくは2つの R^{10} は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

各 R^{11} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

20

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される1つもしくは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または各 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含みかつOH、ハロゲン、オキソ、 $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、1～3個のハロゲン原子もしくは NH_2 で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つもしくは複数のOH基もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロシクリルを形成する]

30

の化合物

またはその薬学的に許容される塩。

【0050】

2. R^1 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキルである、実施形態1に記載の化合物または薬学的に許容される塩。これらの実施形態のある特定のものにおいて、 R^1 は、シクロプロピルである。

【0051】

40

3. R^5 が、Hまたはハロゲンである、実施形態1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。これらの実施形態のある特定のものにおいて、 R^5 は、HまたはFである。

【0052】

4. R^6 が、HまたはFである、実施形態1～3のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩。 R^6 がFである化合物が好ましいことがある。

【0053】

5. R^8 が、メチル、エチルまたはメトキシである、実施形態1～4のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩であり、これらの実施形態のある特定のものにおいて、 R^8 は、メチルまたはメトキシである。

50

【0054】

6. R^3 が、H、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ ハロアルキルである、実施形態 1～5 のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩。これらの実施形態の特定の例において、 R^3 は、H、Me または Cl である。

【0055】

7. R^3 が、 $-COOR^2$ または $-SO_2R$ である、実施形態 1～5 のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩。特に、 R^3 が、 $-COOH$ 、 $COOMe$ または $COOEt$ である実施形態。実施形態 7 の代替のバージョンにおいて、 R^3 が、ハロ、特に F または Cl である、実施形態 1～5 のいずれかの化合物。

【0056】

8. R^4 が、H である、実施形態 1～7 のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩。

【0057】

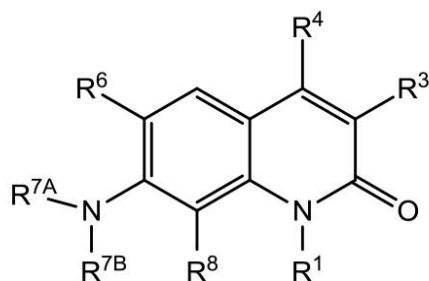
9. R^4 が、H、Me または CN である、実施形態 1～7 のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩。実施形態 9 の代替のバージョンは、 R^4 が、 $-CH_2NH_2$ である、実施形態 1～7 のいずれか 1 つの化合物である。

【0058】

10. 式 (II)

【0059】

【化 4】



(II)

のものである、実施形態 1 (1A、1B または 1C) に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【0060】

11. R^{7A} が、H である、実施形態 10 に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【0061】

12. R^{7A} および R^{7B} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 4～7 員の単環式の複素環基、

または環員として N、O および S から選択される 1 つまたは 2 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 6～10 員の二環式の複素環基を形成し、

ここで、それらが結合している窒素原子と一緒に、 R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基が、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員として N、O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有する 4～6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および 4～6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキ

シ、オキソ、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている、実施形態10に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【0062】

これらの実施形態のある特定のものにおいて、 R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、記載されたように置換されていてもよいピロリジン環を形成する。これらの実施形態の他のものにおいて、 R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、例えば、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシから選択される0、1つまたは2つの基で、記載されたように置換されていてもよい3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル基を形成する。

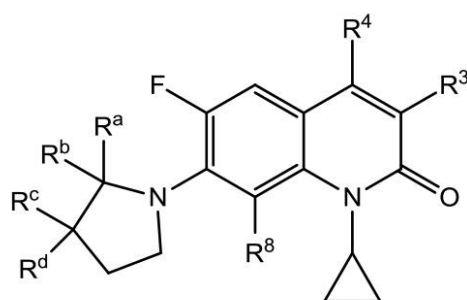
10

【0063】

13. 化合物が、式 (III)

【0064】

【化5】



(III)

20

[式中、

R^3 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、ハロまたは $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ であり、

30

R^4 は、HまたはCNまたは $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ であり、

R^8 は、水素、CN、メトキシまたはメチルであり、

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、水素、OH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキル、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ および $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択され、ここで、各 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび各 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルは、OH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシもしくは $-\text{NR}^9_2$ で任意選択で置換されており、または

R^a および R^b は一緒になって、もしくは R^c および R^d は一緒になって、オキソ、もしくは環員としてN、OもしくはSを含有してもよい3～6員のスピロ環式環を形成してもよく、

40

R^9 は、H、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルから独立して、各出現において選択され、ここで、各 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、CN、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

かつ同一の窒素上の2つの R^9 は、一緒になって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、CN、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、かつ各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アル

50

コキシ、CN、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである]

によって表される、先の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 5 】

これらの実施形態の一部のものにおいて、

R^3 は、水素または $-C(O)OR^2$ であり、

R^4 は、HまたはCNであり、かつ

R⁸ は、水素またはメチルである。

10

【 0 0 6 6 】

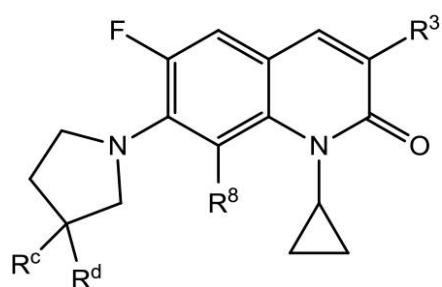
これらの実施形態のある特定の実施形態において、 R^a および R^b は、両方とも水素である。

【 0 0 6 7 】

14. 化合物が、式 (I V)

【 0 0 6 8 】

【化 6】



(IV)

20

「式中、

R³ は、水素、C₁ ~ C₂ アルキル、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、COOH または COO-C₁ ~ C₄ アルキルであり、

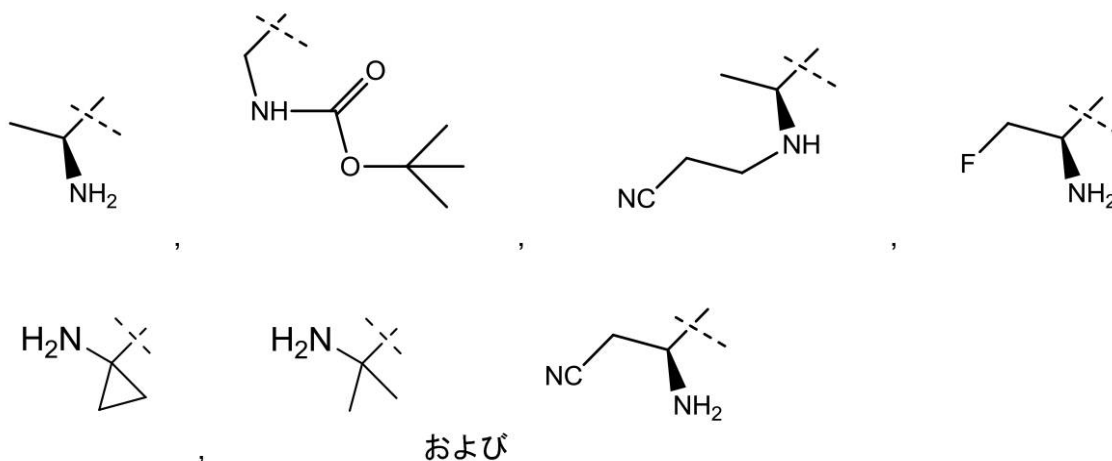
30

R^c は、水素であり、

R^d は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、

【 0 0 6 9 】

【化 7】



40

からなる群から選択される]

50

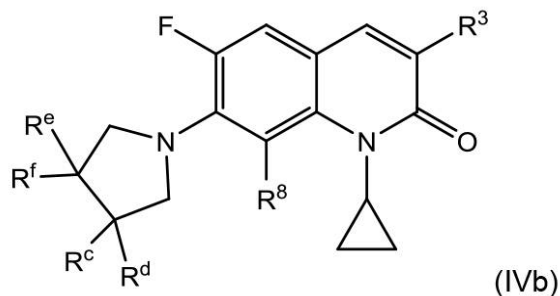
を有する、実施形態 13 または実施形態 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0070】

実施形態 14 の代替のバージョンは、化合物が、式 (IVb)

【0071】

【化 8】



10

[式中、

R^3 は、水素またはハロであり、

R^4 は、H または $-CH_2NH_2$ であり、

R^5 は、H、Me またはハロであり、

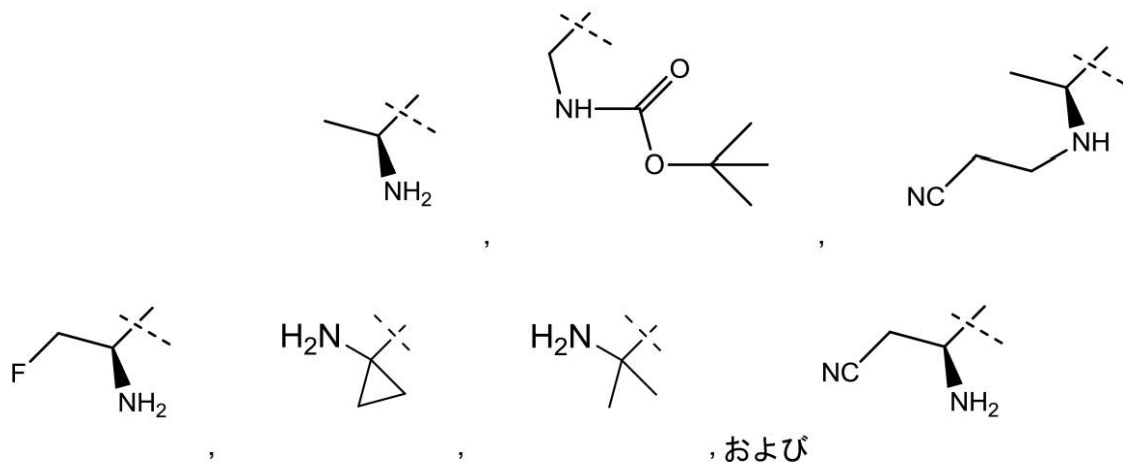
R^c および R^f は、両方とも水素であり、または、 R^c および R^f は、それらが結合している原子と一緒に、シクロプロピル環を形成し、

R^d および R^e は、それぞれ、H、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、

20

【0072】

【化 9】



30

からなる群から選択される]

40

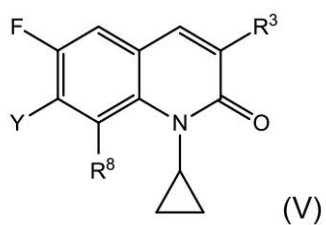
を有する、実施形態 13 または実施形態 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0073】

15. 式 (V)

【0074】

【化 1 0】



〔式中、

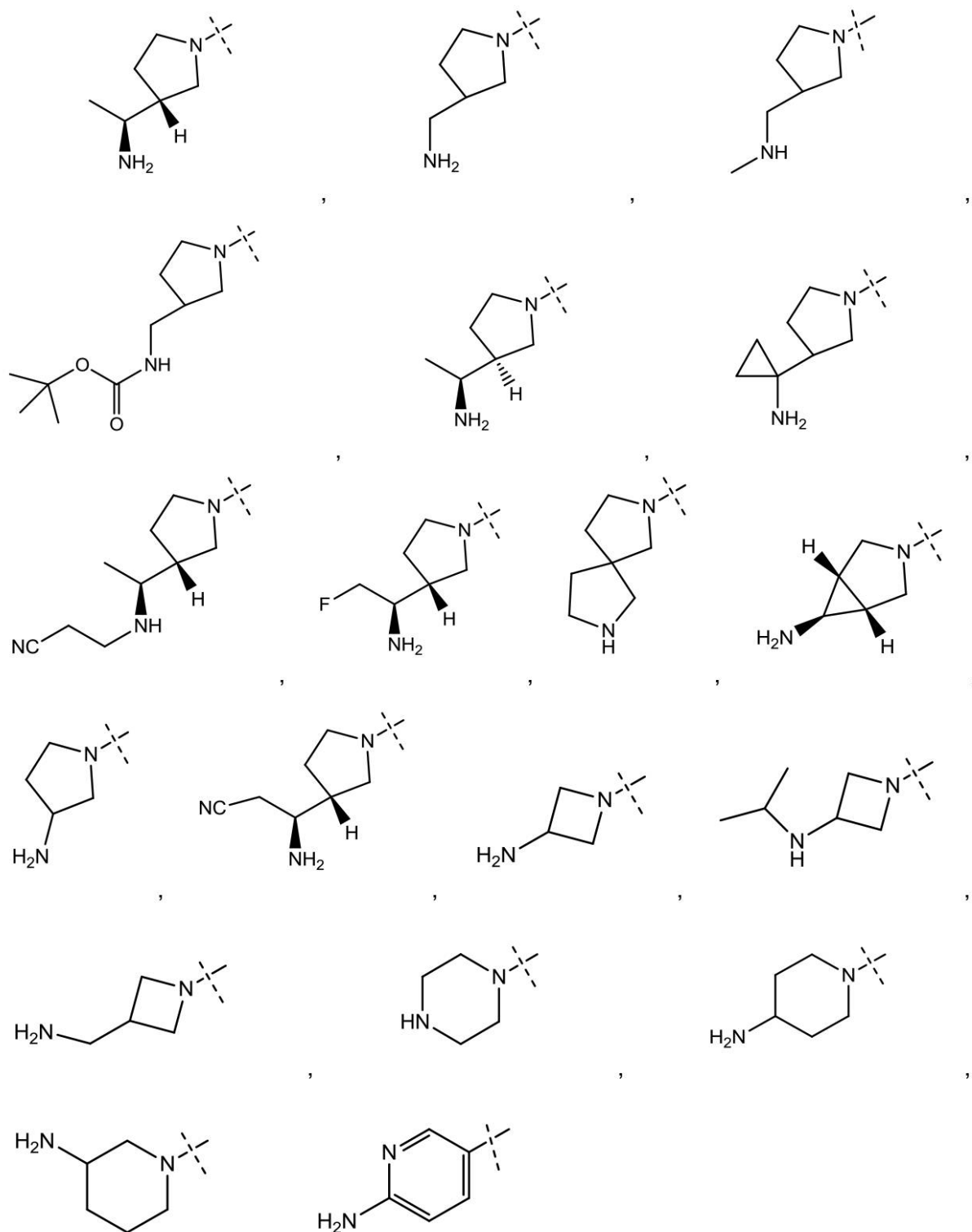
R³ は、水素、C₁ ~ 2 アルキル、C₁ ~ 2 ハロアルキル、-C(O)OH、C(O)-O-(C₁ ~ C₄ アルキル) または-S(O)₂-(C₁ ~ C₄ アルキル) であり、

R⁸ は、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシまたはC₁ ~ C₄ ハロアルキルであり、

Yは、

【0075】

【化 1 1】



および

からなる群から選択される]

によって表される、実施形態 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0076】

この実施形態の別のバージョンでは、Yは、

【0077】

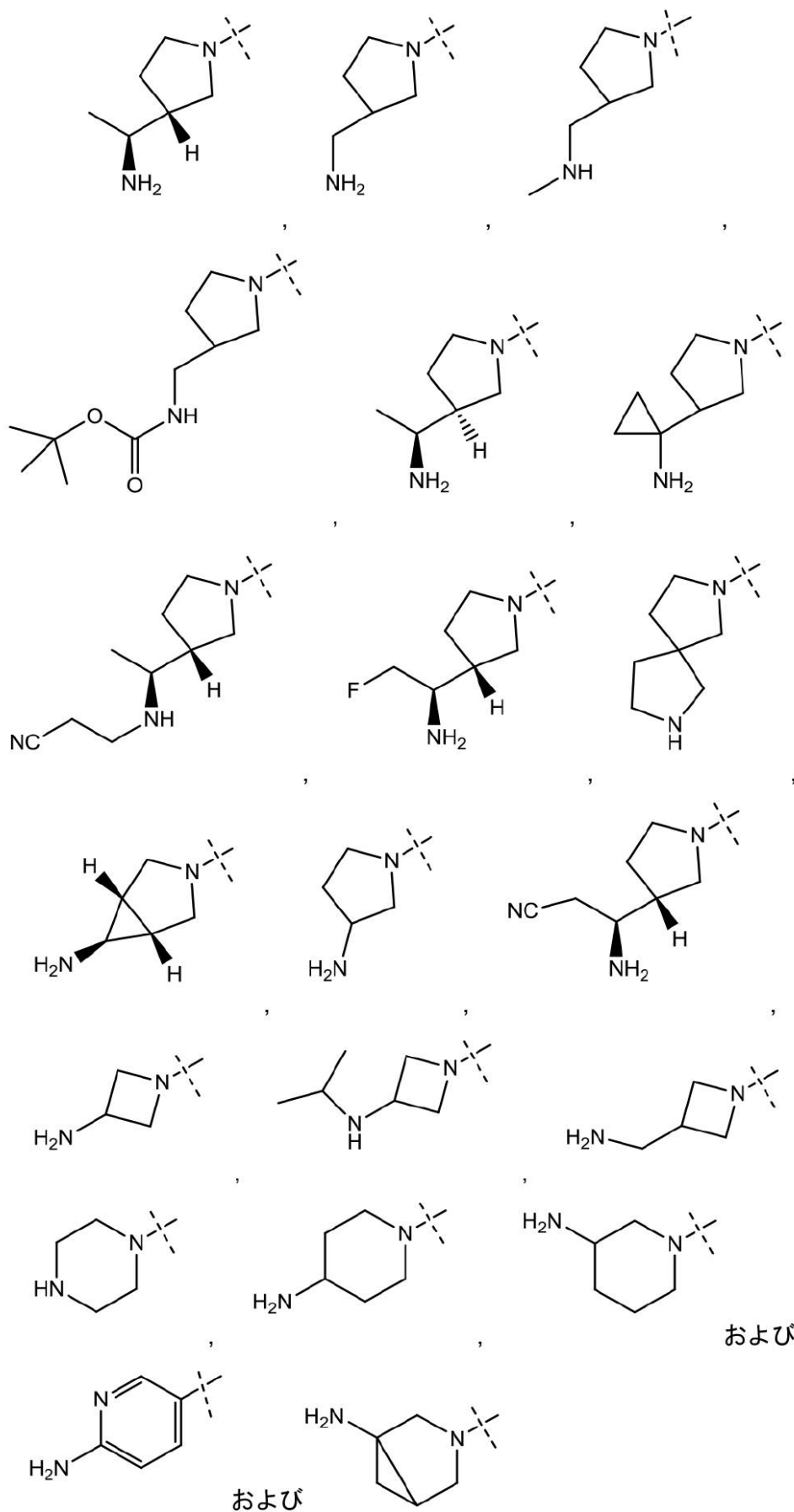
10

20

30

40

【化 1 2】



から選択される。

【0078】

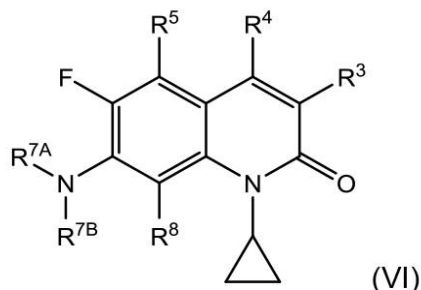
15b. 実施例における各化合物およびその薬学的に許容される塩のそれぞれは、本発明の化合物の具体的な実施形態である。特に、表1で、または表2で（または両方で）列挙されている実施例の化合物およびその薬学的に許容される塩のそれぞれは、本発明の化合物の具体的な実施形態である。

【0079】

16. 式(VI)

【0080】

【化13】



10

[式中、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキルまたはハロであり、

R^4 は、水素または $-CH_2NH_2$ であり、

R^5 は、水素、Meまたはハロであり、

R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたはCNであり、かつ

20

R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む5～6員の単環式の複素環基、または環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～7員の二環式の複素環基を形成し、

ここで、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

30

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、実施形態1の化合物。

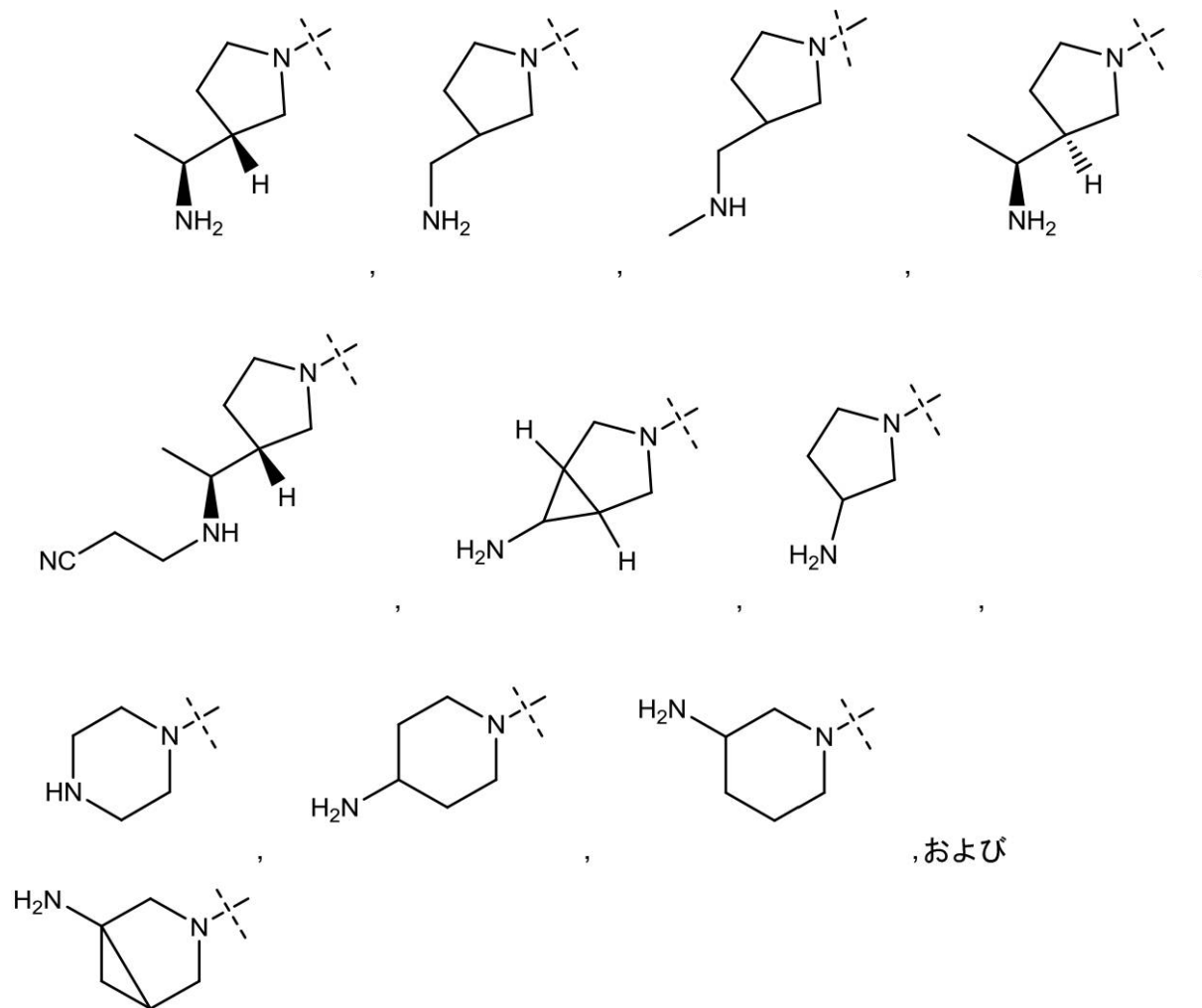
40

【0081】

17. $-NR^{7A}R^{7B}$ によって表される基が、

【0082】

【化 1 4】



10

20

30

40

50

から選択される、実施形態 16 の化合物または薬学的に許容される塩。

【0083】

18. 実施形態 1～17 のいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む、医薬組成物。

【0084】

19. 抗菌活性を有するさらなる治療剤をさらに含む、実施形態 18 に記載の医薬組成物。

【0085】

20. 細菌を、実施形態 1～17 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容される塩と接触させることを含む、細菌ギラーゼ活性を阻害する方法。この方法は、前記細菌を含む、細胞培養物において、または生きている宿主において実施され得る。

【0086】

21. それを必要とする対象に、実施形態 1～17 のいずれか 1 つに記載の抗菌有効量の化合物または薬学的に許容される塩を投与することを含む、細菌感染症を有する対象を処置する方法。

【0087】

22. 細菌感染症が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophi*

lia)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリア属 (*Burkholderia*) 種、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、アクロモバクター・キシロスオキシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンズ (*Alcaligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citrobacter*) 種、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラチア・マルセンス (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteriodes*) 種、パスツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパスツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兎病菌 (*Fransicella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ならびにジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種からなる群から選択される少なくとも 1 種の細菌を含む感染症である、実施形態 21 の方法。

【0088】

23. 細菌感染症の処置における使用のための、実施形態 1～17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0089】

24. 細菌感染症の処置のための医薬の製造における、実施形態 1～17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0090】

25. 細菌感染症が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリア属 (*Burkholderia*) 種、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、アクロモバクター・キシロスオ

キシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンズ (*Alcaligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citrobacter*) 種、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラチア・マルセンス (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、パスツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパスツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兎病菌 (*Francisella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ならびにジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種から選択される少なくとも 1 種の細菌を含む感染症である、実施形態 24 に記載の使用。

【0091】

26. 本発明の別の実施形態において、化合物は、実施例の化合物、特に表 2 に列挙されている実施例の化合物、およびその化合物の薬学的に許容される塩から選択される。この実施形態の化合物および薬学的に許容される塩、ならびにそれらを含むし、薬学的に許容される添加剤または担体と添加混合された医薬組成物は、実施形態 19～25 に記載された方法に従って有用である。

【0092】

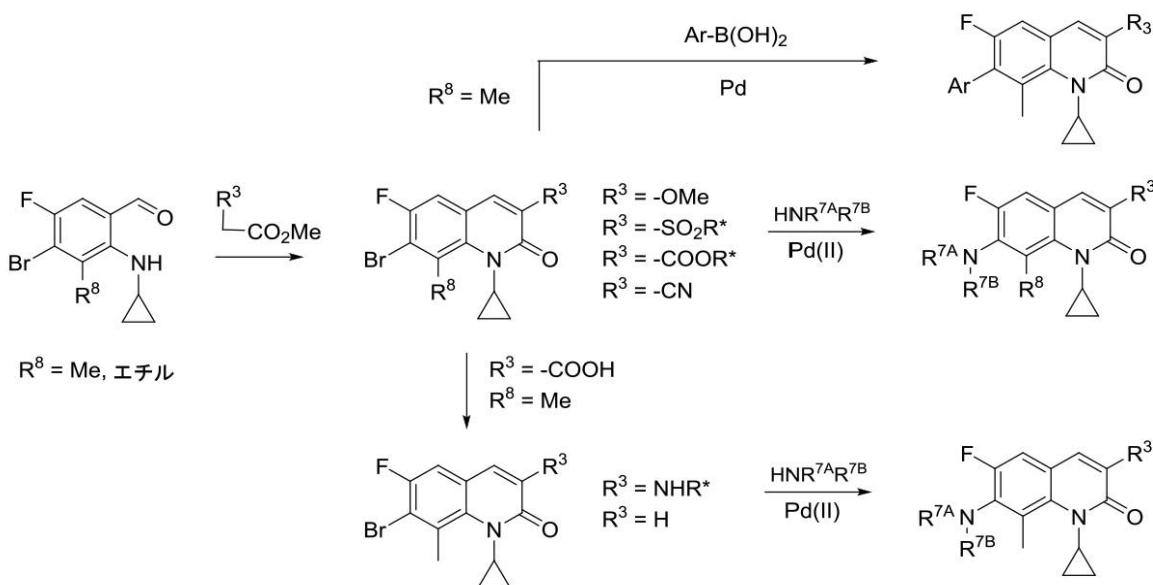
実施形態において定義された化合物は、以下の一般合成経路によって合成されてもよく、その具体的な例は、実施例のセクションにおいて、より詳細に記載される。実施例における反応スキームは、本発明の選択された化合物を作製するために用いられる方法を例示し、標準的な方法および利用可能な出発物質を用いた本発明のさらなる化合物の合成に適応され得る。以下の一般方法が用いられ得る。

【0093】

スキーム 1. R^3 が $-COOR$ である化合物を作製するための一般方法

【0094】

【化 1 5】



10

【0095】

種々の官能基を、 R^3 にて、スキーム 1 に示す経路を介して導入することができる。さらに、 R^3 位でのエステル基はまた、その位置で種々の置換基を導入するために、慣用の方法によって修飾することができる。それはまた、脱カルボキシル化によって加水分解して除去することもできる。 R^3 でのプロミドは、上の例において例示した方法によって、種々の基に置き換えることができる。例示的な例を、本明細書に記載する。

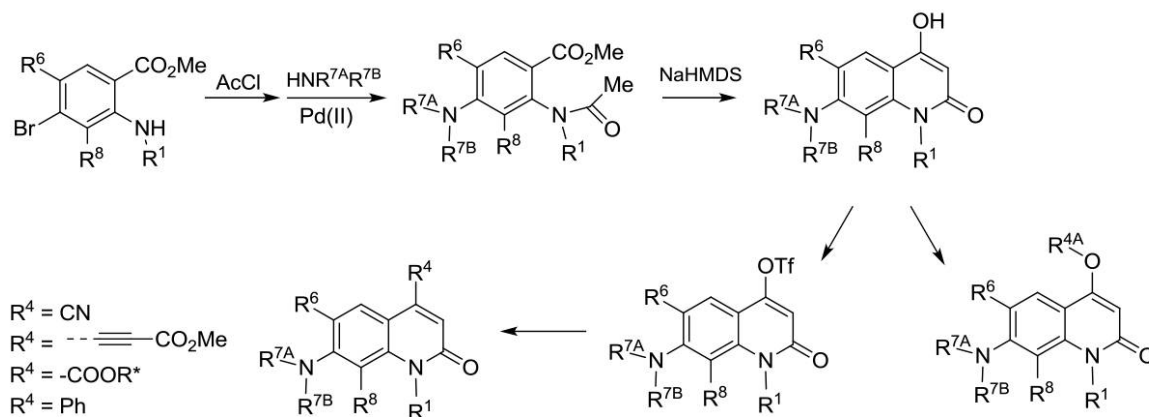
20

【0096】

スキーム 2. R^4 を変える一般方法

【0097】

【化 1 6】



30

【0098】

この方法を用いて、トリフレートを、示される 4 位にて導入することができ、次いでトリフレートを、以下の例において例示された方法によって種々の基で置き換えることができる。次いで、 R^4 位にて導入した官能基を、既知の方法によってさらに修飾することができ、このような修飾の例を、以下の例に含む。

40

【0099】

スキーム 3. R^3 および R^8 を変える方法

【0100】

$$\begin{array}{c}
 \text{F} \\
 | \\
 \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_2-\text{CHO} \\
 | \\
 \text{R}^8 \\
 \text{X} = \text{NO}_2, \text{NH}_2
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{CH}_2(\text{COOEt})_2}
 \begin{array}{c}
 \text{F} \\
 | \\
 \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_2-\text{C}_8\text{H}_4\text{N}-\text{C(=O)OR} \\
 | \\
 \text{R}^8
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Chan-Lam}]{\text{Cyclopropyl-B(OH)}_2}
 \begin{array}{c}
 \text{F} \\
 | \\
 \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_2-\text{C}_8\text{H}_3\text{N}(\text{Cyclopropyl})-\text{C(=O)OR} \\
 | \\
 \text{R}^8
 \end{array}$$

$$\text{R}^8 = \text{H, I} \longrightarrow \text{R}^8 = \text{OMe}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{F} \\
 | \\
 \text{R}^8-\text{C}_6\text{H}_2-\text{N}(\text{R}^{7A})\text{R}^{7B}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Pd(II)}]{\text{HNR}^{7A}\text{R}^{7B}}
 \begin{array}{c}
 \text{F} \\
 | \\
 \text{R}^8-\text{C}_6\text{H}_2-\text{N}(\text{R}^{7A})\text{R}^{7B}
 \end{array}$$

$$\text{R}^8 = \text{H, OMe}$$

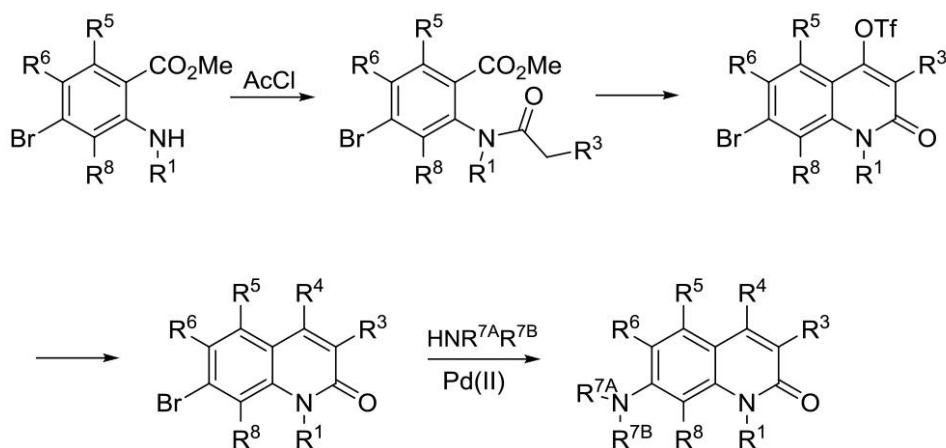
10

R⁸位での変形は、本明細書に示すように、アミンのヨウ素化、それに続く環化縮合、およびヨウ素化した中間体を例えばメタノールとカップリングさせることによって達成することができる。R³での変形は、スキーム1で示して例示しているように、即座に導入する。ブロミン基は、スキーム1および2で例示しているように、種々のアミンおよびアリール基で置き換えることができる。

20

スキーム 4. $R^1 \sim R^8$ を変える一般方法

【化 1 8】



30

種々の位置における変形は、フェニルエステル中間体の合成、それに続く環化縮合、およびトリフレート中間体のカップリングによって達成することができる。—NR⁷AR⁷_Bでの変形は、スキーム2で示して例示しているように、異なるアミンをカップリングすることによって即座に導入する。

40

本発明は、本工程の何らかの変形形態をさらに含み、ここで、その何らかの段階で得ることができる中間体生成物は、出発物質として用いられて残りのステップが行われ、またはここで、出発物質は、インサイチュで反応条件下で形成され、またはここで、反応成分は、その塩の形態もしくは光学的に純粋な物質の形態で用いられる。

50

この文章の範囲内では、本発明の化合物の所望される特定の最終生成物の構成成分ではない容易に除去され得る基は、「保護基」と示され、当業者によく理解されている用語である。保護基の特徴は、それらが、例えば加溶媒分解、還元、光分解、あるいは生理学的条件下によって（例えば酵素的開裂によって）、即座に除去され得る（すなわち望ましくない第2の反応の発生がない）ということである。このような保護基による官能基の保護、保護基それ自体、およびその開裂反応は、当技術分野で周知であり、標準的な参考文献研究、例えばJ. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999において、"The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981において、"Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974において、H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982において、およびJochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974に記載されている。

【0107】

少なくとも1つの塩形成性基を有する本発明の化合物の塩は、当業者に既知の方式で製造され得る。例えば、酸性基を有する本発明の化合物の塩は、金属化合物、例えば、好適な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩で；有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物塩、炭酸塩または炭酸水素塩、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムで；対応するカルシウム化合物で、またはアンモニアもしくは好適な有機アミンで、本化合物を処理することによって形成されてもよく、化学量論的な量または好ましくは少し過剰量の塩形成剤を用いる。本発明の化合物の酸付加塩は、慣用の方法で、例えば、本化合物を、酸または好適なアニオン交換試薬で処理することによって得られる。酸および塩基の塩形成基、例えば遊離のカルボキシ基および遊離のアミノ基を含む本発明の化合物の内部塩は、例えば酸付加塩などの塩を、例えば弱塩基で、等電点まで中和することによって、またはイオン交換剤で処理することによって形成され得る。

【0108】

塩は、当業者に既知の方法に従って、遊離化合物に変換され得る。金属塩およびアンモニウム塩は、例えば好適な酸および酸付加塩で処理することによって、例えば好適な塩基剤で処理することによって、変換され得る。

【0109】

本発明により得られる異性体混合物は、当業者に既知の方法において、個々の異性体に分離され得；ジアステレオ異性体は、例えば多相溶媒混合物間の分配、再結晶化および／または例えばシリカゲル上のクロマトグラフィー分離によって、または例えば逆相カラム上の中圧液体クロマトグラフィーによって分離され得；かつラセミ体は、例えば光学的に純粋な塩形成試薬との塩形成およびそのようにして得られたジアステレオ異性体混合物を、例えば分別結晶の方法によって、または光学的に活性なカラム物質上のクロマトグラフィーにより分離することによって、分離され得る。

【0110】

中間体および最終生成物は、標準的な方法に従って、例えばクロマトグラフィー法、分配法、結晶化（再結晶化）などを用いて、後処理され、および／または精製され得る。

【0111】

下記は、一般に、本明細書における上記および下記の方法全てに適用される。

【0112】

上記の全ての工程ステップは、具体的に記載された反応条件を含む当業者に既知である

反応条件下で、例えば用いられる試薬に不活性であってこれらを溶解する溶媒または希釈剤を含む、溶媒または希釈剤の非存在下、または通例は存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えば H^+ の形態のカチオン交換剤などのイオン交換剤の非存在下または存在下で行われ得、反応および／または反応物質の性質に依存して、低温、通常温度または高温で、例えばおよそ $-80^{\circ}C$ からおよそ $150^{\circ}C$ 、例えば $-80^{\circ}C$ から $-60^{\circ}C$ を含む、例えば約 $-100^{\circ}C$ から約 $190^{\circ}C$ の範囲の温度で、室温で、 $-20^{\circ}C$ から $40^{\circ}C$ または還流温度での、大気圧下、または密閉容器中で、適切な場合は加圧下で、および／または不活性雰囲気中、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で行われ得る。

【0113】

全ての反応段階で、形成された異性体混合物は、ジアステレオ異性体またはエナンチオマーなどの個々の異性体に分離され得るか、または例えば「追加的engineeringステップ」に記載された方法と同様の方法で、例えば、ラセミ体、またはジアステレオ異性体混合物などの異性体のいずれかの、所望される混合物に分離され得る。

【0114】

何らかの特定の反応に好適である溶媒を選択し得る溶媒には、工程の記載において別段の指示がない限り具体的に記載されたものが挙げられ、または例えば、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノール、または1-もしくは2-プロパノール、ニトリル、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えば複素環式窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸の無水物、例えば低級アルカン酸の酸無水物、例えば無水酢酸、環状、直鎖状または分枝状の炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、メチルシクロヘキサン、またはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液が挙げられる。このような溶媒混合物はまた、クロマトグラフィーまたは分配などによる後処理でも用いられ得る。

【0115】

その塩を含む本発明の化合物はまた、水和物の形態で得られてもよく、またはその結晶は、例えば結晶化のために用いられた溶媒を含んでもよい。異なる結晶形が存在してもよい。

【0116】

本発明はまた、本工程の何らかの段階で中間体として得られる化合物を、出発物質として用いて残りのengineeringステップを行うもの、または出発物質が本反応条件下で形成されるか、または保護された形態または塩の形態などの誘導体の形態で用いられるもの、または本発明のengineeringによって得られる化合物が本工程の条件下で生成され、インサイチュでさらに加工されるものである、本工程の形態にも関する。

【0117】

本発明の化合物を合成するために利用される、全ての出発物質、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、または当業者に既知の有機合成方法によって生成され得る (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。

【0118】

用語「光学異性体」または「立体異性体」は、本発明の所与の化合物について存在し得る種々の立体異性体配置のいずれかを指し、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合し得ると理解される。用語「キラル」は、その鏡像パートナー上で重ね合わせられない特性を有する分子を指し、一方、用語「アキラル」は、その鏡像パートナー上で重ね合わせられる分子を指す。したがって、本発明は、本化合物の、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせられない鏡像である1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物が、「

10

20

30

40

50

ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合はラセミ混合物を示すために用いられる。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴールド・プレログR-S法に従って特記され得る。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかによって特記され得る。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長の平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に依存して、（+）または（-）で示され得る。ある特定の、本明細書に記載された化合物は、1個または複数の不斉中心または軸を含有し、その結果、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび絶対立体化学の用語で（R）-または（S）-として定義され得る他の立体異性体形態を生じ得る。

10

【0119】

出発物質および手順の選択に依存して、本化合物は、可能な異性体の1つの形態において、またはそれらの混合物として、例えば純粋な光学異性体として、または不斉炭素原子の数に依存してラセミ混合物およびジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として、存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、および光学的に純粋な形態を含む、全てのこのような可能な立体異性体を含むことを意味している。光学的に活性な（R）-および（S）-異性体は、キラル合成またはキラル試薬を用いて調製され得るか、または慣用技術を用いて分割され得る。化合物が二重結合を含有するならば、置換基はE配置またはZ配置であってもよい。本化合物が二置換シクロアルキルを含有するならば、シクロアルキル置換基は、*c i s*-または*t r a n s*-配置を有してもよい。全ての互変異性形態もまた含まれることが意図されている。

20

【0120】

得られた異性体混合物はいずれも、構成成分の物理化学的な相違に基づいて、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶化によって、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0121】

最終生成物または中間体の得られたラセミ体はいずれも、既知の方法によって、例えば、光学的に活性な酸または塩基と共に得られたジアステレオマー塩を分離し、かつ光学的に活性な酸性または塩基性化合物を遊離することによって、光学対掌体に分離され得る。特に、塩基性部分を用いて、例えば光学活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成される塩の分別結晶化によって、本発明の化合物をその光学対掌体に分離し得る。また、ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割され得る。

30

【0122】

さらに、その塩も含む本発明の化合物は、その水和物の形態で得られること、またはその結晶化のために用いられる他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、元来、または設計により、薬学的に許容される溶媒（水を含む）を伴う溶媒和物を形成してもよく、したがって、本発明が溶媒化形態および非溶媒化形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子を伴う本発明の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）の分子錯体を指す。このような溶媒分子は、レシピエントに非侵害性であると知られる、医薬分野で一般的に用いられるもの、例えば水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である錯体を指す。

40

【0123】

その塩、水和物および溶媒和物も含む本発明の化合物は、元来、または設計により、多形を形成する。

【0124】

本明細書で用いられるとき、用語「塩」は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容される塩」を含む。用語「薬学的に許容される

50

塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的にまたは他の点で望ましくないことがない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／またはカルボキシル基またはそれらに類似する基の存在によって、酸および／または塩基塩を形成し得る。

【0125】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と共に形成され、例えば酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラク
10 トビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩であり得る。

【0126】

塩を誘導し得る無機酸は、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硫黄酸、硝酸、リン酸などを含む。

【0127】

塩を誘導し得る有機酸は、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メ
20 タンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などを含む。

【0128】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基と共に形成され得る。塩を誘導し得る無機塩基は、例えばアンモニウム塩、および周期表の1～12属の金属を含む。ある特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅から誘導され；特に好適な塩は、アンモニ
30 ウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩を含む。

【0129】

塩を誘導し得る有機塩基は、例えば第一級、第二級および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などを含む。ある特定の有機アミン類は、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (choline)、ジ
エタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。

【0130】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分から合成され得る。一般的に、このような塩は、遊離酸形態のこれらの化合物を、化学量論的な量の適切な塩基（例えばNa、Ca、MgまたはKの、水酸化物、炭酸塩、重
40 炭酸塩など）と反応させることによって、または遊離酸形態のこれらの化合物を、化学量論的な量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。このような反応は、典型的には、水または有機溶媒中、またはこれらの2種の混合物中で行われる。一般的に、実際的な場合は、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。さらなる好適な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)において、および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)において見出され得る。

【0131】

10

20

30

40

50

また、本明細書に記載された式はいずれも、本発明の化合物の標識されていない形態および同位体標識された形態を表すことが意図されている。同位体標識された化合物は、本明細書に記載された式によって表された構造を有し、ここで、構造の1個または複数の原子は、選択された原子の質量または質量数を有する同位体中で富化され、またはそれを表す。本発明の化合物中へ組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素および塩素の同位体を含み、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I である。本発明は、種々の同位体標識された本発明の化合物、例えば放射性同位体、例えば ^3H および ^{14}C が存在するもの、または非放射性同位体、例えば ^2H および ^{13}C が存在するものを含む。このような同位体標識された化合物は、薬物または基質組織分布アッセイを含む、代謝試験（ ^{14}C で）、反応速度試験（例えば ^2H または ^3H で）、検出または造影技術、例えば陽電子放出断層撮影法（PET）もしくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）、または患者の放射活性処置において有用である。特に、本発明の ^{18}F 標識された化合物が、特にPETまたはSPECT試験に望ましい。同位体標識された本発明の化合物は、一般的に、当業者に既知の慣用技術によって、または先に用いられた同位体標識されない試薬の代わりに、同位体標識された適切な試薬を用いて、添付の実施例および調製例で記載された方法と類似の方法によって調製され得る。

10

【0132】

さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち ^2H またはD）での置換は、代謝安定性の増加、例えば*in vivo*での半減期増加、または必要投与量の減少、または治療指数の改善に起因するある特定の治療的利点を提供し得る。この場面において、重水素は、本発明の化合物の置換基とみなされると理解される。このようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体富化因子によって定義され得る。用語「同位体富化因子」は、本明細書で用いられるとき、特記された同位体の存在量と天然存在量の間の比率を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素を示すならば、このような化合物は、示された重水素原子のそれぞれについて、少なくとも3500（示された重水素原子それぞれで52.5%重水素組み込み）、少なくとも4000（60%重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%重水素組み込み）、少なくとも5000（75%重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%重水素組み込み）、少なくとも6000（90%重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%重水素組み込み）、少なくとも6600（99%重水素組み込み）または少なくとも6633.3（99.5%重水素組み込み）の同位体富化因子を有する。

20

30

【0133】

本発明によると、薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化溶媒が同位体置換されているものを含んでもよく、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOである。

【0134】

水素結合の供与体および／または受容体として作用可能な基を含有する本発明の化合物は、好適な共結晶形成剤と、共結晶を形成し得る。これらの共結晶は、本発明の化合物から、既知の共結晶形成手順によって調製され得る。このような手順は、粉碎、加熱、共昇華、共融、または本発明の溶液化合物中で共結晶形成剤と結晶化条件下で接触させ、こうして形成した共結晶を単離することを含む。好適な共結晶形成剤は、国際公開第2004/078163号パンフレットに記載されたものを含む。それゆえに、本発明は、さらに、本発明の化合物を含む共結晶を提供する。

40

【0135】

本明細書に記載された全ての方法は、本明細書に別段の指示がない限り、または場面的に明らかに矛盾しない限り、いずれの好適な順序でも行われ得る。本明細書で付与される、いずれかのおよび全ての例または例示的表現（「例えば」など）の使用は、単に本発明をより明らかにすることを意図しており、他に主張しない限り、本発明の範囲を限定しない。

【0136】

50

別の態様において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、経口投与、非経腸投与および直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。さらに、本発明の医薬組成物は、固形の形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐剤を含むが、これらに限定されない）で、または液体の形態（溶液、懸濁液またはエマルジョンを含むが、これらに限定されない）で作製され得る。医薬組成物は、滅菌処理などの慣用の薬学的操作に供され得、かつ／または慣用の不活性な希釈剤、滑沢剤または緩衝剤、ならびに保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などのアジュバントを含み得る。

【0137】

典型的には、医薬組成物は、

a) 希釈剤、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；

b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール；

錠剤についてはさらに、

c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガcantゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；

望ましいならば、

d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；および／または

e) 吸収剤、着色料、風味剤および甘味料

と共に有効成分を含む、錠剤またはゼラチンカプセルである。

【0138】

錠剤は、当技術分野で既知の方法に従って、フィルムコートされても腸溶性コートされてもよい。

【0139】

経口投与に好適な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁剤、分散可能な粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシルの形態で、有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造において当技術分野で既知の何らかの方法に従って調製され、このような組成物は、薬学的に優れた、飲みやすい調製物を提供するために、甘味料、風味剤、着色料および保存料からなる群から選択される1種または複数の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な、非毒性の薬学的に許容される添加剤と添加混合した有効成分を含み得る。これらの添加剤は、例えば不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造顆剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コートされていないか、または消化器中での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間にわたる持続した作用を提供するための既知の技術によってコートされる。例えば時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルが用いられ得る。経口使用のための製剤は、有効成分を不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤として、または有効成分を水、または油性媒体、例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合した軟ゼラチンカプセル剤として、提示され得る。

【0140】

ある特定の注射可能な組成物は、水性等張性溶液または懸濁液であり、坐剤は、有利には、脂肪性エマルジョンまたは懸濁液から調製される。前記組成物は、滅菌処理されてもよく、かつ／またはアジュバント、例えば保存料、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧制御用塩および／もしくは緩衝液を含有してもよい。さらに、それらはま

10

20

30

40

50

た、他の治療上有益な物質を含有してもよい。前記組成物は、それぞれ、慣用の、混合法、造粒法または被覆法に従って調製され、約0.1～75%、または約1～50%の有効成分を含有する。

【0141】

経皮適用に好適な組成物は、好適な担体と共に、有効量の本発明の化合物を含む。経皮送達に好適な担体は、宿主の皮膚への通過を助ける吸収可能な薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材、任意選択で担体と共に化合物を含有する貯蔵部、任意選択で、コントロールされ予め定められた速度で長時間かけて宿主の皮膚に本化合物を送達するための速度コントロール障壁、および皮膚にデバイスを固定するための手段を含むバンデージの形態である。

10

【0142】

例えば皮膚および眼への局所適用に好適な組成物は、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル、または、例えばエアロゾルなどによって送達するための噴霧可能な製剤を含む。このような局所送達系は、特に真皮適用に適切であり、例えば皮膚がんを処置するために、例えば日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用に適切である。したがって、それらは、特に、当技術分野で周知の化粧用製剤を含む局所製剤における使用に適している。このような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤、緩衝剤および保存料を含んでもよい。

【0143】

本明細書で用いられるとき、局所適用はまた、吸入または鼻腔内適用にも関する。それらは、好都合には、乾燥粉末（単独でまたは混合物として、例えば乳糖との乾燥ブレンドで、または例えばリン脂質との混合成分粒子として）の形態で、乾燥粉末吸入器から、またはエアゾールスプレー調製物の形態で、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーもしくはネブライザーから、好適な噴射剤を使用してまたは使用せずに送達され得る。

20

【0144】

本発明は、さらに、水が、ある特定の化合物の分解を容易にし得るため、有効成分として本発明の化合物を含む無水の医薬組成物および剤形を提供する。

【0145】

本発明の無水の医薬組成物および剤形は、無水または水分含量の少ない材料および水分の少ないまたは湿度の低い条件を用いて調製され得る。無水の医薬組成物は、無水の性質を維持するように調製され、保存され得る。それゆえに、無水の組成物は、好適な処方キット中に含まれ得るように、水への曝露を予防することが知られている物質を用いて包装される。好適な包装の例は、密閉ホイル、プラスチック、単位容量容器（例えばバイアル）、ブリストアパックおよびストリップパックを含むがこれらに限定されない。

30

【0146】

本発明は、さらに、有効成分としての本発明の化合物が分解する速度を遅らせる、1種または複数の薬剤を含む医薬組成物および剤形を提供する。このような薬剤は、本明細書で「安定剤」として記載され、これらは、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤または塩緩衝剤などを含むがこれらに限定されない。

【0147】

本発明の化合物は、1種または複数の他の治療剤と同時に、またはその前もしくは後のいずれかで投与され得る。本発明の化合物は、同じまたは異なる投与経路によって別個に、または他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に、投与され得る。

40

【0148】

一実施形態において、本発明は、式(I)～(VI)のいずれか1つによる化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1種の他の治療剤を、治療において同時、別個または連続使用するための組合せ調製物として含む製品を提供する。一実施形態において、治療は、ギラーゼ活性が介在する疾患または状態の予防または治療である。組合せ調製物として提供される製品は、式(I)～(VI)のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および同じ医薬組成物中に一緒に含まれる他の治療剤を含む組成

50

物、または式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩、および別個の形態で、例えばキットの形態で他の治療剤を含む組成物を含む。

【0149】

一実施形態において、本発明は、式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上に記載した通り、薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。

【0150】

一実施形態において、本発明は、2 種以上の別個の医薬組成物を含むキットであって、その少なくとも 1 つが式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、容器、分けられた
10 ボトルまたは分けられたホイルの包みなどの、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。このようなキットの例は、典型的に錠剤、カプセル剤などの包装に用いられるブリスターパックである。

【0151】

本発明のキットは、例えば、経口と非経腸との異なる剤形で投与するために、異なる投薬間隔で別個の組成物を投与するために、または別個の組成物を相互に用量決定するために用いられ得る。コンプライアンスを助けるために、本発明のキットは、典型的には、投与のための指示書を含む。

【0152】

本発明の組合せ治療において、本発明の化合物および他の治療剤は、同じまたは異なる製造者によって製造され、および／または製剤化され得る。さらに、本発明の化合物および他の治療剤は、一緒に、(i) 組合せ製品が医師に手渡される前に（例えば本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合）；(ii) 投与直前に医師自身によって（または医師の指導の下で）；(iii) 患者自身において、例えば本発明の化合物および他の治療剤の連続投与の間に、組合せ療法に用いられ得る。
20

【0153】

したがって、本発明は、医薬が別の治療剤と共に投与されるよう調製される、ギラーゼ活性が介在する疾患または状態を予防するおよび／または処置するための、式 (I) ~ (VI) の化合物の使用を提供する。本発明はまた、そこで薬剤が式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩と共に投与される、ギラーゼ活
30 性が介在する疾患または状態を予防するおよび／または処置するための、別の治療剤の使用も提供する。

【0154】

本発明はまた、式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩が別の治療剤と共に投与するために調製される、ギラーゼ活性が介在する疾患または状態を予防するおよび／または処置する方法における使用のための、式 (I) ~ (VI) の化合物を提供する。本発明はまた、他の治療剤が式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩と共に投与するために調製される、ギラーゼ活性が介在する疾患または状態を予防するおよび／または処置する方法における使用のための、別の治療剤を提供する。本発明はまた、式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩が別の治療剤と共に投与される、ギラーゼ活性が介在する疾患または状態を予防するおよび／または処置する方法における使用のための、式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。本発明はまた、他の治療剤が式 (I) ~ (VI) のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩と共に投与される、ギラーゼ活性が介在する疾患または状態を予防するおよび／または処置する方法における使用のための、別の治療剤を提供する。
40

【0155】

本明細書に記載された化合物および組成物は、免疫調節薬、例えば共刺激分子の活性化剤、または免疫阻害分子の阻害剤、またはワクチンとして作用する 1 種または複数の治療
50

剤と組み合わせて用いられ得るまたは投与され得る。Programmed Death 1 (PD-1) タンパク質は、拡張された、T細胞制御剤のCD28/CTLA4科の阻害メンバーである (Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8)。PD-1は、活性化したB細胞、T細胞および単球上で発現する。PD-1は、TCR信号を負に制御する免疫阻害タンパク質であり (Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745)、かつそれは、慢性の感染症において上方制御される。PD-1とPD-L1との間の相互作用は、免疫チェックポイントとして作用することができ、これは、浸潤リンパ球の減少、T細胞受容体が介在する増殖の低下、および／またはがん細胞または感染した細胞による免疫回避へ導き得る (Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。免疫抑制は、PD-1の、PD-L1またはPD-L2との局所相互作用を阻害することによって逆向きになり得、その効果は、PD-1の、PD-L2との相互作用が同様にブロックされるときに加わる (Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。免疫調節は、免疫阻害タンパク質 (例えばPD-1) への結合、または阻害タンパク質 (例えばPD-L1、PD-L2) を調節するタンパク質への結合のいずれかによって達成され得る。

【0156】

一実施形態において、本発明の組合せ治療は、免疫チェックポイント分子の阻害分子の、阻害剤またはアンタゴニストである免疫調節薬を含む。別の実施形態において、免疫調節薬は、免疫阻害チェックポイント分子を天然に阻害するタンパク質に結合する。抗菌化合物と組み合わせて用いられるとき、これらの免疫調節薬は、抗微生物応答を高めることができ、そのため、抗菌化合物単独での処置と比べて、有効性を高める。

【0157】

用語「免疫チェックポイント」は、CD4およびCD8のT細胞の細胞表面上の分子の基を指す。これらの分子は、適応性のある免疫応答を下方調節するまたは阻害するための「ブレーキ」として有効に役立つ。免疫チェックポイント分子は、免疫細胞を直接阻害するProgrammed Death 1 (PD-1)、Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40およびLAG3を含むがこれらに限定されない。本発明の方法において有用な、免疫チェックポイント阻害剤として作用し得る免疫治療剤は、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および／またはTGFRベータの阻害剤を含むがこれらに限定されない。阻害分子の阻害は、DNA、RNAまたはタンパク質レベルでの阻害によって行われ得る。一部の実施形態において、阻害核酸 (例えばdsRNA、siRNAまたはshRNA) が、阻害分子の発現を阻害するために用いられ得る。他の実施形態において、阻害信号の阻害剤は、阻害分子に結合するポリペプチド、例えば可溶性リガンド、または抗体もしくはその抗原結合断片である。

【0158】

用語「組み合わせて」は、治療または治療剤が同時に投与されなければならないこと、および／または一緒に送達するために製剤化されなければならないことを示唆しているとは意図されず、逆に、このような送達方法は、本明細書に記載されている範囲の中にある。免疫調節薬は、本発明の1種または複数の化合物および任意選択で1種または複数のさらなる治療または治療剤と同時に、その前にまたは続いて投与され得る。組合せにおける治療剤は、いずれの順番でも投与され得る。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定されている投与量および／または時間スケジュールで投与される。組合せにおいて利用されるこの治療剤は、1種の組成物中で一緒に投与されてもよく、または異なる組成物において別々に投与されてもよいことが、さらに認められる。一般に、組合せにおいて利用される治療剤のそれぞれは、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用される

ことが期待される。一部の実施形態において、組合せにおいて利用されるレベルは、個々に利用される量よりも少ない。

【0159】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載された抗菌化合物、例えば実施形態1～17のものを含む、本明細書に記載された式(I)～(VI)の化合物は、PD-1、PD-L1および／またはPD-L2の阻害剤である1種または複数の免疫調節薬と組み合わせて投与される。このような各阻害剤は、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、縮合タンパク質またはオリゴペプチドであってもよい。このような免疫調節薬の例は、当技術分野で既知である。

【0160】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、MDX-1106、Merck 3475またはCT-011から選ばれる抗PD-1抗体である。

【0161】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、イムノアドヘシン（例えば一定の領域（例えば免疫グロブリン配列のFc領域）へ縮合しているPD-L1またはPD-L2の、細胞外部分またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。

【0162】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、AMP-224などのPD-1阻害剤である。

【0163】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、抗PD-L1抗体などのPD-L1阻害剤である。

【0164】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、YW243.55.S70、MPDL3280A、MED1-4736、MSB-0010718CまたはMDX-1105から選ばれる抗PD-L1結合アンタゴニストである。MDX-1105は、BMS-936559としても知られ、国際公開第2007/005874号パンフレットに記載されている抗PD-L1抗体である。抗体YW243.55.S70は、国際公開第2010/077634パンフレットに記載されている抗PD-L1である。

【0165】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、ニボルマブ（CASレジストリ番号：946414-94-4）である。ニボルマブの別名には、MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538またはBMS-936558が挙げられる。ニボルマブは、特にPD-1をブロックする完全にヒトのIgG4モノクローナル抗体である。特にPD-1に結合するニボルマブ（クローン5C4）および他のヒトのモノクローナル抗体は、米国特許第8008449号明細書、欧州特許第2161336号明細書および国際公開第2006/121168号パンフレットに記載されている。

【0166】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、抗PD-L1抗体ペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ（ランブロリズマブとも称される、MK-3475、MK03475、SCH-900475またはKEYTRUDA（登録商標）、Merck）は、PD-1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗PD-L1抗体は、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、米国特許第8354509号明細書、国際公開第2009/114335号パンフレットおよび国際公開第2013/079174号パンフレットに開示されている。

【0167】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、ピジリズマブ（CT011、Cure Tech）であり、PD-1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピジリズマブおよび他のヒト化抗PD-L1モノクローナル抗体は、国際公開第2009/10

10

20

30

40

50

1611号パンフレットに開示されている。

【0168】

本明細書に開示されている方法における使用のための、免疫調節薬として有用な他の抗PD-1抗体には、AMP 514（アンプリミューン）、ならびに米国特許第8609089号明細書、米国特許第2010028330号明細書、および／または米国特許第20120114649号明細書に開示されている抗PD-1抗体が挙げられる。一部の実施形態において、抗PD-L1抗体は、MSB0010718Cである。MSB0010718C（A09-246-2とも称される、Merck Serono）は、PD-L1に結合するモノクローナル抗体である。

【0169】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、MDPL3280A（Genentech/Roche）であり、PD-L1に結合する、ヒトFc最適化されたIgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280A、およびPD-L1への他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第7943743号明細書および米国特許出願公開第2012/0039906号明細書に開示されている。本発明の方法のための免疫調節薬として有用な他の抗PD-L1結合剤には、YW243.55.S70（国際公開第2010/077634号パンフレットを参照されたい）、MDX-1105（BMS-936559とも称される）、および国際公開第2007/005874号パンフレットに開示されている抗PD-L1結合剤が挙げられる。

【0170】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、AMP-224（B7-DCIg、アンプリミューン、例えば国際公開第2010/027827号パンフレットおよび国際公開第2011/066342号パンフレットに開示されている）は、PD-1とB7-H1との間の相互作用をブロックするPD-L2 Fc縮合可溶性受容体である。

【0171】

一部の実施形態において、免疫調節薬は、BMS-986016などの抗LAG-3抗体である。BMS-986016（BMS986016とも称される）は、LG-3に結合するモノクローナル抗体である。BMS-986016および他のヒト化抗LAG-3抗体は、米国特許出願公開第2011/0150892号明細書、国際公開第2010/19570号パンフレットおよび国際公開第2014/008218号パンフレットに開示されている。

【0172】

ある特定の実施形態において、本明細書に開示されている組合せ治療には、共刺激分子または阻害分子、例えば共阻害リガンドまたは受容体の調節剤が挙げられる。

【0173】

一実施形態において、補助刺激調節剤、例えば共刺激分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3またはCD83のリガンドのアゴニスト（例えばアゴニストの抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性縮合物）から選ばれる。

【0174】

別の実施形態において、本明細書で開示されている組合せ治療は、共刺激分子である免疫調節薬を含み、例えばCD28、CD27、ICOSおよび／またはGITRの補助刺激ドメインを含む正の信号に関与するアゴニストである。

【0175】

例示的なGITRアゴニストには、例えばGITR縮合タンパク質および抗GITR抗体（例えば二価の抗GITR抗体）、例えば米国特許第6111090号明細書、欧州特許第090505B1号明細書、米国特許第8586023号明細書、PCT公開番号：国際公開第2010/003118号パンフレットおよび第2011/090754号パ

10

20

30

40

50

ンフレットに記載されているG I T R縮合タンパク質、または、例えば米国特許第7025962号明細書、欧州特許第1947183B1号明細書、米国特許第7812135号明細書、米国特許第8388967号明細書、米国特許第8591886号明細書、欧州特許第1866339号明細書、P C T公開番号：国際公開第2011/028683号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2013/039954号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2005/007190号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2007/133822号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2005/055808号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第99/40196号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2001/03720号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第99/20758号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2006/083289号パンフレット、P C T公開番号：国際公開第2005/115451号パンフレット、米国特許第7618632号明細書およびP C T公開番号：国際公開第2011/051726号パンフレットに記載されている抗G I T R抗体が挙げられる。

10

【0176】

一実施形態において、用いられる免疫調節薬は、可溶性リガンド（例えばC T L A - 4 - I g）、またはP D - L 1、P D - L 2もしくはC T L A 4に結合する抗体または抗体断片である。例えば抗P D - 1抗体分子は、抗C T L A - 4抗体分子、例えばイピリムマブと組み合わせて投与され得る。例示的な抗C T L A 4抗体は、トレメリムマブ（P f i z e rから入手可能なI g G 2モノクロン抗体、以前は、チシリムマブ、C P - 6 7 5, 206として知られていた）、およびイピリムマブ（C T L A - 4抗体、M D X - 0 1 0、C A S No. 477202-00-9としても知られる）を含む。

20

【0177】

一実施形態において、抗P D - 1抗体分子は、本明細書に記載された本発明の化合物での処置の後に投与される。

【0178】

別の実施形態において、抗P D - 1またはP D - L 1抗体分子は、抗L A G - 3抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて投与される。別の実施形態において、抗P D - 1またはP D - L 1抗体分子は、抗T I M - 3抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて投与される。さらに他の実施形態において、抗P D - 1またはP D - L 1抗体分子は、抗L A G - 3抗体および抗T I M - 3抗体、またはその抗原結合断片と組み合わせて投与される。本明細書に引用された抗体の組合せは、例えば別個の抗体として、または例えば二重特異性のもしくは三重特異性の抗体分子として結合して、別個に投与することもできる。一実施形態において、抗P D - 1もしくはP D - L 1抗体分子、および抗T I M - 3抗体もしくは抗L A G - 3抗体、またはその抗原結合断片を含む二重特異性の抗体が投与される。ある特定の実施形態において、本明細書に引用された抗体の組合せは、がん、例えば本明細書に記載されたがん（例えば固形腫瘍）を処置するために用いられる。前記組合せの有効性は、当技術分野で既知の動物モデルにおいて試験され得る。例えば、抗P D - 1と抗L A G - 3との相乗効果を試験するための動物モデルが、例えばWoo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27に記載されている。

30

40

【0179】

組合せ治療において用いられ得る例示的な免疫調節薬には、例えばアフツズマブ（R o c h eから入手可能（登録商標））、ペグフィलगラスチム（N e u l a s t a（登録商標））、レナリドマイド（C C - 5 0 1 3、R e v l i m i d（登録商標））、サリドマイド（T h a l o m i d（登録商標））、アクチミド（C C 4 0 4 7）、ならびにサイトカイン、例えばI L - 2 1またはI R X - 2（インターロイキン1、インターロイキン2およびインターロイキンγを含むヒトサイトカインの混合物、C A S 951209-71-5、I R X T h e r a p e u t i c sから入手可能）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0180】

50

本発明の抗菌化合物との組合せにおいて用いられ得るこのような免疫調節薬の例示的な用量は、抗PD-1抗体分子の用量が約1～10mg/kg、例えば3mg/kgであり、抗CTLA-4抗体、例えばイピリムマブの用量が約3mg/kgである。

【0181】

本発明の抗菌化合物の、免疫調節薬と組み合わせた使用の方法の実施形態の例は、以下を含む：

i. 対象に、本明細書に記載された実施形態1～17のいずれかを含む式(I)の化合物、および免疫調節薬を投与することを含む、対象における細菌感染症を処置する方法。

ii. 免疫調節薬が、共刺激分子の活性化剤、または免疫チェックポイント分子の阻害剤である、実施形態iの方法。

iii. 共刺激分子の活性化剤が、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3およびCD83のリガンドの1種または複数のアゴニストである、実施形態iおよびiiのいずれかの方法。

iv. 免疫チェックポイント分子の阻害剤が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4およびTGFRベータから選ばれる、上記の実施形態i～iiiのいずれかの方法。

v. 免疫チェックポイント分子の阻害剤が、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3もしくはCTLA4の阻害剤、またはそれらのいずれかの組合せから選ばれる、実施形態i～iiiのいずれかの方法。

vi. 免疫チェックポイント分子の阻害剤が、免疫チェックポイント分子に結合する可溶性リガンドまたはその抗体もしくは抗原結合断片である、実施形態i～vのいずれか1つの方法。

vii. 抗体またはその抗原結合断片が、IgG1またはIgG4(例えばヒトIgG1またはIgG4)からのものである、実施形態i～viのいずれかの方法。

viii. 抗体またはその抗原結合断片が、Fc受容体の結合、抗体のグリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補足機能の1つ以上を増加させるまたは減少させるために改変される、例えば変異される、実施形態i～viiのいずれかの方法。

ix. 抗体分子が、PD-1またはPD-L1に第1の結合特異性を有し、TIM-3、LAG-3またはPD-L2に第2の結合特異性を有する、二重特異性または多特異性の抗体分子である、実施形態i～viiiのいずれかの方法。

x. 免疫調節薬が、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはビジリズマブから選ばれる抗PD-1抗体である、実施形態i～ixのいずれかの方法。

xi. 免疫調節薬が、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718CまたはMDX-1105から選ばれる抗PD-L1抗体分子である、実施形態i～xのいずれかの方法。

xii. 免疫調節薬が、抗LAG-3抗体分子である、実施形態i～xのいずれかの方法。

xiii. 抗LAG-3抗体分子が、BMS-986016である、実施形態xiiの方法。

xiv. 免疫調節薬が、注射(例えば皮下または静脈内)によって、例えば週に1回から、2週間、3週間または4週間おきに、約1～30mg/kg、例えば約5～25mg/kg、約10～20mg/kg、約1～5mg/kg、または約3mg/kgで投与される抗PD-1抗体分子である、実施形態i～xのいずれかの方法。

xv. 抗PD-1抗体分子が、1週間おきに約10～20mg/kgの用量で投与される、実施形態xivの方法。

xvi. 抗PD-1抗体分子、例えばニボルマブが、2週間おきに、1mg/kgから

10

20

30

40

50

3 mg/kg、例えば約 1 mg/kg、2 mg/kg または 3 mg/kg の用量で静脈内投与される、実施形態 xv の方法。

xvii. 抗 PD-1 抗体分子、例えばニボルマブが、3 週間おきに約 2 mg/kg の用量で静脈内投与される、実施形態 xv の方法。

【実施例】

【0182】

一般条件

別段の指示がない場合、HPLC 分析条件は、以下の通りである：化合物および／または中間体を、UPLC Waters（マサチューセッツ州ミルフォード）の装置を用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって特徴づけた。HPLC の溶媒 A は、0.1% のトリフルオロ酢酸（TFA）を伴う 100% の水とし、溶媒 B は、EMD Chemicals Inc 製の、0.1% の TFA を伴う 100% のアセトニトリルとした。装置は、Waters ACQUITY UPLC system（流速 1.2 mL/分、カラム：Phenomenex 製の Kinetex-C18、2.6 μm、2.1 × 50 mm、カラム温度：50℃、傾斜：2～88%、1.29 分または 9.79 分にわたる溶媒 B）とした。化合物を、紫外線光（UV）吸収法によって 220 nm または 254 nm のいずれかにて検出した。

【0183】

HPLC/質量分光分析（LC/MS）を、Waters ACQUITY UPLC system 上で行い、かつ ZQ 2000 または SQD MS システム（カラム：Phenomenex 製の Kinetex、2.6 μm、2.1 × 50 mm、カラム温度：50℃、傾斜：2～88%（または 0～45% もしくは 65～95%）、1.29 分にわたる溶媒 B；流速 1.2 mL/分）を備えさせた。化合物を、Waters Photodiode Array Detector によって検出した。全質量を、プロトン化親イオンのものとして、分子量範囲 150～850；円錐電圧 20 V で報告した。

【0184】

NMR スペクトルは、オープンアクセス Varian 400 NMR 分光計で実行した。スペクトルを、298 K にて測定し、溶媒ピークを用いて照合した。

【0185】

分取法を、RediSep シリカゲルカートリッジ（Teledyne Isco、ネブラスカ州リンカーン）または SiliaSep シリカゲルカートリッジ（Silicycle Inc.、カナダ、ケベック市）を備えた Combiflash Rf system（Teledyne Isco、ネブラスカ州リンカーン）を用いて、またはシリカゲル（230～400 メッシュ）パッキング材料を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または Waters 2767 Sample Manager（C-18 逆相 Sunfire カラム、30 × 50 mm、流速 75 mL/分）を用いた HPLC によって行う。Combiflash Rf system およびフラッシュカラムクロマトグラフィーのために用いる典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、ヘプタン、アセトン、アンモニア水（または水酸化アンモニウム）およびトリエチルアミンである。逆相 HPLC のために利用する典型的な溶媒は、種々の濃度の、0.1% のトリフルオロ酢酸を伴うアセトニトリルおよび水とする。

【0186】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図しており、それについて限定するものであるとは解釈されない。温度は、セ氏で表す。別段の言及がない場合、全ての蒸発は、減圧下で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば MS および NMR によって確認する。使用する略号は、当技術分野において慣用のものである。定義していない場合、用語は、その一般的に許容された意味を有する。

【0187】

略号：

BiPy：2, 2'-ビピリジン

10

20

30

40

50

b r : ブロード
 d : 二重項
 D C M : ジクロロメタン
 D C E : ジクロロエタン
 D M F : N, N-ジメチルホルムアミド
 D M A P : 4-ジメチルアミノピリジン
 D M S O : ジメチルスルホキシド
 E D C I : 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
 E t O A c : 酢酸エチル
 H P L C : 高速液体クロマトグラフィー
 L C - M S : 液体クロマトグラフィー質量分析
 M e O H : メチルアルコール
 M S : 質量分析
 m : 多重項
 m i n : 分
 m l : ミリリットル
 N M R : 核磁気共鳴
 p p m : 百万分率
 R t : 保持時間
 R T または r t : 室温
 s : 一重項
 t : 三重項
 T H F : テトラヒドロフラン
 U P L C : 超高速液体クロマトグラフィー

10

20

【0188】

以下の実施例に関して、本発明の化合物は、本明細書に記載した方法、および当技術分野で既知である他の方法を用いて合成した。

【0189】

好ましい実施形態の、種々の、出発物質、中間体および化合物を、適切な場合は、沈殿化、濾過、結晶化、蒸発、蒸留およびクロマトグラフィーなどの慣用技術を用いて単離して精製してもよい。別段の記述がない限り、全ての出発物質は、商業的供給業者から得て、さらなる精製なしに使用する。塩は、既知の塩形成手順によって化合物から製造され得る。

30

【0190】

好ましい実施形態による有機化合物が、互変異性の現象を呈してもよいことが理解されるべきである。この明細書内の化学的構造が、可能な互変異性形態のうちの1つしか表せないため、好ましい実施形態は、描かれた構造のいずれかの互変異性形態も包括していることが理解されるべきである。

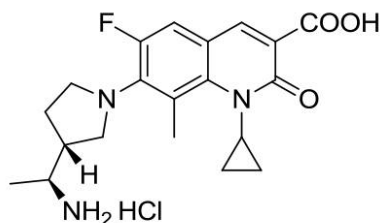
【0191】

実施例 1. 1 : 7-((R) - 3-((S) - 1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

40

【0192】

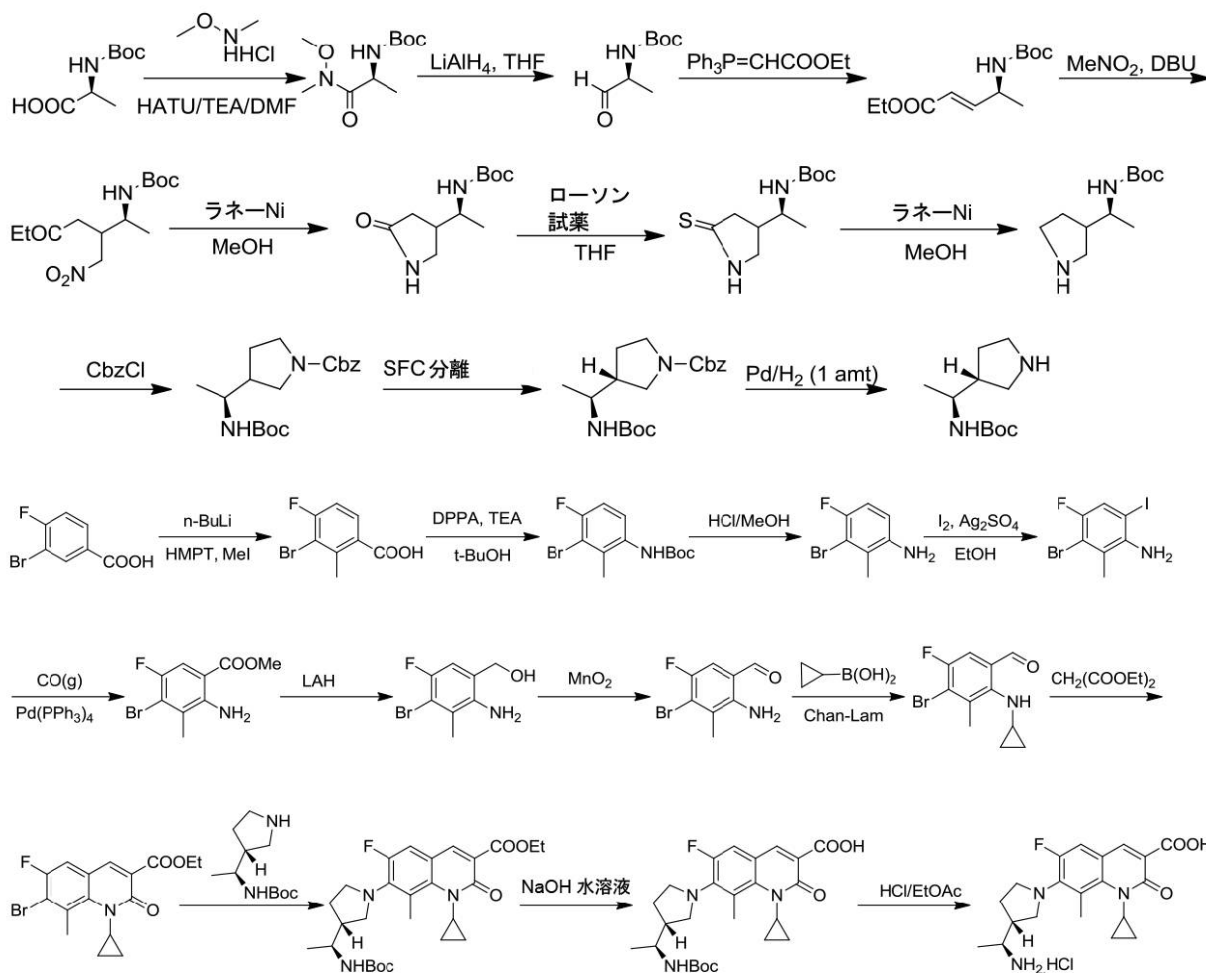
【化 19】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0193】

【化 20】



(i) (S)-tert-ブチル(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(10.0g、52.9mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(7.7g、78.9mmol)およびTEA(22.0g、217.4mmol)のDMF(100mL)中溶液に、HATU(30.0g、78.9mmol)を加えた。次いで反応混合物を20℃で10時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc(50mL)に溶解し、飽和Na₂CO₃水溶液(150mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。水相をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEtOAcから再結晶して、生成物(8.5g、収率：69.2%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), δ 4.43-4.38 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)

10

20

30

40

50

【0194】

(i i) (S) - t e r t - ブチル (1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート

(S) - t e r t - ブチル (1 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (8.5 g、36.6 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、0℃で LiAlH₄ (2.5 g、65.9 mmol) を加えた。反応が完結するまで反応物を TLC により追跡した。KHSO₄ (50.0 g、367.2 mmol) の溶液を加え、反応混合物を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を各々 HCl 水溶液 (1 M、20 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、次いで無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、生成物 (4.8 g、収率：75.7%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), δ 7.35 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), δ 3.89-3.82 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)

【0195】

(i i i) (S, E) - エチル 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタ - 2 - エノエート

(S) - t e r t - ブチル (1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (4.8 g、27.7 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液に、エチル 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (18.1 g、51.9 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を 0℃で滴下添加した。添加後、溶液を 20℃で 6.0 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフ (溶出液：P E : E t O A c = 10 : 1) により精製して、生成物 (3.6 g、収率：53.4%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.2 Hz, J = 16.0 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J = 1.2 Hz, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.23-4.19 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)

【0196】

(i v) t e r t - ブチル ((2 S) - 3 - (ニトロメチル) - 5 - オキソヘプタン - 2 - イル) カルバメート

(S, E) - エチル 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタ - 2 - エノエート (3.6 g、14.8 mmol) の MeNO₂ (9.0 g、0.15 mol) 中溶液に、DBU (2.7 g、17.7 mmol) をゆっくり加えた。添加後、反応物を 40℃で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフ (溶出液：P E : E t O A c = 3 : 1) により精製して、生成物 (2.4 g、収率：53.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.63-6.52 (m, 1 H), 4.51-4.47 (m, 1 H), 4.08-4.03 (m, 2 H), 3.68-3.63 (m, 1 H), 2.72-2.67 (m, 1 H), 2.49-2.45 (m, 1 H), 2.34-2.28 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)

【0197】

(v) t e r t - ブチル ((1 S) - 1 - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) エチル) カルバメート

t e r t - ブチル ((2 S) - 3 - (ニトロメチル) - 5 - オキソヘプタン - 2 - イル) カルバメート (2.4 g、7.9 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、ラネーニッケル (含水、240 mg、10 重量/重量%) を加えた。反応混合物を H₂ 雰囲気 (50 psi) 下 8 時間攪拌した。次いでラネーニッケルを濾過した。濾液を濃縮乾固した。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。(1.2 g、収率：66.7%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.22 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J = 7.2 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.41-

10

20

30

40

50

2.31 (m, 1 H), 2.14-1.90 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.00 (d, J = 8.0 Hz, 3 H)

【0198】

(v i) t e r t -ブチル ((1 S) - 1 - (5 -チオキソピロリジン - 3 -イル) エチル) カルバメート

t e r t -ブチル ((1 S) - 1 - (5 -オキソピロリジン - 3 -イル) エチル) カルバメート (800 mg、3.5 mmol) の THF (40 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下ローソン試薬 (688 mg、1.7 mmol) で処理した。反応物を 25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗製の固体を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフ (溶出液: DCM: MeOH = 100:1) により精製して、生成物 (500 mg、収率: 58.4%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.05 (brs, 1 H), 6.89 (brd, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.52-3.42 (m, 2 H), 3.30-3.24 (m, 1 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.55-2.51 (m, 1 H), 2.50-2.43 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)

【0199】

(v i i) t e r t -ブチル ((1 S) - 1 - (ピロリジン - 3 -イル) エチル) カルバメート

t e r t -ブチル ((1 S) - 1 - (5 -チオキソピロリジン - 3 -イル) エチル) カルバメート (2.0 g、8.2 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、ラネーニッケル (含水、400 mg、20 重量/重量%) を加えた。反応混合物を H₂ 雰囲気 (50 psi) 下 24 時間攪拌した。次いでラネーニッケルを反応混合物から濾過した。濾液を濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフ (溶出液: DCM: MeOH: NH₃ H₂O = 50:1:1) により精製して、生成物 (800 mg、収率: 45.6%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁): δ 4.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.78-3.69 (m, 1 H), 3.67-3.44 (m, 2 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 3.09 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.44-2.33 (m, 1 H), 2.14-2.06 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.15 (d, J = 8.0 Hz, 3 H)

【0200】

(v i i i) ベンジル 3 - ((S) - 1 - ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

t e r t -ブチル ((1 S) - 1 - (ピロリジン - 3 -イル) エチル) カルバメート (680 mg、3.17 mmol) の飽和 NaHCO₃ 水溶液 (8 mL) および THF (8 mL) 中混合物に、CbzCl (647 mg、3.80 mmol) を加えた。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。次いで水 (50 mL) を反応混合物に加えた。得られた溶液を EtOAc (60 mL × 8) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、生成物 (850 mg、収率: 76.9%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40-7.30 (m, 5 H), 5.03 (s, 2 H), 3.46-3.39 (m, 3 H), 3.23-3.18 (m, 1 H), 3.01-2.95 (m, 1 H), 2.13-2.11 (m, 1 H), 1.87-1.83 (m, 1 H), 1.51-1.48 (m, 1 H), 1.37 (d, J = 7.6 Hz, 9 H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)

【0201】

(i x) (R) - ベンジル 3 - ((S) - 1 - ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

ベンジル 3 - ((S) - 1 - ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (850 mg、2.44 mmol) を SFC により分離し、次いで濃縮して、所望の生成物 (565 mg、収率: 66.5%) を得た。

SFC 方法

カラム: Chiralpak AD250 × 30 mm I.D., 5 μm;

カラム温度: 38 °C;

移動相: 60 mL/分にて超臨界 CO₂/MeOH (0.1%) NH₃ · H₂O = 70/30;

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ 7.36-7.30 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.40 (brs, 1 H), 3.66-3.357 (m, 3 H), 3.35-3.32 (m, 1 H), 3.12 (t, $J=10.4$ Hz, 1 H), 2.17-2.15 (m, 1 H), 1.95-1.94 (m, 1 H), 1.62-1.54 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.16 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)

【0202】

(x) tert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

(R)-ベンジル3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (565 mg、1.62 mmol) の EtOAc (10 mL) 中溶液に、10% 乾燥 Pd/C (100 mg、17.7 重量/重量%) を加えた。得られた溶液を H_2 雰囲気 (1 atm) 下 50 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を蒸発させて、所望の生成物を得た。(300 mg、収率: 86.3%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 3.54-3.45 (m, 1 H), 2.78-2.76 (m, 2 H), 2.75-2.70 (m, 1 H), 2.68-2.60 (m, 1 H), 1.93-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.60 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.26-1.23 (m, 1 H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)

【0203】

(xi) 3-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル安息香酸

2.5 M n-ブチルリチウムのヘキサン中攪拌溶液 (123.3 mL、308.3 mmol) に、 N_2 下無水 THF (400 mL) 中の 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (51.6 mL、308.3 mmol) を -20 °C で加えた。混合物を -50 °C に冷却した後、3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (30 g、137 mmol) の無水 THF (100 mL) 中溶液を滴下添加し、混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。次いで混合物を MeI (34.1 mL、548 mmol) で処理した。得られた溶液を 30 分以内で 15 °C に加温した。水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を TBME (100 mL) で洗浄し、次いで 4 M HCl (20 mL) で酸性化した。得られた混合物を TBME (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製の安息香酸を得、これを EtOAc/PE から再結晶して、純粋な標題化合物 (6.5 g、収率: 20.4%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (dd, $J=5.6, 8.8$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H)

【0204】

(xii) tert-ブチル(3-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)カルバメート

3-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル安息香酸 (6.0 g、25.8 mmol) の t-BuOH (49 mL、516 mmol) 中溶液に、 N_2 雰囲気下 15 °C で TEA (7.2 mL、51.6 mmol) および DPPA (6.3 mL、28.4 mmol) を加えた。次いで混合物を 1.0 時間還流させた。反応が完結した後、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのクロマトグラフ (溶出液: EtOAc/PE = 1/30) により精製して、標題化合物 (6.2 g、収率: 79.2%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (brs, 1 H), 7.27 (dd, $J=5.6, 9.2$ Hz, 1 H), 7.16 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H)

【0205】

(xiii) 3-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルアニリン

tert-ブチル(3-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)カルバメート (6.2 g、20.4 mmol) の MeOH (5 mL) 中混合物に、HCl/MeOH (25.5 mL、102 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を 20 °C で 30 分間攪拌した。反応物を TLC によりモニターし、反応が完結していることを結果が示した。反応物を飽和 NaHCO_3 (20 mL) によりクエンチした。水層を EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (3.8 g、収率: 91.4%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.91 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.63 (dd, $J=5.2, 8.8$ Hz, 1 H), 5.04 (brs, 2 H), 2.18 (s, 3 H)

【0206】

(xiv) 3-ブロモ-4-フルオロ-6-ヨード-2-メチルアニリン

3-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルアニリン (2.3 g、11.3 mmol) の EtOH (15 mL) 中溶液を、 I_2 (2.9 g、11.3 mmol) および Ag_2SO_4 (3.5 g、11.3 mmol) の EtOH (35 mL) 中混合物に 20 °C で滴下添加した。次いで得られた溶液を 20 °C で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を濾過した。濾液を真空で濃縮した。残留物を DCM (150 mL) に再度溶解した。有機相を 5% NaOH 水溶液 (2 × 50 mL) および水 (60 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE: EtOAc 30:1 から 10:1) により精製して、標題化合物 (2.1 g、収率 56.5%) を黒色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.02 (brs, 2H), 2.36 (s, 3H)

【0207】

(xv) メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート

3-ブロモ-4-フルオロ-6-ヨード-2-メチルアニリン (2.0 g、6.1 mmol) の MeOH (20 mL) 中溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg、0.031 mmol) および TEA (1.7 mL、12.2 mmol) を加えた。混合物を CO (40 psi) 雰囲気中で 30 分間攪拌した。反応物を LCMS によりモニターし、反応が完結していることを結果が示した。反応混合物を真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフ (溶出液: EtOAc / PE = 1 / 30) により精製して、標題化合物 (1.4 g、収率: 84.4%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ 7.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.83 (brs, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)

【0208】

(xvi) (2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルフェニル) メタノール

メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート (1.47 g、5.61 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、LAH (234 mg、6.17 mmol) を 0 °C で加えた。0 °C で 20 分間攪拌した後、他のバッチとして LAH (117.4 mg、3.09 mmol) を 0 °C で加えた。次いで反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応が完結した後、水 (4 mL) を加えて反応混合物をクエンチした。得られた懸濁液を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。(重量: 1.32 g、収率: 100%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.29 (brt, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.83 (brs, 2 H), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H)

【0209】

(xvii) 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

(2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルフェニル) メタノール (1.32 g、5.64 mmol) の DCM (60 mL) 中溶液に、 MnO_2 (3.68 g、42.3 mmol) を 0 °C で加えた。10 °C で 30 分間攪拌した後、他のバッチ MnO_2 (1.84 g、21.2 mmol) を 0 °C で加えた。次いで反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応懸濁液を濾過した。濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。(重量: 1.17 g、収率: 89.4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.80 (s, 1 H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.15 (brs, 2 H), 2.23 (s, 3 H)

【0210】

(xviii) 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

10

20

30

40

50

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (1.70 g、7.3 mmol) の DCE (30 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (1.25 g、14.6 mmol)、Cu(OAc)₂ (1.33 g、7.3 mmol)、ピペリジン (1.14 g、7.3 mmol) および Na₂CO₃ (1.55 g、14.6 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE: EtOAc = 20:1) により精製して、標題化合物を黄色油状物として得た (収率: 400 mg、20.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (brs, 1 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 0.75-0.70 (m, 2 H), 0.50-0.45 (m, 2 H)

10

【0211】

(xix) エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (1.40 g、5.2 mmol) の EtOH (30 mL) 中溶液に、マロン酸ジエチル (1.67 g、10.4 mmol) およびピペリジン (1.77 g、20.8 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 16 時間還流した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE: EtOAc = 5:1) により精製して、標題化合物 840 mg を黄色固体として得た (収率: 44.4%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.13 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.52-3.45 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.28-1.20 (m, 2 H), 0.60-0.50 (m, 2 H)

【0212】

(xx) エチル 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (250.0 mg、0.68 mmol) のトルエン (50 mL) 中溶液に、tert-ブチル ((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (291.0 mg、1.36 mmol)、CS₂CO₃ (665.6 mg、2.04 mmol)、Xant-phos (59.0 mg、0.10 mmol) および Pd₂(dba)₃ (31.1 mg、0.03 mmol) を 20 °C で加えた。反応混合物を 110 °C で 12 時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を水 (20 mL) に溶解し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc: PE 1:8 から 1:2) により精製して、所望の生成物 (280.0 mg、収率: 82.2%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.16 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.51 (brs, 1 H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.80-3.70 (m, 1 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.54-3.45 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.12-2.10 (m, 1 H), 2.11-2.07 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 1 H), 1.47-1.40 (m, 12 H), 1.30-1.26 (m, 5 H), 0.60-0.56 (m, 2 H)

40

【0213】

(xxi) 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (200.0 mg、0.40 mmol) の THF/H₂O (8 mL、1:1) 中溶液に、NaOH (32.0 mg

50

、0.80 mmol) を 25 °C で加えた。反応混合物を 45 °C に 4 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を pH = 5 ~ 6 に酸性化し、次いで EtOAc で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させて、所望の生成物 (175.0 mg、収率：93.0%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1 H), 7.64 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 7.20-7.17 (m, 1 H), 4.48-4.40 (m, 2 H), 4.20-4.10 (m, 2 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.35-3.25 (m, 2 H), 2.89-2.75 (m, 1 H), 2.60-2.50 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.50-1.40 (s, 1 H), 1.30-1.24 (m, 3 H), 0.70-0.62 (m, 2 H)

【0214】

(xxii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

10

7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (180.0 mg、0.38 mmol) の EtOAc (10 mL) 中溶液に、HCl/EtOAc (10 mL) を 0 °C で加えた。反応混合物を 25 °C に 3 時間攪拌した。反応が完結した後、有機層を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、生成物 (140.0 mg、収率：99.0%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1 H), 8.25 (brs, 3 H), 7.66 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.78-3.70 (m, 1 H), 3.60-3.40 (m, 4 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 2.45-2.35 (m, 4 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 1 H), 1.30-1.20 (m, 5 H), 0.62-0.50 (m, 2 H)

20

LCMS (0~60 AB_7 分)、[MH]⁺ = 374.0、RT = 2.880 分

LCMS 方法 0~60 AB_7 分

カラム：Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 220 nm；

カラム温度：40 °C；

移動相：A：1.5 mL/4 L 水中 TFA、B：0.75 mL/4 L アセトニトリル中 TFA；

30

流速：0.8 mL/分；

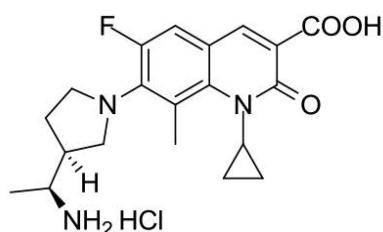
勾配：6 分かけて 0%~60% (溶媒 B) および 0.5 分間 60% で保持。

【0215】

実施例 1.2：7-((S)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0216】

【化21】

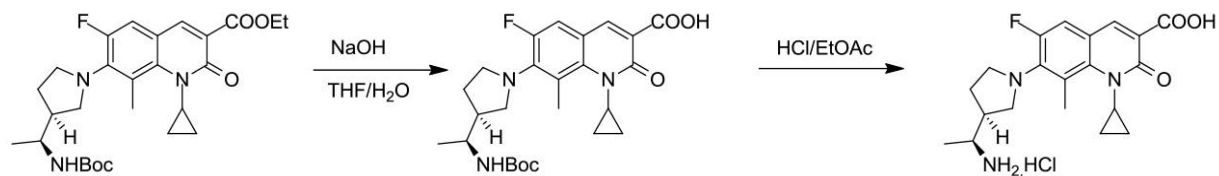


40

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0217】

【化 2 2】



(i) 7-((S)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-((S)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (7 mg、0.014 mmol) の THF (0.5 mL) および H₂O (0.5 mL) 中溶液に、NaOH (1 mg、0.028 mmol) を加えた。反応混合物を 30℃で 4 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (0.1 mol/L) で pH = 4~5 に酸性化した。得られた混合物を EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、粗生成物 (6 mg) を得、これにさらには精製せずに次のステップに使用した。

【0218】

(ii) 7-((S)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-((S)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (6 mg、0.013 mmol) の EtOAc (0.5 mL) 中溶液に、HCl/EtOAc (0.5 mL、2.0 mmol、4 mol/L) を加えた。反応混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。反応が完結した後、溶媒を減圧下に除去して、生成物 (1.9 mg、収率：36.6%) を得た。

LCMS (10~80 AB_7 分)、RT = 1.847 分、[MH]⁺ = 374.2。

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₂) δ 8.04 (s, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 5H), 2.48-2.32 (m, 5H), 1.79-1.78 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 5H), 0.51 (m, 2H)

LCMS 方法 10~80 AB_7 分

カラム：Xtimate C18 2.1 × 30 mm、3 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 220 nm；

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5 mL/4 L 水中 TFA、B：0.75 mL/4 L アセトニトリル中 TFA；

流速：0.8 mL/分；

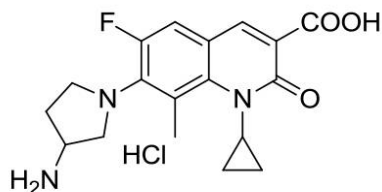
勾配：6 分かけて 10%~80% (溶媒 B) および 0.5 分間 80% で保持。

【0219】

実施例 1. 3: 7-((3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0220】

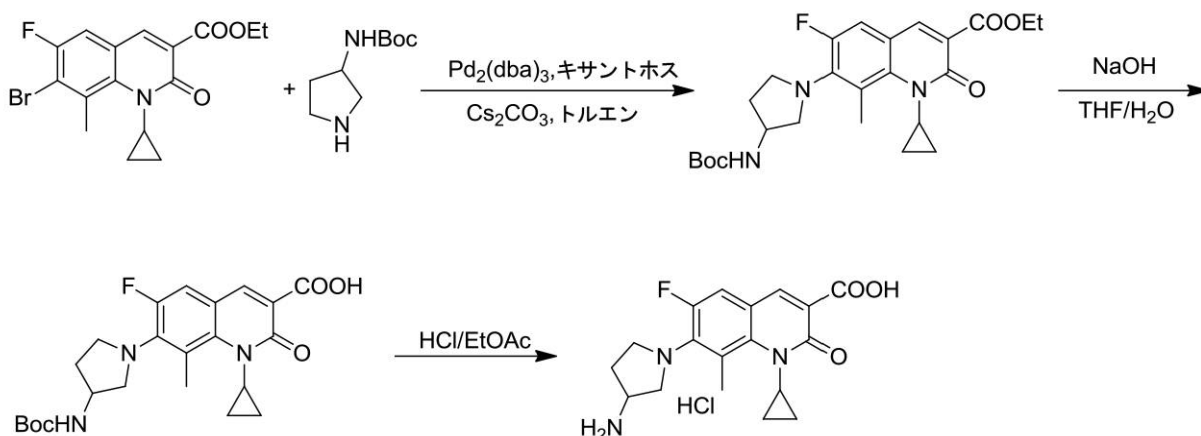
【化 2 3】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0 2 2 1】

【化 2 4】



10

20

(i) エチル 7- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (80 mg、0.22 mmol) のトルエン (8 mL) 中溶液に、tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (52 mg、0.28 mmol)、Cs₂CO₃ (212 mg、0.65 mmol)、Pd₂(dba)₃ (30 mg、0.033 mmol) およびキサントホス (6.4 mg、0.011 mmol) を加えた。次いで反応混合物を 120℃で 18 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (展開液：PE：EtOAc = 1：1) により精製して、生成物 (20 mg、収率：19.4%) を黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.16 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.79 (brs., 1 H), 4.43-4.38 (m, 3 H), 3.82-3.78 (m, 1 H), 3.67-3.62 (m, 1 H), 3.52-3.47 (m, 2 H), 3.33 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.36-2.32 (m, 1 H), 1.98-1.90 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.42 (t, J = 14 Hz, 3 H), 1.28-1.26 (m, 2 H), 0.59-0.58 (m, 2 H)

40

【0 2 2 2】

(ii) 7- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (20 mg、0.042 mmol) の THF/H₂O (3 mL/0.5 mL) 中溶液に、NaOH (17 mg、0.42 mmol) の H₂O (0.5 mL) 中溶液を加えた。反応溶液を 35℃で 5 時間攪拌した。得られた混合物を t-BuOMe (3 mL) で洗浄した。水相を HCl 水溶液 (0.5 N) により pH = 5 に調整

50

し、次いでEtOAc (30 mL) で抽出した。有機相をNa₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、生成物 (10 mg、収率：53.1%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 14.43 (brs., 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.20 (d, J= 12.4 Hz, 1 H), 4.80 (brs., 1 H), 4.38 (brs., 1 H), 3.89-3.74 (m, 1 H), 3.72-3.70 (m, 1 H), 3.61-3.58 (m, 2 H), 3.42-3.39 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.39-2.33 (m, 1 H), 2.01-1.93 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.28-1.26 (m, 2 H), 0.59-0.58 (m, 2 H)

【0223】

(iii) 7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (10 mg、0.022 mmol) のEtOAc (2 mL) 中溶液に、HCl/EtOAc (2 mL) を0℃で加えた。次いで反応溶液を15℃で1時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物を濃縮した。残留物を分取-HP LC (HClシステム) により精製して、生成物 (6 mg、70.0%) を黄色固体として得た。

LCMS (0~60 AB_7分)、RT=2.526分、[MH]⁺=346.1。

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₂) δ 8.16 (s, 1H), 7.11 (d, J= 12.8 Hz, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.19 (d, J= 6 Hz, 2H), 0.48 (d, J= 2.8 Hz, 2H)

LCMS方法0~60 AB_7分

カラム：Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm；ESI源、陽イオンモード；波長220 nm；

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5 mL/4 L水中TFA、B：0.75 mL/4 Lアセトニトリル中TFA；

流速：0.8 mL/分；

勾配：6分かけて0%~60% (溶媒B) および0.5分間60%で保持。

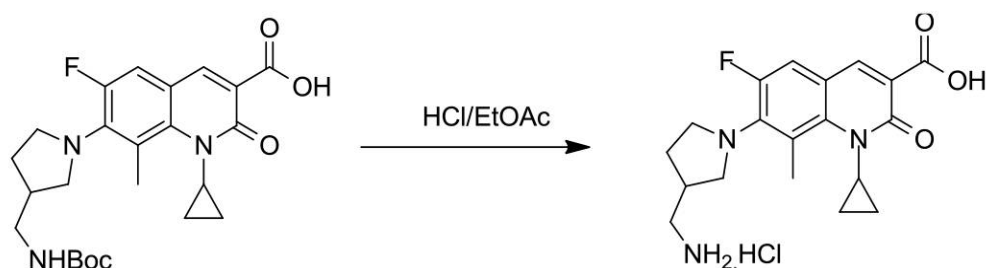
【0224】

実施例1.4：7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0225】

【化25】



(i) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (20 mg、0.044 mmol) のHCl/EtOAc (3 mL、4 M) およびEA (3 mL) 中混合物を、25℃で2時間撹拌した。水 (10 mL) を反応混合物に加えた。得られた溶液をEtOAc (40 mL×3) で洗浄した。水

溶液を凍結乾燥して、生成物を得た。(17 mg、収率98.7%)。

LCMS (10~80 AB_7分)、RT=1.755分、 $[M]^+ = 359.9$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.69 (s, 1H), 7.46 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.78-3.77 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.16 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.31 (m, 1H), 1.88-1.87 (m, 1H), 1.34-1.33 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)

LCMS方法10~80 AB_7分

カラム: Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm ; ESI源、陽イオンモード; 波長220 nm;

カラム温度: 40 $^{\circ}\text{C}$;

移動相: A: 1.5 mL/4 L水中TFA、B: 0.75 mL/4 Lアセトニトリル中TFA;

流速: 0.8 mL/分;

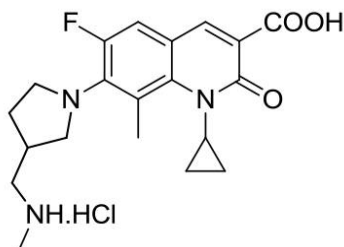
勾配: 6分かけて10%~80% (溶媒B) および0.5分間80%で保持。

【0226】

実施例1. 5:1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0227】

【化26】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0228】

【化27】



(i) エチル7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

エチル7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (100 mg、0.27 mmol)、tert-ブチルメチル(ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート (116 mg、0.54 mmol)、 Cs_2CO_3 (264 mg、0.81 mmol) およびキサントホス (24 mg、0.041 mmol) のPhMe (30 mL) 中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg、0.016 mmol) を加えた。次いで反応混合物を N_2 雰囲気下120 $^{\circ}\text{C}$ で14時間攪拌した。混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc: PE=2:1) により精製して、所望の生成物を得た。(60 mg、収率44.0%)

LCMS (5~95 AB__1.5分)、RT=0.947、 $[MH]^+ = 502.1$ 。

LCMS方法5~95 AB__1.5分

カラム:MERCK、RP-18e 25-2mm、ESI源、陽イオンモード;波長:220nm;

カラム温度:40℃;

移動相:A:1.5mL/4L水中TFA、B:0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速および勾配:0~0.08分からは1.0mL/分の流速で、0~0.7分からは溶出勾配5%~95%(溶媒B)を用い、1.5mL/分の流速で95%で0.4分間保持。

10

【0229】

(ii) 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(60mg、0.12mmol)のTHF/H₂O(8mL、1:1)中混合物に、NaOH(10mg、0.24mmol)を加えた。次いで反応混合物を30℃で17時間攪拌した。反応混合物をHCl水溶液(0.5M)でpHを約6に酸性化した。得られた溶液をEtOAc(40mL×8)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、所望の生成物を得た。(50mg、収率88.3%)。

20

LCMS (5~95 AB__1.5分)、RT=0.930、 $[MH]^+ = 474.1$ 。

LCMS方法5~95 AB__1.5分

カラム:MERCK、RP-18e 25-2mm、ESI源、陽イオンモード;波長:220nm;

カラム温度:40℃;

移動相:A:1.5mL/4L水中TFA、B:0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速および勾配:0~0.08分からは1.0mL/分の流速で、0~0.7分からは溶出勾配5%~95%(溶媒B)を用い、1.5mL/分の流速で95%で0.4分間保持。

30

【0230】

(iii) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(25mg、0.053mmol)のHCl/EtOAc(5mL、4M)およびEA(5mL)中混合物を、25℃で2時間攪拌した。水(10mL)を反応混合物に加えた。得られた溶液をEtOAc(40mL×6)で洗浄した。水相を凍結乾燥して、生成物を得た。(20mg、収率92.4%)。

40

LCMS (10~80 AB__7分)、RT=1.813、 $[MH]^+ = 374.0$ 。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.45 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.24 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)

LCMS方法10~80 AB__7分

カラム:Xtimate C18 2.1*30mm、3um;ESI源、陽イオンモード;波長220nm;

50

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5 mL / 4 L 水中 TFA、B：0.75 mL / 4 L アセトニトリル中 TFA；

流速：0.8 mL / 分；

勾配：6 分かけて 10%～80%（溶媒 B）および 0.5 分間 80% で保持。

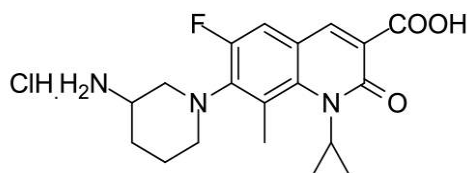
【0231】

実施例 1. 6：7-（3-アミノピペリジン-1-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0232】

【化28】

10

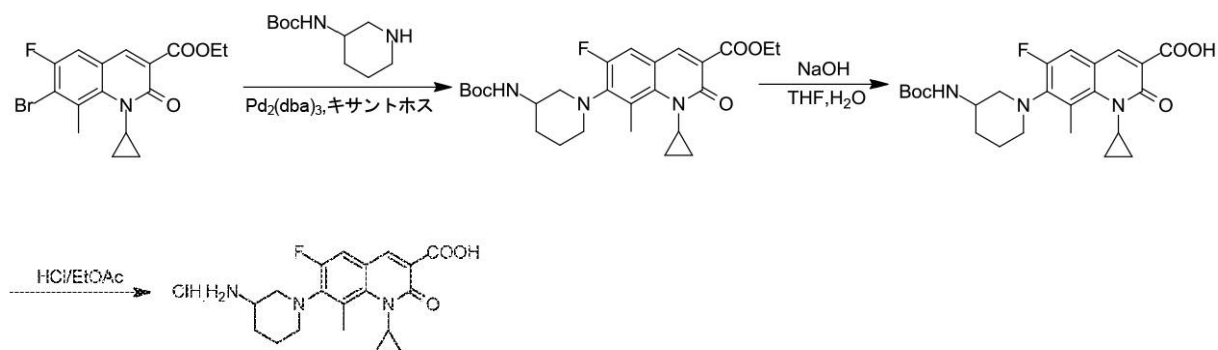


以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0233】

【化29】

20



30

(i) エチル 7-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート（100 mg、0.27 mmol）のトルエン（15 mL）中溶液に、tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート（82 mg、0.41 mmol）、Pd₂（dba）₃（13 mg、0.014 mmol）、キサントホス（24 mg、0.041 mmol）および Cs₂CO₃（264 mg、0.81 mmol）を加えた。次いで得られた溶液を 120℃ で 12 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を EtOAc（50 mL）で希釈し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取-TLC（展開液：PE：EtOAc = 1：1）により精製して、生成物（65 mg、粗製物）を黄色固体として得、これをさらには精製せずに次の反応に使用した。

40

LCMS（10～80 AB__2 分）、RT = 1.313 分、[MH]⁺ = 488.1。

LCMS 方法 10～80 AB__2 分

カラム：Xtimate C18 2.1 × 30 mm、3 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 220 nm；

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5 mL / 4 L 水中 TFA、B：0.75 mL / 4 L アセトニトリル中 TFA；

流速：1.2 mL / 分；

勾配：0.9 分かけて 10%～80%（溶媒 B）および 0.6 分間 80% で保持。

50

【0234】

(i i) 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (65 mg、粗製物) の THF/H₂O (3 mL/3 mL) 中溶液に、NaOH (10 mg、0.25 mmol) を加えた。次いで得られた溶液を 20℃ で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈した。得られた溶液を EtOAc (2×10 mL) で洗浄した。水層を 2 M HCl で pH 5~7 に調整した。得られた溶液を DCM/MeOH (10 mL/1 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物 (40 mg、粗製物) を黄色固体として得、これをさらには精製せずに次の反応に使用した。

LCMS (0~60 AB__2 分)、RT=1.431 分、[MH]⁺=460.1。

LCMS 方法 0~60 AB__2 分

カラム: Xtimate C18 2.1×30 mm、3 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 220 nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1.5 mL/4 L 水中 TFA、B: 0.75 mL/4 L アセトニトリル中 TFA;

流速: 1.2 mL/分;

勾配: 0.9 分かけて 0%~60% (溶媒 B) および 0.6 分間 60% で保持。

【0235】

(i i i) 7-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (50 mg、粗製物) の EtOAc (3 mL) 中溶液に、HCl/EtOAc (5 mL) を加えた。次いで得られた溶液を 20℃ で 30 分間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を H₂O (10 mL) に溶解した。得られた溶液を EtOAc (10 mL×2) で洗浄し、次いで凍結乾燥して、生成物 (17 mg、3 ステップで収率 15.8%) を黄色固体として得た。

LCMS (0~60 AB__7 分)、RT=2.751 分、[MH]⁺=360.1。

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₂) δ 8.27 (s, 1H), 7.19 (7.19, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.46-0.45 (m, 2H)

LCMS 方法 0~60 AB__7 分

カラム: Xtimate C18 2.1×30 mm、3 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 220 nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1.5 mL/4 L 水中 TFA、B: 0.75 mL/4 L アセトニトリル中 TFA;

流速: 0.8 mL/分;

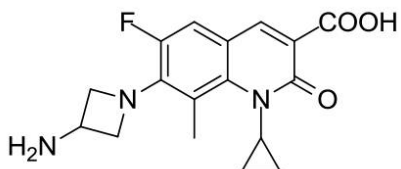
勾配: 6 分かけて 0%~60% (溶媒 B) および 0.5 分間 60% で保持。

【0236】

実施例 1. 7: 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0237】

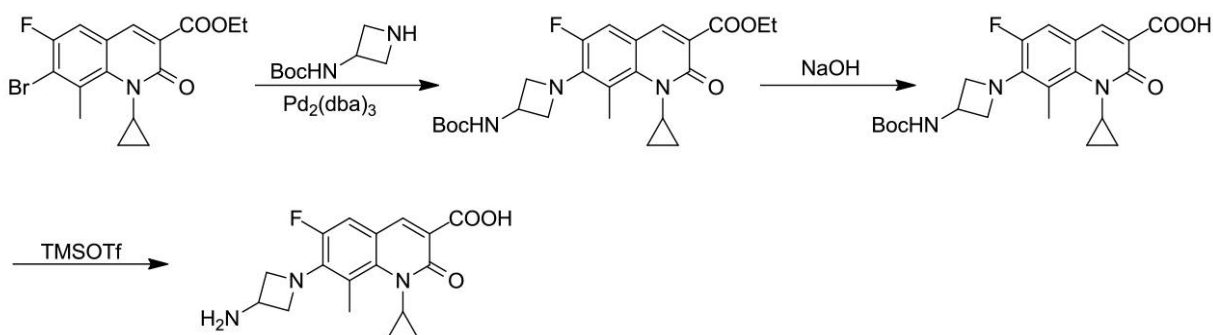
【化 3 0】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 2 3 8】

【化 3 1】



10

(i) エチル 7- (3- ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) アゼチジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

20

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (100.0 mg、0.27 mmol) のトルエン (20 mL) 中溶液に、tert-ブチルアゼチジン-3-イルカルバメート (93.5 mg、0.54 mmol)、Cs₂CO₃ (264.3 mg、0.81 mmol)、キサントホス (23.4 mg、0.04 mmol) および Pd₂(dba)₃ (12.4 mg、0.01 mmol) を 20℃ で加えた。反応混合物を 110℃ に 12 時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物を水 (20 mL) に溶解し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液：EtOAc：PE 1：8 から 1：2) により精製して、生成物 (90.0 mg、収率：72.1%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.53-4.52 (m, 2 H), 4.38-4.36 (m, 1 H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.07-4.06 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.43-0.42 (m, 2 H)

【 0 2 3 9】

(ii) 7- (3- ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) アゼチジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

40

エチル 7- (3- ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) アゼチジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (90.0 mg、0.20 mmol) の THF/H₂O (6 mL、1：2) 中溶液に、NaOH (15.7 mg、0.39 mmol) を 25℃ で加えた。反応混合物を 45℃ で 4 時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物を EtOAc で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させて、生成物 (70.0 mg、収率：83.0%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.58-4.57 (m, 2 H), 4.37-4.36 (m, 1 H), 4.12-4.11 (m, 2 H), 3.54-3.53 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.24-1.16 (m, 2 H), 0.55-0.54 (m,

50

2 H)

【0240】

(iii) 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (50.0 mg, 0.12 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、2, 6-ジメチルピリジン (24.8 mg, 0.23 mmol) および TMSOTf (80.1 mg, 0.36 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を 30 °C で 3 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を水 (10 mL) によりクエンチし、次いで EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を分取-HPLC により精製して、生成物 (10.0 mg、収率：26.0%) を得た。

LCMS (0~60 AB_7 分)、RT = 2.293 分、[MH]⁺ = 332.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.53-4.52 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.55-0.54 (m, 2H)

LCMS 方法 0~60 AB_7 分

カラム：Xtimate C18 2.1 × 30 mm、3 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 220 nm；

カラム温度：40 °C；

移動相：A：1.5 mL / 4 L 水中 TFA、B：0.75 mL / 4 L アセトニトリル中 TFA；

流速：0.8 mL / 分；

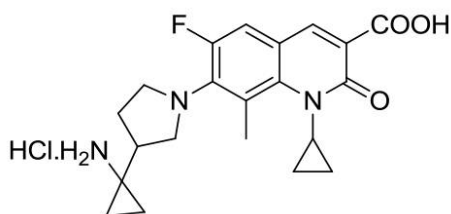
勾配：6 分かけて 0%~60% (溶媒 B) および 0.5 分間 60% で保持。

【0241】

実施例 1.8：7-(3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0242】

【化 32】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

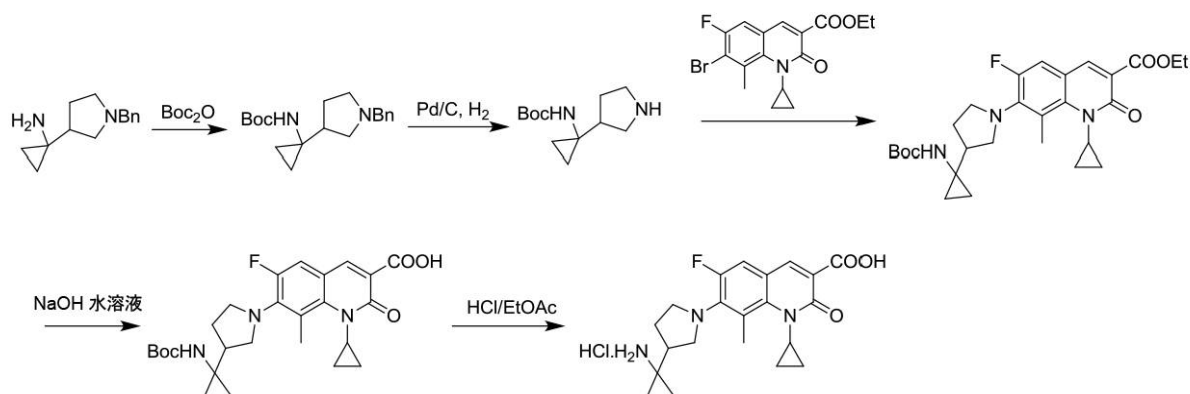
【0243】

10

20

30

【化 3 3】



10

(i) tert-ブチル (1- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート

1- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) シクロプロパンアミン (500 mg、2.31 mmol) の飽和 NaHCO₃ 水溶液 / THF (45 mL、1 : 2) 中混合物に、Boc₂O (1.513 g、6.93 mmol) を加えた。反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。水 (50 mL) を混合物に加えた。得られた溶液を EtOAc (40 mL × 8) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液 : EtOAc : PE = 10 : 1) により精製して、標題化合物 (500 mg、収率 68.4%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ d 7.25-7.20 (m, 4 H), 7.19-7.12 (m, 1 H), 4.99 (br s., 1 H), 3.51 (s, 2 H), 2.68-2.59 (m, 1 H), 2.55-2.49 (m, 1 H), 2.45-2.35 (m, 1 H), 2.25-2.17 (m, 2 H), 1.90-1.77 (m, 1 H), 1.55-1.36 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H), 0.78-0.72 (m, 2 H), 0.70-0.58 (m, 2 H)

【0244】

(ii) tert-ブチル (1- (ピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート

tert-ブチル (1- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート (200 mg、0.63 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、10% 乾燥 Pd/C (40 mg、20 重量 / 重量%) を加えた。得られた溶液を H₂ 雰囲気 (50 psi) 下 50 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を蒸発させて、標題化合物 (140 mg、収率 97.9%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 4.98 (brs., 1 H), 3.13-2.98 (m, 3 H), 2.75-2.65 (m, 1 H), 2.25-2.15 (m, 1 H), 1.95-1.85 (m, 1 H), 1.48-1.40 (m, 10 H), 0.85-0.77 (m, 2 H), 0.75-0.65 (m, 2 H)

【0245】

(iii) エチル 7- (3- (1- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロピル) ピロリジン-1-イル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

40

tert-ブチル (1- (ピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート (140 mg、0.62 mmol)、エチル 7-ブromo-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (150 mg、0.41 mmol)、Cs₂CO₃ (401 mg、1.23 mmol) およびキサントホス (36 mg、0.062 mmol) のトルエン (30 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (19 mg、0.021 mmol) を加えた。次いで反応混合物を N₂ 雰囲気下 110 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液 : EtOAc : PE = 2 : 1) により精製して、標題化合物 (80 mg、収率 38.2%) を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.16 (s, 1 H), 7.02 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 4.97 (brs., 1 H), 4.40 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.75-3.68 (m, 1 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.50-3.44 (m, 3 H), 2.45-2.35 (m, 4 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.48-.40 (m, 10 H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.88-0.80 (m, 6 H), 0.60-0.50 (m, 2 H)

【0246】

(iv) 7-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (40 mg、0.078 mmol) の THF/ H_2O (8 mL、1:1) 中混合物に、NaOH (6 mg、0.15 mmol) を加えた。次いで反応混合物を 30°C で 17 時間攪拌した。反応混合物を HCl 水溶液 (0.5 M) で pH を約 6 に酸性化した。得られた溶液を EtOAc (40 mL $\times$ 8) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、標題化合物 (35 mg、収率 92.5%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.58 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 5.00 (brs, 1H), 3.85-3.75 (m, 1 H), 3.72-3.65 (m, 1 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 3.55-3.46 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 1.85-1.78 (m, 1 H), 1.68-1.60 (m, 1 H), 1.8-1.40 (s, 10 H), 0.95-0.85 (m, 6 H), 0.68-0.60 (m, 2 H)

【0247】

(v) 7-(3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (35 mg、0.072 mmol) の HCl/EtOAc (5 mL、4 M) および EtOAc (5 mL) 中混合物を、25°C で 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を混合物に加えた。得られた溶液を EtOAc (40 mL $\times$ 6) で洗浄した。水溶液を凍結乾燥して、標題化合物 (12 mg、収率 39.5%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=13.6$ Hz, 1 H), 3.76-3.67 (m, 2 H), 3.66-3.62 (m, 3 H), 2.70-2.65 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.05-1.95 (m, 1 H), 1.72-1.65 (m, 1 H), 1.30-1.20 (m, 2 H), 1.02-0.80 (m, 4 H), 0.62-0.52 (m, 2 H)

LCMS (0~60 AB__7 分)、 $[\text{MH}]^+ = 386.1$ 、RT = 2.978 分

LCMS 方法 0~60 AB__7 分

カラム: Xtimate C18 2.1 $\times$ 30 mm、3 μm ; ESI 源、陽イオンモード; 波長 220 nm;

カラム温度: 40°C;

移動相: A: 1.5 mL/4 L 水中 TFA、B: 0.75 mL/4 L アセトニトリル中 TFA;

流速: 0.8 mL/分;

勾配: 6 分かけて 0%~60% (溶媒 B) および 0.5 分間 60% で保持。

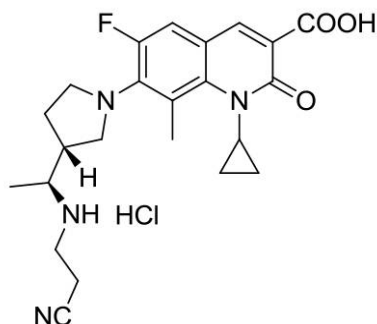
【0248】

実施例 2

7-(3-(R)-3-(S)-1-(2-シアノエチル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩。

【0249】

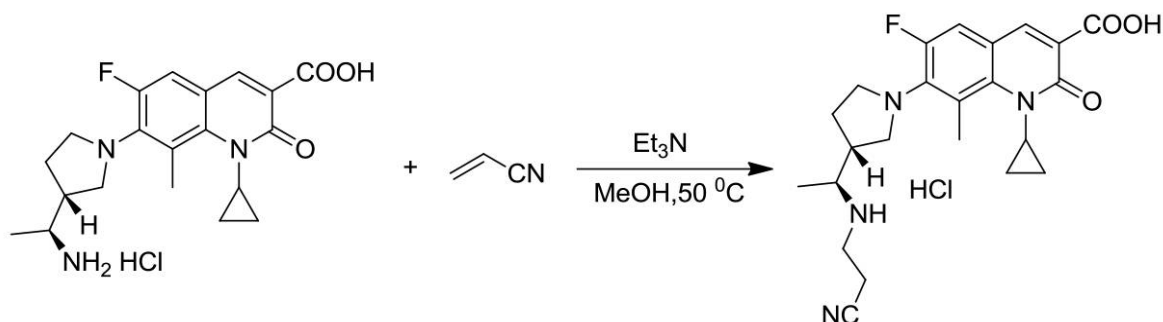
【化 3 4】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0 2 5 0】

【化 3 5】



(i) 7-((R)-3-((S)-1-((2-シアノエチル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩 (30 mg、0.073 mmol) およびアクリロニトリル (0.01 mL、0.22 mmol) の MeOH (8 mL) 中溶液に、Et₃N (0.05 mL、0.37 mmol) を 15 °C で加えた。次いで溶液を 50 °C で 3 時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取-HP LC により精製して、標題化合物 (8.0 mg、25.6%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ d 8.67 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.90-3.60 (m, 4 H), 3.58-3.40 (m, 4 H), 3.10-3.00 (m, 1 H), 2.70-2.63 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 2.00-1.90 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.40-1.30 (m, 2 H), 0.70-0.60 (m, 2 H)

LCMS (0~60 AB_7 分)、[MH]⁺ = 427.0、RT = 2.935 分。

LCMS 方法 0~60 AB_7 分

カラム：Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 220 nm；

カラム温度：40 °C；

移動相：A：1.5 mL/4 L 水中 TFA、B：0.75 mL/4 L アセトニトリル中 TFA；

流速：0.8 mL/分；

勾配：6 分かけて 0%~60% (溶媒 B) および 0.5 分間 60% で保持。

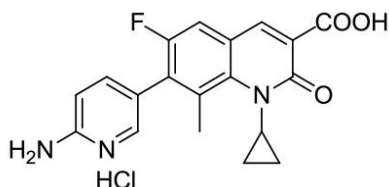
【0 2 5 1】

実施例 3

7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0 2 5 2】

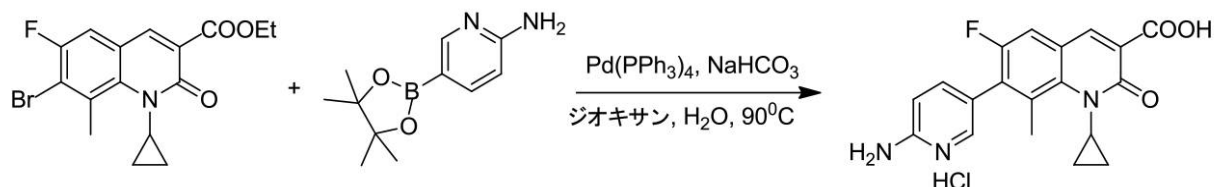
【化 3 6】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0253】

【化 3 7】



10

(i) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (100 mg、0.27 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-アミン (66 mg、0.33 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (16 mg、0.014 mmol) および NaHCO₃ (69 mg、0.82 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2 mL) および H₂O (2 mL) 中混合物を真空下に脱気し、次いで N₂ で 3 回パージした。得られた混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (HCl-システム) により精製して、生成物を得た (30 mg、収率 28.3%)。

20

LCMS (0~30 AB_7 分)、RT = 3.584 分、[MH]⁺ = 353.9。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.32 (brs, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.75-0.62 (m, 2H)

30

LCMS 方法 0~30 AB_7 分

カラム：Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 220 nm；

カラム温度：40 °C；

移動相：A：1.5 mL / 4 L 水中 TFA、B：0.75 mL / 4 L アセトニトリル中 TFA；

流速：0.8 mL / 分；

勾配：6 分かけて 0%~30% (溶媒 B) および 0.5 分間 30% で保持。

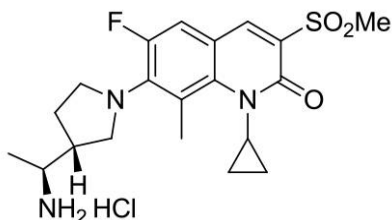
40

【0254】

実施例 4. 1 : 7-((R) -3-((S) -1-アミノエチル) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル) キノリン-2 (1H) -オン塩酸塩

【0255】

【化 3 8】

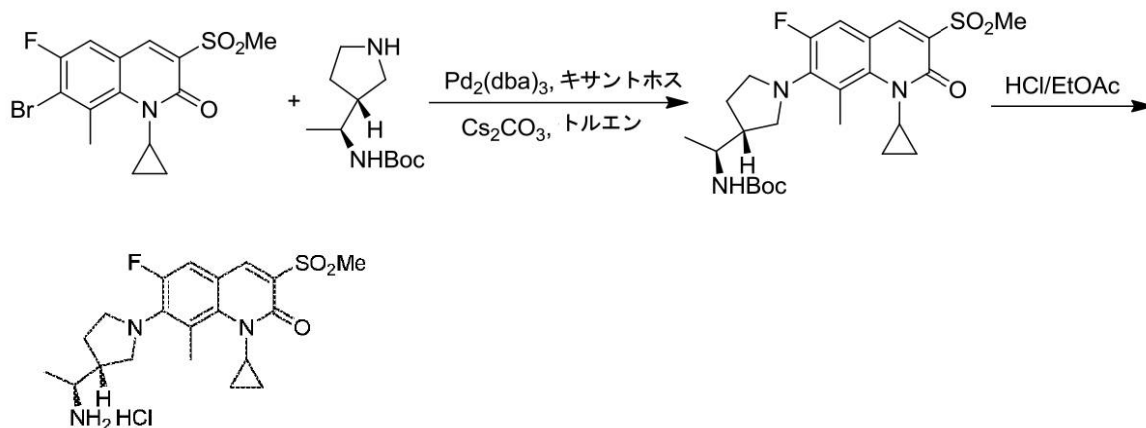


以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 2 5 6】

10

【化 3 9】



20

(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)キノリン-2(1H)-オン(100mg、0.27mmol)のトルエン(20mL)中溶液に、tert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(75mg、0.35mmol)、Cs₂CO₃(261mg、0.80mmol)、Pd₂(dba)₃(37mg、0.040mmol)およびキサントホス(7.5mg、0.013mmol)を加えた。次いで反応混合物を120℃で18時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、次いで濾過した。濾液を真空で濃縮した。残留物を分取TLC(展開液：PE：EtOAc=1：1.5)により精製して、粗生成物(30mg、収率：22.1%)を得、これを次のステップに直接使用した。

30

【 0 2 5 7】

(ii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)キノリン-2(1H)-オン塩酸塩

40

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(30mg、0.059mmol)のEtOAc(2mL)中溶液に、HCl/EtOAc(2mL)を0℃で加えた。反応溶液を15℃で2時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を濃縮した。残留物を水(15mL)に溶解し、EtOAc(20mL)で洗浄した。水相を凍結乾燥して、生成物(15mg、57.2%)を黄色固体として得た。

LCMS(0~60AB_7分)、RT=2.751分、[MH]⁺=408.1。

¹H NMR(400 MHz, D₂O-d₂) δ 8.21-8.195(m, 1H), 7.051(s, 1H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.55-3.50(m, 2H), 3.42-3.34(m, 3H), 3.25(s, 3H), 2.45-2.40(m, 1H), 2.25(s

50

, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H)

LCMS方法0~60AB_7分

カラム: Xtimate C18 2.1*30mm、3um; ESI源、陽イオンモード; 波長220nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1.5mL/4L水中TFA、B: 0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速: 0.8mL/分;

勾配: 6分かけて0%~60% (溶媒B) および0.5分間60%で保持。

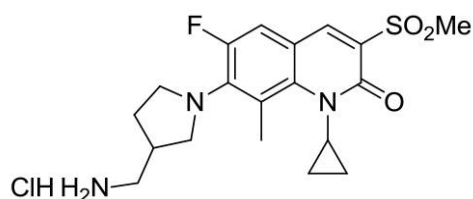
10

【0258】

実施例4. 2: 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)キノリン-2(1H)-オン塩酸塩

【0259】

【化40】

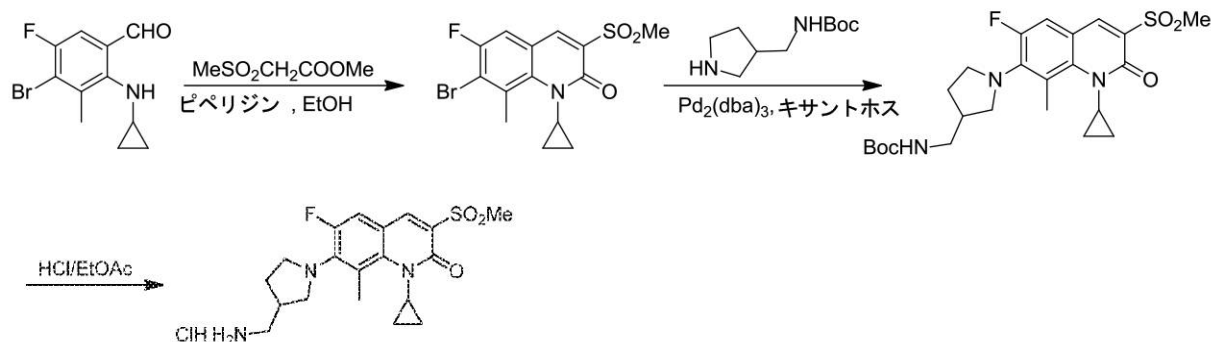


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0260】

【化41】



30

(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)キノリン-2(1H)-オン

4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド(170mg、0.62mmol)およびMeSO₂CH₂COOMe(167mg、1.1mmol)のEtOH(8mL)中溶液に、ピペリジン(162mg、1.9mmol)を加えた。次いで反応混合物を80℃で18時間攪拌した。反応が完結した後、得られた混合物を真空中で濃縮した。残留物をTLC(展開液: PE: EtOAc = 1:1)により精製して、生成物(180mg、収率: 77.0%)を黄色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)

【0261】

(ii) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

50

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)キノリン-2(1H)-オン(70 mg、0.19 mmol)のトルエン(8 mL)中溶液に、tert-ブチル(ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート(112 mg、0.56 mmol)、Cs₂CO₃(182 mg、0.56 mmol)、Pd₂(dba)₃(26 mg、0.028 mmol)およびキサントホス(5.4 mg、0.0094 mmol)を加えた。次いで反応混合物を120℃で18時間攪拌した。反応が完結した後、得られた混合物をEtOAc(10 mL)で希釈し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取TLC(展開液:PE:EtOAc=1:1.5)により精製して、生成物(18 mg、収率:19.5%)を黄色固体として得た。

LCMS(5~95 AB__1.5分)、RT=0.863分、[MH]⁺=494.1。 10

LCMS方法5~95 AB__1.5分

カラム:MERCCK、RP-18e 25-2 mm、ESI源、陽イオンモード;波長:220 nm;

カラム温度:40℃;

移動相:A:1.5 mL/4 L水中TFA、B:0.75 mL/4 Lアセトニトリル中TFA;

流速および勾配:0~0.08分からは1.0 mL/分の流速で、0~0.7分からは溶出勾配5%~95%(溶媒B)を用い、1.5 mL/分の流速で95%で0.4分間保持。

【0262】 20

(iii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)キノリン-2(1H)-オン塩酸塩

tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-3-(メチルスルホニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(20 mg、0.041 mmol)のEtOAc(2 mL)中溶液に、HCl/EtOAc(2 mL)を0℃で加えた。次いで反応混合物を15℃で2時間攪拌した。反応が完結した後、得られた混合物を真空中で濃縮した。残留物をH₂O(8 mL)で溶解し、次いでEtOAc(10 mL)で洗浄した。水相を凍結乾燥して、生成物(9.0 mg、56.4%)を黄色固体として得た。 30

LCMS(0~60 AB__7分)、RT=2.568分、[MH]⁺=393.9。

¹H NMR(400 MHz, D₂O-d₂) δ 8.11(s, 1H), 6.94(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.59-3.58(m, 2H), 3.40-3.35(m, 3H), 3.24(s, 3H), 3.09-3.05(m, 2H), 2.58-2.56(m, 1H), 2.20-2.15(m, 4H), 1.70-1.69(m, 1H), 1.14-1.07(m, 2H), 0.39-0.37(m, 2H)

LCMS方法0~60 AB__7分

カラム:Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm;ESI源、陽イオンモード;波長220 nm;

カラム温度:40℃;

移動相:A:1.5 mL/4 L水中TFA、B:0.75 mL/4 Lアセトニトリル中TFA; 40

流速:0.8 mL/分;

勾配:6分かけて0%~60%(溶媒B)および0.5分間60%で保持。

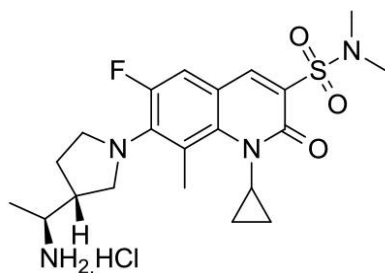
【0263】

実施例5

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-N,N,8-トリメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-スルホンアミド塩酸塩

【0264】

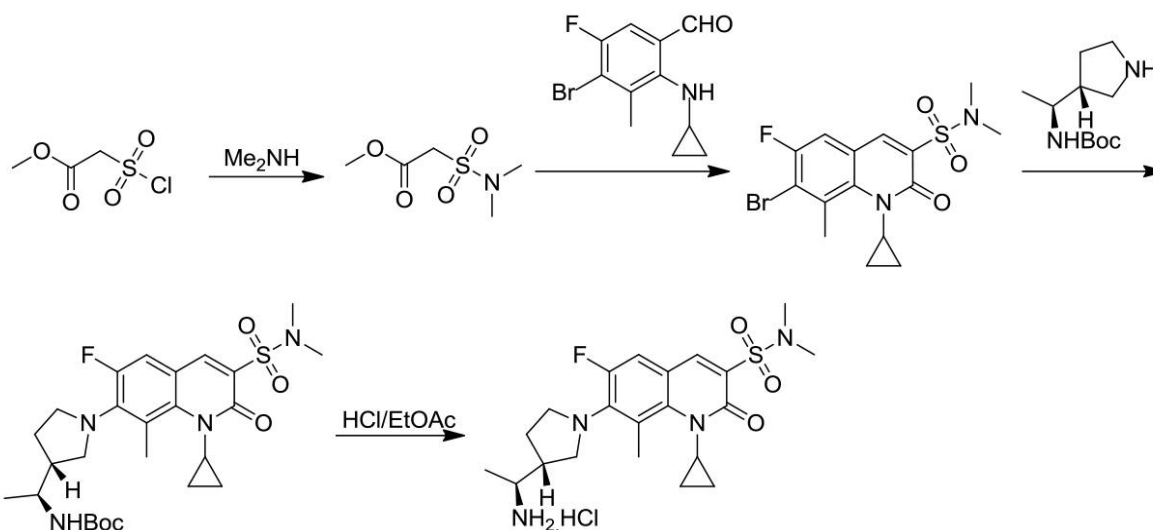
【化 4 2】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 2 6 5】

【化 4 3】



(i) メチル 2 - (N , N - ジメチルスルファモイル) アセテート

ジメチルアミン (2 . 1 8 m L 、 4 . 3 6 m m o l 、 T H F 中 2 M) の D C M (1 5 m L) 中混合物に、メチル 2 - (クロロスルホニル) アセテート (5 0 0 m g 、 2 . 9 0 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中溶液を -20°C で加えた。次いで溶液を 0°C で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、水 (5 0 m L) を反応混合物に加えた。得られた溶液を D C M (4 0 m L $\times$ 4) で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液 : E t O A c : P E 1 : 1 5 から 1 : 7) により精製して、標題化合物 (1 7 3 m g 、 収率 3 3 . 0 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.28 (s , 2 H) , 3.71 (s , 3 H) , 2.81 (s , 6 H)

【 0 2 6 6】

(i i) 7 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - N , N , 8 - トリメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - スルホンアミド

4 - ブロモ - 2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド (1 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) およびメチル 2 - (N , N - ジメチルスルファモイル) アセテート (1 0 1 m g 、 0 . 5 6 m m o l) の E t O H (5 m L) 中混合物に、ピペリジン (9 5 m g 、 1 . 1 2 m m o l) を加えた。密封バイアルを N_2 雰囲気下 B i o t a g e S m i t h S y n t h e s i s 上のマイクロ波中 120°C で 6 時間照射した。混合物を蒸発させて粗生成物を得、これを共溶媒 (P E : E t O A c = 1 5 : 1) から再結晶して、標題化合物 (1 4 0 m g 、 収率 9 4 . 5 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_1) δ 8.23 (s , 1 H) , 7.14 (d , $J=7.2$ Hz , 1 H) , 3.49-3.42 (m , 1 H) , 2.92 (s , 6 H) , 2.74 (s , 3 H) , 1.25-.95 (m , 2 H) , 0.58-0.45 (m , 2 H)

【 0 2 6 7】

10

20

30

40

50

(iii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

7-ブromo-1-シクロプロピル-6-フルオロ-N,N,8-トリメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-スルホンアミド(140mg、0.35mmol)、tert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(99mg、0.46mmol)、Cs₂CO₃(342mg、1.05mmol)およびキサントホス(31mg、0.053mmol)のトルエン(30mL)中混合物に、Pd₂(dba)₃(16mg、0.018mmol)を加えた。次いで反応混合物をN₂雰囲気下110℃で14時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc:PE=2:1)により精製して、標題化合物(25mg、収率13.4%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.16 (s, 1 H), 6.97 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.41 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 3.70-3.55 (m, 2 H), 3.52-3.45 (m, 1 H), 3.44-3.35 (m, 3 H), 2.90 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 2.25-2.18 (m, 1 H), 2.05-1.95 (m, 1 H), 1.67-1.73 (m, 1 H), 1.20-1.15 (m, 12 H), 1.18-1.10 (m, 2 H), 0.60-0.48 (m, 2 H)

【0268】

(iv) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-N,N,8-トリメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-スルホンアミド塩酸塩

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(25mg、0.047mmol)のHCl/EtOAc(5mL、4M)およびEtOAc(5mL)中混合物を、25℃で2時間攪拌した。水(10mL)を反応混合物に加えた。得られた溶液をEtOAc(40mL×2)で洗浄した。水溶液を凍結乾燥して、標題化合物(20mg、収率90.8%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₂) δ 8.06 (s, 1 H), 6.86 (d, J= 13.6 Hz, 1 H), 3.65-3.55 (m, 1 H), 3.42-3.53 (m, 2 H), 3.35-3.28 (m, 2 H), 3.27-3.18 (m, 1 H), 2.67 (s, 6 H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.68-1.61 (m, 1 H), 1.25 (d, J= 6.8 Hz, 3 H), 1.12-1.00 (m, 2 H), 0.35-0.25 (m, 2 H)

LCMS(0~60AB__7分)、[MH]⁺=437.2、RT=2.938分。

LCMS方法0~60AB__7分

カラム:Xtimate C18 2.1×30mm、3μm;ESI源、陽イオンモード;波長220nm;

カラム温度:40℃;

移動相:A:1.5mL/4L水中TFA、B:0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速:0.8mL/分;

勾配:6分かけて0%~60%(溶媒B)および0.5分間60%で保持。

【0269】

実施例6

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0270】

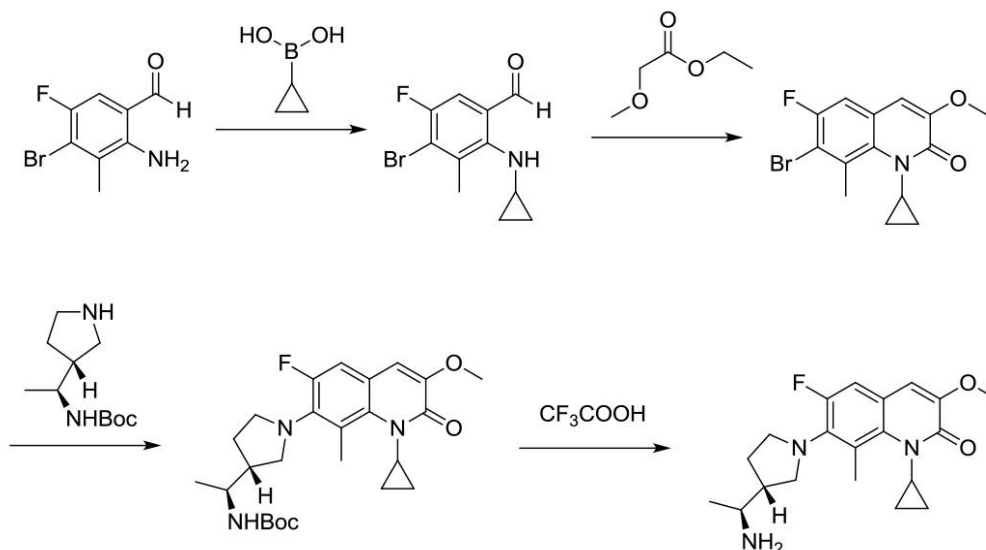
10

20

30

40

【化 4 4】



10

(i) 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (0.5 g、2.1 mmol) の DCE (25 mL) 中溶液に、周囲温度で炭酸セシウム (4.21 g、12.9 mmol)、酢酸銅 (I) (0.78 g、4.3 mmol)、2,2'-ビピリジン (0.67 g、4.3 mmol) を加え、続いてシクロプロピルボロン酸 (0.37 g、4.3 mmol) を加えた。反応溶液を3分間攪拌し、次いで油浴中 80 °C に20分間加熱した。反応混合物を熱源から除去し、周囲温度で1時間攪拌した。さらにシクロプロピルボロン酸 (4.3 mmol)、酢酸銅 (I) (2.1 mmol) を加えた。反応物をさらに2時間続け、次いで混合物に3回目のシクロプロピルボロン酸 (4.3 mmol)、酢酸銅 (I) (2.1 mmol) を加えた。得られた反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応懸濁液を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をヘプタン中 0 ~ 30 ~ 50 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (380 mg、収率 55.1 %) を得た。LCMS (m/z) : 272 / 274、RT 1.09 分。

20

30

【0271】

(ii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

LiHMDS (6.61 mL、6.61 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、-78 °C でエチル 2-メトキシアセテート (0.78 mL、6.61 mmol) を加えた。反応溶液を20分間攪拌し、次いで4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (180 mg、0.66 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を上記反応混合物に加えた。冷却浴を加温しながら、得られた溶液をゆっくりと周囲温度にした。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応物を 6 N HCl (2 mL) でクエンチし (pH はこの時点で4であった)、得られた混合物を油浴中 110 °C で2時間還流した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をヘプタン中 0 ~ 20 ~ 50 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン (95 mg、収率 28.6 %) を薄黄色油状物として得た。LCMS (m/z) : 326 / 328、RT 0.88 分。

40

【0272】

(iii) tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-

50

フルオロ-3-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) エチル) カルバメート

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (95 mg、0.29 mmol) のジオキサン (3 mL) 中溶液に、周囲温度で *tert*-ブチル ((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル) エチル) カルバメート (112 mg、0.52 mmol)、 Cs_2CO_3 (285 mg、0.87 mmol)、キサントホス (33.7 mg、0.058 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26.7 mg、0.029 mmol) を加えた。得られた混合物を油浴中 110 °C に 18 時間加熱した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、溶液を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中 0 ~ 20 ~ 50 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、*tert*-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) エチル) カルバメート (40 mg、収率 29.9 %) を得た。LCMS (*m/z*): 460、RT 0.97 分。

10

【0273】

(iv) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン

tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) エチル) カルバメート (20 mg、0.044 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、周囲温度で DCM (2 mL) 中の TFA (2 mL、26.0 mmol) を加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、溶媒を除去した。残留物を HPLC により精製して、7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (2 mg、収率 9.22 %) を得た。LCMS (*m/z*): 360、RT 0.62 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (d, *J*=12.52 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 3H), 3.27 (dd, *J*=2.54, 9.20 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 1H), 1.31 (d, *J*=6.65 Hz, 3H), 1.04-1.19 (m, 2H), 0.32-0.50 (m, 2H)

30

【0274】

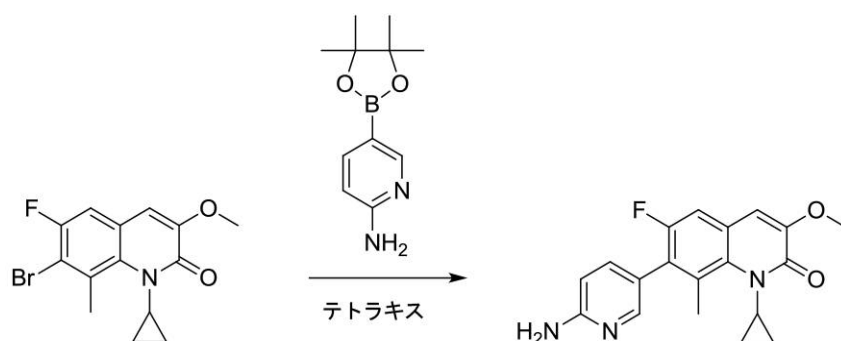
実施例 7

7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0275】

【化 45】



40

50

(i) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(20mg、0.06mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル(27.0mg、0.12mmol)、テトラキス(3.54mg、3.07μmol)、NaHCO₃(20.6mg、0.24mmol)のジオキサン(2mL)および水(2mL)中懸濁液を、5分間窒素でバージした。得られた混合物を油浴中100℃で4時間撹拌した。懸濁液を水で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中0~30~60~100%酢酸エチルで溶出するISCOにより精製して、生成物30mgを純度90%で得た。集めた化合物をHPLCにより再度精製して、7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(2mg、収率6.83%)を得た。LCMS(m/z): 340、RT 0.54分。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.00 Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.00 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.93-2.10 (m, 1H), 0.88 (t, J=6.65 Hz, 4H)

【0276】

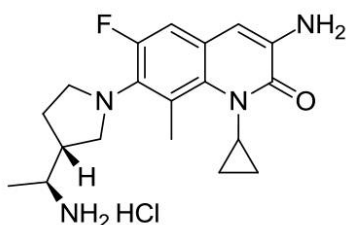
実施例8

3-アミノ-7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

20

【0277】

【化46】

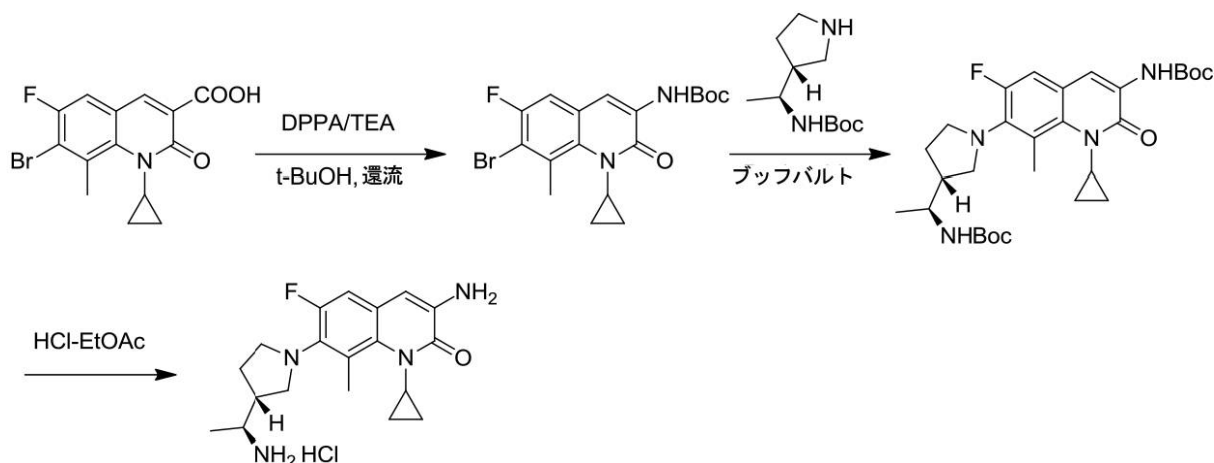


30

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0278】

【化47】



40

(i) tert-ブチル(7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)カルバメート

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-

50

ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (350 mg、1.0 mmol) および TEA (0.3 mL、2.0 mmol) の *t*-BuOH (5.0 mL、50 mmol) 中溶液に、アルゴン下 DPPA (0.3 mL、1.1 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 1.0 時間加熱還流した。反応が完結した時点で、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフ (溶出液: EtOAc / PE = 1 / 10) により精製して、標題化合物 (230 mg、収率: 54.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.05 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)

【0279】

(iii) tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(3-tert-ブチルカルバマチル-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

tert-ブチル (7-プロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)カルバメート (220 mg、0.53 mmol)、tert-ブチル ((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (229 mg、1.07 mmol)、Pd₂(dba)₃ (24 mg、0.027 mmol)、キサントホス (31 mg、0.053 mmol) および Cs₂CO₃ (518 mg、1.59 mmol) の乾燥トルエン (60 mL) 中混合物を、N₂ 下 120℃ で 20 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE: EtOAc = 3: 1) により精製して、粗生成物 (純度 85%) 120 mg を得、次いでこれを分取 TLC により再度精製して、標題化合物 (80 mg、収率: 27.5%) を薄黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (brs, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60-3.23 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.27-1.07 (m, 5H), 0.60-0.40 (m, 2H)

【0280】

(iii) 3-アミノ-7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン塩酸塩

tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(3-tert-ブチルカルバマチル-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (80 mg、0.15 mmol) の HCl-EtOAc (10 mL、20 mmol、2 M) 中混合物を、15℃ で 6 時間撹拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水に溶解し、次いで凍結乾燥して、標題化合物 (30 mg、収率: 53.6%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₂): δ 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.05 (m, 2H), 0.60-0.40 (m, 2H).

LCMS (0~60 AB_7 分)、[MH]⁺ = 345.1、RT = 2.705 分。

LCMS 方法 0~60 AB_7 分

カラム: Xtimate C18 2.1 * 30 mm、3 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 220 nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1.5 mL / 4 L 水中 TFA、B: 0.75 mL / 4 L アセトニトリル中 TFA;

流速: 0.8 mL / 分;

勾配: 6 分かけて 0% ~ 60% (溶媒 B) および 0.5 分間 60% で保持。

【0281】

10

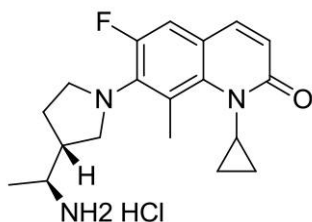
20

30

40

50

実施例 9. 1 : 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン塩酸塩
【0282】
【化48】

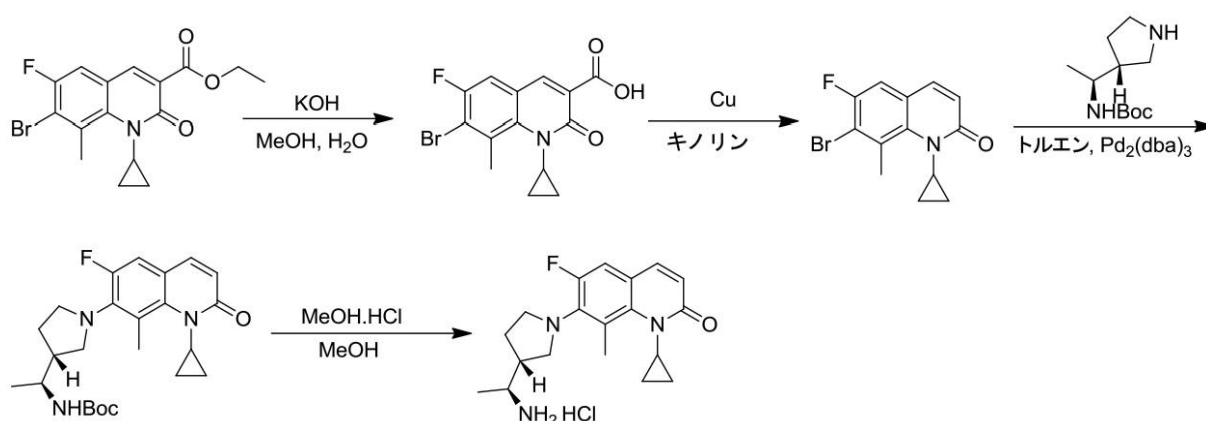


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0283】

【化49】



20

(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸：

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (300 mg、0.81 mmol) の MeOH (12 mL) と H₂O (3 mL) との混合物中溶液に、KOH (91.4 mg、1.63 mmol) を 10℃ で加えた。得られた混合物を 40℃ で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を HCl 水溶液 (2 N) により pH = 約 4 に酸性化した。得られた溶液を DCM (15 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、標題化合物 (230 mg、収率：83.0%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 14.16 (brs, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.65-3.60 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 1.40-1.30 (m, 2 H), 0.70-0.60 (m, 2 H)

40

【0284】

(ii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (230 mg、0.68 mmol) のキノリン (2 mL) 中溶液に、Cu (42.9 mg、0.68 mmol) を 10℃ で加えた。得られた混合物を 240℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を 10℃ に冷却し、水を加えた。得られた懸濁液を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液：PE：EtOAc = 2：1) により精製して、標題化合物を黄色固

50

体として得た (120 mg、収率：60.0%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.53-3.48 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 1.30-1.20 (m, 2 H), 0.58-0.54 (m, 2 H)

【0285】

(iii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

7-プロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(50 mg、0.17 mmol)のトルエン(3 mL)中溶液に、tert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(45.4 mg、0.21 mmol)および Cs_2CO_3 (138.0 mg、0.42 mmol)を25℃で、続いてキサントホス(12.3 mg、0.021 mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.5 mg、0.007 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素下110℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を水に溶解した。得られた溶液をDCM(10 mL×2)で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取TLCにより精製して、標題化合物(35 mg、収率：48.3%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.38 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H), 6.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.63 (brd, $J=8.0$ Hz, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1 H), 3.60-3.35 (m, 5 H), 2.76-2.68 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.32 - 2.27 (m, 1 H), 2.10-2.00 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.25-1.15 (s, 2 H), 0.60-0.50 (m, 2 H)

【0286】

(iv) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(35 mg、0.08 mmol)のMeOH(2 mL)中溶液に、HCl/MeOH(2 mL、4 M)を10℃で加えた。得られた混合物をアルゴン下20℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(酸)により精製して、標題化合物(10.9 mg、収率：36.6%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O-d}_2$) δ 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 6.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 3.90-3.83 (m, 1 H), 3.82-3.75 (m, 2 H), 3.70-3.60 (m, 1 H), 3.55-3.40 (m, 2 H), 2.90-2.80 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.40-2.30 (m, 1 H), 2.07-1.96 (m, 1 H), 1.40 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.20-1.15 (m, 2 H), 0.50-0.40 (m, 2 H)

LCMS(10~80 AB_7分)、 $[\text{MH}]^+=330.2$ 、RT=1.877分。

LCMS方法10~80 AB_7分

カラム：Xtimate C18 2.1×30 mm、3 μm ；ESI源、陽イオンモード；波長220 nm；

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5 mL/4 L水中TFA、B：0.75 mL/4 Lアセトニトリル中TFA；

流速：0.8 mL/分；

勾配：6分かけて10%~80%(溶媒B)および0.5分間80%で保持。

【0287】

実施例9.2：7-(3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0288】

10

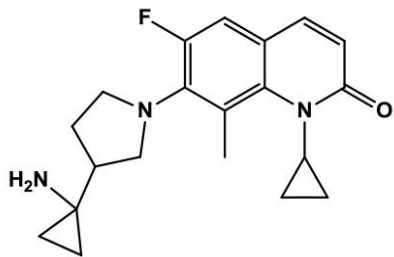
20

30

40

50

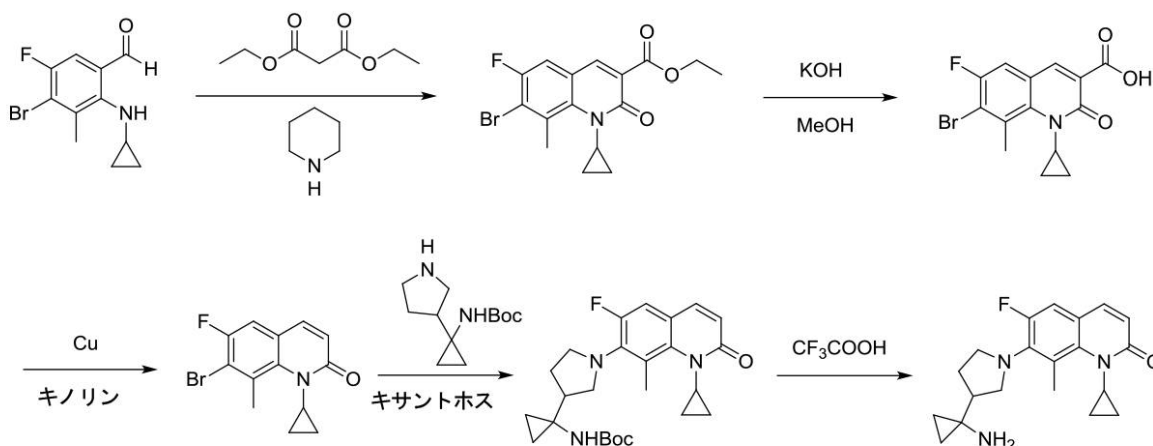
【化50】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0289】

【化51】



(i) エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (530 mg、1.94 mmol) の EtOH (12 mL) 中溶液に、マロン酸ジエチル (0.59 mL、3.90 mmol) およびピペリジン (0.77 mL、7.79 mmol) を加えた。混合物を油浴中 100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をヘプタン中 0~20~50% 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (280 mg、収率 39.0%) を得た。LCMS (m/z) : 368/370、RT 0.91 分。

【0290】

(ii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (280 mg、0.76 mmol) の MeOH (10 mL)、水 (2.5 mL) 中溶液に、KOH (85 mg、1.52 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 40 分間攪拌した。2N HCl を加えることにより、溶液を pH = 4 に酸性化した。得られた溶液を DCM (3×20 mL) で抽出した。および有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (240 mg、収率 93%) を得た。LCMS (m/z) : 340/342、RT 0.84 分。

【0291】

(iii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (230 mg、0.67 mmol) のキノリン (2 mL) 中氷浴中冷ジオキサン溶液に、Cu (25.8 mg、0.4 mmol) を加えた。得られた混合物を油浴中 210 °C で 30 分間攪拌した。溶液をドライアイス-ジオキサン浴中で 10 °C に再度冷却し、水をこれに加えた。懸濁液を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中 0 ~ 20 ~ 50 % 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン (140 mg、収率 69.9 %) を得た。LCMS (m/z) : 296 / 298、RT 0.84 分。

【0292】

(iv) tert-ブチル (1- (1- (1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン (30 mg、0.10 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 中懸濁液に、tert-ブチル (1- (ピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート (41.3 mg、0.18 mmol)、Cs₂CO₃ (49.5 mg、0.15 mmol)、キサントホス (35.2 mg、0.061 mmol) を加え、続いて Pd₂(dba)₃ (21.3 mg、0.023 mmol) を周囲温度で加えた。得られた混合物を 5 分間窒素でパージし、油浴中 110 °C に 14 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をヘプタン中 0 ~ 10 ~ 30 ~ 60 % 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、tert-ブチル (1- (1- (1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート (15 mg、収率 33.5 %) を得た。LCMS (m/z) : 442 (MH⁺)、RT 1.01 分。

【0293】

(v) 7- (3- (1-アミノシクロプロピル) ピロリジン-1-イル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン

tert-ブチル (1- (1- (1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロピル) カルバメート (15 mg、0.034 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、周囲温度で TFA (3 mL、38.9 mmol) を加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。得られた残留物を HPLC により精製して、7- (3- (1-アミノシクロプロピル) ピロリジン-1-イル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン (4.3 mg、収率 26.4 %) を得た。LCMS (m/z) : 342、RT 0.62 分。

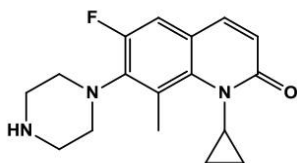
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J=9.39 Hz, 1H), 6.91-7.03 (m, 1H), 6.51 (d, J=9.39 Hz, 1H), 3.24-3.63 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.01 (d, J=5.87 Hz, 1H), 1.91 (dd, J=7.83, 12.52 Hz, 1H), 1.23-1.40 (m, 4H), 1.10-1.23 (m, 3H), 0.80-0.94 (m, 2H), 0.53 (d, J=3.91 Hz, 2H)

【0294】

実施例 9. 3 : 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7- (ピペラジン-1-イル) キノリン-2 (1H) -オン

【0295】

【化 52】



10

20

30

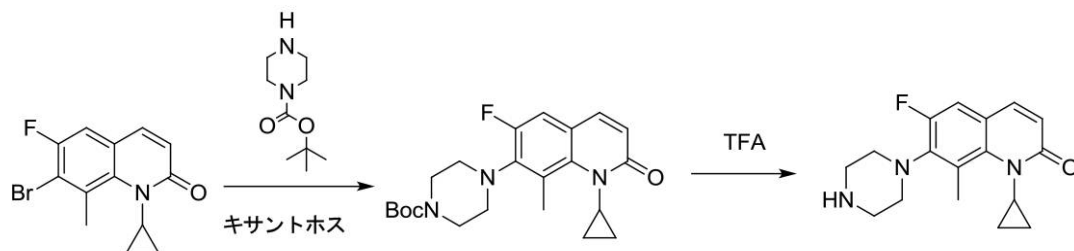
40

50

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0296】

【化53】



10

(i) tert-ブチル 4-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

7-プロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(30mg、0.1mmol)のジオキサン(1.5mL)中懸濁液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(56.6mg、0.30mmol)、Cs₂CO₃(99mg、0.30mmol)、キサントホス(35.2mg、0.06mmol)を加え、続いてPd₂(dba)₃(21.3mg、0.023mmol)を周囲温度で加えた。得られた混合物を5分間窒素でバージし、油浴中110℃に15時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中0～10～30～60%酢酸エチルで溶出するISCOにより精製して、tert-ブチル 4-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15mg、収率36.9%)を得た。LCMS(m/z)：402、RT1.00分。

20

【0297】

(ii) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

tert-ブチル 4-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15mg、0.037mmol)のジクロロメタン(5mL)中溶液に、周囲温度でTFA(3mL、38.9mmol)を加えた。得られた混合物を1時間攪拌した。反応溶液を濃縮した。得られた残留物をHPLCにより精製して、1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン(9.6mg、収率58.8%)を得た。LCMS(m/z)：302、RT0.48分。

30

¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.69(br. s., 1H), 7.59(d, J=9.39 Hz, 1H), 7.30(d, J=12.13 Hz, 1H), 6.36(d, J=9.39 Hz, 1H), 3.3(1H), 3.10-3.32(m, 8H), 2.54(s, 3H), 1.05(d, J=6.26 Hz, 2H), 0.30(br. s., 2H)

¹⁹F NMR(376 MHz, d₆-DMSO) δ -73.91(s, 3F), -129.24(d, J=12.47 Hz, 1F)

【0298】

実施例10

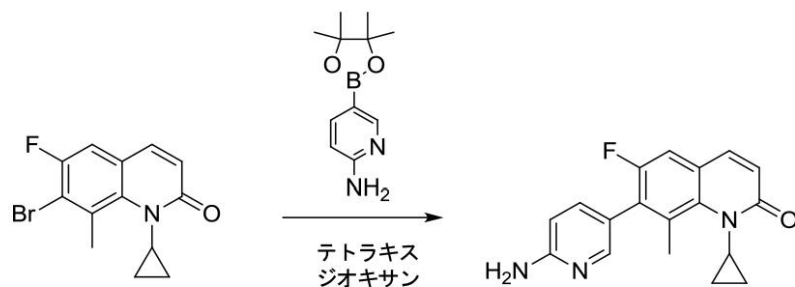
7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0299】

40

【化 5 4】



10

(i) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(10mg、0.034mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル(8.9mg、0.041mmol)、テトラキス(1.95mg、1.68μmol)、NaHCO₃(8.5mg、0.10mmol)のジオキサン(1mL)および水(1mL)中懸濁液を、窒素で5分間バージした。得られた混合物を油浴中100℃で1時間攪拌した。懸濁液を水で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をHPLCにより精製して、7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(5.1mg、収率33.9%)を得た。LCMS(m/z): 310(MH⁺)、RT 0.51分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.81(s, 1H), 7.75(d, J=9.39 Hz, 1H), 7.51(d, J=9.39 Hz, 1H), 7.16(d, J=8.61 Hz, 1H), 6.95(d, J=9.00 Hz, 1H), 6.68(d, J=9.39 Hz, 1H), 3.51(td, J=3.23, 6.85 Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 1.29(q, J=6.39 Hz, 2H), 0.64(d, J=3.13 Hz, 2H)

【0300】

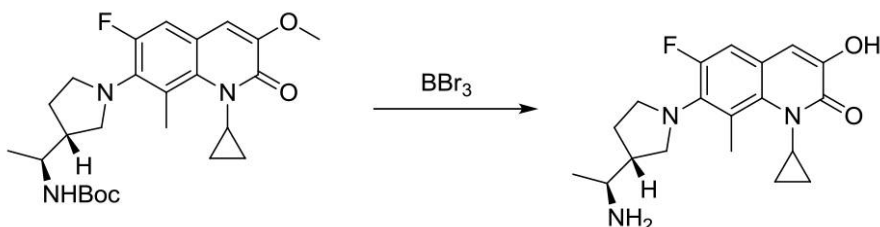
実施例11.1: 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

30

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0301】

【化 5 5】



40

(i) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(20mg、0.044mmol)のDCM(2mL)中氷冷溶液に、1.0M/DCM三臭化ホウ素(0.22mL、0.22mmol)を加えた。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を氷水(20mL)でクエンチした。水溶液を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、溶媒を除去した。得られた残

50

留物をHPLCにより精製して、7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(4.2mg、収率19.9%)を得た。LCMS(m/z): 346、RT0.57分。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.94 (d, $J=12.52$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.47 (qd, $J=3.49, 7.14$ Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.12 (tdd, $J=3.62, 7.68, 11.69$ Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.65$ Hz, 3H), 1.03-1.18 (m, 2H), 0.42 (q, $J=3.91$ Hz, 2H)

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77.01 (s, 3F), -128.47 (d, $J=12.47$ Hz, 1F)

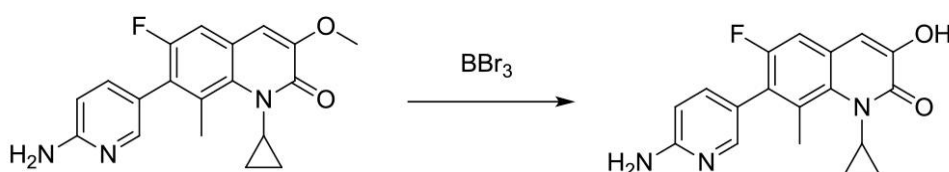
【0302】

実施例11.2: 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0303】

【化56】



10

20

(i) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(70mg、0.16mmol)のDCM(5ml)中氷冷溶液に、三臭化ホウ素の1.0M DCM溶液(0.82ml、0.82mmol)を加えた。得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌した。混合物を氷水(30ml)でクエンチし、水溶液を酢酸エチル(2×15ml)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、溶媒を除去した。得られた残留物をHPLCにより精製して、7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(21.3mg、収率27.9%)を得た。LCMS(m/z): 326、RT0.54分。

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.92 (m, 2H), 6.99-7.17 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.50 (td, $J=3.28, 7.14$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.17 (q, $J=6.78$ Hz, 2H), 0.47-0.60 (m, 2H)

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77.05 (s, 3F), -123.15 (d, $J=9.54$ Hz, 1F)

【0304】

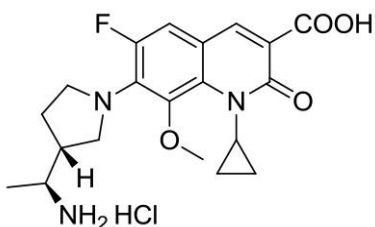
実施例12

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

40

【0305】

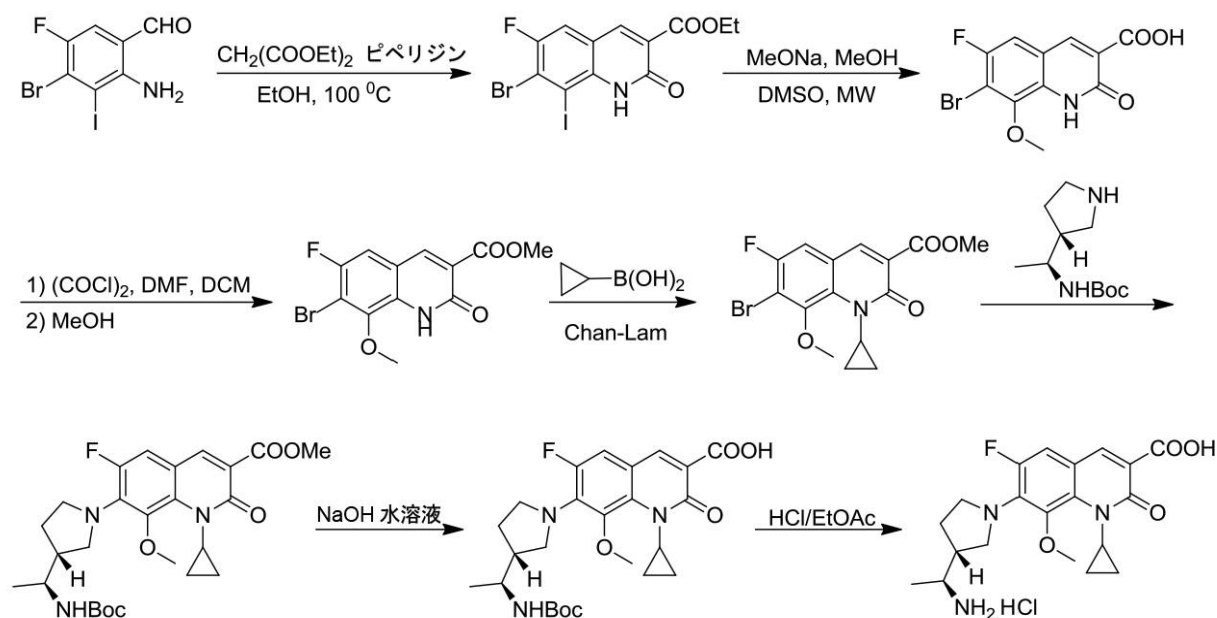
【化 5 7】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 3 0 6 】

【化 5 8】



10

20

30

(i) エチル 7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド (20. 00 g、58. 2 mmol) の EtOH (500 mL) 中溶液に、マロン酸ジエチル (18. 65 g、116. 4 mmol) およびピペリジン (19. 83 g、232. 7 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濾過して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：DCM：EtOAc = 0 から 10 : 1) により精製して、標題化合物 (16. 5 g、収率：64. 5 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (brs, 1 H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.41 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.40 (q, J = 6.9 Hz, 3 H)

【 0 3 0 7 】

40

(i i) 7-ブロモ-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (500 mg、1. 1 mmol) の MeOH (1 mL) および DMSO (1 mL) 中溶液に、CuI (42 mg、0. 22 mmol) および MeONa (594 mg、11. 0 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波条件下 100 °C で 2. 5 時間攪拌した。反応混合物を HCl 水溶液 (2 M) で pH を約 2 に酸性化した。得られた懸濁液を濾過して、粗製の標題化合物 (400 mg) を得、これをさらには精製せずに次のステップに使用した。

【 0 3 0 8 】

50

(i i i) メチル 7-ブロモ-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

7-ブロモ-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3. 0 g、9. 5 mmol) および DMF (1 mL) の乾燥 DCM (100 mL) 中溶液に、(COCl)₂ (1. 3 g、10. 4 mmol) の乾燥 DCM (10 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を 20 °C で 30 分間攪拌した。反応が完結した後、混合物を MeOH (2 mL) でクエンチした。得られた懸濁液を濾過した。残留物を DCM (2 × 30 mL) で洗浄し、次いで乾燥して、標題化合物 (2. 8 g、収率：89. 4 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3 H) 10

【 0 3 0 9 】

(i v) メチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート：

メチル 7-ブロモ-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (1. 60 g、4. 9 mmol) の DCE (70 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (2. 08 g、24. 2 mmol)、Cu (OAc)₂ (881 mg、4. 9 mmol)、ピリジン (765 mg、4. 9 mmol) および Cs₂CO₃ (3. 16 g、9. 7 mmol) を加えた。混合物を O₂ 雰囲気下 100 °C で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：PE：EtOAc = 2：1) により精製して、標題化合物 (680 mg、収率：37. 9 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.18 (s, 1 H), 7.14 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.42 - 3.38 (m, 1 H), 1.27 - 1.18 (m, 3 H), 0.63 - 0.59 (m, 2 H) 20

【 0 3 1 0 】

(v) メチル 7- ((R) - 3- ((S) - 1- ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン-1-イル) - 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

メチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (100. 0 mg、0. 27 mmol) のトルエン (40 mL) 中溶液に、t e r t - ブチル ((S) - 1- ((R) - ピロリジン-3-イル) エチル) カルバメート (115. 8 mg、0. 54 mmol)、Cs₂CO₃ (264. 3 mg、0. 81 mmol)、X-phos (23. 4 mg、0. 04 mmol) および Pd₂(dba)₃ (12. 4 mg、0. 01 mmol) を 20 °C で加えた。反応混合物を 110 °C で 12 時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を水 (20 mL) に溶解し、次いで EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液：EtOAc：PE 1：8 から 1：2) により精製して、標題化合物 (50. 0 mg、収率：36. 8 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 13.6 Hz, 1 H), 6.95-6.85 (m, 1 H), 3.84-3.70 (m, 4 H), 3.60-3.30 (m, 8 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 1.15-1.05 (m, 4 H), 1.00-0.90 (m, 1 H), 0.45-0.35 (m, 2 H) 40

【 0 3 1 1 】

(v i) 7- ((R) - 3- ((S) - 1- ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン-1-イル) - 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

メチル 7- ((R) - 3- ((S) - 1- ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン-1-イル) - 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ 50

ー 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (50.0 mg、0.10 mmol) の THF / H₂O (6 mL、1 : 1) 中溶液に、NaOH (7.9 mg、0.20 mmol) を 25℃ で加えた。反応混合物を 45℃ で 4 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を HCl 水溶液 (0.5 N) により pH = 5 ~ 6 に酸性化した。得られた溶液を EtOAc で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、蒸発させて、標題化合物 (40.0 mg、収率 : 82.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.84-3.70 (m, 1 H), 3.60-3.55 (m, 4 H), 3.45-3.35 (m, 4 H), 2.25-2.15 (m, 1 H), 1.65-1.50 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 1.15-1.05 (m, 5 H), 0.45-0.35 (m, 2 H)

10

【0312】

(vii) 7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸塩酸塩

7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (40.0 mg、0.08 mmol) の EtOAc (10 mL) 中溶液に、HCl / EtOAc (10 mL) を 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (15.0 mg、収率 : 43.1%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1 H), 8.32 (brs, 3 H), 7.62 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.80-3.60 (m, 5 H), 3.46 (s, 3 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 2.50-2.40 (m, 1 H), 2.25-2.15 (m, 1 H), 1.65-1.50 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.25-1.00 (m, 2 H), 0.65-0.55 (m, 2 H)

LCMS (10 ~ 80 AB_7 分)、[MH]⁺ = 390.2、RT = 2.010 分

LCMS 方法 10 ~ 80 AB_7 分

カラム : Xtimate C18 2.1 * 30 mm、3 μm ; ESI 源、陽イオンモード ; 波長 220 nm ;

カラム温度 : 40℃ ;

30

移動相 : A : 1.5 mL / 4 L 水中 TFA、B : 0.75 mL / 4 L アセトニトリル中 TFA ;

流速 : 0.8 mL / 分 ;

勾配 : 6 分かけて 10% ~ 80% (溶媒 B) および 0.5 分間 80% で保持。

【0313】

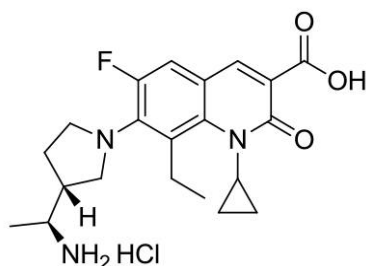
実施例 13

7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - エチル - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸塩酸塩

【0314】

40

【化 59】

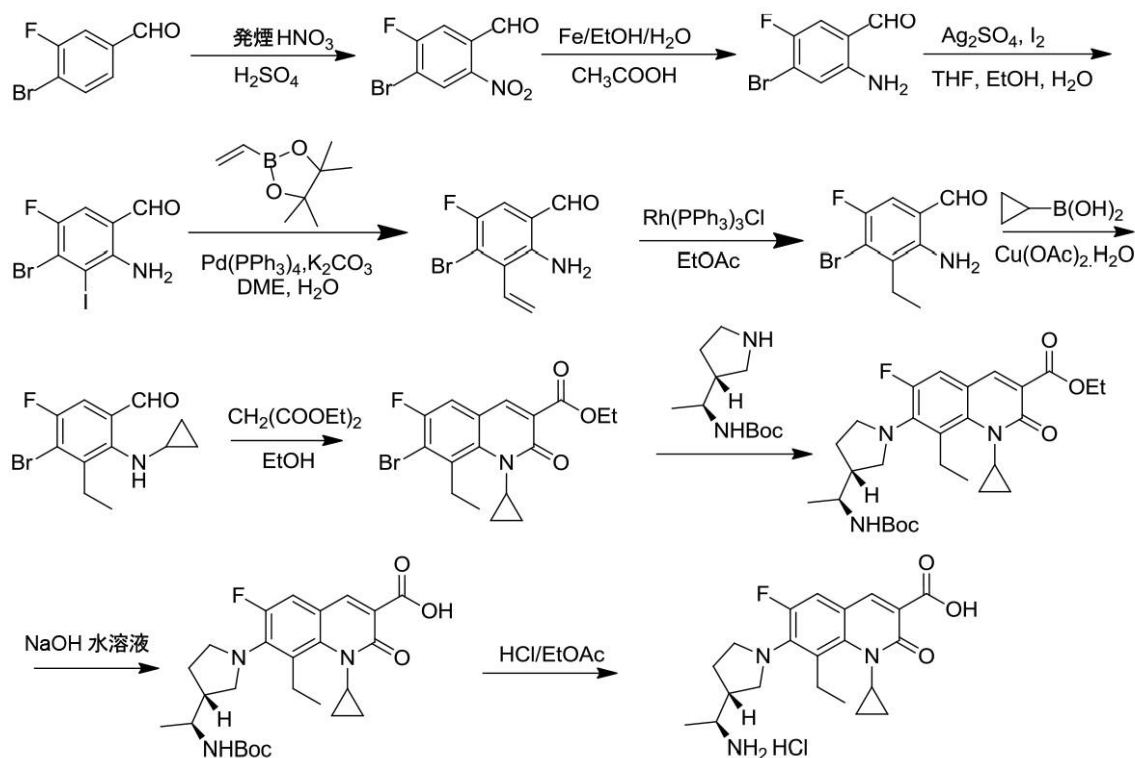


以下のスキームに従って標題化合物を調製した :

50

【0315】

【化60】



10

20

(i) 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド

4-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド (50 g、246.3 mmol) の濃 H_2SO_4 (250 mL、4595.3 mmol) 中混合物に、発煙 HNO_3 (25 mL、595.0 mmol) を 0°C で少しずつ加えた。反応混合物を 0°C で30分間攪拌した。反応が完結していることを ^1H NMR により検出した後、反応混合物を氷水 1 L 中に注ぎ入れた。水層を DCM (3×500 mL) で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、標題化合物 (50 g、収率：81.9%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H)

【0316】

(ii) 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド

鉄粉 (99 g、1774.2 mmol) を、4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド (100 g、403.2 mmol) の EtOH (750 mL)、水 (500 mL) および AcOH (150 mL) 中溶液に 10°C で少しずつ加えた。反応混合物を 90°C で30分間攪拌した。反応が完結した後、揮発物を真空中で濃縮した。得られた懸濁液を EtOAc (3×500 mL) で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフ (溶出液： $\text{EtOAc}/\text{PE}=1/15$) により精製して、標題化合物 (15.0 g、収率：17.1%) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1 H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.10-7.05 (m, 3 H)

【0317】

(iii) 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド (35 g、161 mmol) および Ag_2SO_4 (55.2 g、177 mmol) の H_2O (300 mL) および EtOH (350 mL) 中混合物に、 I_2 (44.9 g、177 mmol) の THF (200 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を 20°C で3時間攪拌した。反応が完結した後、 Na

50

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100 mL、1 M) および Na_2CO_3 水溶液 (100 mL、1 M) を反応混合物に加えた。得られた懸濁液を濾過した。残留物を DCM (800 mL) で洗浄した。水相を DCM (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE: EtOAc = 20:1) により精製して、標題化合物 (18 g、収率: 32.6%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (brs, 2 H)

【0318】

(iv) 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ビニルベンズアルデヒド

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド (8 g、23.3 mmol) の DME および H_2O (70 mL、DME: H_2O = 6:1) 中溶液に、25℃にて4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (17.9 g、116.2 mmol)、 K_2CO_3 (6.4 g、46.3 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.7 g、2.3 mmol) で処理した。反応混合物を110℃で48時間攪拌した。反応が完結していることを ^1H NMRによりモニターした後、反応混合物をEtOAc (12 mL) および水 (2 mL) で希釈した。得られた溶液をEtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフ (溶出液: EtOAc/PE = 1/30) により精製して、標題化合物 (2.8 g、収率: 49.3%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9.78 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J = 7.6 Hz, 18.0 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J = 0.4 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 5.66 (dd, J = 0.4 Hz, 7.6 Hz, 1 H)

【0319】

(v) 2-アミノ-4-ブロモ-3-エチル-5-フルオロベンズアルデヒド

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ビニルベンズアルデヒド (2.8 g、11.5 mmol) の EtOAc (30 mL) 中溶液に、Rh(PPh_3)₃Cl (1.0 g、1.1 mmol) を加えた。混合物を H_2 雰囲気下24時間攪拌した。反応が完結していることを ^1H NMRによりモニターした後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、次いでシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/PE = 1/30) により精製して、標題化合物 (2.0 g、収率: 70.8%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9.78 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.29 (brs, 2 H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

【0320】

(vi) 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-3-エチル-5-フルオロベンズアルデヒド

2-アミノ-4-ブロモ-3-エチル-5-フルオロベンズアルデヒド (1.4 g、5.69 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (978 mg、11.38 mmol)、ビピリジン (888 mg、5.69 mmol) および Na_2CO_3 (1.206 g、11.38 mmol) の DCE (50 mL) 中混合物に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.033 g、5.69 mmol) を加えた。次いで反応混合物を80℃で18分間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を濾過した。濾液を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc: PE 3:100から1:10) により精製して、標題化合物 (279 mg、収率17.1%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9.78 (s, 1 H), 7.72 (brs, 1 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.90-2.80 (m, 1 H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.85-0.75 (m, 2 H), 0.70-0.60 (m, 2 H)

【0321】

(vii) エチル7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オ

キソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

4-ブromo-2-(シクロプロピルアミノ)-3-エチル-5-フルオロベンズアルデヒド (380 mg, 1.33 mmol) およびマロン酸ジエチル (426 mg, 2.66 mmol) の EtOH (15 mL) 中混合物に、ピペリジン (453 mg, 5.32 mmol) を加えた。次いで反応混合物を 110 °C で 17 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc: PE 3:100 から 1:10) により精製して、標題化合物 (100 mg, 収率 19.7%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8.15 (s, 1 H), 7.19 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 4.42 (q, J= 6.8 Hz, 2 H), 3.63 (q, J= 7.6 Hz, 2 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3 H), 1.30-1.20 (m, 2 H), 1.05 (t, J= 7.6 Hz, 3 H), 0.65-0.55 (m, 2 H)

10

【0322】

(viii) エチル 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

エチル 7-ブromo-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (100 mg, 0.26 mmol)、tert-ブチル ((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (84 mg, 0.39 mmol)、Cs₂CO₃ (254 mg, 0.78 mmol) およびキサントホス (23 mg, 0.039 mmol) の PhMe (30 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0.013 mmol) を加えた。次いで反応混合物を N₂ 雰囲気下 110 °C で 14 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc: PE = 1:1) により精製して、粗製の標題化合物 (40 mg) を得、これを次のステップに直接使用した。

20

【0323】

(ix) 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

エチル 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (40 mg, 0.078 mmol) の THF/H₂O (8 mL, 1:1) 中混合物に、NaOH (6 mg, 0.15 mmol) を加えた。次いで反応混合物を 30 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を HCl 水溶液 (0.5 M) で pH を約 6 に酸性化した。得られた溶液を EtOAc (40 mL × 8) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製の標題化合物 (32 mg) を得、これを次のステップに直接使用した。

30

【0324】

(x) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

40

7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エチル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (22 mg, 0.045 mmol) の HCl/EtOAc (5 mL, 4 M) および EtOAc (5 mL) 中混合物を、25 °C で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、水 (10 mL) を反応混合物に加えた。得られた溶液を EtOAc (40 mL × 6) で洗浄した。水溶液を凍結乾燥して、標題化合物 (8 mg, 収率 41.8%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₁) δ 8.73 (s, 1 H), 7.44 (d, J= 12.4 Hz, 1 H), 3.80-3.75 (m, 1 H), 3.70-3.40 (m, 6 H), 3.25-3.10 (m, 1 H), 2.60-2.50 (m, 1 H), 2.35-2.2

50

5 (m, 1 H), 1.90-1.80 (m, 1 H), 1.46 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 1.45-1.30 (m, 2 H), 0.94 (t, J= 6.8 Hz, 3 H), 0.70-0.55 (m, 2 H)

LCMS (0~60 AB_7分)、[MH]⁺ = 388. 2、RT = 3.049分

LCMS方法0~60 AB_7分

カラム: Xtimate C18 2.1*30mm、3um; ESI源、陽イオンモード; 波長220nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1.5mL/4L水中TFA、B: 0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速: 0.8mL/分;

10

勾配: 6分かけて0%~60% (溶媒B) および0.5分間60%で保持。

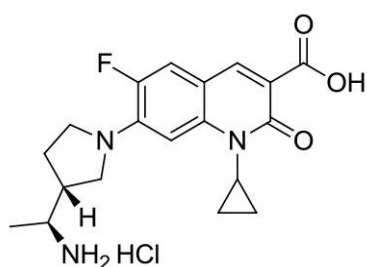
【0325】

実施例14

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0326】

【化61】

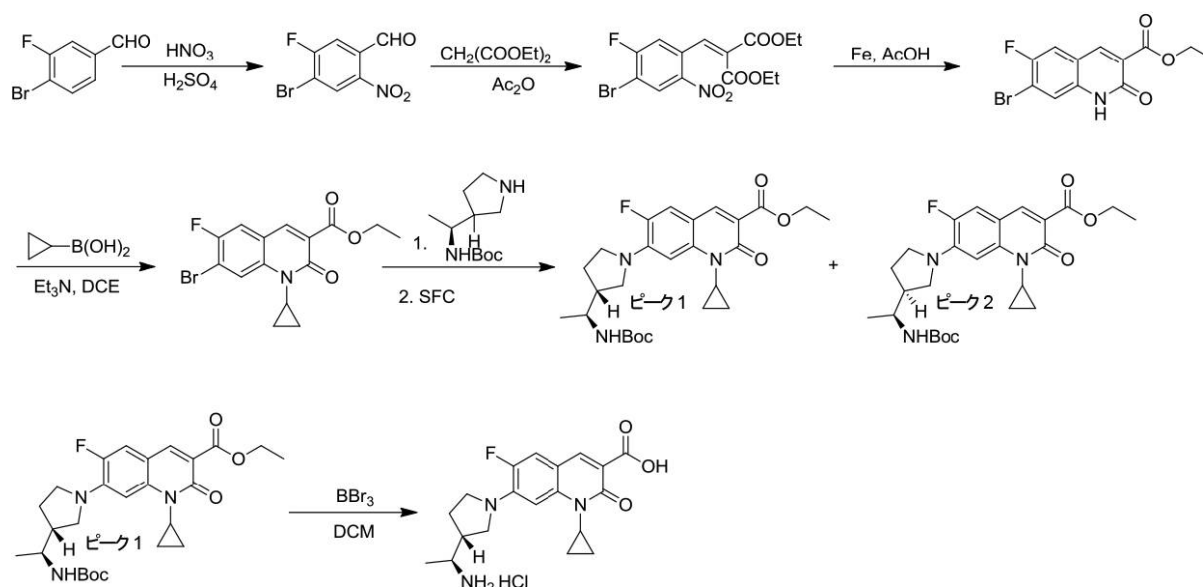


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0327】

【化62】



30

40

(i) 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド

4-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド (40g、0.2mol) の濃H₂SO₄ (160mL) 中混合物に、濃HNO₃ (320mL) を0℃で加えた。次いで反応物を25℃で2時間攪拌した。反応が完結した後、次いで反応混合物を冷水 (600mL) 中

50

に注ぎ入れた。得られた溶液を E t O A c (2 × 5 0 0 m L) で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、真空で濃縮して、所望の生成物 (重量 : 3 4 g 、収率 : 6 9 . 6 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃-d₁) δ 10.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)

【 0 3 2 8 】

(i i) ジエチル 2 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジリデン) マロネート

4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (3 4 g 、 0 . 1 4 m m o l) の無水酢酸 (4 0 0 m L) 中混合物に、マロン酸ジエチル (2 8 . 8 g 、 0 . 1 8 m o l) および N a H C O ₃ (1 8 . 5 g 、 0 . 2 2 m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 °C で 6 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を E t O A c および水で分配した。有機層を水、5 % N a ₂ C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、真空で濃縮して、所望の生成物 (重量 : 5 2 g 、収率 : 9 7 . 2 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃-d₁) δ 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.36-4.31 (m, 2 H), 4.25-4.19 (m, 2 H), 1.36-1.32 (m, 3 H), 1.30-1.25 (m, 3 H)

【 0 3 2 9 】

(i i i) エチル 7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

ジエチル 2 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンジリデン) マロネート (5 2 g 、 0 . 1 3 m o l) の酢酸 (4 5 0 m L) 中溶液に、F e (4 8 . 5 g 、 0 . 8 7 m o l) を 2 5 °C で加えた。得られた混合物を 8 0 °C で 3 時間攪拌した。反応が完結した後、揮発物を蒸発させた。残留物を水、D C M / M e O H (2 : 1 、 4 0 0 m L) 、次いで E t O A c (4 × 8 0 m L) で洗浄して、所望の生成物 (重量 : 3 3 g 、収率 : 7 8 . 8 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) δ 12.11 (brs, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 1.30 (s, 3 H)

【 0 3 3 0 】

(i v) エチル 7 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

エチル 7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (1 0 g 、 3 1 . 8 m m o l) 、シクロプロピルボロン酸 (5 . 4 6 g 、 6 3 . 6 m m o l) および E t ₃ N (6 . 4 4 g 、 6 3 . 6 m m o l) の D C E (1 5 0 m L) 中混合物に、B i P y (4 . 9 7 g 、 3 1 . 8 m m o l) および C u (O A c) ₂ (5 . 7 8 g 、 3 1 . 8 m m o l) を加えた。反応混合物を酸素下 5 0 °C で 1 0 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液 : P E : E t O A c = 2 : 1) により精製して、所望の生成物を黄色固体として得た (重量 : 3 . 3 g 、収率 : 2 9 . 3 %) 。

¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 6.0, 1 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.95-2.90 (m, 1 H), 1.45-1.35 (m, 5 H), 0.94-0.90 (m, 2 H)

【 0 3 3 1 】

(v) エチル 7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートおよび

エチル 7 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 3 2 】

10

20

30

40

50

10



50

LCMS (10~80 AB_7分)、RT=1.818分、 $[MH]^+ = 360.0$
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.68 (s, 1H), 7.47 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.59 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.00-0.90 (m, 2H)

LCMS方法10~80 AB_7分

カラム: Xtimate C18 2.1*30mm、3 μ m; ESI源、陽イオンモード; 波長220nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1.5mL/4L水中TFA、B: 0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA; 10

流速: 0.8mL/分;

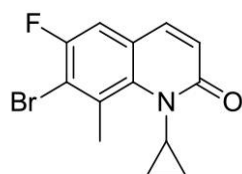
勾配: 6分かけて10%~80% (溶媒B) および0.5分間80%で保持。

【0334】

中間体15: 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0335】

【化64】

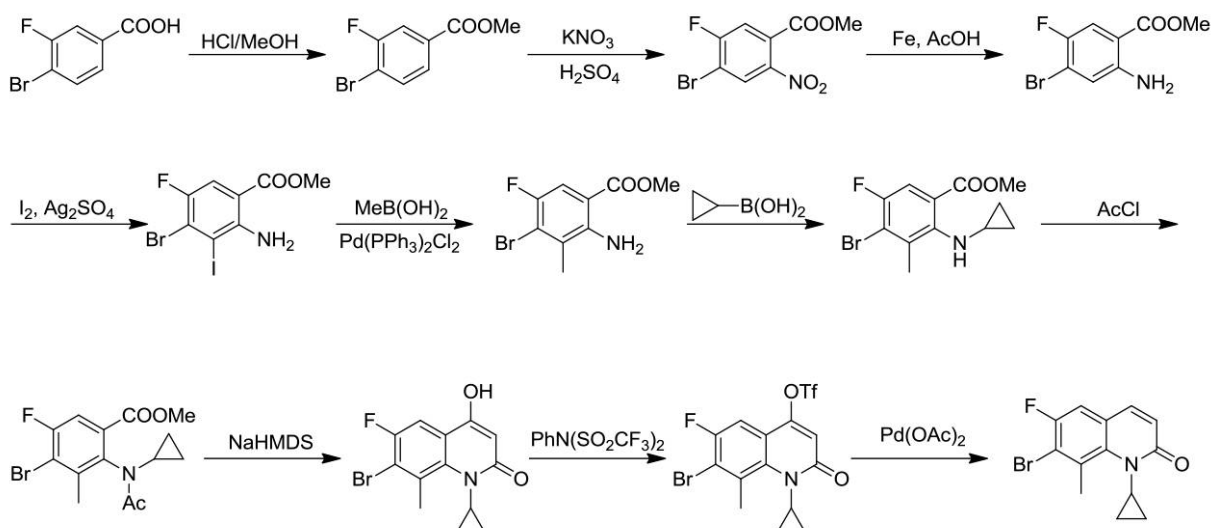


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0336】

【化65】



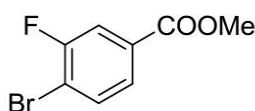
30

40

(i) メチル4-ブロモ-3-フルオロベンゾエート

【0337】

【化66】



4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 (350g、1.6mol、1.0当量) のHCl 50

／MeOH（2 L）中溶液を、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の標題化合物（372.3 g）を灰色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.78-7.64 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H)

【0338】

(ii) メチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート

メチル4-ブロモ-3-フルオロベンゾエート（372 g、1.6 mol、1.0当量）の H_2SO_4 （1000 mL）中溶液に、 KNO_3 （169.5 g、1.678 mol、1.05当量）を0℃で加えた。次いで混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（溶出液：PE：EtOAc＝20：1）により精製して、標題化合物（380 g、収率：85.8%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H)

【0339】

(iii) メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロベンゾエート

メチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート（95 g、0.34 mol、1.0当量）のMeOH（1000 mL）中溶液に、AcOH（102 g、1.7 mol、5.0当量）を加えた。次いでFe粉体（95.4 g、1.7 mol、5.0当量）を0℃でゆっくり加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（溶出液：PE：EtOAc＝20：1）により精製して、標題化合物（62.5 g、収率：73.7%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.59 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.62 (brs, 2 H), 3.88 (s, 3 H).

【0340】

(iv) メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンゾエート

メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロベンゾエート（50 g、0.2 mol、1.0当量）のMeOH（480 mL）中溶液に、水（400 mL）および Ag_2SO_4 （100 g、0.32 mol、1.6当量）を加えた。次いで I_2 （81.2 g、0.32 mol、1.6当量）のTHF（480 mL）中溶液を室温に加えた。室温で30分間攪拌した後、揮発物を蒸発させ、得られた懸濁液を濾過した。濾液をEtOAcで抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（溶出液：PE：EtOAc＝15：1）により精製して、標題化合物（68 g、収率：90.2%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.55 (brs, 2 H), 3.90 (s, 3 H)

【0341】

(v) メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート

メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンゾエート（80 g、0.214 mol、1.0当量）のDME（1170 mL）中溶液に、室温で水（200 mL）、 $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ （77 g、1.28 mol、6.0当量）、 K_2CO_3 （59 g、0.428 mol、2.0当量）および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ （15 g、0.0214 mol、0.1当量）を加えた。反応混合物を60℃で18時間攪拌し、次いで混合物を N_2 雰囲気下90℃で6時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、次いでシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（溶出液：PE：EA＝50：1）により精製して、粗製の化合物を得、次いでこれをPE/EtOAcから再結晶して、標題化合物（29 g、収率：51.78%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.83 (brs, 2 H), 3.87 (s

, 3 H), 2.32 (s, 3 H)

L C M S (10~80 A B__2分)、R T=1. 153分、[M H]⁺=262. 0

L C M S方法10~80 A B__2分

カラム: X t i m a t e C 18 2. 1*30mm、3um; E S I源、陽イオンモード; 波長220nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1. 5mL/4L水中TFA、B: 0. 75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速: 1. 2mL/分;

勾配: 0. 9分かけて10%~80% (溶媒B) および0. 6分間80%で保持。

H P L C (10~80 A B__8分)、R T=2. 91分。

H P L C方法10~80 A B__8分

カラム: X t i m a t e C 18 2. 1*30mm、3um; 波長UV220nm、215nm、254nm;

カラム温度: 50℃;

移動相: A: 2. 75mL/4L水中TFA、B: 2. 50mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速: 1. 2mL/分;

勾配: 6分かけて10%~80% (溶媒B) および2分間80%で保持。

【0342】

(v i) メチル4-ブromo-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート

メチル2-アミノ-4-ブromo-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート (5g、19. 2mmol) のD C E (50mL) 中溶液に、Na₂CO₃ (4. 07g、38. 4mmol)、2, 2'-ビピリジン (2. 9g、19. 2mmol)、Cu(OAc)₂ (3. 5g、19. 2mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (3. 5g、19. 2mmol) を10℃で加えた。反応混合物を10℃で20分間、次いで70℃で5時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液: P E: E t O A c=50: 1) により精製して、標題化合物 (2. 4g、収率: 41. 5%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 7.52 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 7.22 (brs, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.71 (tt, J=3.51, 6.78 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 0.68-0.62 (m, 2 H), 0.49-0.45 (m, 2 H)

L C M S (10~80 A B__2分)、R T=1. 311分、[M H]⁺=302. 2

L C M S方法10~80 A B__2分

カラム: X t i m a t e C 18 2. 1*30mm、3um; E S I源、陽イオンモード; 波長220nm;

カラム温度: 40℃;

移動相: A: 1. 5mL/4L水中TFA、B: 0. 75mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速: 1. 2mL/分;

勾配: 0. 9分かけて10%~80% (溶媒B) および0. 6分間80%で保持。

H P L C (10~80 A B__8分)、R T=3. 87分。

H P L C方法10~80 A B__8分

カラム: X t i m a t e C 18 2. 1*30mm、3um; 波長UV220nm、215nm、254nm;

カラム温度: 50℃;

移動相: A: 2. 75mL/4L水中TFA、B: 2. 50mL/4Lアセトニトリル中TFA;

流速: 1. 2mL/分;

10

20

30

40

50

勾配：6分かけて10%～80%（溶媒B）および2分間80%で保持。

【0343】

(vii) メチル4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート

メチル4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート(13g、43.0mmol)のDCM(260mL)中溶液に、DIEA(27.8g、215mmol)および塩化アセチル(33.8g、430mmol)を20℃で加えた。反応混合物を20℃で20分間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を氷水中に注ぎ入れた。2相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（溶出液：PE：EtOAc=2：1）により精製して、標題化合物(10.5g、収率：70.9%)を茶褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 7.63-7.53 (m, 1 H), 3.90-3.80 (m, 3 H), 3.15-3.01 (m, 1 H), 2.41 (s, 2 H), 2.34 (s, 1 H), 2.27 (s, 2 H), 1.76 (s, 1 H), 0.93-0.83 (m, 1 H), 0.79-0.60 (m, 3 H), 0.47-0.27 (m, 1 H)

LCMS (5～95AB__1.5分)、RT=1.311分、[MH]⁺=302.2

LCMS方法5～95AB__1.5分

カラム：MERCK、RP-18e 25×2mm、ESI源、陽イオンモード；波長：220nm；

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5mL/4L水中TFA、B：0.75mL/4Lアセトニトリル中TFA；

流速および勾配：0～0.08分からは1.0mL/分の流速で、0～0.7分からは溶出勾配5%～95%（溶媒B）を用い、1.5mL/分の流速で95%で0.4分間保持；

HPLC (10～80AB__8分)、RT=2.50分。

HPLC方法10～80AB__8分

カラム：Xtimate C18 2.1×30mm、3μm；波長UV220nm、215nm、254nm；

カラム温度：50℃；

移動相：A：2.75mL/4L水中TFA、B：2.50mL/4Lアセトニトリル中TFA；

流速：1.2mL/分；

勾配：6分かけて10%～80%（溶媒B）および2分間80%で保持。

【0344】

(viii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

メチル4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート(14.4g、0.042mol、1.0当量)のTHF(140mL)中溶液に、N₂下1M NaHMDs(125.6mL、0.126mol、3.0当量)を0℃で加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を水でクエンチした。得られた溶液をEtOAcで洗浄し、4M HCl水溶液でpH<5に調整し、次いで濾過した。残留物をPEで洗浄し、次いで乾燥して、標題化合物(10.3g、収率：75.7%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 3.45-3.35 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 1.10-1.00 (m, 2 H), 0.40-0.30 (m, 2 H)

【0345】

(ix) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリ

ン-2 (1H) -オン (10.3 g、0.033 mol、1.0当量) のDMF (100 mL) 中溶液に、TEA (13.8 mL、0.099 mol、3.0当量) を加えた。次いでPhN(SO₂CF₃)₂ (14.14 g、0.0396 mol、1.2当量) のDMF中溶液を、0℃で滴下添加した。次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を水でクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。有機相をブラインで3回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液：E：EtOAc = 10：1) により精製して、標題化合物 (9 g、収率：61.4%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 1.30-1.20 (m, 2 H), 0.65-0.60 (m, 2 H)

10

【0346】

(x) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (5.1 g、11.5 mmol、1.0当量) のDMF (100 mL) 中溶液に、N₂下1, 3-DPPP (1.42 g、3.4 mmol、0.3当量)、Et₃SiH (1.6 g、13.8 mmol、1.2当量) およびPd(OAc)₂ (0.38 g、1.7 mmol、0.15当量) を加えた。反応混合物を100℃で18時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機相をブラインで3回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液：PE：EtOAc = 5：1) により精製して、標題化合物 (2 g、収率：58.8%) を黄色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₁) δ 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 1.30-1.20 (m, 2 H), 0.60-0.50 (m, 2 H)

LCMS (0~60 AB__2分)、RT = 1.561分、[MH]⁺ = 295.9

LCMS方法0~60 AB__2分

カラム：Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm；ESI源、陽イオンモード；波長220 nm；

30

カラム温度：40℃；

移動相：A：1.5 mL/4 L水中TFA、B：0.75 mL/4 Lアセトニトリル中TFA；

流速：1.2 mL/分；

勾配：0.9分かけて0%~60% (溶媒B) および0.6分間60%で保持。

HPLC (0~60 AB__8分)、RT = 3.69分。

HPLC方法0~60 AB__8分

カラム：Xtimate C18 2.1*30 mm、3 μm；波長UV220 nm、215 nm、254 nm；

40

カラム温度：50℃；

移動相：A：2.75 mL/4 L水中TFA、B：2.50 mL/4 Lアセトニトリル中TFA；

流速：1.2 mL/分；

勾配：6分かけて0%~60% (溶媒B) および2分間60%で保持。

【0347】

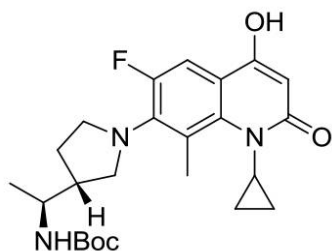
実施例16

tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

【0348】

50

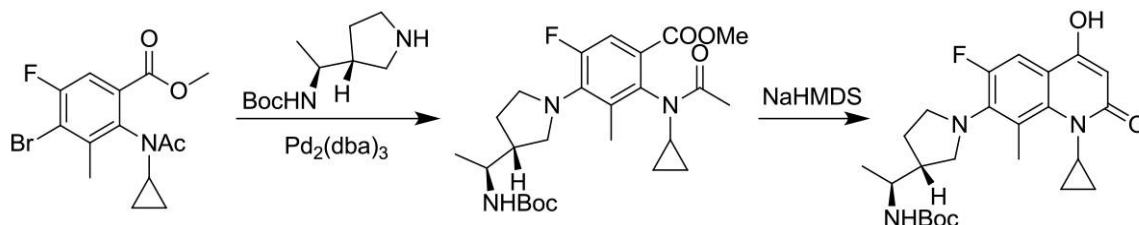
【化 6 7】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 3 4 9】

【化 6 8】



(i) メチル 4 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (N - シクロプロピルアセトアミド) - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾエート

メチル 4 - ブロモ - 2 - (N - シクロプロピルアセトアミド) - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾエート (6 g 、 1 7 . 4 9 m m o l) のトルエン (1 8 0 m L) 中懸濁液に、1 0 ° C で t e r t - ブチル ((S) - 1 - ((R) - ピロリジン - 3 - イル) エチル) カルバメート (6 . 7 2 g 、 3 1 . 4 8 m o l) 、 Cs_2CO_3 (1 1 . 4 g 、 3 4 . 9 8 m m o l) 、キサントホス (3 g 、 5 . 2 5 m m o l) および $Pd_2(dba)_3$ (1 . 6 g 、 1 . 7 5 m m o l) を加えた。得られた混合物を 5 分間窒素でパージし、1 1 0 ° C に 2 4 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶出液 : P E : E t O A c = 1 : 1) により精製して、粗製の標題化合物 (5 g 、収率 : 5 9 . 9 %) を茶褐色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d_1$) δ 7.54-7.45 (m , 1 H) , 4.61 (brs , 1 H) , 3.85-3.80 (m , 3 H) , 3.75-3.65 (m , 1 H) , 3.40-3.26 (m , 3 H) , 3.12-3.05 (m , 1 H) , 2.44-2.37 (m , 2 H) , 2.29-2.23 (m , 1 H) , 2.13 (s , 2 H) , 2.08-2.02 (m , 3 H) , 1.79-1.72 (m , 2 H) , 1.66 (s , 1 H) , 1.43 (s , 9 H) , 1.22-1.16 (m , 3 H) , 0.89-0.79 (m , 1 H) , 0.75-0.61 (m , 3 H) , 0.45-0.30 (m , 1 H)

【 0 3 5 0】

(i i) t e r t - ブチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) カルバメート

メチル 4 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (N - シクロプロピルアセトアミド) - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾエート (5 g 、 1 0 . 4 8 m m o l) の THF (1 5 0 m L) 中溶液に、1 0 ° C で NaHMDS (5 2 m L 、 5 2 . 4 m m o l 、 THF 中 1 M) を加えた。得られた混合物を 1 0 ° C で 2 0 分間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を水でクエンチし、次いで 1 M HCl 水溶液で pH = 4 に酸性化した。得られた懸濁液を EtOAc (1 0 0 m L $\times$ 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 - HPLC により精製して、標題化合物 (2 . 3 g 、収率 : 4 9 . 3 %) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.40 (d , J = 13.55 Hz , 1 H) , 6.71 (d , J = 8.78 Hz , 1 H) , 5.79 (s , 1 H) , 3.62 (d , J = 6.53 Hz , 2 H) , 3.48-3.38 (m , 4 H) , 2.54 (s , 3 H)

, 2.40-2.29 (m, 1 H), 2.11 (ddd, J= 3.89, 7.28, 11.42 Hz, 1 H), 1.80-1.68 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.25-1.10 (m, 5 H), 0.55-0.44 (m, 2 H)

L C M S (5 ~ 9 5 A B _ 1 . 5 分) 、 R T = 0 . 8 8 1 分、 [M H] ⁺ = 4 4 7 . 2

L C M S 方法 5 ~ 9 5 A B _ 1 . 5 分

カラム：M E R C K、R P - 1 8 e 2 5 - 2 m m、E S I 源、陽イオンモード；波長：2 2 0 n m；

カラム温度：4 0 ° C；

移動相：A：1 . 5 m L / 4 L 水中 T F A、B：0 . 7 5 m L / 4 L アセトニトリル中 T F A；

流速および勾配：0 ~ 0 . 0 8 分からは 1 . 0 m l / 分の流速で、0 ~ 0 . 7 分からは溶出勾配 5 % ~ 9 5 % (溶媒 B) を用い、1 . 5 m l / 分の流速で 9 5 % で 0 . 4 分間保持；

10

H P L C (0 ~ 6 0 A B _ 8 . 0 分) 、 R T = 5 . 5 3 分。

H P L C 方法 0 ~ 6 0 A B _ 8 分

カラム：X t i m a t e C 1 8 2 . 1 * 3 0 m m、3 u m；波長 U V 2 2 0 n m、2 1 5 n m、2 5 4 n m；

カラム温度：5 0 ° C；

移動相：A：2 . 7 5 m L / 4 L 水中 T F A、B：2 . 5 0 m L / 4 L アセトニトリル中 T F A；

流速：1 . 2 m L / 分；

20

勾配：6 分かけて 0 % ~ 6 0 % (溶媒 B) および 2 分間 6 0 % で保持。

d e % 分析方法、R T = 6 . 3 7 7 分。

d e % 分析方法

カラム：C h i r a l p a k A D - H 2 5 0 * 4 . 6 m m I . D .、5 u m。

移動相：C O ₂ 中エタノール (0 . 0 5 % D E A) 5 % から 4 0 %；

流速：2 . 3 5 m L / 分；

波長：2 2 0 n m

【 0 3 5 1 】

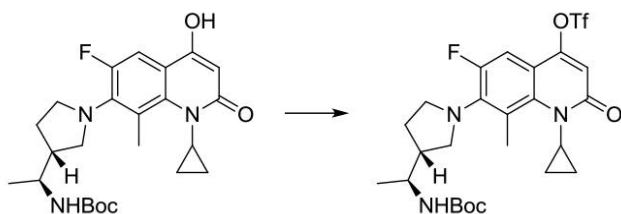
実施例 1 7

7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

30

【 0 3 5 2 】

【 化 6 9 】



40

t e r t - ブチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) カルバメート (1 7 0 . 1 m g、0 . 3 8 2 m m o l) およびトリエチルアミン (1 6 0 μ L、1 . 1 4 5 m m o l) の D M F (1 2 7 3 μ l) 中冷却 (0 ° C) 溶液に、D M F (1 m L) 中の 1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタンスルホンアミド (1 6 4 m g、0 . 4 5 8 m m o l) を滴下添加して加えた。反応物を 1 時間攪拌し、次いで水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、濃縮した。粗製物をヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの直線勾配を用いて溶出する

50

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質（収率 92%）を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.16 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (dtd, J = 14.0, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.66 - 0.52 (m, 2H)

C₂₅H₃₂F₄N₃O₆S [M+H]⁺としてのLC/MS計算値 578.6、実測値 578.2

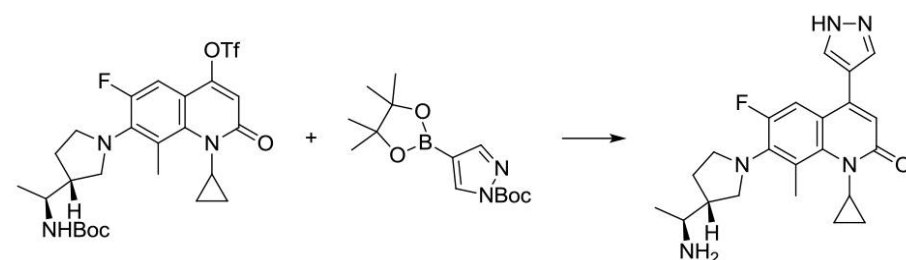
【0353】

実施例 18

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン

【0354】

【化70】



7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (50 mg、0.087 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (25.5 mg、0.087 mmol)、炭酸ナトリウム (27.5 mg、0.260 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.00 mg、4.33 μmol) のジオキサン (750 μl) および水 (577 μl) 中溶液を仕込んだバイアルを、80℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配を用いシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (C₂₇H₃₅FN₅O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値 496.6、実測値 496.1)を得、これを引き続きジクロロメタン (500 μL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理し、1時間熟成した。反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物（収率 32%）を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (m, 2H), 7.24 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 4H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.39 (s, 2H)

C₂₂H₂₇FN₅O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値 396.5、実測値 396.1

【0355】

実施例 19

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロ

10

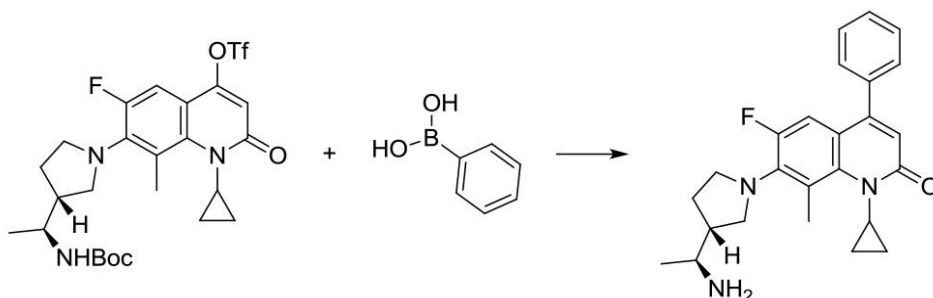
20

30

40

50

プロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-フェニルキノリン-2(1H)-オン
 【0356】
 【化71】



10

フェニルボロン酸をtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート
 の代わりに使用した以外は、実施例18と同様の手順を用いて、
 標題化合物を収率65%で得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.76 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.16 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.52 - 0.39 (m, 2H)

20

C₂₅H₂₉FN₃O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値406.5、実測値406.1

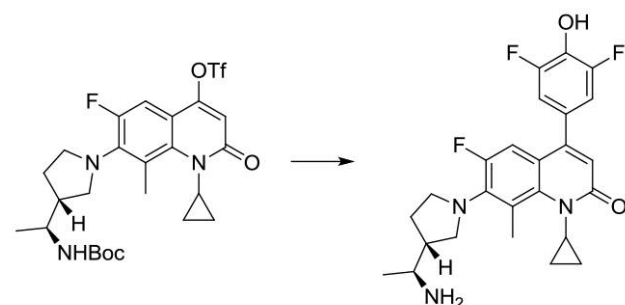
【0357】

実施例20

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロ
 プロピル-4-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ-8-
 メチルキノリン-2(1H)-オン

【0358】

【化72】



30

7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オ
 キソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (実施例3
 2から、25mg、0.043mmol)、2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-
 テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (11.08mg、
 0.043mmol)、炭酸ナトリウム (13.76mg、0.130mmol) お
 よびPdCl₂(PPh₃)₂ (0.608mg、0.866μmol) をジオキサン (131μl)
 および水 (13.12μl) 中で仕込んだバイアルを、80℃で終夜加熱し
 た。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を
 集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をジクロロメ
 タン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、30分間熟成
 した。揮発物を減圧下に除去し、残留物を分取HPLCにより精製して、
 所望の物質(収率37.2%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.81 (bs, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz,

50

2H), 6.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

$C_{25}H_{27}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 458.5、実測値 458.2

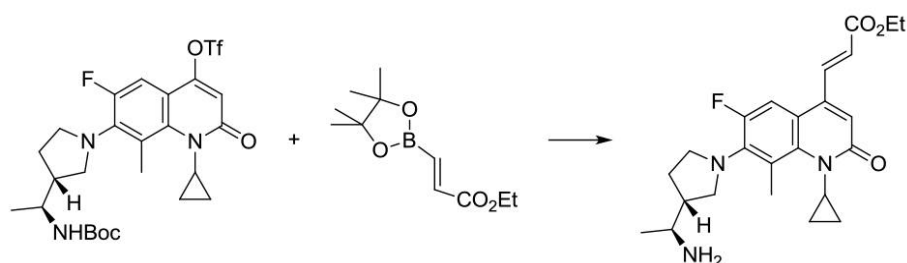
【0359】

実施例 21

(E)-エチル 3-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)アクリレート

【0360】

【化73】



10

20

(E)-エチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アクリレートを *tert*-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートに代わって使用した以外は、実施例 18 と同様の手順を用いて、標題化合物を収率 28% で得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.83 (bs, 2H), 7.37 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.28 (m, 5H), 1.19 - 1.05 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)

30

$C_{24}H_{31}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 428.5、実測値 428.1

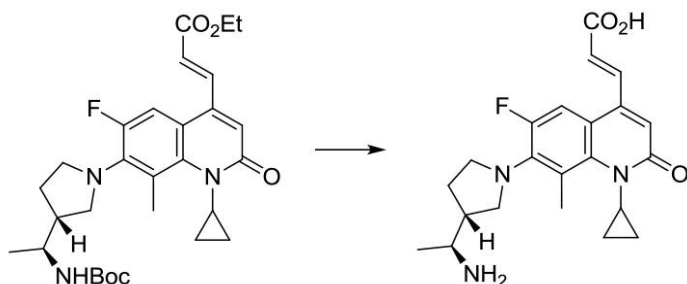
【0361】

実施例 22

(E)-3-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)アクリル酸

【0362】

【化74】



40

(E)-エチル 3-(7-((R)-3-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)アクリレート (13

50

mg、0.025 mmol) のエタノール (2 mL) および水 (100 μ L) 中溶液を、水酸化ナトリウム (4.93 mg、0.123 mmol) で処理し、60 $^{\circ}$ C で1時間攪拌した。反応物を減圧下に濃縮し、ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。30分後、反応物を濃縮し、標題化合物を分取 HPLC により単離した (収率 31.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.35 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (m, 2H), 0.44 - 0.32 (m, 2H)

10

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ としての LC/MS 計算値 400.5、実測値 400.0

【0363】

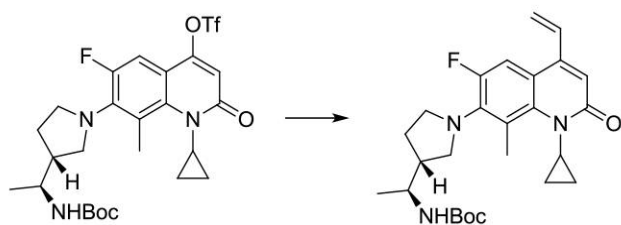
実施例 23

tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-4-ビニル-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

【0364】

【化75】

20



7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (50 mg、0.087 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (14.67 mg、0.095 mmol)、炭酸ナトリウム (27.5 mg、0.260 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.215 mg、1.731 μ mol) をジオキサン (1385 μ L) および水 (346 μ L) 中で仕込んだバイアルを、80 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質 (収率 49.7%) を得た。

30

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ としての LC/MS 計算値 456.6、実測値 456.1

【0365】

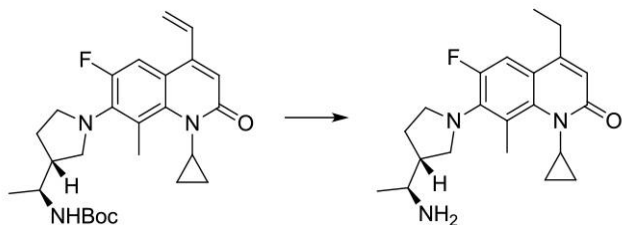
40

実施例 24

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-エチル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0366】

【化 7 6】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-4-ビニル-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(19.6mg、0.043mmol)および10%Pd/C(10mg)のメタノール中混合物を、H₂(気体)で1時間スパージした。反応物をセライト上で濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(1mL)に溶解し、TFA(1mL)で処理した。反応物を30分間熟成し、次いで濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率60.2%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (bs, 2H), 7.33 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 3H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.69 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)

C₂₁H₂₉FN₃O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値358.5、実測値358.3

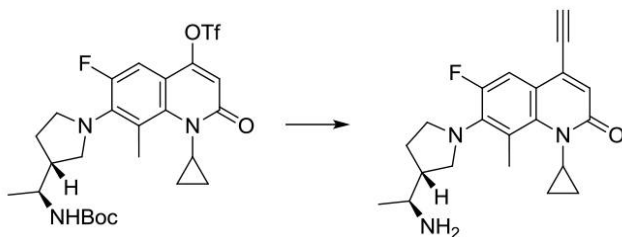
【0367】

実施例 25

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-エチニル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0368】

【化 7 7】



7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(50mg、0.087mmol)、トリブチル(エチニル)スタンナン(25.05μL、0.087mmol)、塩化リチウム(46.8mg、1.104mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10.00mg、8.66μmol)およびTHF(866μL)の溶液を仕込んだ密封バイアルを、80℃で終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、ブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにかけることにより精製して、tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-エチニル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメートを得、これをジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理した。溶液を30分間熟成し、減圧下に濃縮し、次いで分取HPLCで精製して、標題化合物(収率15.5%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (bs, 2H), 7.34 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.59 (s,

1H), 4.95 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

C₂₁H₂₅FN₃O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値354.4、実測値354.0

【0369】

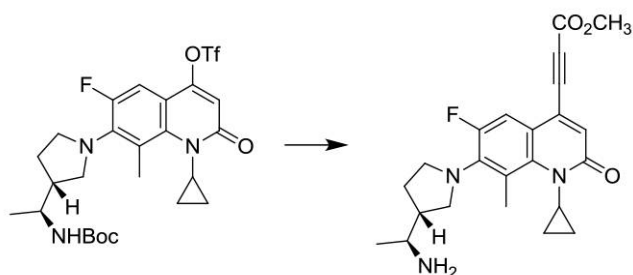
実施例26

メチル3-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)プロピオレート

10

【0370】

【化78】



20

ジイソプロピルアミン (0.012 mL、0.094 mmol) の THF (1 mL) 中冷却 (0 °C) 溶液を、n-ブチルリチウム (0.038 mL、0.094 mmol) で処理し、30 分間攪拌した。次いで反応物を -78 °C に冷却し、プロピオール酸メチル (7.68 μL、0.094 mmol) で処理した。20 分後、THF (500 μL) 中の臭化亜鉛 (II) (21.13 mg、0.094 mmol) を滴下添加した。反応物を 0 °C に加温し、7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (実施例 41、54.2 mg、0.094 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (4.34 mg、3.75 μmol) の THF (500 μL) 中溶液で処理した。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (水溶液) で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0~100% 酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル3-(7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)プロピオレートを得、これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。溶液を 30 分間熟成し、次いで減圧下に濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (収率 29.0%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (bs, 2H), 7.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

40

C₂₃H₂₇FN₃O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値412.5、実測値412.1

【0371】

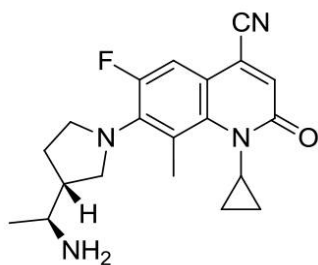
実施例27

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

50

【0372】

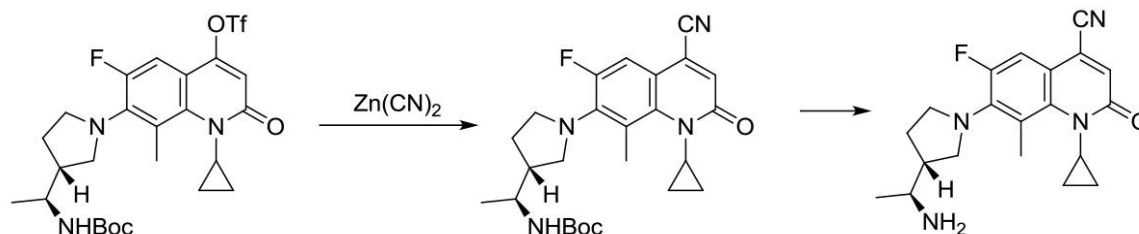
【化79】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0373】

【化80】



10

20

30

40

50

(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート：

7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(112.6 mg、0.195 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.253 mg、1.949 μmol)およびジシアノ亜鉛(13.73 mg、0.117 mmol)のDMF(650 μl)中溶液を仕込んだ密封バイアルを、80℃で2日間加熱した。反応物を室温に冷却し、ブラインと酢酸エチルとの間で分配した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配を用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、所望の物質(収率60%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (dq, J = 12.0, 8.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.62 - 0.48 (m, 2H)

C₂₅H₃₂FN₄O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値455.5、実測値455.1

【0374】

(ii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(26.4 mg、0.058 mmol)のジクロロメタン(1 mL)中溶液を、トリフルオロ酢酸(1 mL)で処理し、室温で30分間熟成した。反応物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率60.2%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (bs, 2H), 7.24 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.12 (s,

1H), 3.61 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 0.44 (ddd, J = 10.5, 6.2, 4.5 Hz, 2H)

C₂₀H₂₄FN₄O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値355.4、実測値355.2

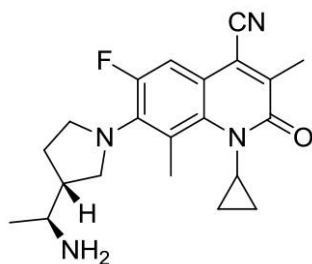
【0375】

実施例28

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル:

【0376】

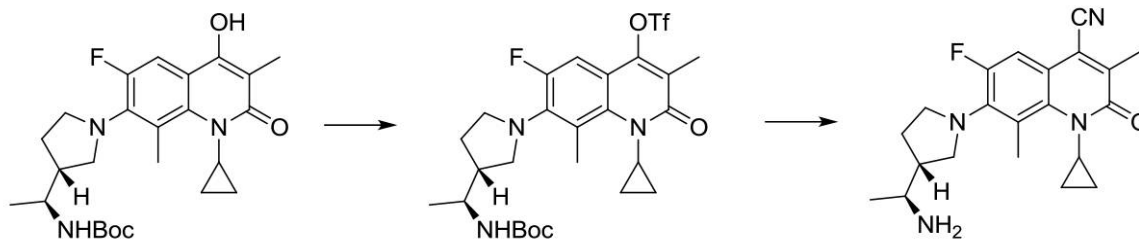
【化81】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0377】

【化82】



(i) 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(128mg、0.223mmol)およびトリエチルアミン(93μl、0.668mmol)のDMF(2.5mL)中冷却(0℃)溶液を、DMF(1mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(96mg、0.267mmol)を滴下添加して処理し、1時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製物をヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質(収率51.1%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.16 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.63 - 0.48 (m, 2H)

C₂₆H₃₄F₄N₃O₆S [M+H]⁺としてのLC/MS計算値592.6、実測値592.2

【0378】

(i i) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 8-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 8-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに使用した以外は、実施例27(i)と同様の手順を用いて、標題化合物を得た(収率42.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (bs, 2H), 7.21 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1), 1.74 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

C₂₁H₂₆FN₄O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値369.5、実測値369.1

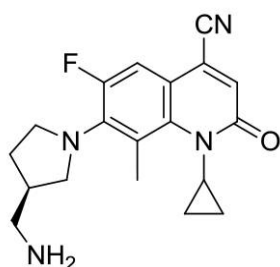
【0379】

実施例29

(R)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

【0380】

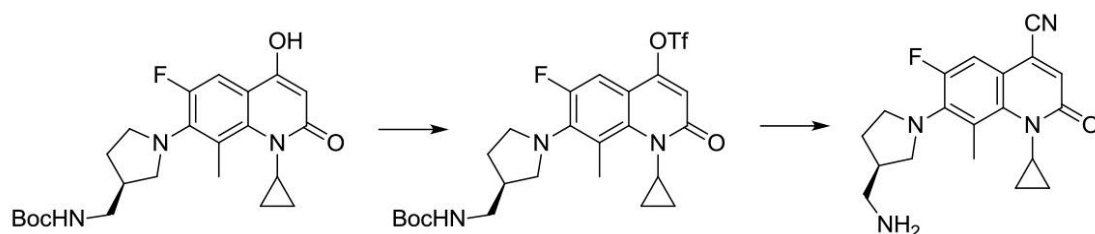
【化83】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0381】

【化84】



(i) (R)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

(R)-tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメートをtert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメートの代わりに使

用した以外は、実施例 17 と同様の手順を用いて、標題化合物を得た（収率 22 %）。

$C_{24}H_{30}F_4N_3O_6S$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 564.6、実測値 564.1

【0382】

(ii) (R)-7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carbonitrile

(R)-7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carbonitrile (28.9 mg, 0.051 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.96 mg, 2.56 μ mol) およびジシアノ亜鉛 (6.02 mg, 0.051 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を仕込んだ密封バイアルを 70 °C で加熱し、24 時間維持した。反応物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。反応物を 30 分間熟成し、次いで減圧下に濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物（収率 43.1 %）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (bs, 2H), 7.24 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.33 (ddd, J = 9.4, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)

$C_{19}H_{22}FN_4O$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 341.4、実測値 341.0

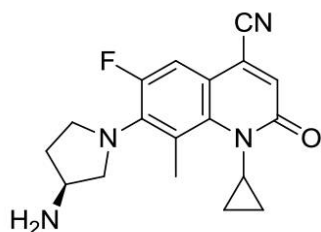
【0383】

実施例 30

(S)-7-(3-amino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carbonitrile

【0384】

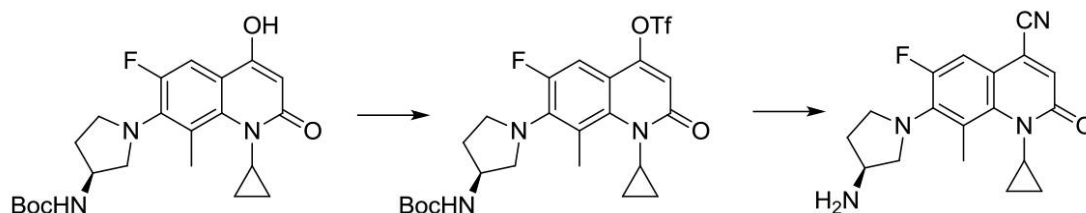
【化 85】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0385】

【化 86】



(i) (S)-7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carbonitrile

(S)-tert-butyl (1-(1-cyclopropyl-6-fluoro-4-hydroxy

シー 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバメート (232 mg、0.278 mmol) およびトリエチルアミン (116 μ L、0.834 mmol) の DMF (2.5 mL) 中冷却 (0 °C) 混合物を、DMF (1 mL) 中の 1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタンスルホンアミド (119 mg、0.333 mmol) を滴下添加して処理し、1 時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製物をヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質 (収率 22.3 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.18 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 3.29 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33 - 1.17 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)

C₂₃H₂₈F₄N₃O₆S [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 550.5、実測値 550.1

【0386】

(ii) (S) - 7 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - カルボニトリル

(S) - 7 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (34 mg、0.062 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3.57 mg、3.09 μ mol) およびジシアノ亜鉛 (7.26 mg、0.062 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を仕込んだ密封バイアルを、70 °C で 24 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。反応物を 30 分間熟成し、次いで減圧下に濃縮し、分取 HPLC により精製した (収率 60.7 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (bs, 2H), 7.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.44 (m, 2H)

C₁₈H₂₀FN₄O [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 327.4、実測値 327.0

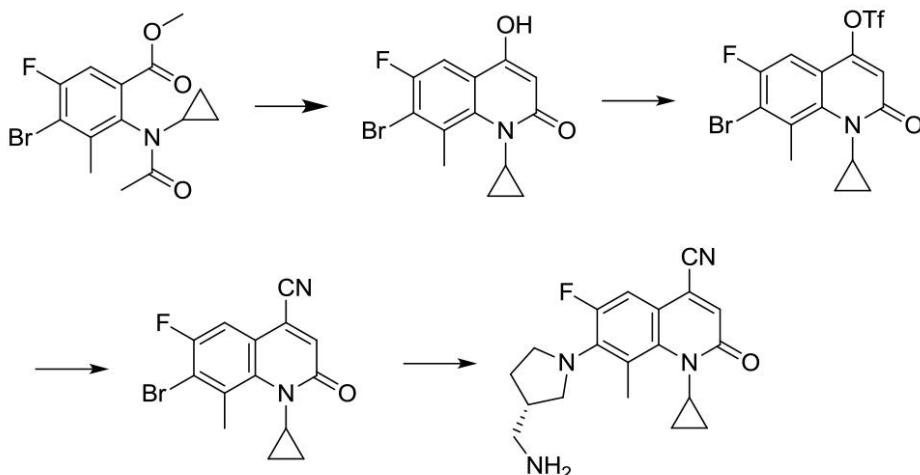
【0387】

実施例 31

(S) - 7 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - カルボニトリル
以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0388】

【化 87】



10

20

30

40

50

(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン:

メチル4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート(595mg、1.729mmol)のTHF(12mL)中冷却(0℃)溶液を、NaHMDs(THF中1.0M、8.64mL、8.64mmol)を滴下添加して処理した。30分撹拌した後、1N HCl(水溶液)をpHが<2になるまで滴下添加した。固体が沈澱し、濾取し、水で洗浄した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下に濃縮した。抽出した物質を固体濾過物と合わせて、標題化合物(収率85%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (bs, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.39 (tt, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H)

C₁₃H₁₂BrFNO₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値313.1、実測値313.9

【0389】

(ii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート:

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(286.8mg、0.919mmol)およびトリエチルアミン(384μL、2.76mmol)のDMF(2.5mL)中冷却(0℃)混合物を、DMF(1mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(394mg、1.103mmol)を滴下添加して処理し、1時間撹拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製物をヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質(収率90%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.51 (tt, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)

C₁₄H₁₁BrF₄NO₄S [M+H]⁺としてのLC/MS計算値445.2、実測値446.0

【0390】

(iii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル:

7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(237.8mg、0.5

35 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(30.9 mg、0.027 mmol)およびジシアノ亜鉛(32.7 mg、0.278 mmol)のDMF(1784 μ l)中溶液を仕込んだ密封バイアルを、85℃で18時間加熱した。反応物を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質(収率72.2%)を得た。

C₁₄H₁₁BrFN₂O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値322.2、実測値322.9

【0391】

(iv) (S)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル:

7-プロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル(51.9 mg、0.162 mmol)、キサントホス(9.35 mg、0.016 mmol)、(R)-tert-ブチル(ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート(32.4 mg、0.162 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.44 mg、4.85 μ mol)および炭酸セシウム(73.7 mg、0.226 mmol)のジオキサン(539 μ l)中混合物を仕込んだ密封バイアルを、マイクロ波により160℃で加熱し、30分間維持した。反応物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮し、ジクロロメタン(1 mL)で希釈し、トリフルオロ酢酸(1 mL)で処理した。反応物を30分間熟成し、減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.40 (ddd, J = 9.5, 6.9, 2.1 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.57 - 0.51 (m, 2H)

C₁₉H₂₂FN₄O [M+H]⁺としてのLC/S計算値341.4、実測値341.0

【0392】

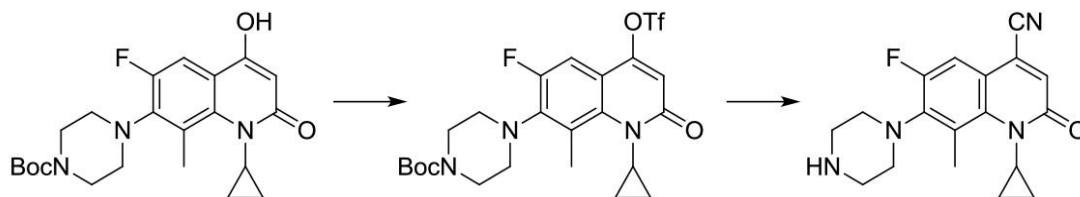
実施例 32

1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0393】

【化88】



(i) tert-ブチル 4-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(139 mg、0.334 mmol)およびトリエチルアミン(140 μ L、1.002 mmol)のDMF(3.2 mL)中冷却(0℃)混合物を、DMF(1 mL)中

の 1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (143 mg、0.401 mmol) を滴下添加して処理し、1 時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製物をヘプタン中 0~100 % 酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して、希望の物質 (収率 99 %) を得た。

C₂₃H₂₈F₄N₃O₆S [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 550.5、実測値 550.0

【0394】

(ii) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

tert-ブチル 4-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (45 mg、0.082 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (4.73 mg、4.09 μmol) およびジシアノ亜鉛 (9.61 mg、0.082 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を仕込んだ密封バイアルを、85℃で72時間加熱した。反応物を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下に濃縮し、次いでジクロロメタン (1 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。30分後、揮発物を減圧下に除去し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (収率 31.7 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (bs, 1H), 7.34 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.13 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 2H), 0.47 - 0.38 (m, 2H)

C₁₈H₂₀FN₄O [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 327.4、実測値 327.0

【0395】

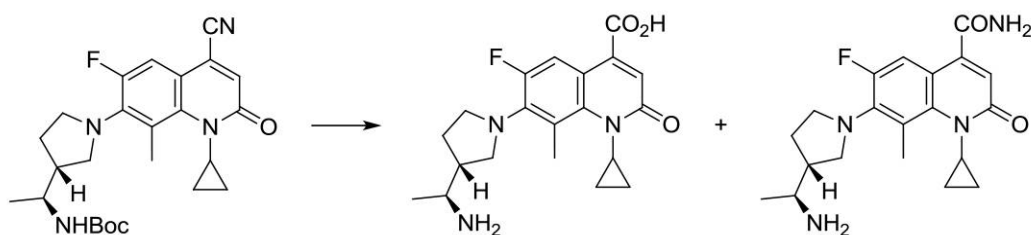
実施例 33 および 34

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボン酸 (33) および

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボキサミド (34)

【0396】

【化89】



tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (27.7 mg、0.061 mmol) の 10 % エタノール水溶液 (2 mL) 中溶液を、水酸化ナトリウム (12.19 mg、0.305 mmol) で処理し、120℃で30分間攪拌した。反応物を減圧下に濃縮し、ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。30分後、反応物を濃縮し、希望の生成物を分取 HPLC により単離した (33、収率 19.2 % ; 34、

収率 38.3%)。

33:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (bs, 2H), 7.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

C₂₀H₂₅FN₃O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値374.4、実測値374.0

34:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (bs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (dq, J = 11.3, 5.9, 5.4 Hz, 2H), 0.38 (ddd, J = 11.9, 7.0, 4.7 Hz, 2H)

C₂₀H₂₆FN₄O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値373.4、実測値373.0

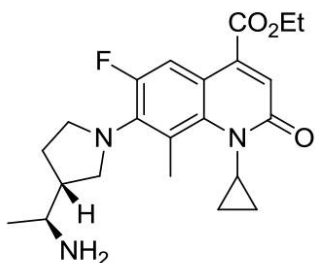
【0397】

実施例35

エチル7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシレート

【0398】

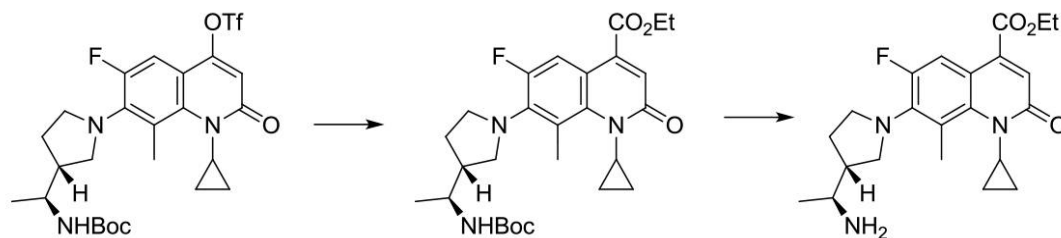
【化90】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0399】

【化91】



(i) エチル7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシレート

7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (79.9 mg、0.138 mmol)、酢酸パラジウム (3.11 mg、0.014 mmol)、DPPF (7.67 mg、0.014 mmol)、モリブデンヘキサカルボニル (18.26 mg、0.069 mmol)、エタノール (1 mL) およびピリジン (0.250 m

L) の溶液を仕込んだ密封バイアルを、マイクロ波により 150℃で 20 分間加熱した。反応物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0~100% 酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質 (収率 51%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.57 - 0.47 (m, 2H)

C₂₇H₃₇FN₃O₅ [M+H]⁺としての LC/MS 計算値 502.6、実測値 502.3

【0400】

(ii) エチル 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシレート:

エチル 7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシレート (69.7 mg, 0.139 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液を、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理し、30 分間熟成した。反応物を減圧下に濃縮し、分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (収率 40%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (bs, 2H), 7.62 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.32 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

C₂₂H₂₉FN₃O₃ [M+H]⁺としての LC/MS 計算値 402.5、実測値 402.1

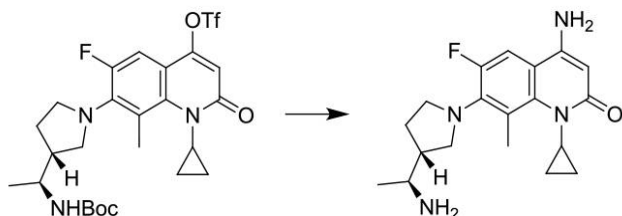
【0401】

実施例 26

4-アミノ-7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0402】

【化 92】



7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (45 mg, 0.078 mmol)、(4-メトキシフェニル)メタンアミン (10.18 μl, 0.078 mmol)、キサントホス (5.41 mg, 9.35 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (2.85 mg, 3.12 μmol) および炭酸セシウム (44.4 mg, 0.136 mmol) の溶液を含有する密封バイアルを、マイクロ波により 120℃に加熱し、45 分間維持した。反応物を室温に冷却し、セライト

上で濾過し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン (1 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。反応物を 60 °C に加熱し、1 時間維持した。反応物を減圧下に濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (収率 11.4%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.82 (bs, 2H), 7.57 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.60 (bs, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.10 - 0.94 (m, 2H), 0.34 - 0.26 (m, 2H)

C₁₉H₂₆FN₄O [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 345.4、実測値 345.0

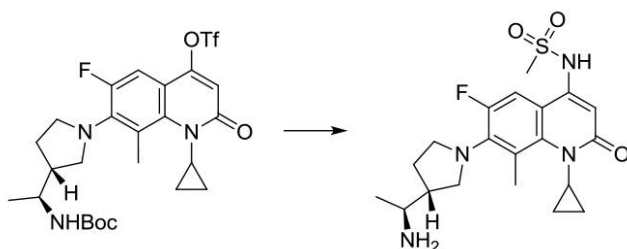
【0403】

実施例 37

N-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)メタンスルホンアミド

【0404】

【化 93】



7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)トリフルオロメタンスルホネート (51.2 mg、0.089 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (3.25 mg、3.55 μmol)、メタンスルホンアミド (10.12 mg、0.106 mmol) および炭酸セシウム (40.4 mg、0.124 mmol) のジオキサン (3 mL) 中溶液を仕込んだ密封バイアルを、マイクロ波により 120 °C で 10 分間加熱した。反応物を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下に濃縮し、次いでジクロロメタン (1 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。この溶液を 30 分間熟成し、次いで減圧下に濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.94 (s, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.64 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.54-3.28 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)

C₂₀H₂₈FN₄O₃S [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 423.5、実測値 423.1

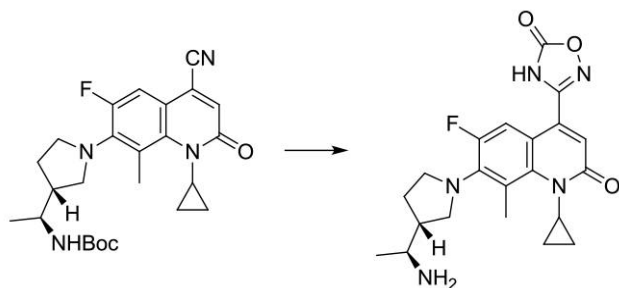
【0405】

実施例 38

3-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0406】

【化 9 4】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(69.4mg、0.153mmol)および炭酸ナトリウム(10.52mg、0.099mmol)のエタノール(1mL)および水(0.200mL)中温(60℃)溶液を、水(0.5mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(11.67mg、0.168mmol)で処理し、60℃で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。

【0407】

残留物をジオキサン(2mL)で希釈し、カルボニルジイミダゾール(24.76mg、0.153mmol)で処理し、90℃で1時間加熱した。反応物を再度濃縮し、次いでジクロロメタン(1mL)で希釈し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、30分間熟成した。反応物を濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率18.8%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.99 (bs, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.77 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.48 - 0.36 (m, 2H)

C₂₁H₂₅FN₅O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値414.5、実測値414.0

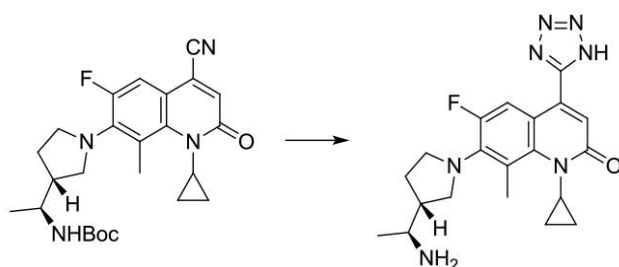
【0408】

実施例 39

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン

【0409】

【化 9 5】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(35mg、0.077mmol)、アジ化ナトリウム(30.0mg、0.462mmol)および臭化亜鉛(II)(52.0mg、0.231mmol)の2-プロパノール(128μl)および水(128μl)中溶液を仕込んだ密封バイアルを、100℃で2時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、酢酸エ

チルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を集め、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮し、次いでジクロロメタン (1 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理し、30 分間熟成した。反応物を濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (収率 30.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 7.84 (bs, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ としての LC/MS 計算値 398.5、実測値 398.1

10

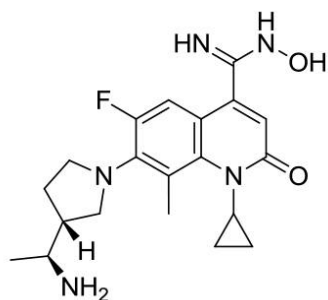
【0410】

実施例 40

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシミドアミド

【0411】

【化96】

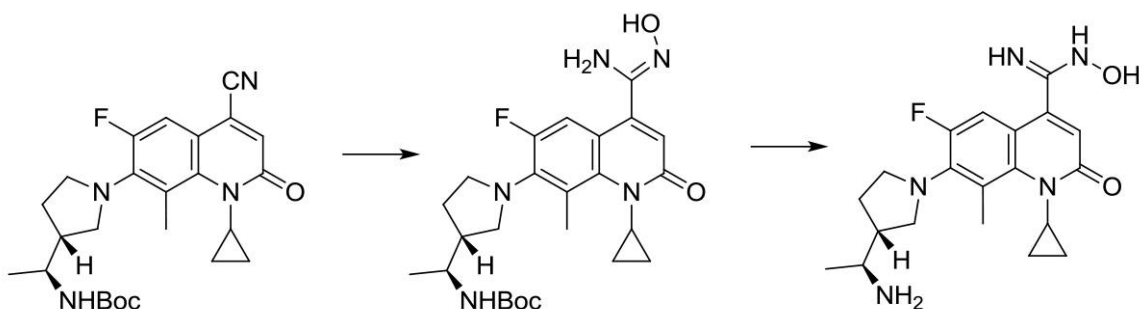


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0412】

【化97】



30

(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート：

40

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (70.9 mg, 0.156 mmol) および水中 50% ヒドロキシルアミン (100 μl) のエタノール (1 mL) 中溶液を、50 °C で 12 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮して、所望の標題化合物 (定量的収率) を得た。

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ としての LC/MS 計算値 488.6、実測値 488.1

【0413】

50

(i i) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシミドアミド:

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメートのジクロロメタン(1 mL)中溶液を、トリフルオロ酢酸(1 mL)で処理し、室温で30分間攪拌した。反応物を減圧下に濃縮し、質量分離HPLCにより精製して、標題化合物(収率24%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (bs, 1H), 7.89 (bs, 2H), 7.22 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.44 - 0.31 (m, 2H)

C₂₀H₂₇FN₅O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値388.5、実測値388.1

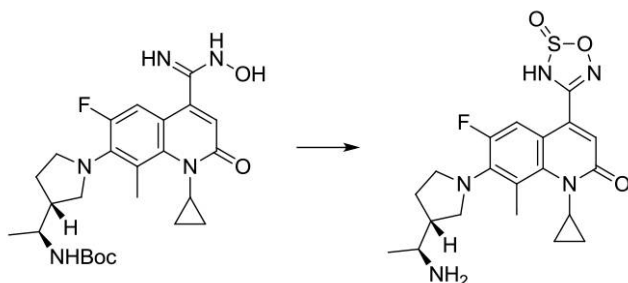
【0414】

実施例41

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-(2-オキシド-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン:

【0415】

【化98】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(41.3 mg、0.085 mmol)のジオキサン(1 mL)中溶液を、ピリジン(0.015 mL、0.186 mmol)で、続いて塩化チオニル(6.45 μl、0.089 mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。次いで反応物を減圧下に濃縮し、ジクロロメタン(1 mL)で希釈し、TFA(1 mL)で処理し、30分間熟成した。反応物を濃縮し、次いで分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率11.5%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (bs, 2H), 7.45 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 - 1.12 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)

C₂₀H₂₅FN₅O₃S [M+H]⁺としてのLC/MS計算値434.5、実測値434.0

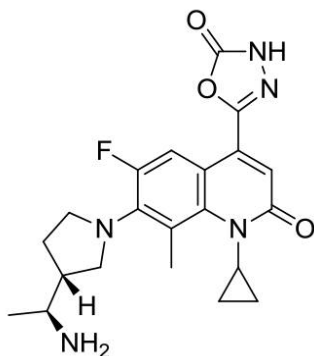
【0416】

実施例42

5-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0417】

【化 9 9】

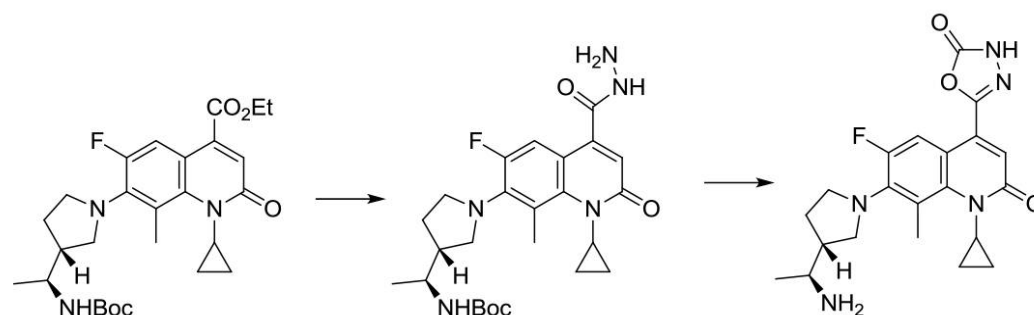


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0418】

【化100】



20

(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート：

エチル7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシレート(48.1mg、0.096mmol)およびヒドラジン(0.015mL、0.479mmol)のエタノール(2mL)中溶液を、60℃で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮して、所望の物質(定量的収率)を得た。

30

C₂₅H₃₅FN₅O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値488.6、実測値488.1

【0419】

(ii) 5-(7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン：

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(51.6mg、0.106mmol)およびカルボニルジイミダゾール(34.32mg、0.212mmol)のジオキサン(1mL)中溶液を、90℃で2日間攪拌した。反応物を濃縮し、次いでジクロロメタン(1mL)で希釈し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、30分間熟成した。反応物を減圧下に濃縮し、次いで分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率5.7%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.08 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.80 (bs, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.68 - 3.16 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

C₂₁H₂₅FN₅O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値414.5、実測値41

50

4. 1

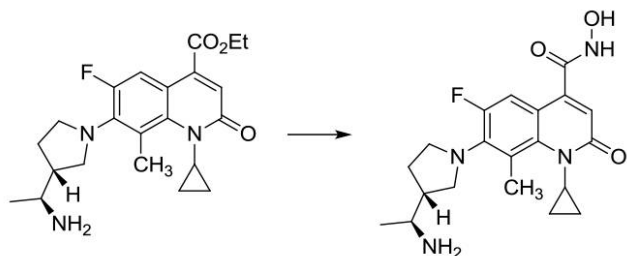
【0420】

実施例 4 3

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキサミド

【0421】

【化101】



10

エチル 7-((R)-3-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carboxylate (28 mg, 0.044 mmol) のメタノール (1 mL) 中溶液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.36 mg, 0.178 mmol) で、続いて水酸化カリウム (17.47 mg, 0.311 mmol) で処理し、36 時間熟成した。反応物を真空中で濃縮し、分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (収率 44.4%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.25 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)

C₂₀H₂₆FN₄O₃ [M+H]⁺ としての LC/MS 計算値 389.4、実測値 389.1

【0422】

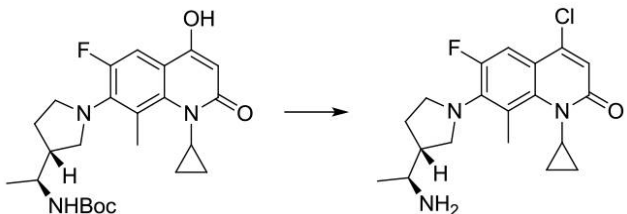
30

実施例 4 4

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-4-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0423】

【化102】



40

tert-butyl ((S)-1-((R)-1-((1-cyclopropyl-6-fluoro-4-hydroxy-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl)ethyl)carbamate (65 mg, 0.146 mmol) および三塩化ホスホリル (0.027 mL, 0.146 mmol) のジオキサン (2 mL) 中溶液を、室温で2分間攪拌し、次いでマイクロ波により120℃に加熱し、20分間維持した。反応物を室温に冷却し、氷および6N NaOHで処理した。反応物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (収率 18.4%) を得た。

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (bs, 2H), 7.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

C₁₉H₂₄ClFN₃O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値364.9、実測値364.2

【0424】

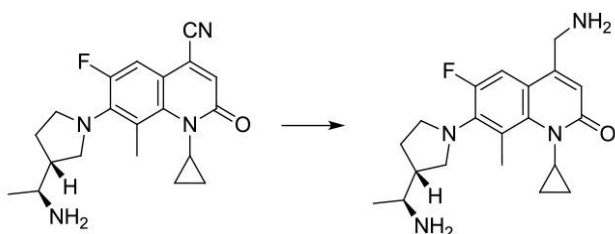
実施例45

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

10

【0425】

【化103】



20

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル(13.7mg, 0.024mmol)、10%Pd/C(10mg)および酢酸(100μL)のメタノール(2mL)中混合物を、H₂(気体)で5分間スパージし、次いでH₂(気体)の雰囲気下4時間置き、次いでセライト上で濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率31.6%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (bs, 2H), 7.86 (bs, 2H), 7.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.38 - 0.26 (m, 2H)

30

C₂₀H₂₈FN₄O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値359.5、実測値359.0

【0426】

実施例46

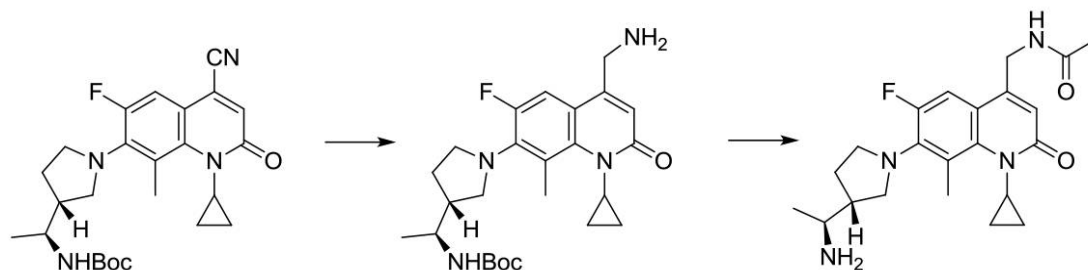
N-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)メチル)アセトアミド

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0427】

【化104】

40



(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7

50

－イル) ピロリジン－3－イル) エチル) カルバメート

t e r t－ブチル ((S)－1－ ((R)－1－ (4－シアノ－1－シクロプロピル－6－フルオロ－8－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－7－イル) ピロリジン－3－イル) エチル) カルバメート (1 0 3 . 4 m g、0 . 2 2 7 m m o l)、1 0 % P d / C (1 0 m g) および酢酸 (1 0 0 μ L) のメタノール (2 m L) 中溶液を、H₂ (気体) で 5 分間スパージし、次いで H₂ (気体) の雰囲気下 2 時間置いた。次いで反応物をセライト上で濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物 (収率 9 9 %) を得た。

C₂₅H₃₆FN₄O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値 459 . 6、実測値 459 . 2

【0428】

(i i) N－ ((7－ ((R)－3－ ((S)－1－アミノエチル) ピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－8－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－4－イル) メチル) アセトアミド：

t e r t－ブチル ((S)－1－ ((R)－1－ (4－ (アミノメチル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－8－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－7－イル) ピロリジン－3－イル) エチル) カルバメート (1 5 m g、0 . 0 3 3 m m o l) および塩化アセチル (2 . 3 3 4 μ l、0 . 0 3 3 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中溶液を、トリエチルアミン (0 . 0 1 8 m L、0 . 1 3 1 m m o l) で処理し、室温で終夜撹拌した。次いで反応物をトリフルオロ酢酸 (1 m L) で処理し、3 0 分間熟成した後、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、所望の物質 (収率 2 7 . 1 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.35 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.21 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)

C₂₂H₃₀FN₄O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値 401 . 5、実測値 401 . 1

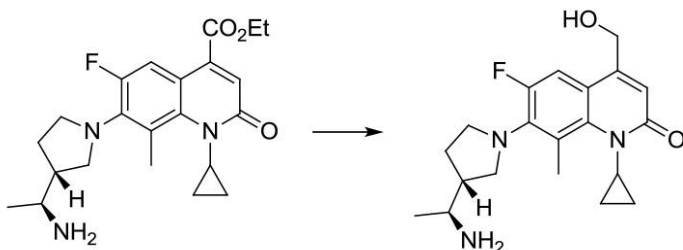
【0429】

実施例 47

7－ ((R)－3－ ((S)－1－アミノエチル) ピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－4－ (ヒドロキシメチル)－8－メチルキノリン－2 (1 H)－オン

【0430】

【化105】



エチル 7－ ((R)－3－ ((S)－1－アミノエチル) ピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－8－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－4－カルボキシレート (3 4 . 2 m g、0 . 0 8 5 m m o l) の 2－プロパノール (7 0 2 μ l) および水 (1 4 9 μ l) 中溶液を、水素化ホウ素ナトリウム (1 1 . 2 8 m g、0 . 2 9 8 m m o l) で処理し、室温で 4 時間撹拌した。反応物を酢酸でクエンチし、減圧下に濃縮し、逆相分取HPLCにより精製して、標題化合物 (収率 8 . 1 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.24 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.42 (s,

10

20

30

40

50

1H), 4.59 (s, 2H), 3.53 - 3.22 (m, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)

C₂₀H₂₇FN₃O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値360.4、実測値360.1

【0431】

実施例48

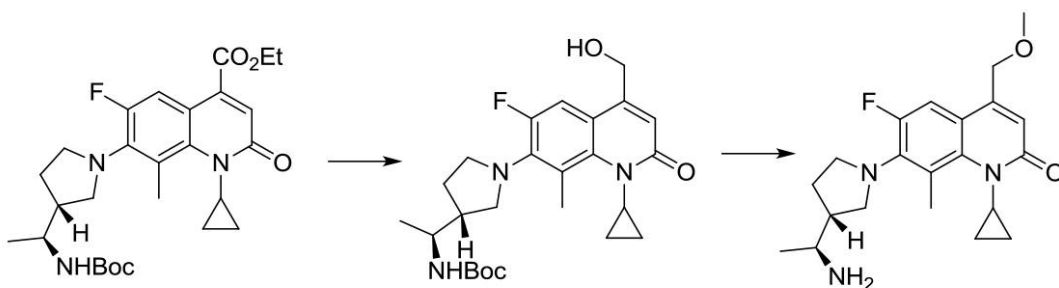
7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(メトキシメチル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0432】

【化106】



20

(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート：

エチル7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボキシレート(63.9mg、0.127mmol)の2-プロパノール(1050μl)および水(223μl)中溶液を、水素化ホウ素ナトリウム(16.87mg、0.446mmol)で処理した。反応物を4時間攪拌した。反応物を酢酸で処理し、飽和NaHCO₃(水溶液)に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮し、ジクロロメタン中0~10%メタノールの直線勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(収率23.6%)を得た。

30

C₂₅H₃₅FN₃O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値460.6、実測値460.1

【0433】

(ii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(メトキシメチル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン：

40

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(13.8mg、0.030mmol)のTHF(100μl)中冷却(0℃)溶液を、水素化ナトリウム(1.081mg、0.045mmol)で処理し、5分間攪拌し、続いてヨードメタン(2.80μl、0.045mmol)を加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。次いで反応物をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、30分間熟成した。次いで反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の物質(収率45.5%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (bs, 2H), 7.24 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.41 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09

50

(m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

$C_{21}H_{29}FN_3O_2$ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値374.5、実測値374.1

【0434】

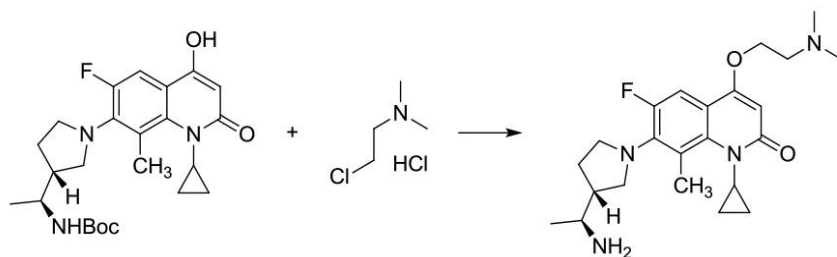
実施例49

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0435】

【化107】

10



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(59.4mg、0.133mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩(19.21mg、0.133mmol)、炭酸カリウム(55.3mg、0.400mmol)および18-クラウン-6(211mg、0.800mmol)をDMA(444μl)中で仕込んだバイアルを、85℃で加熱し、終夜撹拌した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をジクロロメタン(500μL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理した。反応物を1時間熟成し、次いで減圧下に濃縮した。次いで残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率81%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.47 (m, 2H);

30

$C_{23}H_{34}FN_4O_2$ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値417.5、実測値417.1

【0436】

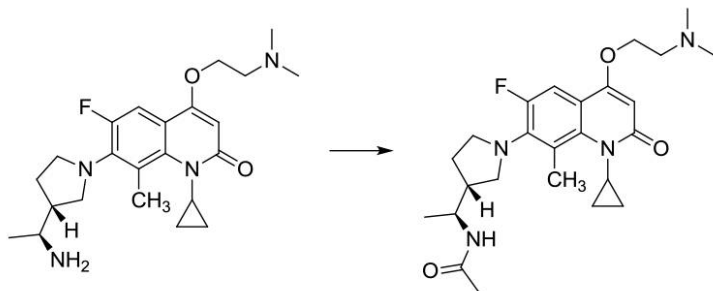
実施例50

N-((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)アセトアミド

40

【0437】

【化 108】



10

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(22.8mg、0.030mmol)のジクロロメタン(2mL)中溶液を、ヒューニッヒ塩基(0.021mL、0.120mmol)、塩化アセチル(2.135μl、0.030mmol)で処理した。30分後、反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率13.2%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)

C₂₅H₃₆FN₄O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値459.6、実測値459.1

20

【0438】

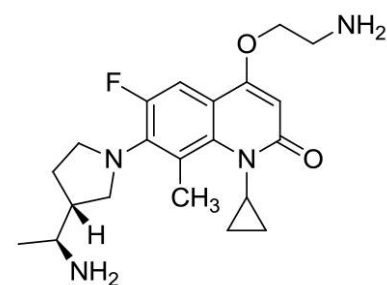
実施例 51

4-(2-アミノエトキシ)-7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0439】

【化 109】

30

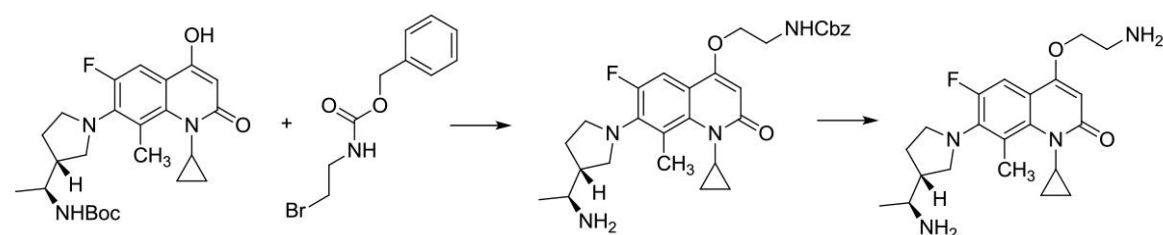


以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0440】

40

【化 110】



(i) ベンジル(2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-

50

ジヒドロキノリン-4-イル) オキシ) エチル) カルバメート

ベンジル (2-ブromoエチル) カルバメートを2-クロロ-N, N-ジメチルエタンアミン-塩酸塩の代わりに使用した以外は、実施例49と同様の手順を用いて、標題化合物を収率34%で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (bs, 2H), 7.63 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 4H), 3.39 - 3.29 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.35 (m, 2H).

C₂₉H₃₆FN₄O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値523.6、実測値523.2

10

【0441】

(ii) 4-(2-アミノエトキシ)-7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン:

ベンジル (2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル) オキシ) エチル) カルバメート (28.0 mg、0.037 mmol) および10% Pd/C (10 mg) のメタノール (1 mL) 中混合物を、H₂ (気体) で10分間バージし、H₂ (気体) の雰囲気下1時間攪拌した。次いで反応物をセライト上で濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製した (収率63.4%)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (bs, 2H), 7.89 (bs, 2H), 7.74 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)

C₂₁H₃₀FN₄O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値389.5、実測値389.1

【0442】

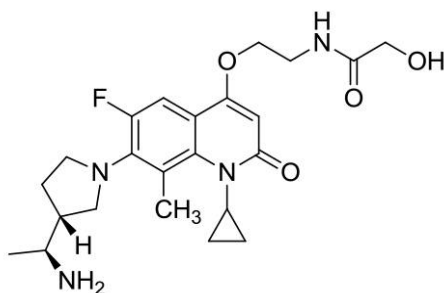
実施例52

30

N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル) オキシ) エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド

【0443】

【化111】

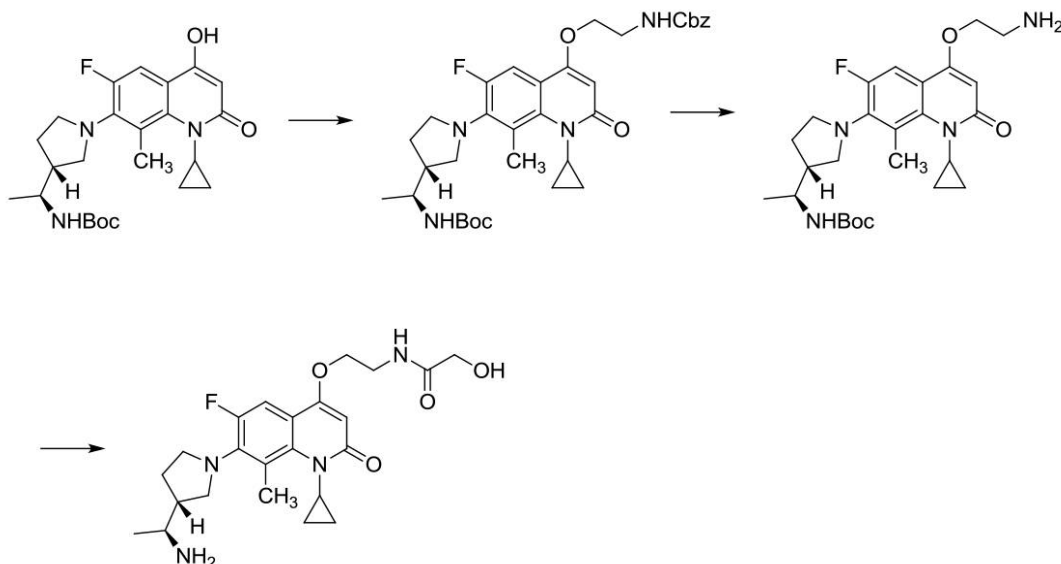


40

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0444】

【化 1 1 2】



10

20

30

40

50

(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(2-N-ベンジルカルバモイルエトキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(73.4mg、0.140mmol)、ベンジル(2-プロモエチル)カルバメート(36.1mg、0.140mmol)、炭酸カリウム(58.1mg、0.420mmol)および18-クラウン-6(222mg、0.840mmol)をDMA(1mL)中で仕込んだバイアルを、80℃で終夜加熱した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製物をジクロロメタン中0~10%メタノールの直線勾配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、所望の物質(収率99%)を得た。

C₃₄H₄₄FN₄O₆ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値623.7、実測値623.3

【0445】

(ii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(2-アミノエトキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート:

10%Pd/C(10mg)およびtert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(2-N-ベンジルカルバモイルエトキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(87mg、0.14mmol)のメタノール(2mL)中混合物を、H₂(気体)で30分間スパージし、次いでH₂(気体)の雰囲気下1時間置いた。反応物をセライト上で濾過し、濃縮して、標題化合物(定量的収率)を得た。

C₂₆H₃₈FN₄O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値489.6、実測値489.2

【0446】

(iii) N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド:

2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(HATU、

58.6 mg、0.154 mmol)、tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(2-アミノエトキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(68.4 mg、0.14 mmol)およびグリコール酸(10.65 mg、0.140 mmol)のジクロロメタン(1.5 mL)中溶液を、ヒューニッヒ塩基(0.098 mL、0.154 mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。次いでトリフルオロ酢酸(1 mL)を反応物に加えた。反応物を室温で30時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率18.4%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.45 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.59 - 3.21 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

C₂₃H₃₂FN₄O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値447.5、実測値447.2

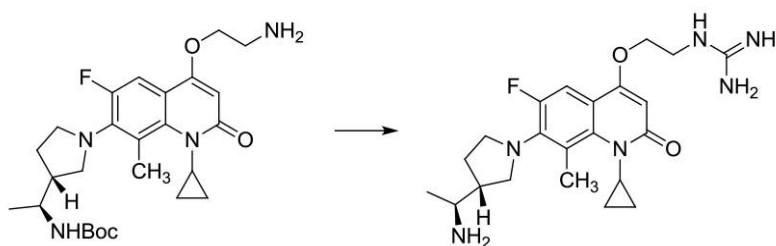
【0447】

実施例53

1-(2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)エチル)グアニジン

【0448】

【化113】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(2-アミノエトキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(46 mg、0.094 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.066 mL、0.377 mmol)のDMF(1 mL)中溶液を、1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド塩酸塩(27.6 mg、0.188 mmol)で処理し、室温で45分間攪拌した。反応物を分取HPLCにより直ちに精製した。次いで残留物をTFA(1 mL)で処理し、1時間熟成した。反応物を再度濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、所望の物質(収率24.3%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (bs, 2H), 7.41 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.09 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.39 - 0.28 (m, 2H)

C₂₂H₃₂FN₆O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値431.5、実測値431.1

【0449】

実施例54

N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)エチル)アセトアミド

【0450】

10

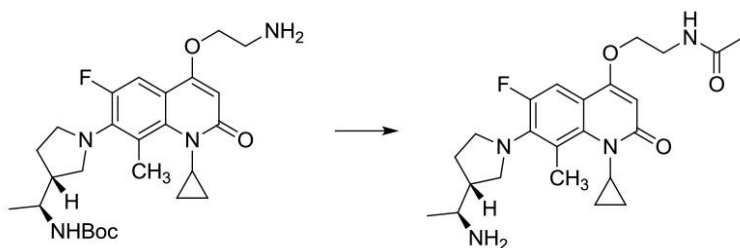
20

30

40

50

【化 1 1 4】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(2-アミノエトキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(28mg、0.057mmol)およびトリエチルアミン(9.58μl、0.069mmol)のジクロロメタン(2mL)中冷却(0℃)溶液を、塩化アセチル(4.07μl、0.057mmol)で処理し、1時間攪拌し、室温に加温した。次いで反応物をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、30分間熟成した。反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の化合物(収率45.1%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.44 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 5H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)

C₂₃H₃₂FN₄O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値431.5、実測値431.3

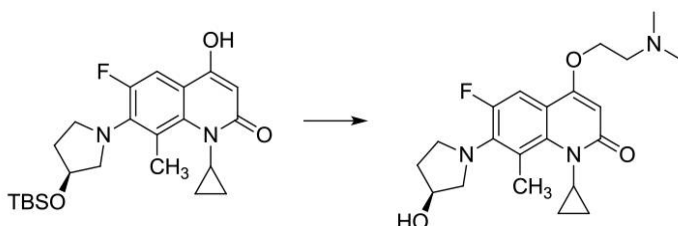
【0451】

実施例 55

(S)-1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0452】

【化 1 1 5】



(S)-7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(20.5mg、0.047mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩(6.83mg、0.047mmol)、炭酸カリウム(19.65mg、0.142mmol)および18-クラウン-6(75mg、0.284mmol)をDMA(158μl)中で仕込んだバイアルを、85℃で終夜加熱した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をTHFに溶解し、TBAF(1mL、THF中1.0M)で処理した。30分後、反応物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率10.1%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.57 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.2

1 - 2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 0.48 (m, 2H)

$C_{21}H_{29}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 390.5、実測値 390.1

【0453】

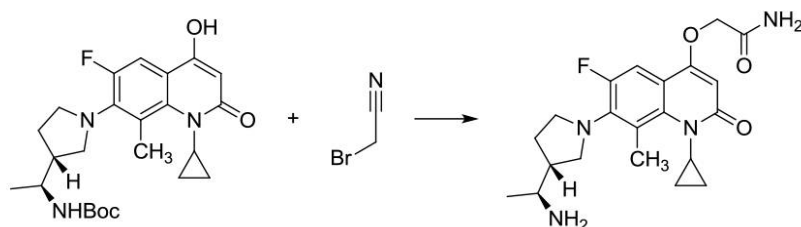
実施例 56

2 - ((7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) オキシ) アセトアミド

【0454】

【化116】

10



tert-ブチル((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) カルバメート (289.3 mg、0.649 mmol)、
2 - ブロモアセトニトリル (78 mg、0.649 mmol)、炭酸カリウム (197 mg、1.429 mmol) および 18 - クラウン - 6 (755 mg、2.86 mmol) ならびに DMA (2164 μ l) を仕込んだバイアルを、85℃で終夜加熱した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。30 分間熟成した後、反応物を減圧下に濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (収率 56.4%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (bs, J = 5.3 Hz, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

$C_{21}H_{28}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 403.7、実測値 403.1

【0455】

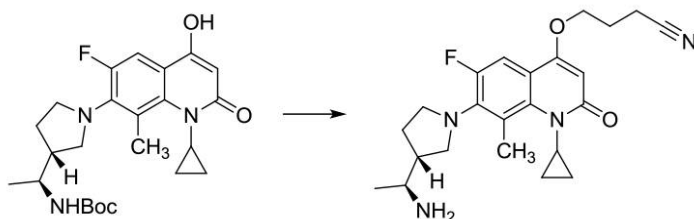
実施例 57

4 - ((7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) オキシ) ブタンニトリル

【0456】

【化117】

40



tert-ブチル((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) カルバメート (57.4 mg、0.129 mmol)、4

50

ーブロモブタンニトリル (28.6 mg、0.193 mmol)、炭酸カリウム (26.7 mg、0.193 mmol) および 18-クラウン-6 (102 mg、0.387 mmol) を DMA (429 μ l) 中で仕込んだバイアルを、60℃で1時間加熱した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの直線勾配を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(4-(3-シアノプロポキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメートを得、これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理し、30分間熟成した。反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物 (収率13.4%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.48 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)

C₂₃H₃₀FN₄O₂ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値413.5、実測値413.1

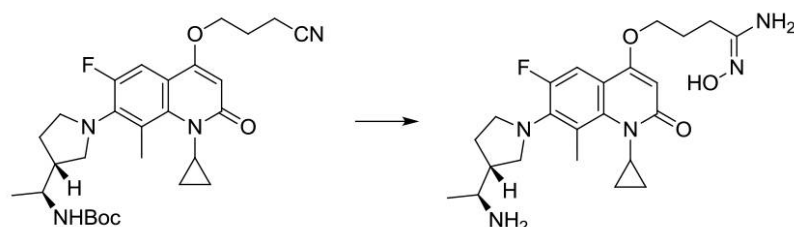
【0457】

実施例 58

4-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシブタンイミドアミド

【0458】

【化118】



tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(4-(3-シアノプロポキシ)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (41.2 mg、0.080 mmol) および水中50%ヒドロキシルアミン (100 μ L) のエタノール (1 mL) 中溶液を、50℃で終夜攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (1 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。反応物を30分間熟成し、次いで濃縮し、分取HPLCにより精製した (収率18.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.83 (bs, 2H), 7.36 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.32 (m, 2H)

C₂₃H₃₃FN₅O₃ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値446.5、実測値446.1

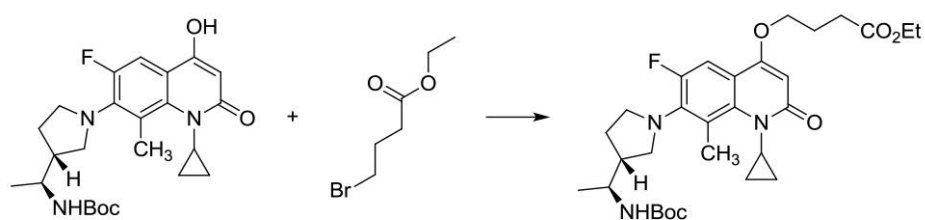
【0459】

実施例 59

エチル 4-((7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)ブタノエート

【0460】

【化119】



エチル 4-ブロモブタノエートをブロモブタンニトリルの代わりに使用した以外は、実施例 57 と同様の手順を用いて、標題化合物を得た（収率 89 %）。

$C_{30}H_{43}FN_3O_6$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 560.7、実測値 560.2

【0461】

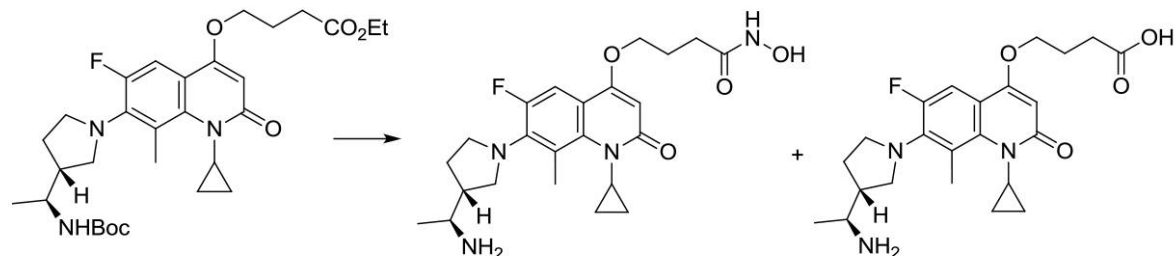
実施例 60 および 61

4-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)-N-ヒドロキシブタンアミド (60) および

4-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)ブタン酸 (61) :

【0462】

【化120】



エチル 4-((7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)ブタノエート (15 mg、0.027 mmol) およびヒドロキシルアミン水溶液 (250 μ L、0.027 mmol) のエタノール中溶液を、60 $^{\circ}$ C で 36 時間攪拌した。反応物を減圧下に濃縮し、ジクロロメタン (1 mL) で希釈し、TFA (1 mL) で処理した。反応物を 30 分間熟成し、次いで濃縮し、分取 HPLC により精製して、両方の標題化合物 (60、収率 25.9 % および 61、収率 21.7 %) を得た。

60 :

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.34 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (m, J = 17.2 Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.35 (m, 2H);

$C_{23}H_{32}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ としての LC/MS 計算値 447.5、実測値 447.1

61 :

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (bs, 2H), 7.30 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.18 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m

10

20

30

40

50

, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)

C₂₃H₃₁FN₃O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値432.5、実測値432.1

【0463】

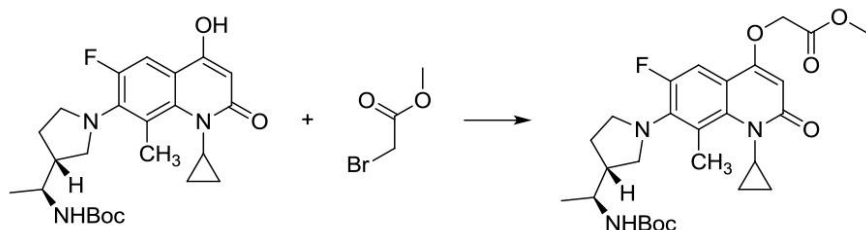
実施例62

メチル2-((7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)アセテート

【0464】

【化121】

10



メチル2-ブロモアセテートをプロモブタンニトリルの代わりに使用した以外は、実施例57と同様の手順を用いて、標題化合物を得た(収率67.5%)。

C₂₇H₃₇FN₃O₆ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値518.6、実測値518.1

【0465】

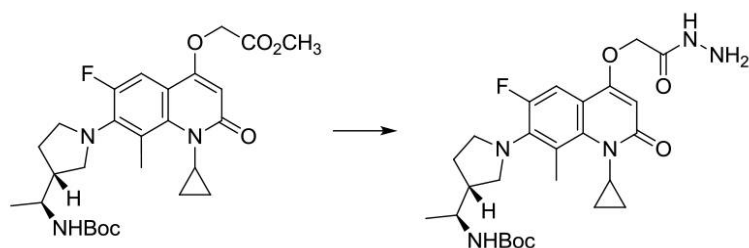
実施例63

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソエトキシ)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

【0466】

【化122】

30



エチル2-((7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)アセテート(26.2mg、0.051mmol)およびヒドラジン(7.74μl、0.246mmol)のエタノール中溶液を、60℃で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮して、標題化合物(定量的収率)を得た。

C₂₆H₃₇FN₅O₅ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値518.6、実測値518.1

【0467】

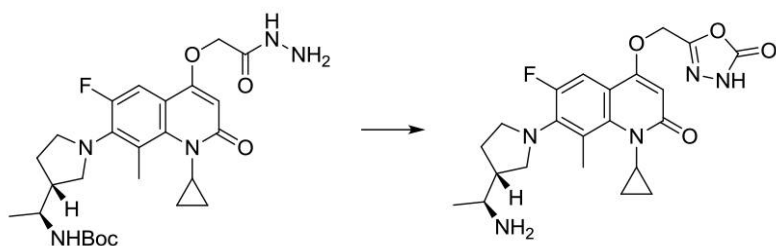
実施例64

5-(((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

50

【 0 4 6 8 】

【 化 1 2 3 】



tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(2-ヒドラジニル-2-オキシエトキシ)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(0.025 g、0.049 mmol)のジクロロメタン(1 mL)中冷却(0℃)溶液およびトリホスゲンのジクロロメタン中1 M溶液(0.049 mL、0.049 mmol)を30時間攪拌し、次いで室温に加温した。1時間後、反応物を濃縮し、次いでジクロロメタン(1 mL)で溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)で処理した。室温で30分間熟成した後、揮発物を減圧下に除去し、粗製の残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(収率24.6%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 7.76 (bs, 2H), 7.28 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.31 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

C₂₂H₂₇FN₅O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値444.5、実測値444.1

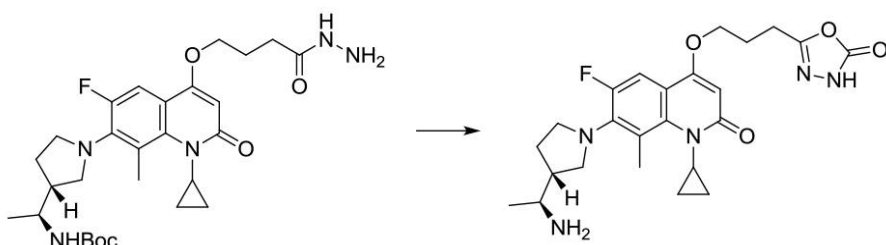
【 0 4 6 9 】

実施例 6 5

5-(3-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【 0 4 7 0 】

【 化 1 2 4 】



出発物としてエチル4-((7-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)ブタノエートを代わりに使用した以外は、実施例64の生成と同様の手順を用いて、標題化合物を得た(収率45.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.29 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.12 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

C₂₄H₃₁FN₅O₄ [M+H]⁺としてのLC/MS計算値472.5、実測値472.1

10

20

30

40

50

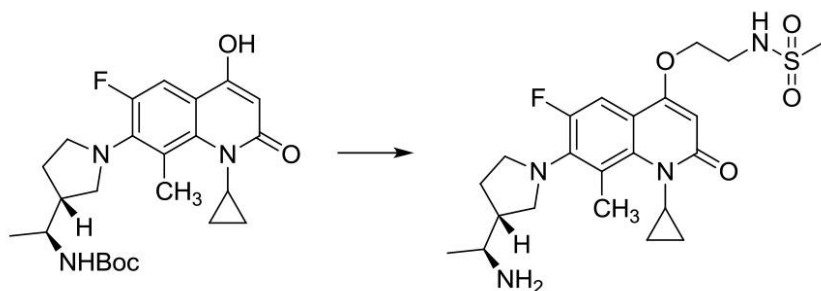
【0471】

実施例 66

N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)オキシ)エチル)メタンスルホンアミド

【0472】

【化125】



10

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(25.4mg、0.057mmol)、N-(2-クロロエチル)メタンスルホンアミド(9.44mg、0.060mmol)、炭酸カリウム(15.76mg、0.114mmol)および18-クラウン-6(60.3mg、0.228mmol)をDMA(190μl)中で仕込んだ密封バイアルを、40℃で終夜加熱した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製物をジクロロメタン(1mL)で希釈し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、30分間熟成した。反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製した(収率46.6%)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.57 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.08 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.22 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

30

C₂₂H₃₂FN₄O₄S [M+H]⁺としてのLC/MS計算値467.6、実測値467.2

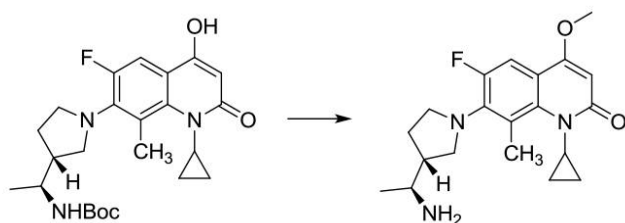
【0473】

実施例 67

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0474】

【化126】



40

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(17.1mg、0.038mmol)、ヨードメタン(10.90mg、0.077mmol)、炭酸カリウム(10.61mg、0.077mmol)および18-クラウン-6(40.6mg、0.154mmol)

50

をDMA（1 mL）中で仕込んだバイアルを、室温で終夜撹拌した。反応物をブライン中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥（ MgSO_4 ）し、濾過し、濃縮した。粗製物をジクロロメタン（1 mL）で希釈し、トリフルオロ酢酸（1 mL）で処理し、30分間熟成した。次いで反応物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の物質（収率33.8%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (bs, 2H), 7.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.44-3.23 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ としてのLC/MS計算値360.4、実測値360.0

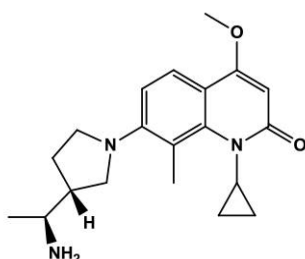
【0475】

実施例68

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0476】

【化127】

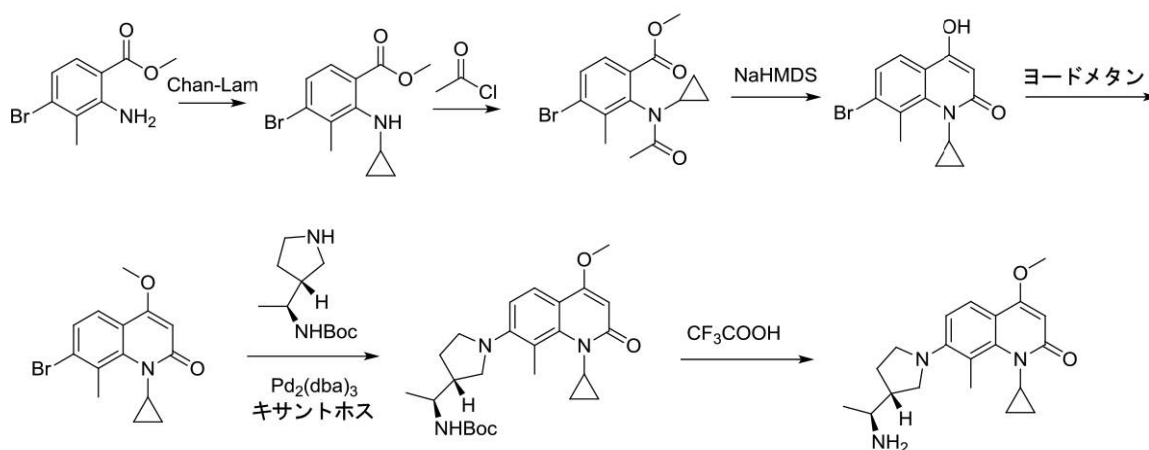


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0477】

【化128】



30

40

(i) メチル4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-3-メチルベンゾエート：

メチル2-アミノ-4-ブロモ-3-メチルベンゾエート（0.666 g、2.73 mmol）、炭酸ナトリウム（3.47 g、32.7 mmol）およびピリジン（2.13 g、13.6 mmol）をDCEに懸濁し、開放空气中室温で撹拌した。暗青色混合物は不均一になった。加熱ブロック上で60℃にて30分間簡易加熱すると、撹拌がより効率的になった。暗青色不均一反応物を60分で室温に冷却した。ボロン酸（1.4 g、16.4 mmol）および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ （2.23 g、12.3 mmol）を4バッチに分け、室温にて2時間に加えた。加熱ブロック上で80℃にて再度加熱した。反応混合物は素早く暗茶褐色に変色した。気体が発生した！30分加熱した後、約30～40%

50

の転化率であった。暗茶褐色混合物を室温に再度冷却し、開放空气中 24 時間攪拌した。約 50～60% の転化率。さらにボロン酸 (1.4 g、16.4 mmol) および Cu(OAc)₂ (2.23 g、12.3 mmol) を 4 バッチに分け、室温で 4 時間かけて 4 バッチに加えた。濃厚暗緑青色混合物を大量の空気下室温でさらに 24 時間攪拌した (転化率 > 90%)。多少の N, N-ジシクロプロピル付加物が観察された。UV/LC/MS/NMR 評価を平均化することにより 10% を超えない副生成物であった。混合物を DCM で希釈し、濾過した。固体を DCM および EtOH で洗浄した。合わせた DCM を水で洗浄した。水相を DCM で再度抽出した。MgSO₄ で脱水し濾過した後、粗製物を濃縮して、暗緑色油状物を得た。粗製物をシリカゲルカラム、20～40% EtOAc/ヘプタンを用いる ISCO 上で精製し、油状生成物が 20% EtOAc で溶出され (550 mg、64%)、直ぐに続いて出発物が回収された。LCMS (m/z): 283.9/285.9、RT 1.12 分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (t, J=3.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.68 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 2H), 0.5 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 153.3, 132.9, 129.2, 127.9, 122.7, 114.7, 51.8, 30.1, 20.8, 9.1.

【0478】

(ii) メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-3-メチルベンゾエート

メチル 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-3-メチルベンゾエート (180 mg、0.63 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、周囲温度で DIEA (0.55 mL、3.17 mmol) を加え、続いて塩化アセチル (0.22 mL、3.17 mmol) を加えた。得られた溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した後、真空下に溶媒を除去して、メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-3-メチルベンゾエート (270 mg、収率 98%) を茶褐色油状物として得、粗製の化合物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

LCMS (m/z): 326/328、RT 0.85 分。

【0479】

(iii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-3-メチルベンゾエート (250 mg、0.57 mmol) の THF (4 mL) 中溶液に、周囲温度で NaHMDs (1.43 mL、1.43 mmol) を加えた。得られた溶液を 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc および水 (1:1 容量/容量) で希釈した。6N HCl (0.24 mL、1.44 mmol) を加えることにより水相を酸性化して、水溶液を pH=3 にし、次いで酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗生成物を高真空下に乾燥して、7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン (180 mg、収率 95%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.22 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.47 (td, J=3.28, 7.14 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.05-1.24 (m, 2H), 0.39-0.55 (m, 2H)

LCMS (m/z): 294/296、RT 0.80 分

【0480】

(iv) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン (160 mg、0.54 mmol) の DMF (5 mL) およびアセトン (3 mL) 中溶液に、周囲温度で炭酸ナトリウム (231 mg、2.17 mmol) およびヨードメ

10

20

30

40

50

タン (0.1 mL、1.63 mmol) を加えた。得られた溶液を18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcおよび水 (1:1、容量/容量) で希釈した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (140 mg、収率50.1%) を得た。

LCMS (m/z): 308/310、RT 0.95 分

【0481】

(v) tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (50 mg、0.16 mmol) のジオキサン (3 mL) 中溶液に、周囲温度で tert-ブチル ((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (69.5 mg、0.32 mmol)、炭酸セシウム (159 mg、0.48 mmol)、キサントホス (18.7 mg、0.032 mmol) および Pd₂(dba)₃ (14.86 mg、0.016 mmol) を加えた。得られた混合物を油浴中110℃に3時間加熱した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、溶液を酢酸エチル (3×15 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をヘプタン中0~20~50~100%酢酸エチルで溶出するISCOにより精製して、tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (20 mg、収率27.9%) を得た。LCMS (m/z): 442、RT 0.99 分

【0482】

(vi) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン

tert-ブチル ((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (20 mg、0.045 mmol) のDCM (2 mL) 中溶液に、周囲温度でTFA (2 mL、26.0 mmol) を加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、濃縮して、溶媒を除去した。得られた残留物をHPLCにより精製して、7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (4.3 mg、収率19.80%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (d, J=9.00 Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.00 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 4H), 2.38 (br. s., 1H), 2.36 (s, 4H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.65 Hz, 3H), 0.99-1.21 (m, 2H), 0.33-0.52 (m, 2H)

LCMS (m/z): 342、RT 0.59 分

【0483】

実施例69

7-((6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0484】

(i) 7-((6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (40 mg、0.13 mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル (57.1 mg、0.26 mmol)、テトラキス (12.00 mg、10.38 μmol)、NaHCO₃ (43.6 mg、0.52 mmol) のジオキサン (2 mL) および水 (2 mL) 中懸濁液を、5分間窒素でバージした。得られた混合物を油浴中100℃で4時

間攪拌した。懸濁液を水で希釈し、酢酸エチル（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をHPLCにより精製して、7-（6-アミノピリジン-3-イル）-1-シクロプロピル-4-メトキシ-8-メチルキノリン-2（1H）-オン（ 6.8 mg 、収率 11.43% ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (dd, $J=2.15, 9.20 \text{ Hz}$, 1H), 7.83-7.97 (m, 2H), 7.07-7.28 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.49 (qd, $J=3.49, 7.14 \text{ Hz}$, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.16-1.33 (m, 2H), 0.51-0.67 (m, 2H)

LCMS (m/z): 322、RT 0.58分

【0485】

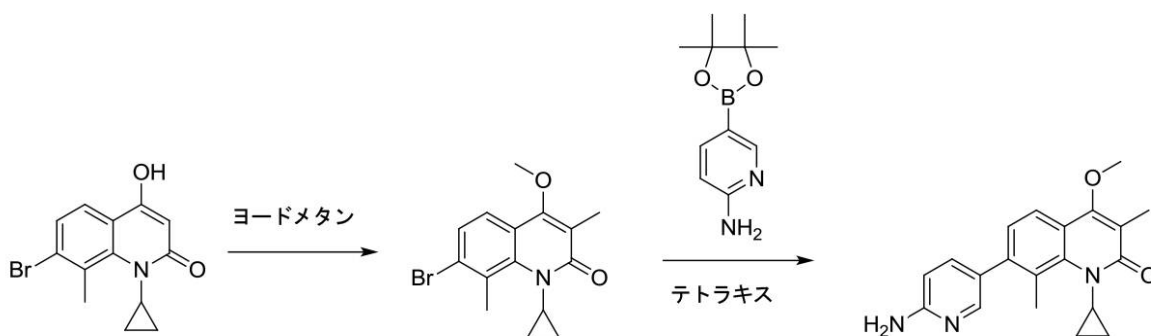
実施例70

7-（6-アミノピリジン-3-イル）-1-シクロプロピル-4-メトキシ-3, 8-ジメチルキノリン-2（1H）-オン

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0486】

【化129】



(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-3, 8-ジメチルキノリン-2（1H）-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2（1H）-オン（ 160 mg 、 0.544 mmol ）のDMF（ 5 mL ）およびアセトン（ 3 mL ）中溶液に、周囲温度で炭酸ナトリウム（ 231 mg 、 2.176 mmol ）およびヨードメタン（ 0.102 mL 、 1.632 mmol ）を加えた。得られた溶液を18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcおよび水（1：1、容量／容量）で希釈した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-3, 8-ジメチルキノリン-2（1H）-オン（ 40 mg 、 0.124 mmol 、収率 22.8% ）を得た。

LCMS (m/z): 322 / 324。

【0487】

(ii) 7-（6-アミノピリジン-3-イル）-1-シクロプロピル-4-メトキシ-3, 8-ジメチルキノリン-2（1H）-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-3, 8-ジメチルキノリン-2（1H）-オン（ 40 mg 、 0.130 mmol ）、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル（ 57.1 mg 、 0.260 mmol ）、テトラキス（ 12 mg 、 $10.38 \mu\text{mol}$ ）、 NaHCO_3 （ 43.6 mg 、 0.519 mmol ）のジオキサン（ 2 mL ）および水（ 2 mL ）中懸濁液を、窒素で5分間バージした。得られた混合物を油浴中 100°C で4時間攪拌した。懸濁液を水で希釈し、酢酸エチル（ $10 \text{ mL} \times 2$ ）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をHPLCにより精製して、7-（6-アミノピリジン-3-イル）-1-シクロプロピル-4-メトキシ-3, 8-ジメチルキノリン-2（1H）-オン（ 2 mg 、 $3.92 \mu\text{mol}$ 、収率 3.02% ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (dd, $J=2.15, 9.19 \text{ Hz}$, 1H)

), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.39 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (qd, J=3.49, 7.14 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.10-1.23 (m, 2H), 0.44-0.58 (m, 2H)

L C M S (m/z) : 336、R T 0.66分

【0488】

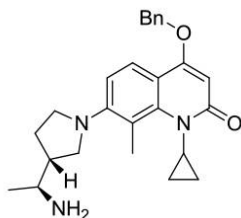
実施例 7 1

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-4-(ベンジルオキシ)-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2(1H)-オン T F A 塩

【0489】

【化130】

10

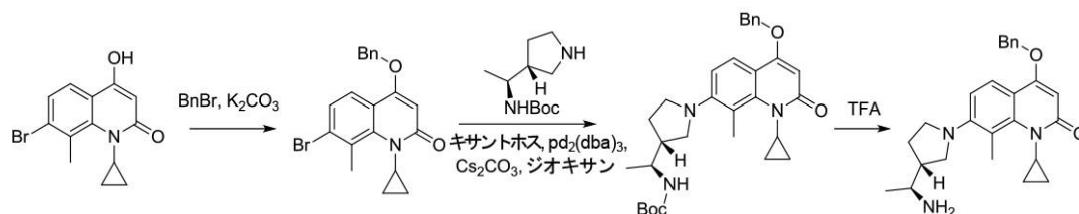


以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0490】

【化131】

20



(i) 4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヒドロキシル-8-メチルキノリン-2(1H)-オン(186mg、0.633mmol)をアセトン(16mL)に溶解し、得られた溶液に K_2CO_3 (656mg、4.75mmol)および臭化ベンジル(0.07mL、0.589mmol)を加えた。混合物を還流下3時間攪拌した。濾過して固体を除去した後、溶媒を真空下で除去し、残留物をFCC(0~60%EtOAc/ヘプタン)により精製して、標題化合物(60mg、収率23.43%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.70 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 3H), 7.34 - 7.45 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.12 - 1.24 (m, 2H), 0.42 - 0.54 (m, 2H)

L C M S (m/z) : 384.1、386.3、R T = 1.16分

【0491】

40

(ii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(4-(ベンジルオキシ)-1-シクロプロピル-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

i (30mg、0.078mmol)のジオキサン(781 μ L)中懸濁液に、周囲温度でtert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(30mg、0.078mmol)、 Cs_2CO_3 (50.9mg、0.156mmol)、キサントホス(11.75mg、0.020mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (7.15mg、7.81 μ mol)を加えた。得られた混合物を5分間窒素でパージし、油浴中110℃で2時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をISCO FCC(0~100%EtOAc/ヘプタン)によ

50

り精製して、標題化合物（23 mg、収率56.9%）を得た。LCMS（m/z）：518.4、RT=1.15分

【0492】

（iii）7-（（R）-3-（（S）-1-アミノエチル）ピロリジン-1-イル）-4-（ベンジルオキシ）-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2（1H）-オンTFA塩

II（22 mg、0.042 mmol）をジオキサン（1 mL）に溶解し、HCl（0.404 mL、4 M、1.615 mmol）で処理した。反応は1.5時間で完結した。溶媒を真空下に除去し、残留物をHPLCにより精製して、標題化合物（5 mg、収率21.91%）を得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.72（d, J=8.83 Hz, 1 H）, 7.46 - 7.50（m, 2 H）, 7.42（t, J=7.41 Hz, 2 H）, 7.37（d, J=7.57 Hz, 1 H）, 6.90（d, J=8.83 Hz, 1 H）, 5.92（s, 1 H）, 5.20（s, 2 H）, 3.63（d, J=7.25 Hz, 1 H）, 3.37 - 3.48（m, 4 H）, 2.47（s, 4 H）, 2.19 - 2.29（m, 1 H）, 1.78 - 1.89（m, 1 H）, 1.42（d, J=6.62 Hz, 3 H）, 1.10 - 1.30（m, 2 H）, 0.45 - 0.62（m, 2 H）.

UPLC__10分__酸性RT=3.003分。

LCMS-（m/z）：418.4、RT=0.74分。

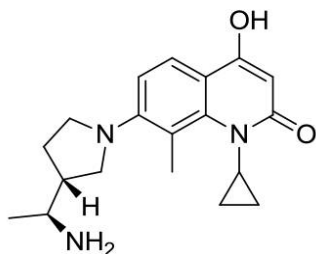
【0493】

実施例72

7-（（R）-3-（（S）-1-アミノエチル）ピロリジン-1-イル）-1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2（1H）-オンTFA塩

【0494】

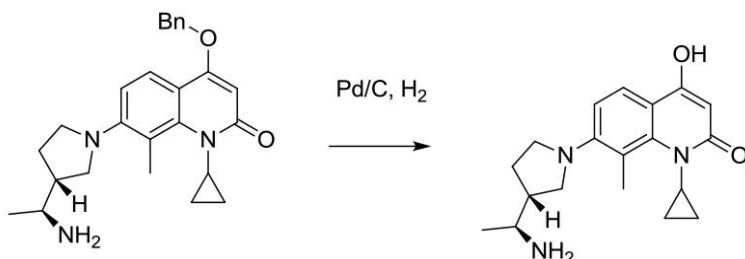
【化132】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0495】

【化133】



粗製の7-（（R）-3-（（S）-1-アミノエチル）ピロリジン-1-イル）-4-（ベンジルオキシ）-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2（1H）-オン（15 mg、0.03 mmol）をMeOH（1.5 mL）に溶解し、Pd/C（13.57 mg、0.013 mmol）を加えた。H₂で空気をバージした後、H₂下で20分間溶液を攪拌した。濾過して固体を除去した後、溶媒を真空下で除去し、残留物をHPLCにより精製して、標題化合物（8 mg、収率41.8%）を得た。

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.71（d, J=8.83 Hz, 1 H）, 6.90（d, J=8.83 Hz, 1 H）, 5.72（s, 1 H）, 3.63（d, J=7.88 Hz, 1 H）, 3.37 - 3.47（m, 6 H）, 2.46（s, 5 H）

), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.42 (d, J=6.62 Hz, 4 H), 1.09 - 1.27 (m, 2 H), 0.45 - 0.62 (m, 2 H).

UPLC_10分_酸性RT=1.594分

LCMS (m/z): 328.3、RT=0.49分

【0496】

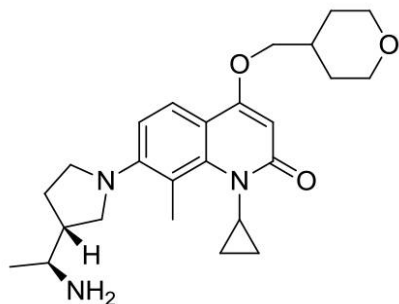
実施例73

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0497】

【化134】

10

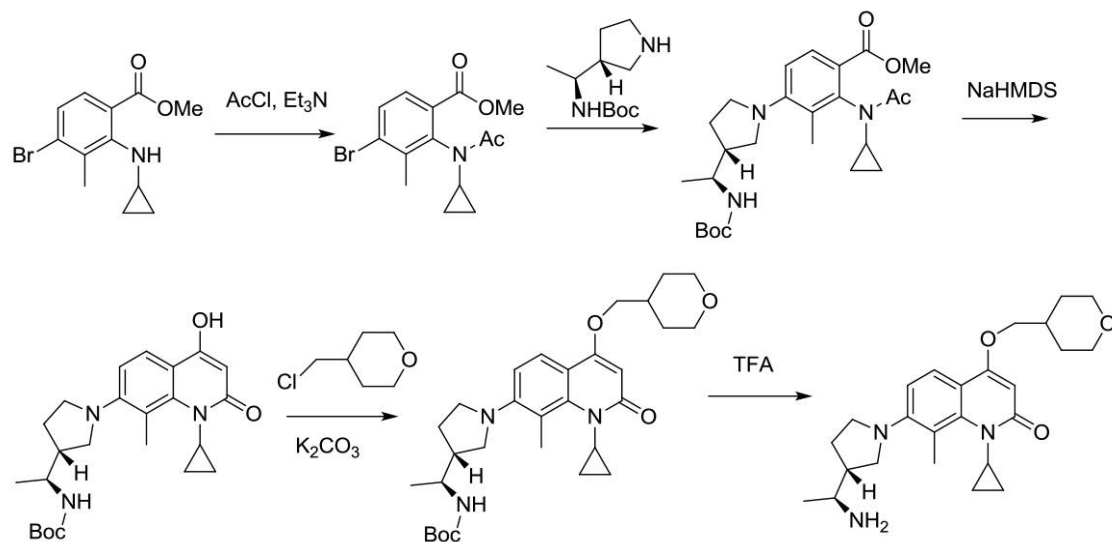


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0498】

【化135】



30

(i) メチル 4-((R)-3-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-3-メチルベンゾエート

40

メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-3-メチルベンゾエート (170 mg、0.521 mmol) のジオキサン (5.2 mL) 中懸濁液に、周囲温度で tert-ブチル ((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート (190 mg、0.886 mmol)、Cs₂CO₃ (340 mg、1.042 mmol)、キサントホス (90 mg、0.156 mmol) および Pd₂(dba)₃ (47.7 mg、0.052 mmol) を加えた。得られた混合物を 5 分間窒素でパージし、油浴中 110 °C で 5 時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過して多少の固体を除去し、濃縮乾固した。残留物を FCC (0~100% EtOAc/ヘプタン) により精製して、標題化合物 (190 mg、収率 71.4%) を得た。

50

LCMS (m/z) : 460. 3、RT = 0. 94 分

【0499】

(i i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

I (171 mg、0. 372 mmol) を THF (6. 6 mL) に溶解した。溶液に NaHMDs (1860 μ L、1. 860 mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮乾固し、EtOAc (40 mL) および水 (1 mL) を加えた。混合物を0℃に冷却し、HCl/ジオキサン (0. 5 mL、4 M、2 mmol) を加えた。沈殿物を集め、EtOAc (20 mL) で洗浄して、粗製の標題化合物 (100 mg、収率59. 7%) を得た。LCMS (m/z) : 428. 3、RT = 0. 88 分

10

【0500】

(i i i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-8-メチル-2-オキソ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

II (10 mg、0. 023 mmol)、4-(プロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (12. 56 mg、0. 070 mmol) および K₂CO₃ (6. 47 mg、0. 047 mmol) の DMA (0. 5 mL) 中混合物を、56℃で7時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈した。固体を濾別し、溶媒を真空下に除去した後、残留物をさらには精製せずに引き続くステップに使用した。

20

LCMS (m/z) : 526. 4、RT = 1. 06 分

【0501】

(i v) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キノリン-2(1H)-オン TFA 塩。

DCM (2 mL) 中の III (10 mg、0. 019 mmol) を、室温で TFA (0. 5 mL、6. 49 mmol) にて10分間処理した。溶媒を真空下に除去し、残留物を HPLC により精製して、標題化合物 (3. 2 mg、収率30. 6%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.43 - 0.62 (m, 2 H), 1.07 - 1.34 (m, 3 H), 1.42 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.54 (qd, J=12.39, 4.30 Hz, 2 H), 1.74 - 1.90 (m, 3 H), 2.11 - 2.30 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 4 H), 3.38 - 3.56 (m, 7 H), 3.57 - 3.68 (m, 1 H), 3.94 - 4.07 (m, 4 H), 5.80 (s, 1 H), 6.90 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.61 Hz, 1 H)

30

UPLC_10分_酸性 RT = 2. 511 分

LCMS (m/z) : 426. 3、RT = 0. 69 分

【0502】

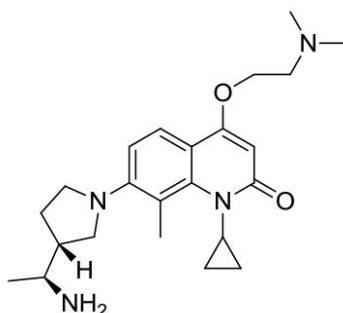
実施例74

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

40

【0503】

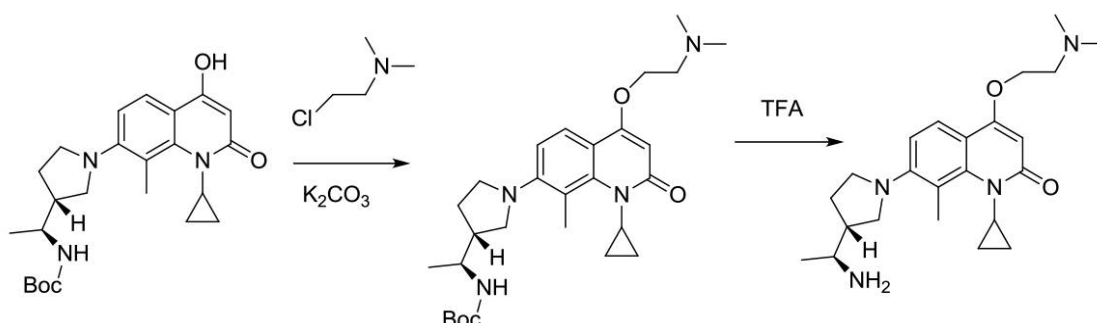
【化 1 3 6】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0 5 0 4】

【化 1 3 7】



(i) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート：

tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(10 mg、0.023 mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン(10.11 mg、0.070 mmol)および K_2CO_3 (6.47 mg、0.047 mmol)をDMA(0.5 mL)中56℃で7時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10 mL)で希釈した。固体を濾別し、溶媒を真空下に除去した後、残留物をさらには精製せずに引き続くステップに使用した。

LCMS(m/z)：499.4、RT=0.76分

【0 5 0 5】

(ii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

CH_2Cl_2 (2 mL)中のI(10 mg、0.020 mmol)を、室温でTFA(0.5 mL、6.49 mmol)にて10分間処理した。溶媒を真空下に除去し、残留物をHPLCにより精製して、標題化合物(2.8 mg、収率27%)を得た。

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.42 - 0.61 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 3 H), 1.42 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H), 1.77 - 1.91 (m, 1 H), 2.24 (ddd, $J=11.74, 7.04, 4.70$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 1 H), 3.03 (s, 6 H), 3.35 - 3.51 (m, 5 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 2 H), 4.46 - 4.51 (m, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H)

LCMS(m/z)：399.4、RT=0.49分

UPLC_10分_酸性RT=1.289分

【0 5 0 6】

実施例 75

7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2

10

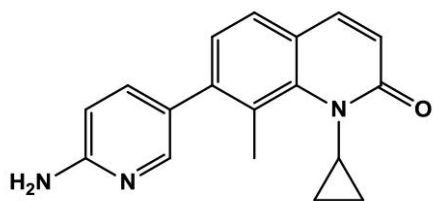
20

30

40

50

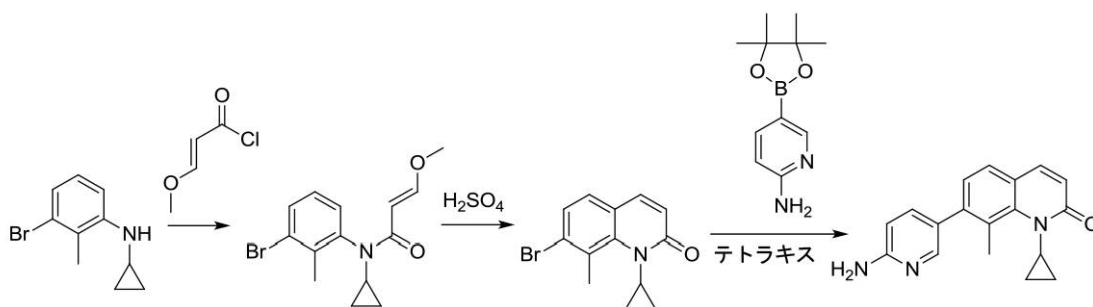
(1H) - オン
 【0507】
 【化138】



10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0508】
 【化139】



20

(i) (E)-N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-3-メトキシアクリルアミド

3-ブロモ-N-シクロプロピル-2-メチルアニリン (130 mg、0.57 mmol) のピリジン (3 mL) 中氷冷溶液に、(E)-3-エトキシアクリロイルクロリド (348 mg、2.59 mmol) を加えた。混合物を 0℃ で 1 時間および周囲温度で 16 時間攪拌した。懸濁液を水で希釈し、酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物を精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z) : 324 / 326、RT 1.01 分。

30

【0509】

(ii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2 (1H) - オン

(E)-N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-3-メトキシアクリルアミド (120 mg、0.37 mmol) のピリジン (0.3 mL) 中溶液を、周囲温度で H₂SO₄ (0.6 mL、11.26 mmol) を仕込んだフラスコに加えた。混合物を同一温度で 80 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた溶液を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中 0 ~ 30 ~ 50 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する ISCO により精製して、7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2 (1H) - オン (28 mg、収率 16.3%) を得た。

40

LCMS (m/z) : 278 / 280、RT 0.86 分

【0510】

(iii) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2 (1H) - オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2 (1H) - オン (28 mg、0.10 mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル (44.3 mg、0.20 mmol)、テトラキス (5.82 mg、5.03 μmol)、NaHCO₃ (33.8 mg、0.40 mmol) のジオキサン (2 mL) および水 (2 mL) 中懸濁液を、5 分間窒素でパージした。得られた混合物を油浴中 100℃ で 3 時間攪拌した。懸濁液

50

を水で希釈し、酢酸エチル（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をHPLCにより精製して、7-（6-アミノピリジン-3-イル）-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2（1H）-オン（11 mg、収率25.6%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.07 (dd, $J=2.15, 9.19 \text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=1.56 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=9.39 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.83 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.83 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=9.39 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=9.39 \text{ Hz}$, 1H), 3.50-3.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.23-1.36 (m, 2H), 0.55-0.70 (m, 2H)

LCMS (m/z): 292、RT 0.51分

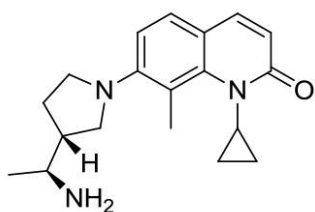
【0511】

実施例76

7-（（R）-3-（（S）-1-アミノエチル）ピロリジン-1-イル）-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2（1H）-オントリフルオロ酢酸塩

【0512】

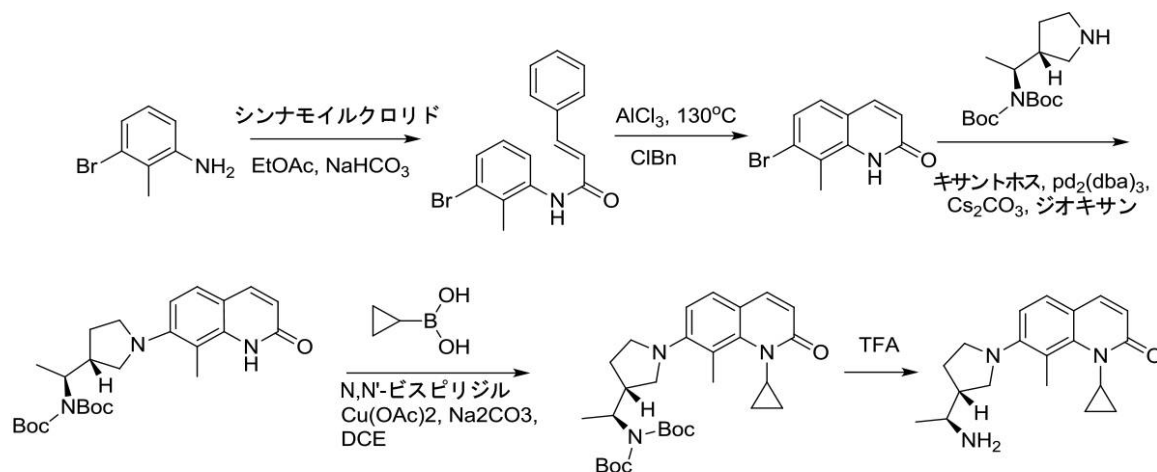
【化140】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0513】

【化141】



(i) N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）シナムアミド

3-ブロモ-2-メチルアニリン（7.55 g、40.6 mmol）をEtOAc（30 mL）に室温で溶解し、 NaHCO_3 （34.1 g、406 mmol）を水（60 mL）と共に加えた。激しく攪拌しながら、EtOAc（30 mL）中のシナムイルクロリド（7.12 g、40.6 mmol）をゆっくり加えた。反応は1時間で完結した。ほとんどの溶媒を真空により除去した。濾過して固体を得、これを水中5% MeOH（40 mL）に懸濁した。濾過し、白色固体生成物を集め、これを水中MeOHで洗浄し、16時間真空乾固した（20 g、収率156%）。粗生成物をさらには精製せずに次の反応に使用した。LCMS (m/z): 316.1、318.2、RT 0.99分

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 7.78 (d, $J=15.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=3.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 6.57 (d, $J=15.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H)

【0514】

(i i) 7-ブromo-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン

I (10 g、31.6 mmol) を室温でクロロベンゼン (40 mL) に懸濁した。A1Cl₃ (16.87 g、127 mmol) を加えた。激しく攪拌しながら、温度を熱プレート上で130℃に上げた。30分で暗茶褐色溶液になった。さらに30分加熱した後、出発物は消費され、標的生成物が観測された。混合物を氷水300 gにゆっくり加えた。濾過して固体を得、これを水、ACN/水の混合物で洗浄し、終夜乾燥して、純粋な白色固体生成物を得た (3 g、収率40%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 11.0 (s, 1 H) 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 6.53 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.3 (s, 3H). ¹³C (376 MHz, d₆-DMSO) ppm 162.8, 141, 138.5, 127.6, 126.0, 122.3, 119, 17.3

LCMS (m/z): 238.0、240.1 RT 0.71分

【0515】

(i i i) 7-((R)-3-((S)-1-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroキノリン

i i (150 mg、0.630 mmol) のジオキサン (6300 μl) 中懸濁液に、周囲温度で i i (150 mg、0.630 mmol)、Cs₂CO₃ (308 mg、0.945 mmol)、キサントホス (219 mg、0.378 mmol) および Pd₂(dba)₃ (133 mg、0.145 mmol) を加えた。得られた混合物を5分間窒素でバージし、油浴中110℃で2時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をヘプタン中0~100%酢酸エチル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、vをvと生成物のモノ-Boc保護化体との混合物として得た (230 mg、収率31%)。

LCMS (m/z): 472.2、RT 1.13分

【0516】

(i v) 7-((R)-3-((S)-1-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroキノリン

i i i (270 mg、0.727 mmol) のDCE (14 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (250 mg、2.9 mmol)、Cu(OAc)₂ (528 mg、2.9 mmol)、2,2'-ビピリジン (454 mg、2.91 mmol) および Cs₂CO₃ (947 mg、2.91 mmol) を加えた。混合物を10分間攪拌し、80~90℃で2時間加熱した。他のバッチとしてシクロプロピルボロン酸 (250 mg、2.9 mmol) を加えた。反応物を室温に冷却し、終夜攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、続いて水性後処理した。FCCにより精製して、標題化合物 (140 mg、収率23.4%) を出発物と生成物との混合物として得た。

LCMS (m/z): 412.3、RT 0.98分

【0517】

(v) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-methylキノリン-2 (1H) -オンTFA塩

i vにDCM (1 mL) を、続いてTFA (1 mL) を加えた。5分後、溶媒を除去し、残留物をHPLCにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.68 (d, J=9.39 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.51 (tt, J=7.04, 3.72 Hz, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 3 H), 3.34 (br. s., 2 H), 2.50 - 2.53 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 1.42 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.14 - 1.35 (m, 3 H), 0.43 - 0.67 (m, 2 H)

LCMS (m/z): 312.3、RT=0.53

UPLC_10分_酸性RT=1.78分

10

20

30

40

50

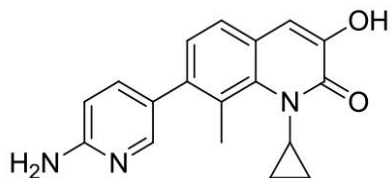
【0518】

実施例 77

7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

【0519】

【化142】

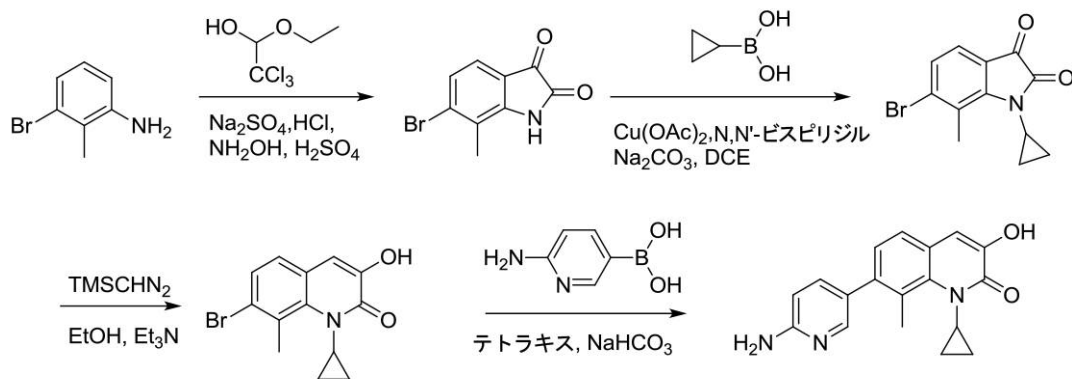


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0520】

【化143】



20

(i) 6-ブロモ-7-メチルインドリン-2,3-ジオン

クロラルアルコレート (3.85 g、16.93 mmol) および Na_2SO_4 (25.2 g、177 mmol) を水 (91 mL) に溶解した。3-ブロモ-2-メチルアニリン (3 g、16.12 mmol) を溶液に加え、続いて濃 HCl 水溶液 (1.47 mL、48.4 mmol) および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3.36 g、48.4 mmol) を加えた。混合物を15分間還流し、室温でさらに1時間攪拌を続けた。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾固した。LCMS (m/z) : 257.0、259.0、RT = 0.70 分。この沈殿物を濃 H_2SO_4 (9.45 mL、177 mmol) に溶解し、溶液を80℃で15分間加熱した。室温に冷却した後、混合物を氷水混合物中に注ぎ入れ、沈殿物を集め、水で洗浄し、真空乾固して、標題化合物 (3.25 g、収率81%) を得た。LCMS (m/z) : 240.2、242.0、RT = 0.71 分。

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 1 H), 2.31 (s, 1 H).

40

【0521】

(ii) 6-ブロモ-1-シクロプロピル-7-メチルインドリン-2,3-ジオン

i (2 g、8.33 mmol) の DCE (83 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (0.72 g、8.33 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.513 g、8.33 mmol)、2,2'-ビピリジン (1.301 g、8.33 mmol) および Cs_2CO_3 (5.43 g、16.66 mmol) を加えた。混合物を10分間攪拌し、80~90℃で2時間加熱した。さらにシクロプロピルボロン酸 (0.72 g、8.33 mmol) を加えた。反応物を室温に冷却し、終夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、続いて水性後処理をした。FCCにより精製して、ii (600 mg、1.178 mmol、収率14.14%) を生成物とリガンドとの混合物 (モル比 = 1 : 1.6) として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (d, $J=4.30$ Hz, 3 H), 8.30 (d, $J=7.83$ Hz, 3 H), 7.94 (td, $J=7.73$, 1.76 Hz, 3 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 7.37 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 3.05 (tt, $J=6.95$, 3.62 Hz, 1 H), 2.98 (dt, $J=6.95$, 3.37 Hz, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.74 (s, 1 H), 1.07 - 1.19 (m, 3 H), 0.95 - 1.03 (m, 2 H), 0.87 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H)

L C M S (m/z) : 280.0、282.0、R T = 0.88分

【0522】

(iii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

I I (243 mg、0.477 mmol)、T M S C H N₂ / ヘキサン (0.21 mL、0.42 mmol) および T E A (0.067 mL、0.477 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、N₂ 下に置いた。反応物を15時間攪拌した。溶媒を除去した。残留物を E t O A c (20 mL) に溶解し、1 N H C l (3 × 2 mL) で、続いてブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水した。有機相を濃縮して、粗製の標題化合物を得た。L C M S (m/z) : 294.0、296.0、R T = 0.89分

10

【0523】

(iv) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン T F A 塩

i i i (68 mg、0.231 mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル (102 mg、0.462 mmol)、テトラキス (26.7 mg、0.023 mmol) および N a H C O₃ (58.3 mg、0.694 mmol) のジオキサン (1 mL) および水 (1 mL) 中懸濁液を、窒素で5分間パージした。得られた混合物を油浴中110℃で1時間攪拌した。懸濁液を飽和 N H₄ C l 水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機相を乾燥し、濃縮した。得られた残留物を H P L C により精製して、標題化合物 (19 mg、収率18.14%) を得た。

20

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.07 (dd, $J=9.14$, 1.89 Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=1.89$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=16.71$, 8.51 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.28 - 1.36 (m, 2 H), 0.62 - 0.69 (m, 2 H)

L C M S (m/z) : 308.2、R T = 0.51分

30

U P L C _ 10分 _ 酸性 R T = 1.489分

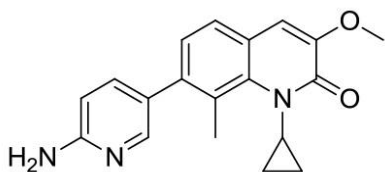
【0524】

実施例 78

7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン T F A 塩

【0525】

【化144】

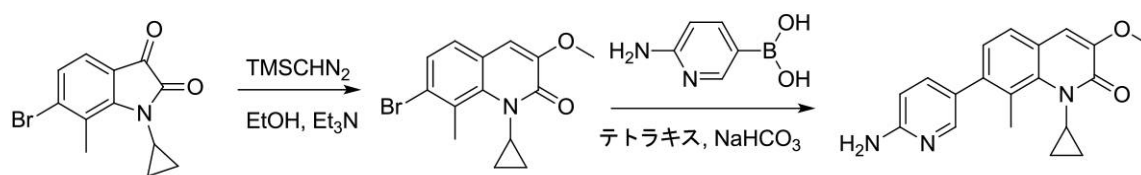


40

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0526】

【化 1 4 5】



(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン

6-ブロモ-1-シクロプロピル-7-メチルインドリン-2, 3-ジオン (100 mg、0.357 mmol)、TMSCHN₂/ヘキサン (178 μl、0.357 mmol) および TEA (100 μl、0.714 mmol) をエタノール (3570 μl) に溶解し、N₂ 下に置いた。6時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を DCM (30 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮して残留物 i を得、これをさらには精製せずに引き続くステップに使用した。

LCMS (m/z) : 308.0、310.0、RT = 0.88 分

【0527】

(ii) 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン TFA 塩

i (80 mg、0.260 mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸エステル (86 mg、0.389 mmol)、テトラキス (15.00 mg、0.013 mmol)、NaHCO₃ (65.4 mg、0.779 mmol) のジオキサン (1.5 mL) および水 (1.5 mL) 中懸濁液を、窒素で5分間バージした。得られた混合物を油浴中 110 °C で1時間撹拌した。懸濁液を水で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機相を乾燥し、濃縮した。得られた残留物を HPLC により精製して、標題化合物 (32 mg、収率 27.7%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.08 (dd, J=9.14, 2.21 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=1.89 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.28 - 1.35 (m, 2 H), 0.64 (dd, J=2.52, 1.26 Hz, 2 H)

LCMS (m/z) : 322.3、RT = 0.49 分

UPLC_10分_酸性 RT = 1.569 分

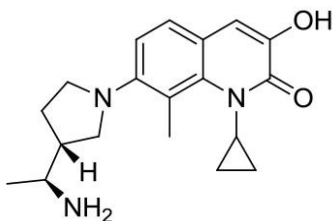
【0528】

実施例 79

7-((R) -3-((S) -1-アミノエチル) ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン TFA 塩

【0529】

【化 1 4 6】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0530】

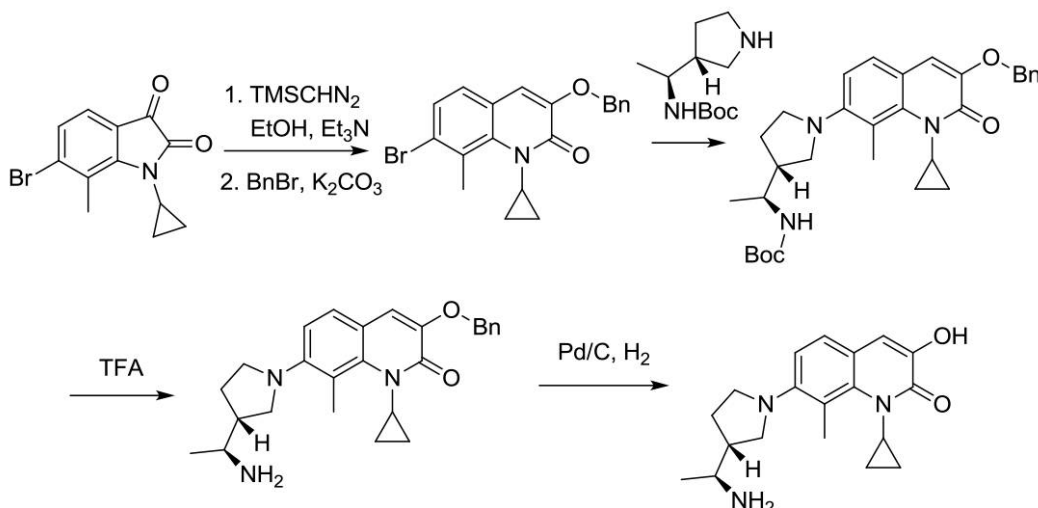
10

20

30

40

【化 1 4 7】



10

(i) 3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

6-ブロモ-1-シクロプロピル-7-メチルインドリン-2,3-ジオン(300 mg、0.589 mmol)、TMSCHN₂/ヘキサン(0.295 mL、0.589 mmol)およびTEA(0.164 mL、1.178 mmol)をエタノール(2 mL)に溶解し、N₂下に置いた。反応物を15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2時間真空乾固した。残留物をアセトン(3 mL)に溶解し、得られた溶液にK₂CO₃(407 mg、2.95 mmol)および臭化ベンジル(0.07 mL、0.589 mmol)を加えた。得られた混合物を還流下に30分間攪拌した。濾過して固体を除去した後、溶媒を真空下に乾燥除去した。残留物をEtOAc(30 mL)に溶解し、1N HCl(3 mL×3)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をFCC(0~30% EtOAc/ヘプタン)により精製して、標題化合物(90 mg、収率39.8%)を得た。

20

LCMS(m/z): 384.2、386.1、RT=1.10分

【0531】

30

(ii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(3-(ベンジルオキシ)-1-シクロプロピル-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

i(90 mg、0.234 mmol)のジオキサン(3444 μL)中懸濁液に、周囲温度でtert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(90 mg、0.234 mmol)、Cs₂CO₃(114 mg、0.351 mmol)、キサントホス(81 mg、0.141 mmol)およびPd₂(dba)₃(49.3 mg、0.054 mmol)を加えた。得られた混合物を5分間窒素でパージし、油浴中110℃で2時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をFCC(0~40% EtOAc/ヘプタン)により精製して、標題化合物(85 mg、収率59.6%)を得た。

40

LCMS(m/z): 518.4、RT=1.01分

【0532】

(iii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

IIをエタノール(4 mL)に溶解し、Pd/C(34.9 mg、0.033 mmol)を加えた。N₂でパージした後、混合物をH₂下90分間攪拌した。濾過して固体を除去した後、溶媒を真空下に除去し、残留物にDCM(1 mL)を、続いてTFA(1 mL)を加えた。10分後、溶媒を真空下で除去し、残留物をHPLCにより精製して、標題化合物を得た。

50

^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.23 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 2 H), 3.56 - 3.62 (m, 1 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 3 H), 3.29 (d, $J=3.31$, 1.73 Hz, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.50 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 1.85 (dd, $J=12.14$, 8.99 Hz, 1 H), 1.43 (d, $J=6.62$ Hz, 3 H), 1.18 - 1.34 (m, 2 H), 0.47 - 0.65 (m, 2 H)

LCMS (m/z): 328. 2、RT=0. 50分

UPLC_10分_酸性RT=1. 474分

【0533】

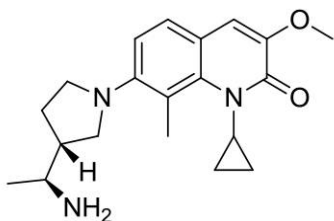
実施例80

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロ
プロピル-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

10

【0534】

【化148】

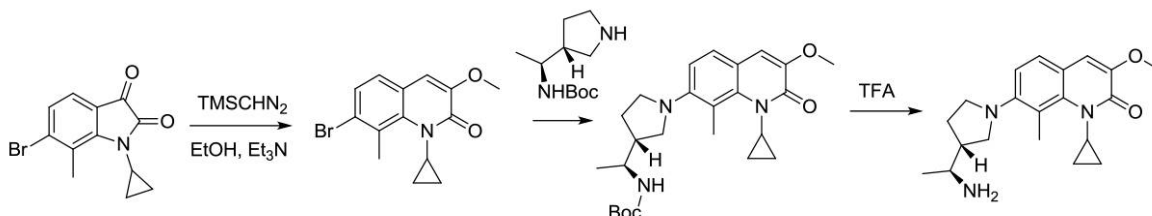


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0535】

【化149】



30

(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-3-メトキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

6-ブロモ-1-シクロプロピル-7-メチルインドリン-2, 3-ジオン(300mg、0. 589mmol)、TMSCHN₂/ヘキサン(0. 295mL、0. 589mmol)およびTEA(0. 164mL、1. 178mmol)をエタノール(2mL)に溶解し、N₂下に置いた。反応物を室温で15時間攪拌した。溶媒を真空下に除去した。残留物をEtOAc(30mL)に溶解し、1N HCl(3mL×3)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をFCC(0~30% EtOAc/ヘプタン)により精製して、標題化合物(58mg、収率32%)を得た。

LCMS (m/z): 308. 1、310. 0、RT=0. 88分

40

【0536】

(ii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-3-メトキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

i(56mg、0. 182mmol)のジオキサン(2672μL)中懸濁液に、周囲温度でtert-ブチル((S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート(56mg、0. 182mmol)、Cs₂CO₃(89mg、0. 273mmol)、キサントホス(63. 1mg、0. 109mmol)およびPd₂(dba)₃(38. 3mg、0. 042mmol)を加えた。得られた混合物を5分間窒素でパージし、油浴中110℃で2時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥

50

し、濃縮した。残留物を F c c (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘプタン) により精製して、標題化合物 i i (7 6 m g 、 収率 9 0 %) を得た。

L C M S (m / z) : 4 4 2 . 4 、 R T = 0 . 8 2 分

【 0 5 3 7 】

(i i i) 7 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 3 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン T F A 塩

化合物 i i を D C M (1 m L) に溶解し、続いて T F A (1 m L) を加えた。10 分後、溶媒を真空下に除去した。残留物を H P L C により精製して、標題化合物 (4 7 m g 、 収率 5 8 . 8 %) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.32 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.95 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 3 H), 3.31 (br. s., 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.50 (br. s., 1 H), 2.21 - 2.30 (m, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.44 (d, J=6.62 Hz, 3 H), 1.18 - 1.33 (m, 2 H), 0.46 - 0.63 (m, 2 H)

L C M S (m / z) : 3 4 2 . 3 、 R T = 0 . 5 0 分

U P L C _ 1 0 分 _ 酸性 R T = 1 . 5 8 6 分

【 0 5 3 8 】

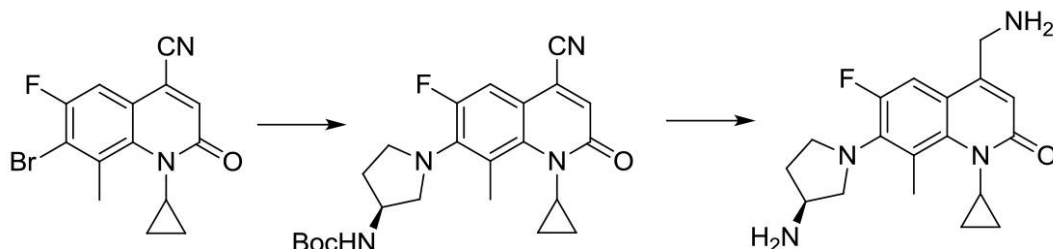
実施例 8 1

(S) - 4 - (アミノメチル) - 7 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン T F A 塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 5 3 9 】

【 化 1 5 0 】



(i) (S) - t e r t - ブチル (1 - (4 - シアノ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバメート

(S) - t e r t - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバメートを (R) - t e r t - ブチル (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメートの代わりに使用した以外は、実施例 3 1 と同様の手順を用いて、標題化合物を作製した。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 7.34 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 3.81 - 3.73 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 0.88 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H);

C₂₃H₂₈FN₄O₃ [M + H] ⁺ としての L C / M S 計算値 4 2 7 . 5 、 実測値 4 2 7 . 1 。

【 0 5 4 0 】

アミノ化反応における代替条件を用いることができ、これはある種のアミンにおいて収率を向上させる、例えば：

1) B I N A P 、 C s₂ C O₃ 、 トルエン、 1 0 0 ° C

2) R u P h o s P d G 1 、 D a v e P h o s 、 K₃ P O₄ 、 9 0 ° C

3) R u P h o s P d G 3 、 R u p h o s 、 C s₂ C O₃ 、 トルエンまたはジオキサン、 8 5 ~ 9 0 ° C

10

20

30

40

50

【0541】

(ii) (S)-4-(アミノメチル)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

(S)-tert-ブチル(1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(54.7mg、0.128mmol)のEtOH中2M NH₃(容量:3mL)中混合物を、Pd/C(10%乾燥重量、50%水)(41.2mg、0.038mmol)で処理し、水素で5分間スパージした。反応物をH₂(気体)の雰囲気下1.5時間置いた。反応物をセライト上で濾過し、減圧下に濃縮し、ジクロロメタン(1mL)で希釈し、TFA(1mL)で処理した。1時間後、反応物を減圧下に濃縮し、逆相HPLCにより精製した(収率13%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (bs, 2H), 8.11 (bs, 2H), 7.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.33 (m, 2H);

C₁₈H₂₄FN₄O [M+H]⁺としてのLC/MS計算値331.4、実測値331.1。

【0542】

実施例81にて記載した手順を用い、以下の化合物をTFA塩として調製した(他に示さない限り)：

【0543】

10

20

【表 1 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	LCMS t _R (分)	LCMS [M+H] ⁺
81.2		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.78	346.2
81.3		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(3-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	0.81	345.2
81.4		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(2H)-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.24	371.2
81.5		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-7-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン (遊離塩基として調製)	1.87	358.2
81.6		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	2.25	316.2
81.7		7-((3R,4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.73	349.1

10

20

30

40

【 0 5 4 4 】

【表 1 - 2】

81.8		7-((3R,4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.89	349.1
81.9		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	0.31 (2分 LC/MS)	331.1
81.10		(R)-4-(アミノメチル)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.18	331.2
81.11		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	0.82	345.3
81.12		(S)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	1.42	345.1
81.13		4-(アミノメチル)-7-(3-(3-アミノメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.74	360.9
81.14		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロ-3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.00	377.0

【 0 5 4 5 】

【表 1 - 3】

81.15		(R)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	2.13	374.0
81.16		4-(アミノメチル)-7-((3R,4S)-3,4-ビス(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.56	404.2
81.17		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-7-((3S,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.84	348.1
81.18		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-モルホリノキノリン-2(1H)-オン	1.80	332.1
81.19		7-(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.09	345.1
81.20		7-((3S,4R)-3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.71	361.1
81.21		(S)-7-(7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.24	357.2

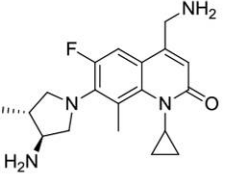
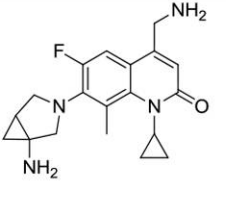
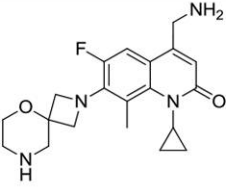
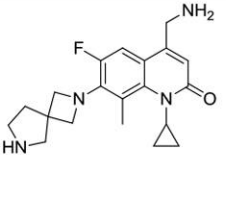
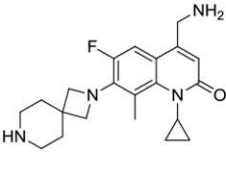
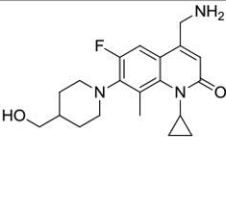
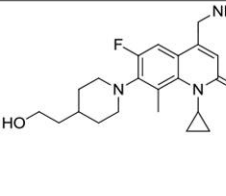
10

20

30

40

【表 1 - 4】

81.22		7-((3S,4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.16	345.2
81.23		7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.02	343.1
81.24		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン	1.01	373.2
81.25		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン	1.11	357.2
81.26		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン	1.00	371.2
81.27		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.94	360.2
81.28		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	2.22	374.2

10

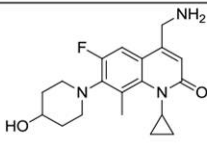
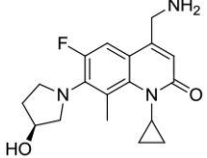
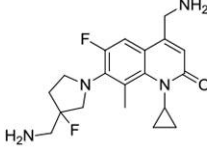
20

30

40

【 0 5 4 7 】

【表 1 - 5】

81.29		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.57	346.2
81.32		(S)-4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.95	332.1
81.33		4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン	0.64	363.1

10

前記表中の化合物は、流速 1.2 mL/分にて Waters ACQUITY UPLC システム上での高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により特性評価した；カラム Phenomenex からの Kinetex-C18、2.6 μm、2.1 × 50 mm、カラム温度：50 °C；勾配：9.29 分間かけて 0.1 % TFA を含む水中 2 ~ 88 % MeCN (他に示さない限り)；220 nm での紫外線 (UV) 吸収により化合物を検出した。

20

【0548】

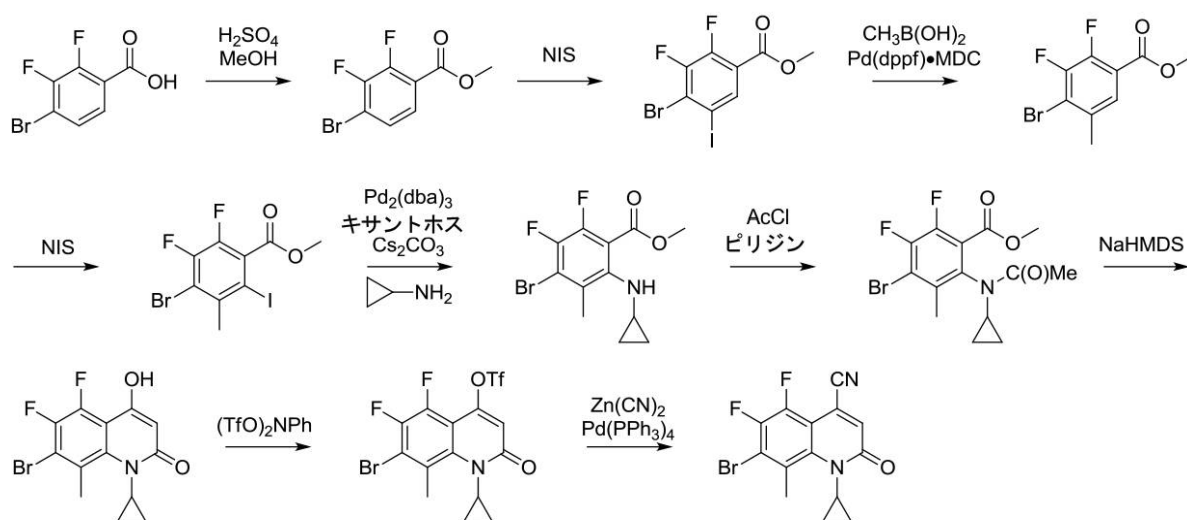
中間体 82：7-ブromo-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0549】

【化 151】

30



40

(i) メチル 4-ブromo-2,3-ジフルオロベンゾエート

濃 H_2SO_4 (110 mL) を、窒素下添加漏斗を用いて 0 °C で 4-ブromo-2,3-ジフルオロ安息香酸 (110 g) のメタノール (550 mL) 中溶液に滴下添加した。反応混合物を還流温度で終夜攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、白

50

色固体を所望の生成物（115 g、収率98%）として得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 - 7.63 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

【0550】

(ii) メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-5-ヨードベンゾエート

メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンゾエート（115 g、458.16 mmol、1.0当量）を窒素下ジクロロメタン（460 mL）に溶解した。反応混合物を0℃に冷却し、濃 H_2SO_4 （460 mL）を0℃で滴下添加した。NIS（155 g、687.25 mmol、1.5当量）を0℃で少しずつ加え、反応混合物を室温で2～3時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物（167 g、収率97%）を白色固体として得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 4.3 Hz, 3H).

【0551】

(iii) メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-5-メチルベンゾエート

メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-5-ヨードベンゾエート（60 g、159.15 mmol、1.0当量）、メチルボロン酸（19.05 g、318.3 mmol、2.0当量）、 K_3PO_4 （67.47 g、318.3 mmol、2.0当量）を、密封管中室温でTHF（600 mL）中に加え、反応混合物を5分間脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{MDC}$ 錯体（3.9 g、4.775 mmol、0.03当量）を加え、反応混合物を90～95℃で終夜攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を100～200メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～1% DCM／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（22.0 g、収率52%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

【0552】

(iv) メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-6-ヨード-5-メチルベンゾエート

メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-5-メチルベンゾエート（44.0 g、166.04 mmol、1.0当量）を窒素下ジクロロメタン（166 mL）に溶解した。反応混合物を0℃に冷却し、濃 H_2SO_4 （166 mL）を0℃で滴下添加した。NIS（149.4 g、664.15 mmol、4.0当量）を0℃で少しずつ加え、反応混合物を室温で2～3時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を60～120メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～12% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（52 g、収率80%）を得た。

【0553】

(v) メチル4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート

メチル4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-6-ヨード-5-メチルベンゾエート（5.73 g、14.66 mmol）を1, 4-ジオキサン（容量：117 mL）に溶解し、窒素で10分間スパーズすることにより脱気した。 Pd_2dba_3 （0.671 g、0.733 mmol）、キサントホス（1.272 g、2.199 mmol）および炭酸セシウム（7.16 g、21.99 mmol）を加えた。フラスコに還流冷却器を装着し、冷却器のトップを、真空ライン（ハウス真空）および窒素風船を繋いだPTFE製3方ストップコックに装着した。全装置を排気し、窒素で3回再充填した。シクロプロピルアミン（2.1 mL、29.3 mmol）を加え、混合物を窒素下80℃に15時間加熱した。室

10

20

30

40

50

温に冷却した時点で、混合物を水（400 mL）で希釈し、EtOAc（1×150 mL および 2×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（150 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー（ISCOコンビフラッシュ、0～15% EtOAc／ヘプタン、120 g カートリッジ）にかけて、標題化合物（3.51 g、10.96 mmol、収率 74.8%）を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.92 (s, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.47 - 0.41 (m, 2H)

LCMS: t_R = 0.96 分、m/z = 320 / 322 [M+H]⁺

【0554】

10

(vi) メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5, 6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート

メチル 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート（32 g、100.0 mmol、1.0 当量）をトルエン（180 mL）に溶解した。塩化アセチル（11.77 g、150.0 mmol、1.5 当量）を加え、反応混合物を 100℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、NaHCO₃ 溶液で中和し、EtOAc で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 100～200 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40～45% EtOAc／ヘキサン）により精製して、標題化合物（29 g、収率 80%）を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.91 (s, 1.3H, OCH₃ 回転異性体), 3.88 (s, 1.6H, OCH₃ 回転異性体), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.36 (s, 1.7H, CH₃ 回転異性体), 2.28 (d, J = 1.2 Hz, 1.4H, CH₃ 回転異性体), 2.23 (d, J = 1.1 Hz, 1.6H, CH₃ 回転異性体), 1.82 (s, 1.4H, CH₃ 回転異性体), 0.92 - 0.64 (m, 3H), 0.53 - 0.44 (m, 0.5H, CH 回転異性体), 0.37 - 0.29 (m, 0.5H, CH 回転異性体)

LCMS: t_R = 0.79 分、m/z = 362 / 364 [M+H]⁺

【0555】

(vii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン

NaHMDs (THF 中 1 M、19.05 mL、19.05 mmol) を、-78℃でメチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5, 6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート（2.3 g、6.35 mmol）の THF（容量：63.5 mL）中混合物にゆっくりした流れとして加えた。混合物は素早く暗黄色に変色し、-78℃で 30 分撹拌した。水（約 60 mL）を加え、反応フラスコをドライアイス／アセトン浴から除去した。さらに水（200 mL）を少量の飽和ブラインと共に加えた。水性混合物を EtOAc（50 mL）で洗浄した。水層（所望の生成物を含有する）を 2 M HCl（20 mL）で酸性化し、7:3 CHCl₃ / i-PrOH（3×100 mL）で抽出した。後者の有機抽出物を合わせ、減圧下に濃縮した。粗製の固体物質を Et₂O に懸濁し、ヘプタンで希釈し、濾過し、ヘプタンで洗浄して、標題化合物（1.86 g、5.63 mmol、収率 89%）をクリーム色粉体として得た。

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.09 -

【0556】

(viii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド（3.34 g、9.34 mmol）を、0℃で 7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン（2.57 g、7.78 mmol）およびトリエチルアミン（3.26 mL、23.35 mmol）の DMF（60 mL）中混合物に DMF（18 mL + 3 mL 濯ぎ）中

50

溶液として滴下添加した。得られた透明淡黄色混合物を3時間攪拌し、これまでに温度は約5℃に上昇し、色は暗色になった。LCMSは、出発物が完全に消費されていることを示した。混合物を水(300mL)およびブラインで希釈し、EtOAcで3回抽出した(3×100mL)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(ISCOコンビフラッシュ、0~100%EtOAc/ヘプタン、120gカートリッジ)にかけて、標題化合物(3.07g、6.64mmol、収率85%)をオレンジ色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.64 (s, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.74 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 0.63 - 0.49 (m, 2H)

LCMS: t_R = 0.98分、m/z = 462 / 464 [M+H]⁺

10

【0557】

(ix) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.07g、6.64mmol)のDMF(容量: 66.4mL)中溶液を、200mLの回収フラスコ中テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.768g、0.664mmol)で、続いてシアン化亜鉛(0.406g、3.45mmol)で処理した。フラスコに還流冷却器および窒素の風船を装着し、次いで混合物を80℃に16時間加熱すると、色は暗緑-茶褐色になった。室温に冷却した後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(300mL)および水(50mL)で希釈し、EtOAc(100mL)で3回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液、水およびブライン(各100mL)で連続的に洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、緑がかった固体を得た。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(ISCOコンビフラッシュ、0~100%EtOAc/ヘプタン、80gカートリッジ)により、標題化合物(1.83g、5.40mmol、収率81%)を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.11 (s, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.74 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H)

LCMS: t_R = 0.81分、m/z = 339 / 341 [M+H]⁺

実施例 83

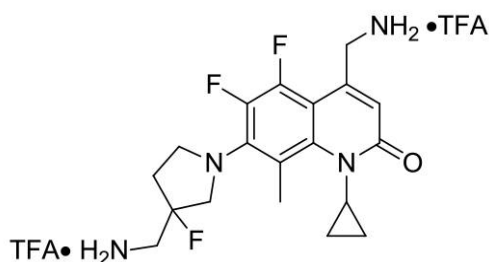
30

【0558】

4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0559】

【化152】

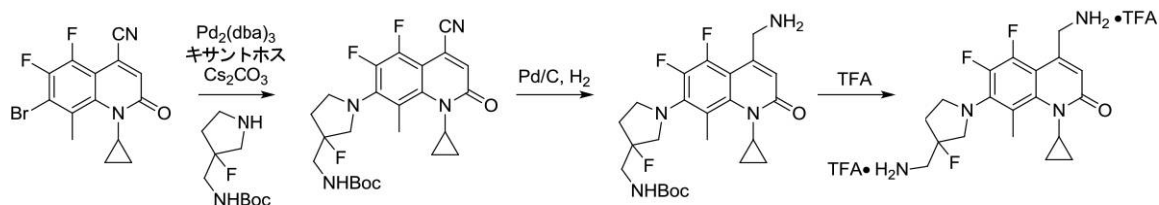


40

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0560】

【化 1 5 3】



(i) tert-ブチル((1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

10

5 mLのマイクロ波バイアルに、7-ブロモ-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル(75 mg、0.221 mmol)、tert-ブチル((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(113 mg、0.442 mmol)、キサントホス(38.4 mg、0.066 mmol)、Pd₂(dba)₃(20.25 mg、0.022 mmol)および炭酸セシウム(216 mg、0.663 mmol)を仕込んだ。バイアルを密封し、排気し、窒素で再充填した。トルエン(容量: 2.2 mL、窒素でスパージすることにより予め脱気した)を加え、混合物を100℃に15.5時間加熱した。粗製の反応混合物を水で希釈し、次いでEtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、茶褐色油状物を得た。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(ISCOコンビフラッシュ、0~100% EtOAc/ヘプタン、4 gカートリッジ)にかけて、標題化合物(68 mg、0.143 mmol、収率64.5%)を黄-茶褐色泡状物として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.92 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.34 - 2.06 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.61 - 0.47 (m, 2H)

LCMS: t_R = 1.04分、m/z = 477.3 [M+H]⁺

【0561】

アミノ化反応における代替条件を用いることができ、これはある種のアミンにおいて収率を向上させる、例えば:

30

4) RuPhos Pd G3、RuPhos、Cs₂CO₃、トルエン、90℃

5) XPhos Pd G3、RuPhos、Cs₂CO₃、ジオキサン、85℃

【0562】

(ii) tert-ブチル((1-(4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

tert-ブチル((1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(68 mg、0.143 mmol)のMeOH中2 M NH₃(容量: 5.7 mL)中混合物を、Pd/C(10%乾燥重量、50%水、91 mg、0.043 mmol)で処理し、水素で5分間スパージし、次いで水素の風船下30分間攪拌した。混合物を窒素で数分間スパージし、次いで1 μmのシリンジフィルターに通し、減圧下に濃縮して、標題化合物(56 mg、0.117 mmol、収率82%)を黄色フィルムとして得た。粗製物をさらには精製せずに直ちに使用した。

40

LCMS: t_R = 0.74分、m/z = 481.3 [M+H]⁺

【0563】

(iii) 4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

50

tert-ブチル（（1-（4-（アミノメチル）-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル）-3-フルオロピロリジン-3-イル）メチル）カルバメート（56 mg、0.117 mmol）のDCM（容量：1.2 mL）およびTFA（容量：1.2 mL）中混合物を、室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物をDCM-トルエン、次いでMeOH-トルエンから濃縮した。最後に、暗黄色油状残留物をDMSO（2.5 mL）に溶解し、0.45 μmのシリンジフィルターに通し、分取RP-HPLC（MeCN-H₂O-TFA）により精製して、標題化合物（17.3 mg、0.027 mmol、収率23.42%）を黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 3H), 8.27 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 5H, H₂Oピークにより不明確), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 1H), 0.33 - 0.25 (m, 1H).

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 6.50 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 21.7, 11.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.22 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 0.56 - 0.38 (m, 2H).

LCMS: t_R = 1.05分、m/z = 381.2 [M+H]⁺（10分操作）

【0564】

実施例83にて記載した手順を用い、以下の化合物をTFA塩として調製した：

【0565】

10

20

【表 2】

実施例 番号	構造	化学名	LCMS t _R (分)	LCMS [M+H] ⁺
83.2		4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル- 5,6-ジフルオロ-8-メチル-7-(ピロリジ ン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン	2.68	334.2
83.3		4-(アミノメチル)-1-シクロプ ロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-7- (ピペラジン-1-イル)キノリン-2(1H)- オン	0.68	349.1
83.4		(S)-4-(アミノメチル)-1-シク ロプロピル-5,6-ジフルオロ-7-(3-ヒド ロキシピロリジン-1-イル)-8-メチル キノリン-2(1H)-オン	1.59	350.1
83.5		7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル) ピロリジン-1-イル)-4-(アミノメチ ル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ -8-メチルキノリン-2(1H)-オン	1.34	377.2
83.6		(S)-4-(アミノメチル)-7-(3-ア ミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプ ロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノ リン-2(1H)-オン	0.86	349.1

10

20

30

40

前記表中の化合物は、流速 1.2 mL/分にて Waters ACQUITY UPLC システム上での高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により特性評価した；カラム：Phenomenex からの Kinetex-C18、2.6 μm、2.1 × 50 mm、カラム温度：50 °C；勾配：9.29 分間かけて 0.1% TFA を含む水中 2 ~ 88% MeCN (他に示さない限り)；220 nm での紫外線 (UV) 吸収により化合物を検出した。

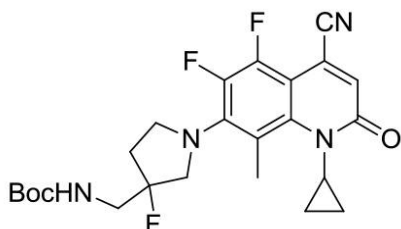
【0566】

実施例 84

tert-ブチル ((1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

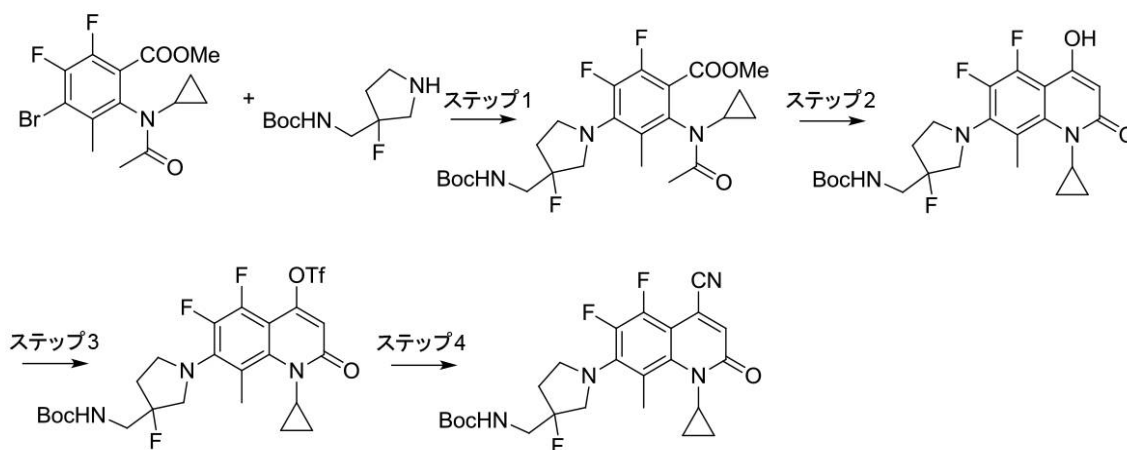
【0567】

10



【 0 5 6 8 】

【化 1 5 5】



20

30

メチル 4-ブromo-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5, 6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート (0.7 g、1.93 mmol、1.0 当量)、Cs₂CO₃ (1.57 g、4.83 mmol、2.5 当量)、tert-ブチル ((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (0.84 g、3.86 mmol、2.0 当量) を 1, 4-ジオキサン (25 mL) に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.17 g、0.19 mmol、0.1 当量)、キサントホス (0.22 g、0.39 mmol、0.2 当量) を加え、反応混合物を 130 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 84-i (0.34 g、収率 35.4 %) を得た。LCMS (m/z) : 500.4 [M+H]。

【 0 5 6 9 】

40

(i i) t e r t - ブチル ((1 - (1 - シクロプロピル - 5 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメート

84-i (0.29 g、0.58 mmol、1.0 当量) を THF (5 mL) に溶解し、-40 °C に冷却した。NaHMDs (THF 中 1.0 M) (1.16 mL、1.16 mmol、2.0 当量) を滴下添加し、反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。水層を 1.0 N HCl 水溶液により pH を 3 から 4 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 84-ii (0.27 g、収率 85 %、粗製物) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステッ

50

ブに使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.76 (s, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 3H), 3.41 (d, J = 18.7 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.39 (d, J = 3.7 Hz, 9H), 0.77 (s, 2H), 0.35 (s, 2H)

LCMS (m/z) : 468.4 [M+H]

【0570】

(iii) 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル

84-iii (0.27 g、0.6 mmol、1.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TEA (0.24 mL、1.73 mmol、3.0 当量)、PhN(SO₂CF₃)₂ (0.24 g、0.7 mmol、1.2 当量) を滴下添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 84-iii (0.1 g、収率 30 %) を得た。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.40 (d, J = 4.6 Hz, 9H), 0.79 - 0.75 (m, 1H), 0.65 - 0.60 (m, 1H), 0.53 - 0.49 (m, 1H), 0.43 - 0.38 (m, 1H)

20

LCMS (m/z) : 600.4 [M+H]

【0571】

(iv) tert-ブチル((1-(4-シアノ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

84-iii (0.09 g、0.15 mmol、1.0 当量) を DMA (4 mL) に加え、Zn(CN)₂ (0.23 g、1.95 mmol、13 当量)、Zn (粉体) (0.009 g、0.15 mmol、1.0 当量) を密封管中で加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd(P(t-Bu)₃)₂ (0.015 g、0.03 mmol、0.2 当量) を加え、反応混合物を 55 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC (60 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 84-iv (0.06 g、収率 76 %) を得た。

30

LCMS (0.6 ~ 4 分)、[MH]⁺ = 477.4、RT = 2.381 分

LCMS 方法 C ~ 4 分

カラム : HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μ m ; ESI 源、陽イオンモード ; 波長 237 / 396 nm

カラム温度 : 周囲温度

移動相 : A : 水中 0.1 % ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B : ACN 中 0.1 % ギ酸
流速 : 0.55 mL / 分

40

勾配 : 2.5 分かけて 5 % ~ 100 % (溶媒 B) および 0.6 分間 100 % で保持。

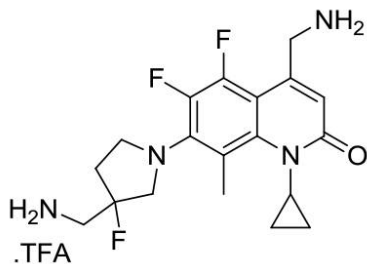
【0572】

実施例 85

4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン TFA 塩

【0573】

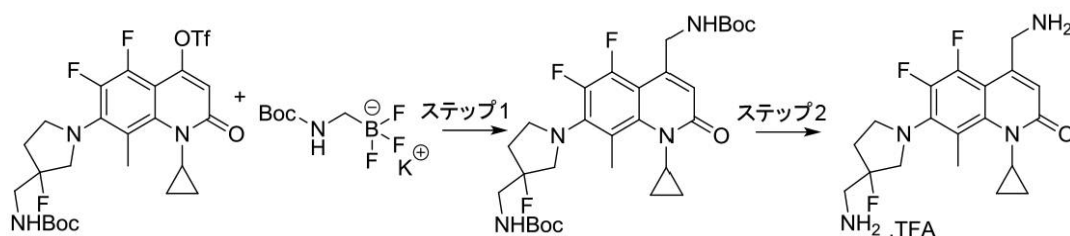
【化 1 5 6】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 5 7 4】

【化 1 5 7】



10

20

(i) tert-ブチル((1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

84-iii (0.27 g、0.45 mmol、1.0 当量)、カリウム((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)トリフルオロボレート (0.21 g、0.89 mmol、2.0 当量) をトルエン：水 (5：0.5) に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。Pd(II)OAc (0.005 g、0.022 mmol、0.05 当量)、RuPhos (0.02 g、0.044 mmol、0.1 当量)、K₂CO₃ (0.19 g、1.34 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物を 80 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 HPLC 精製により精製して、所望の生成物 85-i (0.038 g、収率 15%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 18.0, 5.8 Hz, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 10.2 Hz, 18H), 1.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.53 - 0.43 (m, 2H)

LCMS (m/z) : 581.5 [M+H]

【 0 5 7 5】

(ii) 4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

40

85-i (0.038 g、0.067 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TFA (0.4 mL) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテルで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 85-ii (0.03 g、収率 75.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.50 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.76 - 3.48 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)

50

LCMS (0.6分)、 $[MH]^+ = 381.3$ 、RT = 1.310分

LCMS方法C-4分

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード;
波長 235 / 359 nm;

カラム温度: 周囲温度;

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸;

流速: 0.55 mL / 分;

勾配: 2.5分かけて5% ~ 100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

【0576】

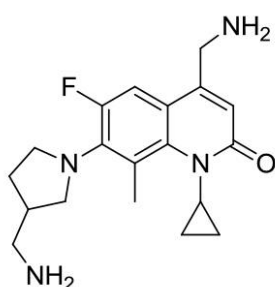
10

実施例 86

4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

【0577】

【化158】

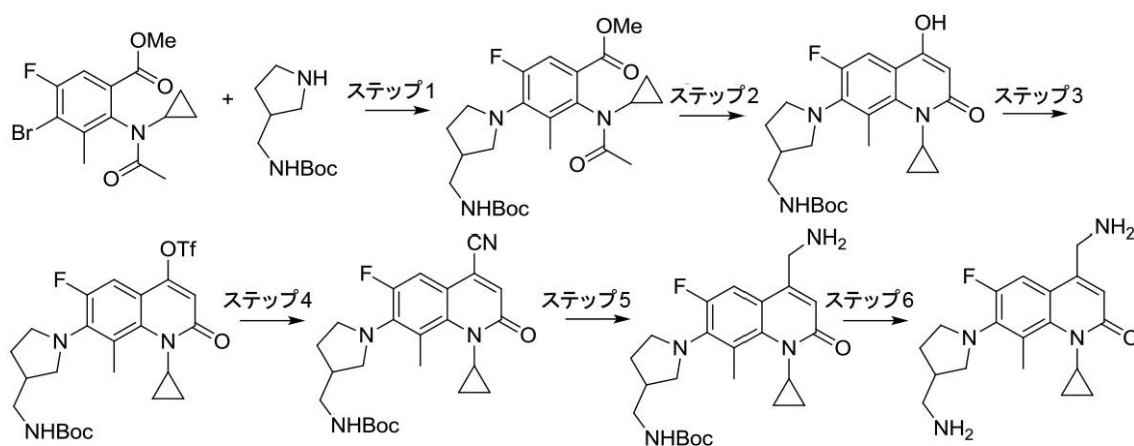


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0578】

【化159】



30

(i) メチル 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート

40

メチル 4-ブromo-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート (2 g、5.8 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル (ピロリジン-3-イルメチル) カルバメート (2.3 g、11.6 mmol、2.0 当量)、Cs₂CO₃ (5.7 g、17.4 mmol、3.0 当量) を密封管中トルエン (22 mL) に加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.27 g、0.3 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.5 g、0.87 mmol、0.15 当量) を加え、反応混合物を 110 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗

50

製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（60～65% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物 86-i（1.6 g、収率 59%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.87 (t, $J = 13.5$ Hz, 3H), 3.51 - 2.99 (m, 7H), 2.50 (m, 1H), 2.43 (s, 1.7H), 2.11 (d, $J = 29.4$ Hz, 4H), 1.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1.3H), 1.68 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.40 (m, 1H)

LCMS (m/z): 465.0 [M+H]。

【0579】

(ii) tert-ブチル（（1-（1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル）ピロリジン-3-イル）メチル）カルバメート

86-i（1.5 g、3.2 mmol、1.0 当量）を THF（30 mL）に溶解し、0℃に冷却した。NaHMDs（THF 中 1 M）（16.2 mL、16.2 mmol、5.0 当量）を滴下添加し、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、1.0 N HCl 水溶液により pH を 4 から 5 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を n-ペンタンで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 86-ii（1.2 g、粗製物）を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z): 432.8 [M+H]。

【0580】

(iii) 7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピロリジン-1-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

86-ii（1.2 g、2.8 mmol、1.0 当量）、TEA（1.16 g、8.4 mmol、3.0 当量）を N, N-ジメチルホルムアミド（15 mL）に溶解し、0℃に冷却した。N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の PhN(SO₂CF₃)₂（1.2 g、3.34 mmol、1.2 当量）を滴下添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物 86-iii（0.6 g、収率 40%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.11 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)

LCMS (m/z): 565.1 [M+H]

【0581】

(iv) tert-ブチル（（1-（4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル）ピロリジン-3-イル）メチル）カルバメート

86-iii（0.54 g、0.96 mmol、1.0 当量）を密封管中 N, N-ジメチルホルムアミド（16 mL）に溶解し、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd(PPh₃)₄（0.055 g、0.048 mmol、0.05 当量）、Zn(CN)₂（0.12 g、1.1 mmol、1.1 当量）を加え、反応混合物を 70℃で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35～40% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物 86-iv（0.27 g、収率 63%）を得た。LCMS (m/z): 441.7 [M+H]。

10

20

30

40

50

【0582】

(v) tert-ブチル((1-(4-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

86-iv (0.2 g、0.5 mmol、1.0 当量) をメタノール (4 mL) に溶解し、酢酸 (0.4 mL)、10% Pd/C (50% 含水) (0.04 g) を加え、H₂ (気体) を5分間溶液中にバージした。反応混合物をH₂ (気体) 雰囲気下室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物86-v (0.1 g、収率49.8%) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z) : 446.0 [M+H]。

10

【0583】

(vi) 4-(4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

86-v (0.1 g、0.23 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0℃に冷却した。HCl (1,4-ジオキサン中) (2 mL) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物86-vi (0.015 g、収率21%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 14.6, 6.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.68 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 14.3, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 1.85 (dq, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 0.50 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 2H)

20

LCMS (02__4分)、[MH]⁺ = 345.0、RT = 1.43分。

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50*2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード; 波長232/372 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸

流速: 0.55 mL/分

30

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

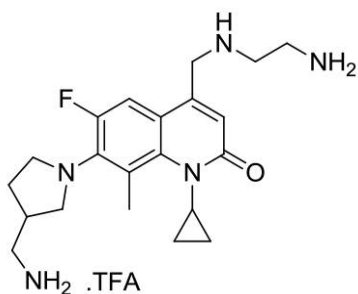
【0584】

実施例87

4-(((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0585】

【化160】

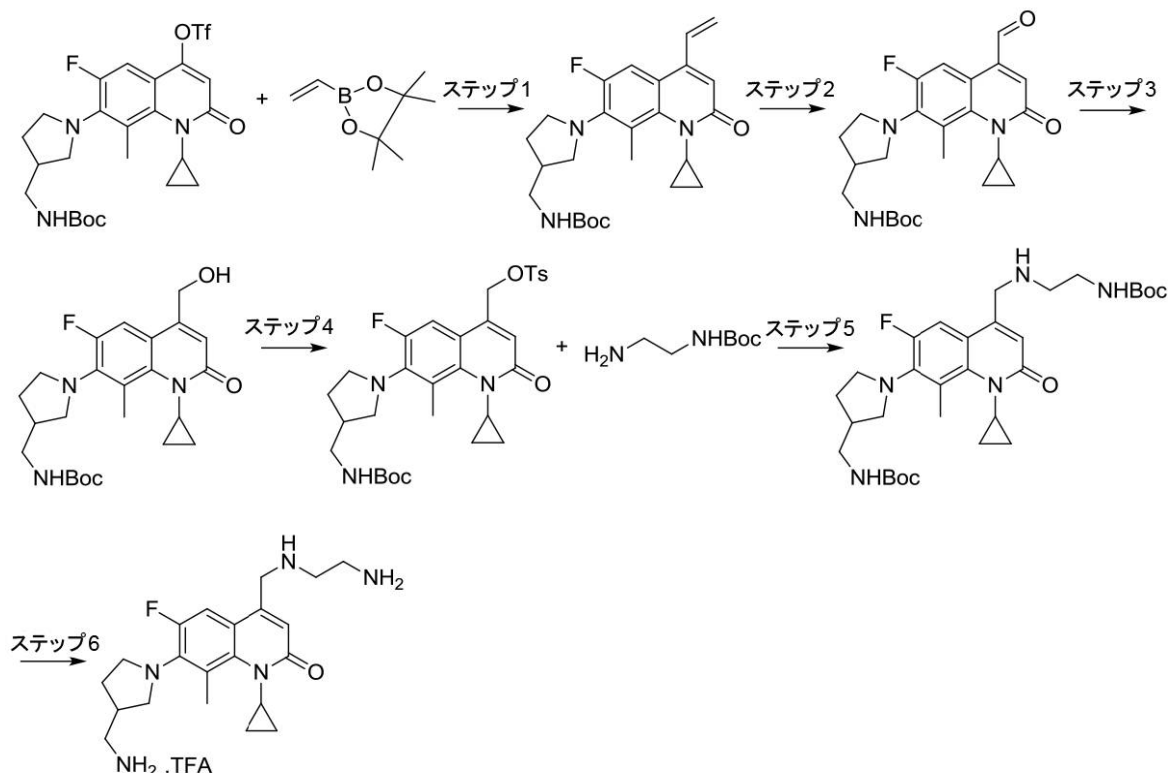


40

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0586】

【化 1 6 1】



10

20

(i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-4-ビニル-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

86-iii (1 g、1.78 mmol、1.0当量)、 Na_2CO_3 (0.57 g、5.33 mmol、3.0当量)を密封管中1,4-ジオキサン：水(22 mL)に懸濁し、反応混合物を5分間脱気した。4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.33 g、2.12 mmol、1.2当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.025 g、0.04 mmol、0.02当量)を加え、反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー(逆相)(70% MeOH/水)により精製して、所望の生成物87-i (0.47 g、収率60%)を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 17.1, 11.1$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.92 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 3.0$ Hz, 4H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.66 (dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H)

LCMS (m/z): 442.8 [M+H]

40

【0587】

(ii) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ホルミル-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

87-i (0.47 g、1.07 mmol、1.0当量)を1,4-ジオキサン：水(3:1、20 mL)に溶解した。2,6-ルチジン(0.23 g、2.13 mmol、2.0当量)、 NaIO_4 (0.91 g、4.3 mmol、4.0当量)を加え、反応混合物を室温で5分間攪拌した。 OsO_4 (0.0054 g、0.021 mmol、0.02当量)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、50% HCl水溶液によりpHを4から5に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をブ

50

ラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 87-i i (0.42 g、収率 89.4%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.12 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.40 (d, J = 4.4 Hz, 2H)

LCMS (m/z): 442.7 [M+H]

【0588】

(i i i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(ヒドロキシルメチル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

10

87-i i (0.5 g、1.13 mmol、1.0 当量) をメタノール (10 mL) に溶解し、0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (0.034 g、0.09 mmol、0.8 当量) を少しずつ加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 87-i i i (0.46 g、収率 92%) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 23.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.11 (s, 2H), 0.34 (d, J = 3.6 Hz, 2H)

20

LCMS (m/z): 445.7 [M+H]

【0589】

(i v) (7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート

87-i i i (0.25 g、0.56 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0℃に冷却した。TEA (0.4 mL、2.8 mmol、5.0 当量)、DMA P (0.014 g、0.11 mmol、0.2 当量)、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (0.16 g、0.84 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 87-i v (0.24 g、収率 71%) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 18.2, 11.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.39 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.33 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (m, 2H), 0.28 (m, 2H)

LCMS (m/z): 600.9 [M+H]

【0590】

40

(v) tert-ブチル((1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

87-i v (0.1 g、0.16 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル(2-アミノエチル)カルバメート (0.27 g、1.66 mmol、10.0 当量) を、密封管中アセトニトリル (5 mL) に溶解し、反応混合物を80℃で5時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 87-v (0.09 g、収率 91.8%) を得た。

粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z): 588.

50

6 [M+H] 。

【0591】

(vi) 4-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

87-iv (0.09 g、0.15 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TFA (2 mL) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物87-vi (0.022 g、収率19.8%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 3H), 3.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.2, 7.7 Hz, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 0.50 (s, 2H)

LCMS (02__4分)、[MH]⁺ = 388.0、RT = 1.389分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード; 波長202/232 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸
流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

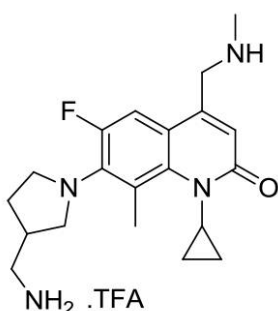
【0592】

実施例88

7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-((メチルアミノ)メチル)キノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0593】

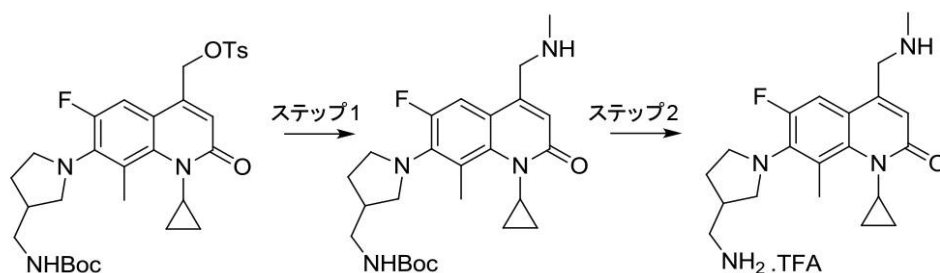
【化162】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0594】

【化163】



10

20

30

40

50

(i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-(メチルアミノ)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

87-iv (0.21 g、0.35 mmol、1.0 当量)、メタンアミン (THF 中 1 M) (10.5 mL、10.5 mmol、30.0 当量) を THF (6 mL) に溶解し、反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 88-i (0.14 g、収率 87%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.49 (d, J = 3.6 Hz, 2H)

LCMS (m/z): 459.9 [M+H]

【0595】

(ii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-4-(メチルアミノ)メチル)キノリン-2(1H)-オン TFA 塩

88-i (0.14 g、0.31 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TFA (0.5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 HPLC 精製により精製して、所望の生成物 88-ii (0.021 g、収率 21%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.13 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 0.51 (s, 2H)

LCMS (0.6 min), [MH]⁺ = 359.7, RT = 1.394 min

LCMS 方法 C-4 min

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm), 1.8 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 374 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1% ギ酸

流速: 0.55 mL/min

勾配: 2.5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6 分間 100% で保持。

【0596】

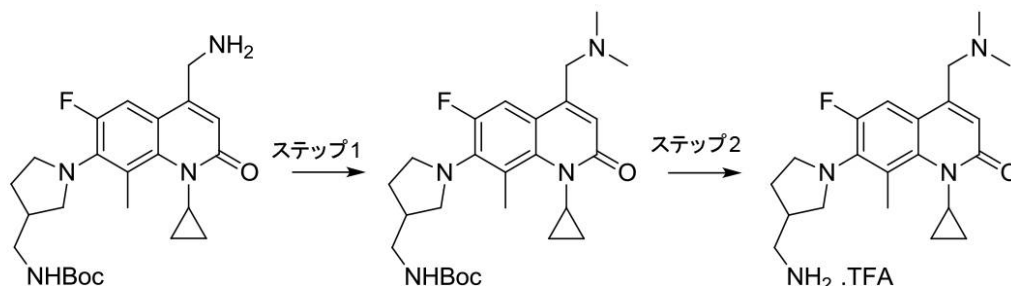
実施例 89

7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-(ジメチルアミノ)メチル)-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0597】

【化164】



10

20

30

40

50

(i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-4-((ジメチルアミノ)メチル)-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

86-v (0.1 g、0.23 mmol、1.0 当量) およびパラホルムアルデヒド (0.01 g、0.3 mmol、1.5 当量) をメタノール (4 mL) に溶解した。酢酸 (0.14 g、2.3 mmol、10.0 当量)、 NaCNBH_3 (0.044 g、0.7 mmol、3.1 当量) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、固体の重炭酸ナトリウムでpHを8から9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物89-i (0.09 g、収率85%) を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z): 473.8 [M+H]。

10

【0598】

(ii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-4-((ジメチルアミノ)メチル)-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

89-i (0.09 g、0.2 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0℃に冷却した。TFA (2 mL) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物89-ii (0.008 g、収率11%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 35.9$ Hz, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.69 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.26 (s, 2H), 0.54 (s, 2H)

LCMS (0.6__4分)、 $[\text{MH}]^+ = 373.6$ 、RT = 1.40分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50*2.1 mm)、1.8 μm ; ESI源、陽イオンモード; 波長202/380 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸
流速: 0.55 mL/分

30

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

【0599】

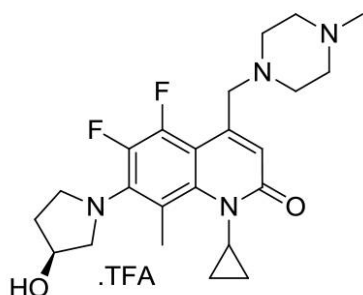
実施例90

(S)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-8-メチル-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)キノリン-2(1H)-オントリフルオロ酢酸

【0600】

【化165】

40

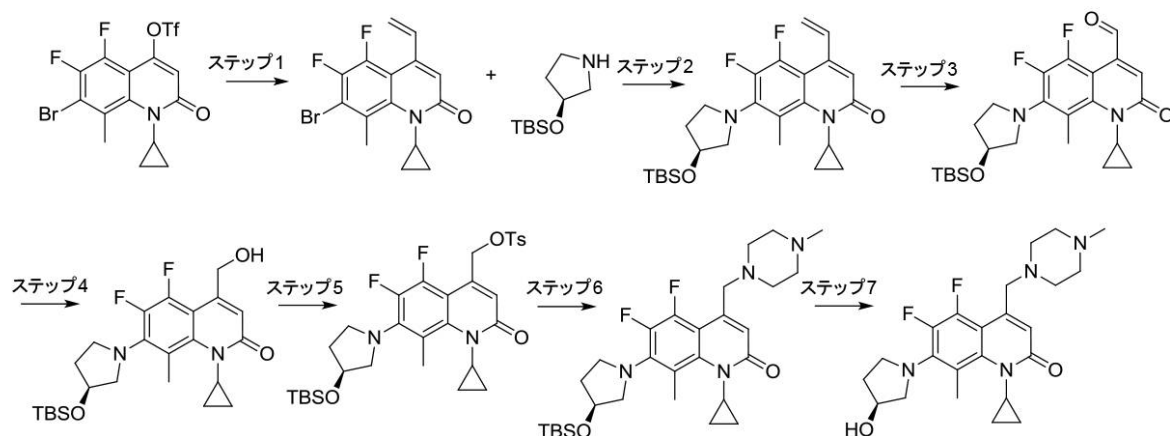


以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0601】

50

【化 1 6 6】



10

(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-4-ビニルキノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (0.65 g、1.41 mmol、1.0 当量)、TEA (0.39 mL、2.81 mmol、2.0 当量) を、室温で IPA:THF (3:1、16 mL) に加え、反応混合物を 10 分間脱気した。PdCl₂dppf・MDC (0.11 g、0.14 mmol、0.1 当量) を加え、反応混合物を 10 分間脱気した。ビニルボロネートピナコールエステル (0.26 g、1.7 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 100~200 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~30 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 90-i (0.2 g、収率 43 %) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.08 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.67 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.54 (d, J = 3.0 Hz, 2H)

30

LCMS (m/z): 342.3 [M+H]

【0602】

(ii) (S)-7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-4-ビニルキノリン-2(1H)-オン

90-i (0.02 g、0.53 mmol、1.0 当量)、(S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン (0.017 g、0.088 mmol、1.5 当量)、Cs₂CO₃ (0.028 g、0.088 mmol、1.5 当量) を 1, 4-ジオキサン (1 mL) に加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd₂dba₃ (0.0026 g、0.015 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.0033 g、0.0058 mmol、0.1 当量) を加え、反応混合物を 10 分間脱気した。反応混合物を 110 °C で終夜攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 100~200 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 90-ii (0.016 g、収率 60 %) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (dd, J = 18.9, 8.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 5.46 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.47 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.17 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.23 (dd, J = 10.9, 4.2 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 2.9 Hz, 9H)

50

), 0.55 - 0.49 (m, 2H), 0.14 (d, J = 11.7 Hz, 6H)

L C M S (m/z) : 461.4 [M+H]。

【0603】

(iii) (S)-7-(3-((tert-butyltrimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,6-difluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carbaldehyde

90-iii (0.34 g, 0.74 mmol, 1.0 当量) を 1,4-ジオキサン : 水 (3:1, 4 mL) に加え、OsO₄ (t-BuOH (50 mL) 中 1 g) (0.94 mL) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (0.63 g, 3.0 mmol, 4.0 当量) を少しずつ加え、反応混合物を 95℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 90-iii (0.36 g, 粗製物) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。L C M S (m/z) : 463.4 [M+H]。

10

【0604】

(iv) (S)-7-(3-((tert-butyltrimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,6-difluoro-4-(hydroxymethyl)-8-methylquinolin-2(1H)-one

90-iii (0.36 g, 0.78 mmol, 1.0 当量) をメタノール (6 mL) に加え、0℃ に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (0.029 g, 0.78 mmol, 1.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 90-iv (0.38 g, 粗製物) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。L C M S (m/z) : 465.4 [M+H]。

20

【0605】

(v) (S)-7-(3-((tert-butyltrimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,6-difluoro-8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) methyl 4-methylbenzenesulfonate

90-iv (0.38 g, 0.82 mmol, 1.0 当量) をジクロロメタン (15 mL)、DMAP (0.019 g, 0.16 mmol, 0.2 当量)、TEA (0.56 mL, 4.1 mmol, 5.0 当量) に加え、0℃ に冷却した。TsCl (0.23 g, 1.23 mmol, 1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を希薄 HCl で洗浄し、続いて NaHCO₃、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 60~120 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~100% EtOAc / ヘキサン、次いで 10% MeOH / ジクロロメタン) により精製して、所望の生成物 90-v (0.31 g, L C M S により 30~35%) を得た。L C M S (m/z) : 619.4 [M+H]。

30

【0606】

(vi) (S)-7-(3-((tert-butyltrimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,6-difluoro-8-methyl-4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)quinolin-2(1H)-one

90-v (0.31 g, 0.5 mmol, 1.0 当量) を乾燥 THF (8 mL) に溶解し、N-メチルピペラジン (0.17 g, 1.5 mmol, 3.0 当量) を加え、反応混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 90-vi (0.28 g, L C M S により 30~35%) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。L C M S (m/z) : 547.5 [M+H]。

40

【0607】

50

(v i i) (S) - 1 - シクロプロピル - 5, 6 - ジフルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) キノリン - 2 (1H) - オン T F A 塩

90 - v i (0. 093 g、0. 17 mmol、1. 0 当量) をメタノール (3 mL) に溶解し、H C l (1, 4 - ジオキサン中) (0. 1 mL) を 0 °C で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン、ジエチルエーテルおよび n - ペンタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 H P L C 精製により精製して、所望の生成物 90 - v i i を T F A 塩として得た (T F A を分取 H P L C 精製において添加物として使用した) (0. 017 g、収率 23%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.61 (s, 1H), 4.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.50 (d, J = 4.1 Hz, 5H), 3.22 (s, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)

L C M S (06__4 分)、[M H]⁺ = 433. 4、R T = 1. 557 分。

L C M S 方法 C __4 分

カラム: H S S C 18 (50 * 2. 1 mm)、1. 8 μm; E S I 源、陽イオンモード; 波長 361 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0. 1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: A C N 中 0. 1% ギ酸

流速: 0. 55 mL / 分

勾配: 2. 5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0. 6 分間 100% で保持。

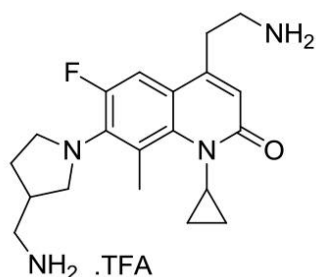
【0608】

実施例 9 1

4 - (2 - アミノエチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン T F A 塩

【0609】

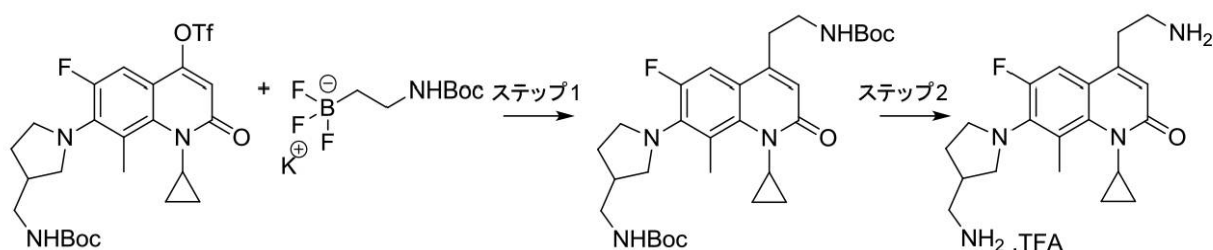
【化167】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0610】

【化168】



(i) tert - ブチル ((1 - (4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメート

86 - i i i (0. 25 g、0. 44 mmol、1. 0 当量) を 1, 4 - ジオキサン:

水（４：０．４ｍＬ）に溶解した。カリウム（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）トリフルオロボレート（０．２２ｇ、０．８８ｍｍｏｌ、２．０当量）、 Cs_2CO_3 （０．１４ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （０．０３２ｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、反応混合物を２０分間脱気した。反応混合物を１００℃で２時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取ＴＬＣ（５％ MeOH ／ジクロロメタン）により精製して、所望の生成物 91-i（０．０９ｇ、収率３６％）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 5H), 3.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.20 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (s, 2H), 0.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H)

L C M S (m/z) : 560.5 [M+H]

【0611】

(ii) 4-(2-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

91-ii（０．０９ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。TFA（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取ＨＰＬＣ精製により精製して、所望の生成物 91-iii（０．０１８ｇ、収率３１％）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 3.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 13.1, 7.4$ Hz, 4H), 2.67 (dt, $J = 19.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (dt, $J = 11.9, 7.2$ Hz, 1H), 1.85 (dq, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 1.24 (dd, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H)

L C M S (02_4分)、 $[\text{MH}]^+ = 359.1$ 、 $\text{RT} = 1.465$ 分。

L C M S 方法 C_4分

カラム： $\text{HSS}-\text{C}18$ （ 50×2.1 mm）、 $1.8 \mu\text{m}$ ；ESI源、陽イオンモード；波長 202/232 nm；

カラム温度：周囲温度；

移動相：A：水中 0.1%ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B：ACN 中 0.1%ギ酸；

流速：0.55 mL/分；

勾配：2.5分かけて 5%～100%（溶媒 B）および 100%で 0.6分間保持。

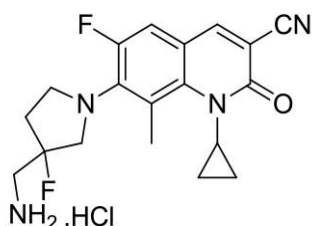
【0612】

実施例 92

7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル HCl 塩

【0613】

【化169】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

10

20

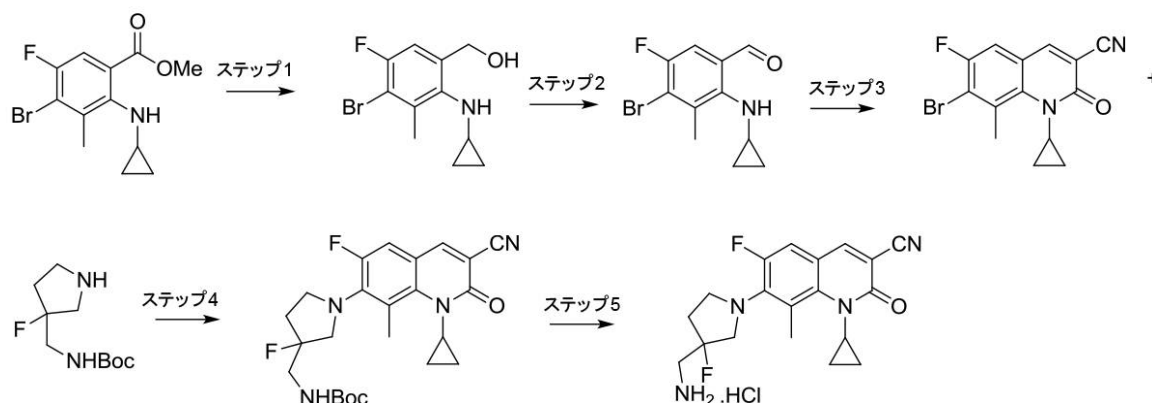
30

40

50

【0614】

【化170】



10

(i) (4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルフェニル) メタノール

メチル 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート (2.0 g、6.6 mmol、1.0 当量) を乾燥 THF (20 mL) に溶解し、0℃に冷却した。LiAlH₄ (THF 中 1.0 M) (13.2 mL、13.2 mmol、2.0 当量) を 10 分以内に 0℃で滴下添加した。反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を THF (20 mL) で希釈し、NH₄Cl で 0℃にて処理した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 92-i (1.3 g、収率 71.8%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.48 (dd, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 0.52 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 0.39 - 0.36 (m, 2H).

LCMS (m/z): 276.1 [M+H]

【0615】

(ii) 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

92-i (0.9 g、3.3 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (20 mL) に 0℃で溶解した。デスーマーチンペルヨージナン (2.8 g、6.6 mmol、2.0 当量) を 10 分内で少しずつ加え、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ でクエンチし、15 分間攪拌した。有機層をチオ硫酸ナトリウム、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 60~120 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 92-ii (0.3 g、収率 22%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.89 (dt, J = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 0.73 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 0.50 - 0.42 (m, 2H)

40

LCMS (m/z): 274.2 [M+H]

【0616】

(iii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

92-ii (0.3 g、1.1 mmol、1.0 当量)、エチル 2-シアノアセテート (0.25 g、2.2 mmol、2.0 当量) を密封管中室温で EtOH (2 mL) 中に加えた。ピペリジン (0.37 g、4.4 mmol、4.0 当量) を加え、反応混合物を 100℃で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た

50

。粗製の残留物を60～120メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー（12% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物92-iii（0.08g、収率22%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H)
LCMS (m/z) : 323.2 [M+H]

【0617】

(iv) tert-ブチル((1-(3-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

92-iii（0.08g、0.24mmol、1.0当量）、 Cs_2CO_3 （0.12g、0.37mmol、1.5当量）、tert-ブチル((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート（0.08g、0.37mmol、1.5当量）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.011g、0.0013mmol、0.05当量）、キサントホス（0.014g、0.025mmol、0.1当量）を1,4-ジオキサン（2mL）に加え、反応混合物を5分間脱気した。反応混合物を110℃で18時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取TLC（50% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物92-iv（0.03g、収率26%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 3.57 (ddd, $J = 14.5, 13.5, 4.6$ Hz, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (s, 1H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 0.67 - 0.55 (m, 2H)

LCMS (m/z) : 459.5 [M+H]

【0618】

(v) 7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリルHCl塩

92-iv（0.03g、0.066mmol、1.0当量）をジクロロメタン（2.5mL）に溶解し、HCl（1,4-ジオキサン中4M）（1mL）を0℃に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテルおよびジクロロメタンで摩砕して、所望の生成物92-v（0.02g、収率86%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.32 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 21.3, 11.8$ Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 2.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.46 - 2.24 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 0.68 - 0.53 (m, 2H)

LCMS (0.6分)、 $[\text{MH}]^+ = 359.4$ 、RT = 1.579分

LCMS方法C-4分

カラム：HSS C18（50×2.1mm）、1.8 μm ；ESI源、陽イオンモード；波長239nm

カラム温度：周囲温度

移動相：A：水中0.1%ギ酸中の5mM酢酸アンモニウム、B：ACN中0.1%ギ酸

流速：0.55mL/分

勾配：2.5分かけて5%～100%（溶媒B）および0.6分間100%で保持。

【0619】

実施例93

3-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンギ酸塩

10

20

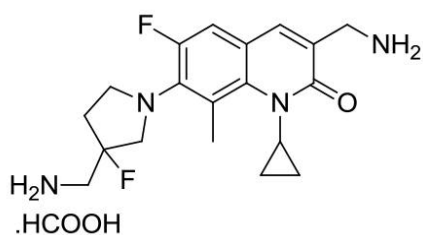
30

40

50

【 0 6 2 0 】

【 化 1 7 1 】

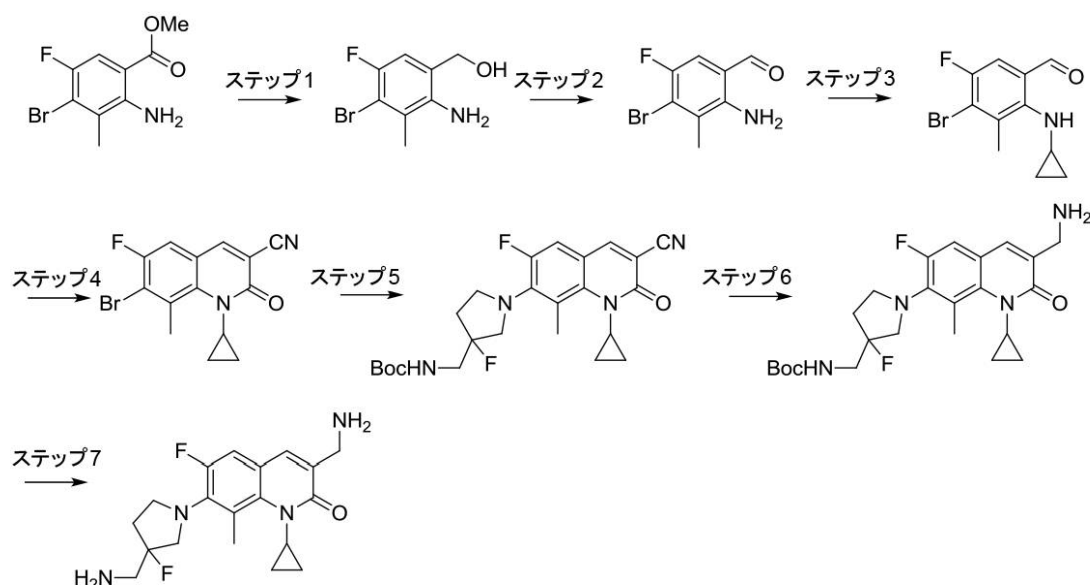


以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

10

【 0 6 2 1 】

【 化 1 7 2 】



20

(i) (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) メタノール
 メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾエート (2 . 7 g 、
 10 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) を T H F (30 m L) に溶解し、 -10°C に冷却した。
 L A H (T H F 中 1 M) (15 . 4 m L 、 15 . 4 m m o l 、 1 . 5 当量) を滴下添加し、
 反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c (2 m L) で -10°C にて
 クエンチし、含水硫酸ナトリウムに注ぎ入れ、E t O A c で希釈した。有機層を真空下で
 濃縮して、所望の生成物 93 - i (2 . 5 g 、粗製物) を得た。粗生成物をさらには精製
 せずに次のステップに使用した。

30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

【 0 6 2 2 】

(i i) 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド
 93 - i (2 . 5 g 、 10 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を D C M (30 m L) に溶解し、
 -10°C に冷却した。 MnO_2 (4 . 7 g 、 54 . 3 m m o l 、 5 当量) を少しずつ加
 え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾
 液を真空下で濃縮して、所望の生成物 93 - i i (2 . 2 g 、収率 88 . 7 %) を得た。
 粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

【 0 6 2 3 】

(i i i) 4 - ブロモ - 2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - フルオロ - 3 - メチルベン
 ズアルデヒド

50

93-ii (2.2 g、9.6 mmol、1.0 当量) を EDC (30 mL) に溶解した。シクロプロピルボロン酸 (1.42 g、19.2 mmol、2 当量)、酢酸銅 (II) (1.73 g、9.6 mmol、1 当量)、ピピリジン (1.5 g、9.6 mmol、1 当量) および炭酸ナトリウム (2.0 g、19.2 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を酸素下パージしながら 70 °C に 4 時間加熱した。次いで反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、過剰の DCM で洗浄した。濾液を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~2% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 93-iii (1.1 g、収率 42.3%) を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.84 (td, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 0.76 (dt, J = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 0.60 - 0.56 (m, 2H)

10

【0624】

(iv) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

93-iii (0.8 g、2.95 mmol、1.0 当量) を EtOH (7 mL) に溶解した。エチルシアノアセテート (0.667 g、5.9 mmol、2.0 当量) およびピペリジン (1.0 g、11.8 mmol、4.0 当量) を加え、反応混合物を 100 °C に 6 時間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却し、固体を真空濾過して、所望の生成物 93-iv (0.44 g、収率 46.5%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 0.54 - 0.47 (m, 2H)

LCMS (m/z) : 321.2 [M+H]

【0625】

(v) tert-ブチル ((1-(3-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

93-iv (0.22 g、0.68 mmol、1.0 当量) を 1, 4-ジオキサソランに溶解した。tert-ブチル ((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (0.224 g、0.1 mmol、1.5 当量) および炭酸セシウム (0.444 g、1.3 mmol、2.0 当量) を反応混合物に加え、窒素で 5 分間脱気した。Pd₂dba₃ (0.031 g、0.034 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (0.039 g、0.068 mmol、0.1 当量) を加え、5 分間再度脱気した。反応混合物を密封管中 100 °C に 6 時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC (40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 93-v (0.065 g、収率 20.7%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (d, J = 22.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 30.8, 11.1 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 22.8, 17.2 Hz, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 0.66 - 0.53 (m, 2H)

40

【0626】

(vi) tert-ブチル ((1-(3-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

93-v (0.07 g、0.15 mmol、1.0 当量) をメタノール性アンモニア (2 M) (4 mL) に溶解した。Pd/C (10%) (0.105 g、0.045 mmol、0.3 当量) を加え、反応物を H₂ 雰囲気 (風船圧) 下室温で 45 分間撹拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、過剰の EtOAc で洗浄した。濾液を真空下で

50

濃縮して、所望の生成物 93-vi (0.065 g、92%粗製物)を得た。粗製物をさらには何ら精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS (m/z): 463.8 [M+H]

【0627】

(vi i) 3-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンギ酸塩

93-vi (0.065 g、0.14 mmol、1.0当量)をDCM (2 mL)に溶解し、0℃に冷却した。HCl-ジオキサン (6 M) (1 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、n-ペンタンで摩砕して、粗製の残留物を得た。粗製物を分取HPLCで精製して、所望の生成物 93-vi i (0.01 g、収率19.65%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 28.7, 10.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 3H), 3.39 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 1.28 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 2H), 0.58 (s, 2H)

LCMS (06__4分)、[MH]⁺ = 363.5、RT = 2.367分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50×2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード; 波長 230/362 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸

流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

【0628】

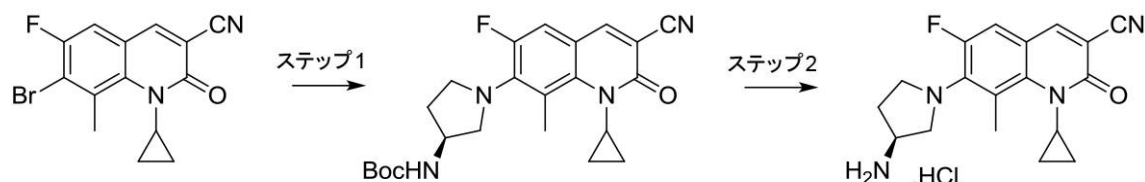
実施例 94

(S)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリルHCl塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0629】

【化173】



(i) tert-ブチル (S)-(1-(3-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

93-iv (0.2 g、0.62 mmol、1.0当量)を1,4-ジオキサンに溶解した。tert-ブチル (S)-ピロリジン-3-イルカルバメート (0.173 g、0.93 mmol、1.5当量)、炭酸セシウム (0.4 g、1.2 mmol、2.0当量)を加え、窒素で5分間脱気した。Pd₂dba₃ (0.028 g、0.031 mmol、0.05当量)、キサントホス (0.036 g、0.062 mmol、0.1当量)を加え、反応混合物を密封管中100℃に6時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取TLC (50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、所望の生成物 94-i (0.045 g、収率16.98%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.60 (s, 2H)

LCMS (m/z): 327.5 [$M+H$]

【0630】

(ii) (S)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリルHCl塩

94-i (0.045 g, 0.105 mmol, 1.0当量)をジクロロメタン (2 mL)に溶解し、0℃に冷却した。HCl-ジオキサン (4 M) (1 mL)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、*n*-ペンタンおよびジエチルエーテルで摩砕して、所望の生成物94-ii (0.02 g、収率58.8%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H), 7.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 15.1, 8.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 2.61 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H)

LCMS (06__4分)、 $[MH]^+ = 327.3$ 、RT = 1.535分。

LCMS方法C__4分

カラム: HSS-C18 (50×2.1 mm)、1.8 μm ; ESI源、陽イオンモード; 波長230/362 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸

流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

【0631】

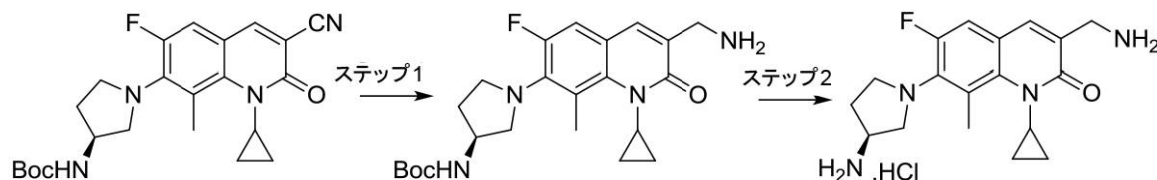
実施例95

(S)-3-(アミノメチル)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンHCl塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0632】

【化174】



(i) tert-ブチル (S)-(1-(3-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

94-i (0.045 g, 0.105 mmol, 1.0当量)をメタノール性アンモニア (2 M) (2 mL)に溶解した。Pd/C (10%、 H_2O で50%加湿) (0.066 g, 0.031 mmol, 0.3当量)を加え、反応混合物を水素雰囲気 (風船圧) 下室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、過剰のEtOAcで洗浄し、濾液を濃縮して、所望の生成物95-i (0.030 g、66%粗製物)を得た。粗製物をさらには何ら精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS (m/z): 431.7 [$M+H$]。

【0633】

(ii) (S)-3-(アミノメチル)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1

10

20

30

40

50

ーシクロプロピルー6-フルオロー8-メチルキノリンー2(1H)ーオンHCl塩

95-i (0.03 g、0.069 mmol、1.0当量)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、0℃に冷却した。HClージオキサン(4 M)(1 mL)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、n-ペンタンで摩砕して、所望の生成物95-ii (0.01 g、収率43.5%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 16.3, 6.0 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 0.58 (s, 2H)

LCMS (0.6分)、[MH]⁺ = 331.5、RT = 1.332分

LCMS方法C 4分

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード; 波長 360 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸

流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100%(溶媒B)および0.6分間100%で保持。

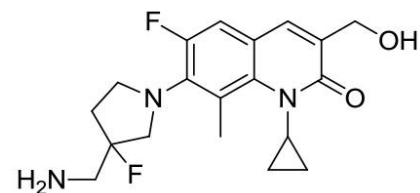
【0634】

実施例96

7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-8-メチルキノリン-2(1H)ーオン

【0635】

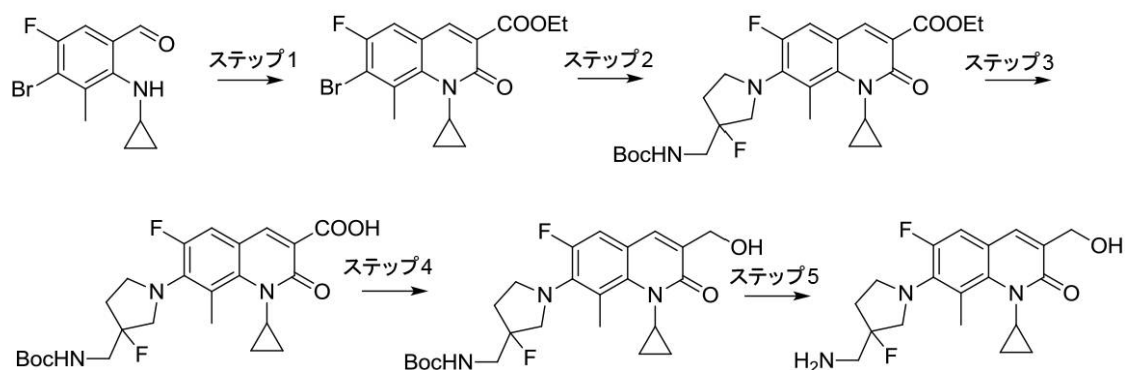
【化175】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0636】

【化176】



(i) エチル7-ブromo-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

4-ブromo-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド(1.3 g、4.7 mmol、1.0当量)をエタノール(10 mL)に溶解した。ピペリジン(1.63 g、19.2 mmol、4.0当量)、ジエチルマロネート(1.53 g、9.5 mmol、2.0当量)を加え、反応混合物を90℃で5時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取TLC(40

10

20

30

40

50

% E t O A c / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 96-i (0.54 g、収率 32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.54 (td, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
L C M S (m/z) : 368.2 [M+H]

【0637】

(ii) エチル 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

96-i (0.35 g、0.95 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (0.312 g、1.43 mmol、1.5 当量)、炭酸セシウム (0.526 g、1.6 mmol、1.7 当量) を 1,4-ジオキサン (7 mL) に懸濁し、反応混合物を 5 分間脱気した。Pd₂dba₃ (0.043 g、0.047 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.082 g、0.142 mmol、0.15 当量) を加え、反応混合物を密封管中 100 °C で 6 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (30~40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 96-ii (0.15 g、収率 41%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 3H), 3.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (s, 2H), 0.58 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)
L C M S (m/z) : 506.6 [M+H]

【0638】

(iii) 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

96-ii (0.195 g、0.37 mmol、1.0 当量) を THF : MeOH : H₂O (2:1:1) (1.8 mL) に溶解した。LiOH · H₂O (0.031 g、0.75 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を冷水で希釈し、希薄 HCl で pH 4 に酸性化した。沈殿物を真空濾過し、乾燥して、所望の生成物 96-iii (0.15 g、収率 81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.94 (dd, $J = 31.4, 19.9$ Hz, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.24 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H)
L C M S (m/z) : 478.6 [M+H]

【0639】

(iv) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

96-iii (0.15 g、0.314 mmol、1.0 当量) を THF (6 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。トリエチルアミン (0.041 g、0.408 mmol、1.3 当量)、イソブチルクロロホルメート (0.055 g、0.408 mmol、1.3 当量) を加え、反応混合物を 0 °C で 15 分間撹拌した。反応混合物を 0 °C で水素化ホウ素ナトリウム (0.015 g、0.408 mmol、1.3 当量) の H₂O (3 mL) 中懸濁液にゆっくり加え、5~10 分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC (30% EtOAc / ヘキサン) により精

10

20

30

40

50

製して、所望の生成物 96-i v (0.024 g、収率 17%) を得た。LCMS (m/z) : 464.5 [M+H]。

【0640】

(v) 7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

96-i v (0.024 g、0.051 mmol、1.0 当量) を DCM (2 mL) に溶解し、0℃に冷却した。HCl-ジオキサン (4M) (1.0 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、n-ペンタンで摩砕して、粗製の残留物を得た。粗製物を分取 HPLC で精製して、所望の生成物 96-v (0.002 g、収率 10.6%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.53 (s, 1H), 7.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.46 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 18.5, 9.9 Hz, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 3H), 3.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 2H), 0.52 - 0.42 (m, 2H)

LCMS (06__4 分)、[MH]⁺ = 364.5、RT = 1.482 分

LCMS 方法 C__4 分

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 229/354 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1% ギ酸
流速: 0.55 mL/min

勾配: 2.5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6 分間 100% で保持。

【0641】

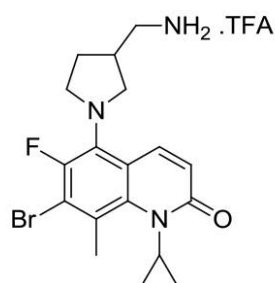
実施例 97

5-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オントリフルオロ酢酸塩 (異性体-A) および

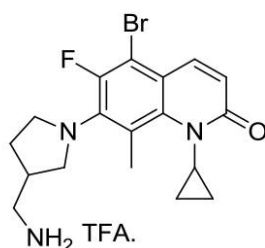
7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-5-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オントリフルオロ酢酸塩 (異性体-B)

【0642】

【化177】



異性体-A



異性体-B

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0643】

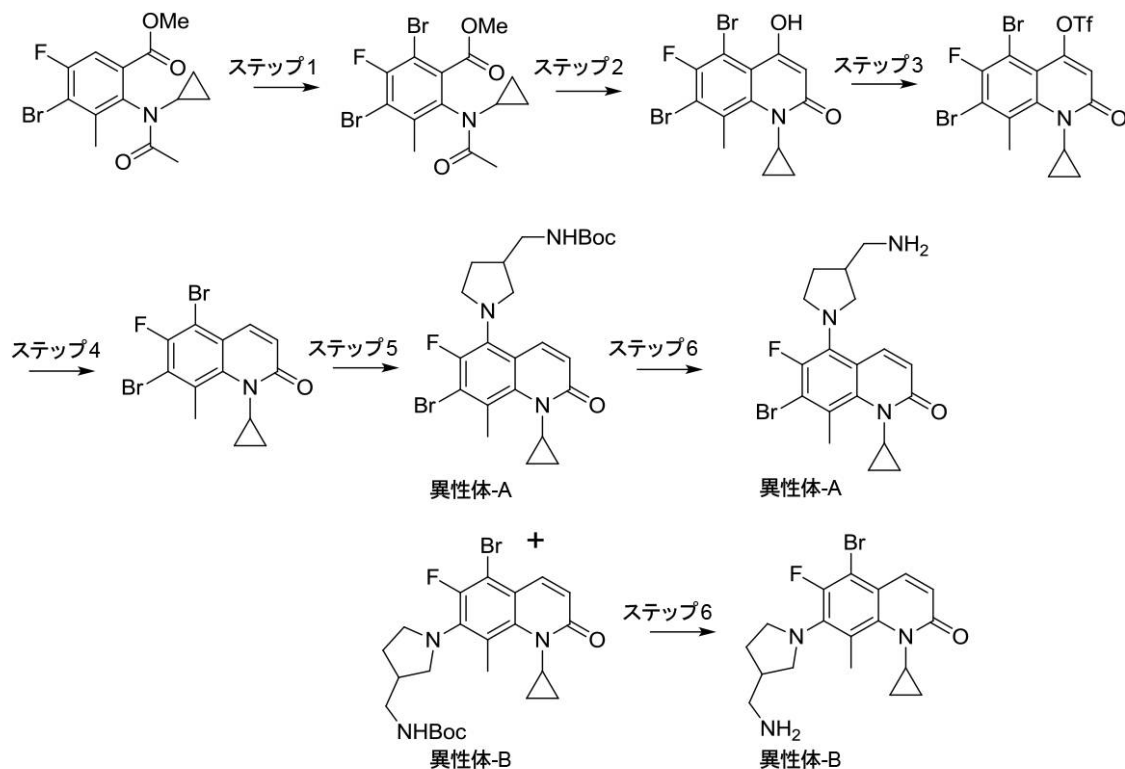
10

20

30

40

【化 1 7 8】



10

20

(i) メチル 2, 4-ジブロモ-6-(N-シクロプロピルアセトアミド)-3-フルオロ-5-メチルベンゾエート

メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メチルベンゾエート (0.5 g、1.45 mmol、1.0 当量) を濃 H_2SO_4 (3 mL) に溶解し、NBS (0.37 g、1.88 mmol、1.3 当量) を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。NBS (0.37 g、1.88 mmol、1.3 当量) を加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、固体の重炭酸ナトリウムで中和し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~70% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 97-i (0.39 g、収率 64.6%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 0.6H), 2.87 (ddd, $J = 11.3, 7.3, 3.9$ Hz, 0.4H), 2.57 (s, 2H), 2.28 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1H), 2.13 (s, 1.5H), 1.26 - 0.23 (m, 4H)

LCMS (m/z): 424.6 [M+H]

【0644】

(ii) 5, 7-ジブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

40

97-i (0.39 g、0.92 mmol、1.0 当量) を THF (5 mL) に溶解し、 -45°C に冷却した。KHMDS (THF 中 0.91 M) (2 mL、1.84 mmol、2.0 当量) を滴下添加し、反応混合物を -45°C で 10 分間攪拌した (反応混合物は暗色になった)。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 97-ii (0.33 g、粗製物) を得た。LCMS (m/z): 392.5 [M+H]。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

【0645】

(iii) 5, 7-ジブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

50

97-ii (0.33 g, 0.87 mmol, 1.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、TEA (0.26 g, 2.6 mmol, 3.0 当量) を加え、0 °C に冷却した。PhN(SO₂CF₃)₂ (0.37 g, 1.04 mmol, 1.2 当量) を滴下添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 97-iii (0.17 g, 収率 37.9 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.85 (s, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)

LCMS (m/z) : 524.0 [M+H]

【0646】

(iv) 5, 7-ジブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

97-iii (0.13 g, 0.25 mmol, 1.0 当量)、Pd(II)OAc (0.0083 g, 0.04 mmol, 0.15 当量) および dppp (0.03 g, 0.074 mmol, 0.3 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中に加えた。Et₃SiH (0.034 g, 0.3 mmol, 1.2 当量) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下 80 °C で 20 分間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 97-iv (0.04 g, 収率 43 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 3H), 1.14 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.43 (d, J = 9.3 Hz, 2H)

LCMS (m/z) : 376.7 [M+H]

【0647】

(v) tert-ブチル ((1-(7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (異性体 A) および

tert-ブチル ((1-(5-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (異性体 B)

97-iv (0.1 g, 0.27 mmol, 1.0 当量)、Cs₂CO₃ (0.13 g, 0.39 mmol, 1.5 当量)、tert-ブチル (ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート (0.064 g, 0.32 mmol, 1.2 当量) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.012 g, 0.013 mmol, 0.05 当量)、キサントホス (0.023 g, 0.4 mmol, 0.15 当量) を加え、反応混合物を 110 °C で 10 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC (30 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、異性体生成物 97-v-異性体 A (0.06 g, 収率 45.6 %) および異性体生成物 97-v-異性体 B (0.021 g, 収率 16 %) を得た。

97-v-異性体 A :

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 12.1, 7.4 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 51.4 Hz, 9H), 1.15 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 0.39 (s, 2H)

10

20

30

40

50

L C M S (m/z) : 495. 1 [M+H]

97-v-異性体B:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.12 (s, 2H), 0.39 (d, J = 3.9 Hz, 2H)

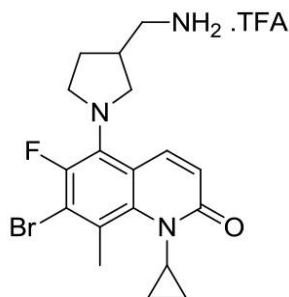
L C M S (m/z) : 495. 3 [M+H]

【0648】

(vi) 5-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩(異性体A)

【0649】

【化179】



10

20

97-v-異性体A(0.06g、0.12mmol、1.0当量)をジクロロメタン(2mL)に加え、0℃に冷却した。TFA(0.6mL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、THF、ジエチルエーテルおよびジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテル、n-ペンタンで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物97-vi(0.04g、収率67%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 3H), 6.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.38 (s, 2H)

30

L C M S (03__4分)、[MH]⁺ = 394. 8、RT = 1. 757分

L C M S 方法 C__4分

カラム: HSS C18 (50×2.1mm)、1.8μm;ESI源、陽イオンモード;波長226nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸
流速: 0.55mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100%(溶媒B)および0.6分間100%で保持。

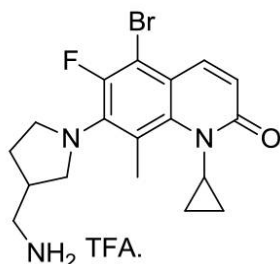
【0650】

(vii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-5-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩(異性体B)

40

【0651】

【化 180】



97-v-異性体 B (0.021 g、0.042 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (1 mL) に加え、0 °C に冷却した。TFA (0.2 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルと共沸させ、ジエチルエーテルで摩砕して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC 精製によりさらに精製して、所望の生成物 97-vii (0.01 g、収率 90%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.7 (s, 3H), 6.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.53 - 2.50 (m, 8H), 2.14 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.38 (s, 2H)

LCMS (0.3 - 4 分)、[MH]⁺ = 394.8、RT = 1.719 分

LCMS 方法 C - 4 分

カラム: HSS-C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 235 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1% ギ酸

流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6 分間 100% で保持。

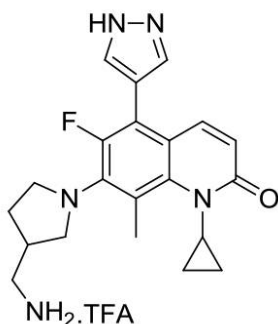
【0652】

実施例 98

7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン TFA 塩

【0653】

【化 181】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0654】

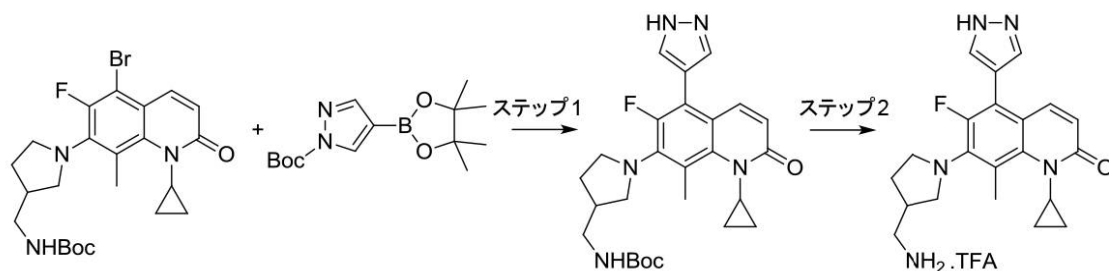
10

20

30

40

【化 182】



10

(i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

97-v-異性体B(0.025g、0.051mmol、1.0当量)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.029g、0.1mmol、2.0当量)、 K_3PO_4 (0.032g、0.15mmol、3.0当量)をDME:水(2:1、1.5mL)に加え、反応混合物を5分間脱気した。 $Pd_2(dba)_3$ (0.0045g、0.005mmol、0.1当量)、 $t-Bu_3P$ (0.0014g、0.005mmol、0.1当量)を加え、反応混合物をマイクロ波照射下110℃で1時間
20 攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物98-i(0.03g、粗製物)を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS(m/z): 482.4 [M+H]。

【0655】

(ii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オンTFA塩

98-i(0.03g、0.06mmol、1.0当量)をジクロロメタン(2mL)に加え、0℃に冷却した。TFA(0.3mL)を加え、反応混合物を室温で1時間攪
30 拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物98-ii(0.004g、収率16.4%)を得た。

^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.79(d, J = 9.6 Hz, 3H), 6.45(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.65(m, 1H), 3.57(d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.35(s, 1H), 3.06(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.58(m, 4H), 2.32 - 2.25(m, 1H), 1.84(dd, J = 12.2, 7.6 Hz, 1H), 1.26(d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.55(d, J = 3.7 Hz, 2H)

LCMS(03_4分)、[MH] $^+$ = 382.3、RT = 1.448分

LCMS方法C_4分

カラム: HSS-C18(50*2.1mm)、1.8 μ m;ESI源、陽イオンモード
40 ;波長226nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸
流速: 0.55mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100%(溶媒B)および0.6分間100%で保持。

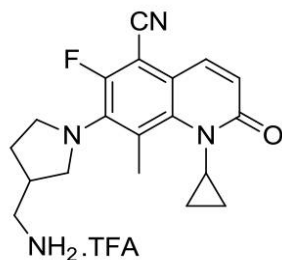
【0656】

実施例99

7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-カルボニトリルTFA塩

【0657】

【化 1 8 3】

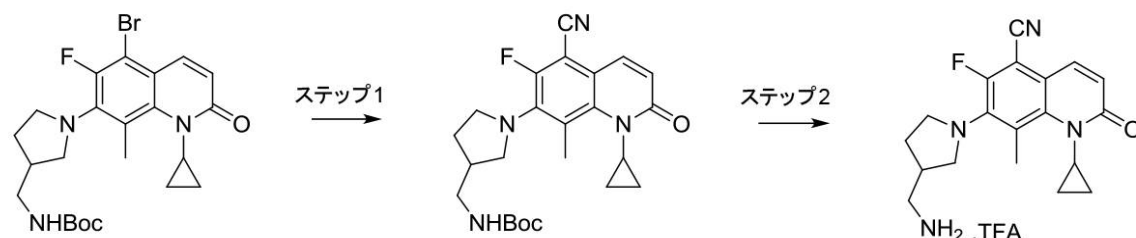


以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

10

【0 6 5 8】

【化 1 8 4】



20

(i) tert-ブチル ((1-(5-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

97-v-異性体 B (0.05 g、0.1 mmol、1.0 当量) を DMA (2 mL) に加え、Zn(CN)₂ (0.14 g、1.2 mmol、12.0 当量) を加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd(t-Bu₃P)₂ (0.005 g、0.01 mmol、0.1 当量) を加え、反応混合物を 120 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 99-i (0.05 g、粗製物) を得た。生成物をさらには精製せず、次のステップに使用した。LCMS (m/z) : 441.4 [M+H]。

30

【0 6 5 9】

(ii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-カルボニトリル TFA 塩

99-i (0.05 g、0.11 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL) に加え、0 °C に冷却した。TFA (0.5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 HPLC 精製により精製して、所望の生成物 99-ii (0.011 g、収率 32%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.26 (s, 2H), 0.55 (s, 2H)

40

LCMS (03__4 分)、[MH]⁺ = 341.3、RT = 1.544 分

LCMS 方法 C__4 分

カラム：HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm；ESI 源、陽イオンモード；波長 230 nm

カラム温度：周囲温度

移動相：A：水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B：ACN 中 0.1% ギ酸

流速：0.55 mL/分

勾配：2.5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6 分間 100% で保持。

50

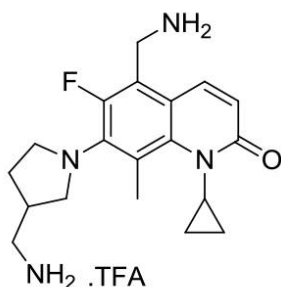
【0660】

実施例100

5-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0661】

【化185】

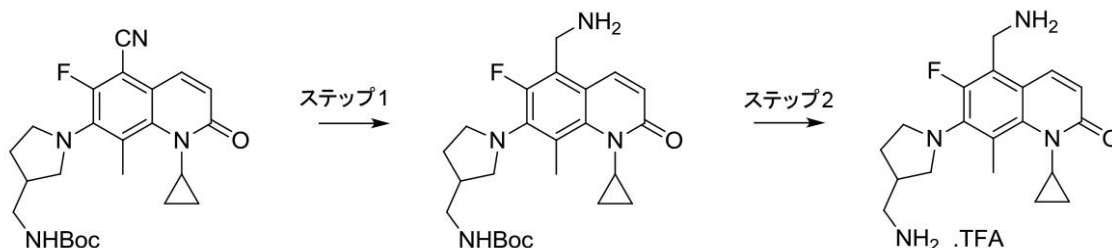


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0662】

【化186】



20

(i) tert-ブチル((1-(5-(アミノメチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

99-i (0.04 g、0.091 mmol、1.0当量)をメタノール(4 mL)に加え、0℃に冷却した。NiCl₂・6H₂O (0.0021 g、0.0091 mmol、0.1当量)を加え、反応混合物を0℃で5分間攪拌した。NaBH₄ (0.0034 g、0.91 mmol、1.0当量)を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物100-i (0.045 g、粗製物)を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z) : 445.3 [M+H]。

30

【0663】

(ii) 5-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

40

100-i (0.045 g、0.1 mmol、1.0当量)をジクロロメタン(5 mL)に加え、0℃に冷却した。TFA (0.5 mL)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させ、ジエチルエーテルで摩砕し、溶媒をデカント除去して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物100-ii (0.009 g、収率23%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.67 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H)

50

LCMS (0.3 ~ 4分)、 $[MH]^+ = 345.3$ 、 $RT = 1.281$ 分

LCMS方法C ~ 4分

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード
; 波長 233 / 368 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1%ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1%ギ酸

流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6分間 100%で保持。

【0664】

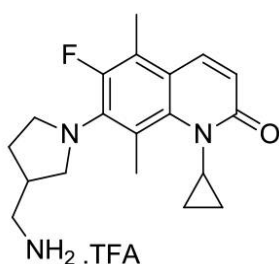
実施例 101

10

7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオ
ロ-5, 8-ジメチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

【0665】

【化187】

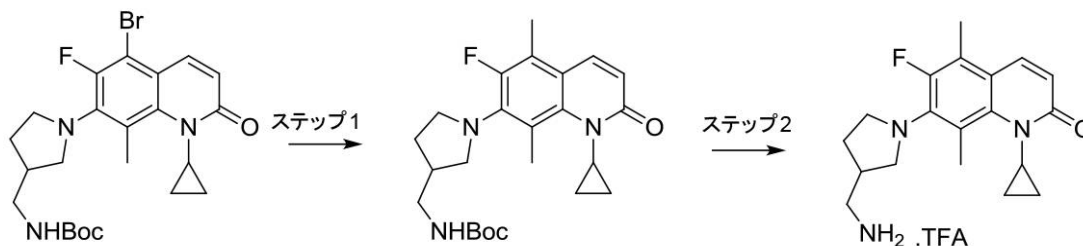


20

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0666】

【化188】



30

(i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-5, 8-ジメチ
ル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル
)カルバメート

97-γ-異性体 B (0.055 g、0.11 mmol、1.0 当量)、メチルボロン
酸 (0.013 g、0.22 mmol、2.0 当量)、 K_3PO_4 (0.071 g、0.
33 mmol、3.0 当量) を THF : 水 (5 : 1、2.4 mL) に加え、反応混合物
を 10 分間脱気した。PdCl₂(dppf)・DCM (0.0045 g、0.006 m
mol、0.05 当量) を加え、反応混合物を 10 分間脱気した。反応混合物を 80 °C で
24 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラ
インで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物
を分取 TLC (30% EtOAc / ヘキサン、3 回操作) により精製して、所望の生成物
101-i (0.03 g、収率 63.8%) を得た。LCMS (m/z) : 430.5 [M+H]。

40

【0667】

(ii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6
-フルオロ-5, 8-ジメチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

101-i (0.03 g、0.069 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL

50

L) 中に加え、0 °C に冷却した。T F A (0 . 3 m L) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 H P L C 精製により精製して、所望の生成物 1 0 1 - i i (0 . 0 1 g 、収率 3 3 . 7 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 14.7, 7.9 Hz, 3H), 3.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.30 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 2H), 1.84 (dd, J = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 1.22 (dd, J = 10.9, 4.3 Hz, 2H), 0.50 (d, J = 2.8 Hz, 2H)

L C M S (0 3 _ 4 分) 、 $[\text{M}]^+ = 330.4$ 、 R T = 1.565 分

L C M S 方法 C _ 4 分

カラム : H S S C 1 8 (5 0 * 2 . 1 m m) 、 1 . 8 u m ; E S I 源、陽イオンモード ; 波長 3 6 5 / 2 3 4 n m

カラム温度 : 周囲温度

移動相 : A : 水中 0 . 1 % ギ酸中の 5 m M 酢酸アンモニウム、B : A C N 中 0 . 1 % ギ酸

流速 : 0 . 5 5 m L / 分

勾配 : 2 . 5 分かけて 5 % ~ 1 0 0 % (溶媒 B) および 0 . 6 分間 1 0 0 % で保持。

【 0 6 6 8 】

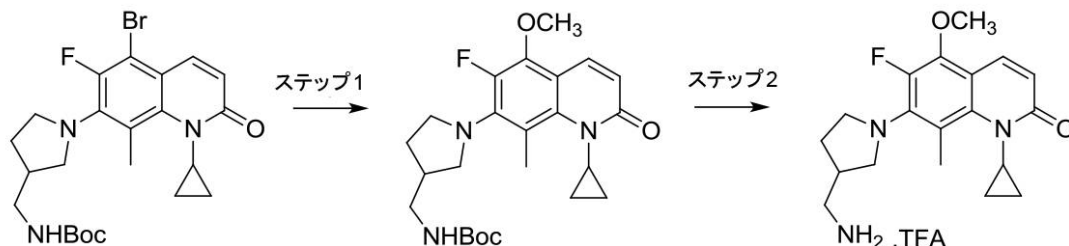
実施例 1 0 2

7 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン T F A 塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した :

【 0 6 6 9 】

【 化 1 8 9 】



(i) t e r t - ブチル ((1 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメート

P d (I I) O A c (0 . 0 5 6 g 、 0 . 0 0 2 m m o l 、 0 . 0 5 当量) 、 t - B u - X p h o s (0 . 0 0 3 2 g 、 0 . 0 0 7 m m o l 、 0 . 1 5 当量) 、 C s ₂ C O ₃ (0 . 0 3 2 g 、 0 . 1 m m o l 、 2 . 0 当量) を、密封管中トルエン (1 m L) 中に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。反応混合物を 4 5 °C で 5 分間攪拌し、メタノール (1 m L) 中の 9 7 - v - 異性体 B (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を加えた。反応混合物を 5 分間脱気し、反応混合物を 8 0 °C で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 1 0 2 - i (0 . 0 3 g 、粗製物) を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。L C M S (m / z) : 4 4 6 . 5 [M + H] 。

【 0 6 7 0 】

(i i) 7 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン T F A 塩

1 0 2 - i (0 . 0 3 g 、 0 . 0 6 7 m m o l 、 1 . 0 当量) をジクロロメタン (1 m L) に溶解し、0 °C に冷却した。T F A (0 . 3 m L) を加え、反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 H P

10

20

30

40

50

LC精製により精製して、所望の生成物102-i i (0.005 g、収率22.3%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.52 (s, 2H)

LCMS (03__4分)、 $[\text{MH}]^+ = 346.4$ 、 $\text{RT} = 1.547$ 分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μm ; ESI源、陽イオンモード; 波長202 / 236 nm

10

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸

流速: 0.55 mL / 分

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

【0671】

実施例103

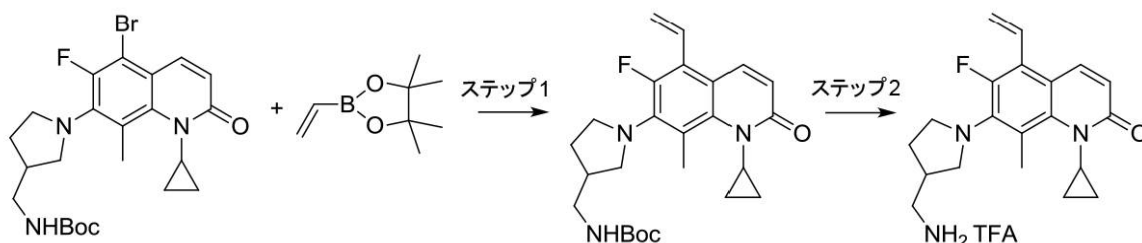
1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(3-((2,2,2-トリフルオロアセチル)-14-アザニル)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-ビニルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

20

【0672】

【化190】



30

(i) tert-ブチル((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-5-ビニル-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

97- ν -異性体B (0.055 g、0.13 mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.029 g、0.19 mmol、1.5当量)、 K_3PO_4 (0.081 g、0.38 mmol、3.0当量)をTHF:水(2:1、2 mL)に加え、反応混合物を5分間脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DMC}$ (0.005 g、0.006 mmol、0.05当量)を加え、反応混合物を80°Cで24時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取TLC精製(40% EtOAc / ヘキサン)により精製して、所望の生成物103-i (0.04 g、収率81.6%)を得た。LCMS (m/z): 442.3 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

40

【0673】

(ii) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-7-(3-((2,2,2-トリフルオロアセチル)-14-アザニル)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-ビニルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

103-i (0.04 g、0.091 mmol、1.0当量)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、0°Cに冷却した。TFA (0.4 mL)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HP

50

LC精製により精製して、所望の生成物 103-ii (0.013 g、収率 33.3%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 17.9, 11.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.81 - 5.76 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 0.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H).

LCMS (03__4分)、 $[\text{MH}]^+ = 342.4$ 、RT = 1.609分。

LCMS方法C__4分

カラム：HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μm ；ESI源、陽イオンモード；波長 236 nm；

カラム温度：周囲温度；

移動相：A：水中 0.1%ギ酸中の 5 mM酢酸アンモニウム、B：ACN中 0.1%ギ酸；

流速：0.55 mL/分；

勾配：2.5分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6分間 100%で保持。

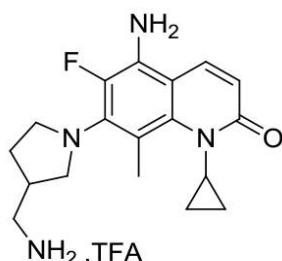
【0674】

実施例 104

5-アミノ-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0675】

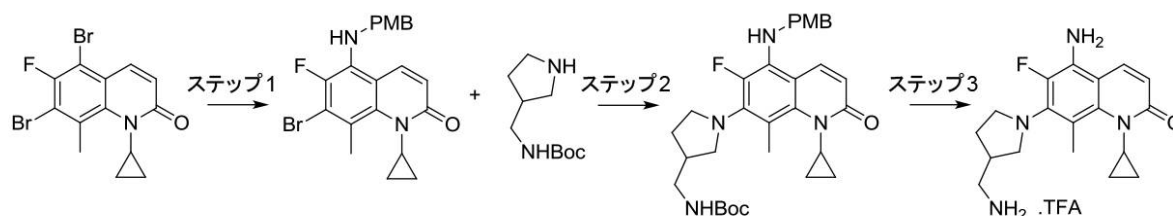
【化191】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0676】

【化192】



(i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-5-((4-メトキシベンジル)アミノ)-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

97-iv (0.15 g、0.39 mmol、1.0当量)、 Cs_2CO_3 (0.19 g、0.59 mmol、1.5当量)、PMB-アミン (0.064 g、0.47 mmol、1.2当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.017 g、0.019 mmol、0.05当量)、キサントホス (0.034 g、0.059 mmol、0.15当量) を 1,4-ジオキサン (6 mL) に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。反応混合物を 100°C で 9 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を

分取 T L C (3 0 % E t O A c / ヘキサン、4 回操作) により精製して、所望の生成物 1 0 4 - i (0 . 1 2 g、収率 7 5 . 6 %) を得た。L C M S (m / z) : 4 3 1 . 2 [M + H] 。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 0.46 (s, 2H)

L C M S (m / z) : 4 3 1 . 2 [M + H]

【 0 6 7 7 】

(i i) t e r t - ブチル ((1 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 5 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメート

1 0 4 - i (0 . 1 3 g、0 . 3 m m o l、1 . 0 当量)、C s ₂ C O ₃ (0 . 1 9 g、0 . 5 8 m m o l、2 . 0 当量)、t e r t - ブチル (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメート (0 . 0 8 7 g、0 . 4 4 m m o l、1 . 5 当量) を 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 中に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 0 1 3 g、0 . 0 1 4 m m o l、0 . 0 5 当量)、キサントホス (0 . 0 2 5 g、0 . 0 4 3 m m o l、0 . 1 5 当量) を加え、反応混合物を 1 1 0 ° C で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 T L C (4 0 % E t O A c / ヘキサン、4 回操作) により精製して、所望の生成物 1 0 4 - i i (0 . 0 7 g、収率 5 5 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 2.49 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 2.12 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 2.8 Hz, 2H)

L C M S (m / z) : 5 5 1 . 5 [M + H]

【 0 6 7 8 】

(i i i) 5 - アミノ - 7 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン T F A 塩

1 0 3 - i i (0 . 0 4 5 g、0 . 0 8 2 m m o l、1 . 0 当量) を取り、T F A (0 . 4 5 m L) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下 5 0 ° C で 1 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、T H F と共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 H P L C 精製により精製して、所望の生成物 1 0 4 - i i i (0 . 0 0 5 g、収率 1 1 . 6 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.49 (d, J = 2.4 Hz, 2H)

L C M S (0 2 _ 4 分)、[M H] ⁺ = 3 3 1 . 0、R T = 1 . 5 8 6 分

L C M S 方法 C _ 4 分

カラム: H S S C 1 8 (5 0 * 2 . 1 m m)、1 . 8 u m ; E S I 源、陽イオンモード ; 波長 2 2 3 n m

カラム温度: 周囲温度

移動相: A : 水中 0 . 1 % ギ酸中の 5 m M 酢酸アンモニウム、B : A C N 中 0 . 1 % ギ酸

流速: 0 . 5 5 m L / 分

勾配: 2 . 5 分かけて 5 % ~ 1 0 0 % (溶媒 B) および 0 . 6 分間 1 0 0 % で保持。

【 0 6 7 9 】

実施例 1 0 5

10

20

30

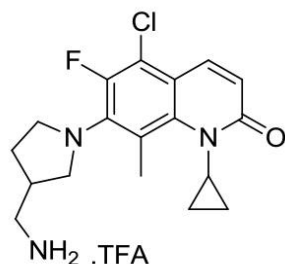
40

50

7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-5-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

【0680】

【化193】

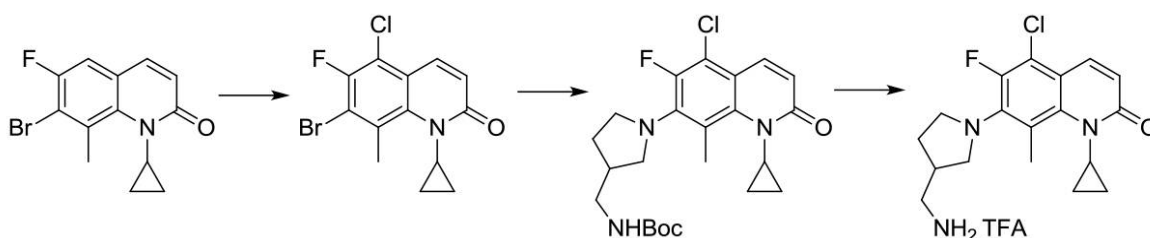


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0681】

【化194】



20

(i) 7-ブロモ-5-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

15-x (0.1 g、0.33 mmol、1.0 当量) を H_2SO_4 (0.5 M) (0.15 mL) に加え、NCS (0.058 g、0.43 mmol、1.3 当量) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。NCS (0.058 g、0.43 mmol、1.3 当量) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (10~12% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 105-i (0.085 g、収率75%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 0.43 (s, 2H)

LCMS (m/z): 330.1 [M+H]

【0682】

(ii) tert-ブチル((1-(5-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

40

105-i (0.085 g、0.2 mmol、1.0 当量)、 Cs_2CO_3 (0.13 g、0.38 mmol、1.5 当量)、tert-ブチル(ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート (0.06 g、0.3 mmol、1.2 当量) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に加え、反応混合物を5分間脱気した。 $Pd_2(dba)_3$ (0.011 g、0.012 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.022 g、0.038 mmol、0.15 当量) を加え、反応混合物を5分間脱気し、反応混合物を120℃で24時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 105-ii (0.085 g、収率73%) を得た。LCMS (m/z): 450.3 [M+H]。

50

【0683】

(iii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-5-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

105-ii (0.08 g、0.17 mmol、1.0当量)をジクロロメタン(2 mL)に加え、0℃に冷却した。TFA(0.4 mL)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させ、ジエチルエーテルで摩砕して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物105-iii (0.013 g、収率16.5%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.55 (t, J = 19.0 Hz, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 0.53 (d, J = 4.3 Hz, 2H).

10

LCMS (02_4分)、[MH]⁺ = 349.9、RT = 1.749分。

LCMS方法C_4分

カラム：HSS C18 (50×2.1 mm)、1.8 μm; ESI源、陽イオンモード; 波長238 nm

カラム温度：周囲温度

移動相：A：水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B：ACN中0.1%ギ酸

流速：0.55 mL/分

勾配：2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

20

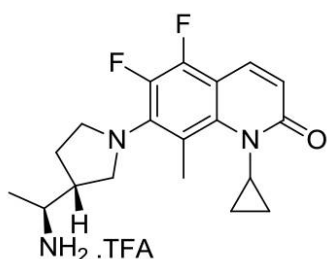
【0684】

実施例106

7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA

【0685】

【化195】

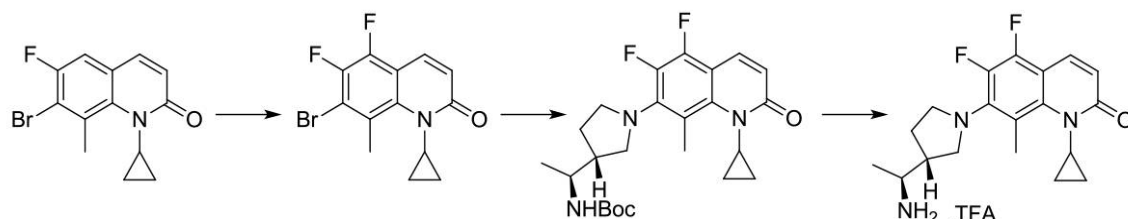


30

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0686】

【化196】



40

(i) 7-ブromo-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

15-x (0.38 g、1.2 mmol、1.0当量)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、セレクトフルオール(0.9 g、2.5 mmol、2.0当量)を加え、反応混合物をマイクロ波照射下75℃で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残

50

留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20～25% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物106-i（0.045 g、収率11.3%）を得た。出発物（0.18 g）を回収した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.72 (d, J = 28.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.47 (s, 2H)

LCMS (m/z): 314.3 [M+H]

【0687】

(ii) tert-ブチル((S)-1-((R)-1-(1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)エチル)カルバメート

106-i（0.089 g、0.25 mmol、1.0当量）、 Cs_2CO_3 （0.12 g、0.38 mmol、1.5当量）、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((R)-ピロリジン-3-イル)エタン-1-イルウム（0.06 g、0.3 mmol、1.2当量）を1,4-ジオキサン（8 mL）に加え、反応混合物を5分間脱気した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.012 g、0.012 mmol、0.05当量）、キサントホス（0.022 g、0.038 mmol、0.15当量）を加え、反応混合物を130℃で10時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー（30～35% EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物106-ii（0.09 g、収率82%）を得た。LCMS (m/z): 449.1 [M+H]。

【0688】

(iii) 7-((R)-3-((S)-1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

106-ii（0.092 g、0.2 mmol、1.0当量）をジクロロメタン（10 mL）に加え、0℃に冷却した。TFA（0.7 mL）を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取HPLC精製により精製して、所望の生成物106-iii（0.023 g、収率32%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 3H), 3.41 (ddd, J = 12.9, 7.5, 4.7 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (d, J = 16.5, 8.4 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 0.58 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 2H)

LCMS (03__4分)、 $[\text{MH}]^+ = 347.41$ 、RT = 1.626分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50×2.1 mm)、1.8 μm ; ESI源、陽イオンモード; 波長228/298 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸
流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて5%～100%（溶媒B）および0.6分間100%で保持。

【0689】

中間体107: メチル4-ブロモ-5-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードベンゾエート

以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0690】

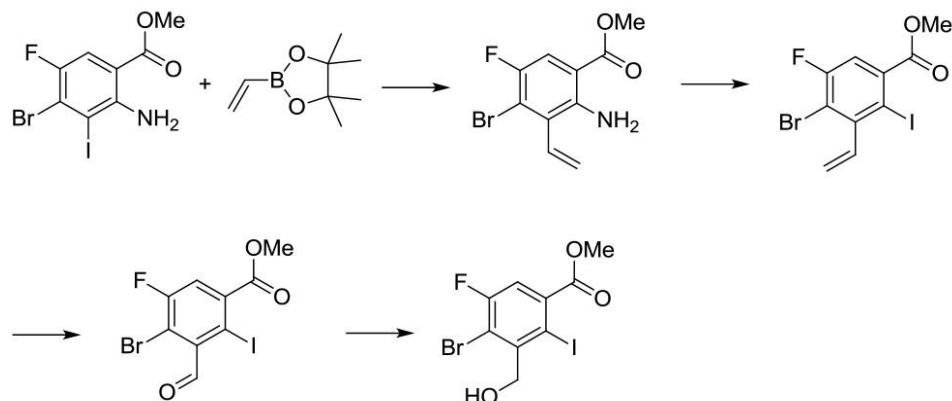
10

20

30

40

【化 197】



10

(i) メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ビニルベンゾエート

メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンゾエート (12.5 g、33.4 mmol、1.0 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (10.25 g、66.8 mmol、2.0 当量)、 K_2CO_3 (13.82 g、100 mmol、3.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。 $PdCl_2(dppf) \cdot MDC$ (1.36 g、1.60 mmol、0.05 当量) を加え、反応混合物を 60℃ で 48 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~2% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 107-i (13.0 g、82%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.44 (m, 3H), 5.79 (dd, J = 11.5, 0.9 Hz, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

LCMS (m/z): 274.1 [M+H]

【0691】

(ii) メチル 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-3-ビニルベンゾエート

107-i (7.5 g、28.3 mmol、1.0 当量) をアセトニトリル (45 mL) に溶解し、6M HCl (90 mL) を加え、反応混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した。 $NaNO_2$ (2.04 g、29.7 mmol、1.05 当量) の水 (40 mL) 中溶液を 0℃ で反応混合物に滴下添加し、60 分間攪拌した。反応混合物は透明な淡黄色溶液になった。 KI (9.39 g、56.7 mmol、2.0 当量) の水 (60 mL) 中溶液を、0℃ で反応混合物に滴下添加し、20 分間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~3% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 107-ii (15.0 g、収率 71.0%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.7, 11.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 11.4, 1.0 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.8 Hz, 3H).

40

【0692】

(iii) メチル 4-ブロモ-5-フルオロ-3-ホルミル-2-ヨードベンゾエート

107-ii (15.0 g、39.06 mmol、1.0 当量) を 1, 4-ジオキサン : 水 (3:1) (120 mL) に溶解し、0℃ に冷却した。 $tert$ -ブタノール (49 mL) 中の四酸化オスミウム (0.99 g、3.9 mmol、0.1 当量) を 10 分で加えた。反応混合物を室温でさらに 10 分間攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (33.3 g、156.2 mmol、4.0 当量) を室温で少しずつ加え、混合物を同一温度で終夜攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄

50

し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～5 % EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物 107-iii（9.3 g、収率 61.0 %）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)

【0693】

(iv) メチル 4-ブロモ-5-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードベンゾエート

107-iii（4.5 g、11.62 mmol、1.0 当量）を EtOH（90 mL）に溶解し、 -5°C に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（0.132 g、3.40 mmol、0.3 当量）を 10 分で少しずつ加え、反応混合物を -5°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～1 % EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物 107-iv（7.2 g、収率 89.0 %）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)

LCMS（06__4 分）、 $[\text{MH}]^+ = 389.1$ 、 $\text{RT} = 2.017$ 分

LCMS 方法 C__4 分

カラム：HSS C18（50×2.1 mm）、1.8 μm ；ESI 源、陽イオンモード；波長 232 nm

カラム温度：周囲温度

移動相：A：水中 0.1 % ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B：ACN 中 0.1 % ギ酸

流速：0.55 mL/分

勾配：2.5 分かけて 5 %～100 %（溶媒 B）および 0.6 分間 100 % で保持。

【0694】

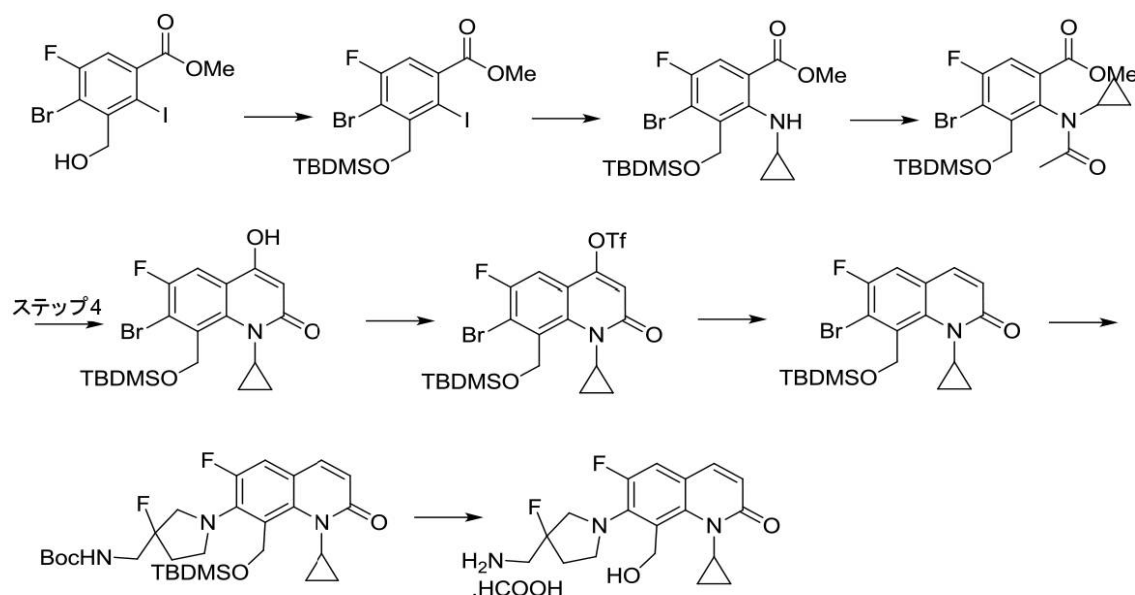
実施例 108

7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)キノリン-2(1H)-オンギ酸塩

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0695】

【化198】



(i) メチル 4-ブロモ-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-フルオロ-2-ヨードベンゾエート

107-iv (2.5 g、6.42 mmol、1.0 当量)、イミダゾール (0.874 g、12.8 mmol、2.0 当量) を DCM (25 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。DCM (5 mL) 中の TBDMS-Cl (1.93 g、12.8 mmol、2.0 当量)、DMAP (0.078 g、0.64 mmol、0.1 当量) を 0 °C で反応混合物に加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 108-i (3.0 g、収率 90 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.93 (d, J = 12.6 Hz, 9H), 0.15 (d, J = 11.6 Hz, 6H)

LCMS (m/z) : 503.4 [M+H]

【0696】

(ii) メチル 4-ブロモ-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロベンゾエート

108-i (1.5 g、2.99 mmol、1.0 当量)、炭酸セシウム (1.46 g、4.4 mmol、1.5 当量)、キサントホス (0.259 g、0.44 mmol、0.15 当量) を 1,4-ジオキサン (15 mL) に懸濁し、反応混合物を 5 分間脱気した。シクロプロピルアミン (0.24 g、5.9 mmol、2.0 当量)、Pd₂dba₃ (0.15 g、0.16 mmol、0.05 当量) を加え、反応混合物を 90 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (27~30 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 108-ii (1.67 g、収率 63 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (dt, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.69 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H), 0.14 (s, 6H)

LCMS (m/z) : 434.4 [M+H]

【0697】

(iii) メチル 4-ブロモ-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロベンゾエート

108-ii (2.67 g、6.2 mmol、1.0 当量) をトルエン (30 mL) に溶解した。塩化アセチル (0.708 g、10.4 mmol、1.5 当量) を室温に加え、反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 108-iii (2.92 g、収率 59 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 4.67 (dd, J = 22.1, 10.4 Hz, 1.3H), 4.43 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 0.7H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 0.7H), 3.08 - 3.02 (m, 0.3H), 2.44 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 0.93 (d, J = 3.4 Hz, 9H), 0.91 - 0.87 (m, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 1H), 0.66 - 0.59 (m, 1H), 0.52 - 0.44 (m, 0.5H), 0.42 - 0.33 (m, 0.5H), 0.18 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 6H)

LCMS (m/z) : 474.5 [M+H]

【0698】

(iv) 7-ブロモ-8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

108-iii (1.5 g、3.1 mmol、1.0 当量) を THF (20 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。NaHMDS (THF 中 1.0 M) (15.8 mL、15.8 m

10

20

30

40

50

m o l、5.0 当量) を滴下添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、希薄H C lで酸性化し、E t O A cで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をn - ペンタンで摩砕して、所望の生成物1 0 8 - i v (0.9 g、収率45%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 1.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 0.72 (s, 9H), 0.38 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.21 (d, J = 7.7 Hz, 6H)

L C M S (m/z) : 442.4 [M+H]

【0699】

(v) 7-ブロモ-8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

108-iv (0.9 g、1.9 mmol、1.0 当量) をDMF (6 mL) に溶解し、0℃に冷却した。DMF (1 mL) 中のトリエチルアミン (0.59 g、5.8 mmol、3.0 当量)、PhNTF (1.38 g、3.8 mmol、2.0 当量) を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、E t O A cで抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% E t O A c / ヘキサン) により精製して、所望の生成物1 0 8 - v (0.8 g、収率71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (ddd, J = 11.0, 7.0, 4.1 Hz, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.62 (q, J = 6.9 Hz, 2H), -0.14 (s, 6H)

L C M S (m/z) : 574.5 [M+H]

【0700】

(vi) 7-ブロモ-8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロキノリン-2(1H)-オン

108-v (0.8 g、1.04 mmol、1.0 当量) をDMF (10 mL) に溶解した。Pd (II) OAc (0.04 g、0.156 mmol、0.15 当量)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.2 g、0.31 mmol、0.3 当量) を加え、反応混合物を0℃に冷却した。トリエチルシラン (0.3 g、1.25 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、E t O A cで抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% E t O A c / ヘキサン) により精製して、所望の生成物1 0 8 - v i (0.15 g、収率25%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), -0.11 - -0.21 (s, 6H)

L C M S (m/z) : 426.4 [M+H]

【0701】

(vii) 7-ブロモ-8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロキノリン-2(1H)-オン

108-vi (0.05 g、0.117 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル(3-フルオロピロリジン-3-イル)メチルカルバメート (0.045 g、0.234 mmol、2.0 当量)、炭酸セシウム (0.057 g、0.175 mmol、1.5 当量) を1,4-ジオキサン (1 mL) に懸濁し、反応混合物を5分間脱気した。Pd₂dba₃ (0.005 g、0.006 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.01 g、0.017 mmol、0.15 当量) を加え、反応混合物を密封管中120℃で48時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、E t O A cで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を

10

20

30

40

50

分取 T L C (3 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 1 0 8 - v i i (0 . 0 2 6 g 、 収率 4 3 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 37.6, 21.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.79 - 3.40 (m, 7H), 2.24 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 0.72 (s, 9H), 0.58 (s, 2H), -0.32 (d, J = 34.9 Hz, 6H)

【 0 7 0 2 】

(v i i i) 7 - (3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - (ヒドロキシメチル) キノリン - 2 (1 H) - オンギ酸塩

10

1 0 8 - v i i (0 . 0 2 6 g 、 0 . 0 4 6 m m o l 、 1 . 0 当量) を 0 ° C でジクロロメタン (1 m L) に溶解した。H C l - ジオキサン (4 M) (1 . 0 m L) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、D C M と共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 H P L C により精製して、1 0 8 - v i i i (0 . 0 0 3 g 、 収率 1 6 . 5 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.04 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 14.7, 8.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.41 (td, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.52 - 0.42 (m, 2H)

20

L C M S (0 6 _ 4 分) 、 $[\text{MH}]^+ = 350.3$ 、 $\text{RT} = 1.535$ 分

L C M S 方法 C _ 4 分

カラム : H S S C 1 8 (5 0 * 2 . 1 m m) 、 1 . 8 μm ; E S I 源、陽イオンモード ; 波長 2 3 0 / 3 6 2 n m

カラム温度 : 周囲温度

移動相 : A : 水中 0 . 1 % ギ酸中の 5 m M 酢酸アンモニウム、B : A C N 中 0 . 1 % ギ酸

流速 : 0 . 5 5 m L / 分

勾配 : 2 . 5 分かけて 5 % ~ 1 0 0 % (溶媒 B) および 0 . 6 分間 1 0 0 % で保持。

【 0 7 0 3 】

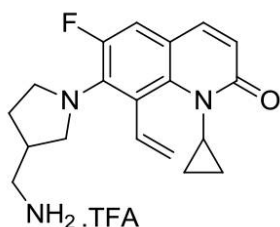
実施例 1 0 9

30

7 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - ビニルキノリン - 2 (1 H) - オン T F A 塩

【 0 7 0 4 】

【 化 1 9 9 】

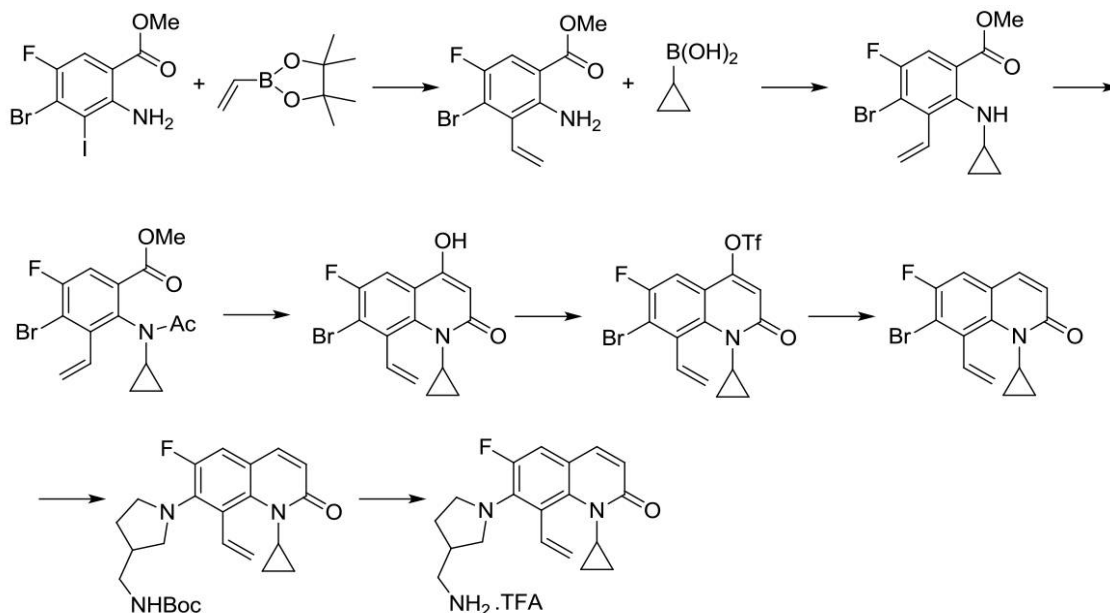


40

以下のスキームに従って標題化合物を調製した :

【 0 7 0 5 】

【化 200】



10

(i) メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ビニルベンゾエート

20

メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンゾエート (2 g、5.34 mmol、1.0 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.99 g、6.4 mmol、1.2 当量)、 K_2CO_3 (2.2 g、16.0 mmol、3.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に加え、反応混合物を 5 分間脱気した。PdCl₂ (dppf) · MDC (0.22 g、0.26 mmol、0.05 当量) を加え、反応混合物を 60 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~20% ジクロロメタン/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 109-i (0.42 g、収率 39.7%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.45 (m, 3H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 18.0, 1.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)

LCMS (m/z) : 274.1 [M+H]

【0706】

(ii) メチル 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-ビニルベンゾエート

109-i (0.52 g、1.89 mmol、1.0 当量)、シクロプロピルボロン酸 (0.32 g、3.79 mmol、2.0 当量)、2, 2'-ビピリジン (0.58 g、3.73 mmol、2.0 当量)、Cu(II)(OAc)₂ (0.68 g、3.74 mmol、2.0 当量) および Na₂CO₃ (1.1 g、10.2 mmol、5.4 当量) をジクロロメタン (29 mL) に加え、モレキュラーシーブ (4 Å) (2 g) を加え、酸素 (気体) を連続的にパージし、反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~30% ジクロロメタン/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 109-ii (0.25 g、収率 41.8%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.9, 11.4 Hz, 1H), 5.65 (dt, J = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 17.9, 1.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 3H), 2.67 (dt, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 0.67 - 0.58 (m, 2H), 0.39 - 0.30 (m, 2H)

50

L C M S (m/z) : 314.6 [M+H]

【0707】

(iii) メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-ビニルベンゾエート

109-iii (0.21 g、0.66 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。D I P E A (0.42 mL、3.3 mmol、5.0 当量)、塩化アセチル (0.52 g、6.58 mmol、10.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 109-iii (0.29 g、粗製物) を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 17.8, 11.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.78 - 0.67 (m, 3H), 0.50 - 0.43 (m, 1H)

L C M S (m/z) : 356.7 [M+H]

【0708】

(iv) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-ビニルキノリン-2(1H)-オン

109-iii (0.29 g、0.81 mmol、1.0 当量) を T H F (25 mL) に溶解し、-40 °C に冷却した。N a H M D S (T H F 中 1.0 M) (2.44 mL、2.44 mmol、3.0 当量) を滴下添加し、反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 109-iv (0.26 g、粗製物) を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 17.6, 11.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.52 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.05 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 0.36 (s, 2H).

L C M S (m/z) : 323.9 [M+H]

【0709】

(v) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-8-ビニル-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

109-iv (0.26 g、0.8 mmol、1.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (22 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。T E A (0.24 mL、2.41 mmol、3.0 当量)、P h N (S O₂ C F₃)₂ (0.35 g、0.96 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~25% E t O A c /ヘキサン) により精製して、所望の生成物 109-v (0.25 g、粗製物) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 17.6, 11.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.47 (s, 2H)

L C M S (m/z) : 456.9 [M+H]

【0710】

(vi) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-ビニルキノリン-2(1H)-オン

109-v (0.2 g、0.44 mmol、1.0 当量)、P d (I I) O A c (0.015 g、0.065 mmol、0.15 当量) および d p p p (0.053 g、0.12 mmol、0.3 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (16 mL) 中に加えた。E t₃ S i H (0.06 g、0.52 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物をマイク

ロ波照射下 75℃で 15 分間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 109-vi (0.08 g、収率 59.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.40 (s, 2H)
LCMS (m/z) : 308.6 [M+H]

【0711】

(viii) tert-ブチル ((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-8-ビニル-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

109-vi (0.06 g、0.19 mmol、1.0 当量) をトルエン (8 mL) に溶解し、tert-ブチル (ピロリジン-3-イルメチル) カルバメート (0.058 g、0.29 mmol、1.5 当量)、NaOtBu (0.055 g、0.58 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.009 g、0.0097 mmol、0.05 当量)、BINAP (0.018 g、0.029 mmol、0.15 当量) を加え、反応混合物を 110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC 精製 (60% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 109-viii (0.035 g、収率 42%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 17.7, 1.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 8H), 1.21 (s, 2H), 0.54 (s, 2H).

LCMS (m/z) : 428.3 [M+H]

【0712】

(viii) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-ビニルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

109-viii (0.03 g、0.7 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、0℃に冷却した。TFA (0.3 mL) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を n-ペンタンおよびジエチルエーテルで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 109-viii (0.013 g、収率 48%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 2H), 6.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (dt, J = 9.7, 5.7 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 0.54 (d, J = 1.3 Hz, 2H)

LCMS (0.3~4 分)、[MH]⁺ = 328.2、RT = 1.651 分

LCMS 方法 C-4 分

カラム: HSS C18 (50 × 2.1 mm)、1.8 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 328/364 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1% ギ酸

10

20

30

40

50

流速：0.55 mL/分

勾配：2.5分かけて5%～100%（溶媒B）および0.6分間100%で保持。

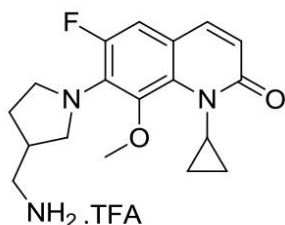
【0713】

実施例110

7-（3-（アミノメチル）ピロリジン-1-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシキノリン-2（1H）-オンTFA塩

【0714】

【化201】

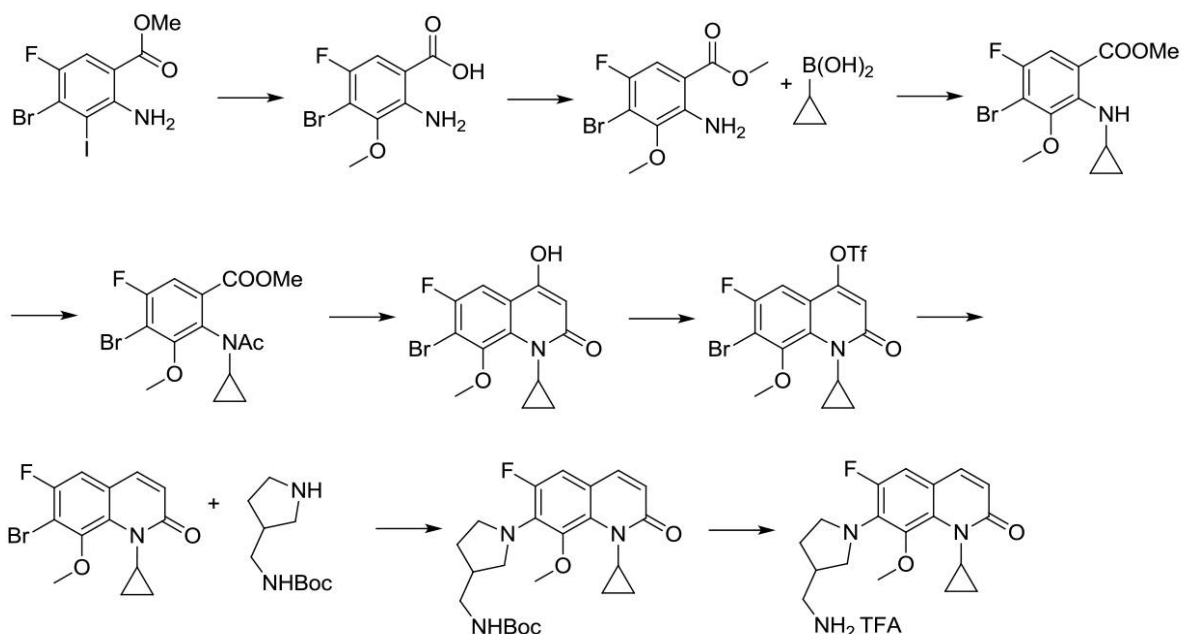


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0715】

【化202】



20

30

(i) 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メトキシ安息香酸

メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンゾエート（1 g、2.67 mmol、1.0 当量）、CuI（0.1 g、0.5 mmol、0.2 当量）をピロジン：MeOH（1：1、28 mL）中に加えた。NaOMe（1.44 g、26.7 mmol、10 当量）を加え、反応混合物をマイクロ波照射下 110℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、1.0 N HCl 水溶液により pH を 3～4 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を n-ペンタン：ジエチルエーテル（1：1）で摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 110-i（2 g、粗製物）を得た。LCMS（m/z）：264.1 [M+H]。

40

【0716】

(ii) メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メトキシベンゾエート

110-i（2 g、7.57 mmol、1.0 当量）をメタノール（20 mL）中に加え、濃 H₂SO₄（2 g）を加え、反応混合物を 80℃で 24 時間撹拌した。反応混合物

50

を水でクエンチし、E t O A cで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー（0～50%ジクロロメタン／ヘキサン）により精製して、所望の生成物110-i i（1.1g、収率67%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)
L C M S (m/z) : 277.9 [M+H]

【0717】

(i i i) メチル4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-メトキシベンゾエート

110-i i（1.1g、3.96mmol、1.0当量）、シクロプロピルボロン酸（0.67g、7.91mmol、2.0当量）、2,2'-ビピリジン（1.24g、7.9mmol、2.0当量）、Cu(II)(OAc)（1.44g、7.91mmol、2.0当量）およびNa₂CO₃（1.26g、11.9mmol、3.0当量）をジクロロメタン（30mL）中に加えた。反応混合物を酸素雰囲気下室温で24時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～15%ジクロロメタン／ヘキサン）により精製して、所望の生成物110-i i i（0.65g、収率51.6%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)
L C M S (m/z) : 318.1 [M+H]

【0718】

(i v) メチル4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-メトキシベンゾエート

110-i i i（0.65g、2.04mmol、1.0当量）をジクロロメタン（25mL）に溶解し、0℃に冷却した。DIPEA（1.32g、10.2mmol、5.0当量）、塩化アセチル（1.6g、20.4mmol、10.0当量）を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物110-i v（0.7g、粗製物）を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 0.75 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 0.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H)
L C M S (m/z) : 360.7 [M+H]

【0719】

(v) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリン-2(1H)-オン

110-i v（0.7g、1.94mmol、1.0当量）をTHF（10mL）に溶解し、-30℃に冷却した。NaHMDS（THF中1.0M）（5.83mL、5.83mmol、3.0当量）を滴下添加し、反応混合物を0℃で15分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、1.0N HCl水溶液によりpHを2から3に酸性化し、E t O A cで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物110-v（0.5g、粗製物）を得た。生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.64-1.0 (m, 4H)
L C M S (m/z) : 328.6 [M+H]

【0720】

(v i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

10

20

30

40

50

110-v (0.5 g、1.52 mmol、1.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TEA (0.46 mL、4.57 mmol、3.0 当量)、PhN(SO₂CF₃)₂ (0.65 g、1.83 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 110-vi (0.26 g、37.1 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.44 (s, 2H)

LCMS (m/z) : 460.1 [M+H]

【0721】

(vii) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシキノリン-2 (1H)-オン

110-vi (0.26 g、0.55 mmol、1.0 当量)、Pd(II)OAc (0.018 g、0.083 mmol、0.15 当量) および dppp (0.069 g、0.17 mmol、0.3 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中に加えた。Et₃SiH (0.07 g、0.67 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を 100 °C で 20 分間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー (20 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 110-vii (0.12 g、収率 67 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.40 (td, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)

LCMS (m/z) : 313.9 [M+H]

【0722】

(viii) tert-ブチル ((1-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

110-vii (0.08 g、0.26 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル (ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート (0.1 g、0.51 mmol、2.0 当量)、Cs₂CO₃ (0.17 g、0.52 mmol、2.0 当量) を密封管中で加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.011 g、0.012 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.022 g、0.038 mmol、0.15 当量) を加え、反応混合物を 110 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC 精製 (60 % EtOAc / ヘキサン、2 回操作) により精製して、所望の生成物 110-viii (0.04 g、収率 36.2 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.19 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.16 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 0.56 (d, J = 3.4 Hz, 2H)

【0723】

(ix) 7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシキノリン-2 (1H)-オン TFA 塩

110-viii (0.04 g、0.093 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TFA (0.4 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテルで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生

10

20

30

40

50

成物 110-ix (0.013 g、収率 32.7%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 16.6, 8.3$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 7.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (ddd, $J = 11.1, 7.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H)

LCMS (02__4分)、 $[\text{MH}]^+ = 332.2$ 、 $\text{RT} = 1.627$ 分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μm ; ESI源、陽イオンモード
; 波長 230 / 366 nm

10

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1% ギ酸

流速: 0.55 mL / 分

勾配: 2.5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6 分間 100% で保持。

【0724】

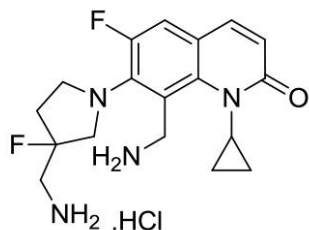
実施例 111

8-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロキノリン-2(1H)-オン HCl 塩

【0725】

【化203】

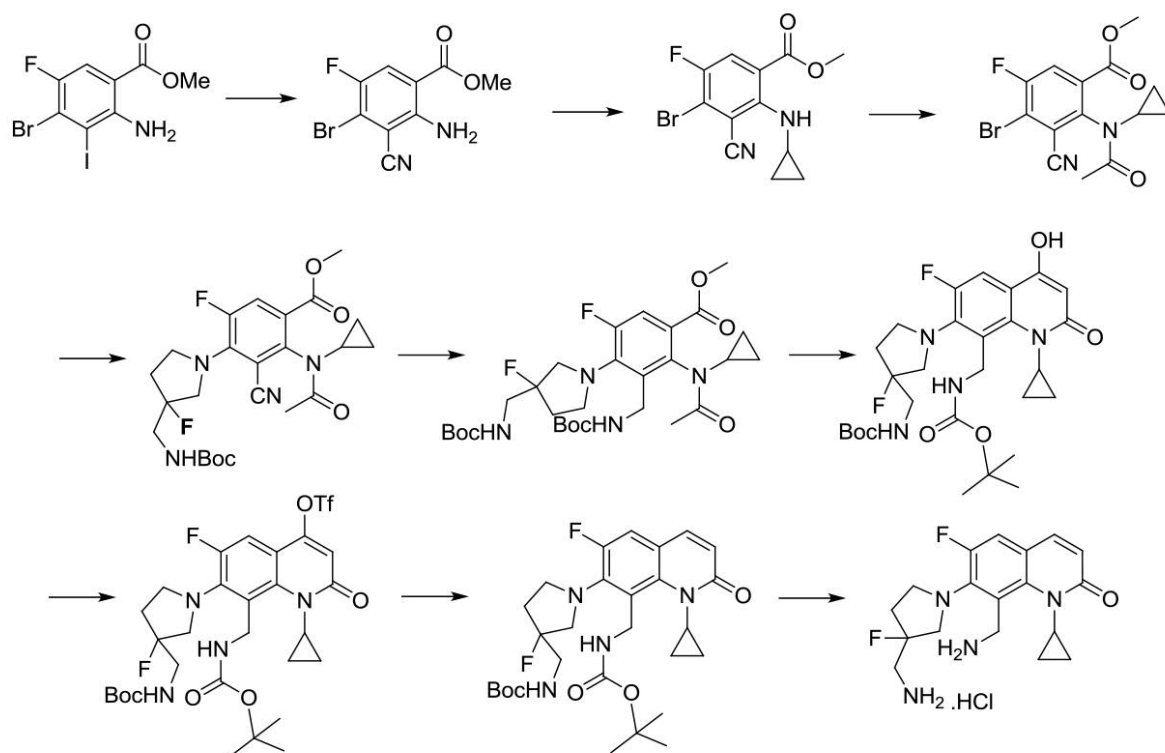
20



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0726】

【化 204】



10

20

(i) メチル 2-アミノ-4-ブロモ-3-シアノ-5-フルオロベンゾエート

メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンゾエート (5 g、13.4 mmol、1.0 当量) を、密封管中 DMSO (50 mL) に溶解し、Cu (I) CN (2.4 g、26.7 mmol、2.0 当量) を加え、反応混合物を 90 °C で終夜撹拌した。反応混合物を冷水で希釈し、セライトベッドに通して濾過し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 60~120 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 111-i (2.8 g、収率 77 %) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 3.85 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.84 (ddd, J = 11.2, 6.1, 4.2 Hz, 2H)

LCMS (m/z) : 273.1 [M+H]

【0727】

(ii) メチル 4-ブロモ-3-シアノ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロベンゾエート

111-i (2.8 g、10.2 mmol、1.0 当量)、シクロプロピルボロン酸 (1.8 g、20.4 mmol、2.0 当量)、2,2'-ビピリジン (3.2 g、20.4 mmol、2.0 当量)、Cu (I) (OAc) (3.7 g、20.4 mmol、2.0 当量) および Na₂CO₃ (3.2 g、30.7 mmol、3.0 当量) をジクロロメタン (60 mL) 中に加えた。酸素 (気体) を連続的にパージし、反応混合物を室温で 3 日間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、ジクロロメタンでベッドを洗浄し、濾液を濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 100~200 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~3 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 111-ii (0.5 g、収率 15.6 %) を得た。出発物 1.5 g を回収した。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.06 (dd, J = 6.4, 3.5 Hz, 1H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.71 - 0.66 (m, 2H)

50

L C M S (m/z) : 313.1 [M+H]

【0728】

(iii) メチル 4-ブロモ-3-シアノ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロベンゾエート

111-iii (0.9 g、2.9 mmol、1.0 当量) をトルエン (15 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.34 g、4.3 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を 110 °C で 5 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 111-iii (0.9 g、収率 87.5%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.22 (dt, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.64 (m, 4H)

L C M S (m/z) : 355.2 [M+H]

【0729】

(iv) メチル 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-3-シアノ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロベンゾエート

111-iii (0.45 g、1.3 mmol、1.0 当量) を密封管中トルエン (6 mL)、Cs₂CO₃ (0.61 g、1.9 mmol、1.5 当量)、tert-ブチル((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (0.41 g、1.9 mmol、1.5 当量) に加え、反応混合物を 15 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.06 g、0.06 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.072 g、0.13 mmol、0.1 当量) を加え、反応混合物を 110 °C で 6 時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー (50~60% EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 111-iv (0.2 g、収率 32.5%) を得た。L C M S (m/z) : 493.5 [M+H]。

【0730】

(v) メチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロベンゾエート

111-iv (0.18 g、0.37 mmol、1.0 当量) をメタノール (5 mL) に加え、0 °C に冷却した。NiCl₂·6H₂O (0.17 g、0.73 mmol、2.0 当量)、(Boc)₂O (0.16 g、0.73 mmol、2.0 当量) を加えた。NaBH₄ (0.07 g、1.8 mmol、5.0 当量) を 0~5 °C で少しずつ加え、反応混合物を室温で 2 日間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 111-v (0.19 g、収率 87.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.25 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.28 (d, J = 20.8 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 10.1 Hz, 17H), 0.83 - 0.56 (m, 4H)

L C M S (m/z) : 597.6 [M+H]

【0731】

(vi) tert-ブチル((1-(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

111-v (0.05 g、0.083 mmol、1.0 当量) を乾燥 THF (1.0 mL) に溶解し、反応混合物を -40 °C で冷却した。NaHMDS (THF 中 1.0 M) (

10

20

30

40

50

0.17 mL、0.17 mmol、2.0 当量) を -40 °C で加え、反応混合物を 0 から 5 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl を用いて pH を 4 から 5 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を n-ペンタンで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 111-vi (0.03 g、収率 63.8%) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 1H), 7.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.66 (d, J = 43.5 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.46 - 1.23 (m, 17H), 1.03 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 0.33 (d, J = 4.3 Hz, 2H)

LCMS (m/z) : 565.5 [M+H]

【0732】

(vii) 8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

111-vi (0.03 g、0.05 mmol、1.0 当量) を乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、TEA (0.016 g、0.16 mmol、3.0 当量) を加え、0 ~ 5 °C に冷却した。PhN(SO₂CF₃)₂ (0.021 g、0.06 mmol、1.1 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 111-vii (0.04 g、定量的) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z) : 697.6 [M+H]。

【0733】

(viii) tert-ブチル((1-(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

111-vii (0.04 g、0.06 mmol、1.0 当量) を乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、反応混合物を 0 から 5 °C で冷却した。1,3-DPPP (0.007 g、0.02 mmol、0.3 当量)、Pd(II)OAc (0.002 g、0.0009 mmol、0.15 当量)、TES (0.01 g、0.07 mmol、1.2 当量) を 0 から 5 °C で冷却し、反応混合物を 0 から 5 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 HPLC 精製により精製して、所望の生成物 111-viii (0.015 g、収率 52%) を得た。LCMS (m/z) : 549.6 [M+H]。

【0734】

(ix) 8-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロキノリン-2(1H)-オン HCl 塩

111-viii (0.015 g、0.027 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、0 ~ 5 °C に冷却した。HCl (1,4-ジオキサン中) (0.5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテル、n-ペンタンで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 111-ix (0.08 g、収率 84.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 14.8 Hz, 2H), 3.79 (ddd, J = 30.5, 18.7, 7.7 Hz, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 2H), 0.57 (s, 2H)

10

20

30

40

50

L C M S (0 6 _ 4 分) 、 $[M H]^+ = 349.3$ 、R T = 1.355 分

LCMS 方法 C__ 4 分

カラム：HSS C18 (50×2.1mm)、1.8μm；ESI源、陽イオンモード
；波長348nm

カラム温度：周囲温度

移動相：A：水中0.1%ギ酸中の5mM酢酸アンモニウム、B：ACN中0.1%ギ酸

流速：0.55 mL/分

勾配：2. 5分かけて5%～100%（溶媒B）および0. 6分間100%で保持。

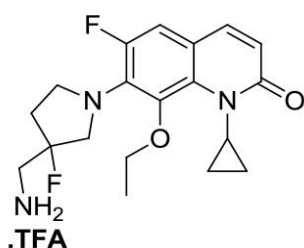
【 0 7 3 5 】

实施例 1 1 2

7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エトキシ-6-フルオロキノリン-2-(1H)-オンTFA塩

【 0 7 3 6 】

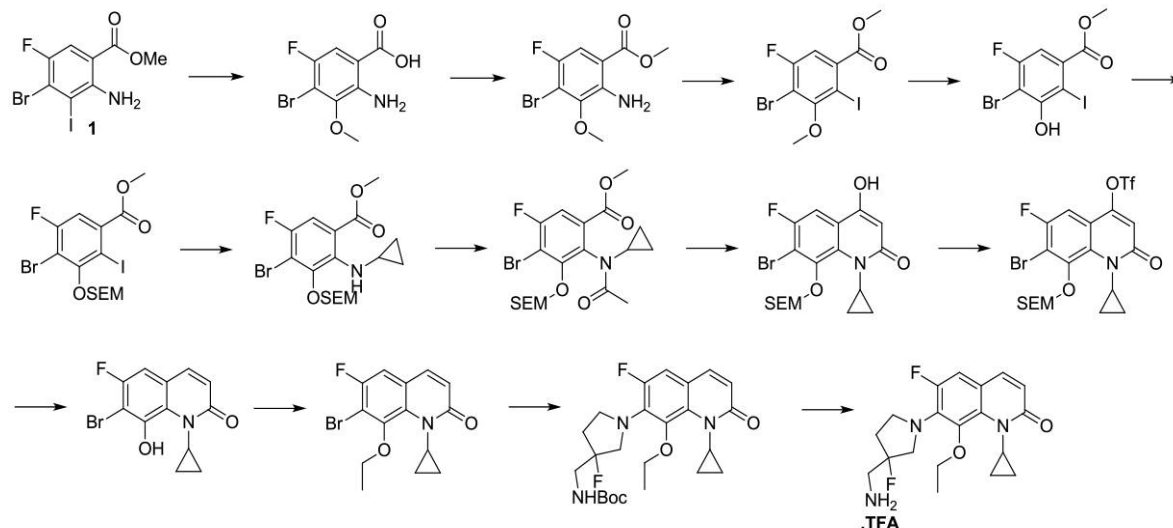
【化 2 0 5】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 7 3 7 】

【化 2 0 6】



(i) 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メトキシ安息香酸

メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヨードベンズエート (1 g、2.652 mmol、1.0 当量) を 30 (mL) のマイクロ波バイアル中で乾燥メタノール (15 mL) に溶解した。CuI (0.1 g、0.53 mmol、0.2 当量) を加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。NaOMe (1.432 g、26.52 mmol、10 当量) を加え、反応混合物は薄黄緑色になった。乾燥ピリジン (2 mL) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下 110 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、1.0 N HCl 水溶液により pH を 2 から 3 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を n-ペンタン：ジエチルエーテル (1：1) で摩砕し、溶媒をデカント除去

して、所望の生成物 112-i (6 g、精製せず)を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z): 264. 2 [M-H]。

【0738】

(ii) メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3-メトキシベンゾエート

112-i (6 g、22. 72 mmol、1. 0 当量)をメタノール (120 mL) に加え、濃 H₂SO₄ (12 mL)を加え、反応混合物を 80~85℃で 24 時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、所望の生成物 112-ii (4. 5 g、収率 71. 2%)を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)

LCMS (m/z): 279. 9 [M+H]

【0739】

(iii) メチル 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-3-メトキシベンゾエート

112-ii (4. 5 g、16. 18 mmol、1. 0 当量)をアセトニトリル (27 mL)に溶解し、6M HCl (58. 5 mL)を加え、反応混合物を室温で 10 分間撹拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、水 (18 mL)中の NaNO₂ (1. 17 g、16. 99 mmol、1. 05 当量)を加え、反応混合物を 0℃で 1 時間撹拌した。水 (36 mL)中の KI (5. 37 g、32. 37 mmol、2. 0 当量)を滴下添加し、反応混合物を 0℃で 20~30 分間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、所望の生成物 112-iii (1. 8 g、収率 28. 6%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)

【0740】

(iv) メチル 4-ブロモ-5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ヨードベンゾエート

112-iii (1. 8 g、4. 6 mmol、1. 0 当量)をジクロロメタン (20 mL)に溶解し、-78℃に冷却した。BBr₃ (1M) (37 mL、36. 8 mmol、8. 0 当量)を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、所望の生成物 112-iv (0. 851 g、収率 49%)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.91 - 10.54 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)

LCMS (m/z): 375. 1 [M-H]

【0741】

(v) メチル 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンゾエート

40

112-iv (0. 8 g、2. 1 mmol、1. 0 当量)をアセトニトリル (6 mL)に溶解した。K₂CO₃ (0. 73 g、5. 3 mmol、2. 5 当量)および SEM-Cl (0. 42 g、2. 5 mmol、1. 2 当量)を加え、反応混合物を 100℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮して、粗製の所望の生成物 112-v (0. 9 g、精製せず)を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 0.08 - 0.04 (s, 9H)

【0742】

50

(v i) メチル 4-ブロモ-2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンゾエート

112-v (0.9 g、1.7 mmol、1.0 当量)、Cs₂CO₃ (0.86 g、2.65 mmol、1.5 当量)、キサントホス (0.15 g、0.265 mmol、0.15 当量) を室温で 1,4-ジオキサソ (28 mL) 中に加えた。Pd₂dba₃ (0.08 g、0.085 mmol、0.05 当量)、シクロプロピルアミン (0.203 g、3.5 mmol、2.0 当量) を加え、反応混合物を密封管中 110 °C で 7~8 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~1% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 112-v i (0.303 g、収率 45%) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 10.7, 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 2H), 0.62 (td, J = 6.7, 4.9 Hz, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 2H), 0.02 - -0.01 (s, 9H)

LCMS (m/z) : 436.4 [M+H]

【0743】

(v i i) メチル 4-ブロモ-2-(N-シクロプロピルアセトアミド)-5-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンゾエート

112-v i (0.3 g、0.6912 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。DIPEA (0.44 g、3.456 mmol、5.0 当量)、塩化アセチル (0.27 g、3.456 mmol、5.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 3~4 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20~30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 112-v i i (0.301 g、収率 91%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 0.84 - 0.81 (m, 1H), 0.68 - 0.64 (m, 1H), 0.06 (s, 9H)

30

LCMS (m/z) : 346.2 [M-SEM]

【0744】

(v i i i) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-8-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キノリン-2(1H)-オン

112-v i i (0.3 g、0.6302 mmol、1.0 当量) を THF (10 mL) に溶解し、-78 °C に冷却した。NaHMDs (THF 中 1.0 M) (1.9 mL、1.9 mmol、3.0 当量) を滴下添加し、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、1.0 N HCl 水溶液により pH を 2 から 3 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 112-v i i i (0.161 g、粗製物) を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H), 0.42 (s, 2H), 0.00 - -0.12 (s, 9H)

LCMS (m/z) : 446.4 [M+H]

【0745】

(i x) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-8-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

50

112-viii (0.161 g, 0.30 mmol, 1.0 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。TEA (0.1 g, 1.0 mmol, 3.0 当量)、PhN(SO₂CF₃)₂ (0.19 g, 0.5 mmol, 1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を冷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 112-ix (0.19 g, 94 %, PhNTf および DMF を不純物として含む) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 1.27 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.02 (s, 9H)

LCMS (m/z) : 578.4 [M+H]

【0746】

(x) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-ヒドロキシキノリン-2 (1H)-オン

112-ix (0.19 g, 0.3298 mmol, 1.0 当量)、Pd(II)OAc (0.08 g, 0.3958 mmol, 1.2 当量) および dppp (0.04 g, 0.099 mmol, 0.3 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中に加えた。Et₃SiH (0.065 g, 0.3958 mmol, 1.2 当量) を加え、反応混合物を 40 ~ 45 °C で 1 ~ 2 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をフラッシュクロマトグラフィー (20 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 112-x (0.07 g, 収率 73 %, 純度 60 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 2H), .44 (s, 2H)

LCMS (m/z) : 300.2 [M+H]

【0747】

(xi) 7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-エトキシ-6-フルオロキノリン-2 (1H)-オン

112-x (0.07 g, 0.23 mmol, 1.0 当量)、K₂CO₃ (0.081 g, 0.59 mmol, 2.5 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中に加えた。ヨウ化エチル (0.055 g, 0.35 mmol, 1.5 当量) を加え、反応混合物を密封管中 100 °C で 1 ~ 2 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 TLC 精製 (50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 R8-112-xi (0.04 g, 収率 52.6 %) を得た。LCMS (m/z) : 328.3 [M+H]。

【0748】

(xii) tert-ブチル ((1-(1-シクロプロピル-8-エトキシ-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

112-xi (0.025 g, 0.076 mmol, 1.0 当量) をジオキサン (2 mL) に溶解した。tert-ブチル ((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート (0.025 g, 0.11 mmol, 1.5 当量)、Cs₂CO₃ (0.037 g, 0.11 mmol, 1.5 当量) を加え、反応混合物を 5 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.003 g, 0.0038 mmol, 0.05 当量)、キサントホス (0.006 g, 0.00115 mmol, 0.15 当量) を加え、反応混合物を密封管中 110 °C で 8 ~ 9 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗生成物 112-xii (0.072 g、精製せず)を得た。粗生成物をさらには精製せずに次のステップに使用した。LCMS (m/z) : 465.8 [M+H]。

【0749】

(xiii) 7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-8-エトキシ-6-フルオロキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

112-xii (0.06 g、0.18 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。ジオキサン中 HCl (2 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテルで摩砕し、溶媒をデカント除去し、分取 HPLC 精製 (調整剤として TFA を用い) により精製して、所望の生成物 112-xiii を TFA 塩として得た (0.004 g、収率 7%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.4, 7.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 3H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 19.7, 5.5 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 1H), 0.53 (td, J = 11.1, 5.5 Hz, 2H)

LCMS (06__4 分)、[MH]⁺ = 364.5、RT = 1.549 分

LCMS 方法 C__4 分

カラム: HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 229 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1% ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1% ギ酸

流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5 分かけて 5% ~ 100% (溶媒 B) および 0.6 分間 100% で保持。

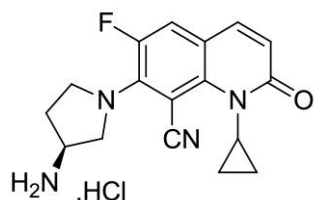
【0750】

実施例 113

(S)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-8-カルボニトリル HCl 塩

【0751】

【化 207】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0752】

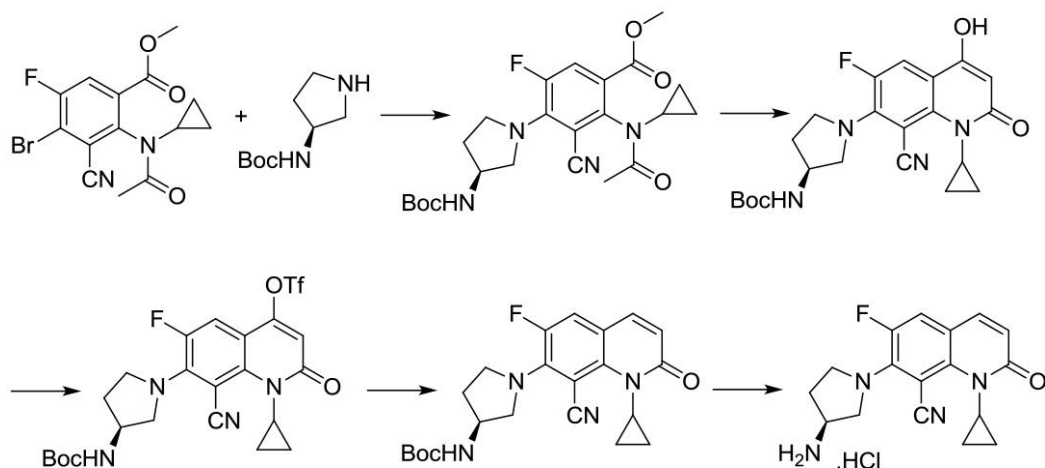
10

20

30

40

【化 208】



10

(i) メチル (S) - 4 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン-1-イル) - 3 - シアノ - 2 - (N-シクロプロピルアセトアミド) - 5 - フルオロベンゾエート

111-iii (0.5 g、1.41 mmol、1.0 当量) を密封管中トルエン (10 mL) に加え、 Cs_2CO_3 (0.69 g、2.1 mmol、1.5 当量)、tert-ブチル (S) - ピロリジン-3-イルカルバメート (0.4 g、2.1 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を 15 分間脱気した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.065 g、0.07 mmol、0.05 当量)、キサントホス (0.081 g、0.14 mmol、0.1 当量) を加え、反応混合物を 110 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 100 ~ 200 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 113-i (0.11 g、収率 17 %) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 21.8 Hz, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.40 (s, 8H), 1.25 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 0.73 (d, J = 4.1 Hz, 2H)

30

LCMS (m/z): 461.5 [$M+H$]

【0753】

(ii) tert-ブチル (S) - (1 - (8 - シアノ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン-7-イル) ピロリジン-3-イル) カルバメート

113-i (0.14 g、0.3 mmol、1.0 当量) を乾燥 THF (8 mL) に溶解し、反応混合物を -40 °C で冷却した。 NaHMDS (THF 中 1.0 M) (0.67 mL、0.61 mmol、2.0 当量) を -40 °C で加え、反応混合物を 0 から 5 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl を用いて pH を 2 から 3 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層は TLC 上に 2 つのスポットを示したので、有機層を NaHCO_3 で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、所望の生成物 113-ii (0.11 g、収率 74 %) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 2H), 0.62 (s, 2H).

【0754】

(iii) (S) - 7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン-1-イル) - 8 - シアノ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 -

50

ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

113-iii (0.09 g、0.21 mmol、1.0 当量) を乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、TEA (0.083 g、0.63 mmol、3.0 当量) を加え、0 °C に冷却した。PhN(SO₂CF₃)₂ (0.083 g、0.23 mmol、1.1 当量) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を 100 ~ 200 メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物 113-iii (0.075 g、収率 52 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 8H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.75 (s, 2H).

【0755】

(iv) tert-ブチル(S)-(1-(8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

113-iii (0.065 g、0.12 mmol、1.0 当量) を乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、反応混合物を -10 °C で冷却した。1, 3-DPPP (0.014 g、0.023 mmol、0.3 当量)、Pd(II)OAc (0.004 g、0.017 mmol、0.15 当量)、TES (0.016 g、0.14 mmol、1.2 当量) を 0 から 5 °C で加え、反応混合物を 0 から 5 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を冷水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製の残留物を分取 HPLC 精製により精製して、所望の生成物 113-iv (0.03 g、収率 54 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.46 (d, J = 12.8 Hz, 9H), 1.31 (s, 2H), 0.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H)

【0756】

(v)(S)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-8-カルボニトリル HCl 塩

113-iv (0.03 g、0.073 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0 ~ 5 °C に冷却した。HCl (1, 4-ジオキサン中) (0.3 mL) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて、粗製の残留物を得た。粗製の残留物をジエチルエーテル、n-ペンタンで摩砕し、溶媒をデカント除去して、所望の生成物 113-v (0.016 g、収率 77 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H)

LCMS (06 __ 4 分)、[MH]⁺ = 313.3、RT = 1.437 分

LCMS 方法 C __ 4 分

カラム: HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μm; ESI 源、陽イオンモード; 波長 387 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中 0.1 % ギ酸中の 5 mM 酢酸アンモニウム、B: ACN 中 0.1 % ギ酸

流速: 0.55 mL / 分

10

20

30

40

50

勾配：2. 5分かけて5%～100%（溶媒B）および0. 6分間100%で保持。

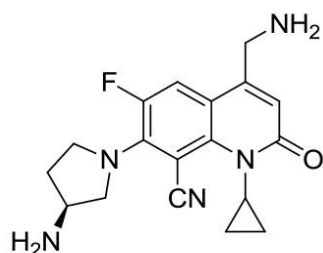
【0757】

実施例114

(S)-4-(アミノメチル)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-8-カルボニトリル

【0758】

【化209】

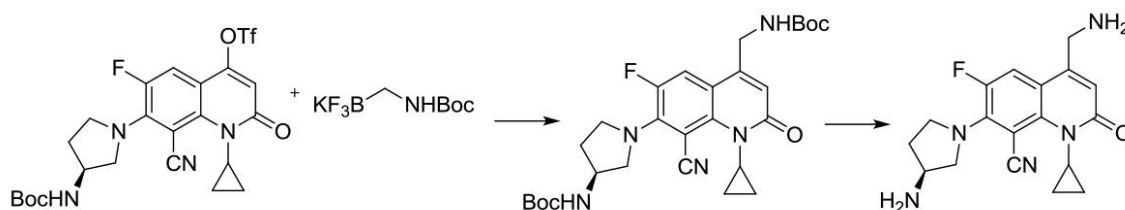


10

以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【0759】

【化210】



20

(i) tert-ブチル (S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル-8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

113-ii (0.085 g、0.15 mmol、1.0当量)を1, 4-ジオキサン (1 mL)に溶解した。水 (0.1 mL)中の[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]トリフルオロホウ酸カリウム (0.071 g、0.30 mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム (0.032 g、0.30 mmol、2.0当量)を加え、5分間脱気した。PdCl₂dppf (0.011 g、0.015 mmol、0.1当量)を加え、5分間再度脱気した。反応混合物を密封管中85℃に2時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製物を分取TLC (70% EtOAc：ヘキサン)により精製して、所望の生成物114-i (0.016 g、収率19.5%)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.08 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 18H), 1.44 (s, 2H), 0.74 (s, 2H)

40

LCMS (m/z) : 452.8 [M+H]

【0760】

(ii) (S)-4-(アミノメチル)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-8-カルボニトリル

114-i (0.9 g、3.3 mmol、1.0当量)を0℃でジクロロメタン (20 mL)に溶解した。HCl-ジオキサン (4 M) (0.5 mL)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCMと共沸させて、粗製の残留物を得た。

50

粗製の残留物を分取HPLCにより精製して、114-i i (0.002 g、収率19.8%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 0.74 (d, J = 3.6 Hz, 2H)

LCMS (01__4分)、 $[\text{M}]^+ = 341.9$ 、RT = 3.016分

LCMS方法C__4分

カラム: HSS C18 (50 * 2.1 mm)、1.8 μm ; ESI源、陽イオンモード; 波長254 nm

カラム温度: 周囲温度

移動相: A: 水中0.1%ギ酸中の5 mM酢酸アンモニウム、B: ACN中0.1%ギ酸
流速: 0.55 mL/分

勾配: 2.5分かけて5%~100% (溶媒B) および0.6分間100%で保持。

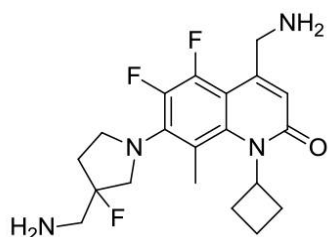
【0761】

実施例115

4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン
TFA塩

【0762】

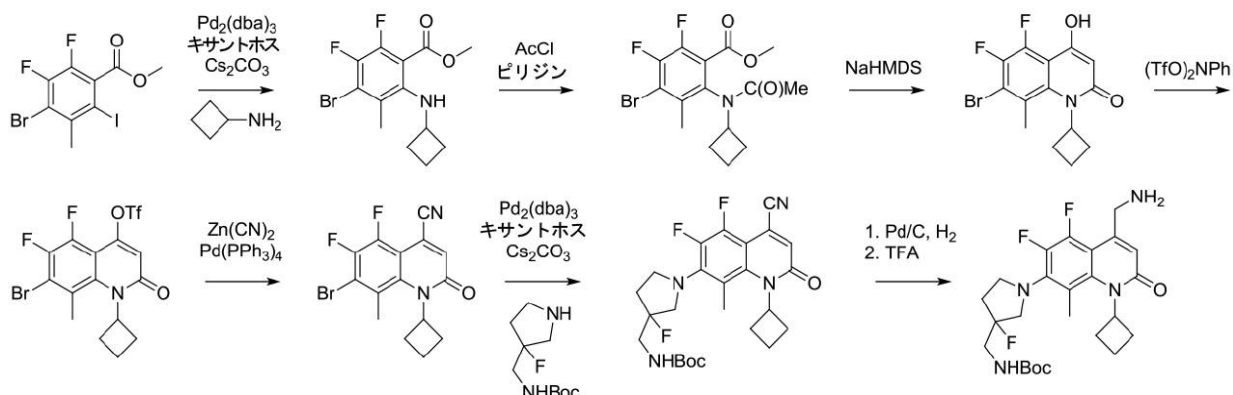
【化211】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した:

【0763】

【化212】



(i) メチル4-ブromo-2-(シクロブチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート

メチル4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-ヨード-5-メチルベンゾエート (1.5 g、3.84 mmol) を1,4-ジオキサン (容量: 30.7 mL) に溶解し、10分間窒素を吹き込むことにより脱気した。Pd₂dba₃ (0.176 g、0.192 mmol)、キサントホス (0.333 g、0.576 mmol)、炭酸セシウム (1.875 g、5.76 mmol) およびシクロブチルアミン (0.491 mL、5.76 mmol) を加えた。フラスコに還流冷却器を装着し、全装置を排気し、3方ストップコック

を用いて風船から窒素を3回再充填した。混合物を窒素下80℃に15時間加熱した。室温に冷却して混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(ISCOコンビフラッシュ、0~15% EtOAc/ヘプタン、40 gカートリッジ)により、メチル4-ブロモ-2-(シクロブチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート(1.07 g、3.20 mmol、収率83%)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.95 (s, 3H), 3.55 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H)

LCMS: t_R = 1.07分、m/z = 334/336 [M+H]⁺

【0764】

(ii) メチル4-ブロモ-2-(N-シクロブチルアセトアミド)-5,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート

塩化アセチル(0.532 mL、7.48 mmol)を、メチル4-ブロモ-2-(シクロブチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート(500 mg、1.496 mmol)およびピリジン(0.605 mL、7.48 mmol)のDCM(容量: 15.000 mL)中混合物に0℃で加えた。混合物は直ちに濁った灰白色に変色した。5分後、LCMSは出発物のみを示したので、混合物を室温に加温した。1時間後、LCMSは、出発物が消費されていることを示した。混合物をDCM(25 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(ISCOコンビフラッシュ、0~100% EtOAc/ヘプタン、12 gカートリッジ)を行って、メチル4-ブロモ-2-(N-シクロブチルアセトアミド)-5,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート(446 mg、1.186 mmol、収率79%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.78 - 4.61 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.77 - 1.54 (m, 4H)

LCMS: t_R = 0.90分、m/z = 376/378 [M+H]⁺

【0765】

(iii) 7-ブロモ-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン

NaHMDs(THF中1M、6.49 mL、6.49 mmol)を、-78℃でメチル4-ブロモ-2-(N-シクロブチルアセトアミド)-5,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾエート(814 mg、2.164 mmol)のTHF(容量: 21.6 mL)中混合物に滴下添加した。混合物は素早く暗茶褐色-黒色に変色した。この温度で20分後、LCMSは、完結し、所望の生成物に完全に変換していることを示した。合計30分攪拌した。水(約5 mL)を滴下添加し、反応フラスコをドライアイス/アセトン浴から取り除いた。混合物を室温に加温しながらさらに水(約7 mL)を加え、次いでこれを水(100 mL)およびブラインで希釈し、EtOAc(50 mL)で洗浄した。水層(所望の生成物を含有する)を1M HCl(20 mL)で酸性化し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。後者の有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を事前の試験反応から得られた粗製物と合わせ、濃縮して、黄色固体を得た。固体をEt₂Oに懸濁し、濾過し、Et₂Oで洗浄して、淡黄色粉体を得た。濾液を濃縮し、残留物をもう一度摩砕して、淡黄色固体450 mgを得た。最後に、濾液を濃縮して、さらに粗生成物130 mg(合計580 mg、収率69%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.46 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 5H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 2H)

LCMS: t_R = 0.85分、m/z = 344/346 [M+H]⁺

【0766】

(iv) 7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニルメタンスルホンアミド

1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (561 mg、1.569 mmol) を、0℃で7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン (450 mg、1.308 mmol) およびトリエチルアミン (0.547 mL、3.92 mmol) のDMF (容量: 13.1 mL) 中混合物にDMF中溶液として滴下添加した。5分後、反応フラスコを氷浴から除去し、室温で30分後、LCMSは出発物が完全に消費されていることを示した。混合物を水 (50 mL) およびブラインで希釈し、EtOAc (25 mL) で3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製物を、事前の試験反応から得られた粗製物と合わせた。合わせた粗製の残留物をSiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ISCO コンビフラッシュ、0~20% EtOAc/ヘプタン、12 g カートリッジ) に供して、7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (550 mg、76%) を淡黄色固体として得、これはN-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド (約10~20%) を不純物として含んでいた。

10

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.61 (s, 1H), 4.59 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H)

20

LCMS: t_R = 1.11 分、m/z = 476 / 478 [M+H]⁺

【0767】

(v) 7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル

7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (300 mg、0.630 mmol) のDMF (容量: 6.3 mL) 中混合物を、25 mL の丸底フラスコ中テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (72.8 mg、0.063 mmol) で、続いてシアン化亜鉛 (38.5 mg、0.328 mmol) で処理した。フラスコに還流冷却器および窒素の風船を装着し、次いで混合物を80℃に16時間加熱すると、暗緑色になった。反応混合物を飽和NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) および水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL) で3回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗製の残留物を、事前の試験反応から得られた粗製残留物と合わせ、SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ISCO コンビフラッシュ、0~30% EtOAc/ヘプタン、12 g カートリッジ) に供して、7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル (180 mg、0.510 mmol、収率69%) を黄色固体として得た。

30

40

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.09 (s, 1H), 4.61 (p, J = 8.7, 8.3 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H)

LCMS: t_R = 0.92 分、m/z = 353 / 355 [M+H]⁺

【0768】

(vi) tert-ブチル((1-(4-シアノ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

5 mL のマイクロ波バイアルに、7-ブロモ-1-シクロブチル-5, 6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル (90 mg

50

、0.255 mmol)、tert-ブチル((3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(111 mg、0.510 mmol)、キサントホス(44.2 mg、0.076 mmol)、Pd₂(dba)₃(23.34 mg、0.025 mmol)および炭酸セシウム(166 mg、0.510 mmol)を仕込んだ。バイアルを密封し、排気し、窒素で再充填した。トルエン(容量:2.55 mL、窒素でスパージすることにより予め脱気した)を加え、混合物を110℃に7時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(I SCOコンビフラッシュ、0~100% EtOAc/ヘプタン、4 gカートリッジ)にかけて、tert-ブチル((1-(4-シアノ-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(72 mg、0.147 mmol、収率57.6%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.88 (s, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.58 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.43 (m, 4H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.41 - 2.02 (m, 8H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

LCMS: t_R = 1.00分、m/z = 491.3 [M+H]⁺

【0769】

(vii) tert-ブチル((1-(4-(アミノメチル)-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

tert-ブチル((1-(4-シアノ-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(35 mg、0.071 mmol)の2M NH₃/MeOH(容量:3 mL)中混合物を、Pd/C(10%乾燥重量、50%水、45.6 mg、0.021 mmol)で処理し、水素で5分間スパージし、次いで水素の風船下30分間攪拌した。LCMSは出発物が完全に消費されていることを示し、新規生成物(t_R = 0.76分、m/z = 495.3)に変換した。混合物を窒素で数分間スパージし、次いで1 μmのシリンジフィルターに通し、減圧下に濃縮して、黄色油状物を得た。反応物を同一のスケールでもう一度繰り返して同じ結果を得た。両反応からの粗製物を合わせ、さらには精製せずに使用した。tert-ブチル((1-(4-(アミノメチル)-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(61 mg、0.123 mmol、収率85%)を黄色泡状物として得た。

LCMS: t_R = 0.76分、m/z = 495.3 [M+H]⁺

【0770】

(viii) 4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩

tert-ブチル((1-(4-(アミノメチル)-1-シクロブチル-5,6-ジフルオロ-8-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート(61 mg、0.123 mmol)のDCM(容量:1.2 mL、比:1.000)およびTFA(容量:1.2 mL、比:1.000)中混合物を室温で攪拌した。15分後、LCMSは、出発物が完全に消費されていることを示した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物をDCM-トルエン、次いでMeOH-トルエンから濃縮した。最後に、暗黄色油状残留物をDMSO(2 mL)に溶解し、0.45 μmのシリンジフィルターに通し、分取RP-HPLC(MeCN-H₂O-TFA)に供した。プールした所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥して、標題化合物(8.6 mg、収率10%)を粘着性ゴム状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 6.47 (s, 1H), 4.71 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.48

- 4.35 (m, 2H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 21.3, 11.7 Hz, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 19.7, 5.7 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.18 (m, 8H), 1.78 - 1.69 (m, 2H)

LCMS : $t_R = 1.29$ 分、 $m/z = 395.3$ [M+H]⁺ (10分操作)

【0771】

実施例 115 にて記載した手順を用い、以下の化合物を TFA 塩として調製した：

【0772】

【表 3】

実施例 番号	構造	化学名	LCMS t_R (分)	LCMS [M+H] ⁺
115.2		(S)-4-(アミノメチル)-7-(3-アミノ ピロリジン-1-イル)-1-シクロブチ ル-5,6-ジフルオロ-8-メチルキノ リン-2(1H)-オントリフルオロ酢 酸塩	1.18	363.3
115.3		(S)-4-(アミノメチル)-7-(3-アミノ ピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1- イソプロピル-8-メチルキノリン- 2(1H)-オントリフルオロ酢酸塩	1.05	333.1
115.4		4-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメ チル)-3-フルオロピロリジン-1-イ ル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-8- メチルキノリン-2(1H)-オントリ フルオロ酢酸塩	1.2	365.2

前記表中の化合物は、流速 1.2 mL/分にて Waters ACQUITY UPLC システム上での高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により特性評価した；カラム Phenomenex からの Kinetex-C18、2.6 μm、2.1 × 50 mm、カラム温度：50 °C；勾配：9.29 分間かけて 0.1% TFA を含む水中 2 ~ 88% MeCN (他に示さない限り)；220 nm での紫外線 (UV) 吸収により化合物を検出した。

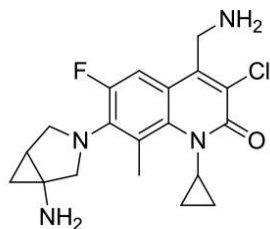
【0773】

実施例 116

7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(アミノメチル)-3-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オン TFA 塩

【0774】

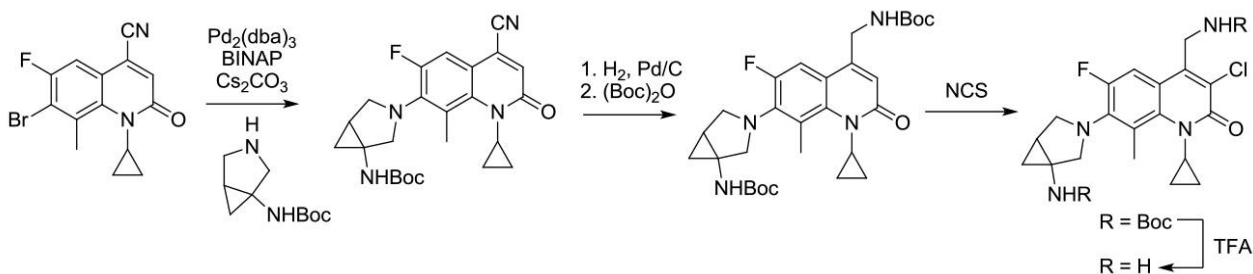
【化 2 1 3】



以下のスキームに従って標題化合物を調製した：

【 0 7 7 5】

【化 2 1 4】



10

20

30

40

50

(i) tert-ブチル (3- (4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) カルバメート

5 mL のマイクロ波バイアルに、7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-カルボニトリル (250 mg、0. 778 mmol)、tert-ブチル 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イルカルバメート (309 mg、1. 557 mmol)、BINAP (194 mg、0. 311 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (143 mg、0. 156 mmol) および炭酸セシウム (761 mg、2. 335 mmol) を仕込んだ。バイアルを密封し、排気し、N₂ で再充填した。トルエン (容量：7. 8 mL、窒素でスパージすることにより予め脱気した) を加え、混合物を 100 °C に 5. 5 時間加熱した。室温に冷却して、混合物を使い捨てのガラス製漏斗に通して濾過し、揮発物を減圧下に蒸発させた。粗製物を 2 回目の同一反応からの粗製物と合わせ、SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ISCO コンビフラッシュ、0 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン、24 g カートリッジ) にかけて、tert-ブチル (3- (4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) カルバメート (650 mg、1. 482 mmol、収率 85 %) を暗黄色油状物として得、これは真空中ガラス状になった。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 1H), 0.60 - 0.47 (m, 2H).

LCMS : t_R = 0. 93 分、m/z = 439. 4 [M+H]⁺

【 0 7 7 6】

(ii) tert-ブチル (3- (4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) カルバメート

tert-ブチル (3- (4-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル) カルバメート

0] ヘキサン-1-イル) カルバメート (650 mg、1.482 mmol) の MeOH 中 2M NH₃ (容量: 59.3 mL) 中混合物を、200 mL の丸底フラスコ中 Pd/C (10% 乾燥重量、50% 水、947 mg、0.445 mmol) で処理した。フラスコを部分的に排気し、H₂ で 5 回再充填し、次いで H₂ の風船下 1 時間攪拌した。フラスコを部分的に排気し、N₂ で 5 回再充填し、次いで反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、減圧下に濃縮して、所望の第一級アミンを黄茶褐色油状物として得た。アミン物質を THF (容量: 7.4 mL) に溶解し、ヒューニッヒ塩基 (777 μl、4.45 mmol) および Boc-無水物 (447 μl、1.927 mmol) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) および水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ISCO コンビフラッシュ、0~100% EtOAc/ヘプタン、24 g カートリッジ) にかけて、標題化合物 (448 mg、0.743 mmol、収率 50.1%) を黄色泡状物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.47 (s, 18H), 1.21 - 1.12 (m, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 1H), 0.54 - 0.47 (m, 2H)

20

LCMS: t_R = 0.96 分、m/z = 543.4 [M+H]⁺

【0777】

(iii) tert-ブチル (3- (4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -3-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル) カルバメート

tert-ブチル (3- (4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル) カルバメート (176 mg、0.324 mmol) の MeCN (容量: 1.6 mL) 中混合物を、N-クロロスクシンイミド (130 mg、0.973 mmol) で処理し、室温で 4 時間攪拌した。揮発物を減圧下に蒸発させた。残留物を EtOAc に溶解し、10% クエン酸水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ISCO コンビフラッシュ、0~100% EtOAc/ヘプタン、4 g カートリッジ) にかけて、標題化合物 (127 mg、0.198 mmol、収率 61.1%) を淡黄色泡状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 - 7.44 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (br s, 1H), 3.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 3.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.70 (br s, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 18H), 1.22 - 1.14 (m, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.56 - 0.48 (m, 2H)

40

LCMS: t_R = 1.01 分、m/z = 577.3 [M+H]⁺

【0778】

(iv) 7- (1-アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -4- (アミノメチル) -3-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2 (1H) -オン

tert-ブチル (3- (4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -3-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル) カルバメート (67 mg、0.116 mmol) の DCM (容量: 581 μl、比: 1.000) および TFA (容量: 581 μl、比: 1.000) 中混合物を、室温で 20

50

分間攪拌した。揮発物を減圧下に蒸発させ、油状残留物をMeOH-トルエンから2回濃縮し、次いで分取RP-HPLC(1~40%MeCN/H₂O+0.1%TFA)に供した。生成物を含有するフラクションを集め、直接凍結乾燥して、7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(アミノメチル)-3-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンTFA塩(22.8mg、0.037mmol、収率31.8%)を淡黄色のフワフワした固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.55 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 4H), 0.52 - 0.42 (m, 2H).

10

LCMS: t_R = 0.38分、m/z = 377.2 [M+H]⁺

【0779】

使用の方法

遊離形または薬学的に許容される塩形態の式I~Vのいずれか1つの化合物は、細菌中のDNAギラーゼ活性の阻害および抗菌薬としての作用を含む有益な薬理学的特性を呈する。

【0780】

一実施形態によれば、本発明は、対象に、式I~VIの化合物、または式I~VIの化合物および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を投与することを含む、前記対象における細菌DNAギラーゼ活性を阻害する方法を提供する。

20

【0781】

別の実施形態によれば、本発明は、対象に、式I~VIの化合物、または式I~VIの化合物および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を投与することを含む、前記対象における細菌量を減少させる方法を提供する。

【0782】

別の実施形態によれば、本発明は、対象に、式I~VIの化合物、または式I~VIの化合物および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を投与することを含む、前記対象における細菌感染症の重症度を、予防する、処置するまたは少なくする方法を提供する。

30

【0783】

別の実施形態によれば、本発明の方法は、霊長類、齧歯類および鳥類を含む、動物園、研究室および農場の動物を含むがこれらに限定されない獣医学分野における患者を処置するために有用である。前記動物の例は、モルモット、ハムスター、スナネズミ、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ウシ、ヤギ、シカ、アカゲザル、サル、タマリンド、類人猿、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、ダチョウ、鳥類、シチメンチョウ、カモおよびガチョウを含むがこれらに限定されない。

【0784】

別の実施形態において、本発明は、処置される、または予防される細菌感染症が、1種または複数の発酵性または非発酵性の細菌種の存在を特徴とする方法を提供する。

40

【0785】

別の実施形態において、本発明は、処置される、または予防される細菌感染症が、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)および他のシュードモナス属(*Pseudomonas*)種、ステノトロホモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*)、パークホルデリア・セバシア(*Burkholderia cepacia*)および他のパークホルデリア属(*Burkholderia*)種、アシネトバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)および他のアシネトバクター属(*Acinetobacter*)種、アクロモバクター・キシロスオキシダンス(*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス(*Alcaligenes denitrificans*)および他のアクロモバクター科(*Achromobacteraceae*)、シトロバクター・フロインディ(*Citrobacter freundii*)および他のシトロバクター属(*Citrobacter*)種、カンピロバク

50

ター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラチア・マルセンス (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、パストツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパストツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兎病菌 (*Francisella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*) およびカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) からなる群から選択される 1 種または複数の発酵性または非発酵性のグラム陰性の細菌の存在を特徴とする方法を提供する。

10

20

【0786】

別の実施形態において、本発明は、処置される、または予防される細菌感染症が、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種からなる群から選択される 1 種または複数の発酵性または非発酵性のグラム陽性の細菌の存在を特徴とする方法を提供する。

30

【0787】

別の実施形態によれば、本発明は、対象に、本発明の化合物以外に、1 種または複数のさらなる抗菌治療剤を投与することを含む。

【0788】

別の実施形態によれば、本発明は、対象に、本化合物と一緒になった複数の剤形の一部として、または別個の剤形としての 1 種または複数の何らかのさらなる治療剤を投与することを含み、ここで、前記 1 種または複数のさらなる治療剤は、天然のペニシリン、ペニシリナーゼ耐性ペニシリン、抗シュードモナスのペニシリン、アミノペニシリン、第 1 世代セファロスポリン、第 2 世代セファロスポリン、第 3 世代セファロスポリン、第 4 世代セファロスポリン、カルバペネム、セファマイシン、モノバクタム、キノロン、フルオロキノロン、アミノグリコシド、マクロライド、ケトライド、テトラサイクリン、グリコペプチド、ステレプトグラミン、オキサゾリドン、リファマイシン、または他の抗生物質から選択される抗生物質を含む。

40

【0789】

別の実施形態によれば、本発明は、ヒトへ、本化合物と一緒になった複数の剤形の一部

50

として、または別個の剤形としての1種または複数の何らかのさらなる治療剤を投与することを含み、ここで、前記1種または複数のさらなる治療剤は、天然のペニシリン、ペニシリナーゼ耐性ペニシリン、抗シュードモナスのペニシリン、アミノペニシリン、第1世代セファロスポリン、第2世代セファロスポリン、第3世代セファロスポリン、第4世代セファロスポリン、カルバペネム、セファマイシン、モノバクタム、キノロン、フルオロキノロン、アミノグリコシド、マクロライド、ケトライド、テトラサイクリン、グリコペプチド、ステレプトグラミン、オキサゾリドン、リファマイシン、または他の抗生物質から選択される抗生物質を含む。

【0790】

別の実施形態によれば、本発明は、対象に、本化合物と一緒にした複数の剤形の一部として、または別個の剤形としての1種または複数の何らかのさらなる治療剤を投与することを含み、ここで、前記1種または複数のさらなる治療剤は、ベンザチンペニシリンG、ペニシリンGおよびペニシリンVを含む天然のペニシリンから、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリンおよびオキサシリンを含むペニシリナーゼ耐性ペニシリンから、カルベニシリン、メズロシリン、ピペラシリン、ピペラシリン／タゾバクタム、チカリシンおよびチカリシン／クラブラン酸を含む抗シュードモナスペニシリンから、アモキシシリン、アンピシリンおよびアンピシリン／スルバクタムを含むアミノペニシリンから、セファゾリン、セファドロキシル、セファレキシンおよびセファドリンを含む第1世代セファロスポリンから、セファクロル、セファクロルーCD、セファマドール、セフォナシド、セフプロジル、ロラカルベフおよびセフロキシムを含む第2世代セファロスポリンから、セフジニル、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフトアジジム、セフトチブテン、セフトチゾキシムおよびセフトリアゾンを含む第3世代セファロスポリンから、セフエピム、セフトアロリンおよびセフトロザンを含む第4世代セファロスポリンから、セフォテタンおよびセフォキシチンを含むセファマイシンから、イミペネム、ドリベネムおよびメロベネムを含むカルバペネムから、アズトレオナムおよびカルモナムを含むモノバクタムから、シノキサシン、ナリジクス酸、オキサソリニン酸およびピペミジン酸を含むキノロンから、シルボフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフフロキサシン、オフロキサシンおよびスバルフロキサシンを含むフルオロキノロンから、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、プラゾマイシンおよびトブラマイシンを含むアミノグリコシドから、アジスロマイシン、クラリスロマイシンおよびエリスロマイシンを含むマクロライドから、テリスロマイシンを含むケトライドから、クロルテトラサイクリン、デモクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、チゲサイクリンおよびテトラサイクリンを含むテトラサイクリンから、オリタバンシン、テイコプラニン、ダルババンシン、テラバンシンおよびバンコマイシンを含むグリコペプチドから、ダルホプリスチン／キヌプリスチンを含むストレプトグラミンから、リネゾリドを含むオキサゾリドンから、リファブチンおよびリファンピンを含むリファマイシンから、ならびにバシトラシン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、イソニアジド、メトロニダゾール、ポリミキシンB、ピラジナミド、ならびにトリメトプリム／スルファメトキサゾールを含む他の抗生物質から選択される。

【0791】

別の実施形態によれば、本発明は、ヒトへ、本化合物と一緒にした複数の剤形の一部として、または別個の剤形としての1種または複数の何らかのさらなる治療剤を投与することを含み、ここで、前記1種または複数のさらなる治療剤は、ベンザチンペニシリンG、ペニシリンGおよびペニシリンVを含む天然のペニシリンから、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリンおよびオキサシリンを含むペニシリナーゼ耐性ペニシリンから、カルベニシリン、メズロシリン、ピペラシリン、ピペラシリン／タゾバクタム、チカリシンおよびチカリシン／クラブラン酸を含む抗シュードモナスのペニシリンから、アモキシシリン、アンピシリンおよびアンピシリン／スルバクタムを含むアミノペニシリンから

、セファゾリン、セファドロキシル、セファレキシンおよびセファドリンを含む第1世代セファロスポリンから、セファクロル、セファクロルーC D、セファマドール、セフォナシド、セフプロジル、ロラカルベフおよびセフロキシムを含む第2世代セファロスポリンから、セフジニル、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシムおよびセトリアゾンを含む第3世代セファロスポリンから、セフェピムを含む第4世代セファロスポリンから、セフォテタンおよびセフォキシチンを含むセファマイシンから、イミペネムおよびメロペネムを含むカルバペネムから、アズトレオナムを含むモノバクタムから、シノキサシン、ナリジクス酸、オキシソリニン酸およびピペミジン酸を含むキノロンから、シルポフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシンおよびスパルフロキサシンを含むフルオロキノロンから、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシンおよびトラブラマイシンを含むアミノグリコシドから、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、およびエリスロマイシンを含むマクロライドから、テリスロマイシンを含むケトライドから、クロルテトラサイクリン、デモクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリンおよびテトラサイクリンを含むテトラサイクリンから、オリタバンシン、テイコプラニンおよびバンコマイシンを含むグリコペプチドから、ダルホプリスチン／キヌプリスチンを含むストレプトグラミンから、リネゾリドを含むオキサゾリドンから、リファブチンおよびリファンピンを含むリファマイシンから、ならびにバシトラシン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、イソニアジド、メトロニダゾール、ポリミキシンB、ピラジナミドおよびトリメトプリム／スルファメトキサゾールを含む他の抗生物質から選択される。

10

20

【0792】

別の実施形態によれば、本発明は、処置される、または予防される細菌感染症が、以下のうちの1種または複数から選択される、対象における細菌感染症の重症度を、予防する、処置する、または少なくする方法を提供する：上気道感染症、下気道感染症、耳の感染症、胸膜肺および気管支の感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、心血管感染症、血流感染症、敗血症、CNS感染症、皮膚および軟部組織感染症、胃腸感染症、骨および関節の感染症、性器感染症、眼感染症または肉芽腫性感染症。

30

【0793】

別の実施形態において、処置される細菌感染症は、以下のうちの1種または複数から選択される：咽頭炎、副鼻腔炎、外耳炎、中耳炎、気管支炎、蓄膿、肺炎、膀胱炎および腎盂腎炎、腎結石、前立腺炎、腹膜炎、透析関連の腹膜炎、内臓膿瘍、心内膜炎、心筋炎、心外膜炎、輸血関連の敗血症、髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、骨髄炎、関節炎、性器潰瘍、尿道炎、膣炎、子宮頸管炎、歯肉炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、または発熱性好中球減少症の対象の感染症。

【0794】

別の実施形態によれば、本発明は、対象における感受性のある細菌生物体を処置するまたは予防するための方法を提供し、前記方法は、さらに、前記患者に、本化合物と一緒になった複数の剤形の一部として、または別個の剤形としてのいずれかのさらなる治療剤を投与するステップを含む。

40

【0795】

別の実施形態によれば、本発明は、対象における感受性のある細菌生物体を処置するまたは予防するための方法を提供し、前記方法は、さらに、前記対象に、細菌生物体の、抗生物質への感受性を高める薬剤を投与するステップを含む。

【0796】

本発明の別の実施形態によれば、本方法は、さらに、対象に、細菌生物体の、抗生物質への感受性を高める1種または複数のさらなる治療剤を投与するステップを含む。例えば、本発明の化合物は、モノバクタム、ペニシリン、カルバペネム、セファマイシンまたはセファロスポリンなどのβ-ラクタムと共に投与される。

50

【0797】

本発明の別の実施形態によれば、本方法は、さらに、対象に、細菌生物体の、バイオフィーム阻害剤を含む、抗生物質への感受性を高める1種または複数のさらなる治療剤を投与するステップを含む。

【0798】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物および方法は、一般的に、以下の生物体によって引き起こされる *in vivo* の細菌感染症をコントロールするために有用である：
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、
ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリア属 (*Burkholderia*) 種、
アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、
アクロモバクター・キシロスオキシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス (*Alcaligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、
シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citrobacter*) 種、
カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、
クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、
エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、
大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、
ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、
セラチア・マルセンス (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、
モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、
髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタール球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、
バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、
パストツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパストツレラ属 (*Pasteurella*) 種、
野兎病菌 (*Francisella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、
コレラ菌 (*Vibrio cholerae*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、
百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、
ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、
レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、
黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、
フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、
肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、
ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、
炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、
ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、
クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、
リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、
ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種。

【0799】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物および方法は、一般的に、以下の生物体によって引き起こされる *in vivo* の細菌感染症をコントロールするために有用である：
肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、
フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (*Coag. Neg. Staph*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐性ブドウ球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) または結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)。

【0800】

したがって、本組成物および本方法は、院内または非院内の感染症の、進行、重症化または効果を、コントロールする、処置するまたは減少させるために有用である。

【0801】

院内および非院内の感染症の例は、上気道感染、下気道感染、耳の感染症、胸膜肺および気管支の感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、心血管感染症、心血管感染症、血流感染症、敗血症、CNS感染症、皮膚および軟部組織の感染症、胃腸感染症、骨および関節の感染症、性器感染症または肉芽腫性感染症を含むがこれらに限定されない。特異的な細菌感染症の例は、咽頭炎、副鼻腔炎、外耳炎、中耳炎、気管支炎、蓄膿、肺炎、膀胱炎および腎盂腎炎、腎結石、前立腺炎、腹膜炎、透析関連の腹膜炎、内臓膿瘍、心内膜炎、心筋炎、心外膜炎、輸血関連の敗血症、髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、骨髓炎、関節炎、性器潰瘍、尿道炎、膣炎、子宮頸管炎、歯肉炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、または発熱性好中球減少症の対象の感染症を含むがこれらに限定されない。

10

【0802】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与のために製剤化される。

20

【0803】

化合物の有効成分が1日当たり約0.01から約100mg/体重kgの間、好ましくは1日当たり0.5から約75mg/体重kgの間、最も好ましくは1日当たり約1から50mg/体重kgの間の投薬レベルが、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、エンテロバクター属種 (*Enterobacter* spp.)、プロテウス属種 (*Proteus* spp.)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大腸菌 (*E. coli*)、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (*Coag. Neg. Staph*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、カタール球菌 (*Moraxella catarrhals*)、肺炎クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*)、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*)、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) またはピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) などの細菌によって引き起こされる細菌感染症の予防および処置のための単剤治療において有用である。

30

【0804】

化合物の有効成分が1日当たり約0.01から約100mg/体重kgの間、好ましくは1日当たり0.5から約75mg/体重kgの間、最も好ましくは1日当たり約1から50mg/体重kgの間の投薬レベルが、メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、フルオロキノロン耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、バンコマイシン中間耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、リネゾリド耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ペニシリン耐性の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、マクロライド耐性の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、フルオロキノロン耐性の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、バンコマイシン耐性のフェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、リネゾリド耐性のフェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フルオロキノリン耐性のフェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、バンコマイシン耐性のフェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、リネゾリド耐性のフェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、フルオロキノリン耐性のフェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、アンピシリン耐性のフェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、マクロライド耐性のインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、β-ラクタム耐性のインフルエンザ菌 (*Haemop*

40

50

hilus influenzae)、フルオロキノリン耐性のインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、 β -ラクタム耐性のカタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、メチシリン耐性の表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、メチシリン耐性の表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、バンコマイシン耐性の表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、フルオロキノリン耐性の表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、マクロライド耐性の肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、イソニアジド耐性の結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、リファンピン耐性の結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、メチシリン耐性のコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (*Coagulase negative staphylococci*)、フルオロキノリン耐性のコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (*Coagulase negative staphylococci*)、グリコペプチド中間耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、バンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ヘテロバンコマイシン中間耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ヘテロバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、マクロライドーリンコサミドーストレプトグラミン耐性のブドウ球菌 (*Staphylococcus*)、 β -ラクタム耐性のフェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、 β -ラクタム耐性のフェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、ケトライド耐性の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、ケトライド耐性の化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、マクロライド耐性の化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) またはバンコマイシン耐性の表皮ブドウ球菌 (*staphylococcus epidermidis*) などの細菌によって引き起こされる耐性細菌感染症の予防および処置のための単剤治療において有用である。

【0805】

本発明の医薬組成物は、1日当たり約1～5回、あるいは連続した点滴として投与される。または、あるいは、本発明の組成物は、パルス放出型製剤において投与されてもよい。このような投与は、慢性または急性の治療として用いられ得る。単回剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る有効成分の量は、処置される宿主、および具体的な投与様式に依って多様となる。典型的な調製物は、約5%～約95% (w/w) の活性化合物を含有する。好ましくは、このような調製物は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

【0806】

式I～VIの化合物と、1種または複数のさらなる治療または予防剤との組合せを含む実施形態において、化合物とさらなる薬剤との両方が、単剤治療レジームにおいて通常投与される投与量の約10%から80%の間の投薬レベルにて存在すべきである。

【0807】

当業者であれば、上に引用したものよりも少ないまたは多い容量が必要なことがあることを認める。何らかの特定の対象のための具体的な投与量および治療レジメンは、処置する医師の判断に依存する。

【0808】

薬学的活性

本発明による化合物の活性は、*in vitro*法および*in vivo*法によって評価され得る。

【0809】

方法1：大腸菌 (*E. coli*) ギラーゼの超らせん形成アッセイ

精製されたサブユニットから再構成された大腸菌 (*E. coli*) DNAギラーゼの酵素活性を、リラックス型プラスミドpHOT-1 (TopoGEN、TG2035-3) 中への超らせんの導入をモニターすることによって評価した。機能性ギラーゼA2B2ヘテロ四量体酵素を形成するために、モル濃度の等しいGyrAサブユニットとGyrBサブユニットとを、高タンパク質濃度 (500nM) にて組み合わせ、氷上で1時間インキュベートし、その後、ATPまたはpHOT-1プラスミドなしで、反応緩衝液中でアッセイを開始した。反応混合物 (25 μ l) には、10nMの酵素、10ng/ μ lのpHOT-1、1mMのATP、35mMのTris-HCl pH7.5、24mMのKC

1、4 mMのMgCl₂、2 mMのDTT、1.8 mMのスペルミジン、6.5 %のグリセロールおよび100 μg/mlのウシ血清アルブミンを含有させた。反応を、37℃にて90分間行い、10Xの停止液（0.9 %のSDS、50 %のグリセロール、0.05 %のプロモフェノールブルー）2.5 μlを添加して終了した。各反応混合物5 μlを、0.5XのTBE緩衝液（Tris 44.5 mM、ホウ酸 44.5 mM、EDTA 1.25 mM pH 8.3）中の1 %アガロースゲル上へ載せ、40分間泳動した（120 V / 80 mA）。ゲルを、臭化エチジウム（0.5 μg/ml）で30分間着色し、水中で20分間脱色した。全てのゲルを、Image Lab 3.0ソフトウェアを備えたBIO-RAD ChemiDoc™ XRS+を用いて分析した。50 %阻害濃度（IC₅₀）が、DMSO薬を含まない対照から超らせんバンドが50 %減少した化合物濃度である、と判定した（Microsoft Excel 2010 IDBS XLfit、GraftPad Prism 6）。

10

【0810】

方法2：大腸菌（E. coli）TOPO IVの脱連環アッセイ

精製されたサブユニットから再構成された大腸菌（E. coli）DNAトポイソメラーゼIV（Topo IV）の酵素活性を、キネトプラストDNAの、ミニサークル（kDNA、TopoGEN、TG2013-3）中への脱連環によってモニターした。機能性Topo IV C2E2ヘテロ四量体酵素を形成するために、モル濃度の等しいParCサブユニットとParEサブユニットとを、高タンパク質濃度（500 nM）にて組み合わせ、氷上で1時間インキュベートし、その後、ATPまたはkDNAなしで、反応緩衝液中でアッセイを開始した。反応混合物（25 μl）には、12.5 nMの酵素、5 ng / μlのkDNA（Kmにて）、1 mMのATP（過剰Kmにおいて）、35 mMのTris-HCl pH 7.5、24 mMのKCl、4 mMのMgCl₂、2 mMのDTT、1.8 mMのスペルミジン、6.5 %のグリセロールおよび100 μg/mlのウシ血清アルブミンを含有させた。反応を、37℃にて2時間行い、10Xの停止液（0.9 %のSDS、50 %のグリセロール、0.05 %のプロモフェノールブルー）のうちの2.5 μlを添加して終了した。各反応混合物の5 μlを、0.5XのTBE（Tris 44.5 mM、ホウ酸 44.5 mM、EDTA 1.25 mM pH 8.3）中の1 %アガロースゲル上へ載せ、40分間泳動した（120 V / 80 mA）。ゲルを、臭化エチジウム（0.5 μg/ml）で30分間着色し、水中で20分間脱色した。全てのゲルを、Image Lab 3.0ソフトウェアを備えたBIO-RAD ChemiDoc（商標）XRS+を用いて分析した。50 %阻害濃度（IC₅₀）が、DMSO薬を含まない対照からゲル中のkDNAミニサークルの存在が50 %減少した化合物濃度である、と判定した（Microsoft Excel 2010 IDBS XLfit、GraftPad Prism 6）。

20

30

【0811】

本発明の化合物が大腸菌（E. coli）ギラーゼ／トポイソメラーゼIVの超らせん／脱連環の作用を阻害することを見出し、例示的なIC₅₀値を表4に列挙する。

【0812】

【表 4】

表 1.大腸菌(*E. coli*)ギラーゼ(GyrA-B)および topolV(ParC-E)の超らせん形成/脱連環活性の阻害剤としての本発明の化合物の IC₅₀(μ M)

実施例番号	GyrA-B IC ₅₀ (酵素)	ParC-E IC ₅₀ (酵素)
1.1	0.68	NA
8	1.68	NA
9.1	1.3	9.91
9.2	1.19	NA
9.3	11.9	>100
10	1.2	1.93
11.2	8.07	NA
12	4.64	NA
25	1.03	6.46
27	0.13	0.59
30	0.98	14.56
33	16.3	NA
34	0.44	5.14
39	9.8	NA
42	0.83	1.86
43	0.56	3.35
45	<0.10	0.24
64	3.2	NA
73	3.01	4.97
74	0.31	0.24
76	6.8	38.52
79	2.44	1.84

【0813】

方法 3: *in vitro* 抗菌活性の評価

細菌単離株を、 -70°C 冷凍株から、5%の血液寒天培地 (Remel、Lenexa、KS) 上、周囲空気中での 35°C での 2 晩連続の通過により培養した。以下の品質の対照および野生型株は、American Type Culture Collection (ATCC; メリーランド州ロックビル) から得ており、Novartis 株コレクションにおいて、以下に示すようにコードされている: *E. coli* ATCC 25922 (NB27001) および *S. aureus* ATCC 29213 (NB01001)。イエール大学 (コネチカット州ニューハーベン) の Coli Genetic Stock Center から得た *E. coli* NB27177 は、 Δ tolC732:kan 変異を保有するエフラックス欠損 CGSC 11430 株である。クイーンズ大学 (カナダ、オンタリオ州キングストン) から得た *P. aeruginosa* NB52019 は、野生型 PAO1 株である。クイーンズ大学から得た *P. aeruginosa* NB52023 は、 Δ mexX Δ mexB 変異を保有するエフラックス欠損 K1542 株である。*P. aeruginosa* NB52023 から、部位特異的変異誘発によって誘導された *P. aeruginosa* NB52023-CDK0006 は、gyrA (T83I) および parC (S87L) におけるアミノ酸置換に帰結する変異を保有する。*S. aureus* ATCC 49951 から、シプロフロキサシンを含有する Mueller Hinton 寒天培地上での選択によって誘導された *S. aureus* NB01006-AVR005 は、gyrA (S84L)、grlA (S80F) および grlB

(E471K)におけるアミノ酸置換に帰結する変異を保有する。

【0814】

最小発育阻止濃度(MIC)を、Clinical and Laboratories Institute (CLSI)ガイドラインに従った微量液体希釈法によって判定した。簡潔に言えば、取りたての細菌の一晚の培養物を無菌の生理食塩水中で再懸濁させ、0.5番のマクファーランド濁度標準液へ調整し、次いでカチオンで調整したMueller-Hinton Broth II (MHB、Remel BBL)中で200倍に希釈して、およそ 5×10^5 コロニー形成単位(CFU)/mLの最終接種菌液を産生した。化合物の2倍の段階希釈液を、100%のジメチルスルホキシド(DMSO)中で、100倍の最高最終アッセイ濃度にて調製して、得られた化合物の段階希釈液を滅菌水で1:10に希釈した。10%DMSO中の薬物の段階希釈液10 μ lを、マイクロタイターウェルへ移し、細菌懸濁液90 μ lをウェルに接種した。接種した全ての微量希釈トレイを、周囲空气中、35 $^{\circ}$ Cにて20時間インキュベートした。インキュベーションに続き、アッセイプレート、マイクロタイタープレートリーダーにおいて600nmにて読み取り、目視で検査して、MICのエンドポイントウェルをOD値で確定した。目視可能な発育を妨げた化合物の最も低い濃度を、MICとして記録した(μ g/mLで)。アッセイのパフォーマンスを、CLSIのガイドラインに従い、シプロフロキサシンを実験品質の対照株に対して試験することによりモニターした。

【0815】

【表 5 - 1】

表 2.本発明の化合物の抗菌活性($\mu\text{g/mL}$)

実施 例番 号	NB27001	NB27177	NB52019	NB52023	NB52023- CDK0006	NB01001	NB01006- AVR005
1.1	8	0.25	32	8	>32	0.125	2
6	2	0.125	32	8	32	0.125	0.5
7	32	0.25	>32	>32	>32	2	4
9.1	1	<0.03	16	4	8	0.06	0.06
9.2	4	0.06	>32	16	32	0.125	0.125
9.3	4	0.25	32	16	16	16	16
10	4	< 0.03	>32	4	8	0.25	0.25
11.1	8	0.25	>32	32	>32	0.25	0.25
11.2	8	0.125	>32	16	>32	1	2
18	32	0.125	32	8	16	0.5	0.25
19	32	0.5	>32	>32	>32	0.5	0.5
20	32	0.125	>32	32	16	0.5	0.25
21	16	0.125	>32	32	32	0.125	0.125
22	32	8	>32	>32	>32	8	8
24	8	0.06	>32	>32	>32	0.06	0.06
25	4	0.06	8	2	4	0.06	<0.03
26	32	1	>32	16	32	1	0.25
27	1	<0.03	4	1	2	<0.03	<0.03
28	2	< 0.03	16	2	0.5	<0.03	<0.03
29	1	0.03	8	2	4	0.125	0.125
30	1	<0.03	8	1	4	0.5	0.5
31	2	<0.03	8	2	4	0.06	0.06
32	4	0.125	32	16	32	4	2
33	32	16	32	>32	>32	32	>32
34	32	2	>32	16	16	4	4
35	4	< 0.03	8	8	8	0.06	0.06
36	16	1	>16	16	>16	2	1
37	32	4	32	>32	>32	8	16
38	32	2	>32	32	>32	4	4
39	32	32	32	>32	>32	32	>32
40	4	0.5	16	4	8	4	4
41	4	0.125	16	4	8	0.5	0.5
42	8	0.25	>32	8	32	0.5	0.5
43	32	4	>32	>32	>32	8	16
44	2	0.03	8	4	8	0.06	0.03
45	1	0.06	2	0.5	2	0.25	0.5
46	32	2	32	>32	>32	8	2

【 0 8 1 6 】

【表 5 - 2】

47	16	0.25	16	4	8	0.25	0.25
48	8	0.06	32	16	16	0.125	0.125
49	1	0.06	8	4	8	0.125	0.25
50	32	0.125	>32	>32	>32	1	2
51	2	0.06	4	2	2	0.5	0.5
53	4	0.125	16	4	4	0.5	0.5
54	32	4	32	>32	>32	8	4
55	8	0.125	>32	32	32	0.5	0.5
56	32	2	>32	16	>32	4	4
57	32	0.25	>32	16	>32	0.25	0.25
58	32	1	>32	32	32	4	2
60	32	1	>32	>32	>32	8	4
61	32	> 32	32	>32	>32	>32	>32
64	32	4	>32	>32	>32	8	4
65	32	4	>32	>32	>32	4	2
66	32	2	>32	>32	>32	4	4
67	8	0.06	32	8	16	0.06	0.06
68	32	0.25	>32	>32	>32	0.5	1
69	32	0.5	>32	>32	>32	2	2
70	32	2	32	>32	>32	16	4
71	32	6	>32	>32	>32	2	6
72	32	16	32	>32	>32	16	8
73	32	2	>32	>32	>32	1	4
74	8	0.25	32	8	16	1	2
75	32	0.5	>32	32	>32	8	8
76	4	0.125	32	8	16	0.25	0.5
77	32	0.5	>32	>32	>32	4	32
78	32	1	>32	>32	>32	8	16
79	8	1	>32	>32	>32	2	8
80	32	2	>32	>32	>32	1	2
81.09	2	0.5	4	0.5	2	16	16
81.23	0.25	0.06	4	0.5	1	0.5	0.5
81.32	0.5	<0.03	4	0.25	1	0.5	1
81.33	0.5	0.06	2	0.5	1	0.5	1
83	0.125	<0.03	2	0.25	0.5	0.125	0.125
83.6	0.5	0.06	4	0.25	0.5	1	2
87	8	0.5	16	4	8	0.5	0.25
88	4	0.25	16	2	4	1	2
89	4	0.5	>32	16	32	1	4
90	16	NA	>32	32	32	0.125	0.125
91	8	1	16	8	16	1	1

【表 5 - 3】

93	8	1	8	4	8	2	16
96	2	NA	32	8	8	0.5	1
99	4	0.125	>32	2	4	0.125	0.06
100	32	2	>32	8	16	8	4
101	8	0.125	>32	8	16	0.5	0.125
106	0.125	<0.03	2	0.5	1	0.015	0.015
110	4	NA	>32	16	32	0.25	0.125
111	8	2	>32	8	16	8	8
113	0.5	0.125	16	2	4	8	16
114	2	0.5	16	2	4	16	32
115	1	0.5	>32	8	16	2	4
Cipro	0.008	0.002	0.12	0.03	4	0.25	64

注記:Cipro=シプロフロキサシン、標準物質として含まれている。CiproについてのMICは、約100のアッセイからの最頻値である。

【 0 8 1 8 】

上記のことから、本発明の特定の実施形態が例示の目的で本明細書に記載されてはいるが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の変更がなされてもよいことが認められる。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によって以外では、限定されない。

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月7日(2017.4.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

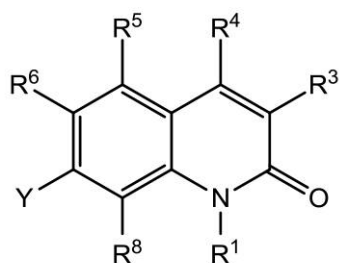
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらのうちのそれぞれは、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 CN 、 $-N(R^2)_2$ およびオキソから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

R^3 は、 H 、 $-L^1-OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L$

$^1 - \text{COOR}^2$ 、 $- \text{L}^1 - \text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $- \text{L}^1 - \text{N}(\text{R}^2) \text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $- \text{L}^1 - \text{N}(\text{R}^2) \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $- \text{L}^1 - \text{SO}_2 \text{R}$ 、 $- \text{L}^1 - \text{N}(\text{R}^2) - \text{SO}_2 - \text{R}$ および
 $- \text{L}^1 - \text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ からなる群から選択され、

L^1 は、結合、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキレンリンカーであり、

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ およびオキソから選択される1～3つの基で任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、

各 R^2 は、独立して、 H 、もしくはハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、

または同一の窒素上の2つの R^2 は、一緒になって、環員として N 、 O および S から選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 CN 、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

R^4 は、 H 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{L}^2 - \text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{L}^2 - \text{CN}$ 、 $-\text{L}^2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{R}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{NR}^2 \text{C}(=\text{NR}^2) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{COOR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{C}(=\text{NR}^2) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{C}(=\text{NR}^2) - \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{L}^2 - \text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2 - \text{Q}$ および $-\text{L}^2 - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ 、 $-\text{L}^2 - \text{OR}^2$ からなる群から選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルは、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、 $=\text{N} - \text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{X}) - \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{X}) - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(=\text{X}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(=\text{X}) \text{OR}$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(=\text{X}) \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{L}^2 - \text{Q}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 - \text{SO}_2 \text{R}$ および Q から選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されており、

ここで、各 Q は、フェニル、および環員として N 、 O および S から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている環であり、ここで、任意選択で置換されている環の任意選択の置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $=\text{N} - \text{OR}^2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^2 - \text{OR}^2$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ および $-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^2)_2$ から選択される3つまでの基であり、かつ

各 L^2 は、結合、および二価の直鎖または分枝状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル結合基から独立して選択され、

かつ各 X は、独立して、 O または $=\text{NR}^{11}$ であり、

R^5 は、 H 、ハロ、アミノ、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、 N 、 O および S から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、 H 、ハロ、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

Y は、ハロ、 CN 、アミノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $-(\text{CH}_2)_1 \sim 4 - \text{X}$ から選択される1～3つの基で任意選択で置換されているピリジニルであり、ここで、 X は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2 \text{C}(\text{O}) \text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}$ および $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^2)_2$ から選択され、

またはYは、式 $-NR^{7A}R^{7B}$ の基であり、

ここで、 R^{7A} は、H、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{7B} は、 $-L^3-Q^3$ 、または、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $-N(R^2)_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有しかつヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される2つまでの基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される2つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 L^3 は、結合、または直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 Q^3 は、ピリジニル、および環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する4～7員のヘテロシクリルから選択され、ここで、 Q^3 は、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ から選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

または R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む4～7員の単環式の複素環基、または環員としてN、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む6～10員の二環式の複素環基を形成し、ここで、それらが結合している窒素原子と一緒にあって R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、OおよびSから選択される2つまでのヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される4つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および4～6員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されており、

R^8 は、H、ハロ、CN、ヒドロキシまたはアミノで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^9 および R^{10} は、H、ならびにハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ およびオキソからそれぞれ独立して選択される3つまでの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

または同一の窒素上の2つの R^9 もしくは2つの R^{10} は、一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、

—OH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ およびオキソから選択される3つまでの基で任意選択で置換されている4～6員の複素環式環を形成することができ、

各 R^{11} は、独立して、水素、またはハロゲン、—OH、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、もしくはハロゲン、—OH、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキソから選択される1つもしくは2つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

または各 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含みかつOH、ハロゲン、オキソ、 $=N-OR^{11}$ 、1～3個のハロゲン原子もしくは NH_2 で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つもしくは複数のOH基もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で任意選択で置換されている4～6員のヘテロシクリルを形成する]

の化合物

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^5 が、Hまたはハロゲンである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^6 が、HまたはFである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R^8 が、メチルまたはメトキシである、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が、Hである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ ハロアルキルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

R^4 が、Hである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

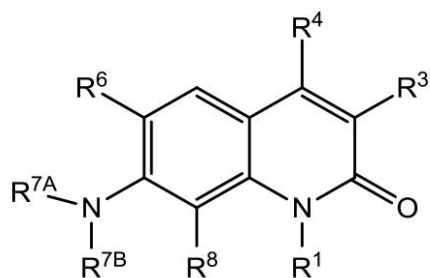
【請求項9】

R^4 が、 $-CH_2NH_2$ である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

式(I I)

【化 2】



(II)

のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^{7A} が、H である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^{7A} および R^{7B} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 4 ～ 7 員の単環式の複素環基、

または環員として N、O および S から選択される 1 つまたは 2 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 6 ～ 10 員の二環式の複素環基を形成し、

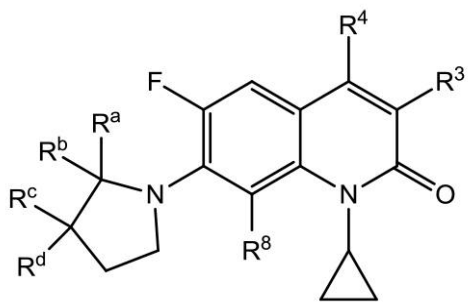
ここで、それらが結合している窒素原子と一緒に、 R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基が、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、オキソ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員として N、O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有する 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

化合物が、式 (III)

【化 3】



(III)

[式中、

R^3 は、水素または $-C(O)OR^2$ 、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $C_1 \sim 2$ ハロアルキルであり、

R^4 は、H または CN または $-CH_2NH_2$ であり、

R^8 は、水素、メチル、OMe または CN であり、

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、水素、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択され、ここで、各 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび各 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシもしくは $-NR^9$ で任意選択で置換されており、または

R^a および R^b は一緒になって、もしくは R^c および R^d は一緒になって、オキシ、もしくは環員として N、O もしくは S を含有してもよい 3～6 員のスピロ環式環を形成してもよく、

R^9 は、H、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して、各出現において選択され、ここで、各 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}$ R^{13} 、 $-SO_2R$ およびオキシから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されており、

かつ同一の窒素上の 2 つの R^9 は、一緒になって、環員として N、O および S から選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含有しかつハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NR^{12}$ R^{13} およびオキシから選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている 4～6 員の複素環式環を形成することができ、かつ

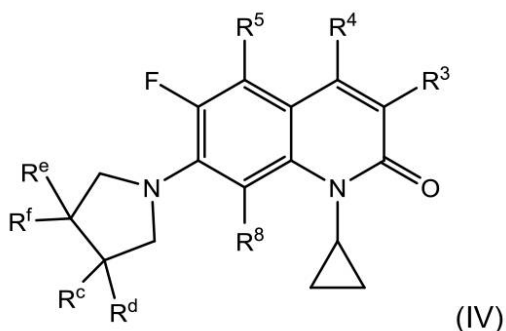
各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、またはハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $NH-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ およびオキシから選択される 1 つまたは 2 つの基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

によって表される、請求項 1～12 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

化合物が、式 (IV)

【化 4】



[式中、

R^3 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ ハロアルキルであり、

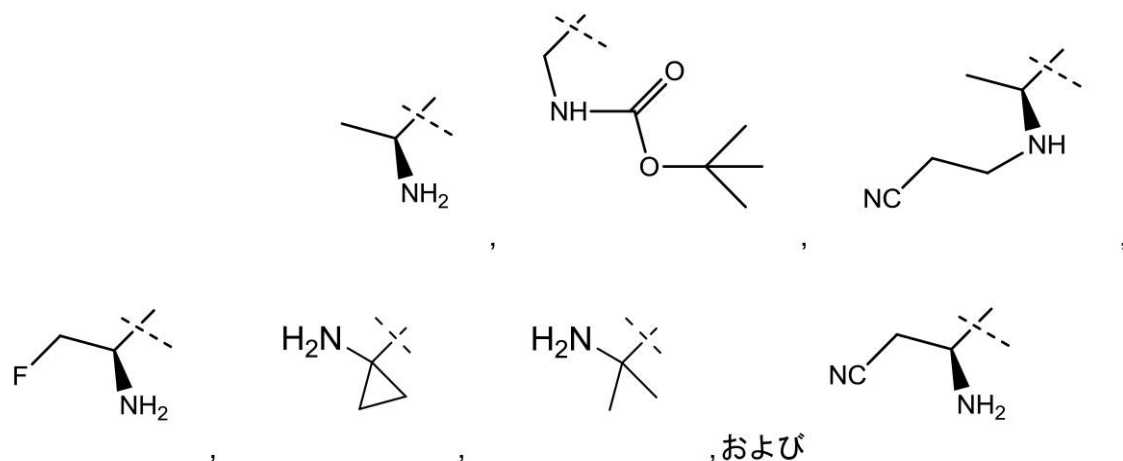
R^4 は、H または $-CH_2NH_2$ であり、

R^5 は、H、Me またはハロであり、

R^c および R^f は、両方とも水素であり、または、 R^c および R^f は、それらが結合している原子と一緒に、シクロプロピル環を形成し、

R^d および R^e は、それぞれ、H、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、OH、 CH_2OH 、

【化 5】



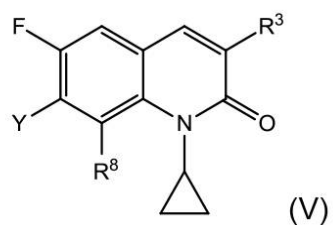
からなる群から選択される]

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

式 (V)

【化 6】



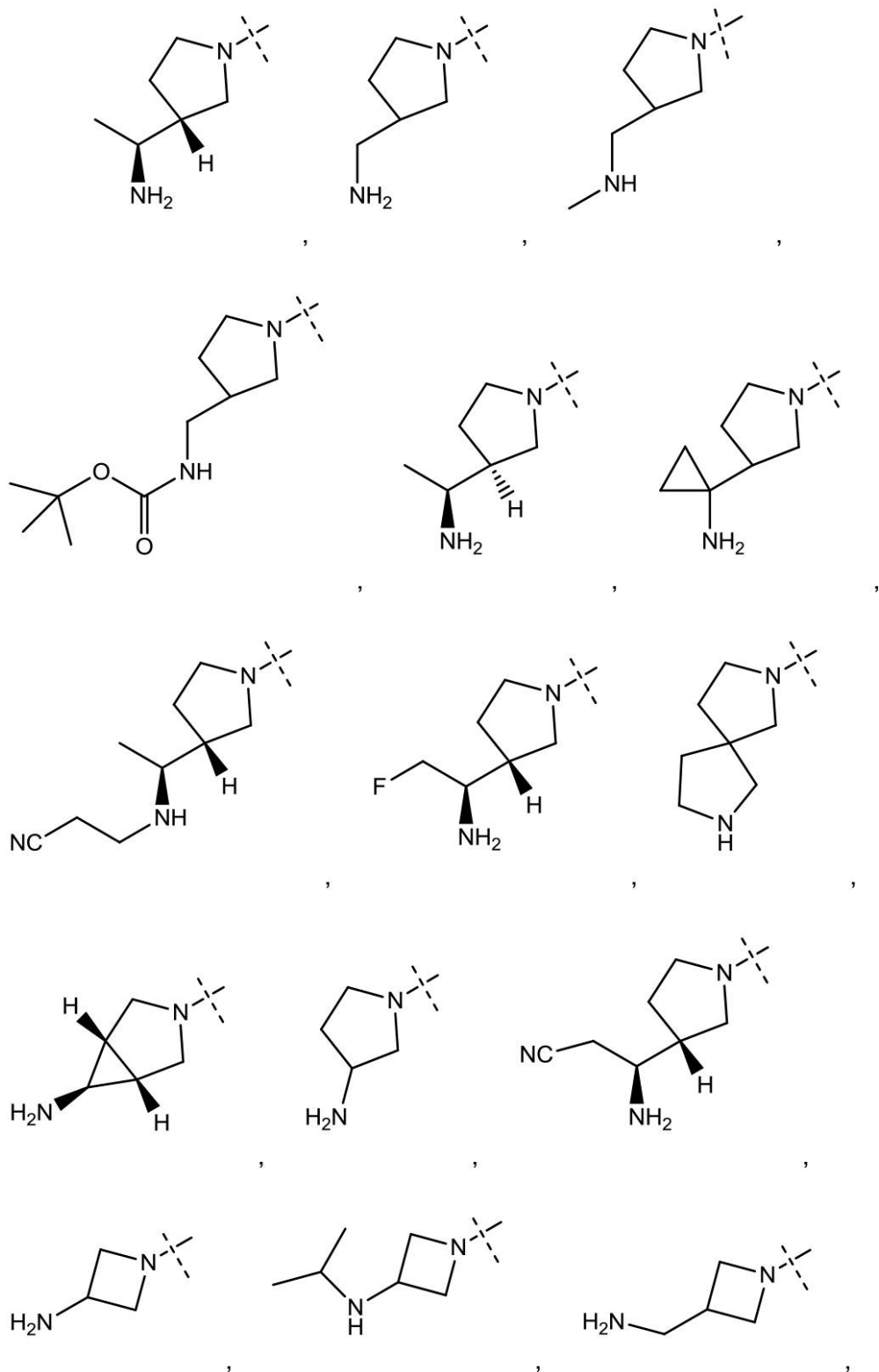
[式中、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、 $-C(O)OH$ 、 $C(O)-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル) または $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、

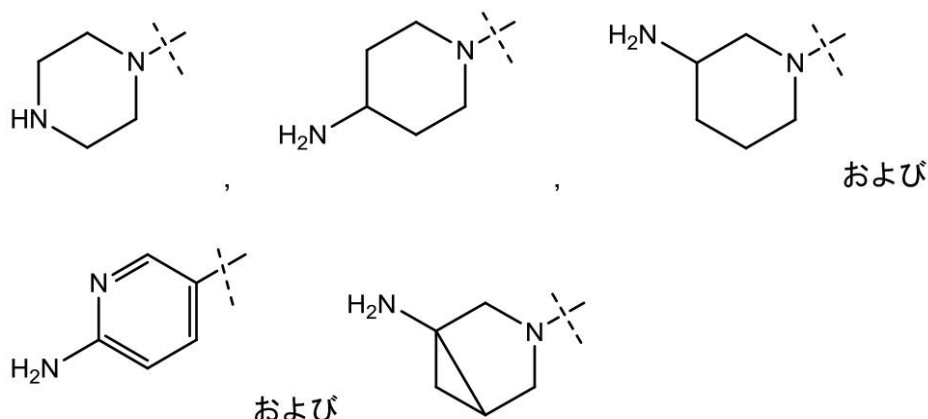
R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり、

Y は、

【化 7 - 1】



【化 7 - 2】



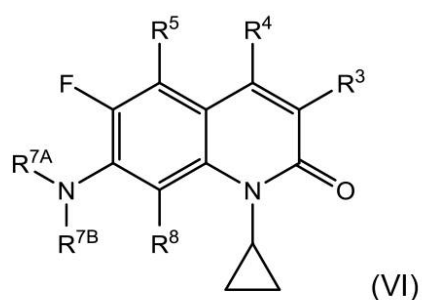
からなる群から選択される]

によって表される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

式 (VI)

【化 8】



[式中、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキルまたはハロであり、

R^4 は、水素または $-CH_2NH_2$ であり、

R^5 は、水素、Me またはハロであり、

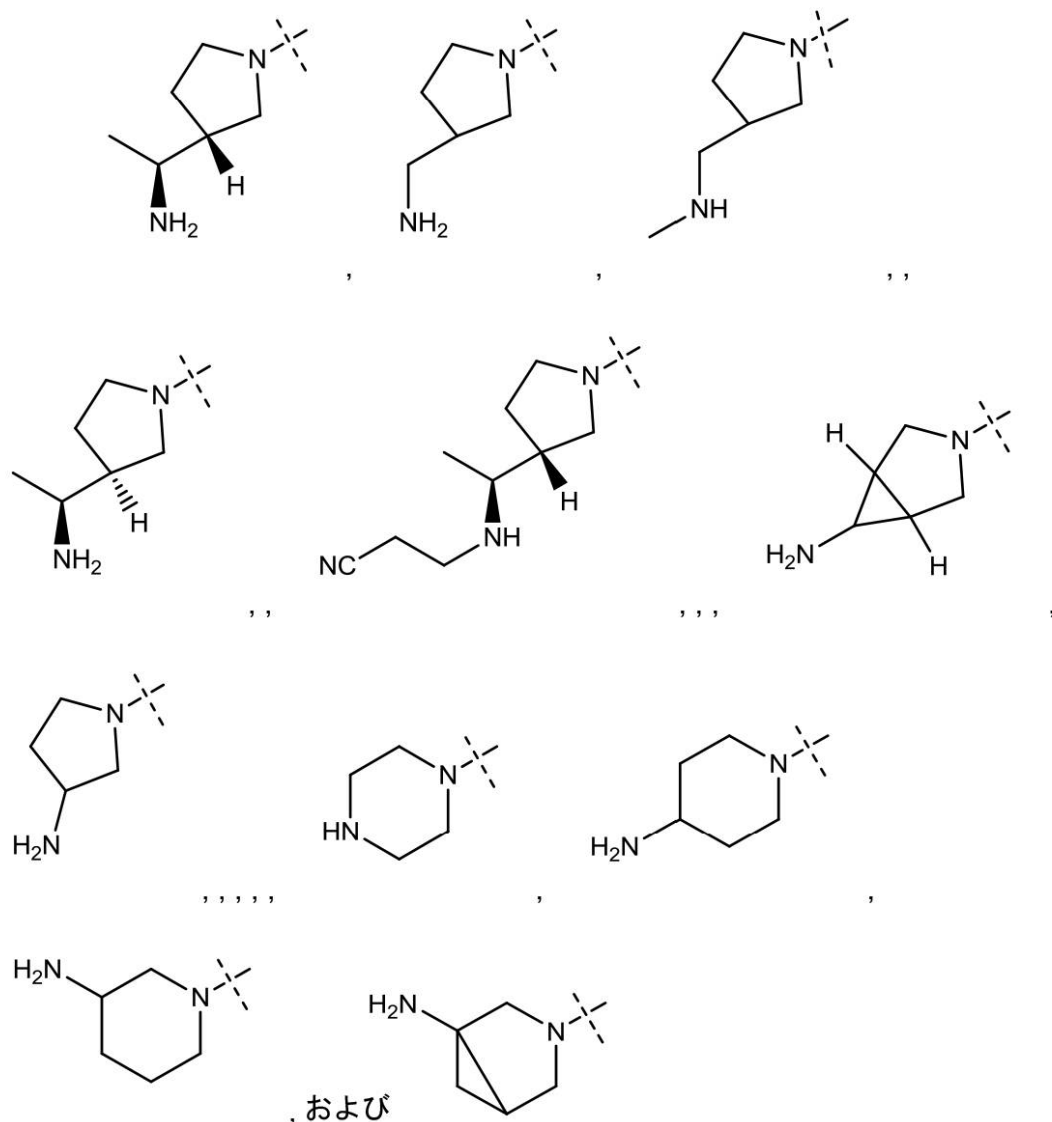
R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは CN であり、

かつ R^{7A} および R^{7B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 5 ～ 6 員の単環式の複素環基、または環員として N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 6 ～ 7 員の二環式の複素環基を形成し、

ここで、それらが結合している窒素原子と一緒に、 R^{7A} および R^{7B} によって形成された単環式または二環式の複素環基は、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、フェニル、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ならびに環員として N、O および S から選択される 2 つまでのヘテロ原子を含有する 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基から選択される 4 つまでの基で任意選択で置換されており、

ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および 4 ～ 6 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される 3 つまでの基で任意選択で置換されている]

【化 9】



【請求項 22】

前記細菌感染症が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリア属 (*Burkholderia*) 種、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、アクロモバクター・キシロスオキシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス (*Alcaligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citrobacter*) 種、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラチア・マルセン (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、パストツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパストツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兎病菌 (*Fransicella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ならびにジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種からなる群から選択される少なくとも 1 種の細菌を含む感染症である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

細菌感染症の処置における使用のための、請求項 1～17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

細菌感染症の処置のための医薬の製造における、請求項 1～17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 25】

前記細菌感染症が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および他のシュードモナス属 (*Pseudomonas*) 種、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) および他のバークホルデリ

ア属 (*Burkholderia*) 種、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) および他のアシネトバクター属 (*Acinetobacter*) 種、アクロモバクター・キシロスオキシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス (*Alcaligenes denitrificans*) および他のアクロモバクター科 (*Achromobacteraceae*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*) および他のシトロバクター属 (*Citrobacter*) 種、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) および他のクレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) および他のエンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) および他のサルモネラ属 (*Salmonella*) 種、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) および他のプロテウス属 (*Proteus*) 種、セラチア・マルセンス (*Serratia marcescens*) および他のセラチア属 (*Serratia*) 種、モルガン菌 (*Morganella morganii*) および腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*) 科の他のメンバー、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) および他のバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、パスツレラ・マルチコーダ (*Pasteurella multocida*) および他のパスツレラ属 (*Pasteurella*) 種、野兎病菌 (*Francisella tularensis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) および他の赤痢菌属 (*Shigella*) 種、コレラ菌 (*Vibrio cholera*) および他のビブリオ属 (*Vibrio*) 種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) および他のボルデテラ属 (*Bordetella*) 種、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) および他のヘリコバクター属 (*Helicobacter*) 種、レジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*) およびカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) および他のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) および他の腸球菌属 (*Enterococcus*) 種、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) および他の連鎖球菌属 (*Streptococcus*) 種、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) および他のバチルス属 (*Bacillus*) 種、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) および他のペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) 種、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) および他のクロストリジウム属 (*Clostridium*) 種、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) および他のリステリア属 (*Listeria*) 種、ならびにジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) および他のコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 種から選択される少なくとも 1 種の細菌を含む感染症である、請求項 24 に記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/055899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/22 C07D215/38 A61K31/4704 A61P31/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMADA S ET AL: "Fluorescent retinoid X receptor ligands for fluorescence polarization assay", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 17, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 5143-5146, XP027207944, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-07-08] page 5144; compounds 8a-8d -----	1-4,6,11
X	EP 1 632 477 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 8 March 2006 (2006-03-08) page 37; compound 193 ----- -/--	1,3,4,7,8,11,18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 October 2015		04/11/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/055899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/069242 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO [JP]; TSUBOI KATSUNORI [JP]; YAMAI YUSUKE) 12 June 2008 (2008-06-12) pages 104-106; compounds 79-88,90-92, page 128; compounds 195-199 -----	1-4,8, 10-14,18
X	US 6 015 791 A (GYORKOS ALBERT [US] ET AL) 18 January 2000 (2000-01-18) figure 31; compound 2107 intermediate to make compound 2107 has RN= 1439386-29-4 -----	1,2,4,8, 10,12,18
X	US 2007/249605 A1 (ALLEN JENNIFER R [US] ET AL) 25 October 2007 (2007-10-25) pages 55,57; compounds 148,162 -----	1,3,4, 10,18
A	EP 1 900 732 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO LTD [JP]; TAISHO PHARMA CO LTD [JP]) 19 March 2008 (2008-03-19) paragraph [0001] claim 1 -----	1-25
X,P	WO 2014/171527 A1 (JUNTENDO EDUCATIONAL FOUNDATION [JP]) 23 October 2014 (2014-10-23) compound 165.166 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/055899

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1632477	A1	08-03-2006	
		AU 2004247559 A1	23-12-2004
		BR P10411083 A	25-07-2006
		CA 2526387 A1	23-12-2004
		EP 1632477 A1	08-03-2006
		JP 4400566 B2	20-01-2010
		KR 20060027338 A	27-03-2006
		MX PA05013434 A	17-03-2006
		RU 2333198 C2	10-09-2008
		US 2007167444 A1	19-07-2007
		US 2009270365 A1	29-10-2009
		WO 2004110986 A1	23-12-2004
WO 2008069242	A1	12-06-2008	
		JP 2010043004 A	25-02-2010
		WO 2008069242 A1	12-06-2008
US 6015791	A	18-01-2000	NONE
US 2007249605	A1	25-10-2007	
		AU 2006326662 A1	21-06-2007
		CA 2634168 A1	21-06-2007
		EP 1960363 A2	27-08-2008
		ES 2446416 T3	07-03-2014
		JP 5202327 B2	05-06-2013
		JP 2009519249 A	14-05-2009
		US 2007249605 A1	25-10-2007
		US 2010184763 A1	22-07-2010
		US 2010240610 A1	23-09-2010
		WO 2007070359 A2	21-06-2007
EP 1900732	A1	19-03-2008	
		EP 1900732 A1	19-03-2008
		EP 2468743 A1	27-06-2012
		JP 5398984 B2	29-01-2014
		US 2010168418 A1	01-07-2010
		US 2012214990 A1	23-08-2012
		WO 2006137485 A1	28-12-2006
WO 2014171527	A1	23-10-2014	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
C 0 7 D 419/14 (2006.01)	C 0 7 D 419/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 H	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10 S	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10 1 0 1	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 フィダルゴ, ハビエル デ ヴィンセント
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウエイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 ヘー, ハイイン
中華人民共和国 上海 200131, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, フュート
ツォング ロード 288, ウーシー アプテック

(72)発明者 フー, チェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウエイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 ジャン, ジーガン
中華人民共和国 上海 200131, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, フュート
ツォング ロード 288, ウーシー アプテック

(72)発明者 リー, シャオリン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウエイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 ルー, ペイチャオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウエイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 メルゴ, ウォーセス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウエイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

- (72)発明者 マトニック, ダニエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウェイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテ
ッド
- (72)発明者 レック, フォルカート
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウェイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテ
ッド
- (72)発明者 リヴキン, アレクシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウェイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテ
ッド
- (72)発明者 スケッパ, コリン キース
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウェイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテ
ッド
- (72)発明者 ワン, シャオジン マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウェイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテ
ッド
- (72)発明者 シャア, ジンファ
中華人民共和国 上海 200131, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, フュート
ツォング ロード 288, ウーシー アプテック
- (72)発明者 シュー, ヨンジン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94608, エメリーヴィレ, カイロン ウェイ 5300
, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテ
ッド

F ターム(参考) 4C031 JA15

4C050 AA04 BB07 CC02 EE02 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08 CC14 CC22 CC34 CC58 CC68
CC78 DD02 DD03 DD08 DD12 DD14 EE01
4C065 AA04 AA16 BB01 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09
LL01 PP19
4C072 AA04 BB02 CC02 CC11 EE07 FF01 GG01 HH07 UU01
4C084 AA19 NA14 ZB351 ZB352 ZC201 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC36 BC50 BC71 BC73 BC94 CB02
CB05 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA11 GA12 MA01 MA02
MA04 NA14 ZB35 ZC20