

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6857606号
(P6857606)

(45) 発行日 令和3年4月14日 (2021.4.14)

(24) 登録日 令和3年3月24日 (2021.3.24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/64 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/10 (2006.01)

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 213/64 C S P

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/10

C O 7 D 401/14

請求項の数 26 (全 291 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-546629 (P2017-546629)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月4日 (2016.3.4)
 (65) 公表番号 特表2018-507238 (P2018-507238A)
 (43) 公表日 平成30年3月15日 (2018.3.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/054713
 (87) 国際公開番号 W02016/139361
 (87) 国際公開日 平成28年9月9日 (2016.9.9)
 審査請求日 平成31年3月4日 (2019.3.4)
 (31) 優先権主張番号 15157879.6
 (32) 優先日 平成27年3月5日 (2015.3.5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 15199403.5
 (32) 優先日 平成27年12月10日 (2015.12.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 173
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

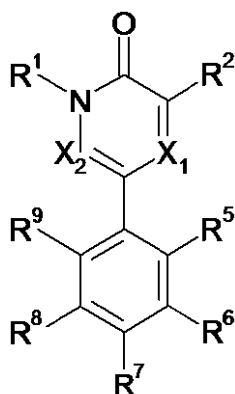
(54) 【発明の名称】 プロモドメインBRD9の阻害剤としての新規ピリジノンおよびイソキノリノン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iに従う、化合物またはその塩

【化1】



(I)

(式中、

R¹は、-C₁₋₃アルキルまたは-シクロプロピルであり、R²は、ハロゲン、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、および-OHから選択され、

X_1 は、N または CR^3 であり、

X_2 は、 CR^4 であり、

R^3 は、H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^4 は、H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は、同一の分子内で両方とも $-C_{1-3}$ アルキルであることはできず、あるいは、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼン環または 5 ~ 6 員ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、前記 $-C_{1-3}$ アルキル基は、5 ~ 6 員ヘテロアリールまたはフェニルで置換されていてもよく、

10

R^6 は $-OCH_3$ であり、 R^8 は $-OCH_3$ であり、 R^5 は $-H$ であり、 R^9 は $-H$ であり、または、 R^6 は $-OCH_3$ であり、 R^9 は $-OCH_3$ であり、 R^5 は $-H$ であり、 R^8 は $-H$ であり、

または、 R^5 は $-OCH_3$ であり、 R^8 は $-OCH_3$ であり、 R^6 は $-H$ であり、 R^9 は $-H$ であり、

R^7 は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、および 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

Y は、 $-CR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2$ 、および $-CO$ から選択され、

R^{10} および R^{11} は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

20

または、 R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルを形成し、

R^{12} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(R^{15}, R^{16})$ 、 $-O-R^{17}$ 、アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール（前記アリールまたはヘテロアリールは、独立して、1 つまたは複数のハロゲンで置換されていても良い）、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル（前記ヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい）から選択され、

R^{14} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい、5 ~ 10 員単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリールから選択され、

30

R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル $-N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{17} は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

前記置換基 $R^5 \sim R^9$ のうちの少なくとも 1 つは、水素ではない）。

【請求項 2】

R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 3】

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CHF_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、および $-OH$ から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R^2 は、 $-CH_3$ および $-I$ から選択される、請求項 3 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

X_1 は、 $-CR^3$ であり、 R^3 は、 $-H$ および $-CH_3$ から選択される、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

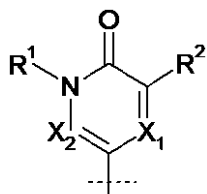
X_2 は、 $-CR^4$ であり、 R^4 は、 $-H$ および $-CH_3$ から選択される、請求項 1 から 4 ま

50

でのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

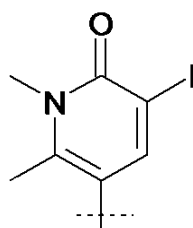
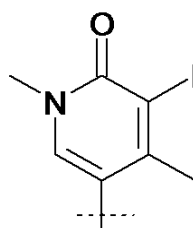
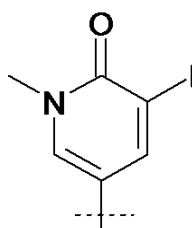
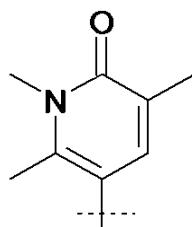
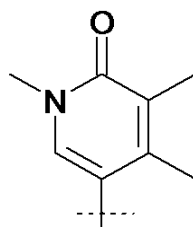
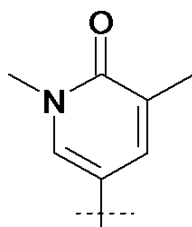
【請求項 7】

【化 2】



は、

【化 3】

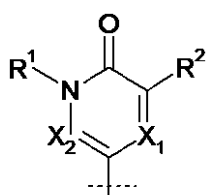


および

から選択される、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

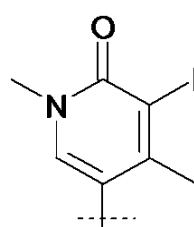
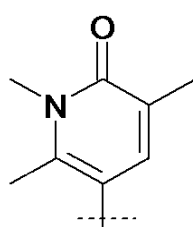
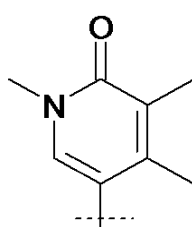
【請求項 8】

【化 4】

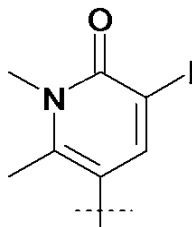


は、

【化 5】



および



10

20

30

40

50

から選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

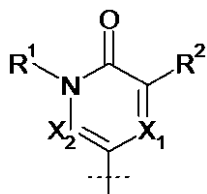
X_1 は、 CR^3 であり、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼンまたは 5 ~ 6 員窒素含有ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、1 つまたは 2 つのハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、前記 $-C_{1-3}$ アルキル基は、6 員アリールまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールで置換されていてもよい、請求項 1、2、および 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

X_1 は、 CR^3 であり、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼンまたは 5 ~ 6 員窒素含有ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、1 つまたは 2 つのハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、前記 $-C_{1-3}$ アルキル基は、6 員アリールまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールで置換されていてもよい、請求項 1、2、および 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

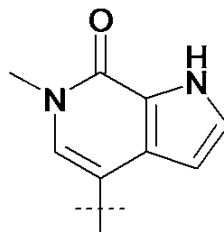
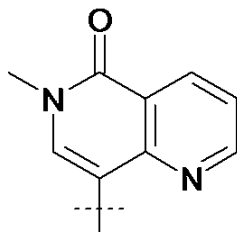
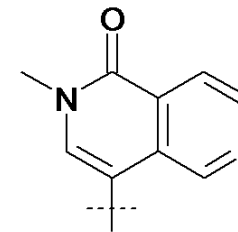
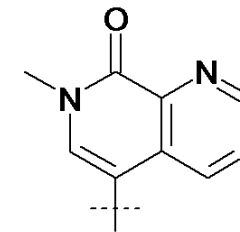
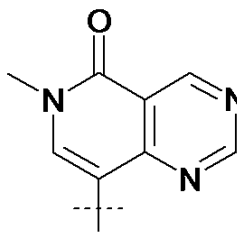
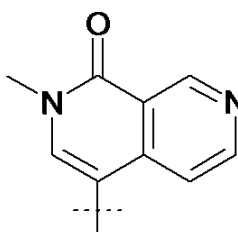
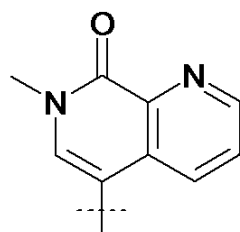
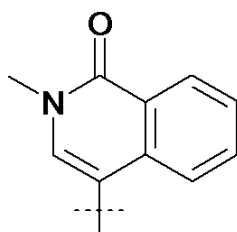
【請求項 11】

【化 6】



は、

【化 7】

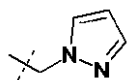


および

から選択され

これらの基の各々は、独立して、1 つまたは 2 つの $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、または

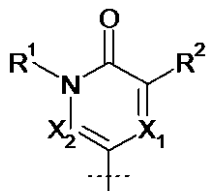
【化 8】



で置換されていてもよい、請求項 1、2、6、9、および 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

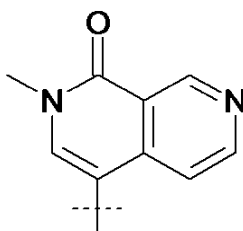
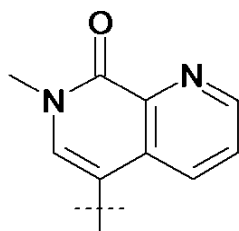
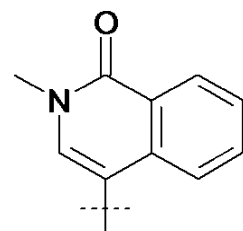
【化 9】



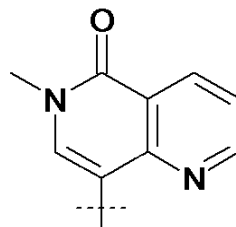
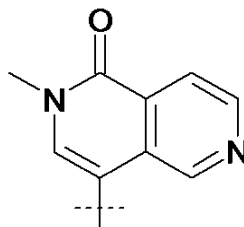
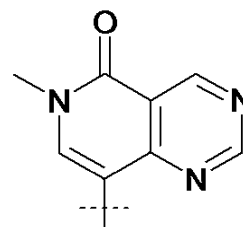
10

は、

【化 10】



20



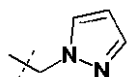
および

30

から選択され

これらの基の各々は、独立して、1つまたは2つの - F、- CH₃、- NH₂、- NHCH₃、または

【化 11】



で置換されていてもよい、請求項 1、2、6、9、および 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】

40

R⁷は、- H、- NH₂、- Y - R¹²、および - C₁₋₃アルキルから選択される、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

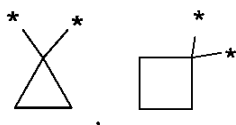
【請求項 14】

R⁷は、- Y - R¹²である、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】

Yは、- CH₂-、- C(CH₃)₂-、- CH(CH₃)-、- C(CH₂CH₃)₂-、

【化 1 2】



、 $-SO_2-$ 、および $-CO-$ から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 6】

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、および $-SO_2-$ から選択される、請求項 15 に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 1 7】

R^7 は、 $-H$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH(OH)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-NH_2CH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、および $-NH_2$ から選択される、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 8】

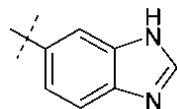
R^7 は、 $-Y-R^{12}$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH(OH)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-NHCH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_2CH_3$ 、および $-NH_2$ から選択される、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 9】

R^{12} は、4 ~ 7 員窒素含有ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される 1 つもしくは 2 つの基で置換されていてもよく、
 R^{14} は、

20

【化 1 3】



30

およびフェニルから選択され、前記フェニルは、 $-OH$ もしくは $-NH_2$ で置換されていてもよく、

または、 R^{12} は、 $-O-R^{17}$ から選択され、 R^{17} は、4 ~ 6 員窒素含有ヘテロシクロアルキルであり、

または、 R^{12} は、5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、このヘテロアリール基は、独立して、2 つのハロゲンで置換されていてもよく、

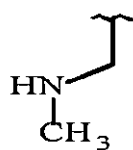
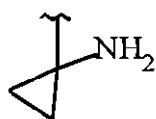
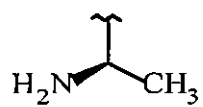
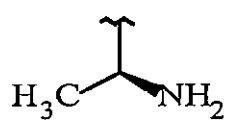
または、 R^{12} は、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{15}, R^{16})$ から選択され、 R^{15} は、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり、 R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-3}アルキル-NHC_{1-3}アルキル$ 、および 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい、請求項 1 から 18 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

40

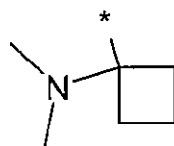
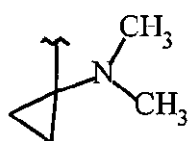
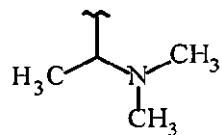
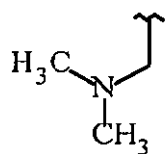
【請求項 2 0】

R^7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO-NH_2$ 、

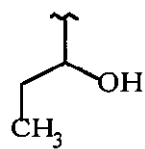
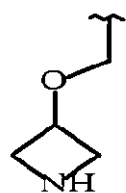
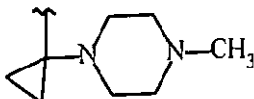
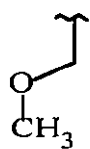
【化 1 4】



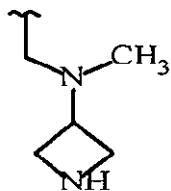
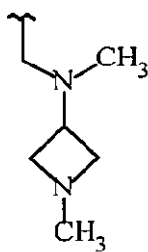
10



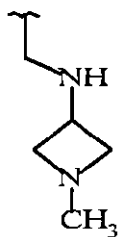
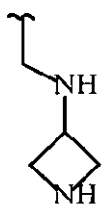
20



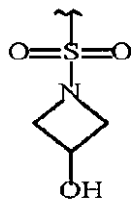
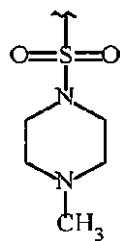
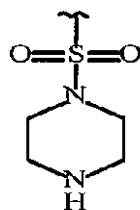
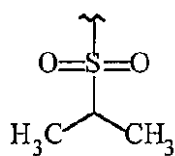
30



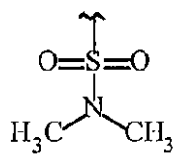
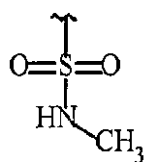
40



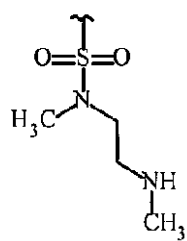
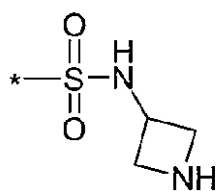
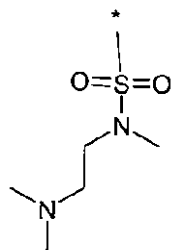
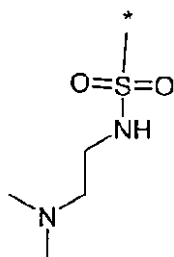
50



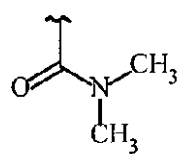
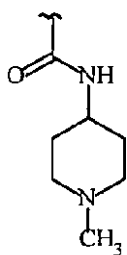
10



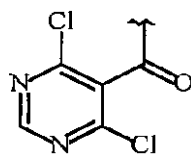
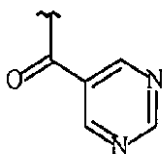
20

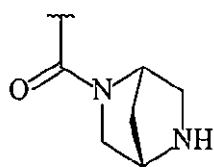
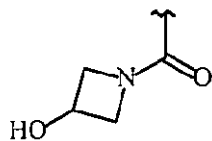
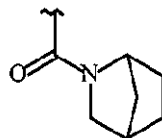
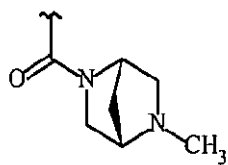


30

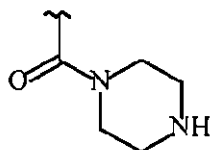
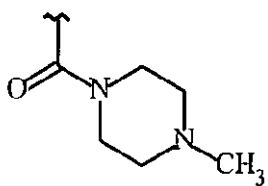
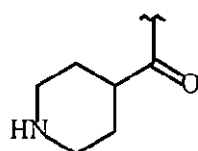
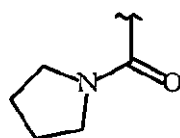


40

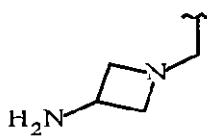
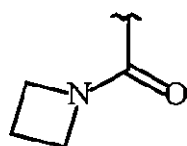




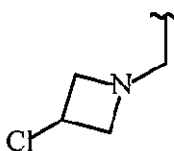
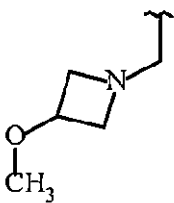
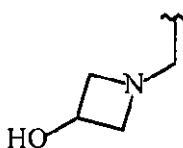
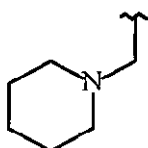
10



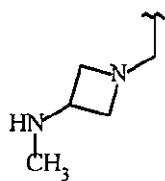
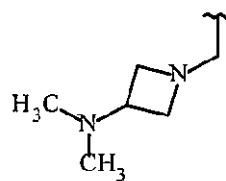
20

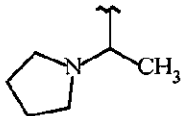
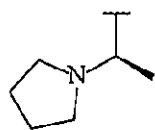
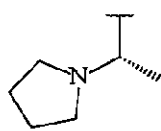
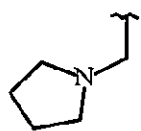


30

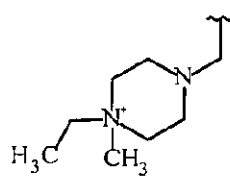
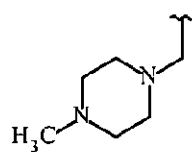
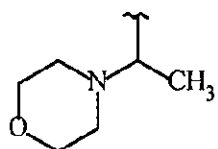
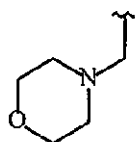


40

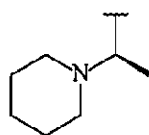
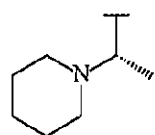
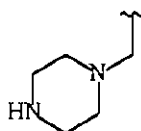
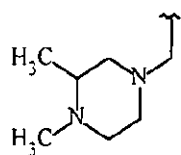




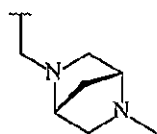
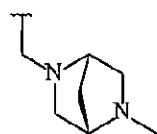
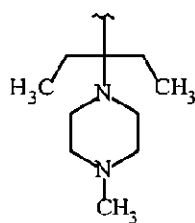
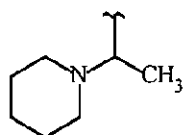
10



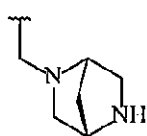
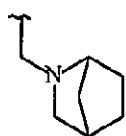
20

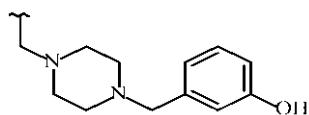
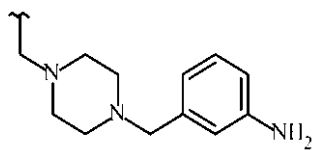
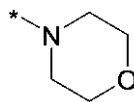
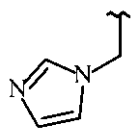


30

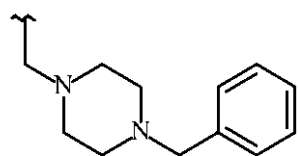


40



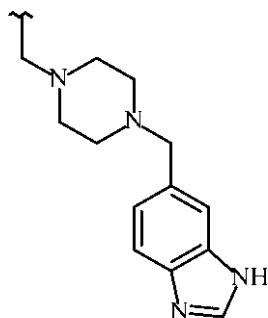


10



および

20



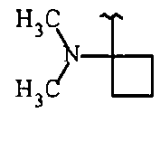
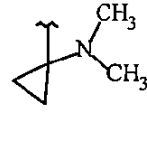
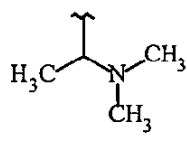
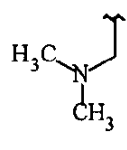
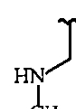
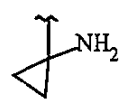
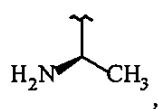
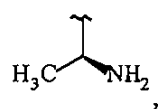
30

から選択される、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

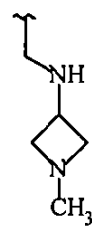
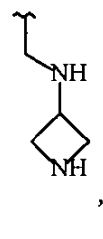
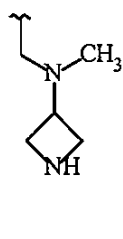
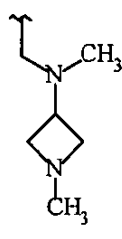
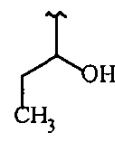
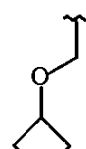
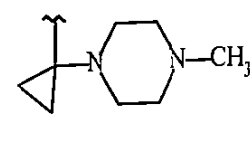
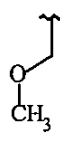
【請求項 21】

R^7 は、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO-NH_2$ 、

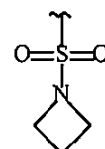
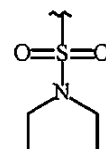
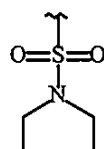
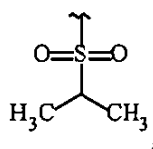
【化 15】



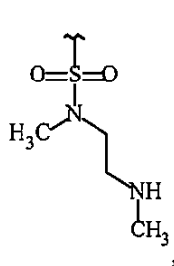
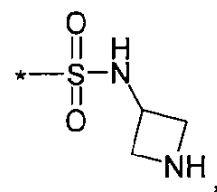
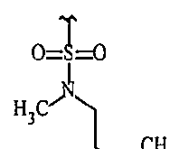
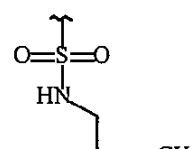
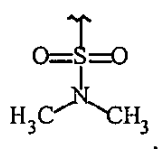
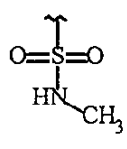
10



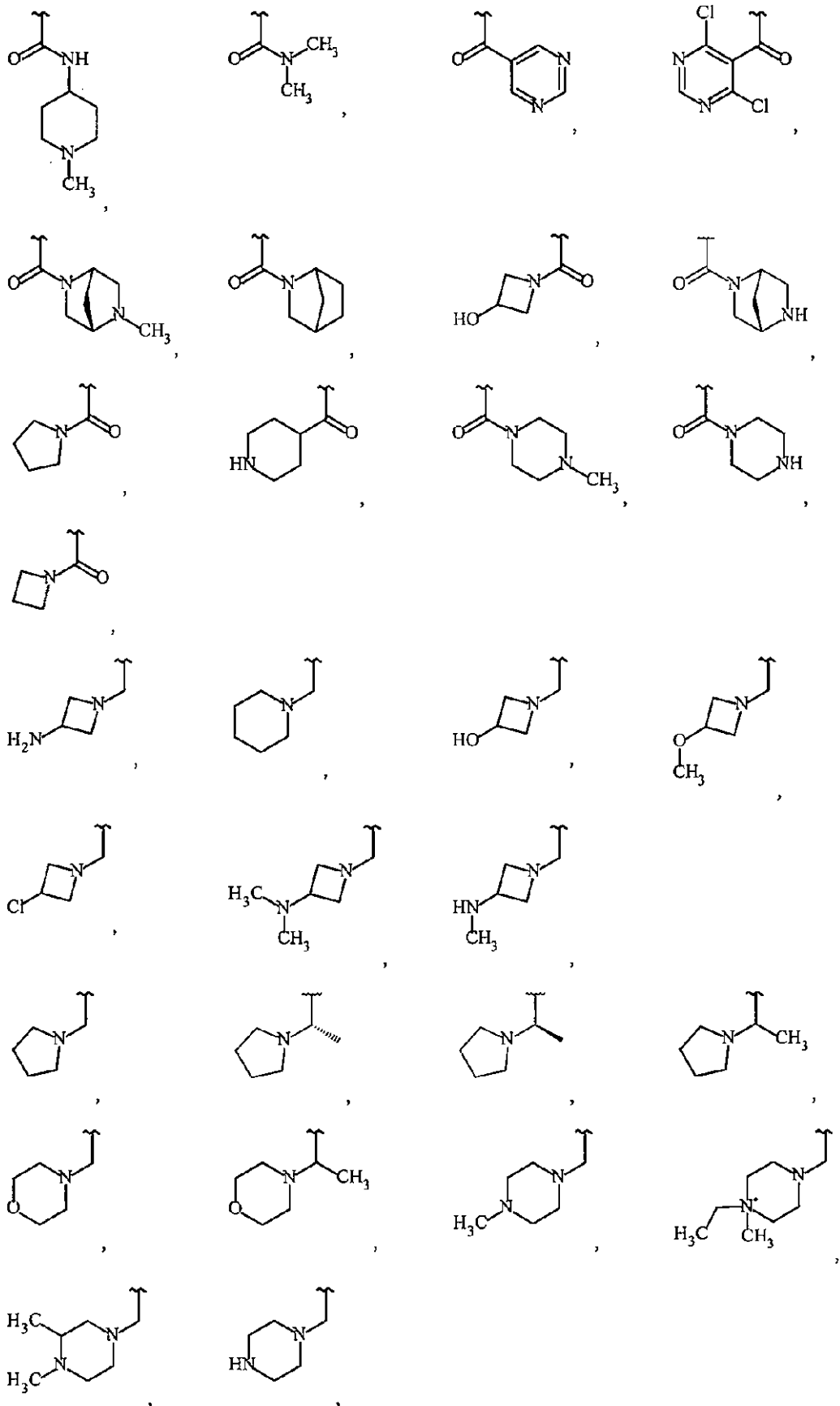
20



30



40

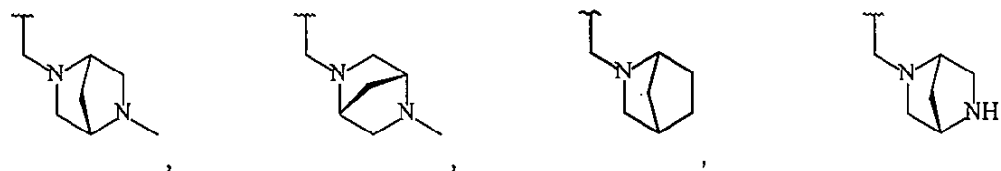
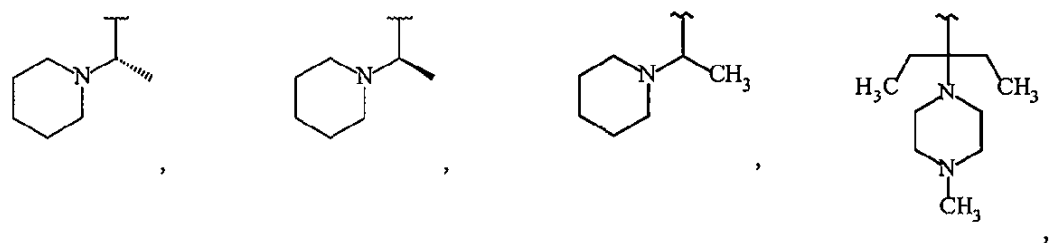


10

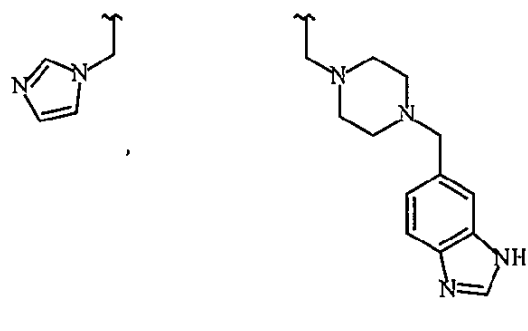
20

30

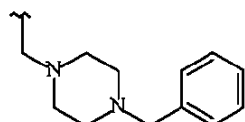
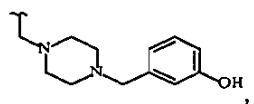
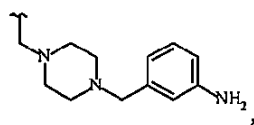
40



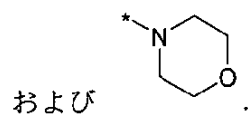
10



20



30



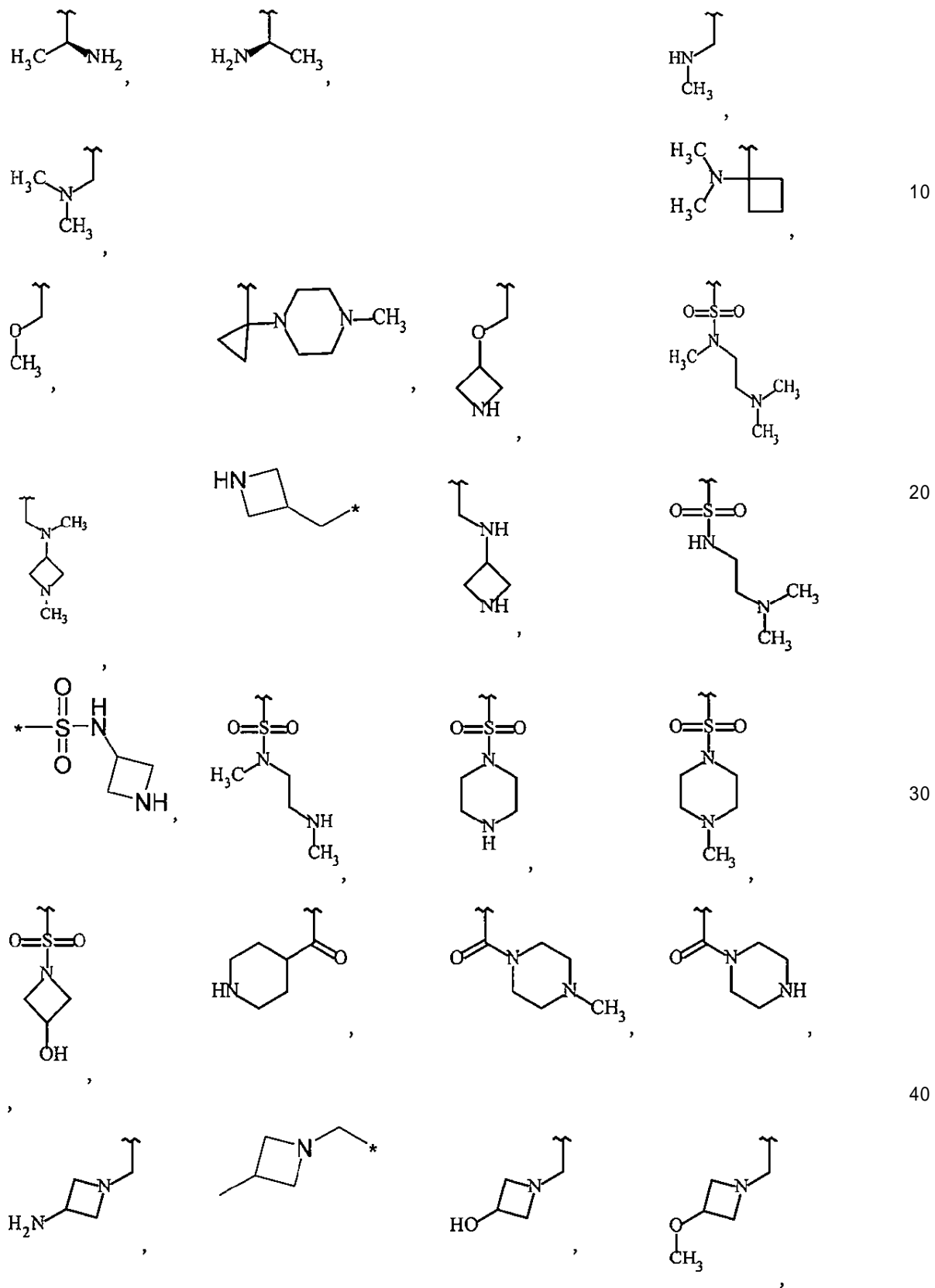
から選択される、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

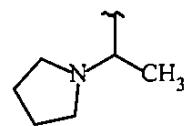
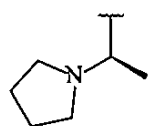
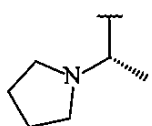
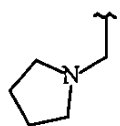
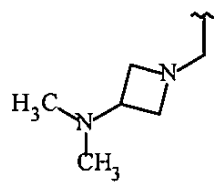
【請求項 22】

R^7 は、 $-CH_2NH_2$ 、

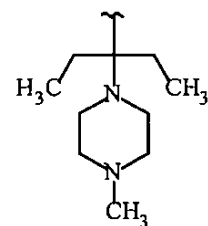
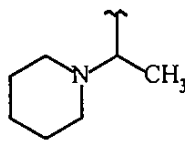
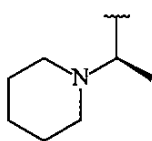
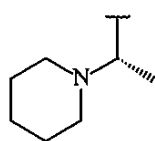
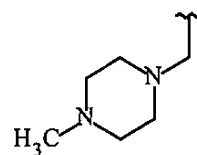
40

【化 16】

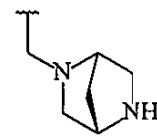
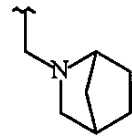
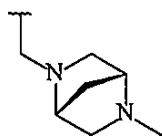
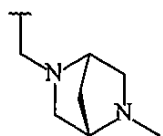




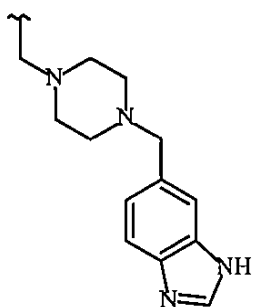
10



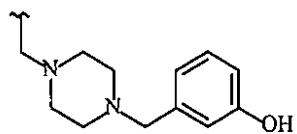
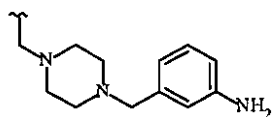
20



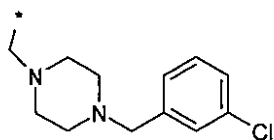
30



40



および



から選択され、

あるいは、 R^7 および R^6 は一緒になって、ピペリジンまたはピロリジンを形成する、請求項1から12までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項23】

【化 17】

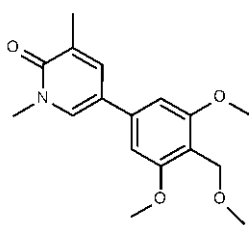
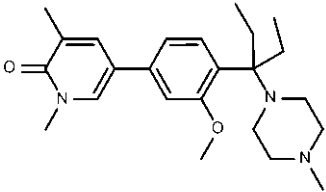
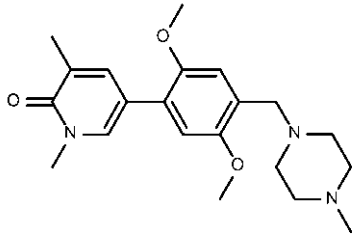
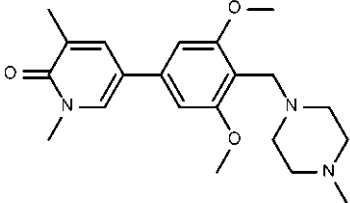
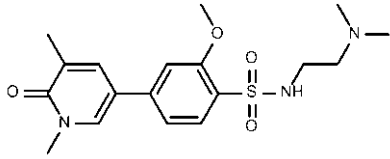
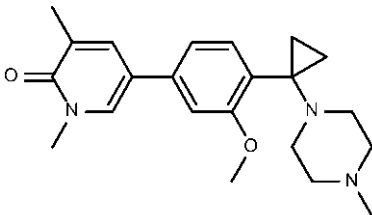
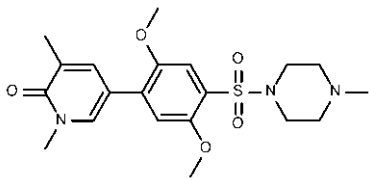
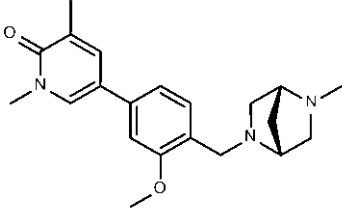
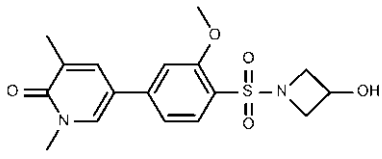
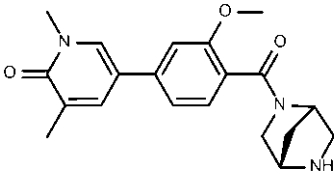
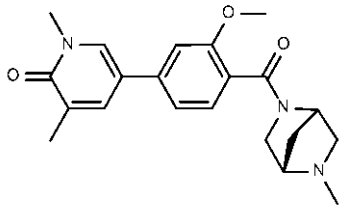
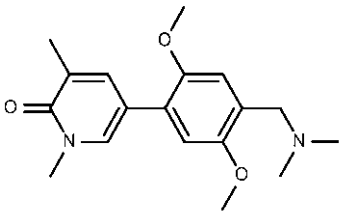
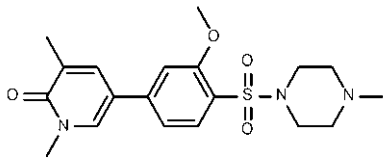
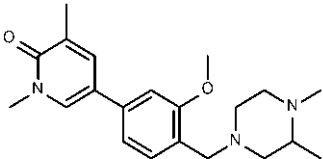
実施例	構造	実施例	構造
I-20		I-46	
I-47		I-48	
I-50		I-51	
I-52		I-53	
I-54		I-55	
I-56		I-57	

10

20

30

40

I-59		I-61	
I-62		I-63	
I-65		I-67	
I-70		I-72	
I-74		I-76	
I-77		I-80	
I-82		I-86	

I-89		I-96	
I-102		I-103	
I-104		I-105	
		I-107	
I-108		I-109	
I-110		I-111	
I-113		I-114	

10

20

30

40

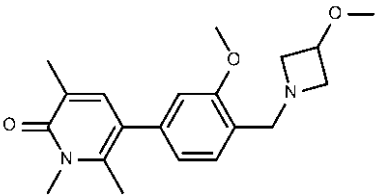
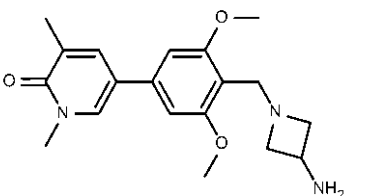
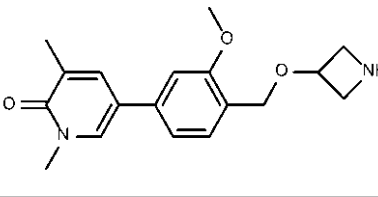
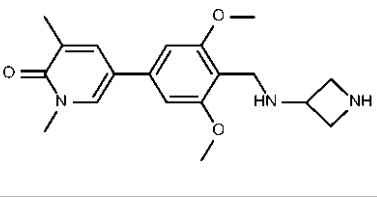
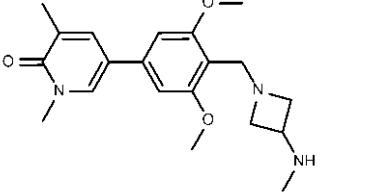
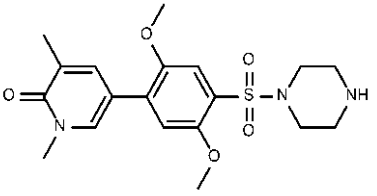
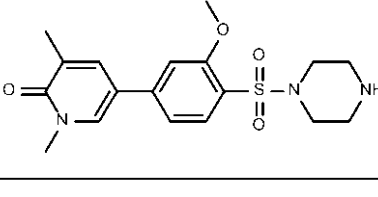
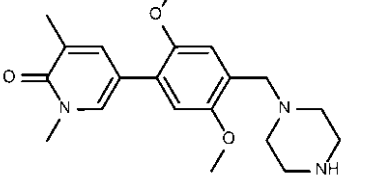
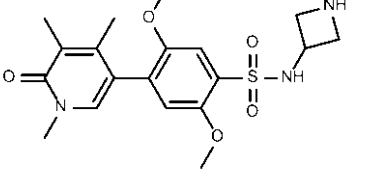
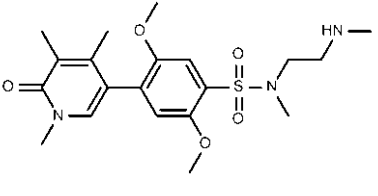
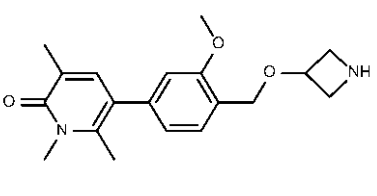
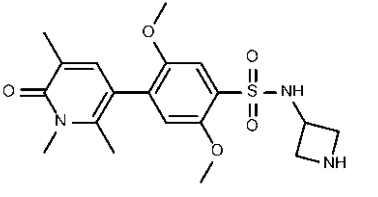
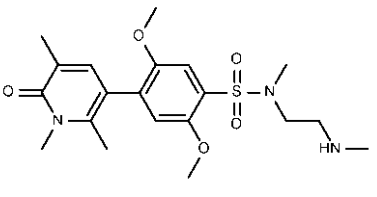
I-118		I-119	
I-120		I-121	
I-122		I-123	
I-124		I-125	
I-127		I-128	
I-130		I-131	
I-132		I-133	

10

20

30

40

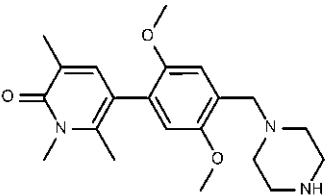
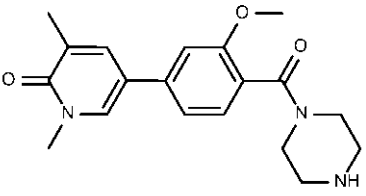
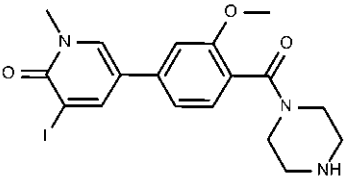
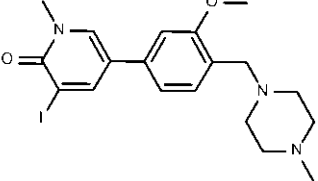
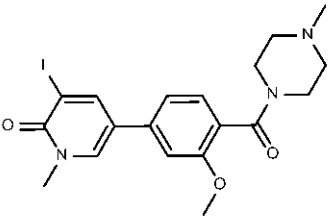
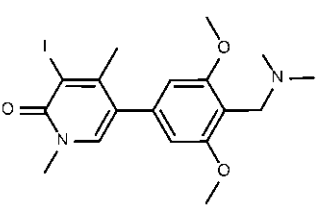
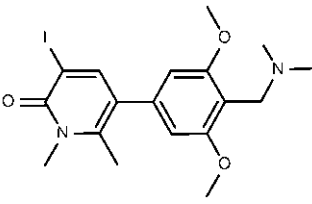
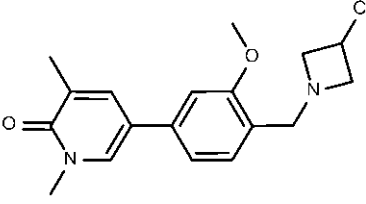
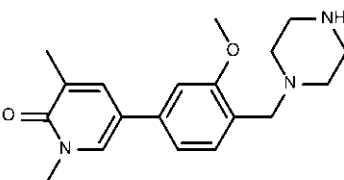
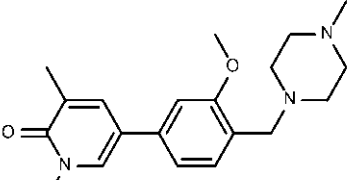
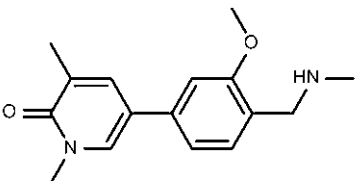
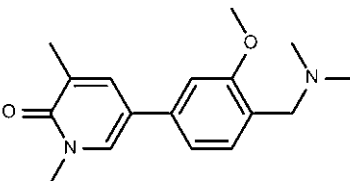
I-134		I-143	
I-144		I-145	
I-146		I-147	
I-148			
I-150		I-151	
I-152		I-153	
I-154		I-155	

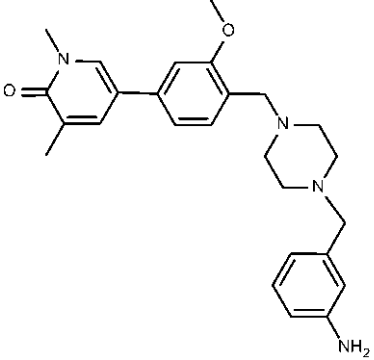
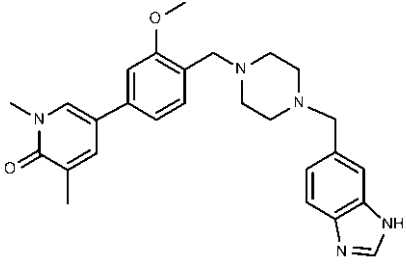
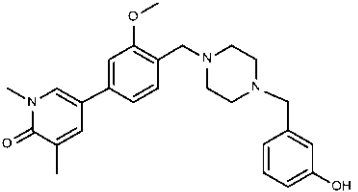
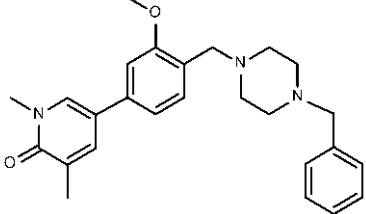
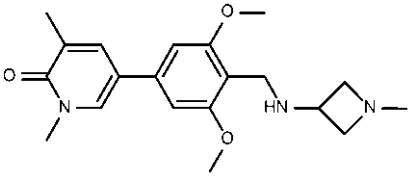
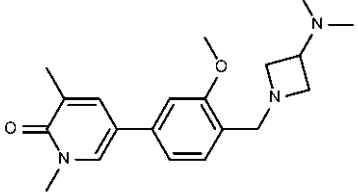
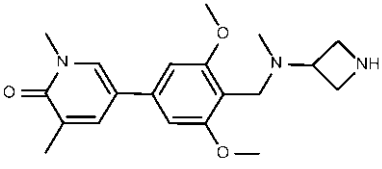
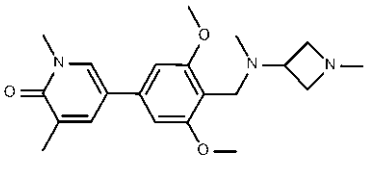
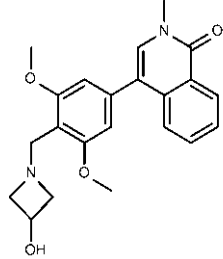
10

20

30

40

I-156		I-158		10
I-164		I-165		
I-166		I-167		
I-168		I-178		20
I-190		I-191		
I-192		I-193		30

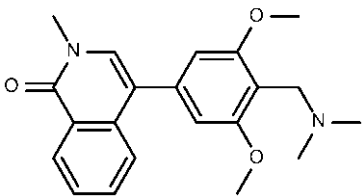
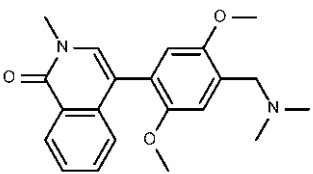
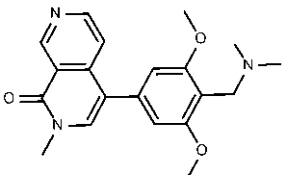
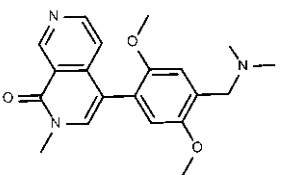
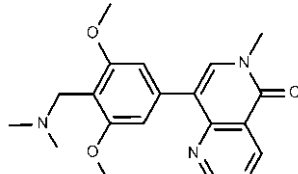
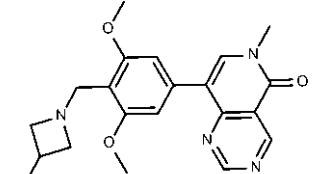
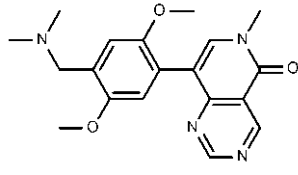
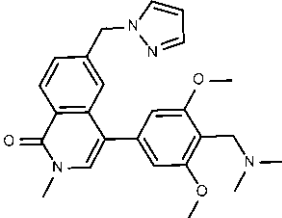
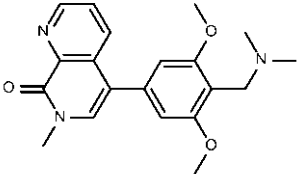
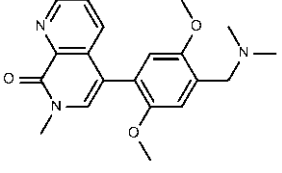
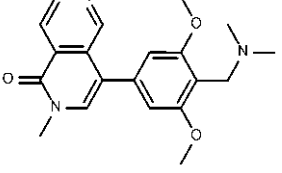
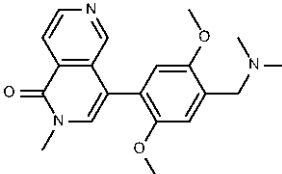
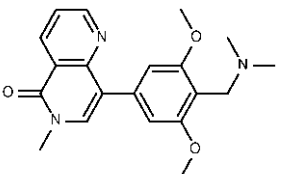
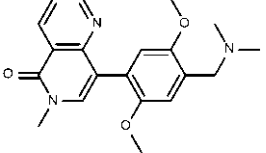
I-198		I-199	
I-200		I-201	
I-205		I-206	
I-207		I-208	
		II-1	

10

20

30

40

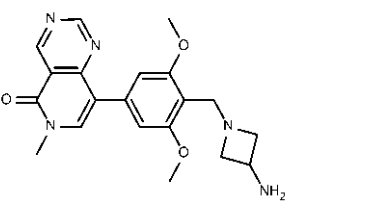
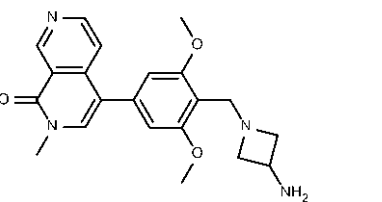
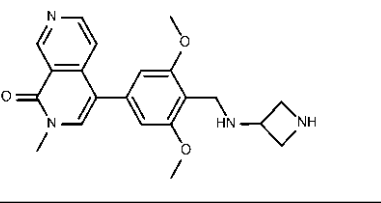
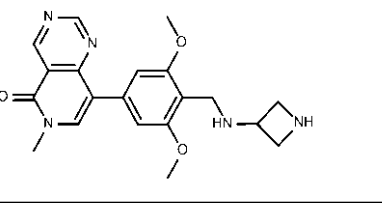
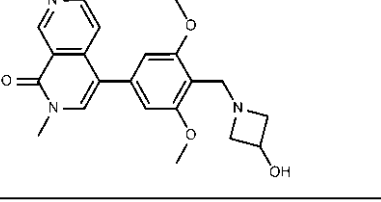
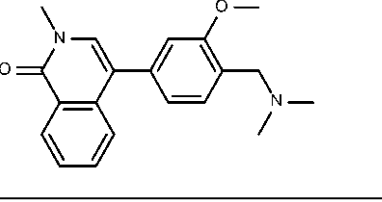
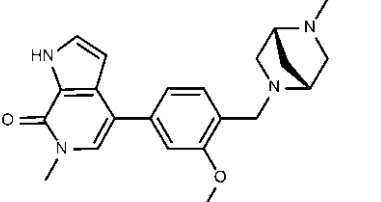
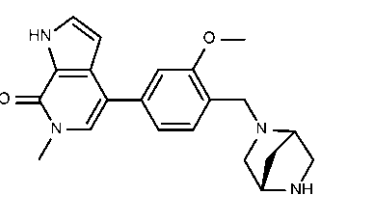
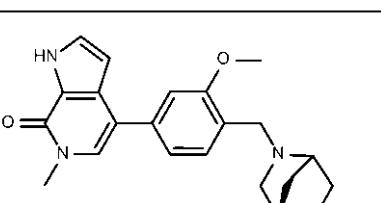
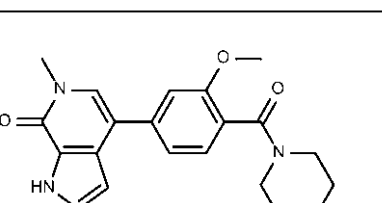
II-2		II-3	
II-6		II-7	
II-10		II-11	
II-12			
II-19		II-21	
II-22		II-23	
II-24		II-25	
II-26			

10

20

30

40

II-30		II-31	
II-32		II-33	
II-34		II-41	
III-2		III-3	
III-4		III-7	

10

20

30

から選択される化合物またはその塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 3 までのいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

がんの治療および / または予防のための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

賦形剤および / または担体と組み合わせてもよい、1 つまたは複数の、請求項 1 から 2 3 までのいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を活性物質として含有する医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

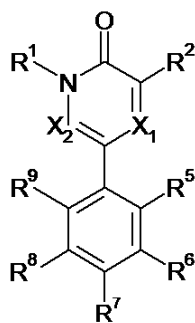
【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般式 (I) の化合物に関する。

40

【化 1】



(I)

10

(式中、 $R^1 \sim R^9$ 、 X_1 、および X_2 基は、特許請求の範囲および明細書において提供される意味を有する) 本発明の化合物は、過剰または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患の治療、そのような化合物を含有する医薬製剤および薬物としてのそれらの使用によって好適である。本発明の化合物は、BRD9阻害剤である。

【背景技術】

【0002】

ヒストンのアセチル化は、最も一般的には、遺伝子転写の活性化と関連付けられる。これは、この修飾が、静電作用を変化させることで、DNAとヒストン八量体との相互作用を緩めるためである。この物理的变化に加えて、特定のタンパク質が、ヒストン内のアセチル化されたりジン残基に結合して、エピジェネティックコードを読み取る。プロモドメインは、排他的ではないが一般的にヒストンにおいてアセチル化リジン残基に結合するタンパク質内の、小さい(約110個のアミノ酸)独特なドメインである。プロモドメインを含むことが知られているおよそ50種のタンパク質のファミリーが存在し、それらは、細胞内で幅広い機能を有する(Filippakopoulos et al., 2012, Cell 149, 214-231)。

20

【0003】

BRD9およびBRD7は、クロマチン再構成BAF(SWI/SNFとしても知られる)複合体の一部であると示されている、2つの関連タンパク質である(Kadoch et al., 2013, Nat. Genet. 45, 592-601、Middeljans et al., 2012, PLoS. One. 7, e33834)。両方のタンパク質は、配列のアミノ末端側の半分にプロモドメインを持ち、またそのカルボキシ末端側に未知の機能のドメイン(DUF3512)を持つ。BRD9座(locus)の反復する増幅が、卵巣がんおよび乳がんにおいて観察されている(Kang et al., 2008, Cancer Genet. Cytogenet. 182, 1-11、Scotto et al., 2008, Mol. Cancer 7, 58)。しかしながら、ほとんどの場合において、これらの増幅は広範で、コピー数は高いものではなく、多数の遺伝子を含むため、がんにおけるBRD9の役割に対して、直接結論付けることはできない。BAF複合体の機能は、クロマチンの再構成にある(Ho and Crabtree, 2010, Nature 463, 474-484)。BAF複合体の多くのサブユニットが、がんにおいて繰り返し変異している(Wilson and Roberts, 2011, Nat. Rev. Cancer 11, 481-492)。この複合体における、BRD9およびBRD7の機能は知られていない。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0004】

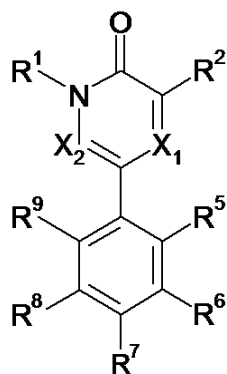
したがって、がんなどの、過剰または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患の予防および/または治療にとって有用であるBRD9阻害剤を提供する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式(I)の化合物に関する。

【化 2】



(I)

(式中、

R¹は、-C₁₋₃アルキルまたは-シクロプロピルであり、R²は、ハロゲン、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-NH₂、-NH-C₁₋₃アルキル、および-OHから選択され、X₁は、NまたはC R³であり、X₂は、NまたはC R⁴であり、X₁およびX₂は、同一の分子内で両方ともNであることはできず、R³は、Hまたは-C₁₋₃アルキルであり、R⁴は、Hまたは-C₁₋₃アルキルであり、R³およびR⁴は、同一の分子内で両方とも-C₁₋₃アルキルであることはできず、

あるいは、R²およびR³は一緒になって、ベンゼン環または5～6員ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₃アルキル、および-C₁₋₃アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、該-C₁₋₃アルキル基は、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルで置換されていてもよく、

【0006】

R⁵およびR⁹は、同一であっても異なってもよく、独立して、-H、-O-C₁₋₃アルキル、および-C₁₋₃アルキルから選択され、

R⁶およびR⁸は、同一であっても異なってもよく、独立して、-H、-OH、ハロゲン、-NH₂、-C₁₋₃アルキル、-O-C₁₋₃アルキル、-O-C₁₋₃ハロアルキル、-C₁₋₃アルキル-O-C₁₋₃アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、-C₁₋₃アルキル-SO₂-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃アルキル-NH₂、-C₁₋₃アルキル-N(-C₁₋₃アルキル)₂、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-NH-R¹³から選択され、

R¹³は、-SO₂-C₁₋₃アルキルおよび-C₁₋₃アルキルから選択され、該-C₁₋₃アルキル基は、5～6員ヘテロアリールで置換されていてもよく、

あるいは、R⁵およびR⁶は一緒になって、ベンゼン環を形成し、

あるいは、R⁷およびR⁶、またはR⁷およびR⁸は一緒になって、-C₁₋₃アルキルで置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R⁷は、-H、-NH₂、-Y-R¹²、-C₁₋₃アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

【0007】

Yは、-C R¹⁰ R¹¹、-SO₂、および-CO-から選択され、

R¹⁰およびR¹¹は、同一であっても異なってもよく、独立して、-Hもしくは-C₁₋₃アルキルから選択され、

または、R¹⁰およびR¹¹は一緒になって、-C₃₋₄シクロアルキルを形成し、

【0008】

R¹²は、-NH₂、-OH、-C₁₋₃アルキル、-N(R¹⁵, R¹⁶)、-O-R¹⁷、アリール、5～6員ヘテロアリール(該アリールまたはヘテロアリールは、独立して、1つまたは複数のハロゲンで置換されていても良い)、4～7員ヘテロシクロアルキル(前記へ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキルは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2-R^1$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)から選択され、

【0009】

R^{14} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい、5～10員単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、

10

R^{17} は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

【0010】

R^7 が $Y-R^{12}$ である場合、 R^6 および R^8 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ ハロアルキル、および $-C_{1-3}$ アルキル $-O-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

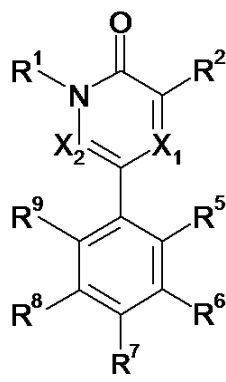
該置換基 $R^5 \sim R^9$ のうちの少なくとも1つは、水素ではなく、式(I)の化合物は、塩の形態で存在してもよい)

20

【0011】

本発明は、式Iに従う化合物、

【化3】



30

(I)

(R^1 は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-シクロプロピル$ であり、

R^2 は、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-OH$ から選択され、

X_1 は、 N または $C R^3$ であり、

X_2 は、 N または $C R^4$ であり、

X_1 および X_2 は、同一の分子内で両方とも N であることはできず、

R^3 は、 H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

40

R^4 は、 H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は、同一の分子内で両方とも $-C_{1-3}$ アルキルであることはできず、

あるいは、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼン環または5～6員ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルで置換されていてもよく、

【0012】

R^6 は $-OCH_3$ であり、 R^8 は $-OCH_3$ であり、 R^5 は $-H$ であり、 R^9 は $-H$ であり、または、 R^6 は $-OCH_3$ であり、 R^9 は $-OCH_3$ であり、 R^5 は $-H$ であり、 R^8 は $-H$ で

50

あり、

または、 R^5 は $-OCH_3$ であり、 R^8 は $-OCH_3$ であり、 R^6 は $-H$ であり、 R^9 は $-H$ であり、

R^7 は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

Y は、 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-CO-$ から選択され、

R^{10} および R^{11} は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

または、 R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルを形成し、

【0013】

R^{12} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(R^{15}, R^{16})$ 、 $-O-R^{17}$ 、アリール、5～6員ヘテロアリール(該アリールまたはヘテロアリールは、独立して、1つまたは複数のハロゲンで置換されていても良い)、4～7員ヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NHCH_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)から選択され、

R^{14} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい、5～10員単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $-NHCH_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{17} は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

【0014】

該置換基 $R^5 \sim R^9$ のうちの少なくとも1つは、水素ではない)

または式Iの化合物に関する。(式中、

R^1 は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-シクロプロピル$ であり、

R^2 は、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_{1-3}$ アルキル、および $-OH$ から選択され、

X_1 は、 N または CR^3 であり、

X_2 は、 CR^4 であり、

R^3 は、 H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^4 は、 H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は、同一の分子内で両方とも $-C_{1-3}$ アルキルであることはできず、

あるいは、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼン環または5～6員ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルで置換されていてもよく、

【0015】

R^5 および R^9 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

R^6 および R^8 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-O-C_{1-3}$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-SO_2-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル $-N(-C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-NH-R^{13}$ から選択され、

R^{13} は、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、該 $-C_{1-3}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル基は、5～6員ヘテロアリアルで置換されていてもよく、

あるいは、 R^5 および R^6 は一緒になって、ベンゼン環を形成し、

あるいは、 R^7 および R^6 、または R^7 および R^8 は一緒になって、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^7 は、 $-NH_2$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキル、 $-CO-C_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

【0016】

Yは、 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-CO-$ から選択され、

R^{10} および R^{11} は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

または、 R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルを形成し、

【0017】

R^{12} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-N(R^{15}, R^{16})$ 、 $-O-R^{17}$ 、アリアル、5～6員ヘテロアリアル(該アリアルまたはヘテロアリアルは、独立して、1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよい)、4～7員ヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)から選択され、

R^{14} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい、5～10員単環式または二環式のアリアルまたはヘテロアリアルから選択され、

R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{17} は、4～7員ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

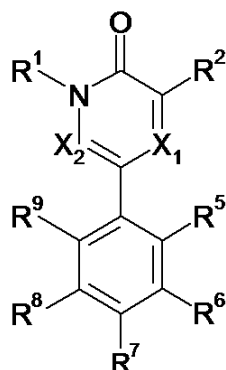
該置換基 $R^5 \sim R^9$ のうちの少なくとも1つは、水素ではなく、

式(I)の化合物は、塩の形態で存在してもよい)

好ましい実施形態において、本発明は、式Iに従う化合物またはその塩に関する。

【0018】

【化4】



(I)

(式中、

R^1 は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-シクロプロピル$ であり、

R^2 は、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、および $-OH$ から選択され、

X_1 は、Nまたは CR^3 であり、

X_2 は、Nまたは CR^4 であり、

X_1 および X_2 は、同一の分子内で両方ともNであることはできず、

R^3 は、Hまたは $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^4 は、Hまたは $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は、同一の分子内で両方とも $-C_{1-3}$ アルキルであることはできず、

あるいは、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼン環または5～6員ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてよく、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルで置換されていてよく、

【0019】

R^6 は $-OCH_3$ であり、 R^8 は $-OCH_3$ であり、 R^5 は $-H$ であり、 R^9 は $-H$ であり、または、 R^6 は $-OCH_3$ であり、 R^9 は $-OCH_3$ であり、 R^5 は $-H$ であり、 R^8 は $-H$ であり、

10

または、 R^5 は $-OCH_3$ であり、 R^8 は $-OCH_3$ であり、 R^6 は $-H$ であり、 R^9 は $-H$ であり、

R^7 は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

【0020】

Yは、 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-CO-$ から選択され、

R^{10} および R^{11} は、同一であっても異なっていてよく、独立して、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

または、 R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルを形成し、

20

【0021】

R^{12} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(R^{15}, R^{16})$ 、 $-O-R^{17}$ 、アリール、5～6員ヘテロアリール(該アリールまたはヘテロアリールは、独立して、1つまたは複数のハロゲンで置換されていてよい)、4～7員ヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2-R^4$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてよい)から選択され、

R^{14} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてよい、5～10員単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリールから選択され、

30

R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてよく、

R^{17} は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで置換されていてよく、

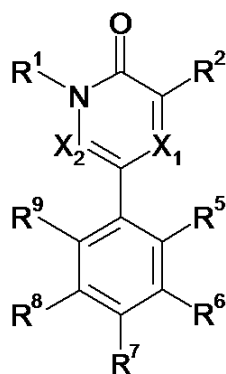
該置換基 $R^5 \sim R^9$ のうちの少なくとも1つは、水素ではない)

好ましい実施形態において、式Iに従う化合物またはその塩。

【0022】

【化5】

40



(I)

50

(式中、

R^1 は、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-シクロプロピル$ であり、

R^2 は、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、および $-OH$ から選択され、

X_1 は、 N または CR^3 であり、

X_2 は、 CR^4 であり、

R^3 は、 H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^4 は、 H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は、同一の分子内で両方とも $-C_{1-3}$ アルキルであることはできず、

あるいは、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼン環または5～6員ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルで置換されていてもよく、

【0023】

R^5 および R^9 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

R^6 および R^8 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル- SO_2-C_{1-3} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル- NH_2 、 $-C_{1-3}$ アルキル- $N(-C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH-R^{13}$ から選択され、

R^{13} は、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、5～6員ヘテロアリールで置換されていてもよく、

あるいは、 R^5 および R^6 は一緒になって、ベンゼン環を形成し、

あるいは、 R^7 および R^6 、または R^7 および R^8 は一緒になって、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^7 は、 $-NH_2$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキル、 $-CO-C_{1-3}$ アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

【0024】

Y は、 $-CR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2$ 、および $-CO$ から選択され、

R^{10} および R^{11} は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

または、 R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルを形成し、

【0025】

R^{12} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-N(R^{15}, R^{16})$ 、 $-O-R^{17}$ 、アリール、5～6員ヘテロアリール(該アリールまたはヘテロアリールは、独立して、1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよい)、4～7員ヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)から選択され、

R^{14} は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい、5～10員単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリールから選択され、

R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル- $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル- NHC_{1-3} アルキル、および4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{17} は、4～7員ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

【 0 0 2 6 】

該置換基 $R^5 \sim R^9$ のうちの少なくとも 1 つは、水素ではない)

【 0 0 2 7 】

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^7 が $Y - R^1$ ²である場合、 R^6 および R^8 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-O - C_{1-3}$ アルキル、 $-O - C_{1-3}$ ハロアルキル、および $-C_{1-3}$ アルキル $- O - C_{1-3}$ アルキルから選択される。

【 0 0 2 8 】

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^1 は、 $-C$ ¹⁰ H_3 、 $-CH_2CH_3$ 、およびシクロプロピルから選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式の化合物に関し、式中、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CHF_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、および $-OH$ から選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^2 は、 $-CH_3$ および $-I$ から選択される。

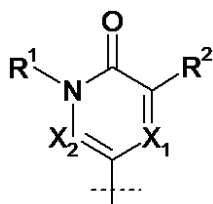
好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 X_1 は、 $-C$ ³ R^3 であり、 R^3 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ から選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 X_2 は、 $-C$ ⁴ R^4 であり、 R^4 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ から選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関する。(式中、 ²⁰

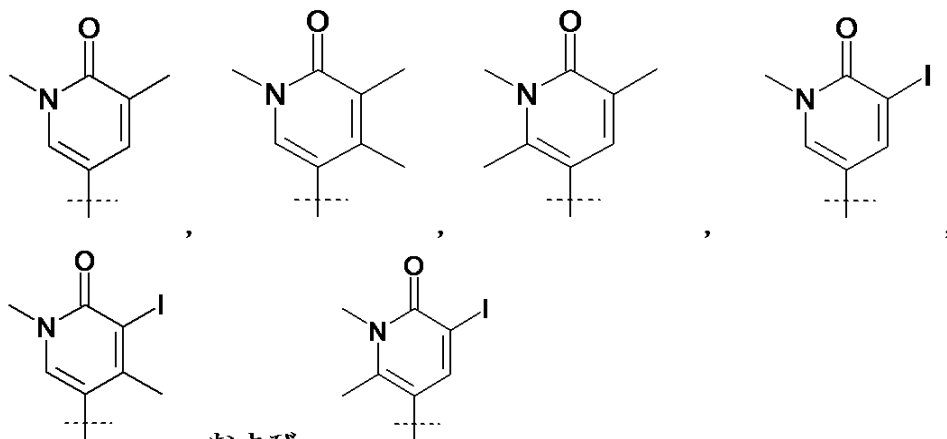
【 0 0 2 9 】

【 化 6 】



は、

【 化 7 】



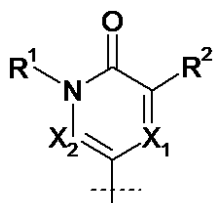
および

から選択される)

より好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関する。(式中、

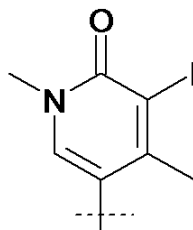
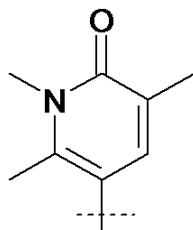
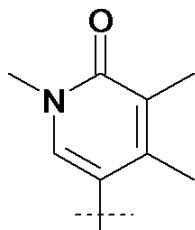
【 0 0 3 0 】

【化 8】

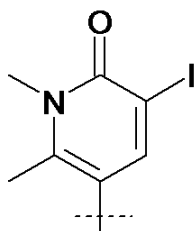


は、

【化 9】



および



から選択される)

【0031】

好ましい実施形態においては、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼンまたは5～6員窒素含有ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、1つまたは2つのハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールで置換されていてもよい。より好ましくは、この実施形態のベンゼンまたは5～6員窒素含有ヘテロアレーン環は、置換されていない。

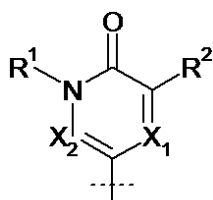
【0032】

好ましい実施形態においては、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 X_1 は CR^3 であり、 R^2 および R^3 は一緒になって、ベンゼンまたは5～6員窒素含有ヘテロアレーン環を形成し、これらの環の各々は、独立して、1つまたは2つのハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよく、該 $-C_{1-3}$ アルキル基は、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールで置換されていてもよい。より好ましくは、この実施形態のベンゼンまたは5～6員窒素含有ヘテロアレーン環は、置換されていない。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する。(式中、

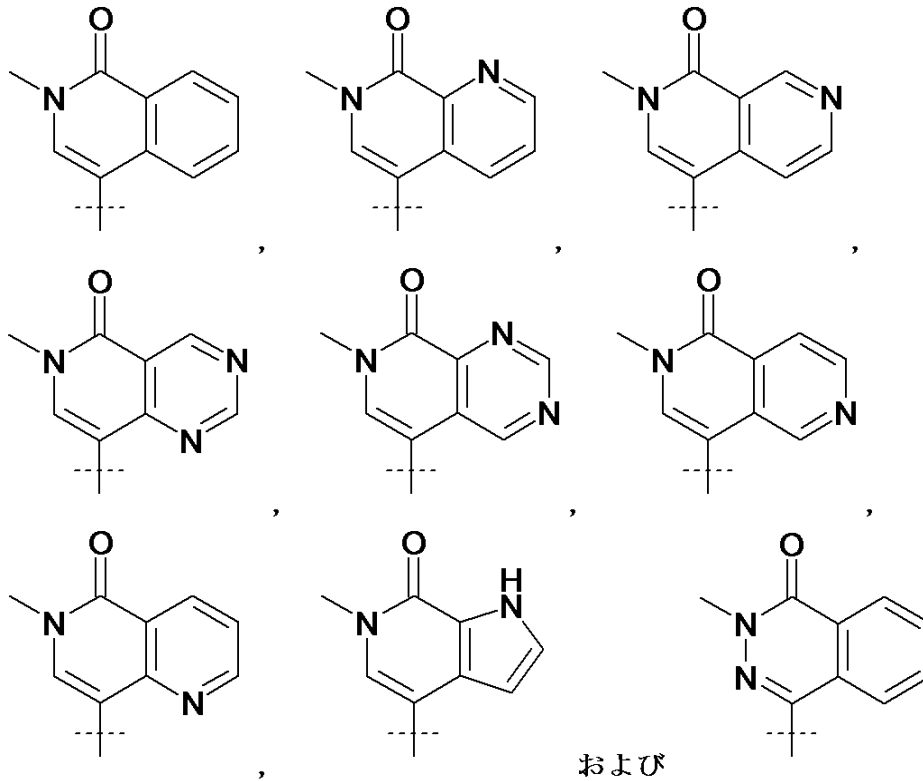
【0033】

【化10】



は、

【化 1 1】

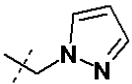


から選択され、

これらの基の各々は、独立して、1つまたは2つの - F、- CH₃、- OH、- NH₂、- NHCH₃、または

【0034】

【化 1 2】

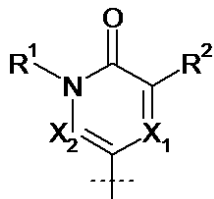


で置換されていてもよい)

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関する。(式中、

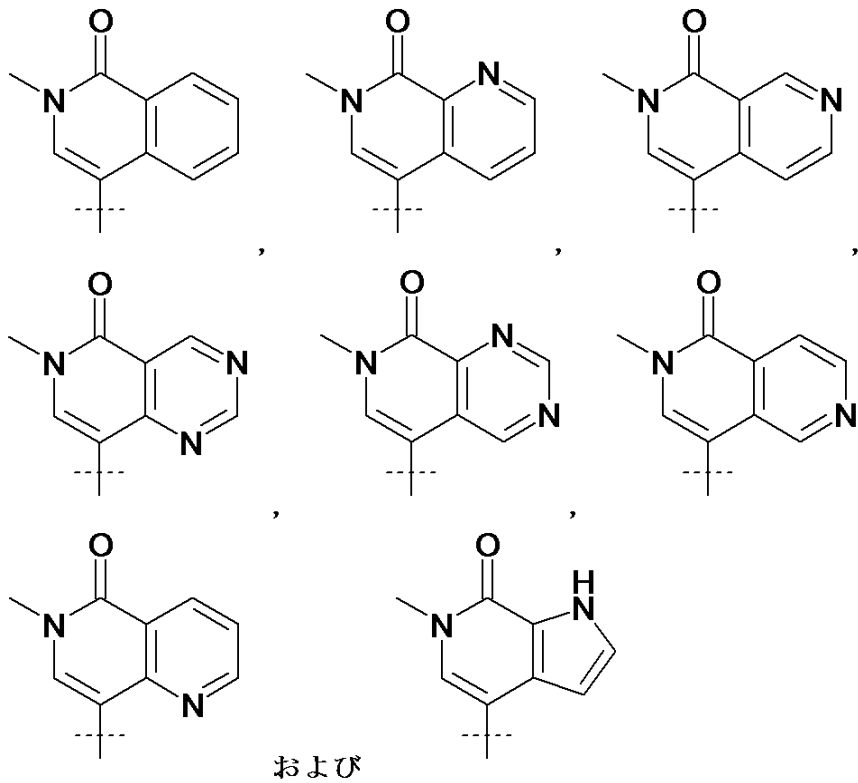
【0035】

【化 1 3】



は、

【化 1 4】



10

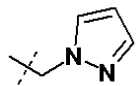
20

から選択され、

これらの基の各々は、独立して、1つまたは2つの - F、- CH₃、- OH、- NH₂、- NHCH₃、または

【0036】

【化 1 5】



30

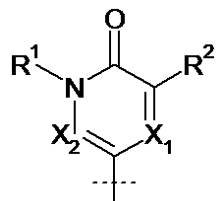
で置換されていてもよい)

より好ましくは、この実施形態の基は、置換されていない。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する。(式中、

【0037】

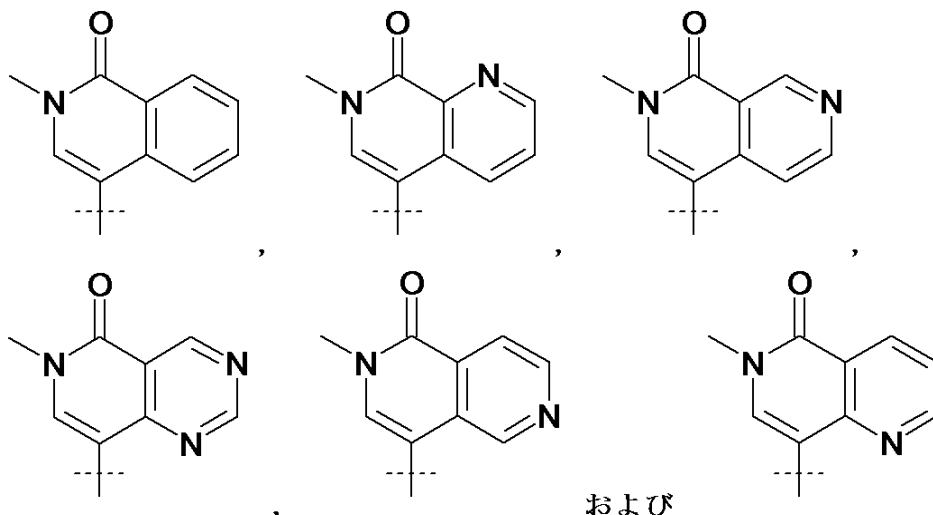
【化 1 6】



40

は、

【化 17】



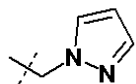
および

から選択され、

これらの基の各々は、独立して、1つまたは2つの - F、- CH₃、- NH₂、- NHCH₃、または

【0038】

【化 18】



で置換されていてもよい)

より好ましくは、この実施形態の基は、置換されていない。

【0039】

好ましい実施形態においては、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、R⁶およびR⁸は、同一であっても異なってもよく、独立して、- H、- OH、- NH₂、- CH₂NH₂、ハロゲン、- C₁₋₃アルキル、- O-C₁₋₃アルキル、- O-C₁₋₃ハロアルキル、- C₁₋₃アルキル-O-C₁₋₃アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、- CH₂-S

30

O₂-C₁₋₃アルキル、- CH₂-N(-C₁₋₃アルキル)₂、- N(C₁₋₃アルキル)₂、- NH-R¹³から選択され、R¹³は、- SO₂-C₁₋₃アルキルおよび- C₁₋₃アルキルから選択され、該-C₁₋₃アルキル基は、6員ヘテロアリールで置換されていてもよい。

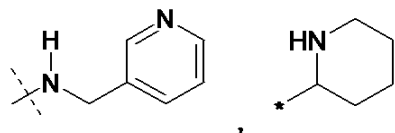
好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、R⁶およびR⁸は、同一であっても異なってもよく、独立して、- H、- OH、- NH₂、- CH₂NH₂、- C₁₋₃アルキル、- O-C₁₋₃アルキル、- O-C₁₋₃ハロアルキル、- C₁₋₃アルキル-O-C₁₋₃アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、- CH₂-N(-C₁₋₃アルキル)₂、- N(C₁₋₃アルキル)₂、- NH-R¹³から選択され、R¹³は、- C₁₋₃アルキルであり、該-C₁₋₃アルキル基は、6員ヘテロアリールで置換されていてもよい。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、R⁶およびR⁸は、同一であっても異なってもよく、独立して、- H、- CH₃、- CH₂CH₃、- O-CF₂、- O-CF₃、- F、- Cl、- CH₂N(CH₃)₂、- NH₂、- CH₂NH₂、- OH、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- NHSO₂CH₃、- NHSO₂CH₂CH₃、

40

【0040】

【化 19】



、- N(CH₃)₂、- CH₂-SO₂CH₂CH₃、- CH₂SO₂CH₃、- O(CH₂)₂O

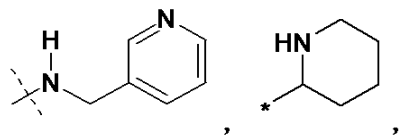
CH_3 、および $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。

【0041】

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^6 および R^8 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、

【0042】

【化20】



10

$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。

【0043】

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は、 $-\text{H}$ である。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 から選択される1つの基が $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、残りの基が $-\text{H}$ である。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 から選択される1つの基が $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、第2の基が $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキルから選択され、残りの基が $-\text{H}$ である。

20

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^5 および R^9 は、同一であっても異なってもよく、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_3$ から選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^8 は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、 R^5 、 R^6 、および R^9 は、 $-\text{H}$ である。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^6 は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、 R^8 は、 $-\text{OCH}_3$ であり、 R^5 は、 $-\text{H}$ であり、 R^9 は、 $-\text{H}$ である。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^6 は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、 R^9 は、 $-\text{OCH}_3$ であり、 R^5 は、 $-\text{H}$ であり、 R^8 は、 $-\text{H}$ である。

30

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^5 は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、 R^8 は、 $-\text{OCH}_3$ であり、 R^6 は、 $-\text{H}$ であり、 R^9 は、 $-\text{H}$ である。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^7 および R^6 、または R^7 および R^8 は一緒になって、窒素原子において C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンまたはピペリジン環を形成する。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{Y}-\text{R}^{12}$ 、および $-\text{C}_{1-3}$ アルキルから選択される。

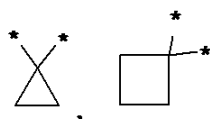
好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-\text{Y}-\text{R}^{12}$ 、である。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ 、

40

【0044】

【化21】



、 $-\text{SO}_2-$ 、および $-\text{CO}-$ から選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ 、および $-\text{SO}_2-$ 、

50

ら選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-H$ 、 $-Y-R^{12}$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH(OH)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-NH_2CH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、および $-NH_2$ から選択される。

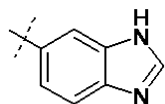
好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-Y-R^{12}$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH(OH)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-NHC H_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_2CH_3$ 、および $-NH_2$ から選択される。

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^{12} は、4 ~ 7 員窒素含有ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される 1 つまたは 2 つの基で置換されていてもよく、

R^{14} は、

【0045】

【化22】



およびフェニルから選択され、該フェニルは、 $-OH$ もしくは $-NH_2$ で置換されていてもよく、

または、 R^{12} は、 $-O-R^{17}$ から選択され、 R^{17} は、4 ~ 6 員窒素含有ヘテロシクロアルキルであり、

または、 R^{12} は、5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、このヘテロアリール基は、独立して、2 つのハロゲンで置換されていてもよく、

または、 R^{12} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{15}, R^{16})$ から選択され、 R^{15} は、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり、 R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル- $N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-3}アルキル-NHC_{1-3}アルキル$ 、および 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい。

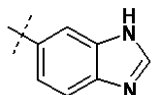
【0046】

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^{12} は、4 ~ 7 員窒素含有ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される 1 つもしくは 2 つの基で置換されていてもよく、

R^{14} は、

【0047】

【化23】



およびフェニルから選択され、該フェニルは、 $-OH$ もしくは $-NH_2$ で置換されていてもよく、

または、 R^{12} は、 $-N(R^{15}, R^{16})$ から選択され、 R^{15} は、 $-H$ もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり、 R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}アルキル-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-3}アルキル-NHC_{1-3}アルキル$ 、および 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい。

【0048】

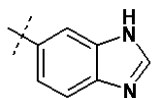
好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^{12} は、4 ~

7員窒素含有ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、および $-CH_2-R^{14}$ から選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

R^{14} は、

【0049】

【化24】



およびフェニルから選択され、該フェニルは、 $-OH$ または $-NH_2$ で置換されていてもよい。

【0050】

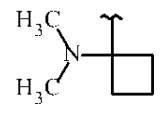
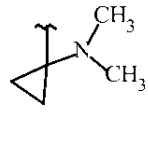
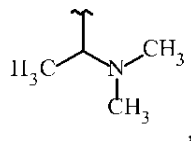
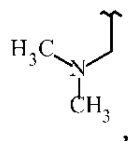
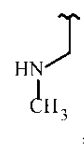
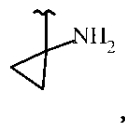
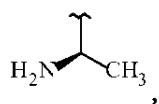
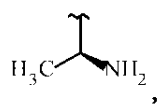
好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^{12} は、4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ から選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよい。

好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^{12} は、 $-N(R^{15}, R^{16})$ から選択され、 R^{15} は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、 R^{16} は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}アルキル-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-3}アルキル-NHC_{1-3}アルキル$ 、および4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、このヘテロシクロアルキルは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい。

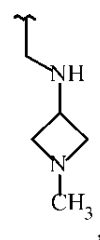
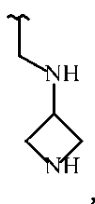
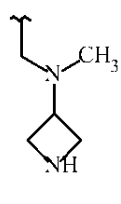
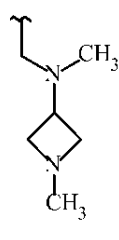
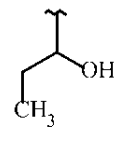
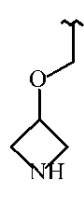
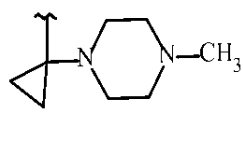
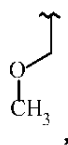
好ましい実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、および $-CO-NH_2$ 、

【0051】

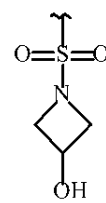
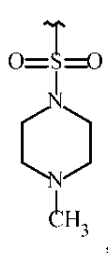
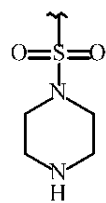
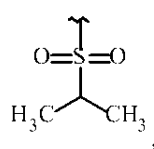
【化 25】



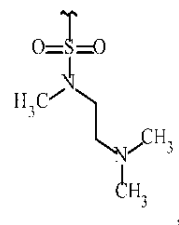
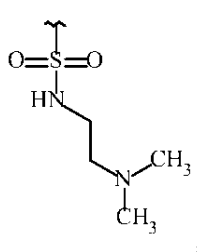
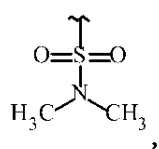
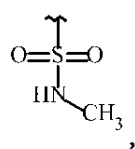
10



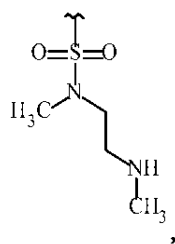
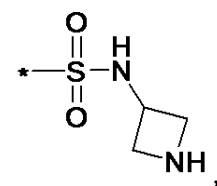
20

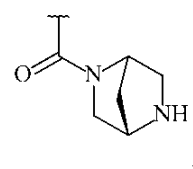
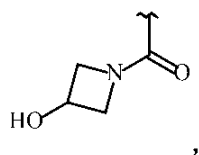
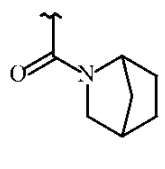
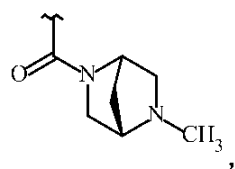
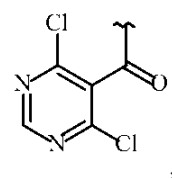
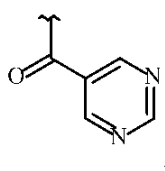
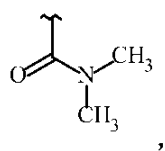
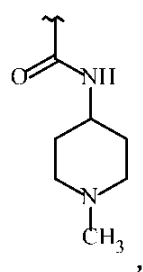


30

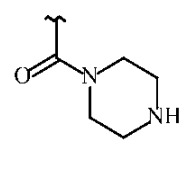
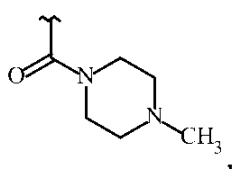
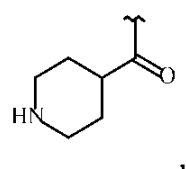
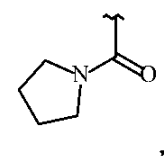


40

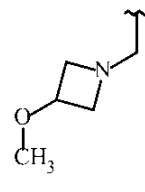
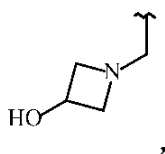
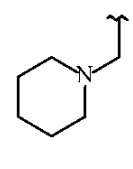
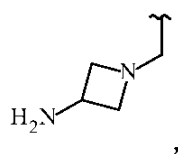
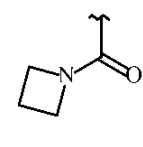




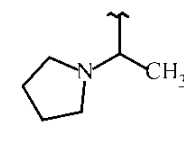
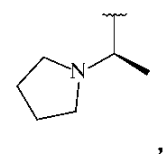
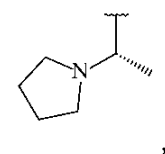
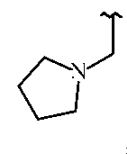
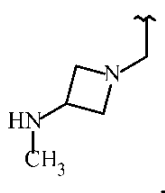
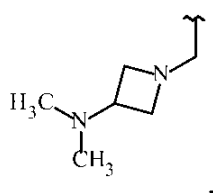
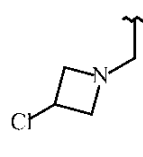
10



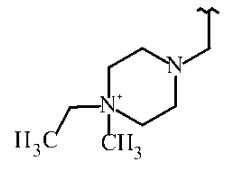
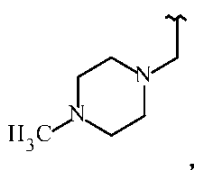
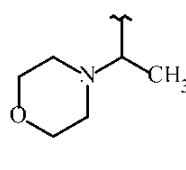
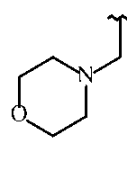
20

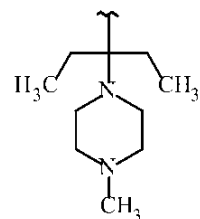
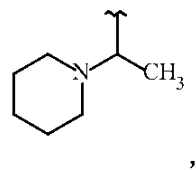
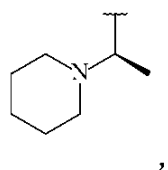
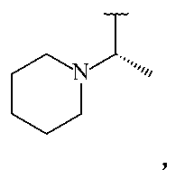
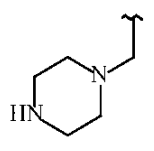
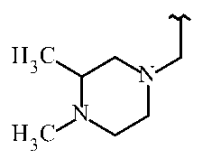


30

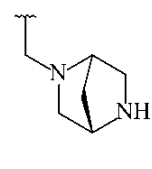
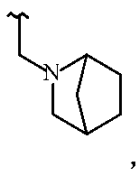
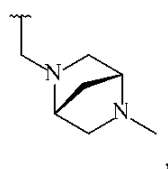
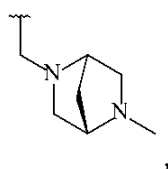


40

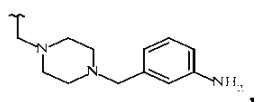
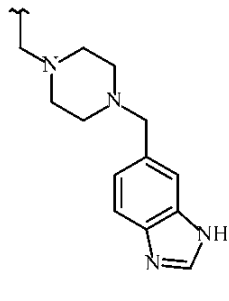
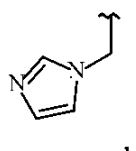




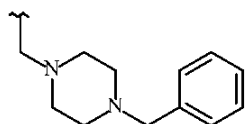
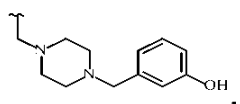
10



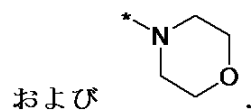
20



30



40



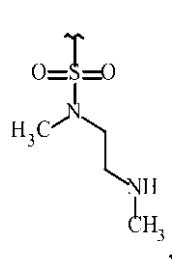
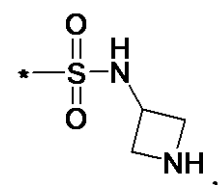
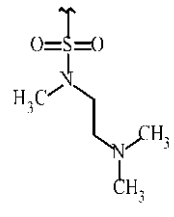
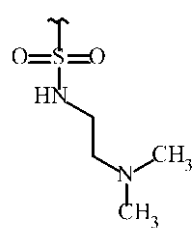
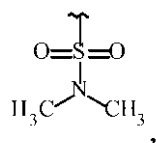
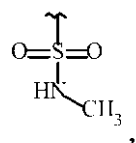
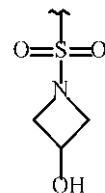
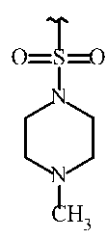
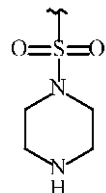
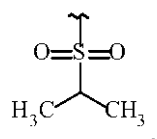
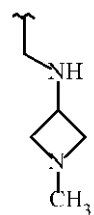
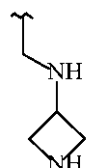
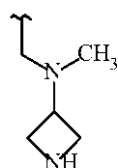
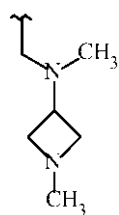
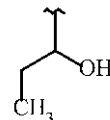
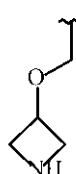
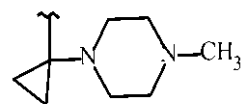
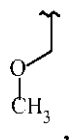
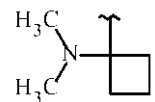
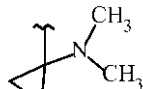
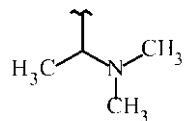
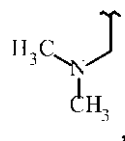
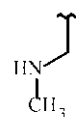
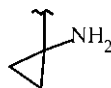
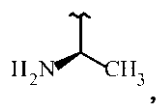
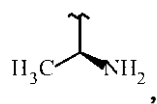
から選択される。

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-N$
 H_2 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO-NH_2$ 、

【 0 0 5 2 】

50

【化 26】

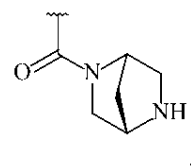
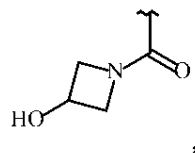
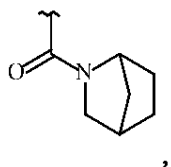
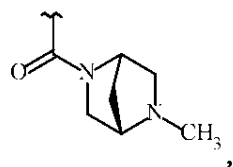
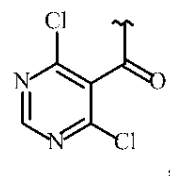
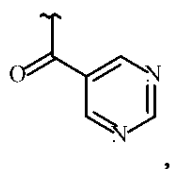
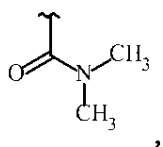
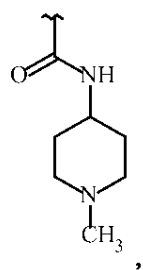


10

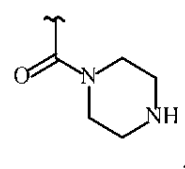
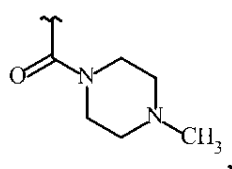
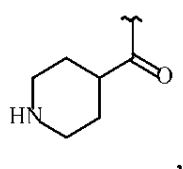
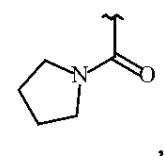
20

30

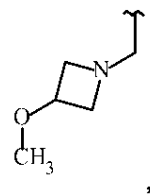
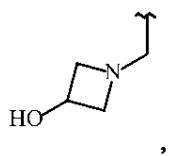
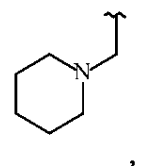
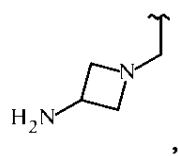
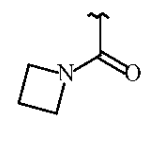
40



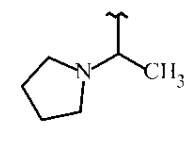
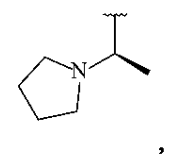
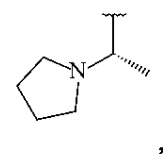
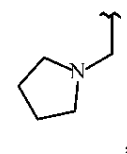
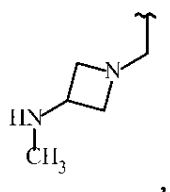
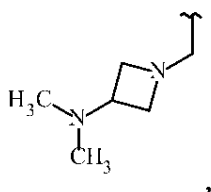
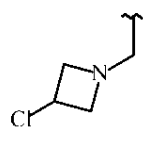
10



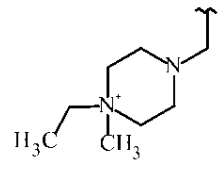
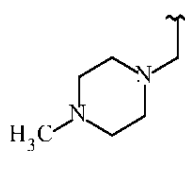
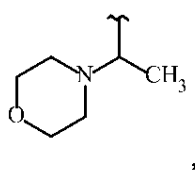
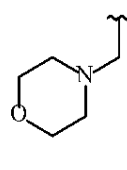
20

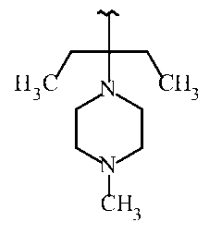
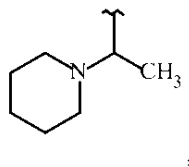
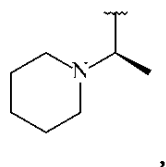
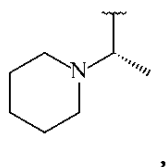
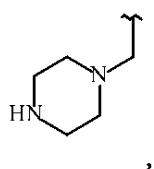
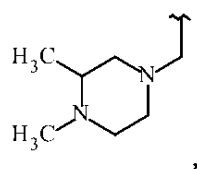


30

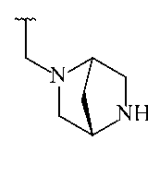
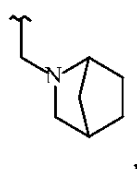
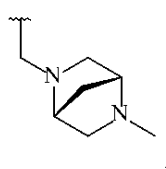
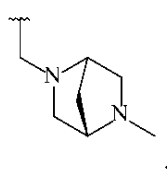


40

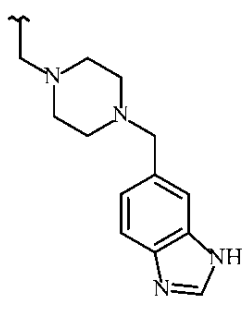
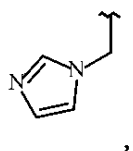




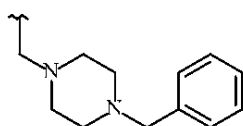
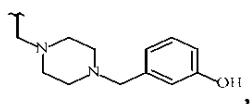
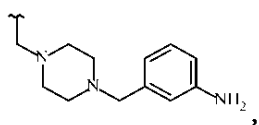
10



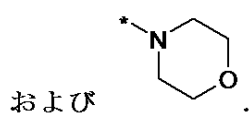
20



30



40



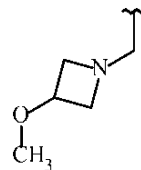
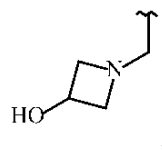
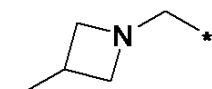
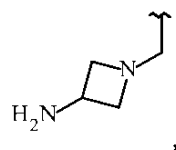
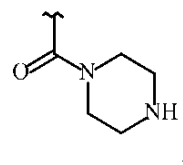
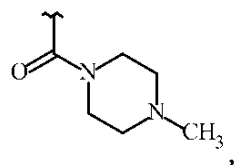
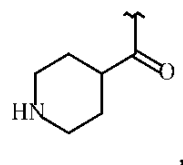
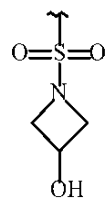
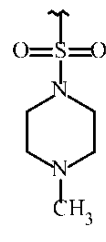
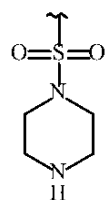
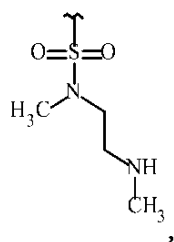
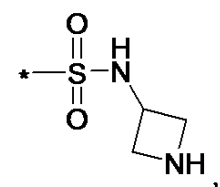
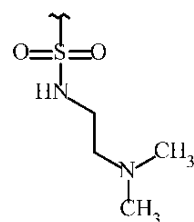
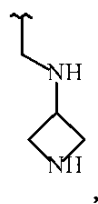
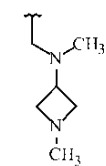
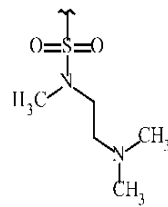
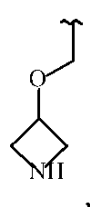
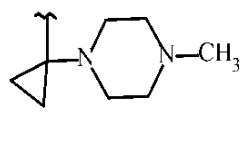
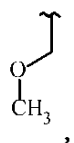
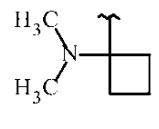
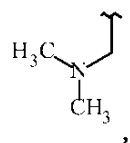
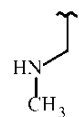
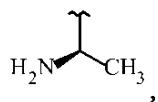
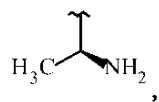
から選択される。

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中、 R^7 は、 $-C$
 H_2NH_2 、

【 0 0 5 3 】

50

【化 27】

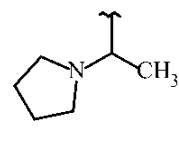
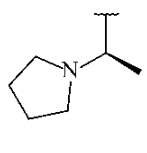
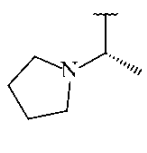
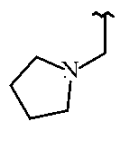
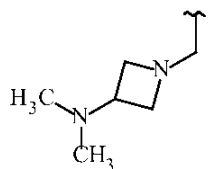


10

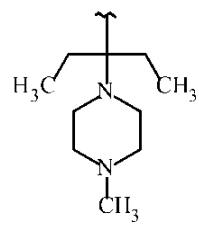
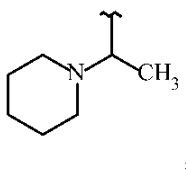
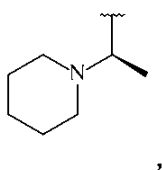
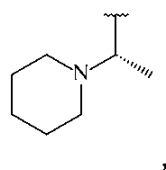
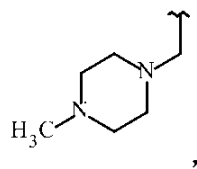
20

30

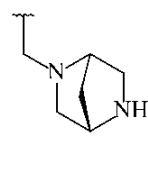
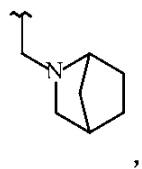
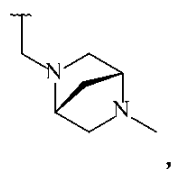
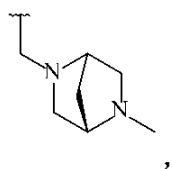
40



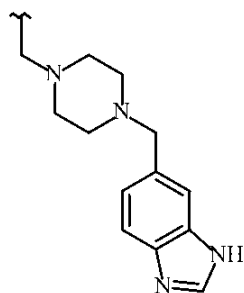
10



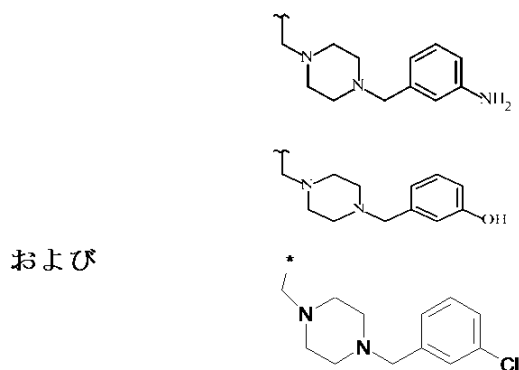
20



30



40



10

から選択され、

または、 R^7 および R^6 は一緒になって、ピペリジンもしくはピロリジンを形成する。

好ましい実施形態において、式(I)の化合物中に存在するヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)は、窒素含有ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)である。

【0054】

さらなる実施形態において、本発明は、がんの治療において使用するための、式(I)の化合物に関する。

20

さらなる実施形態において、本発明は、がんの治療および/または予防において使用するための、発明を実施するための形態および特許請求の範囲において本明細書内で記載された実施形態のうちのいずれか1つに従う、一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

さらなる実施形態において、本発明は、従来型の賦形剤および/または担体と組み合わせてもよい、1つまたは複数の、発明を実施するための形態および特許請求の範囲において本明細書内で記載された実施形態のうちのいずれか1つに従う、一般式(I)の化合物を活性物質として含む医薬製剤に関する。

さらなる実施形態において、本発明は、発明を実施するための形態および特許請求の範囲において本明細書内で記載された実施形態のうちのいずれか1つに従う、一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩のうちの1つと、式(I)とは異なる少なくとも1つの他の細胞増殖抑制性または細胞障害活性物質とを含む医薬製剤に関する。

30

【0055】

本発明はさらに、一般式(I)の化合物の水和物、溶媒和物、多形体、代謝物質、誘導体、およびプロドラッグに関する。

本発明はさらに、一般式(I)の化合物の、無機または有機の酸または塩基との薬学的に許容される塩に関する。

【0056】

別の態様において、本発明は、薬物としての、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

40

別の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の身体の治療方法において使用するための、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、がん、感染症、炎症、および自己免疫疾患の治療および/または予防において使用するための、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、ヒトおよび動物の身体におけるがん、感染症、炎症、および自己免疫疾患の治療および/または予防方法において使用するための、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、がんの治療および/または予防において使用するための

50

、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、がんの治療および / または予防における、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【 0 0 5 7 】

別の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の身体におけるがんの治療および / または予防方法において使用するための、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、治療有効量の、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩のうちの 1 つを、ヒトに対して投与することを含む、がんの治療および / または予防のためのプロセスに関する。

別の態様において、本発明は、従来型の賦形剤および / または担体と組み合わせてもよい、1 つまたは複数の、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を活性物質として含有する医薬製剤に関する。

別の態様において、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩のうちの 1 つと、式 (I) とは異なる少なくとも 1 つの他の細胞増殖抑制性または細胞障害活性物質とを含む医薬製剤に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 8 】

定義

ここで具体的に定義されていない用語は、全体的な開示内容および文脈全体の観点から当業者にとって明らかである意味を有する。

本明細書で使用する場合、別途明言されない限り、以下の定義が適用される。

以下に定義される基、ラジカル、または部分において、多くの場合、炭素原子の数は基に先行して特定され、例えば、 $-C_{1-5}$ アルキルは、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。一般に、2 つ以上の副基 (*sub group*) を含む基の場合、最初に挙げられた副基がラジカル結合点であり、例えば、置換基 $-C_{1-5}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキルは、 C_{1-5} アルキルに結合している C_{3-10} シクロアルキル基を意味し、この C_{1-5} アルキルが、コア構造に対して、または置換基が結合する基に対して結合する。

【 0 0 5 9 】

1 つまたは複数のヘテロ原子を含有する基 (ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル) 中の員数の指標は、すべての環員もしくは鎖員、またはすべての環員および鎖員の原子番号の合計に関する。

【 0 0 6 0 】

当業者であれば、窒素原子を含有する置換基は、アミンまたはアミノとも示され得ることを理解するであろう。同様に、酸素原子を含有する基は、例えばアルコキシなどのように、 $-O$ キシでも示され得る。 $-C(O)-$ を含有する基はカルボキシとも示される場合があり、 $-NC(O)-$ を含有する基はアミドとも示される場合があり、 $-NC(O)N-$ を含有する基はウレアとも示される場合があり、 $-NS(O)_2-$ を含有する基はスルホンアミドとも示される場合がある。

アルキルは、一価の飽和炭化水素鎖を表し、直鎖状形態および分岐状形態の両方で存在してもよい。アルキルが置換される場合、この置換は、水素を有するすべての炭素原子において、各場合において単置換または多置換で、互いとは独立に起こり得る。

【 0 0 6 1 】

「 C_{1-5} アルキル」という用語は、例えばメチル (*Me* ; $-CH_3$)、エチル (*Et* ; $-CH_2CH_3$)、1 - プロピル (*n* - プロピル ; *n* - *Pr* ; $-CH_2CH_2CH_3$)、2 - プロピル (*i* - *Pr* ; イソ - プロピル ; $-CH(CH_3)_2$)、1 - ブチル (*n* - ブチル ; *n* - *Bu* ; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチル - 1 - プロピル (イソ - ブチル ; *i* - *Bu* ; $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2 - ブチル (*sec* - ブチル ; *sec* - *Bu* ; $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチル - 2 - プロピル (*tert* - ブチル ; *t* - *Bu* ; $-C$

(CH_3)₃)、1 - ペンチル (n - ペンチル; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2 - ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3 - ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、3 - メチル - 1 - ブチル (イソ - ペンチル; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2 - メチル - 2 - ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3 - メチル - 2 - ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル (ネオ - ペンチル; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2 - メチル - 1 - ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$) を含む。

【0062】

いかなるさらなる定義も伴わない、プロピル、ブチル、ペンチルなどの用語は、対応する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性体型が含まれる。

また、アルキルに関する上の定義は、アルキルが例えば C_{x-y} - アルキルアミノまたは C_{x-y} - アルキルオキシまたは C_{x-y} - アルコキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまり、 C_{x-y} アルキルオキシと C_{x-y} - アルコキシは、同一の基を示している。

【0063】

アルキレンという用語もまた、アルキルに由来し得る。アルキレンは、アルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アルキル中の水素原子を取り除くことで生成される。対応する基は、例えば $-\text{CH}_3$ および CH_2 、 CH_2CH_3 および $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ または $>\text{CHCH}_3$ などである。

「 C_{1-4} アルキレン」という用語は、例えば $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ および $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ を含む。

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1 - メチルエチレン、ブチレン、1 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレン、1, 2 - ジメチルエチレン、ペンチレン、1, 1 - ジメチルプロピレン、2, 2 - ジメチルプロピレン、1, 2 - ジメチルプロピレン、1, 3 - ジメチルプロピレンなどである。

【0064】

いかなるさらなる定義も伴わない、プロピレン、ブチレン、ペンチレンなどの総称は、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性体型を意味し、すなわち、プロピレンは1 - メチルエチレンを含み、ブチレンは1 - メチルプロピレン、2 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレン、および1, 2 - ジメチルエチレンを含む。

また、アルキレンに関する上の定義は、アルキレンが例えば $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ - アルキレンアミノまたは $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ - アルキレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

【0065】

アルキルとは異なり、アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子が、 $\text{C}-\text{C}$ 二重結合で繋ぎ合わされている。少なくとも2個の炭素原子を有する、上に定義されたようなアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて第2の結合が形成される場合に、対応するアルケニルが形成される。

アルケニルの例は、ビニル (エテニル)、プロパ - 1 - エニル、アリル (プロパ - 2 - エニル)、イソプロペニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、2 - メチル - プロパ - 2 - エニル、2 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチリデンプロピル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 2 - エニル、ペンタ - 3 - エニル、ペンタ - 4 - エニル、3 - メチル - ブタ - 3 - エニル、3 - メチル - ブタ - 2 - エニル、3 - メチル - ブタ - 1 - エニル

、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニル、ヘキサ - 5 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 3 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 2 - エニル、2 - メチリデン - 3 - メチルブチル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1, 3 - ジエニル、ヘキサ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 3 - ジエニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、2, 3 - ジメチルブタ - 1, 3 - ジエンなどである。

いかなるさらなる定義も伴わない、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニルなどの総称は、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性体を意味し、すなわち、プロベニルはプロパ - 1 - エニルおよびプロパ - 2 - エニルを含み、ブテニルはブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニルなどを含む。

【0066】

アルケニルは、二重結合に対してシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配向で存在してもよい。

また、アルケニルに関する上の定義は、アルケニルが例えば C_{x-y} -アルケニルアミノまたは C_{x-y} -アルケニルオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

アルキレンとは異なり、アルケニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子が、C - C二重結合で繋ぎ合わされている。少なくとも2個の炭素原子を有する、上に定義されたようなアルキレンにおいて、隣接する炭素原子の2個の水素原子が形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて第2の結合が形成される場合に、対応するアルケニレンが形成される。

アルケニレンの例は、エテニレン、プロベニレン、1 - メチルエテニレン、ブテニレン、1 - メチルプロベニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、1, 2 - ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1, 1 - ジメチルプロベニレン、2, 2 - ジメチルプロベニレン、1, 2 - ジメチルプロベニレン、1, 3 - ジメチルプロベニレン、ヘキセニレンなどである。

【0067】

いかなるさらなる定義も伴わない、プロベニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンなどの総称は、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性体を意味し、すなわち、プロベニレンは1 - メチルエテニレンを含み、ブテニレンは1 - メチルプロベニレン、2 - メチルプロベニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、および1, 2 - ジメチルエテニレンを含む。

アルケニレンは、二重結合に対してシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配向で存在してもよい。

また、アルケニレンに関する上の定義は、アルケニレンが例えば $HO - C_{x-y}$ -アルケニレンアミノまたは $H_2N - C_{x-y}$ -アルケニレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

【0068】

アルキルとは異なり、アルキニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子が、C - C三重結合で繋ぎ合わされている。少なくとも2個の炭素原子を有する、上に定義されたようなアルキルにおいて、各々の場合に、隣接する炭素原子の2個の水素原子が形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて2つのさらなる結合が形成される場合に、対応するアルキニルが形成される。

アルキニルの例は、エチニル、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニル、ペンタ - 1 - イニル、ペンタ - 2 - イニル、ペンタ - 3 - イニル、ペンタ - 4 - イニル、3 - メチル - ブタ - 1 - イニルである。

【0069】

いかなるさらなる定義も伴わない、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどの総称は、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性体を意味し、すなわち、プロピニ

10

20

30

40

50

ルはプロパ - 1 - イニルおよびプロパ - 2 - イニルを含み、ブチニルはブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 1 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニルを含む。

【0070】

炭化水素鎖が少なくとも1個の二重結合と、少なくとも1個の三重結合との両方を有する場合、定義により、それはアルキニルのサブグループに属する。

また、アルキニルに関する上の定義は、アルキニルが例えば C_{x-y} -アルキニルアミノまたは C_{x-y} -アルキニルオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

アルキレンとは異なり、アルキニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子が、C - C三重結合で繋ぎ合わされている。少なくとも2個の炭素原子を有する、上に定義されたようなアルキレンにおいて、各々の場合に、隣接する炭素原子の2個の水素原子が形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて2つのさらなる結合が形成される場合に、対応するアルキニレンが形成される。

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1 - メチルエチニレン、ブチニレン、1 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレン、1, 2 - ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1, 1 - ジメチルプロピニレン、2, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 3 - ジメチルプロピニレン、ヘキシニレンなどである。

【0071】

いかなるさらなる定義も伴わない、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンなどの総称は、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性体を意味し、すなわち、プロピニレンは1 - メチル - エチニレンを含み、ブチニレンは1 - メチルプロピニレン、2 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレン、および1, 2 - ジメチルエチニレンを含む。

また、アルキニレンに関する上の定義は、アルキニレンが例えば $HO - C_{x-y}$ -アルキニレンアミノまたは $H_2N - C_{x-y}$ -アルキニレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

ヘテロ原子とは、酸素、窒素、および硫黄原子を意味する。

【0072】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、先に定義したアルキル（アルケニル、アルキニル）から、炭化水素鎖の1つまたは複数の水素原子を、同じであっても異なってもよいハロゲン原子で、互いとは独立に置換することによって誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）がさらに置換される場合、これらの置換は、水素を有するすべての炭素原子において、各場合において単置換または多置換の形態で、互いとは独立に起こり得る。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CF_2CH_2F$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CH_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CI=CH_2$ 、 $-C(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_2CH_2F$ などである。

また、先に定義したハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から、ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）という用語も誘導される。ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、ハロアルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ハロアルキルから水素原子を取り除くことで形成される。

【0073】

対応する基は、例えば、 $-CH_2F$ および $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ および $-CHFCH_2F-$ 、または $>CFCH_2F$ などである。

また、上の定義は、対応するハロゲン基が別の基の一部である場合にも当てはまる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素原子を指す。

シクロアルキルは、単環式炭化水素環、二環式炭化水素環、およびスピロ炭化水素環と

いうサブグループで構成される。これらの系は飽和である。二環式炭化水素環においては、2つの環が、少なくとも2個の炭素原子を共に有するように、共に結合している。スピロ炭化水素環においては、1つの炭素原子が、2つの環に対して共に属している。シクロアルキルが置換される場合、これらの置換は、水素を有するすべての炭素原子において、各場合において単置換または多置換の形態で、互いとは独立に起こり得る。シクロアルキル自体が、環系のすべての好適な位置を介して、分子に対する置換基として結合してもよい。

【0074】

シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[4.3.0]ノニル(オクタヒドロインデニル)、ビスクロ[4.4.0]デシル(デカヒドロナフタレン)、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル(ノルカラニル)、ビスクロ-[3.1.1]ヘプチル(ピナニル)、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチルなどである。

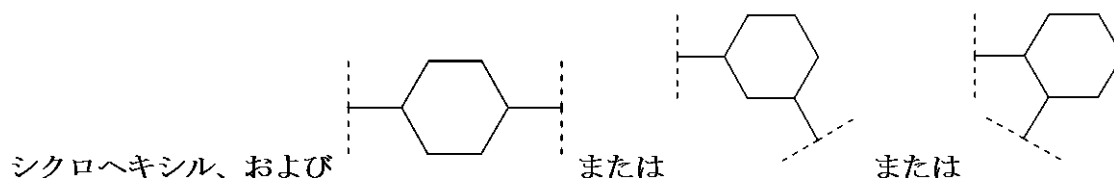
また、シクロアルキルに関する上の定義は、シクロアルキルが例えば C_{x-y} -シクロアルキルアミノまたは C_{x-y} -シクロアルキルオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

シクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、脂環式基が得られる。

したがって、シクロアルキレンという用語は、先に定義したシクロアルキルから誘導することができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を取り除くことで得られる。対応する基は、例えば、

【0075】

【化28】



(シクロヘキシレン) である。

【0076】

また、シクロアルキレンに関する上の定義は、シクロアルキレンが例えば $HO-C_{x-y}$ -シクロアルキレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} -シクロアルキレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

シクロアルケニルも、単環式炭化水素環、二環式炭化水素環、およびスピロ炭化水素環というサブグループで構成される。しかしながら、これらの系は不飽和であり、すなわち少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香族系ではない。上に定義されたようなシクロアルキルにおいて、隣接する環状炭素原子の2個の水素原子が形式的に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて第2の結合が形成される場合に、対応するシクロアルケニルが得られる。シクロアルケニルが置換される場合、これらの置換は、水素を有するすべての炭素原子において、各場合において単置換または多置換の形態で、互いとは独立に起こり得る。シクロアルケニル自体が、環系のすべての好適な位置を介して、分子に対する置換基として結合してもよい。

【0077】

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブタ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキ

サ - 2 - エニル、シクロヘキサ - 3 - エニル、シクロヘプタ - 1 - エニル、シクロヘプタ - 2 - エニル、シクロヘプタ - 3 - エニル、シクロヘプタ - 4 - エニル、シクロプタ - 1 , 3 - ジエニル、シクロペンタ - 1 , 4 - ジエニル、シクロペンタ - 1 , 3 - ジエニル、シクロペンタ - 2 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 3 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル、シクロヘキサ - 2 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエニル、ビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 , 5 - ジエニル (ノルボルナ - 2 , 5 - ジエニル)、ビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エニル (ノルボルネニル)、スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エンなどである。

また、シクロアルケニルに関する上の定義は、シクロアルケニルが例えば C_{x-y} - シクロアルケニルアミノまたは C_{x-y} - シクロアルケニルオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

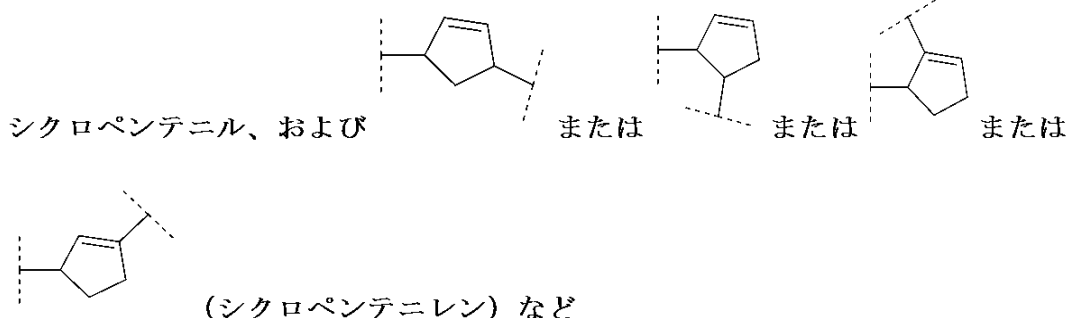
10

シクロアルケニルの遊離原子価が飽和している場合、不飽和脂環式基が得られる。

したがって、シクロアルケニレンという用語は、先に定義したシクロアルケニルから誘導することができる。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を取り除くことで得られる。対応する基は、例えば、

【 0 0 7 8 】

【 化 2 9 】



20

である。

また、シクロアルケニレンに関する上の定義は、シクロアルケニレンが例えば $H O - C_{x-y}$ - シクロアルケニレンアミノまたは $H_2 N - C_{x-y}$ - シクロアルケニレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

30

【 0 0 7 9 】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する、単環式、二環式、または三環式基を表す。好ましくは、アリールは、6個の炭素原子を有する単環式基 (フェニル)、または9個もしくは10個の炭素原子を有する二環式基 (2つの6員環もしくは5員環を伴う1つの6員環) を表し、第2の環もまた芳香族であってもよいが、あるいは飽和であっても部分不飽和であってもよい。アリールが置換される場合、これらの置換は、水素を有するすべての炭素原子において、各場合において単置換または多置換の形態で、互いとは独立に起こり得る。アリール自体が、環系のすべての好適な位置を介して、分子に対する置換基として結合してもよい。

40

アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル (2 , 3 - ジヒドロインデニル)、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル、テトラリニル)、ジヒドロナフチル (1 , 2 - ジヒドロナフチル)、フルオレニルなどである。

また、アリールに関する上の定義は、アリールが例えばアリールアミノまたはアリールオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

アリールの遊離原子価が飽和している場合、芳香族基が得られる。

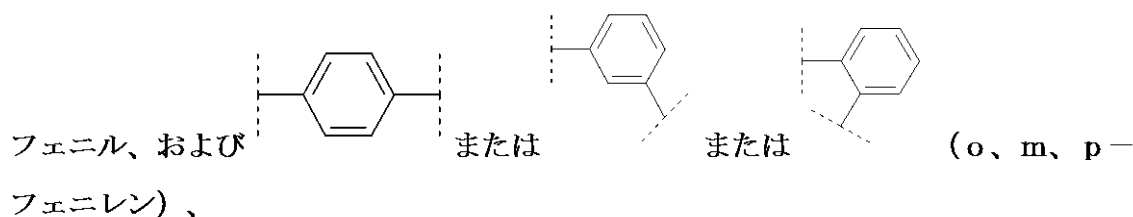
また、アリーレンという用語も、先に定義したアリールから誘導することができる。アリーレンは、アリールとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的

50

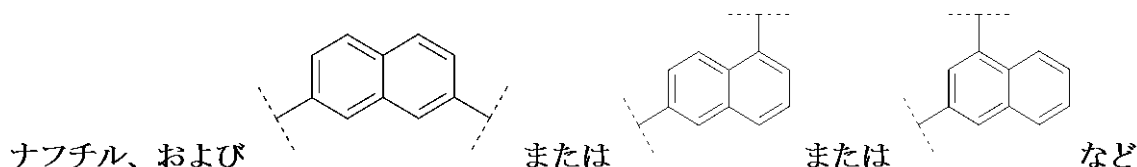
には、第2の原子価は、アリールから水素原子を取り除くことで形成される。対応する基は、例えば、

【0080】

【化30】



10



である。

また、アリーレンに関する上の定義は、アリーレンが例えばH₂O-アリーレンアミノまたはH₂N-アリーレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

【0081】

20

ヘテロシクリルは、先に定義したシクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールから、炭化水素環中の -CH₂- 基のうちの1つまたは複数を、-O-、-S-、または-NH-基で、互いとは独立に置き換えることによって、あるいは=CH-基のうちの1つまたは複数を、=N-で置き換えることによって誘導される環系を表し、合計で5個以下のヘテロ原子が存在してもよく、少なくとも1個の炭素原子が、2個の酸素原子の間および2個の硫黄原子の間、または1個の酸素と1個の硫黄原子との間に存在してもよく、環は全体として化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は、すべての可能な酸化段階で存在してもよい(硫黄 スルホキシド-SO、スルホン-SO₂-; 窒素 N-オキシド)。

【0082】

30

シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリールからの誘導の直接的結果は、ヘテロシクリルが、単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環、およびスピロ-ヘテロ環というサブグループで構成されるということであり、これらは飽和または不飽和形態で存在し得る。飽和および不飽和の、非芳香族ヘテロシクリルは、ヘテロシクロアルキルとしても定義される。不飽和は、少なくとも1つの二重結合が問題となる環系に存在するものの、いかなるヘテロ芳香族系も形成されていないことを意味する。二環式ヘテロ環においては、2つの環が、少なくとも2個の(ヘテロ)原子を共に有するように、共に結合している。スピロ-ヘテロ環においては、1つの炭素原子(スピロ原子)が、2つの環に対して共に属している。ヘテロシクリルが置換される場合、これらの置換は、水素を有するすべての炭素および/または窒素原子において、各場合において単置換または多置換の形態で、互いとは独立に起こり得る。ヘテロシクリル自体が、環系のすべての好適な位置を介して、分子に対する置換基として結合してもよい。ヘテロシクリルが窒素原子を有する場合、ヘテロシクリル置換基を分子に対して結合するのに好ましい位置は、その窒素原子である。

40

【0083】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-O

50

キシド、チオモルホリニル - S , S - ジオキシド、1 , 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1 . 4] - オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル - S , S - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロ - ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - S - オキシド、テトラヒドロチエニル - S , S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - S - オキシド、2 , 3 - ジヒドロアゼト、2 H - ピロリル、4 H - ピラニル、1 , 4 - ジヒドロピリジニル、8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、8 - アザピシクロ [5 . 1 . 0] オクチル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、3 , 8 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、2 , 5 - ジアザ - ピシクロ - [2 . 2 . 1] ヘプチル、1 - アザ - ピシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、3 , 8 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [4 . 2 . 1] ノニル、2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 2] ノニル、1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] - デシル、1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デシル、2 , 6 - ジアザ - スピロ [3 . 3] ヘプチル、2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノニル、2 , 6 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクチル、3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデシル、2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デシルなどである。

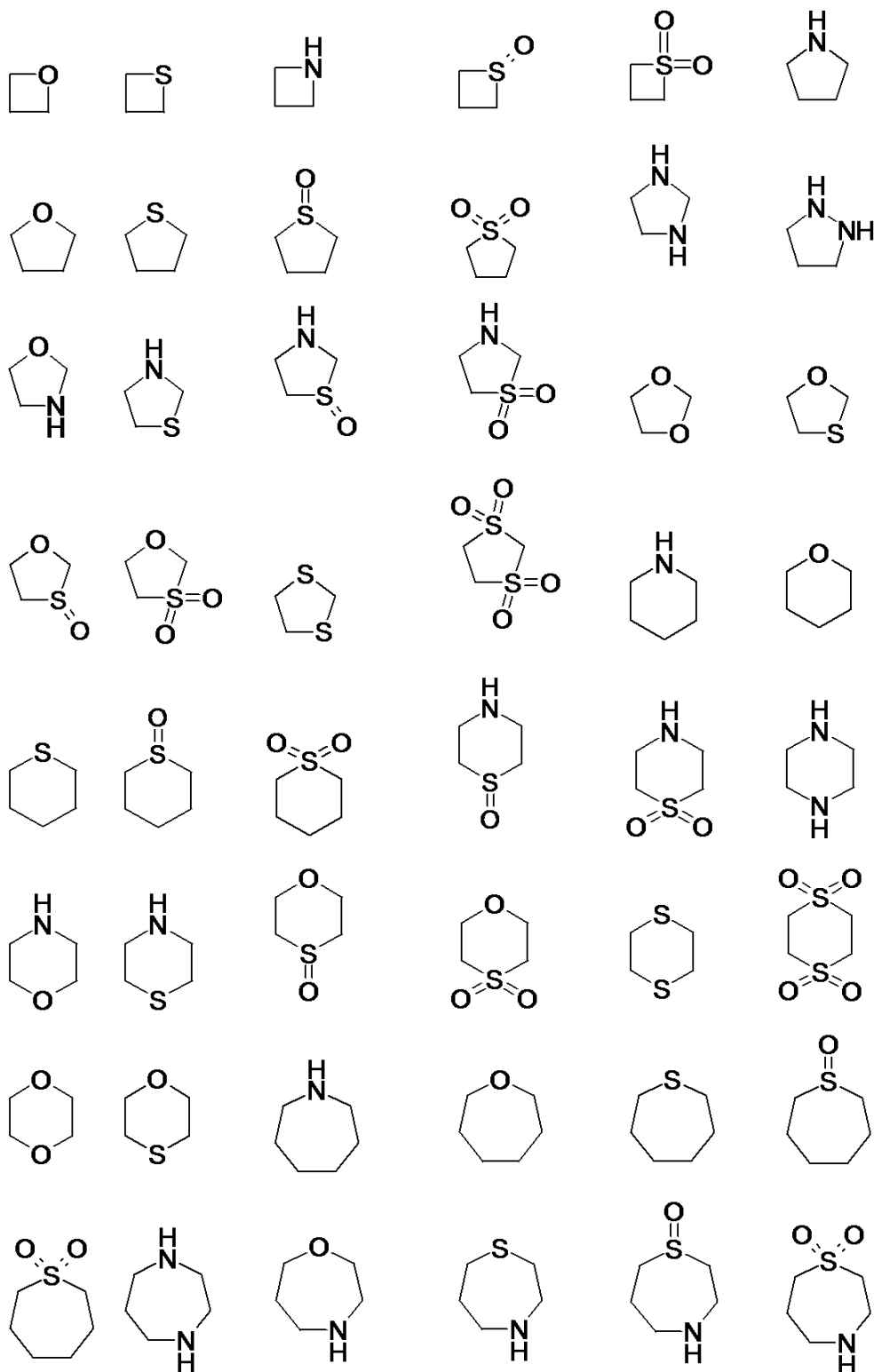
さらなる例は、以下に例証される構造であり、これらは、各々の水素を有する原子を介して結合させ得る（水素と交換で）。

【 0 0 8 4 】

10

20

【化 3 1】

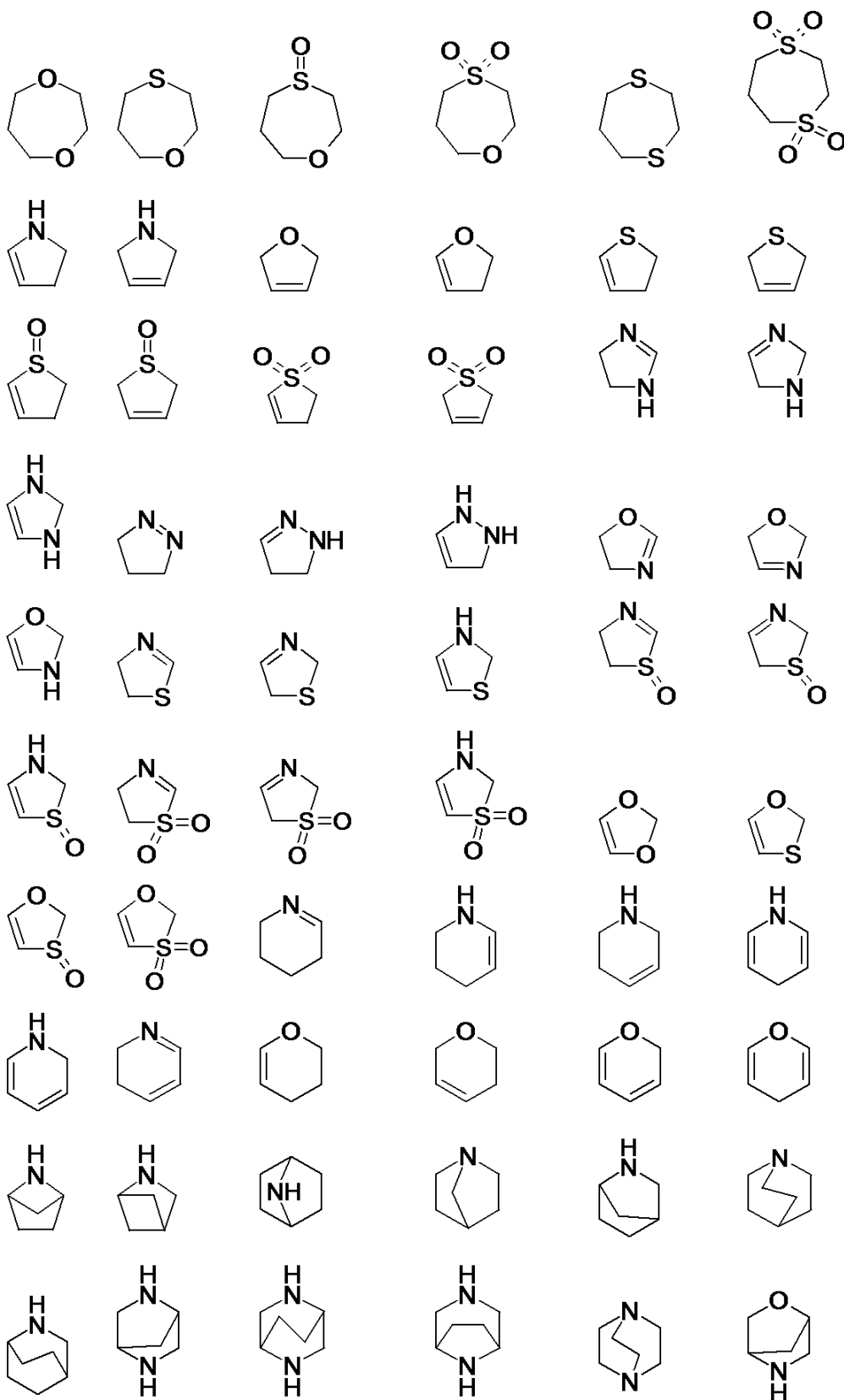


10

20

30

40

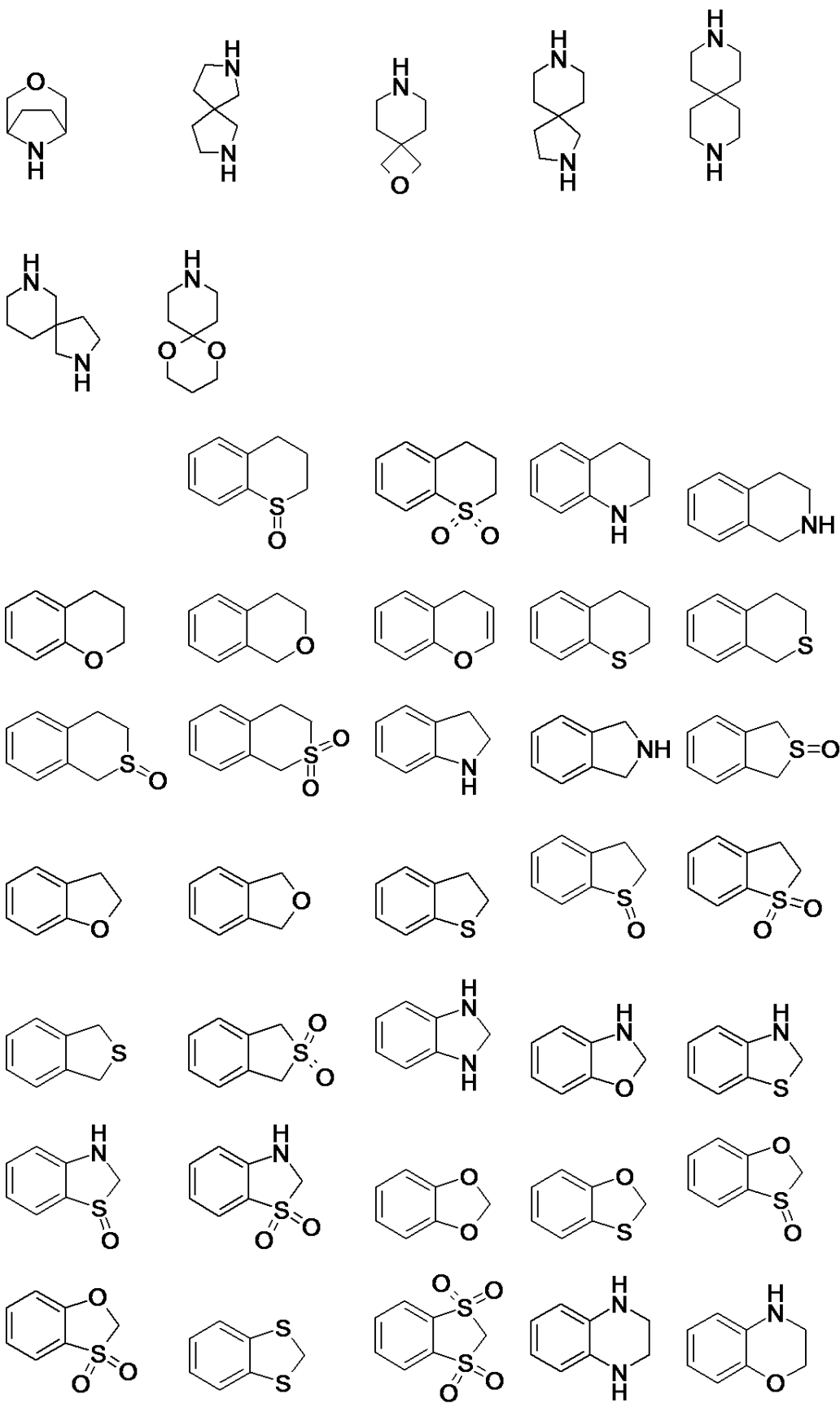


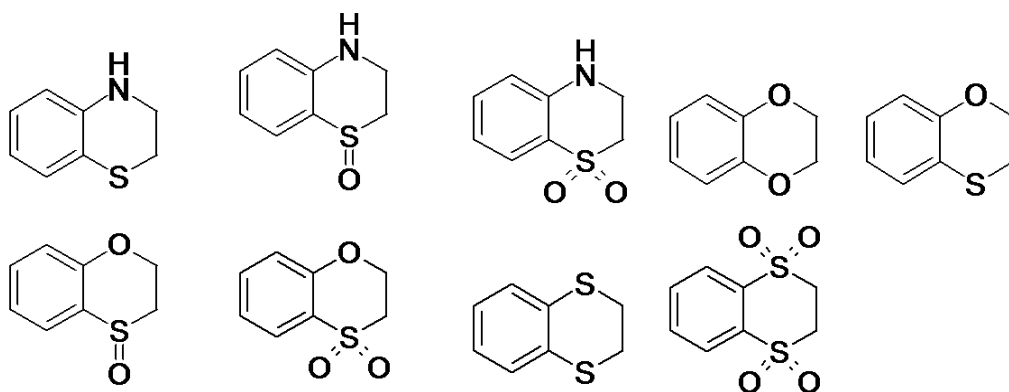
10

20

30

40





10

【 0 0 8 5 】

また、ヘテロシクリルに関する上の定義は、ヘテロシクリルが例えばヘテロシクリルアミノまたはヘテロシクリルオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

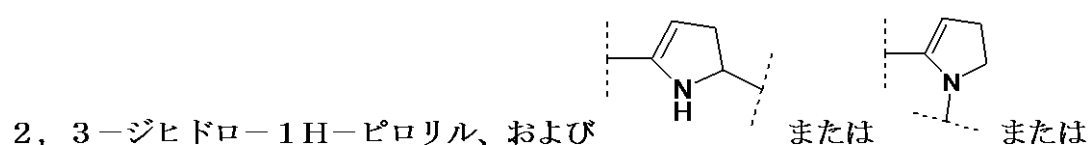
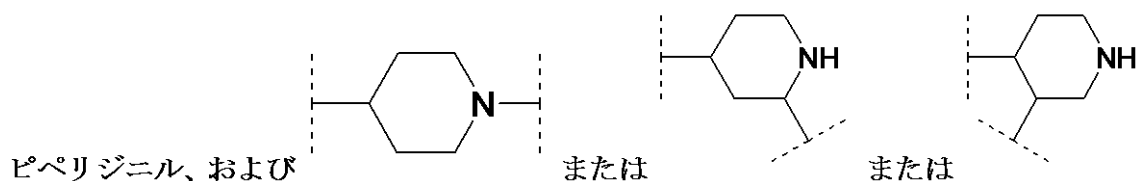
ヘテロシクリルの遊離原子価が飽和している場合、複素環式基が得られる。

また、ヘテロシクリレンという用語も、先に定義したヘテロシクリルから誘導することができる。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を取り除くことで得られる。対応する基は、例えば、

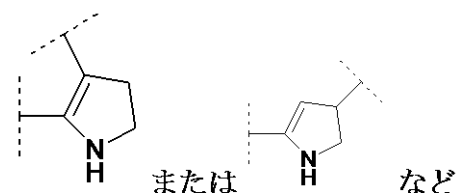
20

【 0 0 8 6 】

【 化 3 2 】



30



40

である。

また、ヘテロシクリレンに関する上の定義は、ヘテロシクリレンが例えばHO - ヘテロシクリレンアミノまたはH₂N - ヘテロシクリレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

【 0 0 8 7 】

ヘテロアリールは、対応するアリールまたはシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較した際に、1つまたは複数の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄、および酸素の中から互いとは独立に選択される1つまたは複数の同一のまたは異なるヘテロ原子を含有する、単環式ヘテロ芳香族環、または少なくとも1つのヘテロ芳香族環を有する多環式環を表し、結果として得られる環は化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールの存在に関す

50

る前提条件は、ヘテロ原子およびヘテロ芳香族系である。ヘテロアリアルが置換される場合、これらの置換は、水素を有するすべての炭素および/または窒素原子において、各場合において単置換または多置換の形態で、互いとは独立に起こり得る。ヘテロアリアル自体が、環系のすべての好適な位置、炭素および窒素の両方を介して、分子に対する置換基として結合してもよい。

【 0 0 8 8 】

ヘテロアリアル例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル - N - オキシド、ピロリル - N - オキシド、ピリミジニル - N - オキシド、ピリダジニル - N - オキシド、ピラジニル - N - オキシド、イミダゾリル - N - オキシド、イソキサゾリル - N - オキシド、オキサゾリル - N - オキシド、チアゾリル - N - オキシド、オキサジアゾリル - N - オキシド、チアジアゾリル - N - オキシド、トリアゾリル - N - オキシド、テトラゾリル - N - オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル - N - オキシド、インドリル - N - オキシド、イソキノリル - N - オキシド、キナゾリニル - N - オキシド、キノキサリニル - N - オキシド、フタラジニル - N - オキシド、インドリジニル - N - オキシド、インダゾリル - N - オキシド、ベンゾチアゾリル - N - オキシド、ベンゾイミダゾリル - N - オキシドなどである。

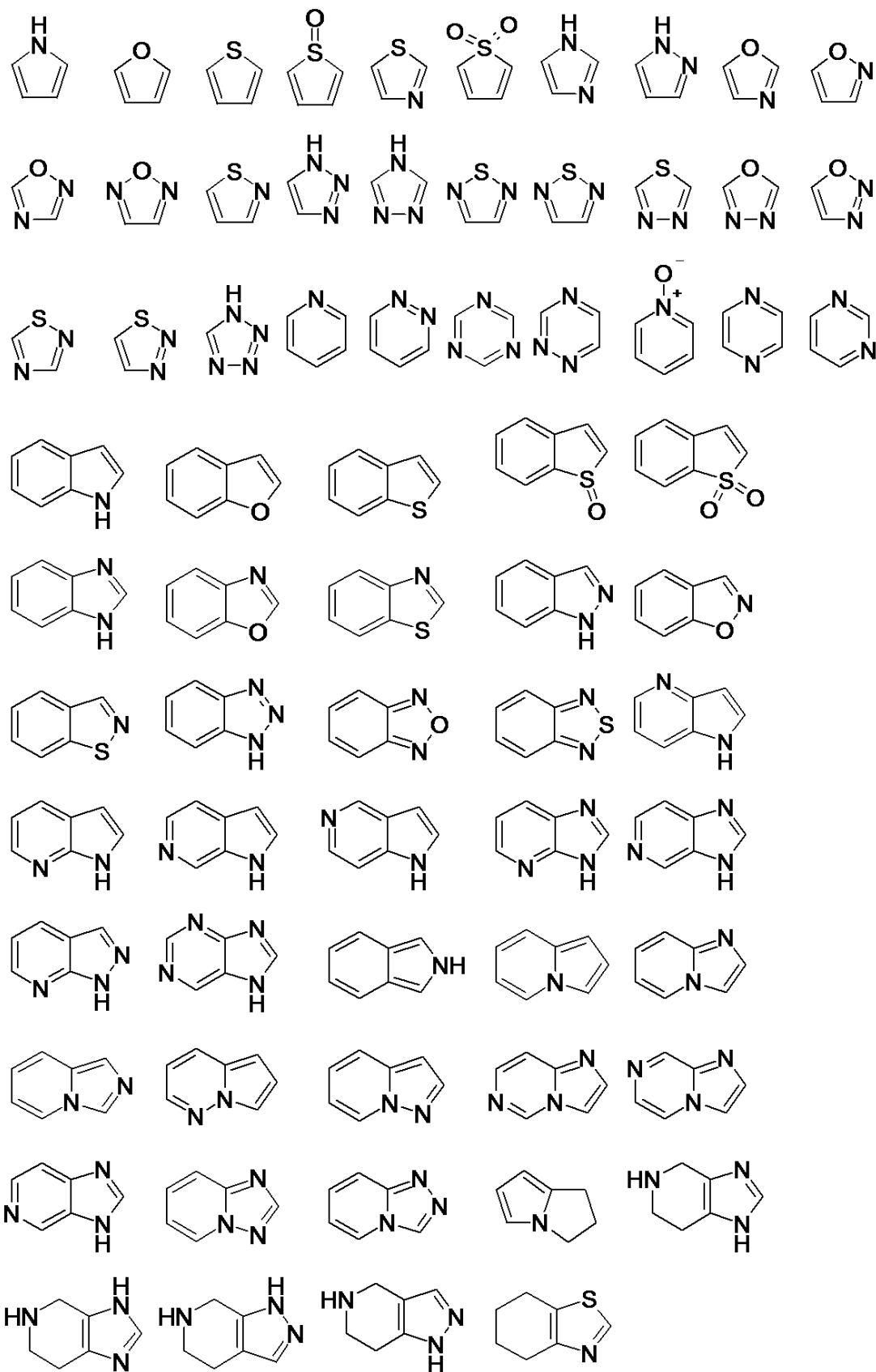
さらなる例は、以下に例証される構造であり、これらは、各々の水素を有する原子を介して結合させ得る（水素と交換で）。

【 0 0 8 9 】

10

20

【化 3 3】



10

20

30

40

【0090】

また、ヘテロアリールに関する上の定義は、ヘテロアリールが例えばヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

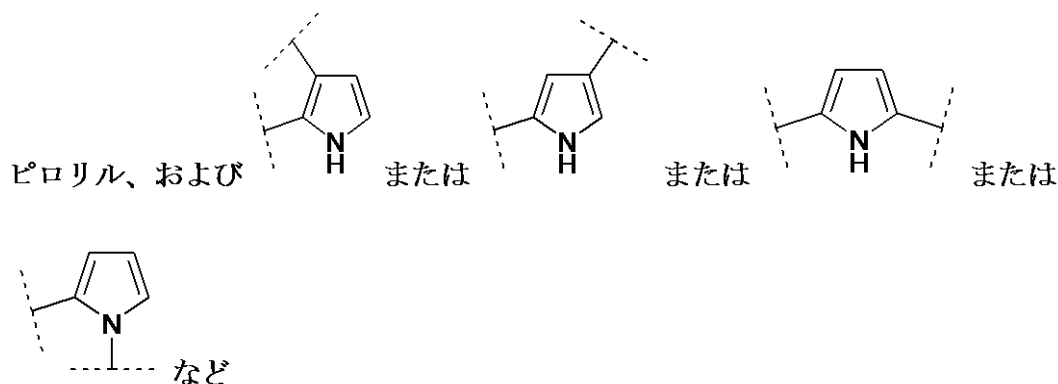
50

ヘテロアリールの遊離原子価が飽和している場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

したがって、ヘテロアリーレンという用語を、先に定義したヘテロアリールから誘導することができる。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロアリールから水素原子を取り除くことで得られる。対応する基は、例えば、

【0091】

【化34】



10

である。

20

また、ヘテロアリーレンに関する上の定義は、ヘテロアリーレンが例えばHO-ヘテロアリーレンアミノまたは H_2N -ヘテロアリーレンオキシなどの別の基の一部である場合にも当てはまる。

また、上述の二価基（アルキレン、アルケニレン、アルキニレンなど）は、複合基の一部であってもよい（例えば、 H_2N-C_{1-4} アルキレン-または $HO-C_{1-4}$ アルキレン-）。この場合、原子価のうちの1つは結合した基（ここでは、 NH_2 、 $-OH$ ）で飽和されているため、このように書かれたこの種の複合基は、全体として、一価の置換基ではない。

置換されるとは、考慮される原子に直接結合している水素原子が、別の原子または別の原子団（置換基）によって置き換えられることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、単置換または多置換が1つの原子上で起こり得る。特定の置換基による置換は、置換基の許容原子価および置換される原子の許容原子価が互に対応し、かつその置換が安定した化合物（すなわち、再配列、環化、または脱離によって自発的に変換されない化合物）をもたらす場合にのみ可能である。

30

【0092】

$=S$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=NNRR$ 、 $=NN(R)C(O)NRR$ 、 $=N_2$ などの二価置換基は、炭素原子においてのみ置換可能であり、二価置換基 $=O$ は硫黄原子における置換基でもあり得る。一般的に、二価置換基による置換は、環系においてのみ実行することができ、2個のジェミナルな水素原子、すなわち置換前には飽和している同一の炭素原子に結合している水素原子による置き換えを必要とする。したがって、二価置換基による置換は、環系の $-CH_2-$ 基または硫黄原子においてのみ可能である。

40

【0093】

「1つまたは複数の基で置換されている」は、置換されている基の原子価に応じて、その基が、1、2、3、4、5個、またはそれ超の基で置換されていることを意味する。当業者であれば、ある基において、いくつの水素が置換され得るかを確立することは難しいだろう。好ましくは、言及される基は、1、2、または3個のさらなる基で置換される。より好ましくは、その基は、1または2個の基で置換される。

【0094】

立体化学／溶媒和物／水和物：別途明言されない限り、発明を実施するための形態または特許請求の範囲において提供される構造式または化学名は、対応する化合物自体を指す

50

だけでなく、その互変異性体、立体異性体、光学および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオ異性体、E/Z異性体など）、ラセミ体、任意の所望される組み合わせでの別個のエナンチオマーの混合物、ジアステレオ異性体の混合物、上述の形態の混合物（そのような形態が存在する場合）、ならびに塩、特に薬学的に許容される塩も包括する。本発明による化合物および塩は、溶媒和形態（例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による）で存在してもよく、あるいは非溶媒和形態で存在してもよい。一般的に、本発明の目的のために、溶媒和形態、例えば水和物は、非溶媒和形態と等価とみなすものとする。

【0095】

塩：「薬学的に許容される」という用語は、本明細書において、一般に認められる医師の意見に従って、ヒトおよび/または動物の組織と併せた使用にとって好適であり、かついかなる過度の毒性、炎症、または免疫応答も有さないかまたはもたらさず、あるいは他の問題または合併症につながらない、すなわち全体的に許容できる損益比に相当する、化合物、物質、組成物、および/または製剤を表すために使用される。

【0096】

「薬学的に許容される塩」という用語は、酸または塩基の付加によって親化合物が修飾される、開示化合物の誘導体に関する。薬学的に許容される塩の例としては（それらに限定されるものではないが）、例えばアミンなどの塩基性官能基に関する鉱酸または有機酸の塩、例えばカルボン酸などの酸性官能基のアルカリ金属塩または有機塩が挙げられる。これらの塩としては、特に酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸Ca/エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニレート（glycollylarsnilate）、ヘキシルレゾルシネート（hexylresorcinate）、ヒドラミン、ヒドロキシマレエート、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンズルホン酸塩、メシル酸塩、メチルプロミド、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンズルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（meglumine）、およびプロカインが挙げられる。他の薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属カチオンと形成可能である（Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい）。

【0097】

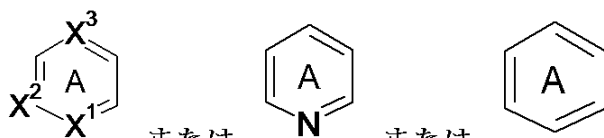
本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性官能基を有する親化合物から出発して、従来型の化学的方法によって調製可能である。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水または例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル（もしくはこれらの混合物）などの有機溶媒中の、十分な量の対応する塩基または酸と反応させることによって合成することができる。

また、例えば化合物を精製または反応混合物から単離するために有用である、上述のものの以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部と見なされるものとする。

例えば、下記のような表現においては、

【0098】

【化 3 5】

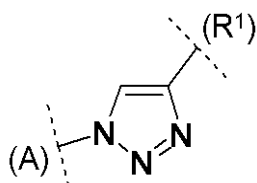


文字 A は、例えば、問題となる環の他の環への結合を示すことをより容易にするために、環を指定する機能を有する。

どの隣接基にどの原子価で結合するかを判定することが重要である二価基については、以下の表現のように、明確性のために必要である場合、対応する結合パートナーが括弧内に示されている。

【0099】

【化 3 6】



または $(R^2) - C(O)NH -$ または $(R^2) - NHC(O) -$

【0100】

基または置換基は、対応する基の指定（例えば R^a 、 R^b など）を伴って、いくつかの基 / 置換基の選択肢の中から選択されることが多い。そのような基が、本発明による化合物を定義するために異なる分子部分において繰り返し使用される場合、これらの個別の使用は、完全に互いとは独立したものとしてみなされるべきであることを常に心に留めておかなければならない。

本発明の目的のための治療有効量とは、病気の症状を取り除くことができるか、あるいはこれらの症状を予防または緩和できるか、あるいは治療される患者の生存を延長する、物質の量を意味する。

【0101】

【表 1】
略語のリスト

AcOH	酢酸
ACN, CH ₃ CN	アセトニトリル
BBr ₃	三臭化ホウ素
Boc	tert-ブトキシカルボニル、二炭酸ジ-tert-ブチル
Boc ₂ O	Boc無水物
B ₂ pin ₂	ビス(ピナコラト)ジボロン
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₂ O	ホルムアルデヒド
CO	一酸化炭素
DCM	ジクロロメタン
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
EtOAcまたはEA	酢酸エチル
EtOH	エタノール
GST	グルタチオンS-転移酵素
hまたはhrs	時間
HCO ₂ H	ギ酸
H ₂ O	水
Hal	ハロゲン
HATU	N-[(ジメチルアミノ)-(1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-メチレン]-N-メチルメタン-アミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド
HCl	塩酸
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KOAc	酢酸カリウム
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
LiOH	水酸化リチウム
M	モル濃度(mol/L)
MeOH	メタノール

10

20

30

40

MeTi(OiPr) ₃	メチルチタン(IV)トリイソプロポキシド
μL	マイクロリットル
Minまたはmin	分
mL	ミリリットル
MS	質量分析
MsCl	メタンスルホニルクロリド
N	ノルマル
NaBH(OAc) ₃	ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NIS	N-ヨードスクシンイミド
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NH ₃	アンモニア
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻	ギ酸アンモニウム
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
NMR	核磁気共鳴
PBr ₃	三臭化リン
Pd ₂ dba ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン錯体
Pd(PtBu ₃) ₂	ビス(トリ- <i>tert</i> -ブチルホスフィン)パラジウム(0)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
PE	ペトロールエーテル
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
RP	逆相
RTまたはrt	室温(20~25℃)
SOCl ₂	塩化チオニル
SPhos	2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物
TBTU	o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TEA	トリエチルアミン
<i>tert</i>	第三級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R	保持時間[分]
sat.	飽和
Ar	芳香族

本発明の他の特徴および利点は、本発明の範囲を限定することなく、本発明の原理を例示的に説明する以下のさらに詳細な例から明らかとなるであろう。

【実施例】

【0102】

総則

10

20

30

40

50

別途明言されない限り、すべての反応は、商業的に入手可能な装置で、化学研究所で一般的に使用されている方法を用いて実行される。空気および／または湿分に対して敏感である出発物質は、保護ガス下で貯蔵し、対応する反応およびそれに伴う操作は、保護ガス（窒素またはアルゴン）下で実行される。

化合物は、Autonomソフトウェア（Beilstein）を用いて、パイルシュタイン規則に従って命名する。化合物を構造式によってもその命名法によっても表される場合、矛盾が生じる際には構造式が優先する。

【0103】

クロマトグラフィー

Merck製のガラス上シリカゲル60の既製TLCプレート（蛍光指示薬F-254を伴う）において、薄層クロマトグラフィーを行う。 10

本発明による例となる化合物の分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は、Waters製カラムを用いて実行される（名称：Sunfire C18 OBD、10 μ m、30 \times 100 mm 部品番号186003971、X-Bridge C18 OBD、10 μ m、30 \times 100 mm 部品番号186003930）。化合物は、H₂O / ACNの異なる勾配を用いて溶出し、0.2%のHCOOHが水に添加されている（酸性条件）。塩基性条件下のクロマトグラフィーでは、以下の処方に従って水を塩基性にする：5 mLの炭酸水素アンモニウム溶液（158 gを1 LのH₂Oへ）および2 mLの32%アンモニア（_{aq}）をH₂Oで1 Lにする。

中間化合物の分析HPLC（反応モニタリング）は、Waters、Phenomenex、Merck、Halo、およびYMC Triart製のカラムを用いて実行される。分析機器は、各場合において、質量検出器も装備されている。 20

【0104】

HPLC質量分析／UV分光測定

本発明による例となる化合物を特性評価するための保持時間／MS-ESI⁺は、Agilent製のHPLC-MS装置（質量検出器を伴う高速液体クロマトグラフィー）を用いて生成される。注入ピークで溶出する化合物に、保持時間 $t_{Ret.} = 0$ を与える。

【0105】

HPLC分析方法

方法1（M1）

HPLC: Agilent 1100 Series
MS: Agilent LC/MSD SL
カラム: Phenomenex Mercury Gemini C18、3 μ m、2 \times 20 mm、部品番号00M-4439-B0-CE

溶媒: A: H₂O中5 mMのNH₄HCO₃ / 20 mMのNH₃、B: アセトニトリル（HPLCグレード）

検出: MS: ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲: 120 ~ 900 m/z

流量: 1.00 mL / 分

カラム温度: 40

勾配: 0.00 ~ 2.50 分: 5% 95% B

2.50 ~ 2.80 分: 95% B

2.81 ~ 3.10 分: 95% 5% B

【0106】

方法2（M2）

HPLC: Agilent 1100 / 1200 Series
MS: Agilent LC/MSD SL
カラム: Waters X-Bridge C18、2.5 μ m、2.1 \times 30 mm

溶媒: A: H₂O中0.1%のNH₄HCO₃ / 0.1%のNH₃、B: アセトニトリル 50

ル (HPLC グレード)

検出: MS: ポジティブモード

質量範囲: 150 ~ 750 m/z

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: 15 % 95 % B

1.00 ~ 1.30 分: 95 % B

【0107】

方法3 (M3)

HPLC: Agilent 1100 / 1200 Series

10

MS: Agilent LC/MSD SL

カラム: Waters X-Bridge C18、2.5 μm、2.1 × 30 mm

溶媒: A: H₂O 中 0.1 % の NH₄HCO₃ / 0.1 % の NH₃、B: アセトニトリル

ル (HPLC グレード)

検出: MS: ポジティブモード

質量範囲: 50 ~ 500 m/z

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: 15 % 95 % B

20

1.00 ~ 1.30 分: 95 % B

【0108】

方法4 (M4)

HPLC: Agilent 1100 / 1200 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

カラム: YMC Triart C18、3.0 μm、2.0 × 30 mm

溶媒: A: 水中 0.1 % のギ酸、B: アセトニトリル (HPLC グレード) 中 0.1 % のギ酸

検出: MS: ポジティブモード

質量範囲: 150 ~ 750 m/z

30

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: 15 % 100 % B

1.00 ~ 1.1 分: 100 % B

【0109】

方法5 (M5)

HPLC: 200、DAD 200 ~ 400 nm、Agilent

MS: 6120 MS、Agilent

カラム: Luna C18 (2) 3 μm、3.0 × 2.0 mm

溶媒: A: 0.0375 % の TFA を含有する水、B: 0.018 % の TFA を含有するアセトニトリル

40

検出: ポジティブ

質量範囲: 100 ~ 1000 m/z

流量: 1.0 mL / 分

カラム温度: 50

勾配: 0.00 ~ 0.30 分: 0 B % 0 B %

0.30 ~ 1.40 分: 0 B % 60 B %

1.40 ~ 1.55 分: 60 B % 60 B %

1.55 ~ 1.56 分: 60 B % 0 B %

1.56 ~ 2.00 分: 0 B % 0 B %

50

【 0 1 1 0 】

方法 6 (M 6)

H P L C : 1 2 0 0、D A D 2 0 0 ~ 4 0 0 n m、A g i l e n t

M S : 6 1 2 0 M S、A g i l e n t

カラム : C h r o m o l i t h F l a s h R P - 1 8 E n d c a p p e d
2 5 ~ 2 m m溶媒 : A : 0 . 0 3 7 5 % の T F A を含有する水、B : 0 . 0 1 8 % の T F A を含
有するアセトニトリル

検出 : ポジティブ

質量範囲 : 1 0 0 ~ 1 0 0 0 m / z

流量 : 1 . 5 m L / 分

カラム温度 : 4 0

勾配 :	0 . 0 1 ~ 0 . 7 0 分 : 5 B %	9 5 B %
	0 . 7 0 ~ 1 . 1 5 分 : 9 5 B %	9 5 B %
	1 . 1 5 ~ 1 . 1 6 分 : 9 5 B %	5 B %
	1 . 1 6 ~ 1 . 6 0 分 : 5 B %	5 B %

10

【 0 1 1 1 】

方法 7 (M 7)

H P L C : 1 2 0 0、D A D 2 0 0 ~ 4 0 0 n m、A g i l e n t

M S : 6 1 2 0 M S、A g i l e n t

カラム : L u n a C 1 8 (2) 3 μ m、3 0 * 2 . 0 m m

溶媒 : A : 0 . 0 3 7 5 % の T F A を含有する水、B : 0 . 0 1 8 % の T F A を含
有するアセトニトリル

検出 : ポジティブ

質量範囲 : 1 0 0 ~ 1 0 0 0 m / z

流量 : 1 . 0 m L / 分

カラム温度 : 5 0

勾配 :	0 . 0 0 ~ 1 . 1 5 分 : 1 0 B %	8 0 B %
	1 . 1 5 ~ 1 . 5 5 分 : 8 0 B %	8 0 B %
	1 . 5 5 ~ 1 . 5 6 分 : 8 0 B %	1 0 B %
	1 . 5 6 ~ 2 . 0 0 分 : 1 0 B %	1 0 B %

20

30

【 0 1 1 2 】

方法 8 (M 8)

H P L C : L C - 2 0 A B、S P D - M 2 0 A 1 9 0 ~ 3 7 0 n m、S H A M A
D Z U

カラム : L u n a C 1 8 (2) 5 μ m、5 0 * 2 . 0 m m

溶媒 : A : 0 . 0 3 7 5 % の T F A を含有する水、B : 0 . 0 1 8 % の T F A を含
有するアセトニトリル

流量 : 0 . 8 m L / 分

カラム温度 : 4 0

勾配 :	0 . 0 1 ~ 4 . 0 0 分 : 1 0 B %	8 0 B %
	4 . 0 0 ~ 4 . 9 0 分 : 8 0 B %	8 0 B %
	4 . 9 0 ~ 4 . 9 2 分 : 8 0 B %	1 0 B %
	4 . 9 2 ~ 5 . 5 0 分 : 1 0 B %	1 0 B %

40

【 0 1 1 3 】

方法 9 (M 9)

H P L C : L C - 2 0 A D、S P D - M 2 0 A 1 9 0 ~ 3 7 0 n m

M S : L C M S - 2 0 2 0 E V M S、S H A M A D Z U

カラム : H a l o - C 1 8、2 . 7 μ m、2 . 1 × 3 0 m m

溶媒 : A : 0 . 0 3 7 5 % の T F A を含有する水、B : 0 . 0 1 8 % の T F A を含

50

有するアセトニトリル

検出： ポジティブ

質量範囲： 100 ~ 1000 m/z

流量： 1.0 mL / 分

カラム温度： 50

勾配： 0.00 ~ 1.15 分： 10 B % 90 B %
 1.15 ~ 1.55 分： 90 B % 90 B %
 1.55 ~ 1.56 分： 90 B % 10 B %
 1.56 ~ 2.00 分： 10 B % 10 B %

【0114】

10

方法10 (M10)

HPLC： 1200、DAD 200 ~ 400 nm、Agilent

MS： 6120 MS、Agilent

カラム： Luna C18 (2) 5 μm、50 * 2.0 mm

溶媒： A： 0.0375 %のTFAを含有する水、B： 0.018 %のTFAを含有するアセトニトリル

有するアセトニトリル

検出： ポジティブ

質量範囲： 100 ~ 1000 m/z

流量： 1.0 mL / 分

カラム温度： 50

勾配： 0.00 ~ 0.40 分： 1 B % 1 B %
 0.40 ~ 3.40 分： 1 B % 90 B %
 3.40 ~ 3.85 分： 90 B % 100 B %
 3.85 ~ 3.86 分： 100 B % 1 B %
 3.86 ~ 4.50 分： 1 B % 1 B %

20

【0115】

方法11 (M11)

HPLC： 1200、DAD 200 ~ 400 nm、Agilent

MS： 6120 MS、Agilent

カラム： Luna C18 (2) 5 μm、50 * 2.0 mm

溶媒： A： 0.0375 %のTFAを含有する水、B： 0.018 %のTFAを含有するアセトニトリル

有するアセトニトリル

検出： ポジティブ

質量範囲： 100 ~ 1000 m/z

流量： 1.0 mL / 分

カラム温度： 50

勾配： 0.00 ~ 0.40 分： 10 B % 10 B %
 0.40 ~ 3.40 分： 10 B % 90 B %
 3.40 ~ 3.85 分： 90 B % 100 B %
 3.85 ~ 3.86 分： 100 B % 10 B %
 3.86 ~ 4.50 分： 10 B % 10 B %

40

【0116】

本発明による化合物の調製

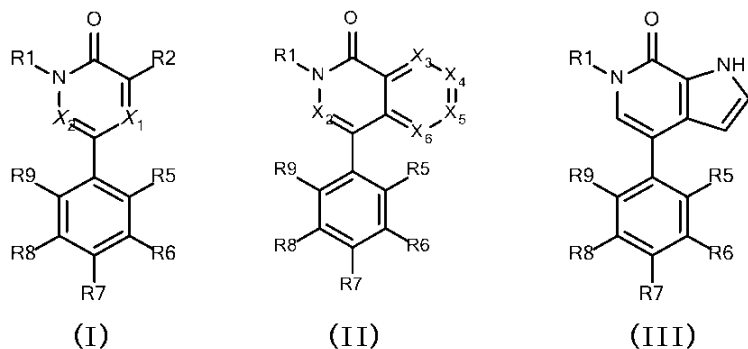
本発明による化合物は、下に記載される合成方法で調製され、これらの合成方法においては、一般式の置換基は、上で提供された意味を有する。これらの方法は、本発明を例証することを意図するものであり、その主題および特許請求される化合物の範囲をこれらの例に制限するものではない。出発化合物の調製について記載されていない場合、それらは、商業的に入手可能であるか、あるいは本明細書に記載される既知の化合物または方法に類似して調製することができる。文献に記載されている物質については、公開されている合成方法に従って調製する。

50

別途特定されない限り、以下の反応スキームの置換基 $R^1 \sim R^9$ および $X_1 \sim X_5$ は、発明を実施するための形態および特許請求の範囲において定義されている通りである。

【 0 1 1 7 】

【 化 3 7 】



10

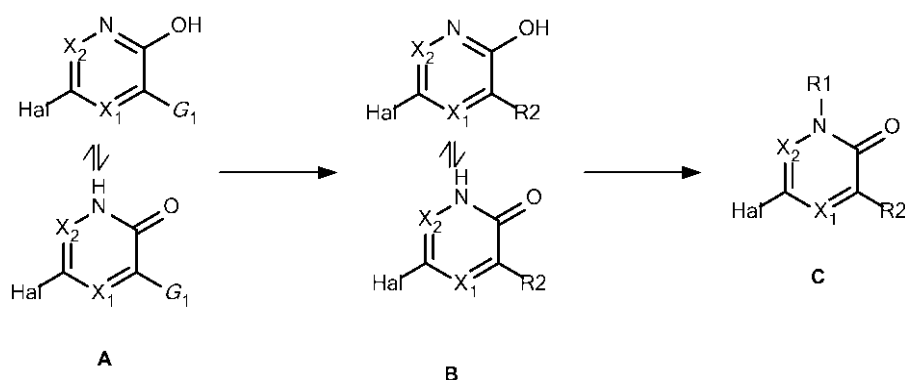
タイプ I の化合物の一般的合成：

出発材料 A および B からの重要中間体 C の合成を、スキーム 1 において例証する。

スキーム 1

【 0 1 1 8 】

【 化 3 8 】



20

30

【 0 1 1 9 】

出発材料 A (例えば、 $X_1, X_2 = CH$ 、 $G_1 = OH$ 、 $Hal = Br$)、B (例えば $X_1, X_2 = CH$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1 = CH$ 、 $X_2 = C - CH_3$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1 = C - CH_3$ 、 $X_2 = CH$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1 = N$ 、 $X_2 = CH$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1, X_2 = CH$ 、 $R_2 = CHF_2$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1, X_2 = CH$ 、 $R_2 = CF_3$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1 = CH$ 、 $X_2 = N$ 、 $R_2 = CH_3$ 、 $Hal = Cl$) または C (例えば $R^2 = X_1$ 、 $X_2 = CH$ 、 $R_2 = H$ 、 $Hal = Br$ ； $X_1 = CH$ 、 $X_2 = N$ 、 $R_2 = H$ 、 $Hal = Br$) は、市販されている。

A ($X_1, X_2 = CH$ 、 $G_1 = OH$ 、 $Hal = Br$) から開始して、アルコール G_1 のベンジル化によって中間体 B ($R_2 = OBn$) がもたらされる。B から開始して、窒素アミドのアルキル化によって、中間体 C がもたらされる (例えば、塩基による窒素アミドの脱プロトン化および CH_3I との反応による、 $R_1 = CH_3$ の導入)。

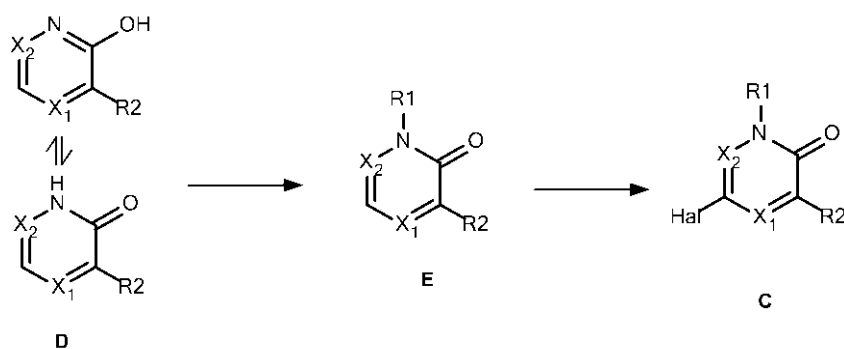
出発材料 D からの重要中間体 C の合成を、スキーム 2 において例証する。

スキーム 2

【 0 1 2 0 】

40

【化 3 9】



10

【 0 1 2 1】

出発材料 D (例えば、X₁、X₂ = CH、R₂ = CH₃; X₁ = CH、X₂ = C - CH₃、R₂ = H) は、市販されている。

D から開始して、アルキル化によって、E がもたらされる (例えば、塩基による窒素アミドの脱プロトン化および CH₃I との反応による、R₁ = CH₃ の導入)。化合物 C は、中間体 E の求電子ハロゲン化によって合成することができる (例えば、NBS を用いた Br の導入または NIS を用いた I の導入)。

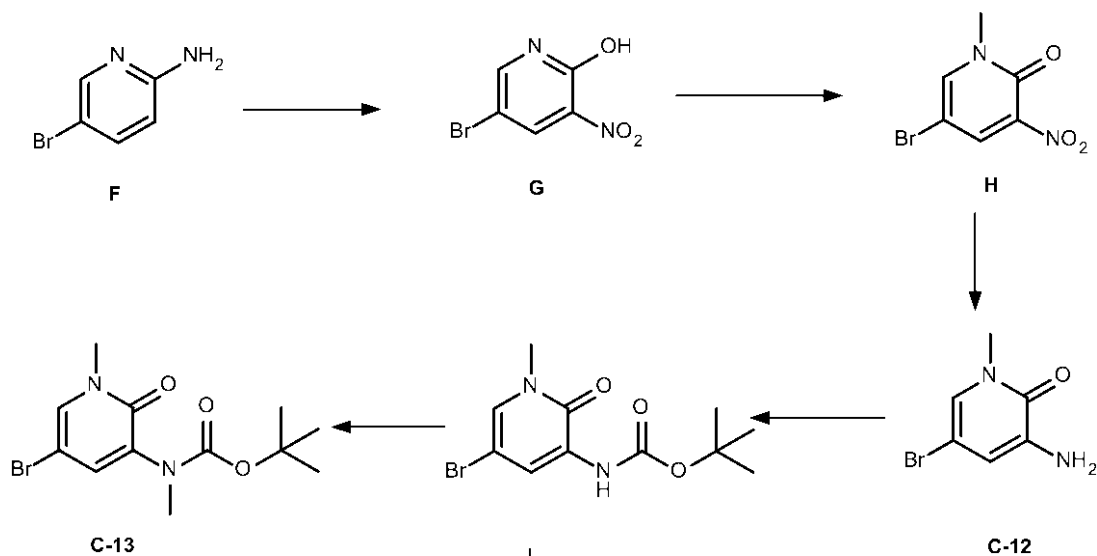
出発材料 F からの重要中間体 C の合成を、スキーム 3 において例証する。

20

スキーム 3

【 0 1 2 2】

【化 4 0】



30

【 0 1 2 3】

出発材料 F は、市販されている。

F から開始して、ニトロ化によって中間体 G がもたらされ、窒素アミドのアルキル化によって、化合物 H が得られる (例えば、塩基による窒素アミドの脱プロトン化および CH₃I との反応による、R₁ = CH₃ の導入)。ニトロ基の還元によって、中間体 C 12 が得られる。Di-Boc 保護と、その後のモノ-Boc 切断によって、中間体 I がもたらされ、これは次いでアルキル化されて、中間体 C 13 が得られる。

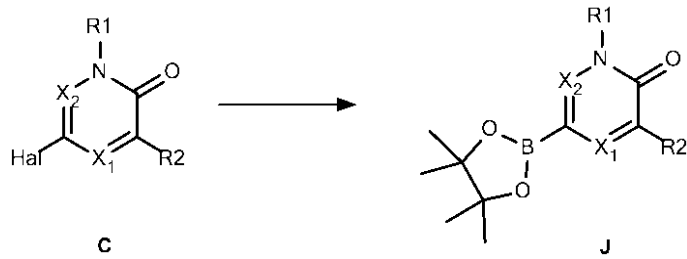
中間体 C からの重要中間体 J の合成を、スキーム 4 において例証する。

40

スキーム 4

【 0 1 2 4】

【化 4 1】



【 0 1 2 5】

10

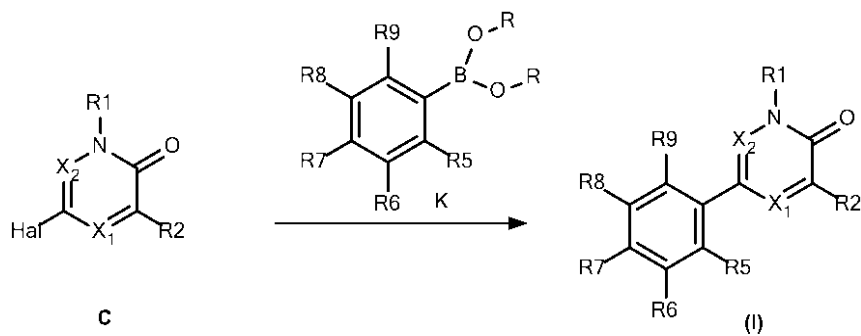
化合物 J は、対応するハロゲン化出発材料 C のパラジウム触媒ホウ素化反応によって合成することができる。

重要中間体 C、J、K、および L からの式 (I) の化合物の合成を、スキーム 5 およびスキーム 6 において例証する。

スキーム 5

【 0 1 2 6】

【化 4 2】

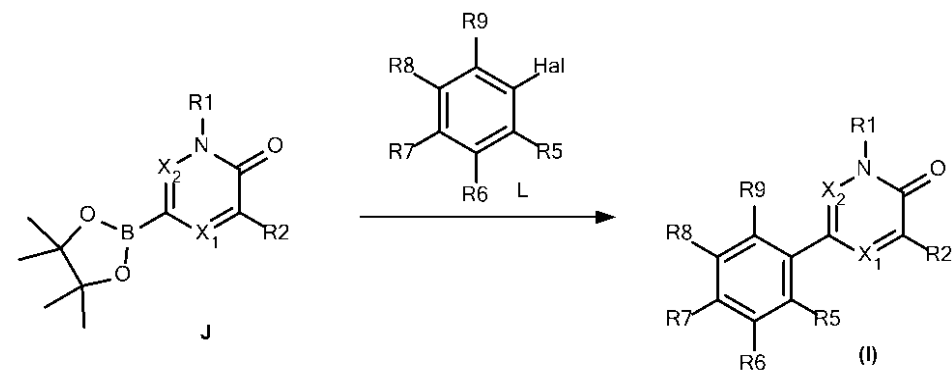


20

スキーム 6

【 0 1 2 7】

【化 4 3】



40

化合物 (I) は、対応するハロゲン化出発材料 C および L の、それぞれボロン酸またはエステル K および J との金属触媒 Suzuki クロスカップリングによって合成することができる。

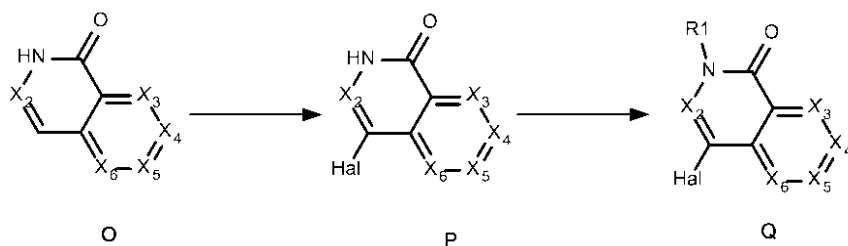
タイプ I I の化合物の一般的合成：

出発材料 O および P からの重要中間体 Q の合成を、スキーム 7 において例証する。

スキーム 7

【 0 1 2 8】

【化 4 4】



【 0 1 2 9 】

10

出発材料 O (例えば $X_2, X_3, X_4, X_5 = \text{CH}$ 、 $X_6 = \text{C} - \text{CH}_3$; $X_2, X_3, X_4, X_6 = \text{CH}$ 、 $X_5 = \text{N}$; $X_2, X_3, X_4, X_5 = \text{CH}$ 、 $X_6 = \text{C} - \text{F}$)、P (例えば $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 = \text{CH}$ 、 $\text{Hal} = \text{Br}$; $X_3, X_4, X_5, X_6 = \text{CH}$ 、 $X_2 = \text{N}$ 、 $\text{Hal} = \text{Br}$; $X_2, X_4, X_5, X_6 = \text{CH}$ 、 $X_3 = \text{N}$ 、 $\text{Hal} = \text{Br}$; $X_2, X_3, X_5, X_6 = \text{CH}$ 、 $X_4 = \text{N}$ 、 $\text{Hal} = \text{Br}$; $X_2, X_3, X_4, X_5 = \text{CH}$ 、 $X_6 = \text{N}$ 、 $\text{Hal} = \text{Br}$; $X_2, X_3, X_5 = \text{CH}$ 、 $X_4, X_6 = \text{N}$ 、 $\text{Hal} = \text{Br}$) は、市販されている。

【 0 1 3 0 】

O から開始して、求電子ハロゲン化によって、中間体 P がもたらされる (PyHBr₃ または NBS を用いた Br の導入、I₂ を用いた I の導入)。窒素アミドのアルキル化によって、中間体 Q がもたらされる (例えば、塩基による窒素アミドの脱プロトン化およびその後の CH₃I との反応による、R₁ = CH₃ の導入)。

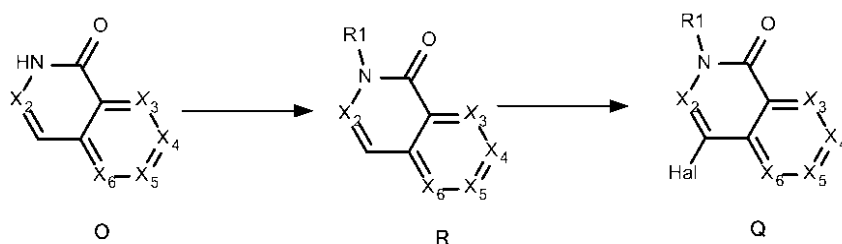
20

出発材料 O および R からの重要中間体 Q の合成を、スキーム 8 において例証する。

スキーム 8

【 0 1 3 1 】

【化 4 5】



30

出発材料 O (例えば $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 = \text{CH}$; $X_2, X_3, X_4, X_5 = \text{CH}$ 、 $X_6 = \text{C} - \text{OCH}_3$; $X_2, X_3, X_5, X_6 = \text{CH}$ 、 $X_4 = \text{C} - \text{NO}_2$)、R (例えば $X_2, X_3, X_4, X_5 = \text{CH}$ 、 $X_6 = \text{C} - \text{NO}_2$; $R_1 = \text{CH}_3$; $X_2, X_3, X_4, X_6 = \text{CH}$ 、 $X_5 = \text{C} - \text{Br}$; $R_1 = \text{CH}_3$) は、市販されている。

【 0 1 3 2 】

O から開始して、窒素アミドのアルキル化によって、中間体 R がもたらされる (例えば、塩基による窒素アミドの脱プロトン化およびその後の CH₃I との反応による、R₁ = CH₃ の導入)。中間体 R の求電子ハロゲン化によって (例えば、NBS または Br₂ を用いた Br の導入)、中間体 Q が得られる。

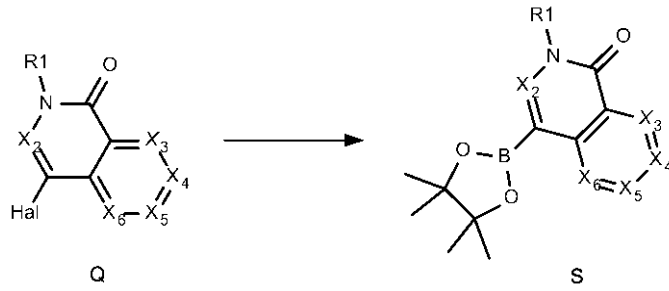
40

中間体 Q からの重要中間体 S の合成を、スキーム 9 において例証する。

スキーム 9

【 0 1 3 3 】

【化 4 6】



10

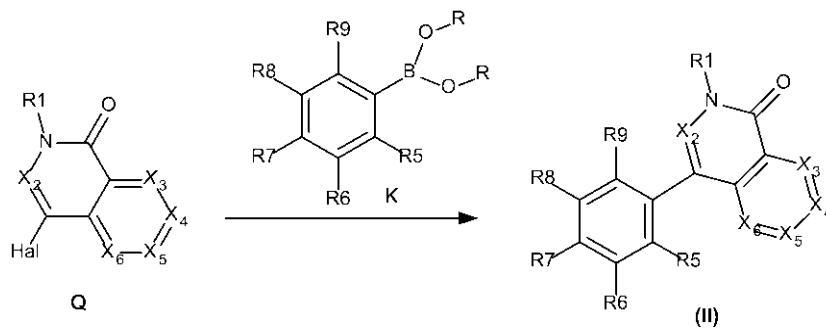
化合物 S は、対応するハロゲン化出発材料 Q のパラジウム触媒ホウ素化反応によって合成することができる。

重要中間体 Q、S、K、および L からの式 (II) の化合物の合成を、スキーム 10 およびスキーム 11 において例証する。

スキーム 10

【0134】

【化 4 7】

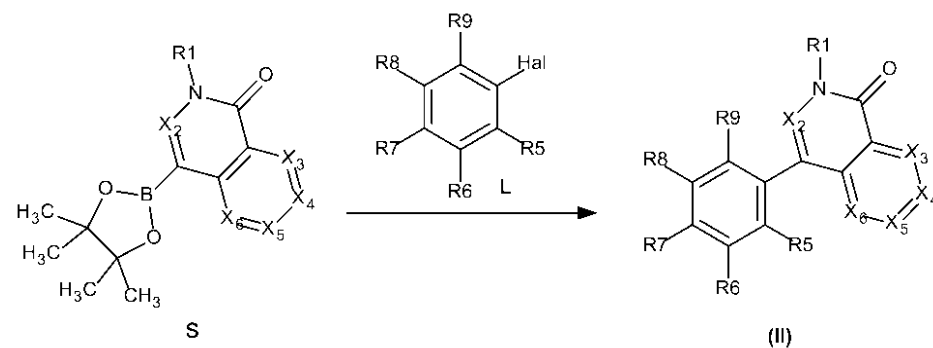


20

スキーム 11

【0135】

【化 4 8】



40

化合物 (II) は、対応するハロゲン化出発材料 Q および L の、それぞれボロン酸またはエステル K および S との金属触媒 Suzuki クロスカップリングによって合成することができる。

【0136】

タイプ III の化合物の一般的合成：

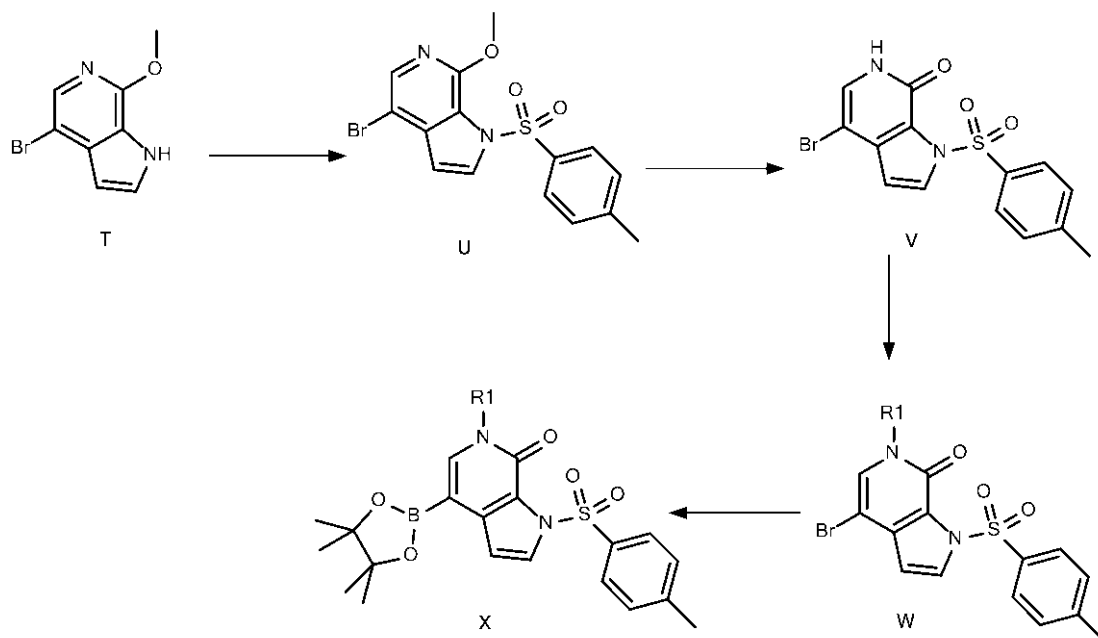
出発材料 T からの重要中間体 W および X の合成を、スキーム 12 において例証する。

スキーム 12

【0137】

50

【化 4 9】



10

【 0 1 3 8】

20

市販の化合物Tのトシル化によって、中間体Uがもたらされ、これを酸性条件下で脱メチル化する。中間体Wは、Vの窒素アミドのアルキル化によって合成することができる（例えば、塩基による窒素アミドの脱プロトン化およびその後の CH_3I との反応による、 $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ の導入）。最終的に、化合物Wのパラジウム触媒ホウ素化反応によって、中間体Xがもたらされる。

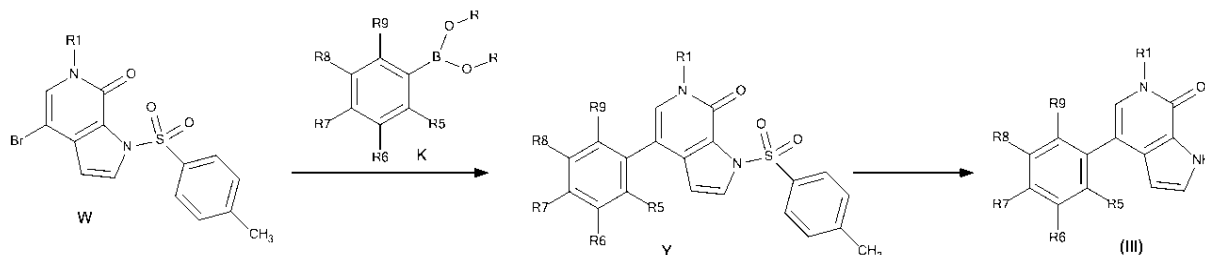
重要中間体W、X、K、およびLからのタイプIIIの化合物の合成を、スキーム13およびスキーム14において例証する。

スキーム 1 3

【 0 1 3 9】

【化 5 0】

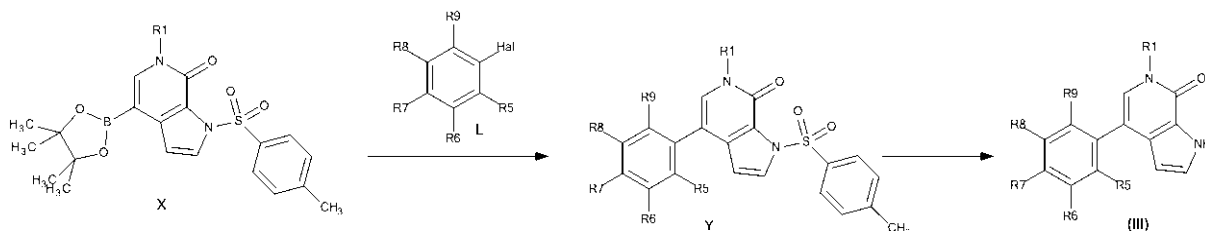
30



スキーム 1 4

【化 5 1】

40



【 0 1 4 0】

化合物(III)は、対応するハロゲン化出発材料WおよびLの、それぞれボロン酸またはエステルKおよびXとの金属触媒Suzukiクロスカップリングによって合成する

50

ことができる。

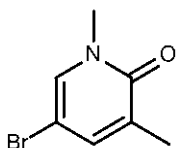
タイプ I の化合物の調製

中間体 C - 1 の調製

5 - プロモ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 1 4 1 】

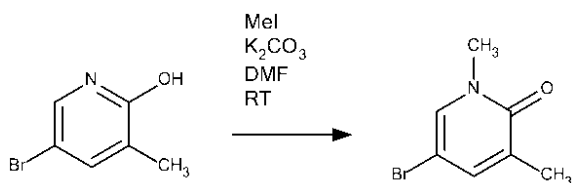
【 化 5 2 】



10

反応スキーム：

【 化 5 3 】



B1

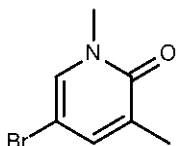
C1

20

5 - プロモ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C - 1

【 0 1 4 2 】

【 化 5 4 】



5 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルピリジン B 1 (1 . 0 0 0 g 、 5 . 0 5 3 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 3 9 7 g 、 1 0 . 1 0 5 m m o l) の D M F (5 . 0 m L) 懸濁液に、ヨードメタン (0 . 3 4 6 m L 、 5 . 5 5 8 m m o l) を慎重に添加する。この反応混合物を、室温で夜通し (1 6 時間) 攪拌する。次いで、この反応混合物を、10%アンモニア溶液 (1 0 . 0 m L) を用いて反応停止させ、水 (3 0 . 0 m L) を添加する。この混合物を、E t O A c を用いて抽出する (3 回 x 5 0 . 0 m L) 。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得る。

30

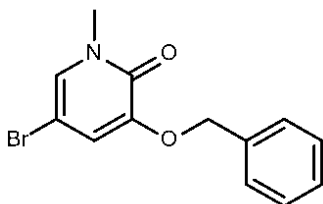
H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 0 2 / 2 0 4 、 t _{R e t} = 0 . 6 5 分、方法 M 1

中間体 C - 7 の調製

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 1 4 3 】

【 化 5 5 】



40

反応スキーム：

3 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - オール B - 7
【 0 1 4 4 】

20

3 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C - 7

【化 5 8】

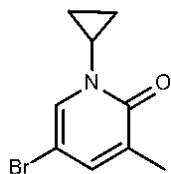
BrC1=CC(=C(C=C1)N(C)C(=O)OC2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3

40

中間体 C - 10 の調製

【 0 1 4 6 】

【化 5 9】

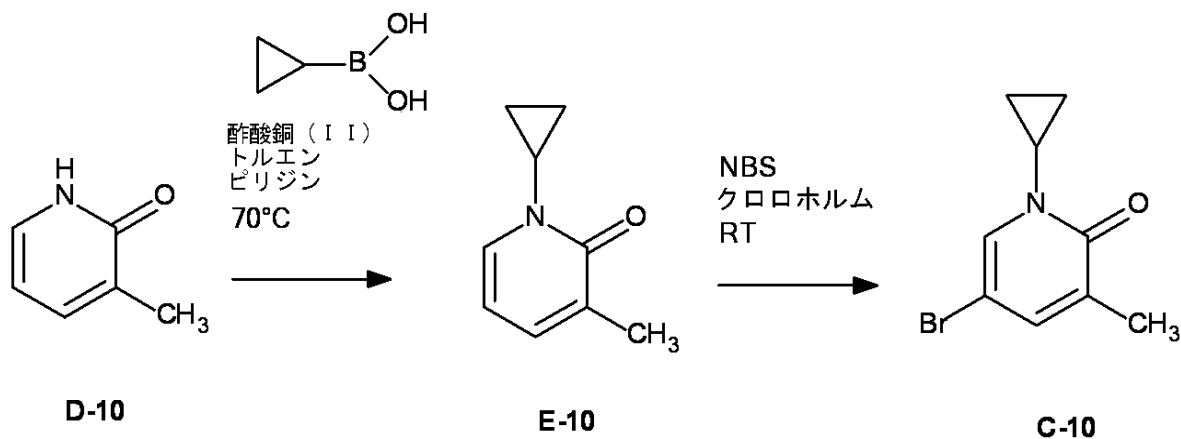


反応スキーム：

【 0 1 4 7】

【化 6 0】

10



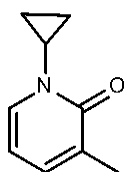
20

【 0 1 4 8】

1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン E 1 0

【 0 1 4 9】

【化 6 1】



30

【 0 1 5 0】

3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン D - 1 0 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 9 1 6 m m o l) 、 環状ボロン酸 (c y c l o b o r o n i c a c i d) (2 3 6 . 1 m g 、 2 . 7 4 9 m m o l) 、 および酢酸銅 (I I) (1 6 6 . 5 m g 、 0 . 9 2 m m o l) を、マイクロウェーブバイアルに導入する。ピリジン (0 . 2 5 0 m L 、 3 . 1 6 1 m m o l) およびトルエン (1 . 0 m L) を添加し、バイアルを 7 0 ° C で夜通し加熱する。この反応混合物を、2 N の H C l 水溶液 5 . 0 m L を用いて希釈する。次いで、E t O A c (1 0 . 0 m L) を添加し、沈殿物を濾過して取り出す。相を分離し、水性層を、E t O A c を用いて抽出する (3 回 × 1 0 . 0 m L) 。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この粗製物質を、シリカクロマトグラフィー C o m b i f l a s h で精製する (カラム R e d i s e p R f 、 1 2 g ; 勾配 : D C M / M e O H = 1 0 0 % / 0 % から 9 5 % / 5 % ; 検出波長 : 2 1 4 n m) 。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮して所望の化合物を得る。

40

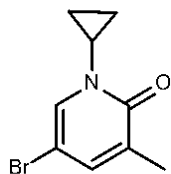
H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 1 5 0 、 t _{R e t} = 0 . 4 8 分、方法 M 1

5 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C - 1 0

【 0 1 5 1】

50

【化 6 2】



【0152】

1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン E - 10 (100.0 mg、0.670 mmol) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、NBS (119.3 mg、0.67 mmol) を添加し、溶液を室温で2時間攪拌する。この粗製物質を、シリカクロマトグラフィー Combi flash で精製する (カラム Redi sep Rf、12 g; 勾配: 28 のカラム容量にわたって、DCM / MeOH = 100% / 0% から 95% / 5%; 流量 = 30 mL / 分; 検出波長: 254 nm)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮して所望の化合物を得る。

10

HPLC - MS: $(M + H)^+ = 228 / 230$ 、 $t_{Ret} = 0.88$ 分、方法 M1

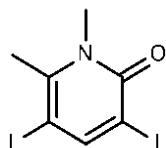
中間体 C - 11 の調製

3, 5 - ジヨード - 1, 6 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0153】

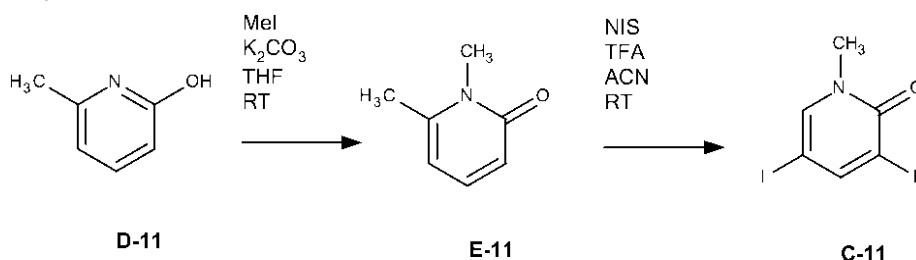
【化 6 3】

20



反応スキーム:

【化 6 4】

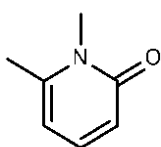


30

1, 6 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン E - 11

【0154】

【化 6 5】



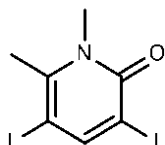
40

6 - メチル - ピリジン - 2 - オール D - 11 (500.0 mg、4.44 mmol) および炭酸カリウム (1.228 g、8.889 mmol) の THF (40.0 mL) 懸濁液に、ヨードメタン (0.430 mL、6.780 mmol) を慎重に添加する。この反応混合物を、室温で夜通し (16 時間) 攪拌する。結果として得られた混合物を、10% アンモニア溶液 (30.0 mL) を用いて反応停止させ、DCM を用いて2回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得る。

HPLC - MS: $(M + H)^+ = 124$ 、 $t_{Ret} = 0.114$ 分、方法 M3

50

3, 5 - ジヨード - 1, 6 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン C - 11
 【0155】
 【化66】



【0156】

1, 6 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン E - 11 (250.0 mg、2.03 mmol) およびNIS (1004.8 mg、4.47 mmol) のACN (5.0 mL) 溶液を、TFA (48 μL、0.620 mmol) を用いて処理する。この反応混合物を、光を通さない閉鎖した容器内において、室温で15時間攪拌する。粗製物質を減圧下で濃縮し、DCM (10.0 mL) に溶解させ、Na₂S₂O₃水溶液 (10.0 mL) および1NのNaOH (10.0 mL) で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の化合物を得る。

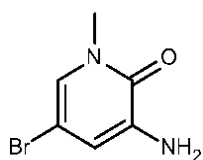
HPLC-MS: (M+H)⁺ = 375、t_{Ret} = 1.01分、方法M1

中間体C-12の調製

3 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0157】

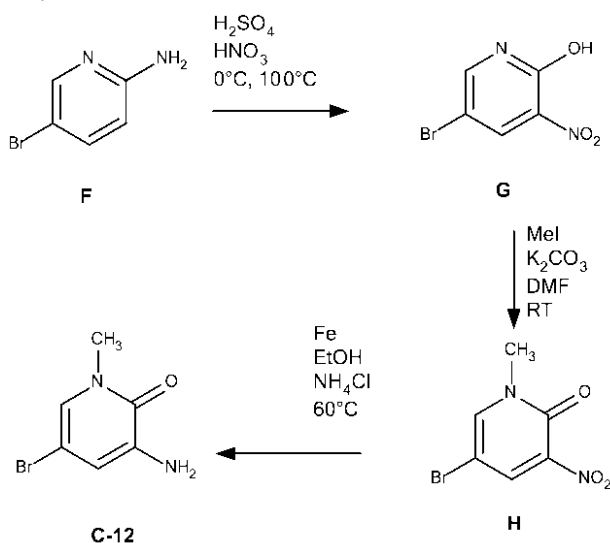
【化67】



反応スキーム:

【0158】

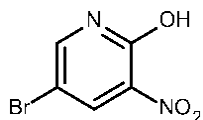
【化68】



5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - オール G

【0159】

【化 6 9】



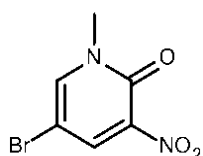
0 の濃 H_2SO_4 (150 mL、0.12 mol) および発煙濃 HNO_3 (100 mL、0.10 mol) の溶液に、5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミン F (40.0 g、0.23 mol) を1時間かけて添加する。結果として得られる混合物を、1日間100 に加熱する。次いで、この反応混合物を室温まで冷まし、砕氷上に注ぐ。粗製物質を、DCMを用いて抽出し(5回×200 mL)、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して所望の化合物を固体として得る。

10

5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ニトロ - 1H - ピリジン - 2 - オン H

【0160】

【化 7 0】



【0161】

20

磁気攪拌器を装備した1 Lの丸底フラスコを窒素でパージし、次いで5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - オール G (20.0 g、0.09 mol)、DMF (200 mL)、および K_2CO_3 (25.2 g、0.18 mol) を装入する。懸濁液を室温で15分間攪拌し、MeI (14.3 g、0.10 mol) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcを用いて抽出する(3回×200.0 mL)。合わせた抽出物を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

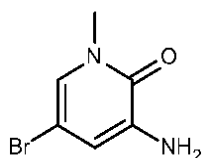
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 233 / 235$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.828$ 分、方法 M 7

3 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン C - 12

【0162】

30

【化 7 1】



鉄粉 (21.6 g、0.39 mol) を、60 で、EtOH (120.0 mL) および NH_4Cl 飽和水溶液 (60.0 mL) 中の5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ニトロ - 1H - ピリジン - 2 - オン H (18.0 g、0.08 mol) の懸濁液に添加する。反応を60 で2時間攪拌する。その後、反応混合物を濾過し、フィルター上の残留固形分を、EtOAcを用いて洗浄する。濾液を減圧下で濃縮し、EtOAcを用いて抽出する(3回×100.0 mL)。合わせた抽出物を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

40

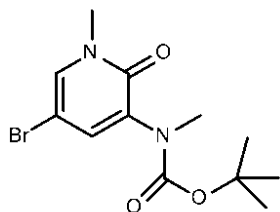
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 203 / 205$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.248$ 分、方法 M 11

中間体 C - 13 の調製

(5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

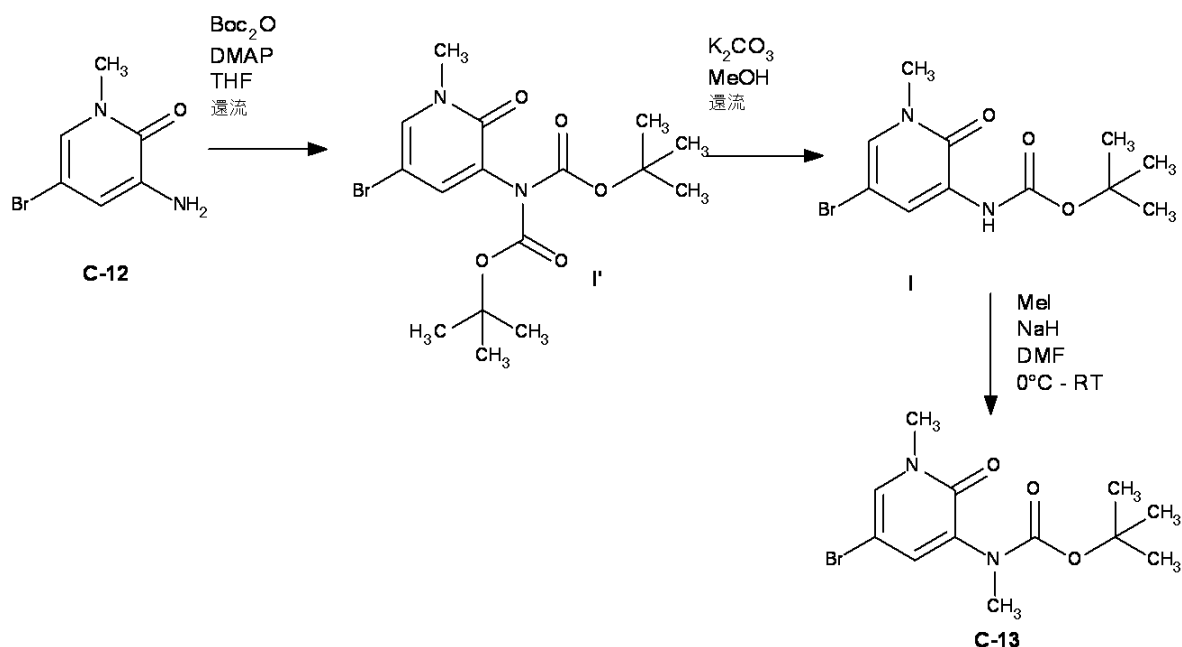
【0163】

【化 7 2】



反応スキーム：

【化 7 3】

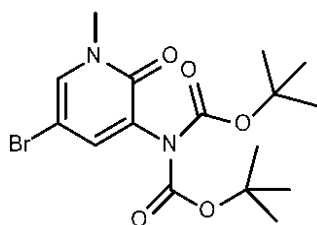


【0164】

(5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - ジカルバミン酸 tert - ブチルエステル I ' 30

【0165】

【化 7 4】



3 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン C - 12 (1000 mg、4.93 mmol) の THF (50.0 mL) 溶液に、Boc₂O (1.074 g、4.93 mmol) および DMAP (1.803 g、14.78 mmol) を添加する。結果として得られた混合物を、夜通し還流させる。粗製物質を氷水に注ぎ、EtOAc を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得る。

(5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル I

【0166】

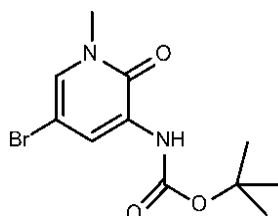
10

20

30

40

【化 7 5】



【0167】

(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-ジカルバミン酸tert-ブチルエステル I' (1000.0mg、2.48mmol)のMeOH(50.0mL)溶液に、 K_2CO_3 (1026.613mg、7.44mmol)を添加する。反応混合物を5時間還流させ、溶液を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLCによって精製して生成物を得る。

10

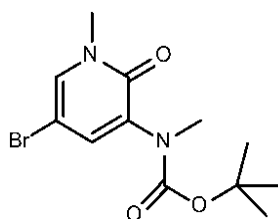
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 247/249$

(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル C-13

【0168】

【化 7 6】

20



【0169】

(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(110mg、0.36mmol)のDMF溶液に、0 で、60%のNaHを添加する。混合物を1時間攪拌した後、MeI(61.4mg、0.44mmol)を添加し、溶液を室温で3時間攪拌する。結果として得られた混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取TLCによって精製して所望の化合物を得る。

30

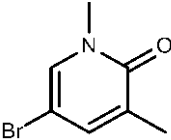
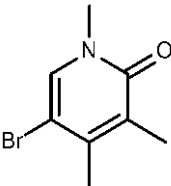
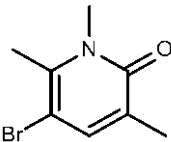
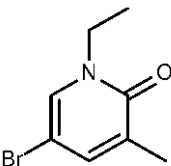
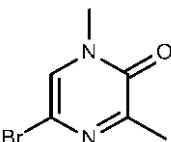
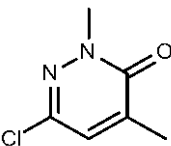
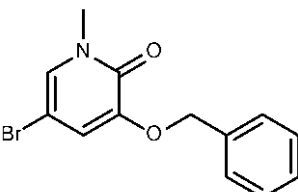
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 261/263$ 、 $t_{Ret} = 1.304$ 分、方法M7

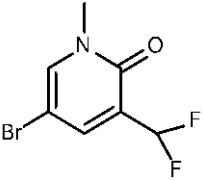
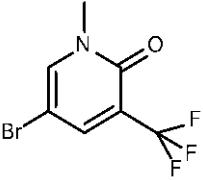
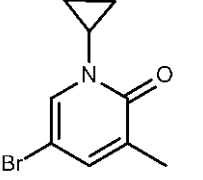
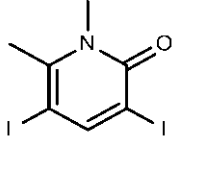
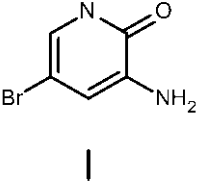
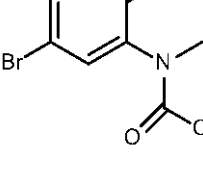
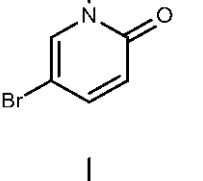
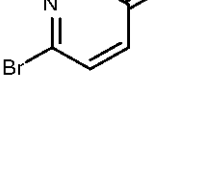
中間体C-2~C-6は、C-1の手順に従って合成する。中間体C-8およびC-9は、アルキル化工程A-Bを省略することを除き(中間体B-8およびB-9は市販されている)、C-7の手順に従って合成する。中間体C-14およびC-15は市販されている。

40

【0170】

【化 7 7】

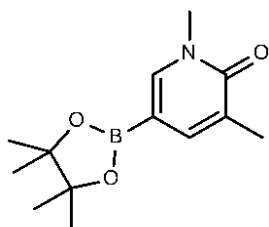
#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HP LC [分]	HPLC方法
C-1		202/204	0.650	M1
C-2		216/218	0.422	M4
C-3		216/218	0.409	M1
C-4		216/218	0.840	M1
C-5		203/205	0.203	M4
C-6		159/161	0.520	M1
C-7		294/296		

C-8		238/240	1.042	M7	
C-9		256/258	0.856	M7	10
C-10		228/230	0.880	M1	
C-11		375	1.010	M1	20
C-12		203/205	1.248	M11	
C-13		261/263	1.304	M7	30
C-14		市販			
C-15		市販			40

中間体 J - 1 の調製

1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン
【0171】

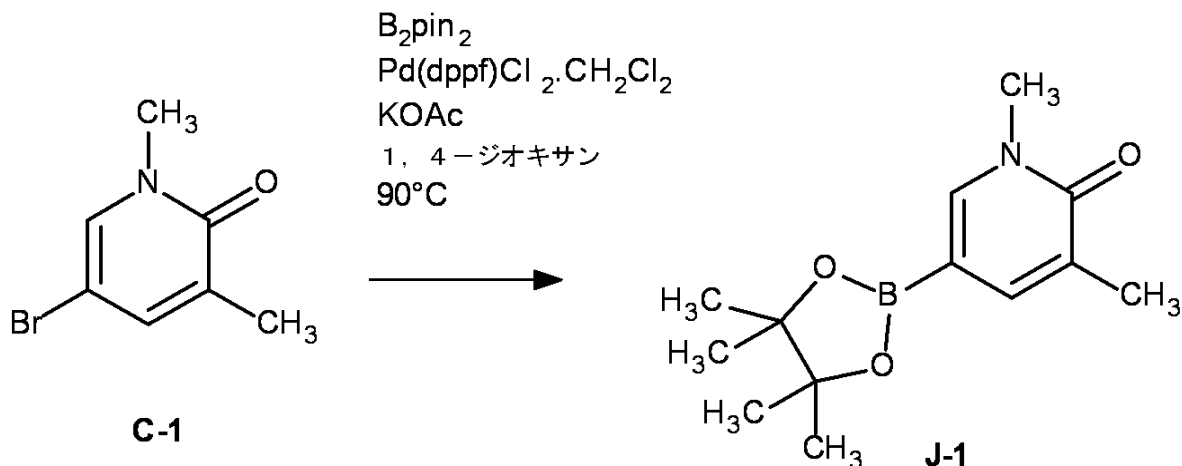
【化 7 8】



反応スキーム：

【 0 1 7 2】

【化 7 9】

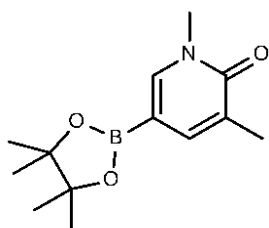


【 0 1 7 3】

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

【 0 1 7 4】

【化 8 0】



【 0 1 7 5】

5-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン C-1 (10.0 g、48.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(16.0 g、63.0 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン(dichloromethane)錯体(2.00 g、2.376 mmol)、および酢酸カリウム(9.423 g、96.016 mmol)をフラスコに導入する。1,4-ジオキサン(100.0 mL)を添加し、フラスコをアルゴンで置換する。反応を3時間、90 に加熱する。第2の部分のビス(ピナコラト)ジボロン(1.200 g、4.726 mmol)を添加し、溶液をさらに30分間攪拌する。その後、反応混合物を室温に冷まし、セライトのプラグを通して濾過し、ジオキサンを用いて洗浄する(2回×100.0 mL)。濾液を減圧下で濃縮する。その後、残留物をDCM(200.0 mL)中に溶解させ、水を用いて洗浄する(1回×100.0 mL)。水層をDCMで抽出

10

20

30

40

50

する（１回×１００．０ｍＬ）。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィーＣｏｍｂｉｆｌａｓｈで精製する（カラムＲｅｄｉｓｅｐ Ｒｆ、３３０ｇ；勾配：１６のカラム容量にわたって、シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝１００％／０％から０％／１００％；流量＝２００ｍＬ／分；検出波長：２５４ｎｍ）。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。残った触媒を濾過して取り出し、酢酸エチルを用いて洗浄する。濾液を減圧下で濃縮して所望の生成物を油として得る。この生成物は、静置させると結晶化する。

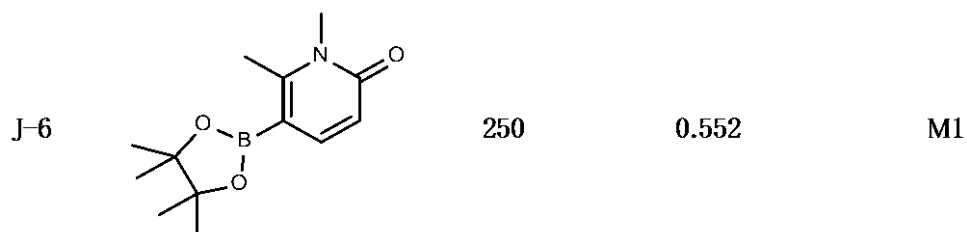
HPLC-MS：（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ＝２５０、 t_{Ret} ＝０．９６分、方法Ｍ１

中間体Ｊ－２～Ｊ－６は、Ｊ－１の手順に従って合成する。

【０１７６】

【化８１】

#	構造	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
J-1		250	0.960	M1
J-2		264	0.638	M4
J-3		264	0.628	M1
J-4		236	0.194	M1
J-5		250	0.528	M1



タイプ (I) の化合物を調製するための一般的方法

10

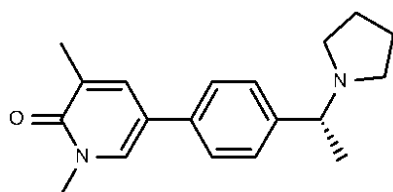
方法 1 :

化合物 I - 1 の調製

1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - ((R) - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 1 7 7 】

【 化 8 2 】



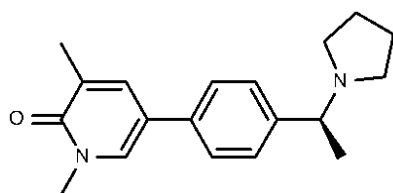
20

および化合物 I - 2 の調製

1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - ((S) - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 1 7 8 】

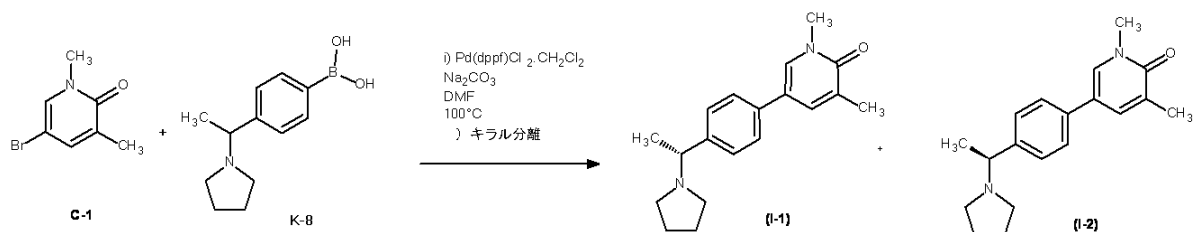
【 化 8 3 】



30

反応スキーム :

【 化 8 4 】



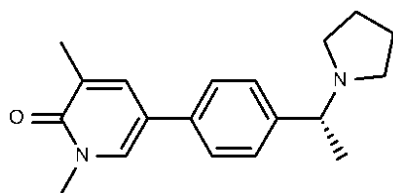
40

【 0 1 7 9 】

1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - ((R) - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1)

【 0 1 8 0 】

【化 8 5】

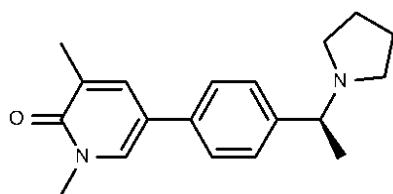


および 1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - ((S) - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル)
- フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 2)

10

【 0 1 8 1 】

【化 8 6】



バイアル中において、5 - ブロモ - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C
- 1 (138.3 mg、0.685 mmol)、[4 - (1 - ピロリジン - 1 - イルエチ
ル) フェニル] ボロン酸 K - 8 (150.0 mg、0.685 mmol)、および 1,
1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロ
メタン錯体 (57.6 mg、0.068 mmol) を秤量する。N, N - ジメチルホルム
アミド (0.8 mL) および 2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (0.856 mL、1.71
1 mmol) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を 1 時
間、100 に加熱する。反応混合物に、1 滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性 (
アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム : X - Bridge C - 18 3
0 x 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。キラル
分離を行う (JASCO SFC、カラム : Chiralpak AD 200 x 10 m
m ; 5 μm、移動相 (mobile phase) : MeOH / CO₂ = 40 / 60)
。複数の画分を含有する生成物をプールし、留去した後、アセトニトリル / 水 (1 : 1)
中に再溶解させ、凍結乾燥する。

20

30

【 0 1 8 2 】

(注記 : エナンチオマー的に純粋な生成物 I - 1 および I - 2 の絶対配置は、ランダム
に割り当てられる)

【 0 1 8 3 】

1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - ((S) - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェ
ニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 1

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 297、t_{Ret} = 1.05 分、方法 M 1

40

LC Chiral LC AD MeOH / CO₂ F1 40 / 60 ee > 99 %

1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - ((R) - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェ
ニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 2

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 297、t_{Ret} = 1.05 分、方法 M 1

LC Chiral LC AD MeOH / CO₂ F2 40 / 60 ee > 99 %

方法 2 :

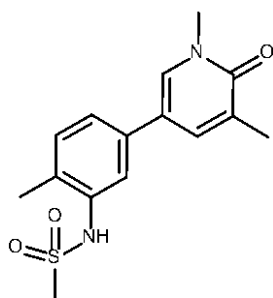
化合物 I - 23 の調製

N - [5 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル
) - 2 - メチル - フェニル] - メタンサルホンアミド

【 0 1 8 4 】

50

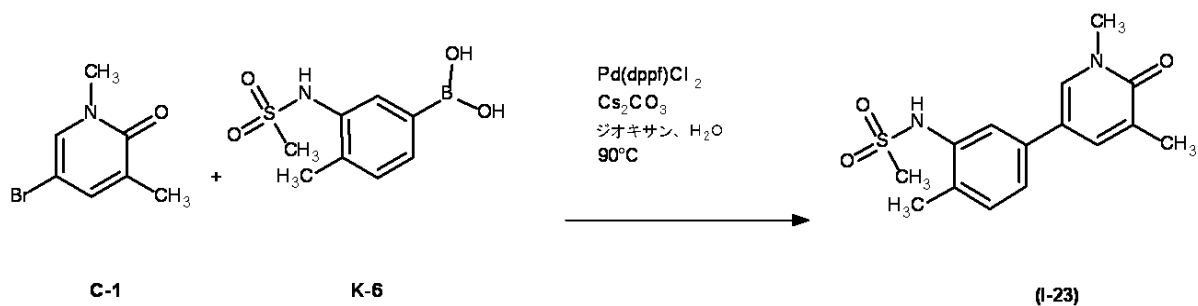
【化 8 7】



10

反応スキーム：

【化 8 8】



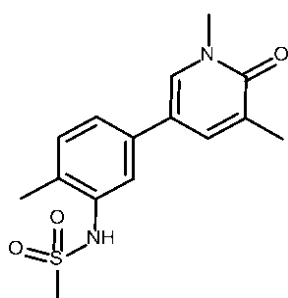
20

【 0 1 8 5】

N - [5 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (I - 2 3)

【 0 1 8 6】

【化 8 9】



30

【 0 1 8 7】

ジオキサン (4 . 0 m L) および H_2O (1 . 0 m L) 中の 5 - プロモ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C - 1 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l) の溶液に、[3 - (メタンスルホンアミド) - 4 - メチル - フェニル] ボロン酸 K - 6 (1 1 3 . 4 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l)、 Cs_2CO_3 (3 2 2 . 5 m g 、 0 . 9 9 0 m m o l)、および $Pd(dppf)Cl_2$ (8 0 . 8 m g 、 0 . 0 9 9 m m o l) を連続的に添加し、反応混合物を N_2 下 9 0 で 2 時間攪拌する。混合物を氷水に注ぎ、EtOAc を用いて抽出し、水およびブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して表題生成物を得る。

40

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 307.0$ 、 $t_{Ret} = 2.181$ 分、方法 M 1 1

方法 3：

化合物 I - 3 0 の調製

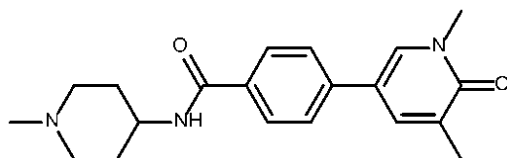
4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - N

50

- (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド

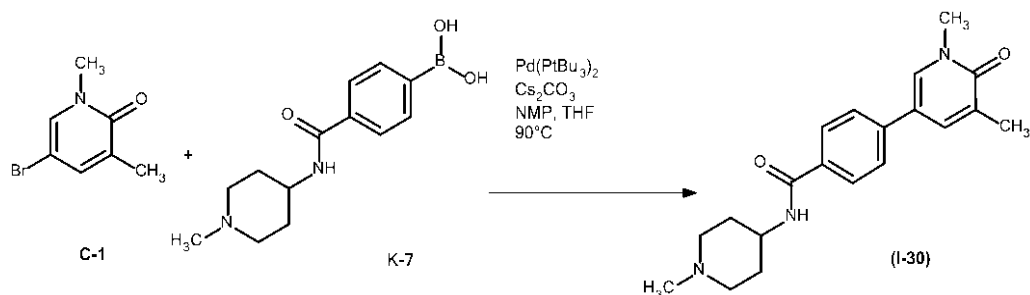
【 0 1 8 8 】

【 化 9 0 】



反応スキーム：

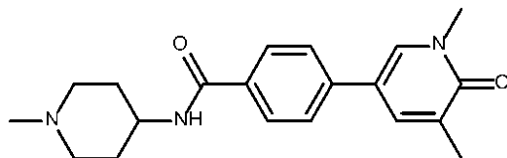
【 化 9 1 】



【 0 1 8 9 】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド (I - 3 0)

【 化 9 2 】



【 0 1 9 0 】

[4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) カルバモイル] フェニル] ボロン酸 K - 7 (1 0 4 . 8 m g 、 0 . 4 0 0 m m o l) 、 5 - プロモ - 1 , 3 - ジメチル - ピリジン - 2 - オン C - 1 (8 3 . 3 m g 、 0 . 4 0 0 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 6 0 . 6 m g 、 0 . 8 0 0 m m o l) 、 およびビス (トリ - t e r t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (4 0 . 9 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l) を、 T H F / N M P (0 . 6 m L / 0 . 3 m L) 中に懸濁させる。反応混合物をアルゴンで置換し、密封し、90 で1時間撹拌する。その後、反応混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : Y M C T r i a R T C - 1 8 2 0 × 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。生成物を、アセトニトリル / 水 (1 : 1) 中に溶解させ、凍結乾燥する。

H P L C - M S : (M + H) + = 3 4 0 、 t_{Ret} = 0 . 8 1 分、方法 M 1

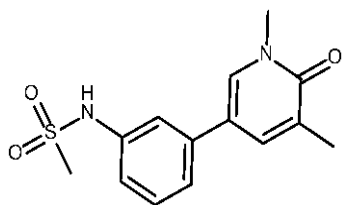
【 0 1 9 1 】

方法 4 :

化合物 I - 3 1 の調製

N - [3 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - メタンサルホンアミド

【化 9 3】

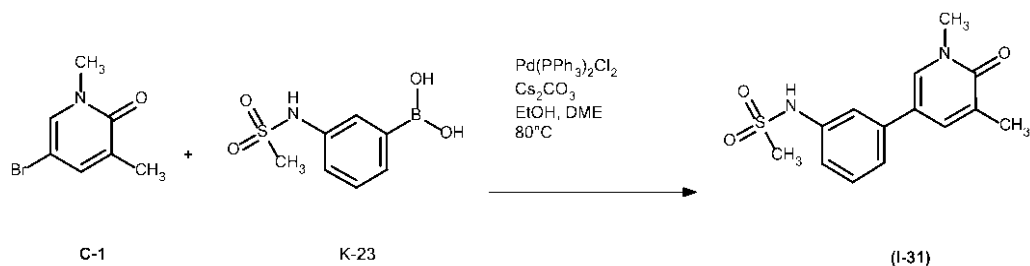


【 0 1 9 2】

反応スキーム：

10

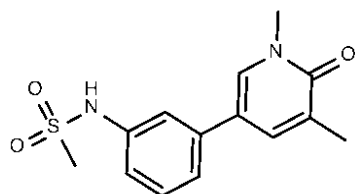
【化 9 4】



N - [3 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド (I - 3 1) 20

【 0 1 9 3】

【化 9 5】



30

5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメチル - ピリジン - 2 - オン C - 1 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l) 、 [3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] ボロン酸 K - 2 3 (1 2 7 . 7 m g 、 0 . 5 9 4 m m o l) 、 ピス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド (1 7 . 4 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) 、 および Cs_2CO_3 の 2 M 溶液 (0 . 4 9 5 m L 、 0 . 9 9 0 m m o l) を、DME / MeOH (2 . 0 m L / 0 . 5 m L) 中に溶解させ、アルゴンで置換し、80 で 1 8 時間攪拌する。溶媒を除去し、残留物を DMSO 中に溶解させ、濾過し、RP HPLC で精製する (Waters Sunfire 19 x 50 mm 、 HCOOH) 。

HPLC - MS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 293$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.68$ 分、方法 M 1

方法 5：

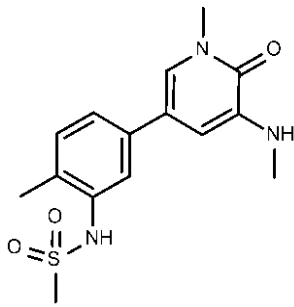
40

化合物 I - 3 2 の調製

N - [2 - メチル - 5 - (1 - メチル - 5 - メチルアミノ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド

【 0 1 9 4】

【化 9 6】

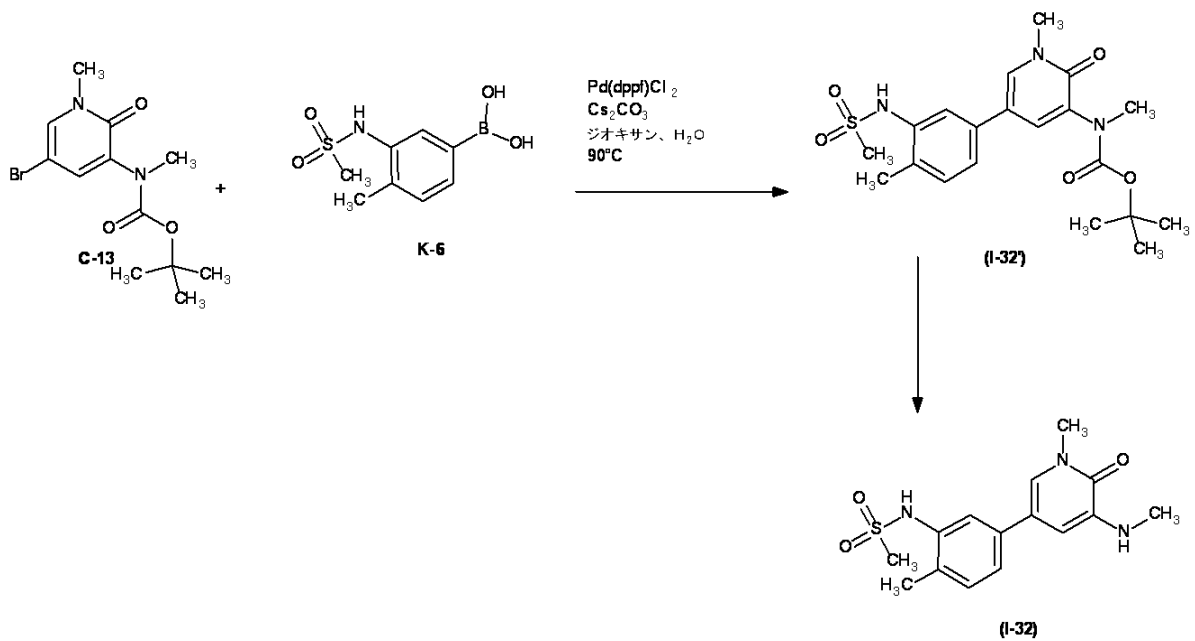


10

反応スキーム：

【 0 1 9 5】

【化 9 7】



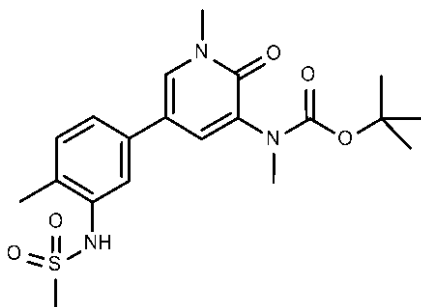
20

30

【 0 1 9 6】

[5 - (3 - メタンスルホニルアミノ - 4 - メチル - フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - メチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (I - 3 2 ')

【化 9 8】



40

【 0 1 9 7】

ジオキサン (4 . 0 mL) および H_2O (1 . 0 mL) 中の *tert* - ブチル *N* - (5 - プロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ピリジル) - *N* - メチル - カルバメート (7 8

50

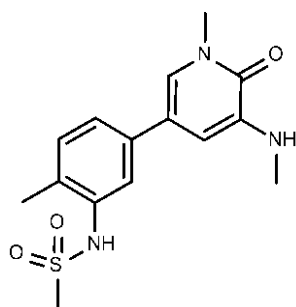
、0 mg、0.246 mmol)の溶液に、[3-(メタンスルホンアミド)-4-メチル-フェニル]ボロン酸(56.3 mg、0.246 mmol)、炭酸セシウム(160.2 mg、0.492 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40.2 mg、0.049 mmol)を連続的に添加する。反応混合物をN₂下90℃で2時間撹拌する。混合物を氷水に注ぎ、EtOAcを用いて抽出し、水およびブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製して表題生成物を得る。

¹H NMRによって確認された構造

N-[2-メチル-5-(1-メチル-5-メチルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-メタンスルホンアミド (I-32)

【0198】

【化99】



20

tert-ブチル N-[5-[3-(メタンスルホンアミド)-4-メチル-フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-N-メチル-カルバメート I-32' (210.0 mg、0.498 mmol)を、HClの4Nのジオキサン溶液(20.323 mL、81.292 mmol)中で、還流させながら6時間撹拌する。沈殿物を濾過によって収集し、ジオキサンを用いて洗浄して表題生成物を得る。

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 322.0、t_{Ret} = 2.546分、方法M10

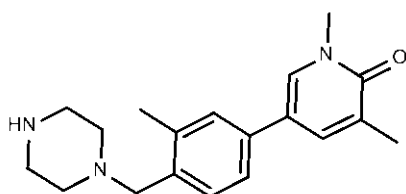
【0199】

方法6:

化合物I-33の調製

1,3-ジメチル-5-(3-メチル-4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

【化100】

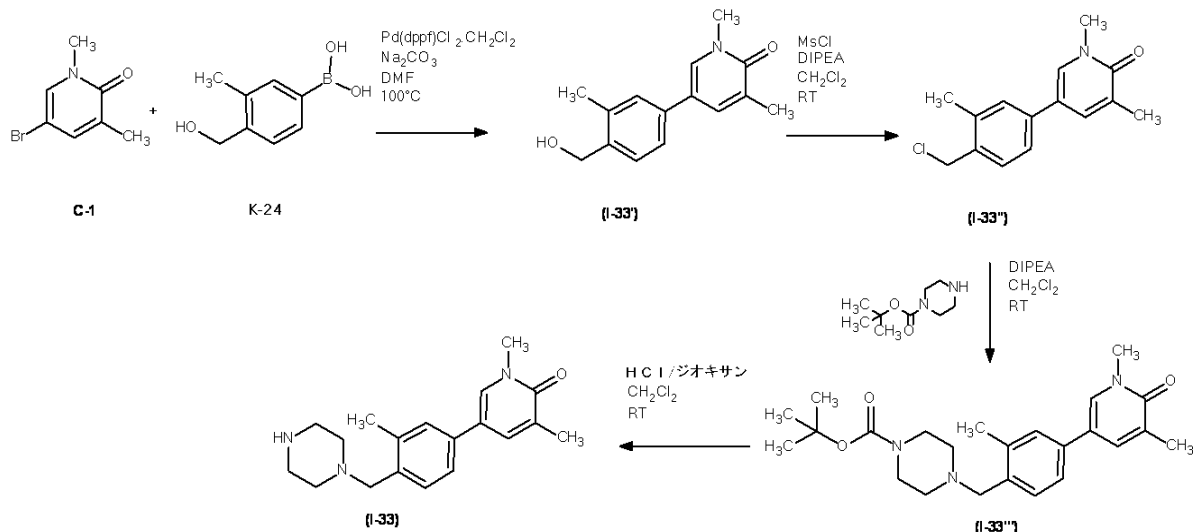


40

反応スキーム:

【0200】

【化 1 0 1】



10

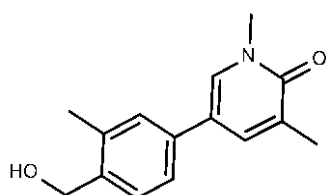
【 0 2 0 1】

5 - (4 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 3 3 ')

【 0 2 0 2】

20

【化 1 0 2】



バイアル中において、5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C - 1 (1 . 0 0 g 、 5 . 7 8 m m o l) 、 [4 - (1 - ピロリジン - 1 - イルエチル) フェニル] ボロン酸 K - 2 4 (1 . 1 7 g 、 5 . 7 8 m m o l) 、 および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (4 7 2 . 3 m g 、 0 . 5 7 8 m m o l) を秤量する。N , N - ジメチルホルムアミド (5 . 0 m L) および 2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (7 . 2 3 m L 、 1 4 . 5 m m o l) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を、1 0 0 で 1 時間加熱する。反応混合物を水で希釈し、DCMを用いて抽出する (3 回 × 3 0 . 0 m L) 。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー Combiflash で精製する (カラム Redisepp Rf 、 4 0 g ; 勾配 : 4 1 のカラム容量にわたって、シクロヘキサン / EtOAc = 1 0 0 % / 0 % から 0 % / 1 0 0 % ; 流量 = 4 0 m L / 分 ; 検出波長 : 2 5 4 n m) 。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

30

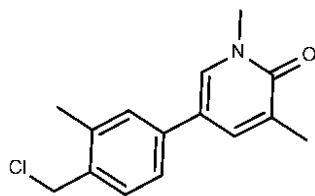
40

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 2 4 4 、 t_{Ret} = 0 . 9 9 分、方法 M 1

5 - (4 - クロロメチル - 3 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 3 3 ' ')

【 0 2 0 3】

【化 103】



【0204】

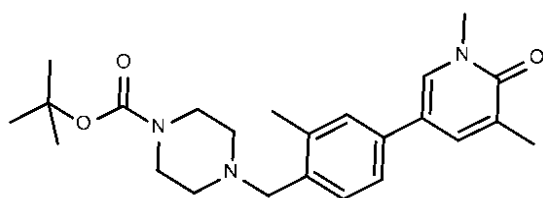
乾燥ジクロロメタン (1.0 mL) および DIPEA (0.215 mL、1.233 mmol) 中の 5-(4-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-33' (100.0 mg、0.411 mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.048 mL、0.617 mmol) を滴加する。この混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応を水で停止し、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 244$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.98$ 分、方法 M1

4-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (I-33') (I-33')

【0205】

【化 104】



【0206】

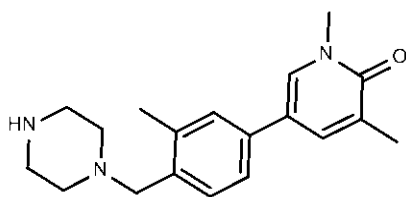
DIPEA (0.200 mL、1.146 mmol) および乾燥ジクロロメタン (1.0 mL) 中の 5-(4-クロロメチル-3-メチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-33'' (105.0 mg、0.401 mmol) の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (213.4、1.146 mmol) を添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 412.2$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.75$ 分、方法 M1

1,3-ジメチル-5-(3-メチル-4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-1H-ピリジン-2-オン (I-33)

【0207】

【化 105】



4-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

I - 33' (150.0 mg、0.364 mmol) を、DCM (3.0 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4 N の HCl (2.0 mL) を、室温で添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。1 N の NaOH を、反応混合物が塩基性になるまで、ゆっくりと添加する。この混合物を、DCM を用いて抽出する (3 回 × 10.0 mL)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を DMSO (1.0 mL) 中に溶解させ、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム: X-Bridge C-18 30 × 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を減圧下で濃縮した後、残留物をアセトニトリル: 水 (1:1) 中に溶解させ、凍結乾燥する。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 312$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.06$ 分、方法 M1

10

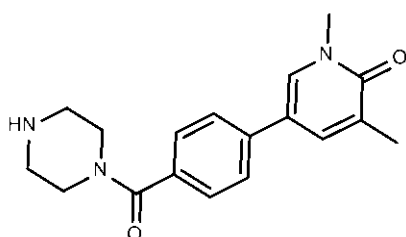
方法 7:

化合物 I-37 の調製

1,3-ジメチル-5-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

【0208】

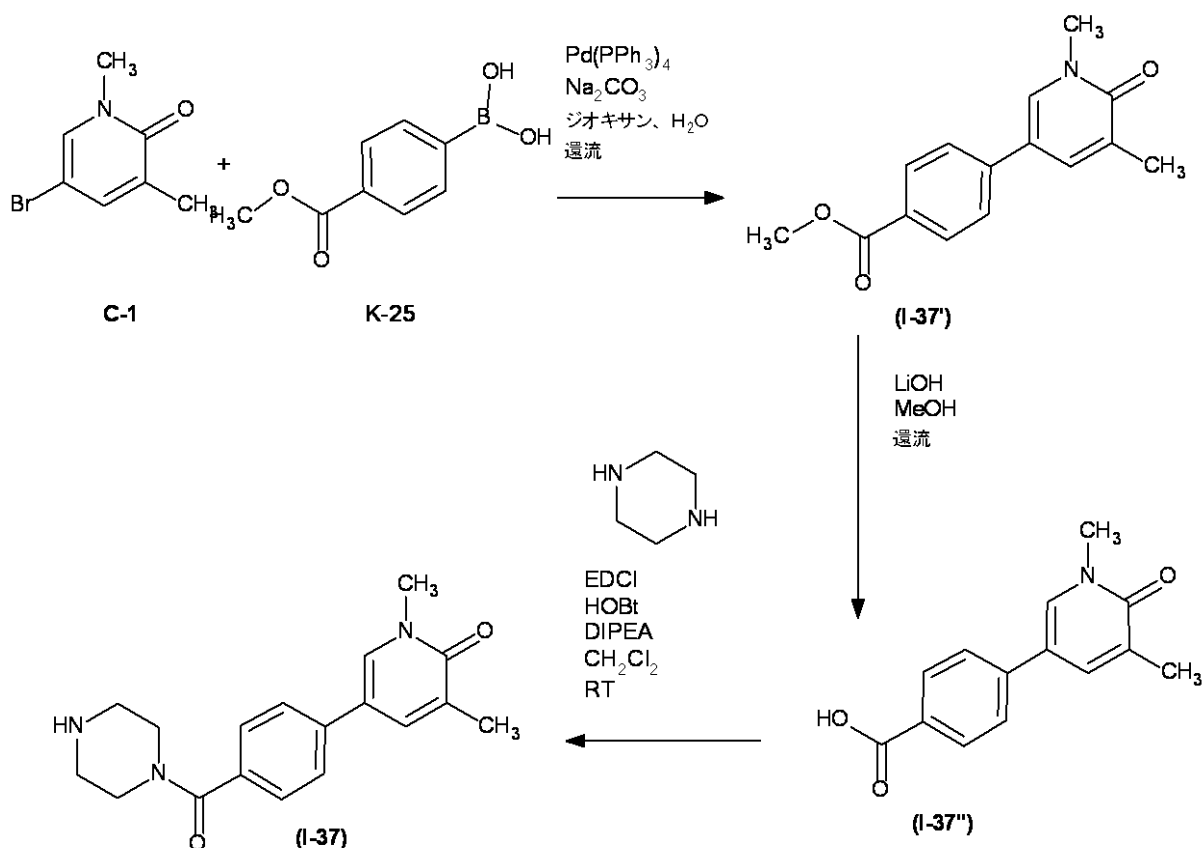
【化106】



20

反応スキーム:

【化107】



30

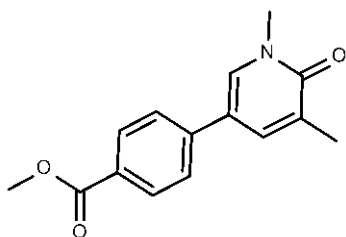
40

50

【0209】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸メチルエステル I - 37'

【化108】



10

【0210】

ジオキサン / H₂O (50 . 0 mL / 50 . 0 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン C - 1 (10 . 0 g、49 . 493 mmol) の溶液に、(4 - メトキシカルボニルフェニル) ボロン酸 K - 25 (10 . 7 g、59 . 456 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0 . 500 g、0 . 433 mmol)、および Na₂CO₃ (17 . 1 g、161 . 321 mmol) を添加する。この反応混合物を、還流させながら夜通し攪拌する。混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮する。残留物を、PE / EA (1 : 1) を用いる NP シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

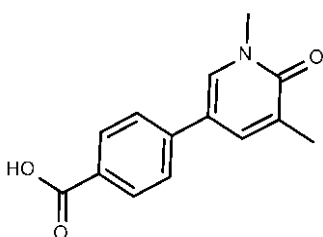
20

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 258、t_{Ret} = 0 . 745 分、方法 M6

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸 I - 37'

【0211】

【化109】



30

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸メチルエステル I - 37' (5 . 200 g、20 . 211 mmol) の MeOH (50 . 0 mL) 溶液に、LiOH (1 . 200 g、50 . 000 mmol) を添加する。この反応混合物を、還流させながら 2 時間攪拌する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (50 . 0 mL) を残留物に添加する。水性層を EA で抽出する (2 回 × 30 . 0 mL)。水性層の pH を 3 に調整し、形成された沈殿物を濾過して取り出し、45 時間乾燥させて所望の化合物を得る。

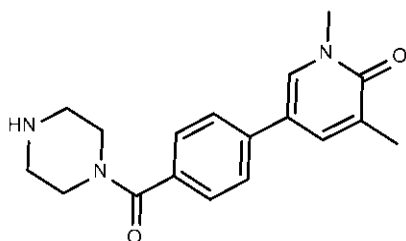
40

TLC 情報 (シリカ、溶離液 : DCM : MeOH = 20 : 1)、R_f (材料) = 0 . 7、R_f (生成物) = 0 . 0

【0212】

1 , 3 - ジメチル - 5 - [4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 37)

【化 1 1 0】



【0 2 1 3】

10

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) 安息香酸 I - 3 7 ' ' (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 8 2 2 m o l) の D C M (5 . 0 m L) 溶液に、E D C I (2 1 1 . 0 m g 、 1 . 2 2 7 m m o l) 、 H O B t (1 6 6 . 0 m g 、 1 . 2 3 m m o l) 、 D I P E A (0 . 7 1 5 m L 、 4 . 2 0 4 m m o l) を添加し、この反応混合物を、室温で 0 . 5 時間攪拌する。ピペラジン (8 5 . 0 m g 、 0 . 9 8 7 m m o l) を添加し、この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。N H ₄ C l の水溶液 (5 . 0 m L) を添加する。相を分離させ、有機層を N a H C O ₃ 水溶液 (1 0 . 0 m L) およびブライン (1 0 . 0 m L) を用いて洗浄する。この有機層を、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。その後、残留物を、D C M / M e O H (1 0 : 1) を用いる N P シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を固体として得る。

T L C 情報 (シリカ、溶離液 : D C M : M e O H = 1 0 : 1) 、 R f (材料) = 0 . 1 、 R f (生成物) = 0 . 1 5

20

【0 2 1 4】

方法 8 :

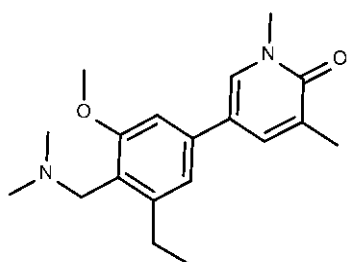
化合物 I - 4 1 の調製

5 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - エチル - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0 2 1 5】

【化 1 1 1】

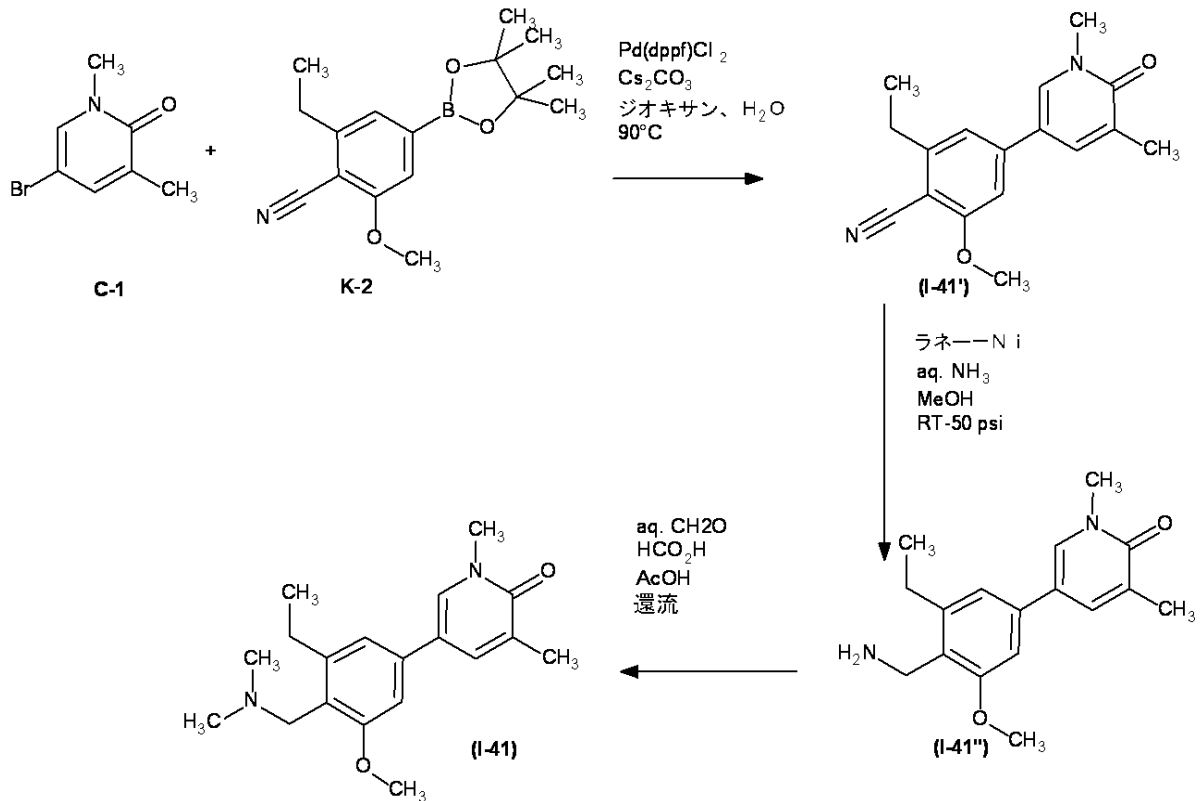
30



【0 2 1 6】

反応スキーム :

【化 1 1 2】



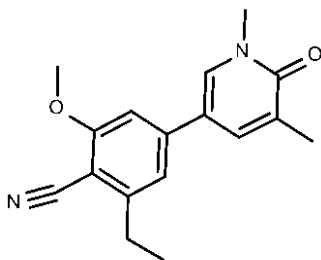
10

20

【0 2 1 7】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - エチル - 6 - メトキシ - ベンゾニトリル (I - 4 1 ')

【化 1 1 3】



30

【0 2 1 8】

ジオキサン (2 0 . 0 m L) および水 (1 . 0 m L) 中の 2 - エチル - 6 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル **K - 2** (5 7 0 . 0 m g , 1 . 9 8 5 m m o l) および 5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメチル - ピリジン - 2 - オン **C - 1** (4 4 0 . 0 m g , 2 . 1 7 8 m m o l) の溶液に、 Cs_2CO_3 (2 . 0 0 0 g , 6 . 1 5 4 m m o l)、次いで Pd(dppf)Cl_2 (1 0 0 . 0 m g , 0 . 1 3 7 m m o l) を添加する。混合物を、 90°C で 2 時間加熱する。反応を、セライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮する。残留物を EA 中に溶解させ、ブラインを用いて洗浄する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC で精製する。

40

HPLC - MS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 283$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.363$ 分、方法 M 7

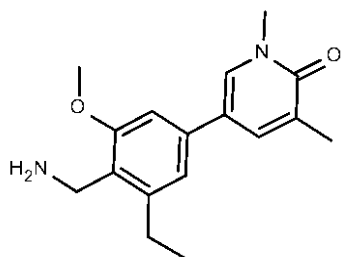
【0 2 1 9】

5 - (4 - アミノメチル - 3 - エチル - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル

50

- 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 1 ' ')

【化 1 1 4】



10

【 0 2 2 0】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキシ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - エチル - 6 - メトキシ - ベンゾニトリル I - 4 1 ' (3 5 0 . 0 m g 、 1 . 2 4 0 m m o l) の Me O H (2 0 . 0 m L) 溶液に、NH₃水溶液 (1 . 0 m L) およびラネーニッケル触媒 (3 0 0 . 0 m g) を添加する。混合物を脱気し、H₂で2回再充填し、5 0 P s i の下、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を濾過し、T H F / M e O H を用いて洗浄し、濃縮して所望の化合物を得る。この粗製物質を、精製せずに次の工程において使用する。

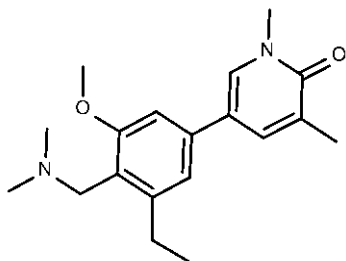
H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 8 3 、 t_{Ret} = 1 . 3 6 3 分、方法 M 7

5 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - エチル - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 1)

20

【 0 2 2 1】

【化 1 1 5】



30

A c O H (2 . 0 m L) 中の、5 - (4 - アミノメチル - 3 - エチル - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 4 1 ' ' (1 1 0 . 0 m g 、 0 . 3 8 4 m m o l) 、 C H ₂ O 水溶液 (0 . 1 0 0 m L) 、 およびギ酸 (0 . 1 0 0 m L) の混合物を、夜通し加熱して還流させる。この反応混合物を濃縮し、M e O H 中に溶解させて、分取 H P L C によって精製して、所望の化合物を得る。

¹ H N M R によって確認された構造

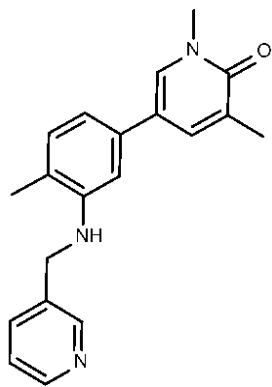
方法 9 :

化合物 I - 4 2 の調製

1 , 3 - ジメチル - 5 - { 4 - メチル - 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - フェニル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン

40

【化 1 1 6】

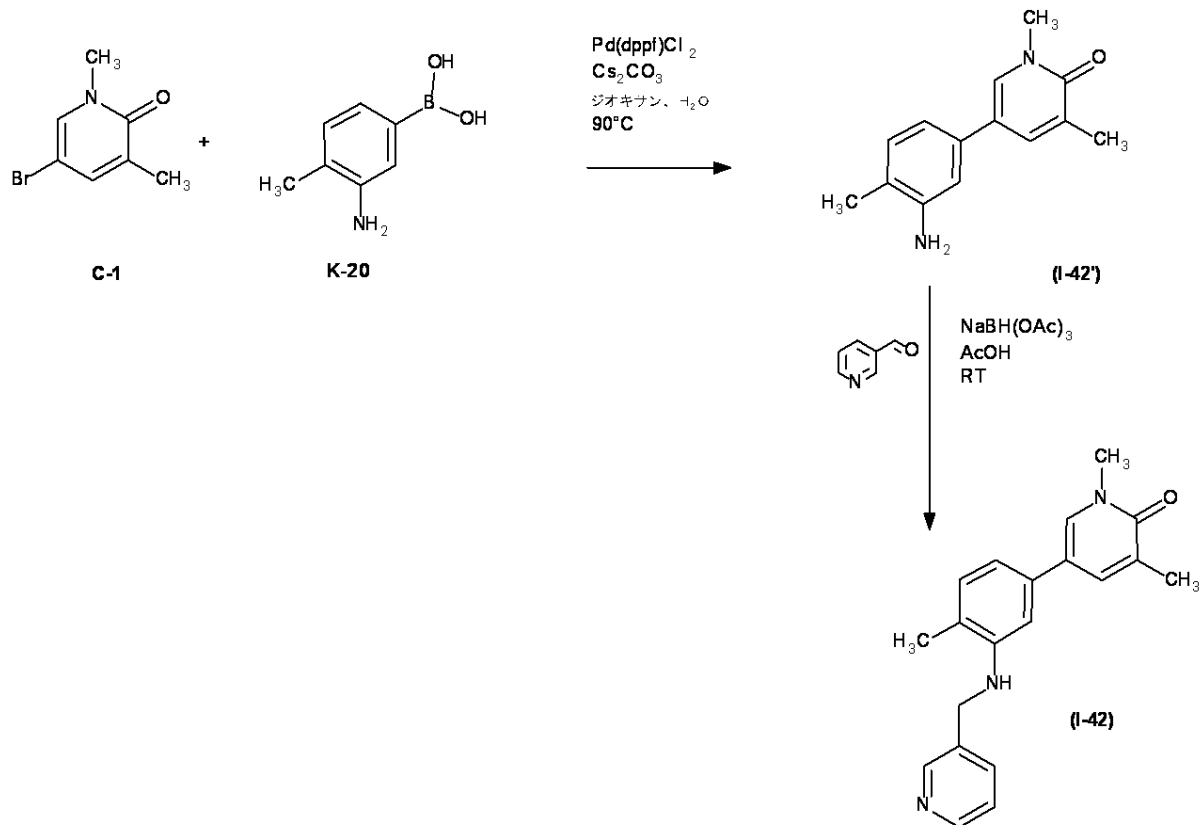


10

【 0 2 2 2】

反応スキーム：

【化 1 1 7】



20

30

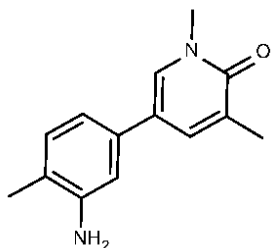
【 0 2 2 3】

5 - (3 - アミノ - 4 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 2 ')

【 0 2 2 4】

40

【化 1 1 8】



【0 2 2 5】

10

5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメチル - ピリジン - 2 - オン C - 1 (7 . 0 0 0 g 、 0 . 0 3 5 m o l) 、 (3 - アミノ - 4 - メチル - フェニル) ボロン酸 K - 2 0 (7 . 8 4 6 g 、 0 . 0 5 2 m o l) 、 Cs_2CO_3 (3 3 . 8 8 3 g 、 0 . 1 0 4 m o l) 、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (1 . 4 7 2 g 、 0 . 0 0 2 m o l) を、 N_2 下において、ジオキサン / $H_2O = 3 : 1$ (5 0 . 0 m L) 中に溶解させる。反応混合物を、90 で12時間加熱する。反応が完了した後、溶媒を除去し、混合物に水を添加する。この混合物を、DCMを用いて抽出し、有機層を、水およびブラインを用いて洗浄する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。その後、生成物をHPLCによって精製する。

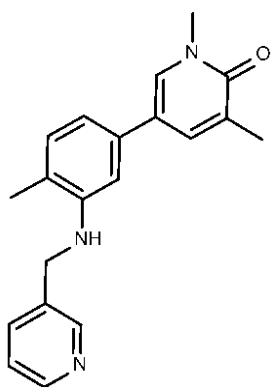
TLC情報(シリカ、溶離液: PE : EA = 1 : 2)、Rf(生成物) = 0 . 5

20

【0 2 2 6】

1 , 3 - ジメチル - 5 - { 4 - メチル - 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - フェニル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 2)

【化 1 1 9】



30

【0 2 2 7】

5 - (3 - アミノ - 4 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 4 2 ' (0 . 2 0 0 g 、 0 . 8 7 6 m m o l) およびピリジン - 3 - カルバルデヒド (0 . 1 0 3 g 、 0 . 9 6 4 m m o l) を、AcOH (2 0 . 0 m L) 中に溶解させ、この混合物を室温で12時間攪拌する。次いで、 $NaBH(OAc)_3$ (0 . 3 7 5 g 、 1 . 7 5 2 m m o l) を添加し、それを室温で5時間攪拌する。溶媒を除去し、生成物を分取HPLCによって精製する。

40

TLC情報(シリカ、溶離液: PE : EA = 1 : 1)、Rf(生成物) = 0 . 5

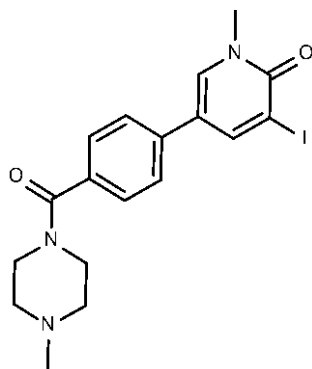
【0 2 2 8】

方法 1 0 :

化合物 I - 4 3 の調製

3 - ヨード - 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 1 2 0】

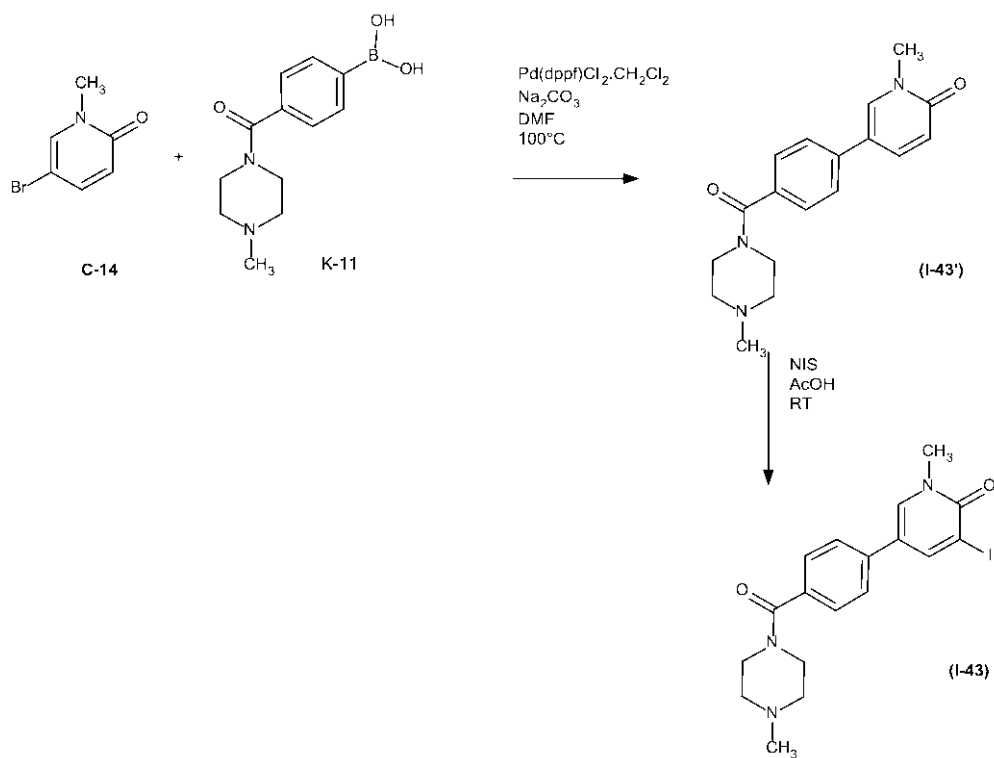


10

【 0 2 2 9】

反応スキーム：

【化 1 2 1】



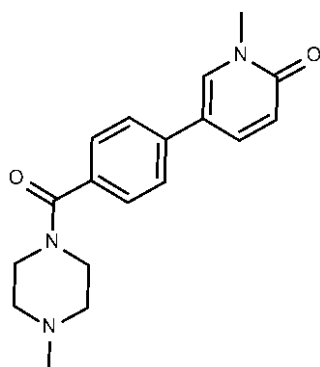
20

30

【 0 2 3 0】

1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 3 ')

【化 1 2 2】



40

50

【0231】

バイアル中において、5 - ブロモ - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン C - 14 (97 . 1 mg、0 . 517 mmol)、[4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル] ボロン酸塩酸塩 K - 11 (150 . 0 mg、0 . 517 mmol)、および 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (42 . 2 mg、0 . 052 mmol) を秤量する。N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 800 mL) および 2 N の炭酸水素ナトリウム水溶液 (0 . 646 mL、1 . 291 mmol) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を、100 で 1 時間加熱する。反応混合物に、1 滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム : X - Bridge C - 18 30 × 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。アセトニトリル : 水を用いて再度凍結乾燥する。

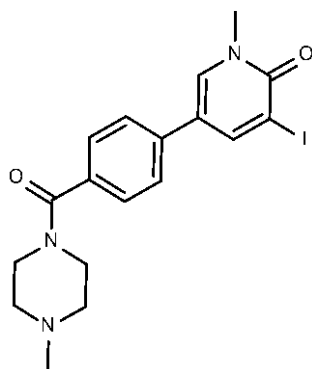
10

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 312 . 2、t_{Ret} = 0 . 25 分、方法 M2

【0232】

3 - ヨード - 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 43)

【化123】



20

【0233】

1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 43' (52 . 0 mg、0 . 167 mmol) を、99 ~ 100 % 酢酸 (1 . 0 mL) 中に溶解させ、N - ヨードスクシンイミド (56 . 4 mg、0 . 250 mmol) を室温で添加する。反応を、光から保護した閉鎖容器内で撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。粗生成物を DCM (10 . 0 mL) 中に溶解させ、Na₂HCO₃ 飽和水溶液 (10 . 0 mL) を用いて抽出する。水性層は DCM と共にある (2 回 × 10 mL)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質を DMSO (1 . 0 mL) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム : X - Bridge C - 18 30 × 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。生成物を、アセトニトリル / 水 (1 : 1) 中に溶解させ、凍結乾燥する。

30

40

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 438、t_{Ret} = 0 . 85 分、方法 M1

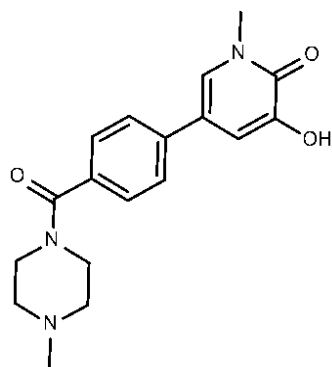
【0234】

方法 11 :

化合物 I - 45 の調製

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 1 2 4】

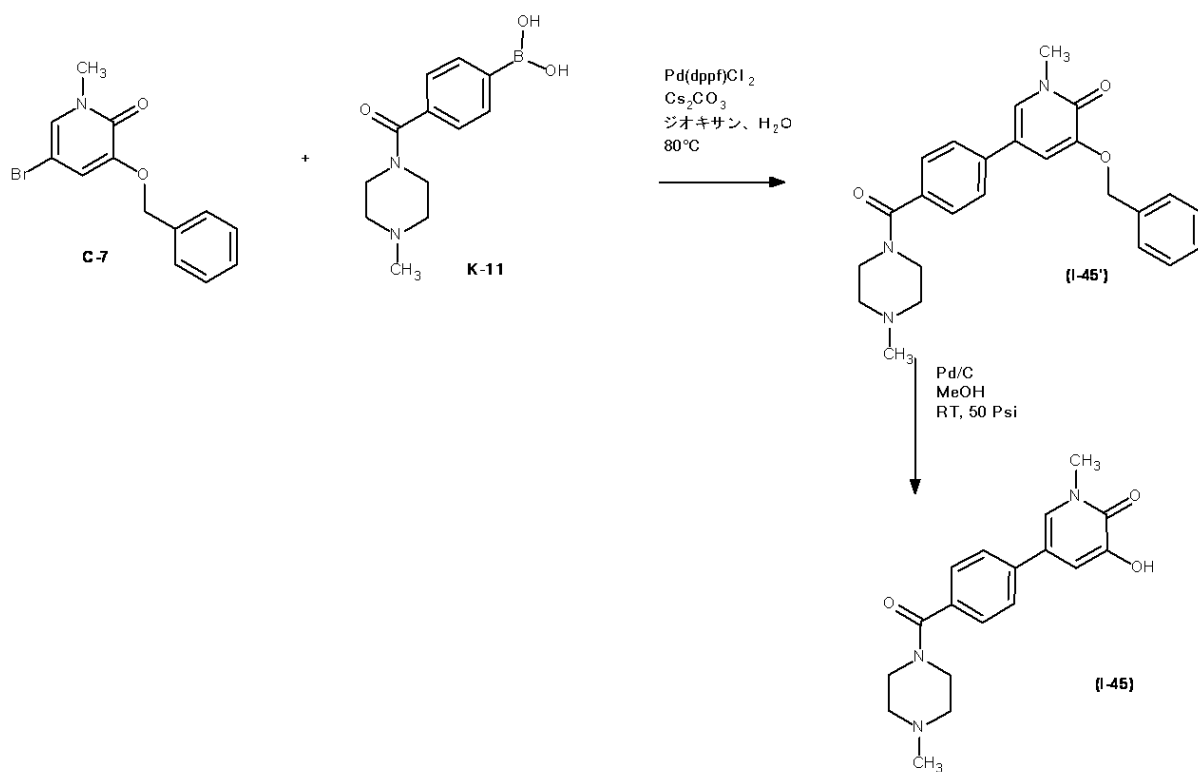


10

【 0 2 3 5】

反応スキーム：

【化 1 2 5】



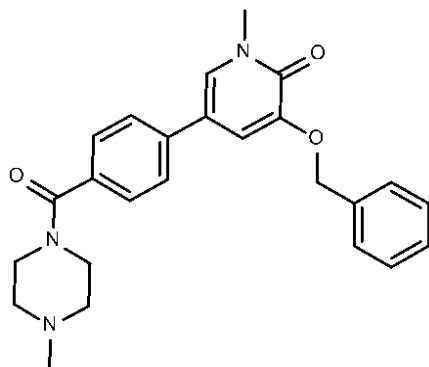
20

30

【 0 2 3 6】

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 5 ')

【化 1 2 6】



10

【 0 2 3 7】

ジオキサン (5 . 0 m L) および水 (1 . 0 m L) 中の 3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン C - 7 (1 3 5 . 0 m g 、 0 . 4 5 9 m m o l) の溶液に、[4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル] ボロン酸 K - 1 1 (1 2 0 . 0 m g 、 0 . 4 8 4 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (4 5 0 m g 、 1 . 3 8 1 m m o l) 、 $Pd(dppf)Cl_2$ (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) を添加する。この混合物を、80 で 2 時間撹拌する。混合物を、減圧下で濃縮する。残留物に水を添加し、混合物を、E A を用いて抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

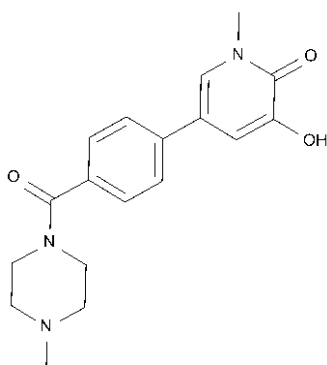
20

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 418$ 、 $t_{Ret} = 1.42$ 分、方法 M 5

【 0 2 3 8】

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 5)

【化 1 2 7】



30

【 0 2 3 9】

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 4 5 ' (1 2 0 . 0 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) の MeOH (1 0 . 0 m L) 溶液に、 Pd/C (5 0 . 0 m g) を添加し、室温および圧力 5 0 p s i の H_2 の下で、夜通し撹拌する。触媒を濾過して取り出し、濾液を減圧下で濃縮する。化合物を分取 HPLC で精製する。

40

1H NMR によって確認された構造

【 0 2 4 0】

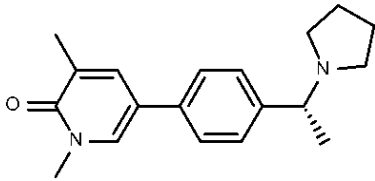
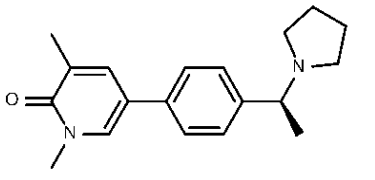
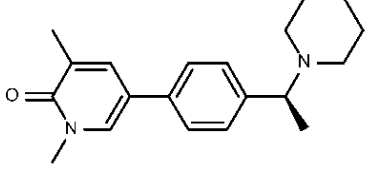
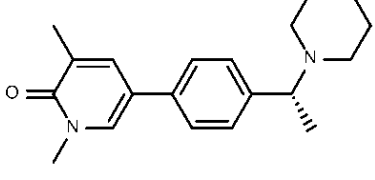
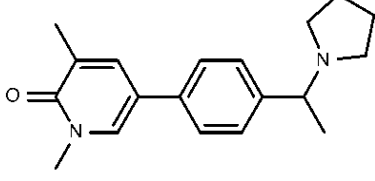
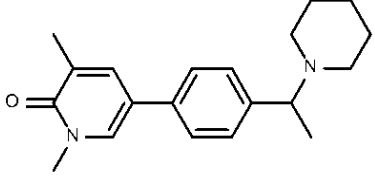
I - 1 の手順に従って、例 I - 2 ~ I - 4、および I - 5 ~ I - 2 2、および I - 2 1 3 (キラル分離を除く) を合成する。I - 2 3 の手順に従って、例 I - 2 4 ~ I - 2 9 を合成する。I - 3 3 の手順に従って (酸性 N - B o c 脱保護工程を除く)、例 I - 3 4 ~ I - 3 6 を合成する。I - 3 7 の手順に従って、例 I - 3 8 ~ I - 4 0 を合成する。I - 4 3 の手順に従って (最後の工程において、NIS を NBS で置き換えることを除き)、

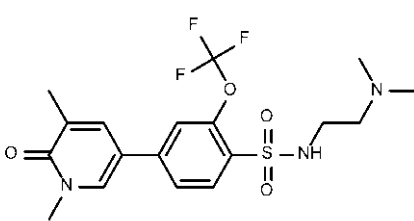
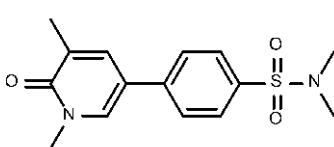
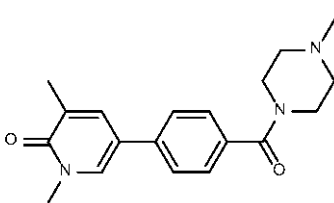
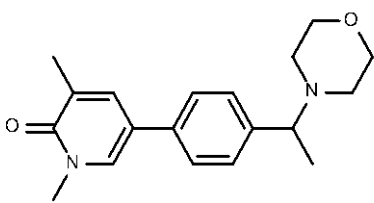
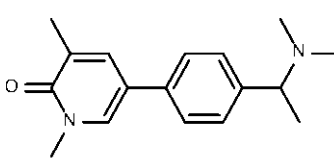
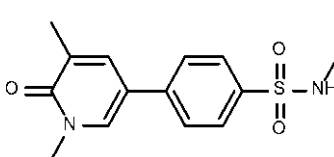
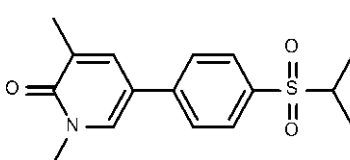
50

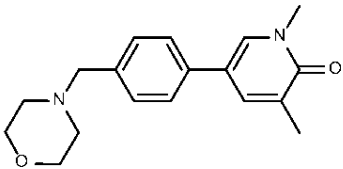
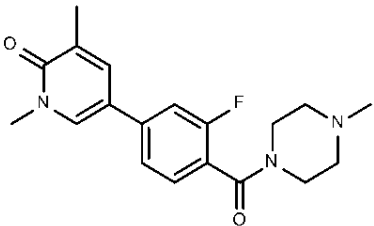
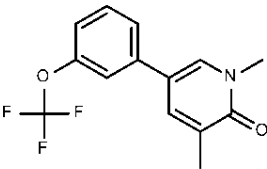
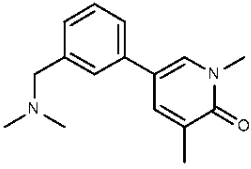
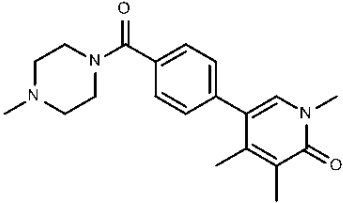
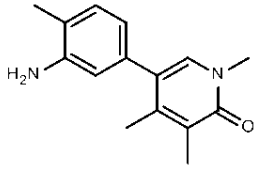
例 I - 4 4 を合成する。

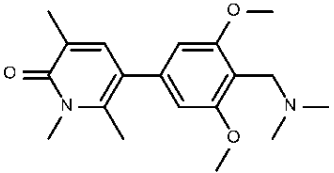
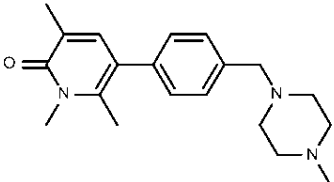
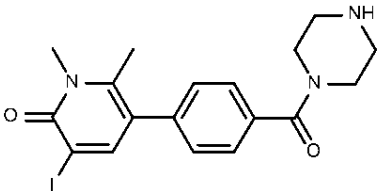
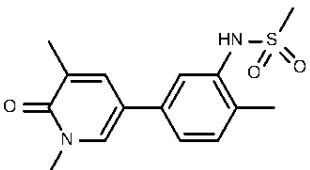
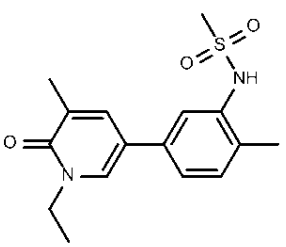
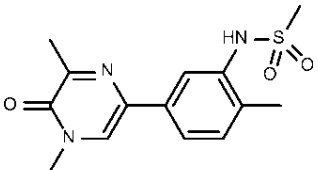
【 0 2 4 1 】

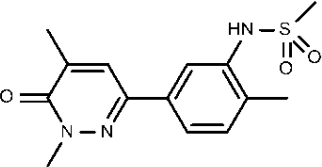
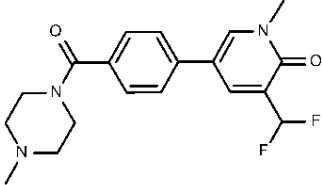
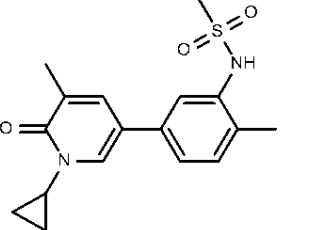
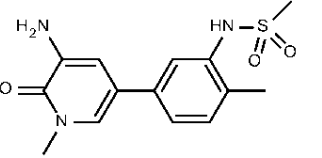
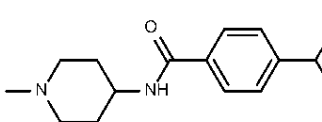
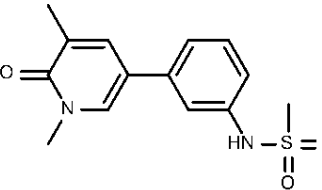
【 化 1 2 8 】

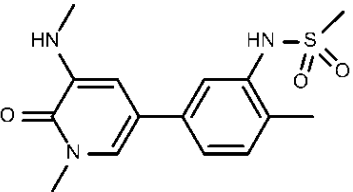
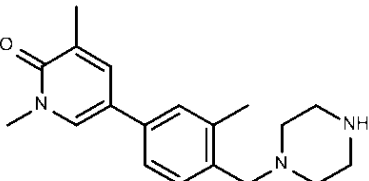
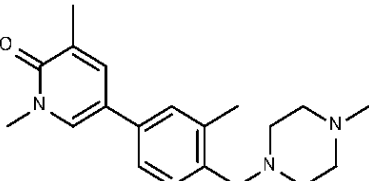
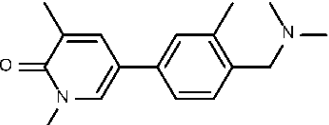
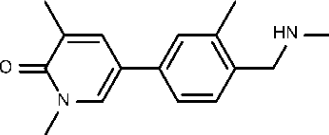
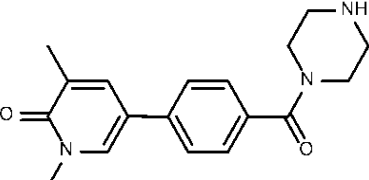
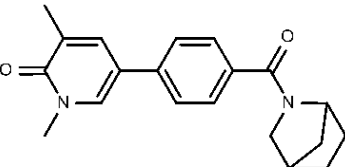
#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間		HPLC方法
			HPLC [分]		
I-1		297	1.050	M1	10
I-2		297	1.050	M1	
I-3		311	1.170	M1	20
I-4		311	1.170	M1	
I-5		297	1.150	M1	30
I-6		311	1.270	M1	40

I-7		434	1.030	M1	
I-8		307	0.910	M1	10
I-9		326	0.780	M1	
I-10		313	0.990	M1	20
I-11		271	1.020	M1	30
I-12		293	0.760	M1	
I-13		306	0.910	M1	40

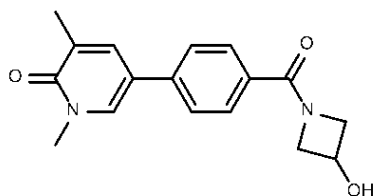
I-14		299	1.090	M1	
I-15		344	0.830	M1	10
I-16		284	1.220	M1	20
I-17		257	0.970	M1	
I-18		340	0.830	M1	30
I-19		243	0.930	M1	

I-20		331	0.920	M1	
I-21		326	0.940	M1	10
I-22		438	0.790	M1	20
I-23		307	2.181	M11	
I-24		321	NMR		30
I-25		308	2.452		40

I-26		308	3.092	M10	
I-27		362	NMR		10
I-28		333	NMR		20
I-29		308	2.299	M10	
I-30		340	0.810	M1	30
I-31		293	0.680	M1	

I-32		322	2.546	M10	
I-33		312	1.060	M1	10
I-34		326	1.190	M1	20
I-35		271	1.220	M1	
I-36		257	1.030	M1	
I-37		312	NMR TLCで観察 Rf =0.15 (MeOH/DCM 1:10)		30
I-38		323	NMR TLCで観察 Rf =0.40 (MeOH/DCM 1:20)		40

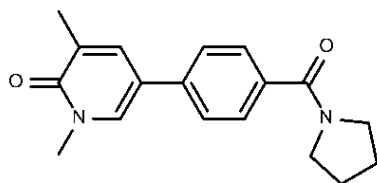
I-39



299

NMR
TLCで観察
Rf =0.40 (MeOH/DCM
1:20)

I-40

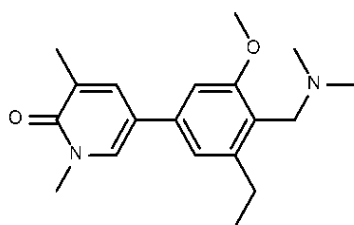


297

NMR
TLCで観察
Rf =0.30 (MeOH/DCM
1:20)

10

I-41

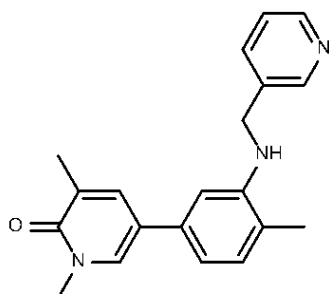


315

NMR

20

I-42

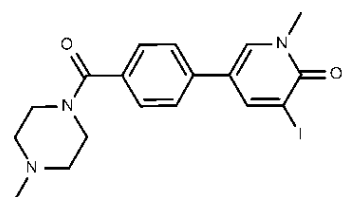


320

2.336

M10

I-43



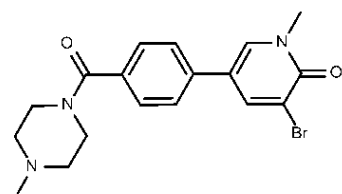
438

0.85

M1

30

I-44

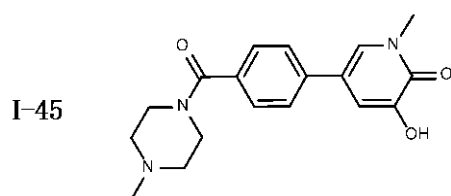


391

NMR

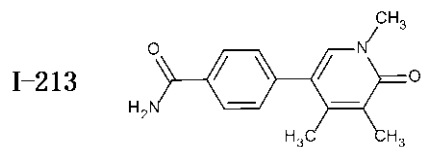
M1

40



328

NMR



257

0.62

M1

10

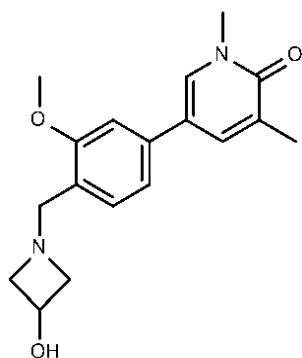
方法 1 2 :

化合物 I - 4 7 の調製

5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 - メトキシ - フェニ
ル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 7)

【 0 2 4 2 】

【 化 1 2 9 】

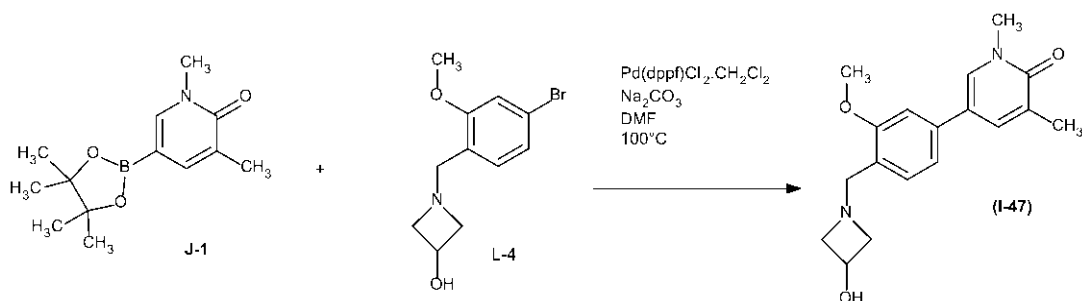


20

反応スキーム :

【 化 1 3 0 】

30

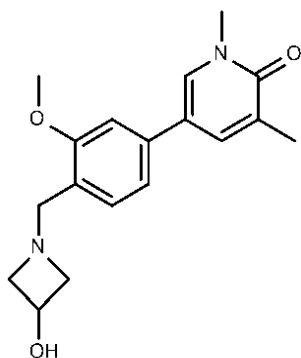


40

【 0 2 4 3 】

5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 - メトキシ - フェニ
ル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 4 7)

【化 1 3 1】



10

【0 2 4 4】

バイアル中において、1 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オール L - 4 (76.5 mg、0.281 mmol)、1,3 - ジメチル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (70.0 mg、0.281 mmol)、および 1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (22.9 mg、0.028 mmol) を秤量する。N,N - ジメチルホルムアミド (0.800 mL) および炭酸水素ナトリウム溶液 (2 N、0.351 mL、0.702 mmol) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を 1 時間、100 に加熱する。反応混合物に、1 滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム : X - Bridge C 18 30 × 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。アセトニトリル / 水 (1 : 1) を用いて再度凍結乾燥する。

20

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 315、t_{Ret} = 0.79 分、方法 M 1

【0 2 4 5】

方法 13 :

化合物 I - 137 の調製

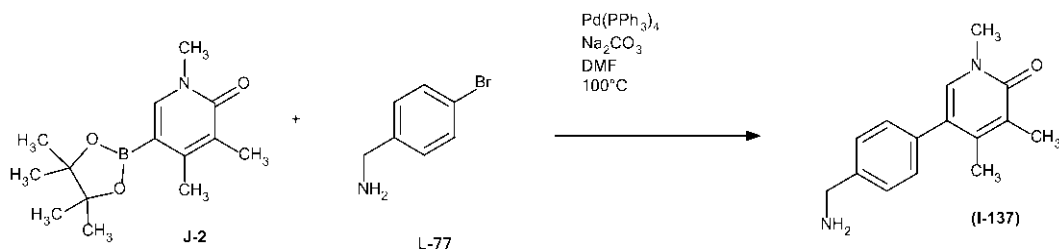
5 - (4 - アミノメチル - フェニル) - 1,3,4 - トリメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

30

【0 2 4 6】

反応スキーム :

【化 1 3 2】

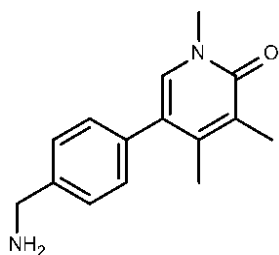


40

【0 2 4 7】

5 - (4 - アミノメチル - フェニル) - 1,3,4 - トリメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 137)

【化 1 3 3】



【0 2 4 8】

10

1, 3, 4 - トリメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 2 (75 . 0 mg、0 . 219 mmol)、(4 - ブロモフェニル) メタンアミン塩酸塩 L - 77 (58 . 5 mg、0 . 263 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (50 . 6 mg、0 . 044 mmol)、および 2 N の炭酸水素ナトリウム水溶液 (0 . 274 mL、0 . 547 mmol) を、DMF (1 . 0 mL) 中に懸濁させる。バイアルにアルゴンを 5 分間パージし、密封した後、100 で 1 時間加熱する。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、生成物を NP シリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH / NH₃ 0 ~ 5 %) で精製する。

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 243、t_{Ret} = 0 . 75 分、方法 M 1

20

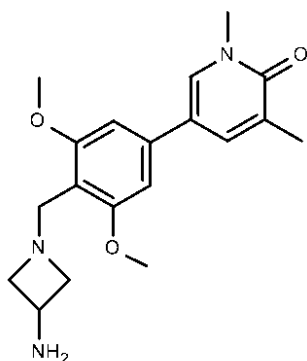
【0 2 4 9】

方法 14 :

化合物 I - 143 の調製

5 - [4 - (3 - アミノ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 1 3 4】

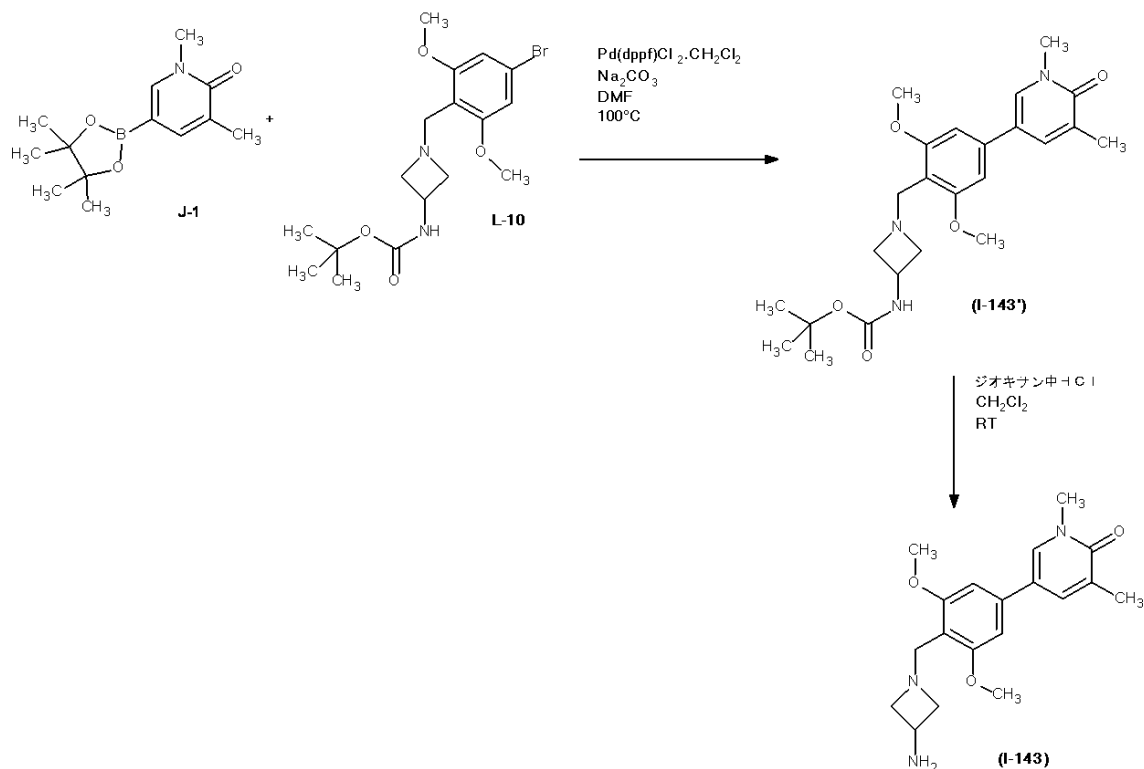


30

【0 2 5 0】

反応スキーム :

【化 1 3 5】



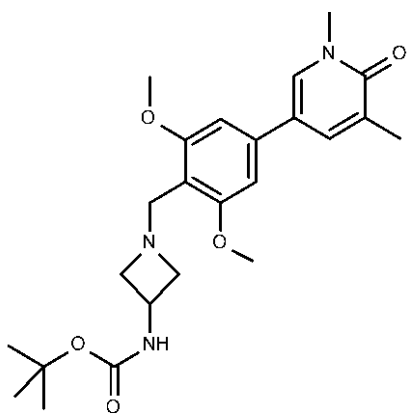
10

20

【 0 2 5 1】

{ 1 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジル] - アゼチジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (I - 1 4 3 ')

【化 1 3 6】



30

【 0 2 5 2】

[1 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジル) - アゼチジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル L - 1 0 (1 2 0 . 0 m g 、 0 . 2 9 9 m m o l) 、 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (8 1 . 9 m g 、 0 . 3 2 9 m m o l) 、 および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (5 0 . 4 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) を、DMF (1 . 5 m L) 中に溶解させる。炭酸ナトリウム水溶液 (2 M 、 0 . 2 9 9 m L 、 0 . 5 9 8 m m o l) を添加する。フラスコにアルゴンを 5 分間パージし、密封した後、80 で 1 時間加熱する。反応混合物を濾過し、RPクロマトグラフィー (塩基性 H P L C) で精製して、凍結乾燥後に生成物を得る。

40

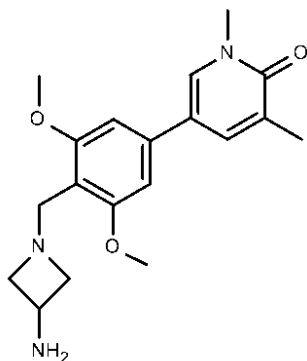
50

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 260.2$, $t_{Ret} = 0.53$ 分、方法 M1

【0253】

5 - [4 - (3 - アミノ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 143)

【化137】



10

【0254】

{ 1 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジル] - アゼチジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル I - 143' (90.0 mg, 0.203 mmol) を、乾燥 DC M (10.0 mL) 中に溶解させる。ジオキサン中 4 M の塩化水素 (0.507 mL, 2.029 mmol) を添加し、反応混合物を室温で夜通し攪拌する。次いで、混合物を減圧下で濃縮する。残留物を MeOH 中に溶解させ、SPX 2 カートリッジを用いて遊離塩基を生成する。

20

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 344$, $t_{Ret} = 0.80$ 分、方法 M1

【0255】

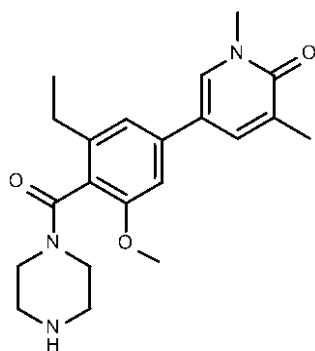
方法 15:

化合物 I - 157 の調製

5 - [3 - エチル - 5 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

30

【化138】

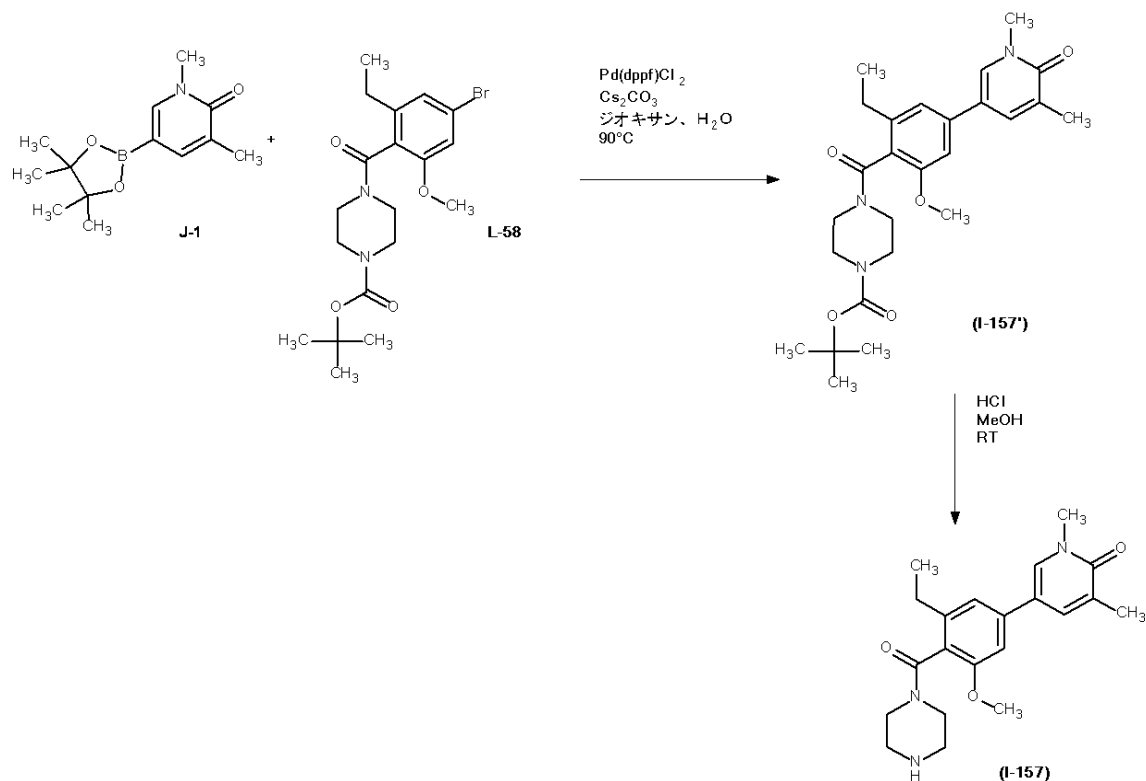


40

【0256】

反応スキーム:

【化 1 3 9】



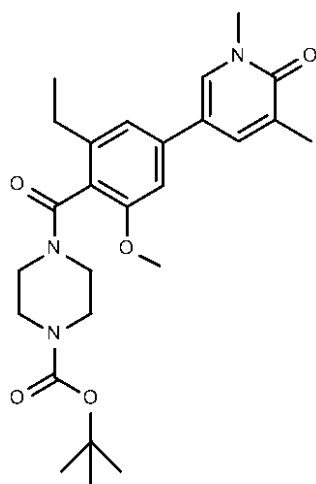
10

20

【 0 2 5 7】

4 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - エチル - 6 - メトキシ - ベンゾイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (I - 1 5 7 ')

【化 1 4 0】



30

40

【 0 2 5 8】

ジオキサン (3 . 0 m L) および水 (0 . 5 m L) 中の、tert - ブチル 4 - (4 - プロモ - 2 - エチル - 6 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート L - 5 8 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 1 m m o l) および 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (1 2 0 . 0 m g 、 0 . 4 8 2 m m o l) の溶液に、 Cs_2CO_3 (2 5 0 . 0 m g 、 0 . 7 6 9 m m o l) および Pd(dppf)Cl_2 (5 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) を添加する。混合物を 9 0 に加熱し、2 時間攪拌する。反応を、セライトのパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。混合物に水を添加し、残留物を、

50

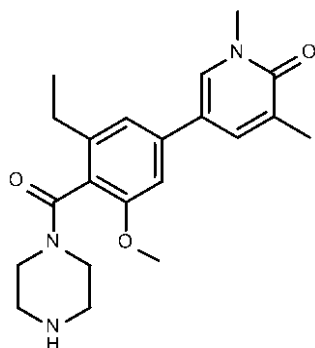
E Aを用いて抽出する。有機層を、ブラインを用いて1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCで精製する。

HPLC-MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 370$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.00$ 分、方法M8

【0259】

5 - [3 - エチル - 5 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル]
- 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 157)

【化141】



10

【0260】

MeOH中4NのHCl (4.0 mL) を、4 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - エチル - 6 - メトキシ - ベンゾイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル I - 157' (35.0 mg、0.075 mmol) に添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮する。粗製物質を、塩基性分取HPLCによって精製して、遊離塩基を得る。

20

【0261】

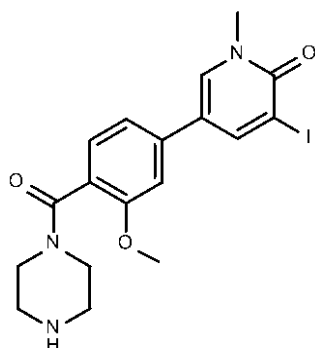
方法16:

化合物I-164の調製

3 - ヨード - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル]
- 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

30

【化142】

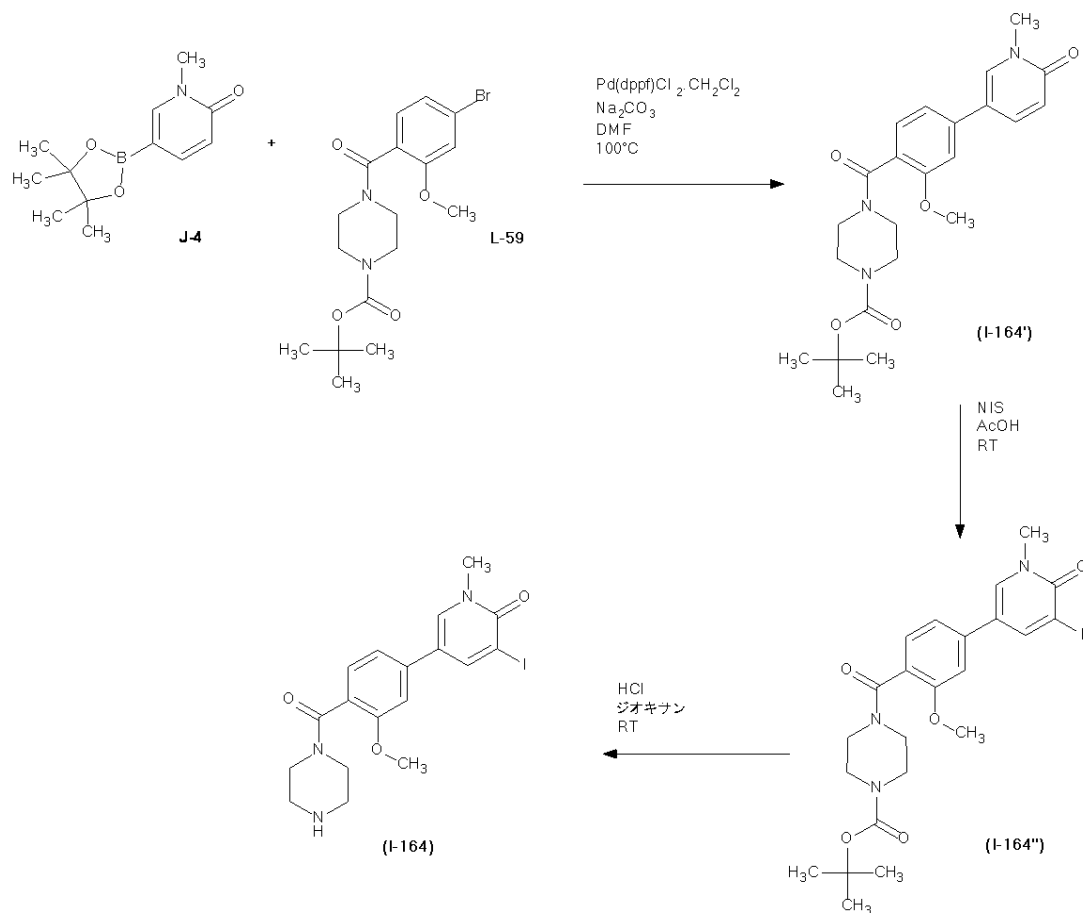


40

反応スキーム:

【0262】

【化 1 4 3】



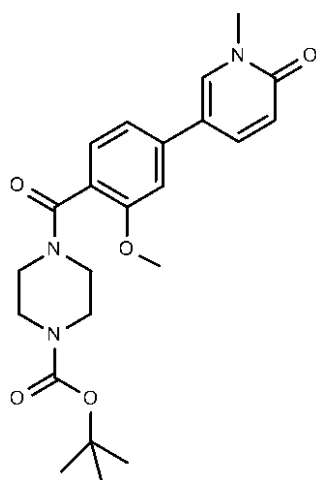
10

20

【 0 2 6 3】

4 - [2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - ベンゾイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (I - 1 6 4 ')

【化 1 4 4】



30

40

【 0 2 6 4】

バイアル中に、4 - (4 - ヨード - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル L - 5 9 (1 8 9 . 7 m g 、 0 . 4 2 5 m m o l) 、 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 4 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 2 5 m m o l) 、 および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム

50

ム (I I) ジクロロメタン錯体 (34 . 7 m g 、 0 . 043 m m o l) を導入する。N , N - ジメチルホルムアミド (800 μ L) および炭酸ナトリウム水溶液 (2 N 、 0 . 530 m L) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を、100 で1時間加熱する。反応混合物に、1滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C 18 30 \times 50 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 428、 t_{Ret} = 1 . 03 分、方法 M 1

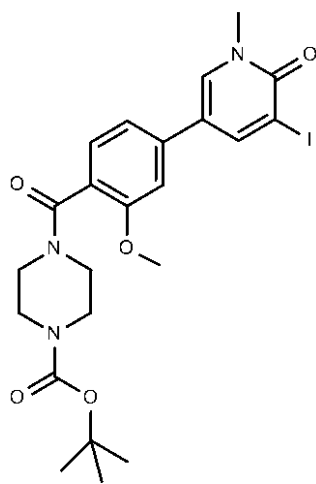
【 0265 】

4 - [4 - (5 - ヨード - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - ベンゾイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

10

エステル (I - 164 ' ')

【 化 145 】



20

【 0266 】

4 - [2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - ベンゾイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル I - 164 ' (75 . 6 m g 、 0 . 177 m m o l) を、酢酸 (1 . 0 m L) 中に溶解させ、N - ヨードスクシンイミド (59 . 7 m g 、 0 . 265 m m o l) を、室温で添加する。反応を、光から保護した閉鎖容器内において、室温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。粗生成物をDCM (10 . 0 m L) 中に溶解させ、Na₂HCO₃飽和水溶液 (10 . 0 m L) を用いて抽出する。水性層をDCMで抽出する (2 回 \times 10 . 0 m L) 。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をDMSO (1 . 0 m L) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C - 18 30 \times 50 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

30

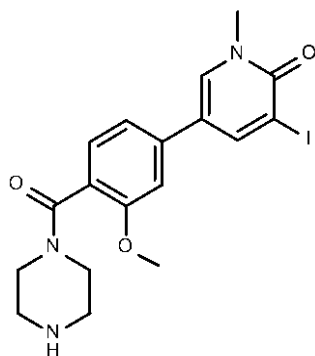
H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 554、 t_{Ret} = 0 . 61 分、方法 M 2

【 0267 】

3 - ヨード - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 164)

40

【化 1 4 6】



10

【0 2 6 8】

4 - [4 - (5 - ヨード - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - ベンゾイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル I - 1 6 4 ' ' (5 0 . 0 m g 、 0 . 0 9 0 m m o l) に、ジオキサン中 4 N の H C l (2 . 0 m L 、 8 . 0 0 0 m m o l) を室温で添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。粗製物質を、D C M と N a H C O ₃ 飽和溶液との間で分配し、D C M を用いて 3 回抽出する。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。生成物を、アセトニトリル / 水 (1 : 1) 中に溶解させ、凍結乾燥する。

20

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 4 5 4 、 t _{R e t} = 0 . 7 3 分、方法 M 1

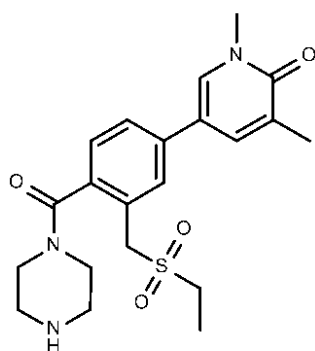
【0 2 6 9】

方法 1 7 :

化合物 I - 1 6 9 の調製

5 - [3 - エタンスルホニルメチル - 4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 1 4 7】



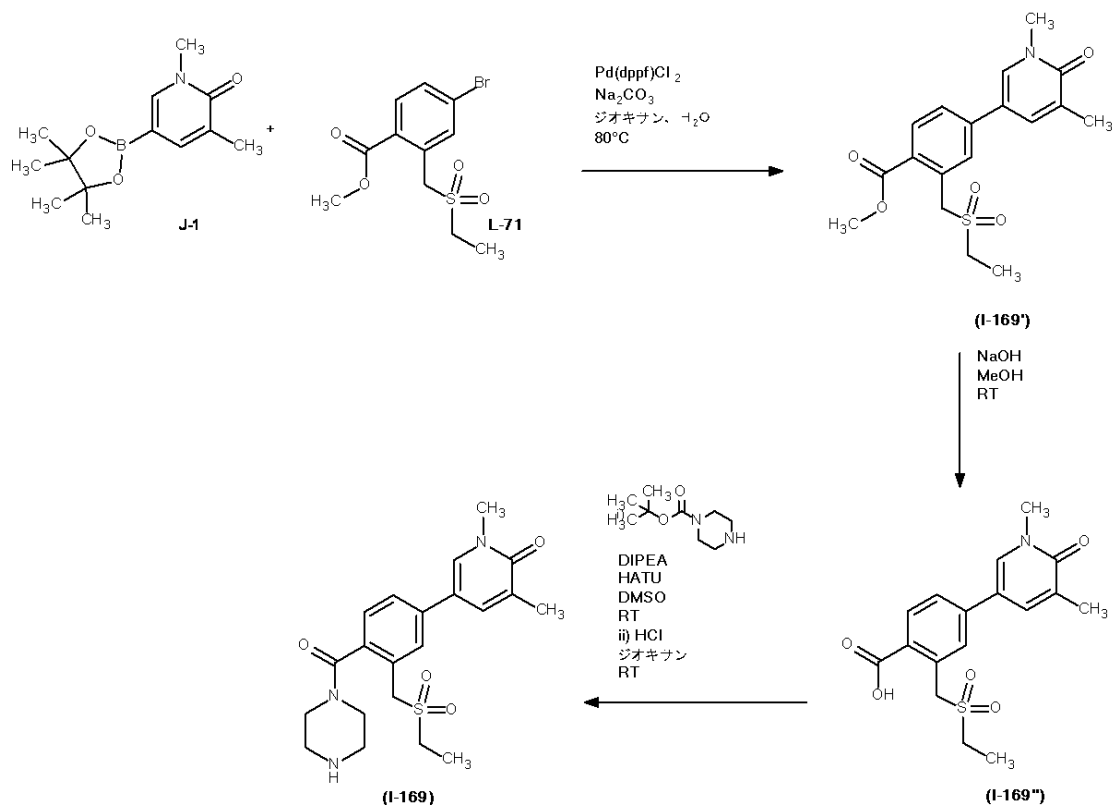
30

【0 2 7 0】

反応スキーム :

40

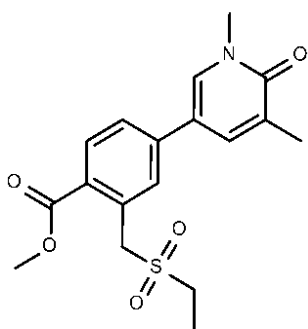
【化 1 4 8】



【 0 2 7 1 】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2
- エタンスルホニルメチル - 安息香酸メチルエステル (I - 169 ')

【化 1 4 9】



【 0 2 7 2 】

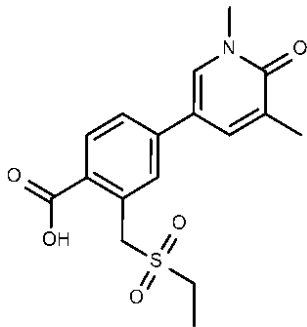
ジオキサン (3 0 . 0 m L) および水 (1 0 . 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - [(エタン
スルホニル) メチル] 安息香酸メチル L - 7 1 (4 . 0 0 0 g 、 1 2 . 4 5 4 m m o l) の溶液に、 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (4 . 0 0 0 g 、
1 6 . 0 5 7 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ (0 . 2 7 4 g 、 0 . 3 7 4 m m o l) 、 および N a ₂ C O ₃ (3 . 9 6 0 g 、 3 7 . 3 6 1 m m o l) を添加する。この混合物
を、 8 0 ° で 1 2 時間攪拌する。次いで、溶液を真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水に
溶解させる。水性層を、酢酸エチルを用いて 2 回抽出する。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄
で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質を H P L C によって精製して、予期
されていた生成物を得る。

¹H NMRによって確認された構造

【 0 2 7 3 】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2
- エタンスルホニルメチル - 安息香酸 (I - 1 6 9 ' ')

【化 1 5 0】



10

【 0 2 7 4】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2
- エタンスルホニルメチル - 安息香酸メチルエステル I - 1 6 9 ' (1 . 5 g、4 . 1
2 7 m m o l) のメタノール (1 5 . 0 m L) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2 M、
0 . 4 9 5 g、1 2 . 3 8 2 m m o l) を添加し、室温で 4 時間攪拌する。次いで、沈殿
が起こるまで 2 M の H C l 水溶液を添加することで、p H を酸性に調整し、この沈殿物を
濾過して取り出す。この固体を水およびメタノールを用いて洗浄して、所望の生成物を得
る。

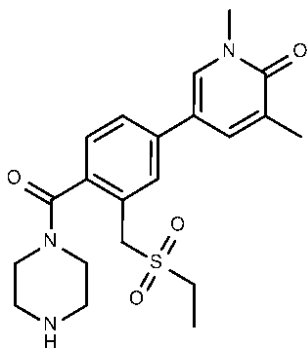
20

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 5 0、 t_{Ret} = 1 . 9 8 分、方法 M 1 1

5 - [3 - エタンスルホニルメチル - 4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル
] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 6 9)

【 0 2 7 5】

【化 1 5 1】



30

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2
- エタンスルホニルメチル - 安息香酸 I - 1 6 9 ' ' (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 8 6 m
m o l)、H A T U (1 3 0 . 6 m g、0 . 3 4 3 m m o l)、N - エチルジイソプロピ
ルアミン (0 . 1 4 m L、0 . 8 5 9 m m o l)、および D M S O (8 0 0 μ L) をフラ
スコに導入し、この混合物を室温で 1 5 分間攪拌する。次いで、ピペラジン - 1 - カルボ
ン酸 tert - ブチルエステル (8 0 . 0 m g、0 . 4 2 9 m m o l) を添加し、混合物
を室温で夜通し攪拌する。反応混合物に、ジオキサン中 4 N の H C l (1 . 0 m L、4 .
0 0 0 m m o l) を添加し、この混合物を室温で 2 時間攪拌する。その後、1 N の N a O
H 水溶液を添加することで反応を塩基性にして、D C M を用いて 3 回抽出する。合わせた
有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を D M S O (1 .
0 m L) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カ
ラム : X - B r i d g e C - 1 8 3 0 \times 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有
する生成物を、減圧下で濃縮する。生成物を、アセトニトリル / 水 (1 : 1) 中に溶解さ

40

50

せ、凍結乾燥する。

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 418$ 、 $t_{Ret} = 0.63$ 分、方法 M 1

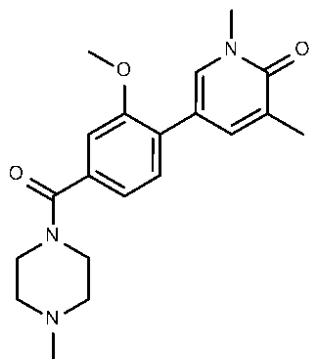
【0276】

方法 18 :

化合物 I - 173 の調製

5 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル]
- 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化152】

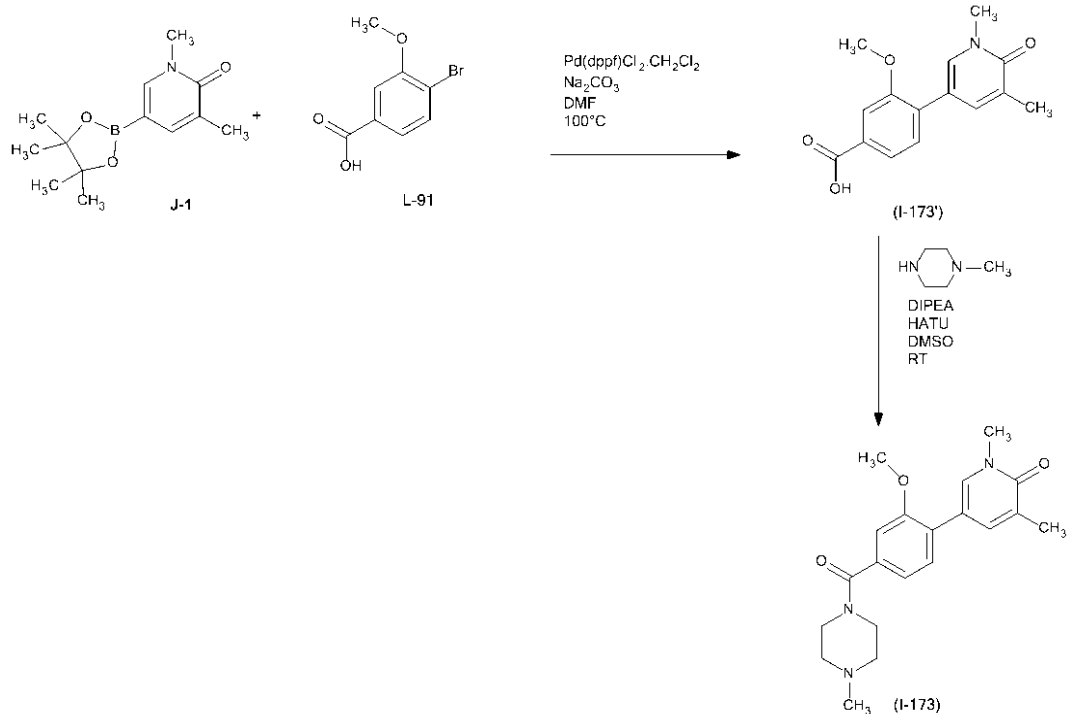


10

【0277】

反応スキーム :

【化153】



20

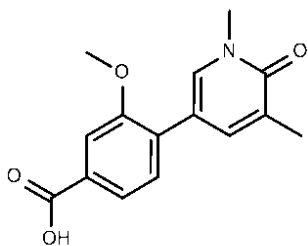
30

40

【0278】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 3
- メトキシ - 安息香酸 (I - 173 ')

【化 1 5 4】



【0 2 7 9】

10

バイアル中に、4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 安息香酸 L - 9 1 (9 2 . 6 m g 、 0 . 4 0 1 m m o l) 、 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 0 1 m m o l) 、 および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロ - パラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (3 2 . 7 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) を導入する。次いで、N , N - ジメチルホルムアミド (8 0 0 μ L) および 2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (0 . 5 m L 、 1 . 0 0 3 m m o l) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を、1 0 0 で 1 時間加熱する。この反応混合物に水を添加し、粗生成物を濾過して取り出す。

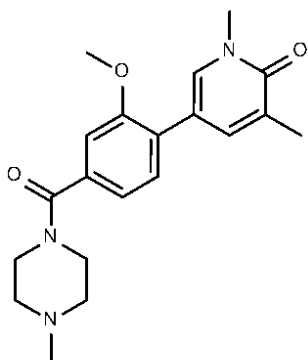
H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 7 4 、 t_{Ret} = 0 . 3 9 2 分、方法 M 4

20

【0 2 8 0】

5 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 7 3)

【化 1 5 5】



30

【0 2 8 1】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メトキシ - 安息香酸 I - 1 7 3 ' (1 1 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 1 m m o l) 、 H A T U (9 1 . 8 m g 、 0 . 2 4 2 m m o l) 、 N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 0 9 8 m L 、 0 . 6 0 4 m m o l) 、 および D M S O (8 0 0 μ L) をフラスコに導入し、この混合物を室温で 1 5 分間攪拌する。次いで、1 - メチル - ピペラジン (0 . 0 3 4 m L 、 0 . 3 0 2 m m o l) を添加し、反応を室温で夜通し攪拌する。その後、反応混合物を濾過し、酸性 R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C - 1 8 、 3 0 \times 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮し、凍結乾燥する。

40

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 5 6 、 t_{Ret} = 0 . 8 2 分、方法 M 1

【0 2 8 2】

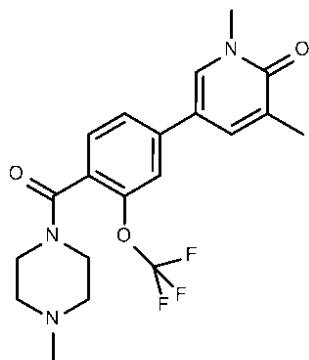
方法 1 9 :

化合物 I - 1 7 7 の調製

1 , 3 - ジメチル - 5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

50

【化 1 5 6】

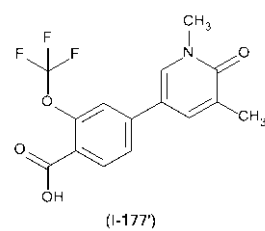
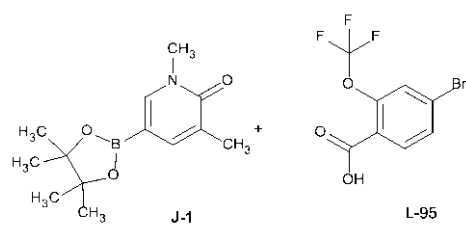


10

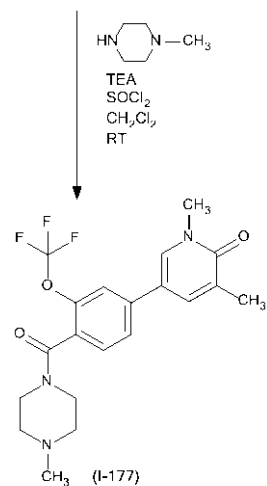
反応スキーム：

【 0 2 8 3】

【化 1 5 7】



20

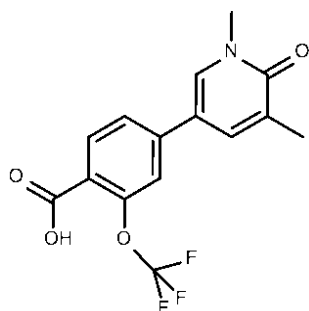


30

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2
- トリフルオロメトキシ - 安息香酸 (I - 1 7 7 ')

【 0 2 8 4】

【化 1 5 8】



40

【 0 2 8 5】

50

1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン J-1 (150.0 mg、0.457 mmol)、4-ブromo-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸 L-95 (159.6 mg、0.549 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (105.7 mg、0.091 mmol)、および2Nの炭酸水素ナトリウム水溶液(0.572 mL、1.143 mmol)を、DMF(1.0 mL)中に懸濁させ、フラスコにアルゴンで5分間パージする。反応を100℃で1時間加熱する。その後、反応を減圧下で濃縮し、残留物をSPクロマトグラフィー(DCM/MeOH 0~15%)で精製して、生成物を得る。

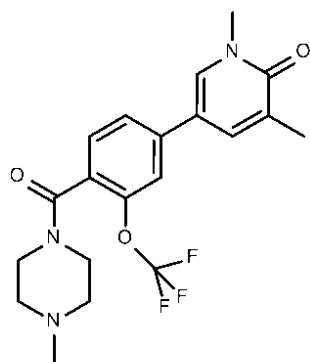
HPLC-MS: (M+H)⁺ = 328、t_{Ret} = 0.48分、方法M4

10

【0286】

1,3-ジメチル-5-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-3-トリフルオロメトキシ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン (I-177)

【化159】



20

【0287】

4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸 I-177 (150.0 mg、0.445 mmol)を塩化チオニル(25.0 mL)中に懸濁させ、反応を室温で夜通し攪拌する。懸濁液は、ゆっくりと溶解する。SOCl₂を留去し、残留物をDCM(25.0 mL)中に溶解させる。続いて、トリエチルアミン(66.9 μL、0.489 mmol)および1-メチル-ピペラジン(54.2 μL、0.489 mmol)を添加し、結果として得られた反応混合物を、室温で3時間攪拌する。この反応混合物を濾過し、NPシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM 0~10%)によって精製して、生成物を得る。

30

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 410、t_{Ret} = 0.95分、方法M1

【0288】

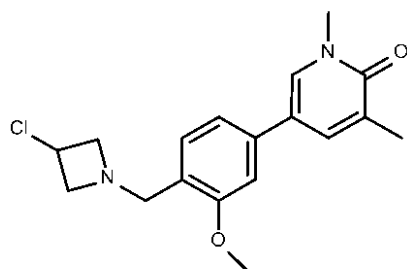
方法20:

化合物I-178の調製

5-[4-(3-クロロ-アゼチジン-1-イルメチル)-3-メトキシ-フェニル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

40

【化160】



50

【 0 2 8 9 】

反応スキーム：

【 化 1 6 1 】

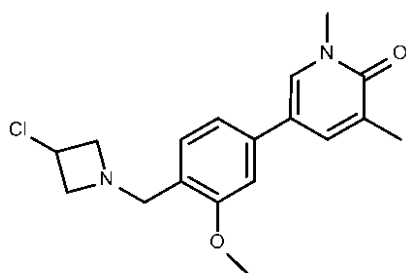


10

【 0 2 9 0 】

5 - [4 - (3 - クロロ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 - メトキシ - フェニル]
 - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 7 8)

【 化 1 6 2 】



20

【 0 2 9 1 】

乾燥 DCM (1 . 0 m L) および D I P E A (0 . 1 6 7 m L 、 0 . 9 5 4 m m o l)
 中の、5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 4 7 (1 0 0 . 0 m g 、
 0 . 3 1 8 m m o l) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (0 . 0 3 7 m L 、 0 . 4 7 7 m m o l) を滴加する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を水で反応停止させ、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮する。
 粗製物質を DMSO (1 . 0 m L) 中に溶解させ、濾過し、まず塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C - 1 8 3 0 × 5 0 m m)
 で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。純度が十分に高くないため、残留物を再度精製する。残留物を DMSO (1 . 0 m L) 中に溶解させ、濾過し、酸性 (ギ酸) R P H P L C システム (カラム : S u n f i r e C - 1 8 2 0 × 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。生成物を、アセトニトリル / 水 (1 : 1) 中に溶解させ、凍結乾燥する。

30

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 3 3 、 t_{Ret} = 1 . 0 8 分、方法 M 1

【 0 2 9 2 】

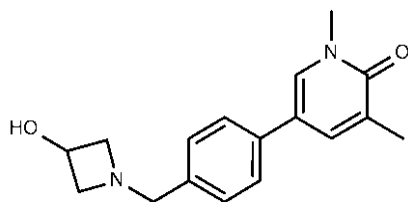
方法 2 1 :

化合物 I - 1 7 9 の調製

5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

40

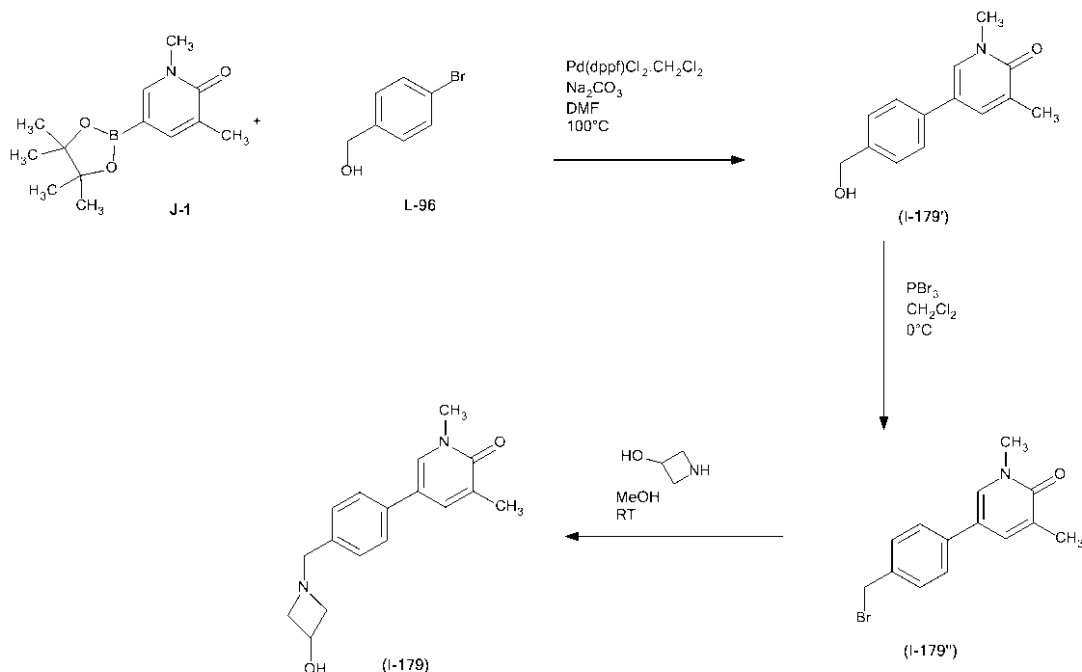
【化 1 6 3】



【 0 2 9 3】

反応スキーム：

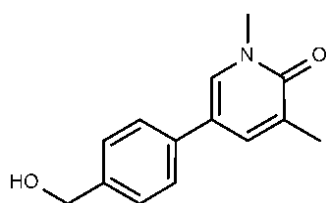
【化 1 6 4】



【 0 2 9 4】

5 - (4 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 7 9 ')

【化 1 6 5】



【 0 2 9 5】

バイアル中に、(4 - ブロモ - フェニル) - メタノール L - 9 6 (1 5 0 . 2 m g 、 0 . 8 0 3 m m o l)、1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 8 0 3 m m o l)、および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (3 2 . 7 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) を導入する。次いで、DMF (8 0 0 μ L) および 2 N の炭酸水素ナトリウム水溶液 (0 . 5 m L) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を 1 時間、1 0 0 に加熱する。反応混合物に、1 滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C

10

20

30

40

50

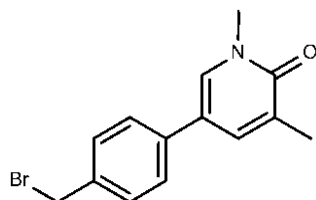
18 30 × 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 230$ 、 $t_{Ret} = 0.69$ 分、方法 M1

【0296】

5-(4-ブロモメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン
(I-179'')

【化166】



10

【0297】

5-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-179' (500.0 mg、2.181 mmol) を DCM (10.0 mL) 中に溶解させ、0 に冷却する。攪拌されている反応混合物に、三臭化リン (295.2 mg、1.090 mmol) を滴加する。次いで、混合物を 0 で 30 分間攪拌する。反応が完了した後、水を滴加することによって反応停止させる。生成物を、DCM を用いて抽出する。有機層を、水およびブラインを用いて洗浄する。反応を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、生成物を得る。

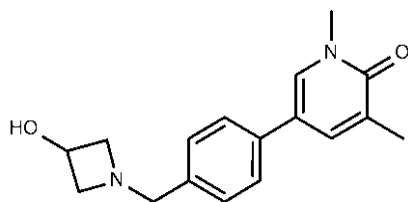
20

TLC 情報 (シリカ、溶離液: PE: EA = 2:1)、 R_f (生成物) = 0.5

【0298】

5-[4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン (I-179)

【化167】



30

5-(4-ブロモメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-179'' (5.000 g、0.017 mol) を DCM (10.0 mL) 中に溶解させ、この混合物にアゼチジン-3-オール (6.254 g、0.086 mol) を添加し、反応を室温で 12 時間攪拌する。溶媒を除去し、粗製物質を分取 HPLC によって精製して、所望の生成物を得る。

TLC 情報 (シリカ、溶離液: DCM: MeOH = 15:1)、 R_f (生成物) = 0.5

40

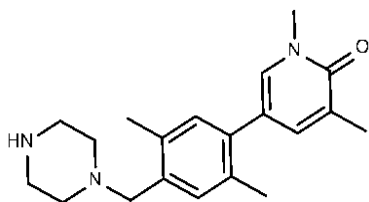
【0299】

方法 22:

化合物 I-186 の調製

5-(2,5-ジメチル-4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

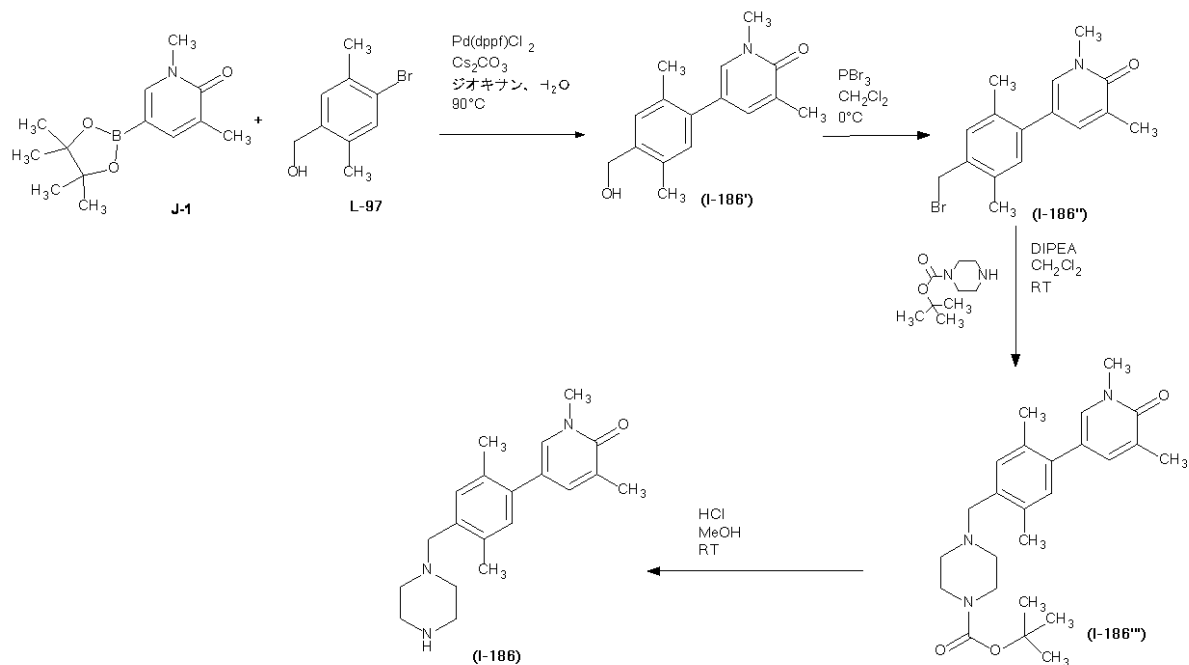
【化 1 6 8】



【 0 3 0 0】

反応スキーム：

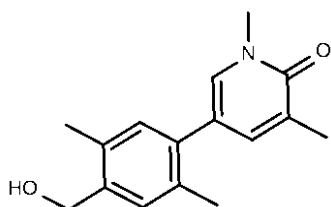
【化 1 6 9】



【 0 3 0 1】

5 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 8 6 ')

【化 1 7 0】



【 0 3 0 2】

ジオキサン (5 0 . 0 m L) および水 (2 . 0 m L) 中の、(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジメチル - フェニル) - メタノール L - 9 7 (2 . 0 0 0 g 、 9 . 2 9 9 m m o l) および 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (2 . 5 0 0 g 、 1 0 . 0 3 6 m m o l) の溶液に、 Cs_2CO_3 (8 . 2 0 0 g 、 2 5 . 2 3 1 m m o l) を添加し、その後 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0 . 5 0 0 g 、 0 . 6 8 3 m m o l) を添加する。混合物を、90 に加熱し、2 時間攪拌する。反応をセライトのパッドで濾過する。濾液を減圧下で濃縮する。粗製物質を E A で溶解させ、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥

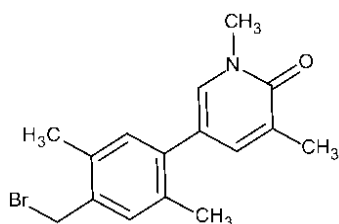
させる。これを減圧下で濃縮し、粗製物質を、順相クロマトグラフィー（P E : E A = 5 : 1）によって精製する。

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 258、t_{Ret} = 1.07分、方法M7

【0303】

5 - (4 - ブロモメチル - 2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 186')

【化171】



10

【0304】

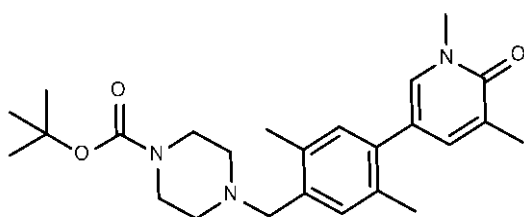
5 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 186' (500.0mg、1.943mmol) の D C M (5.0mL) 溶液に、三臭化リン (1.800g、6.742mmol) を 0 で添加する。反応を室温に温まるまで放置して、室温で夜通し攪拌する。次いで、反応を N a H C O₃ 水溶液に注ぎ、E A を用いて抽出する。合わせた有機層を、ブライン (b i n e) を用いて洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得る。この化合物を、さらなる精製無しに次の工程において使用する。

20

T L C 情報 (シリカ、溶離液 : D C M : M e O H = 10 : 1)、R f (生成物) = 0.64 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (I - 186')

【0305】

【化172】



30

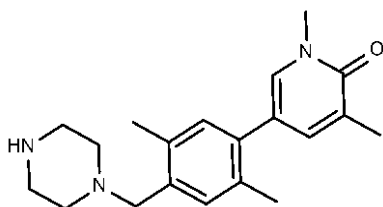
5 - (4 - ブロモメチル - 2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 186' (150.0mg、0.468mmol) の D C M (5.0mL) 溶液に、D I P E A (0.100mL、0.556mmol) およびピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (90.0mg、0.483mmol) を添加する。この混合物を、室温で2時間攪拌する。反応混合物を、減圧下で濃縮する。この化合物を、さらなる精製無しに次の工程において使用する。

40

T L C 情報 (シリカ、溶離液 : D C M : M e O H = 20 : 1)、R f (生成物) = 0.65 - (2 , 5 - ジメチル - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 186)

【0306】

【化 1 7 3】



4 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル I - 186 ' ' ' (120 . 0 mg 、 0 . 282 mmol) に、MeOH 中 4 M の HCl (4 . 0 mL) を添加する。反応を室温で 2 時間撹拌する。その後、反応を減圧下で濃縮し、残留物を MeOH 中に溶解させ、分取 HPLC によって精製して、所望の化合物を得る。

10

1 H NMR によって確認された構造

【 0 3 0 7 】

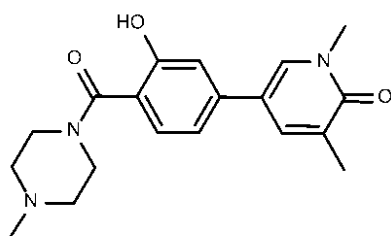
方法 23 :

化合物 I - 188 の調製

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

20

【化 1 7 4】

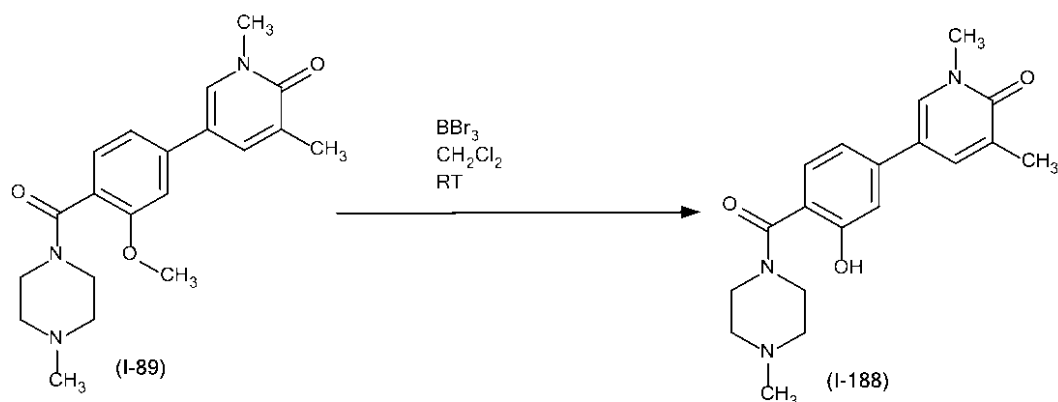


反応スキーム :

30

【 0 3 0 8 】

【化 1 7 5】



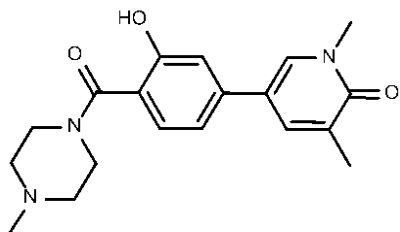
40

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 188)

【 0 3 0 9 】

50

【化 1 7 6】



【 0 3 1 0】

10

5 - [3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 8 9 (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 4 1 m m o l) の乾燥ジクロロメタン (1 . 0 m L) 溶液に、三臭化ホウ素 (5 0 . 0 μ L 、 0 . 5 1 9 m m o l) を慎重に添加する。この混合物を室温で 1 時間攪拌する。次いで、MeOH (1 . 0 m L) に、この反応混合物を滴加し、その後水 (1 0 . 0 m L) を用いて希釈する。この混合物を、DCM (1 0 . 0 m L) を用いて 3 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この粗製物質を、シリカクロマトグラフィー Combiflash で精製する (カラム Redisepp Rf 、 1 2 g ; 勾配 : 2 8 のカラム容量にわたって、DCM / MeOH = 1 0 0 % / 0 % から 8 0 % / 2 0 % ; 流量 = 3 0 m L / 分 ; 検出波長 : 2 5 4 n m) 。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

20

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 3 4 2 、 t_{Ret} = 0 . 8 9 分、方法 M 1

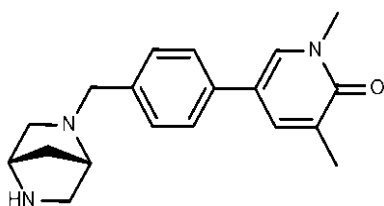
【 0 3 1 1】

方法 2 4 :

化合物 I - 1 8 9 の調製

5 - { 4 - [(S) - 1 - (2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) メチル] - フェニル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 1 7 7】

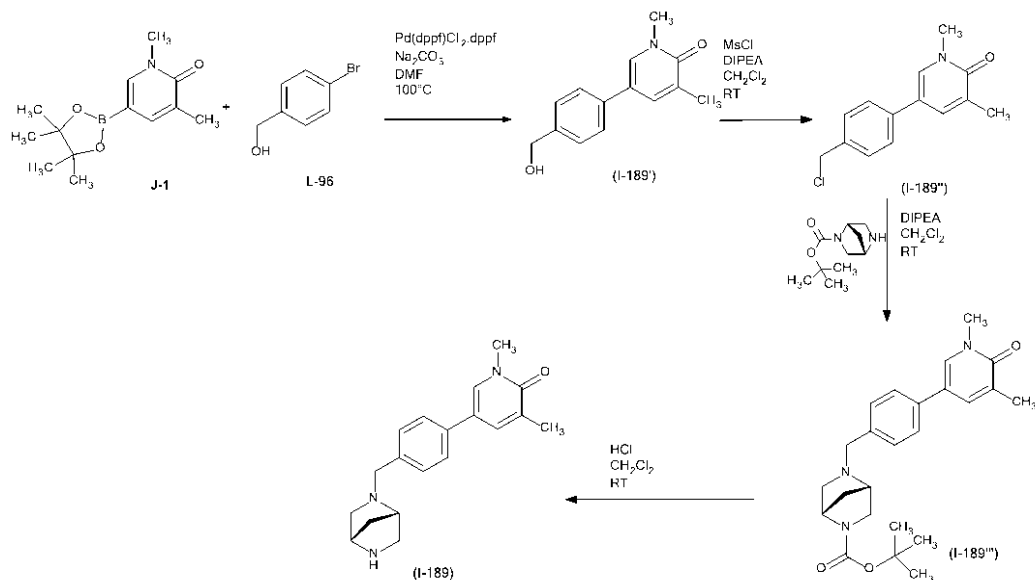


30

反応スキーム :

【 0 3 1 2】

【化 1 7 8】



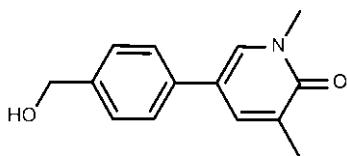
10

5 - (4 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 8 9 ')

【 0 3 1 3 】

20

【化 1 7 9】



【 0 3 1 4 】

バイアル中において、4 - ブロモベンジルアルコール L - 9 6 (1 5 0 . 0 m g 、 0 . 8 0 2 m m o l) 、 ボロン酸ピナコールエステル 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 8 0 3 m m o l) 、 および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (3 3 m g 、 4 0 . 1 μ m o l) を秤量する。DMF (8 0 0 μ L) および 2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (5 0 1 μ L 、 1 . 0 0 3 m m o l) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を、100 で 1 時間加熱する。次いで、この反応混合物に水を添加する。混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C - 1 8 3 0 x 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

30

H P L C / M S : (M + H) ⁺ = 2 3 0 、 t_{Ret} = 0 . 6 9 分、方法 M 1

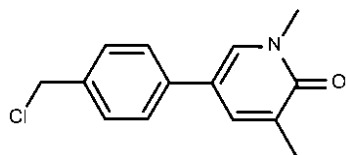
40

【 0 3 1 5 】

5 - { 4 - [(S) - 1 - (2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) メチル] - フェニル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 8 9 ' ')

【 0 3 1 6 】

【化 1 8 0】



乾燥DCM(1.0mL)およびDIPEA(0.100mL、0.573mmol)中の5-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-189'(46.0mg、0.201mmol)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.023mL、0.301mmol)を滴加する。この混合物を、室温で夜通し攪拌する。第2の部分のDIPEA(0.070mL、0.401mmol)およびメタンスルホニルクロリド(0.016mL、0.201mmol)を添加し、混合物を室温でさらに24時間攪拌する。その後、反応を水で停止し、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

10

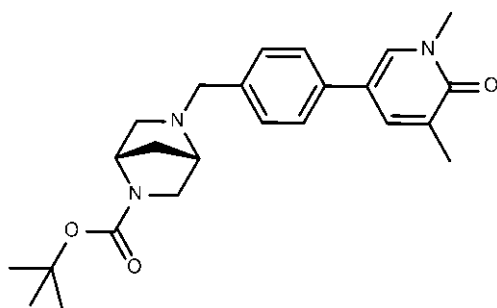
HPLC/MS:(M+H)⁺=248、t_{Ret}=1.24分、方法M1

(S)-5-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (I-189'')

【0317】

20

【化 1 8 1】



30

DIPEA(0.100mL、0.573mmol)および乾燥DCM(1.0mL)中の5-(4-クロロメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-189''(95.0mg、0.192mmol)の溶液に、tert-ブチル(1S,4S)-(-)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(57.025mg、0.288mmol)を添加する。この混合物を、室温で夜通し攪拌する。次いで、反応混合物を、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮する。

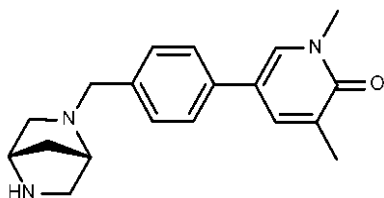
HPLC/MS:(M+H)⁺=410、t_{Ret}=0.63分、方法M2

5-{4-[(S)-1-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル]-フェニル}-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン (I-189)

40

【0318】

【化 1 8 2】



(S) - 5 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - ベンジル] - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル I - 1 8 9 ' ' ' (9 1 . 0 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) の D C M (3 . 0 m L) 溶液に、ジオキサン中 4 M の H C l (2 . 0 m L) を添加する。この反応混合物を、室温で 4 時間攪拌する。次いで、反応混合物を、減圧下で濃縮する。この粗製物質を、シリカクロマトグラフィー C o m b i f l a s h で精製する (カラム R e d i s e p R f 、 1 2 g ; 勾配 : 4 0 のカラム容量にわたって、D C M / M e O H = 1 0 0 % / 0 % から 8 5 % / 1 5 % ; 流量 = 3 0 m L / 分 ; 検出波長 : 2 1 4 n m) 。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮して所望の化合物を得る。

H P L C / M S : (M + H) ⁺ = 3 1 0 、 t _{Ret} = 0 . 9 8 分、方法 M 1

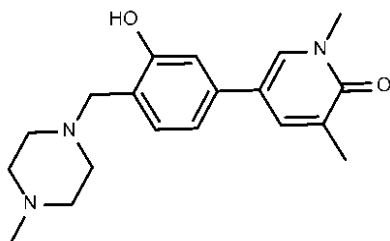
方法 2 5 :

化合物 I - 1 9 4 の調製

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 1 9 】

【化 1 8 3】

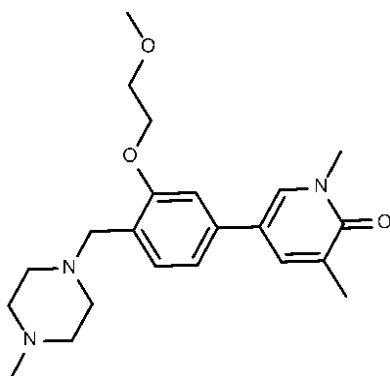


および化合物 I - 1 9 5 の調製

5 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 2 0 】

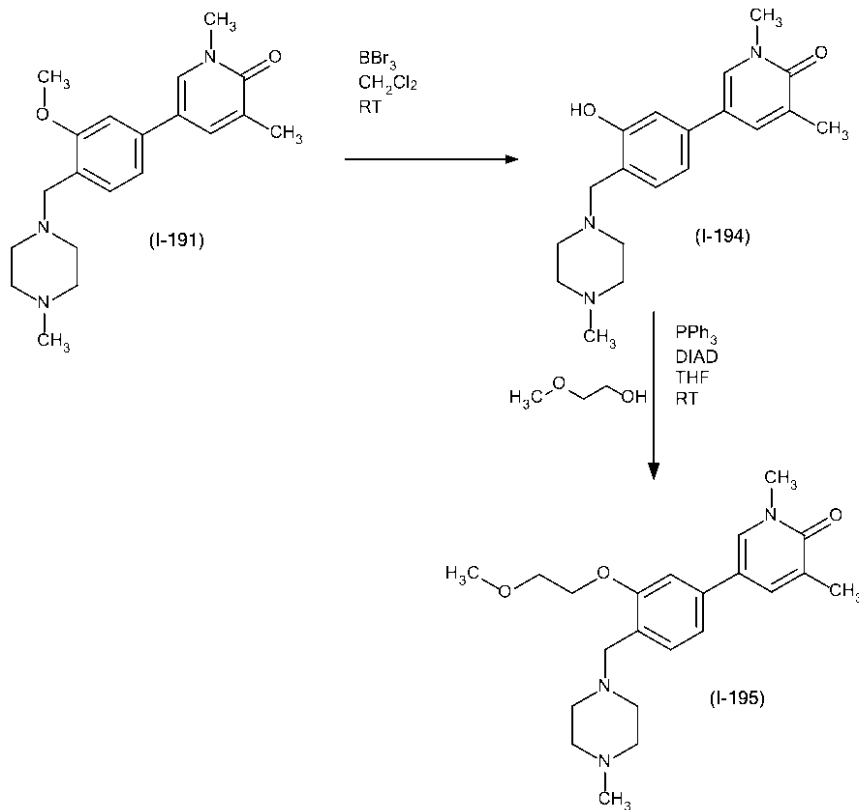
【化 1 8 4】



【 0 3 2 1 】

反応スキーム :

【化 1 8 5】

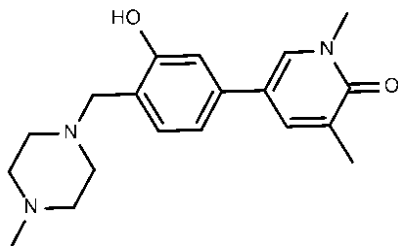


10

20

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 9 4)

【化 1 8 6】



30

【 0 3 2 2 】

5 - [3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 1 9 1 (4 0 0 . 0 m g , 1 . 1 7 1 m m o l) の乾燥 D C M (4 . 0 m L) 溶液に、三臭化ホウ素 (3 9 5 . 0 7 4 μ L 、 4 . 1 0 0 m m o l) を慎重に添加する。この混合物を室温で 1 時間攪拌する。第 2 の部分の三臭化ホウ素 (1 0 0 . 0 μ L 、 1 . 0 3 8 m m o l) を添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌する。次いで、1 . 0 m L の M e O H に、反応混合物を滴加する。混合物を、水 (5 . 0 m L) および N a O H 水溶液 (1 M 、 1 0 . 0 m L) を用いて希釈し、D C M を用いて抽出する (3 回 \times 1 0 . 0 m L) 。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を D M S O (1 . 5 m L) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C システム (カラム : X - B r i d g e C - 1 8 3 0 \times 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。H P L C / M S : (M + H) $^+$ = 3 2 8 、 t_{Ret} = 0 . 9 5 分、方法 M 1

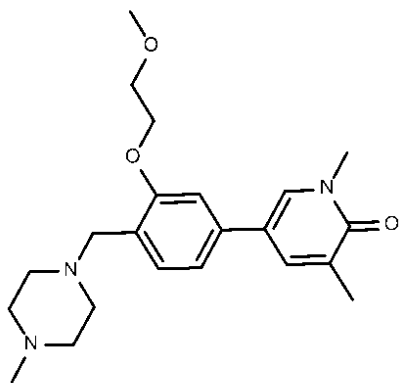
40

【 0 3 2 3 】

5 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 9 5)

50

【化 1 8 7】



10

【 0 3 2 4】

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 1 9 4 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 9 2 m m o l) 、 2 - メトキシエタノール (8 . 7 3 3 μ l 、 0 . 1 1 0 m m o l) 、 およびトリフェニルホスフィン (3 3 . 6 m g 、 0 . 1 2 8 m m o l) を、乾燥 T H F (1 . 0 m L) 中に溶解させる。この混合物を室温で撹拌し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2 5 μ l 、 0 . 1 2 8 m m o l) の乾燥 T H F (0 . 5 0 0 m L) 溶液を滴加する。この反応混合物を、室温で夜通し撹拌する。その後、反応を水で停止し、D C M を用いて 3 回抽出する。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗製物質を 1 m L の D M S O 中に溶解させ、濾過し、酸性 (ギ酸) R P H P L C システム (カラム : S u n f i r e C - 1 8 2 0 \times 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

20

H P L C / M S : (M + H) ⁺ = 3 8 6 、 t_{Ret} = 0 . 9 3 分、方法 M 1

【 0 3 2 5】

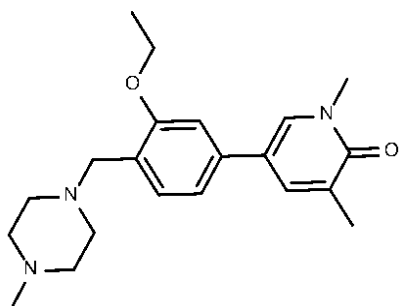
方法 2 6 :

化合物 I - 1 9 7 の調製

5 - [3 - エトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

30

【化 1 8 8】

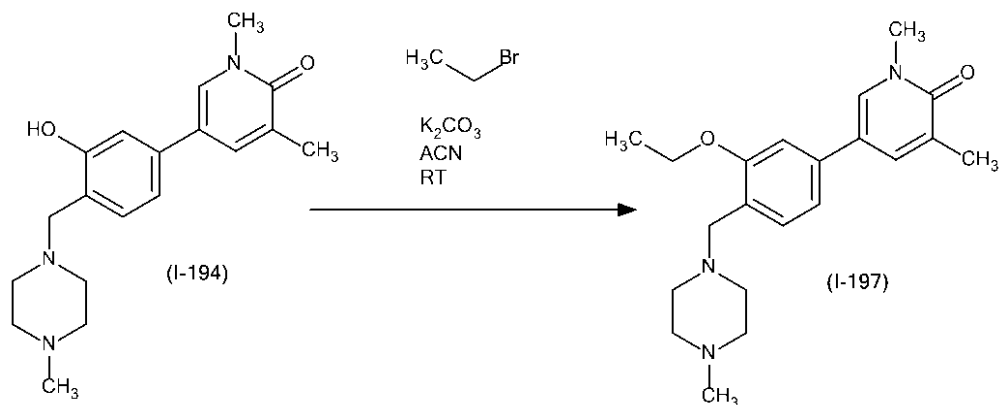


40

【 0 3 2 6】

反応スキーム :

【化 1 8 9】

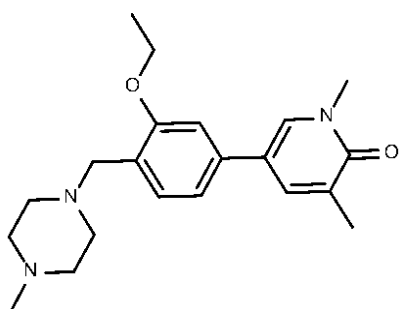


10

【 0 3 2 7】

5 - [3 - エトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル]
 - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 9 7)

【化 1 9 0】



20

【 0 3 2 8】

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル]
 - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 1 9 4 (5 5 . 0 m g 、 0 . 1
 6 8 m m o l) および炭酸カリウム (6 9 . 6 m g 、 0 . 5 0 4 m m o l) のアセトニト
 リル (1 . 5 m L) 懸濁液に、ブromoエタン (0 . 0 1 9 m L 、 0 . 2 5 2 m m o l) を
 滴加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。次いで、反応混合物を水で希釈し
 、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧
 下で濃縮する。粗混合物をDMSO中に溶解させ、濾過し、塩基性(アンモニア緩衝液)
 RP HPLCシステム(カラム: X - B r i d g e C 1 8 3 0 × 5 0 m m) で精
 製する。

30

HPLC / MS : (M + H) ⁺ = 3 5 6 、 t_{Ret} = 1 . 0 5 分、方法 M 1

【 0 3 2 9】

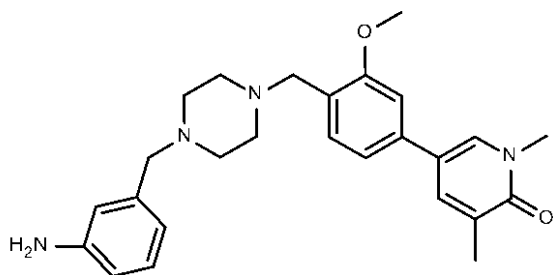
方法 2 7 :

化合物 I - 1 9 8 の調製

40

5 - { 4 - [4 - (3 - アミノ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 3 - メ
 トキシ - フェニル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 1 9 1】

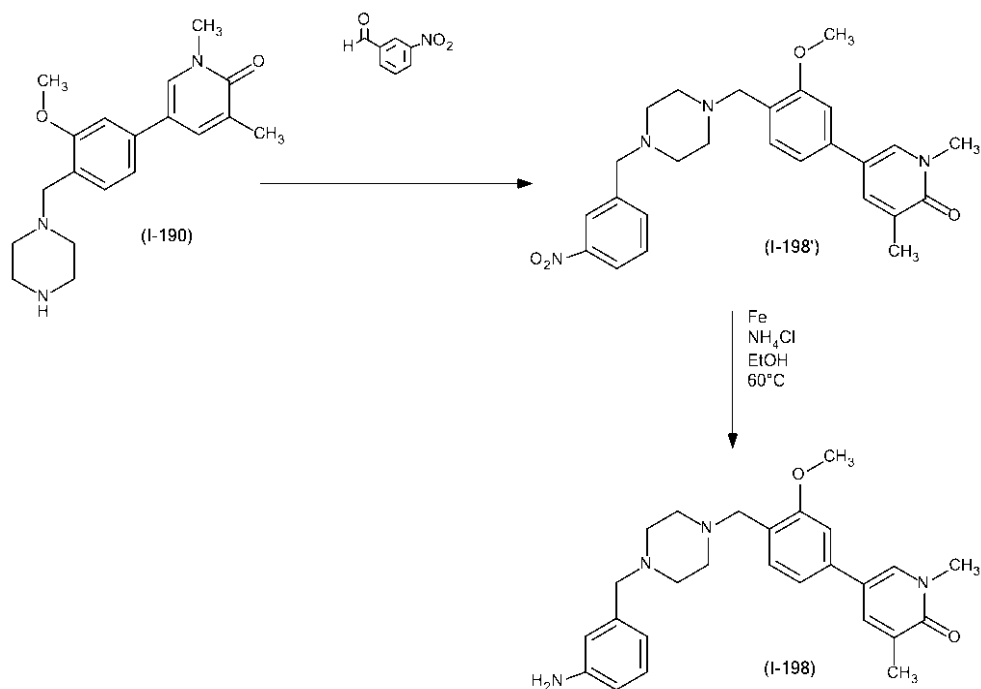


10

【 0 3 3 0】

反応スキーム：

【化 1 9 2】



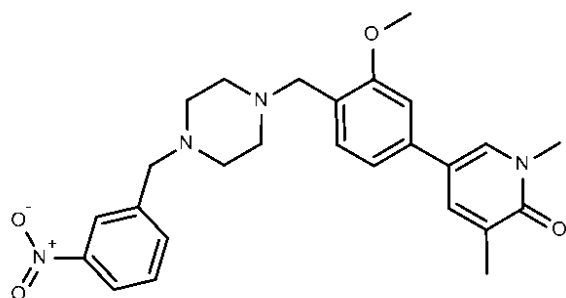
20

30

【 0 3 3 1】

5 - { 3 - メトキシ - 4 - [4 - (3 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 9 8 ')

【化 1 9 3】



40

【 0 3 3 2】

DCM (2 0 m L) 中の 5 - (3 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 1 9 0 (2 2 5 . 0 m g 、 0 . 0 6 0 2 m m o l) および 3 - ニトロベンズアルデヒド (1 2 5 . 0 m g 、 1 . 2 0 8 m m o l) の混合物を、室温で 3 0 分間攪拌する。次いで、ナトリウムトリアセトキシ

50

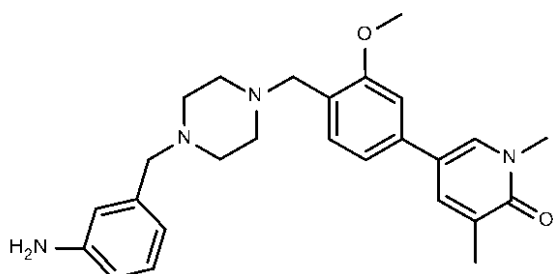
水素化ホウ素 (7 5 0 m g) をゆっくりと添加する。この混合物を、室温で夜通し攪拌する。その後、混合物に水をゆっくりと添加し、D C M を用いて抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この残留物を、さらなる精製無しに次の工程において使用する。

H P L C / M S : (M + H) ⁺ = 4 3 3 、 t_{Ret} = 1 . 1 5 分、方法 M 8

5 - { 4 - [4 - (3 - アミノ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 3 - メトキシ - フェニル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 1 9 8)

【 0 3 3 3 】

【 化 1 9 4 】



10

鉄粉 (1 8 0 m g) を、6 0 で、塩化アンモニウム飽和水溶液 (4 m L) および E t O H (1 2 m L) 中の 5 - { 3 - メトキシ - 4 - [4 - (3 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 1 9 8 ' (1 5 0 m g 、 0 . 3 2 5 m m o l) の懸濁液に添加する。この混合物を 6 0 で 2 時間攪拌する。次いで、混合物を、E t O A c を用いて抽出し、水を用いて 3 回洗浄する。その後、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を分取 H P L C によって精製して生成物を得る。

20

H P L C / M S : (M + H) ⁺ = 4 3 3 、 t_{Ret} = 1 . 5 9 分、方法 M 1 1

【 0 3 3 4 】

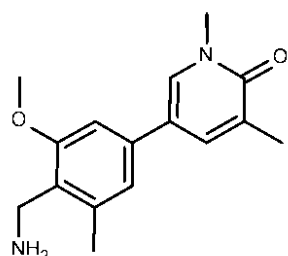
方法 2 8 :

化合物 I - 2 0 2 の調製

5 - (4 - アミノメチル - 3 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

30

【 化 1 9 5 】



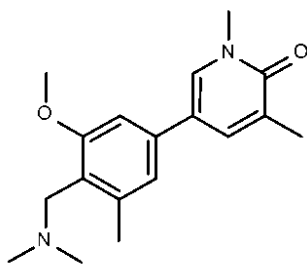
40

および化合物 I - 2 0 3 の調製

5 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 3 5 】

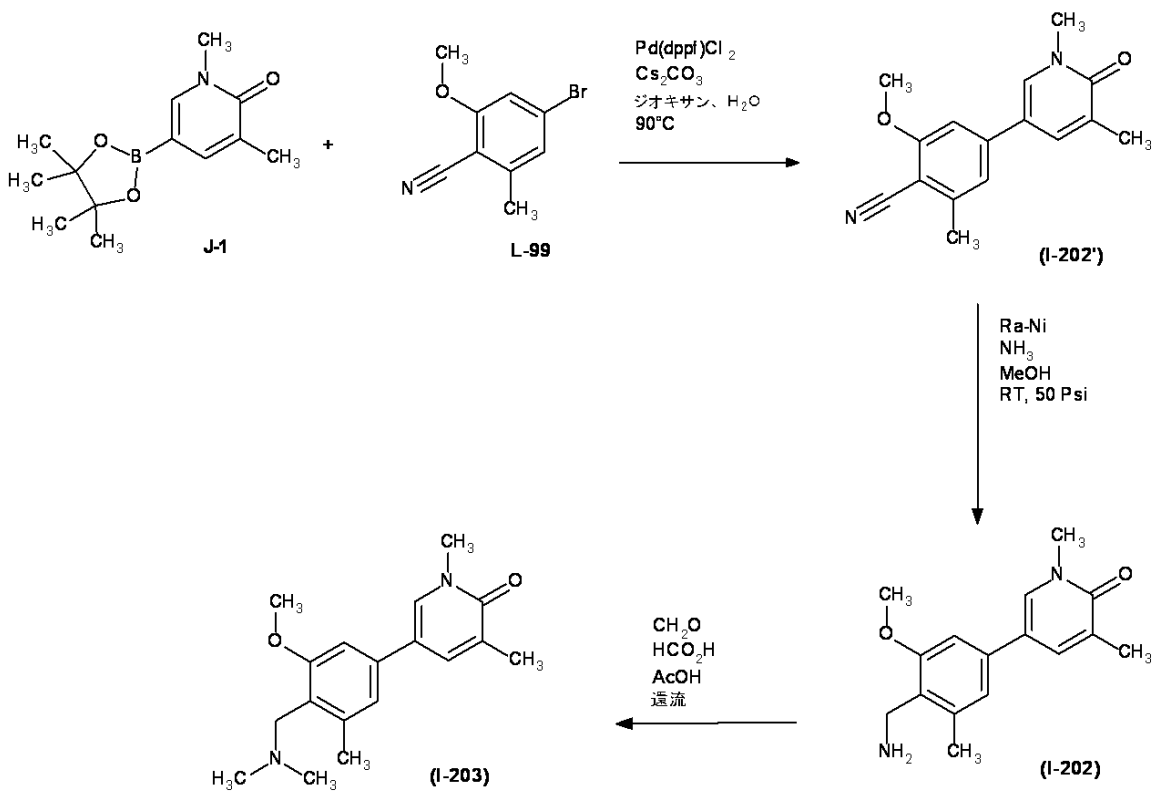
【化 1 9 6】



【 0 3 3 6】

反応スキーム：

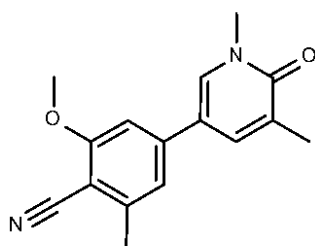
【化 1 9 7】



【 0 3 3 7】

4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 - メトキシ - 6 - メチル - ベンゾニトリル (I - 2 0 2 ')

【化 1 9 8】



【 0 3 3 8】

ジオキサン (5 0 m L) および水 (2 m L) 中の、4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 6 - メ
 チル - ベンゾニトリル L - 9 9 (1 . 0 0 0 g 、 4 . 4 2 3 m m o l) および 1 , 3 -

10

20

30

40

50

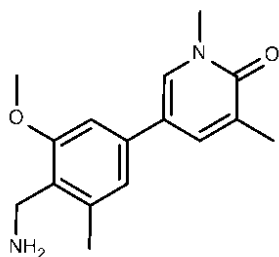
ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (1 . 1 0 0 g 、 4 . 4 1 6 m m o l) の溶液に、炭酸セシウム (4 . 5 0 0 g 、 1 3 . 8 4 6 m m o l) を添加し、その後 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 7 3 m m o l) を添加する。この反応混合物を、90 で2時間撹拌する。次いで、反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過する。濾液を濃縮し、酢酸エチル中に溶解させ、ブラインを用いて洗浄する。次いで、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を分取HPLCで精製する。

HPLC / MS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 269$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.16$ 分、方法 M 8

【0339】

5 - (4 - アミノメチル - 3 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 202)

【化199】



【0340】

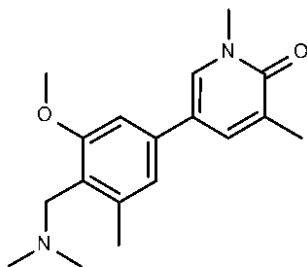
4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 6 - メチル - ベンゾニトリル I - 202' (200 . 0 m g 、 0 . 7 4 5 m m o l) の MeOH (15 mL) 溶液に、アンモニア水溶液 (500 μL) およびラネー - Ni (200 . 0 m g) を添加する。混合物を脱気し、 H_2 で2回再充填し、50 Psi の下、室温で夜通し撹拌する。次いで、反応混合物を濾過し、残留物を、THF / MeOHを用いて洗浄する。その後、濾液を濃縮して所望の化合物を得、これを精製せずに次の工程において使用する。

HPLC / MS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 273$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.8$ 分、方法 M 7

5 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 203)

【0341】

【化200】



5 - (4 - アミノメチル - 3 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 202 (50 . 0 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l) を、ホルムアルデヒド水溶液 (50 μL)、ギ酸 (50 μL)、および酢酸 (1 mL) と混合する。この混合物を、還流させながら夜通し加熱する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物をメタノール中に溶解させ、分取HPLCによって精製する。

構造は、 ^1H NMRによって確認する

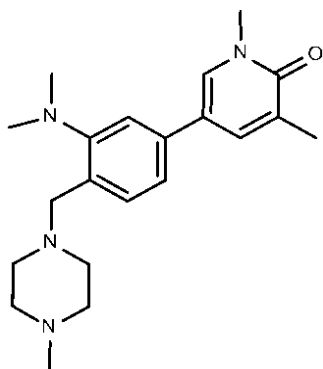
方法 29 :

化合物 I - 204 の調製

5 - [3 - ジメチルアミノ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 4 2 】

【 化 2 0 1 】

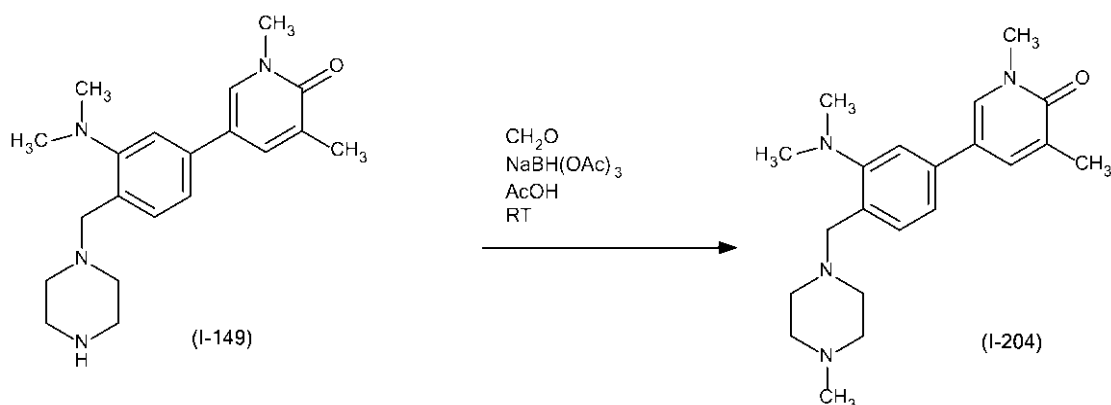


10

【 0 3 4 3 】

反応スキーム :

【 化 2 0 2 】



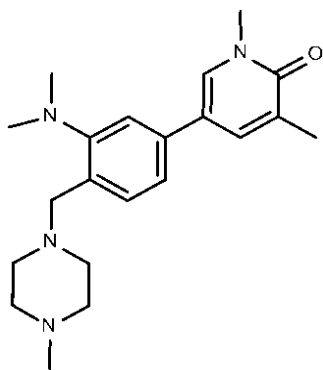
20

30

【 0 3 4 4 】

5 - [3 - ジメチルアミノ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (I - 204)

【 化 2 0 3 】



40

【 0 3 4 5 】

5 - (3 - ジメチルアミノ - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン I - 149 (80 . 0 mg、0 . 235 mmol) を、THF (3 . 0 mL) 中に溶解させる。酢酸 (42 μl、0 . 705 mmol) およびホルムアルデヒド (35 μL、0 . 470 mmol) を添加する。この反応混合物を

50

室温で30分間撹拌する。ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素(132.5mg、0.705mmol)を添加する。反応混合物を、室温でさらに2時間撹拌する。MeOH(20mL)を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物をDCM(100mL)中に溶解させ、Na₂SO₄を伴うNaHCO₃飽和溶液(50mL)で抽出し、濾過し、減圧下で濃縮する。

【0346】

この粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィーCombiflashで精製する(勾配:DCM/MeOH 2N NH₃=100%/0%から90%/10%)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮して所望の化合物を得る。

HPLC/MS:(M+H)⁺=355、t_{Ret}=1.03分、方法M1

10

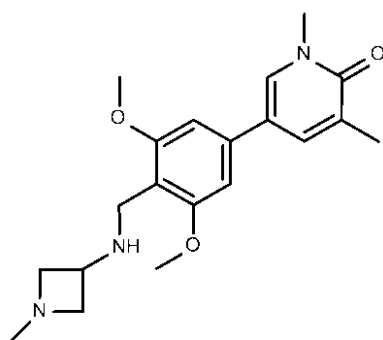
【0347】

方法30:

化合物I-205の調製

5-{3,5-ジメトキシ-4-[(1-メチル-アゼチジン-3-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

【化204】

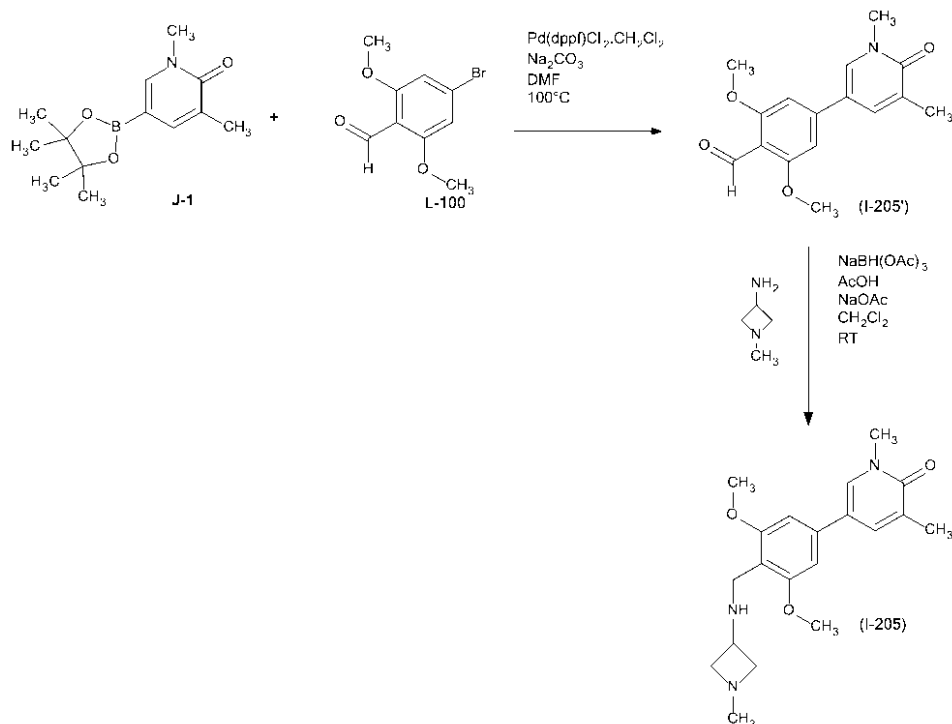


20

【0348】

反応スキーム:

【化205】



30

40

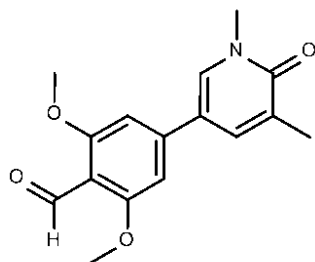
4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2

50

, 6 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド (I - 205')

【0349】

【化206】



10

バイアル中に、4 - ブロモ - 2, 6 - ジメトキシベンズアルデヒド L - 100 (517.8 mg、2.007 mmol)、1, 3 - ジメチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン J - 1 (500.0 mg、2.007 mmol)、および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (169.0 mg、0.201 mmol) を導入する。DMF (4 mL) および 2 N の炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を、100 で 1 時間加熱する。この反応混合物に水 (1 滴) を添加し、混合物を濾過する。濾液を塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム : X - Bridge C - 18 30 x 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

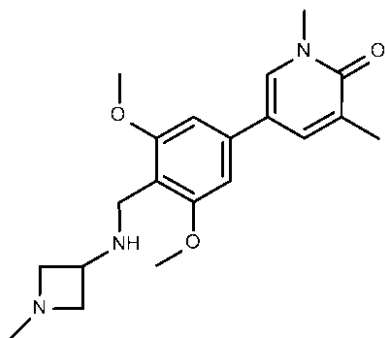
20

HPLC / MS : (M + H)⁺ = 288、t_{Ret} = 0.84 分、方法 M1

【0350】

5 - { 3, 5 - ジメトキシ - 4 - [(1 - メチル - アゼチジン - 3 - イルアミノ) - メチル] - フェニル } - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン (I - 205)

【化207】



30

【0351】

2 - アミノ - 1 - N - メチル - アゼチジン二塩酸塩 (63.1 mg、0.397 mmol)、酢酸ナトリウム (32.6 mg、0.397 mmol)、酢酸 (15 μL、0.265 mmol)、および DCM (1 mL) をフラスコに導入する。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、4 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド I - 205' (80.0 mg、0.265 mmol) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌する。最後に、反応混合物にナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (115.6 mg、0.529 mmol) を添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。次いで、反応混合物をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を DMSO (1 mL) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLC システム (カラム : X - Bridge C - 18 30 x 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃

40

50

縮する。

HPLC / MS : $(M + H)^+ = 358$ 、 $t_{Ret} = 0.84$ 分、方法M1

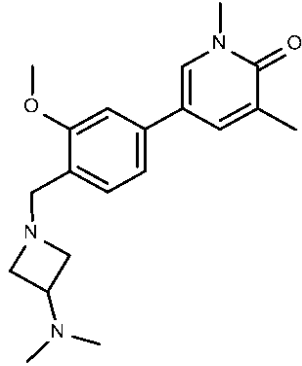
【0352】

方法31:

化合物I-206の調製

5-[4-(3-ジメチルアミノ-アゼチジン-1-イルメチル)-3-メトキシ-フェニル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

【化208】



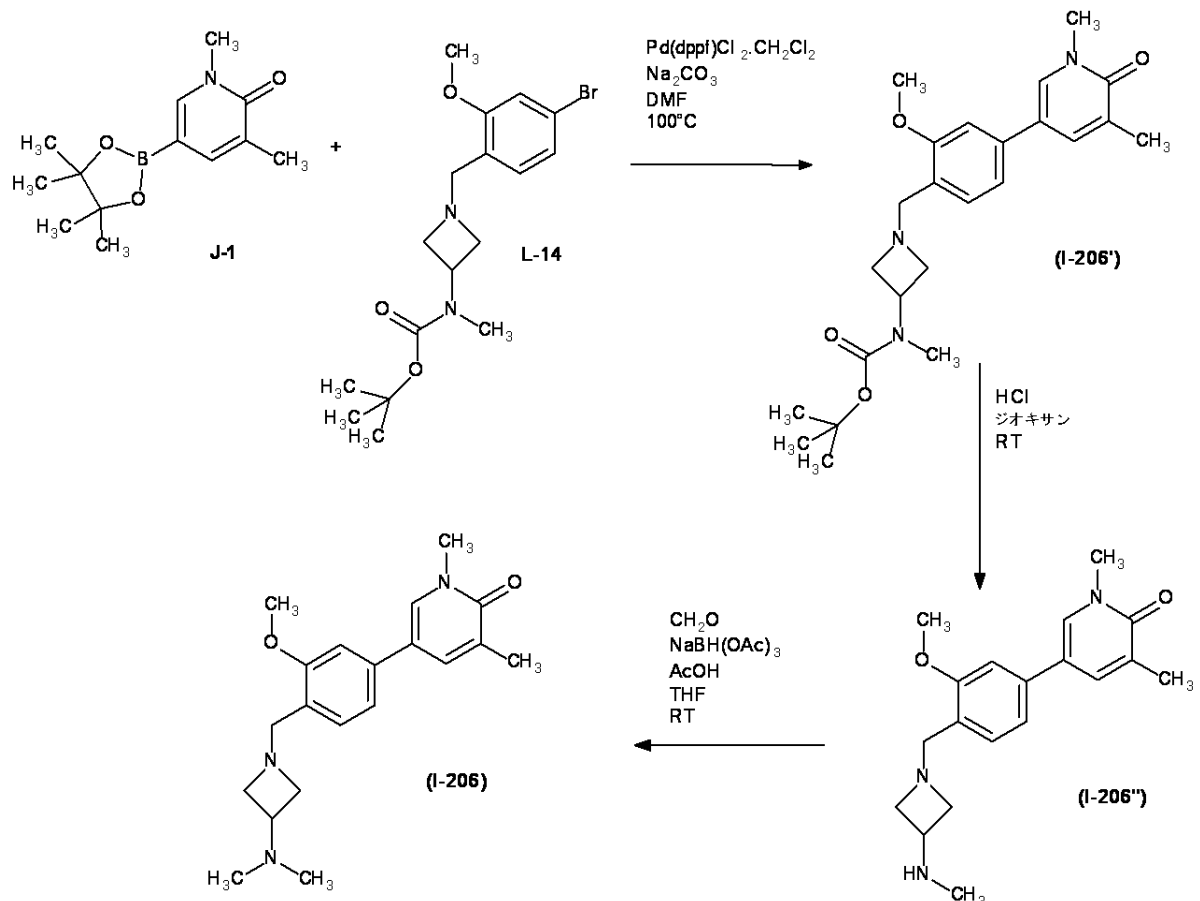
10

反応スキーム:

20

【0353】

【化209】



30

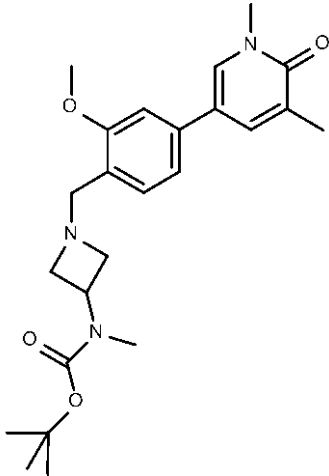
40

{1-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-メトキシ-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (I-206')

【0354】

50

【化 2 1 0】



10

【 0 3 5 5】

バイアル中に、[1-(4-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-アゼチジン-3-イル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル L-14 (127.4 mg、0.281 mmol)、1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン J-1 (70.0 mg、0.281 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (23.0 mg、0.028 mmol)を導入する。DMF (800 μ L)および2 Nの炭酸水素ナトリウム水溶液 (351 μ M)を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を1時間、100 に加熱する。反応混合物に、1滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性(アンモニア緩衝液)RP HPLCシステム(カラム:X-Bridge C-18 30 x 50 mm)で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

20

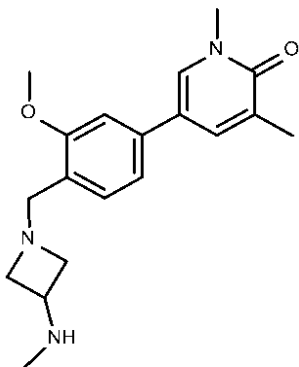
HPLC/MS: $(M+H)^+ = 428$ 、 $t_{Ret} = 0.63$ 分、方法M2

【 0 3 5 6】

5-[3-メトキシ-4-(3-メチルアミノ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン (I-206'')

30

【化 2 1 1】



40

【 0 3 5 7】

{1-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-メトキシ-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル I-206' (50.0 mg、0.117 mmol)を、ジオキサン中4 MのHCl (1.0 mL、4.000 mmol)で処理する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。次いで、1 NのNaOH溶液を添加することで反応混合物を塩基性にして、DCMを用いて抽出する(3回 x 10.0 mL)。合わせた有機層をNa₂

50

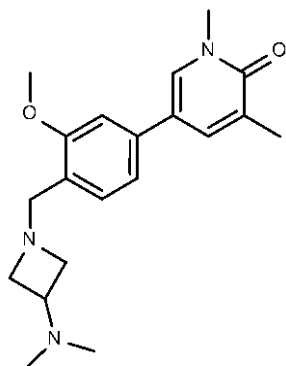
SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をDMSO(1 mL)中に溶解させ、濾過し、塩基性(アンモニア緩衝液)RP HPLCシステム(カラム: X-Bridge C-18 30×50 mm)で2回精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

HPLC/MS: (M+H)⁺ = 328、t_{Ret} = 0.83分、方法M1

【0358】

5-[4-(3-ジメチルアミノ-アゼチジン-1-イルメチル)-3-メトキシ-フェニル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン (I-206)

【化212】



10

【0359】

5-[3-メトキシ-4-(3-メチルアミノ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン I-206'' (72.0 mg、0.220 mmol) およびホルムアルデヒド(0.020 mL、0.264 mmol)を乾燥THF(1 mL)中に溶解させ、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素(0.140 g、0.660 mmol)および酢酸(500 μl、8.743 mmol)で処理する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。次いで、反応混合物をDCMと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。これを、DCMを用いて2回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をDMSO(1 mL)中に溶解させ、濾過し、塩基性(アンモニア緩衝液)RP HPLCシステム(カラム: X-Bridge C-18 30×50 mm)で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

20

HPLC/MS: (M+H)⁺ = 342、t_{Ret} = 0.89分、方法M1

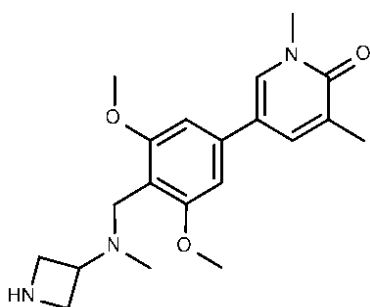
【0360】

方法32:

化合物I-207の調製

5-{4-[(アゼチジン-3-イル-メチル-アミノ)-メチル]-3,5-ジメトキシ-フェニル}-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

【化213】

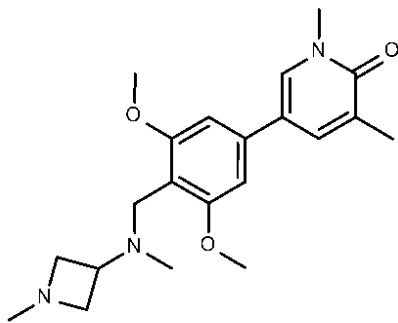


40

および化合物I-208の調製

50

5 - (3 , 5 - ジメトキシ - 4 - { [メチル - (1 - メチル - アゼチジン - 3 - イル)
- アミノ] - メチル } - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン
【化 2 1 4】

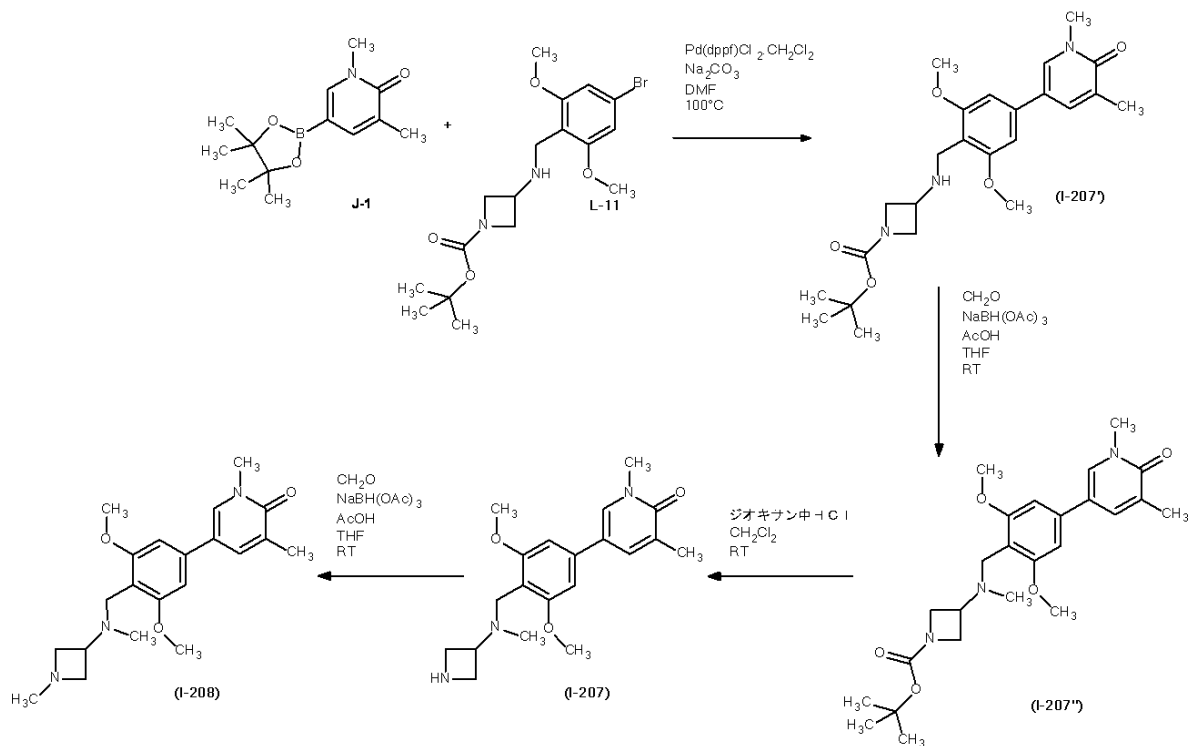


10

【 0 3 6 1 】

反応スキーム：

【化 2 1 5】



20

30

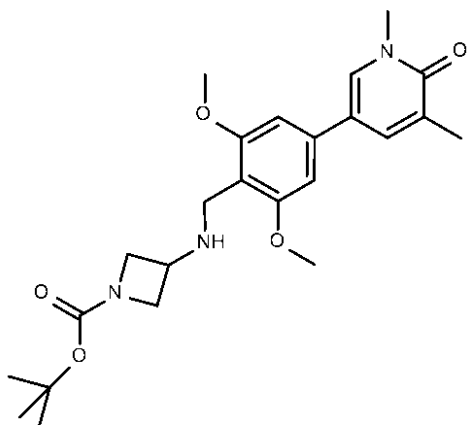
【 0 3 6 2 】

3 - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブ
チルエステル (I - 2 0 7 ')

【 0 3 6 3 】

40

【化 2 1 6】



10

【0364】

バイアル中に、3-(4-ブromo-2,6-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル L-11 (508.7 mg、1.204 mmol)、1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン J-1 (300.0 mg、1.204 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(101.4 mg、0.120 mmol)を導入する。DMF(2 mL)および2 Nの炭酸水素ナトリウム溶液(1.5 mL)を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。反応混合物を1時間、100 に加熱する。反応混合物に、1滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性(アンモニア緩衝液)RP HPLCシステム(カラム:X-Bridge C-18 30×50 mm)で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

20

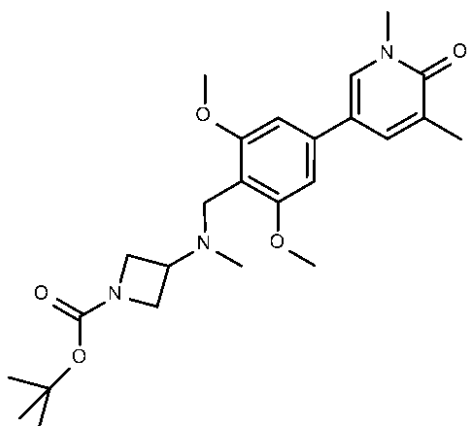
HPLC/MS: (M+H)⁺ = 272、t_{Ret} = 0.43分、方法M4

【0365】

3-{[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジメトキシ-ベンジル]-メチル-アミノ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (I-207') (I-207')

30

【化 2 1 7】



40

【0366】

3-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2,6-ジメトキシ-ベンジルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル I-207' (200.0 mg、0.451 mmol) およびホルムアルデヒド(0.041 mL、0.541 mmol)を、乾燥THF(2.0 mL)中に溶解

50

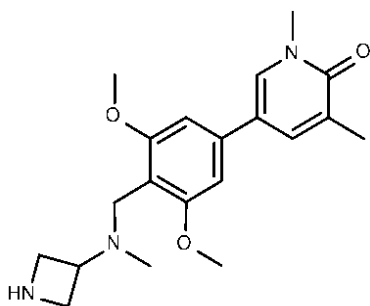
させ、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素（0.287 g、1.353 mmol）および酢酸（0.100 mL、1.749 mmol）で処理する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物をDCMと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。これを、DCMを用いて2回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

HPLC/MS: $(M+H)^+ = 458$; 272、 $t_{\text{Ret}} = 0.69$ 分、方法M2

【0367】

5 - { 4 - [(アゼチジン - 3 - イル - メチル - アミノ) - メチル] - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル } - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン (I - 207)

【化218】



10

【0368】

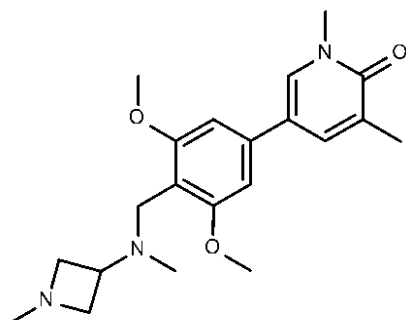
3 - { [4 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメトキシ - ベンジル] - メチル - アミノ } - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル I - 207' (200.0 mg、0.437 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中4MのHCl (1.0 mL、4.000 mmol) で処理する。この反応混合物を、室温で3時間攪拌する。次いで、反応混合物を1MのNaOHで中和し、DCMを用いて抽出する (3回 × 10.0 mL)。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をDMSO (1 mL) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLCシステム (カラム: X - Bridge C 18 30 × 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

HPLC/MS: $(M+H)^+ = 358$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.82$ 分、方法M1

【0369】

5 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - { [メチル - (1 - メチル - アゼチジン - 3 - イル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン (I - 208)

【化219】



40

【0370】

5 - { 4 - [(アゼチジン - 3 - イル - メチル - アミノ) - メチル] - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル } - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン I - 207 (60. 50

0 mg、0.168 mmol) およびホルムアルデヒド (0.015 mL、0.201 mmol) をエクストライ (extra dry) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 中に溶解させ、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (0.107 g、0.504 mmol) および酢酸 (0.050 mL、0.874 mmol) で処理する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物をDCMと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。これを、DCMを用いて2回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をDMSO (1 mL) 中に溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLCシステム (カラム: X-Bridge C-18 30 x 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。HPLC/MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 372$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.94$ 分、方法M1

10

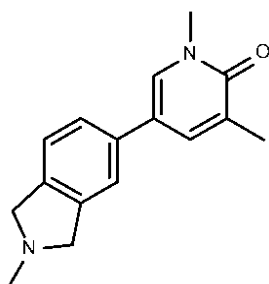
【0371】

方法33:

化合物I-209の調製

1,3-ジメチル-5-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1H-ピリジン-2-オン

【化220】

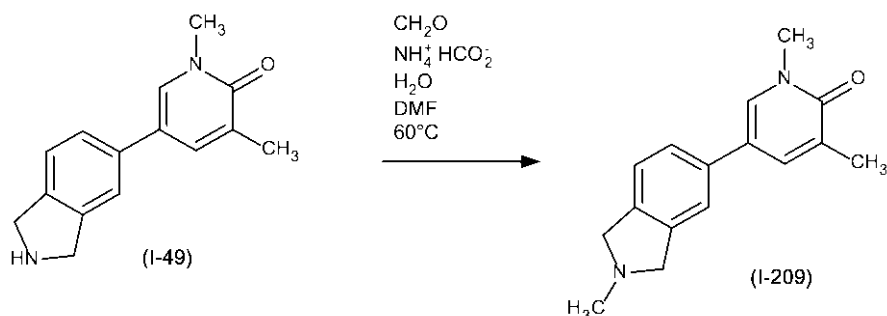


20

【0372】

反応スキーム:

【化221】



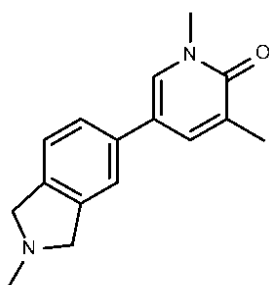
30

【0373】

1,3-ジメチル-5-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1H-ピリジン-2-オン (I-209)

40

【化222】



50

【0374】

5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリジン - 2 - オン I - 49 (15.0 mg、0.062 mmol) の DMF (750 μ L) 溶液に、ホルムアルデヒド (11.5 μ L、0.156 mmol) を添加する。この混合物を 60 で 20 分間攪拌する。次いで、ギ酸アンモニウム溶液 (78.7 mg、750 μ L の水中 1.248 mmol) を添加する。この混合物を 60 で 20 分間攪拌する。次いで、ギ酸を添加し、溶液を 60 で夜通し攪拌する。その後、粗生成物を冷却し、塩基性 RP HPLC システム (Gilson、カラム 5 ~ 70、10 分、200 nm、流量 50.0 mL) で直接精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

10

HPLC / MS : (M + H)⁺ = 255、 t_{Ret} = 0.89 分、方法 M1

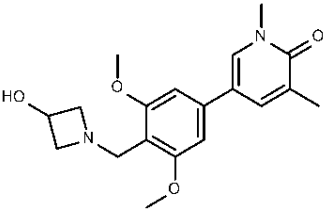
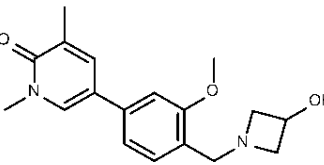
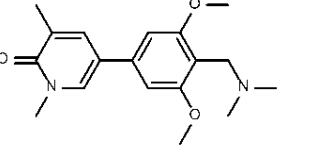
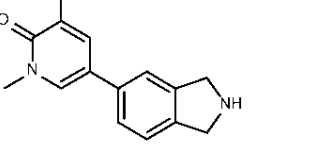
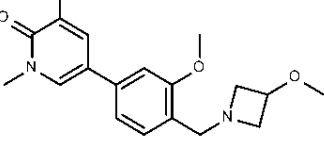
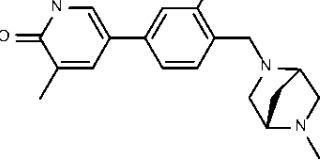
【0375】

I - 47 の手順に従って、例 I - 46、I - 48 ~ I - 136、および I - 214 を合成する。I - 137 の手順に従って、例 I - 138 ~ I - 142 を合成する。I - 143 の手順に従って、例 I - 144 ~ I - 156 を合成する。I - 157 の手順に従って、例 I - 158 ~ I - 163 を合成する。I - 164 の手順に従って (酸性 N - Boc 脱保護工程を除く)、例 I - 165 ~ I - 168 を合成する。I - 169 の手順に従って、例 I - 170 を合成する。I - 169 の手順に従って (酸性 N - Boc 脱保護工程を除く)、例 I - 171 ~ I - 172 を合成する。I - 173 の手順に従って、例 I - 174 ~ I - 176 を合成する。I - 179 の手順に従って、例 I - 180 ~ I - 185 を合成する。I - 186 の手順に従って (酸性 N - Boc 脱保護工程を除く)、例 I - 187 を合成する。I - 189 の手順に従って、例 I - 190 を合成する。I - 189 の手順に従って (酸性 N - Boc 脱保護工程を除く)、例 I - 191 ~ I - 193 を合成する。I - 195 の手順に従って、例 I - 196 を合成する。I - 198 の手順に従って (最後のニトロ基還元工程を除く)、例 I - 199 ~ I - 201 を合成する。I - 209 の手順に従って、例 I - 210 ~ I - 212 を合成する。

20

【0376】

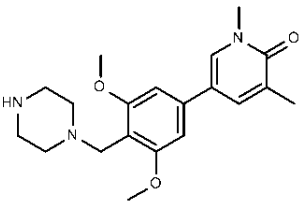
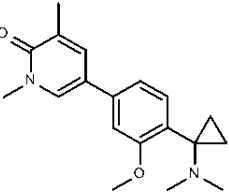
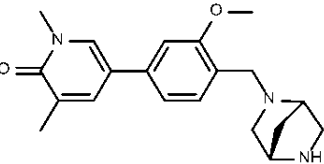
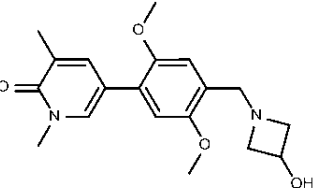
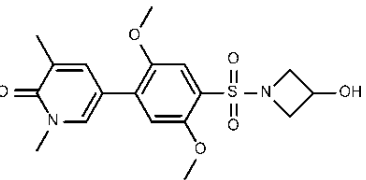
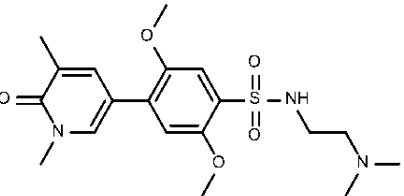
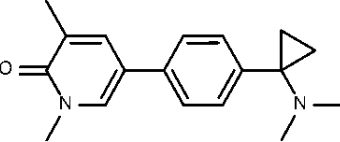
【化 2 2 3】

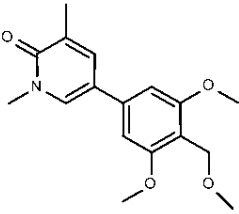
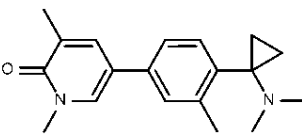
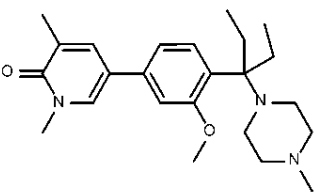
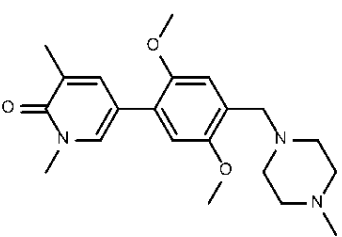
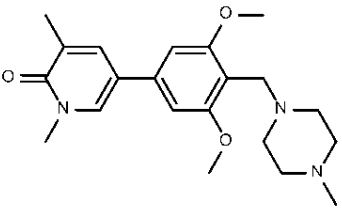
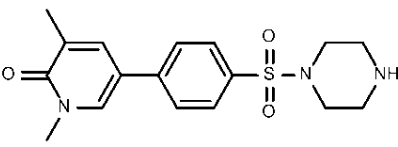
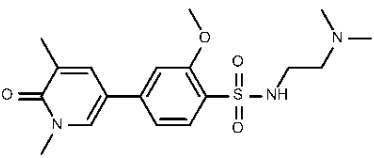
#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
I-46		345	0.830	M1
I-47		315	0.790	M1
I-48		317	0.900	M1
I-49		285/241	0.69 / 0.60	M1
I-50		329	0.960	M1
I-51		354	0.910	M1

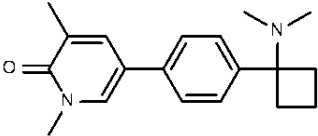
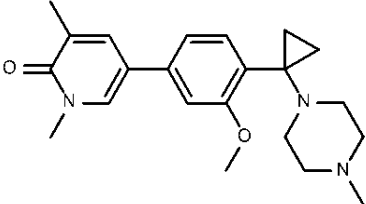
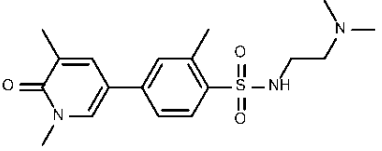
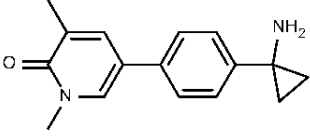
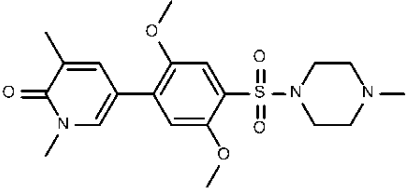
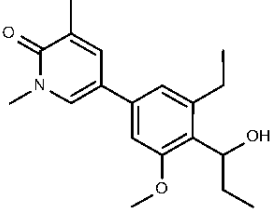
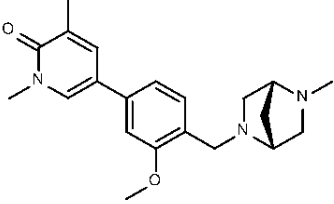
10

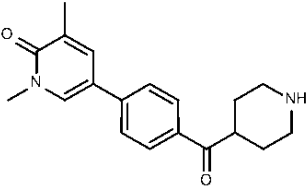
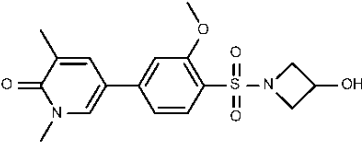
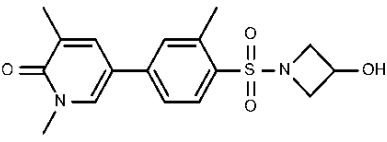
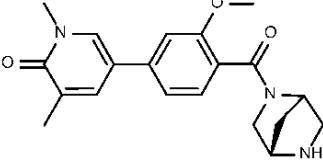
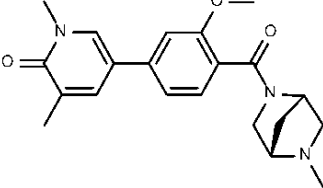
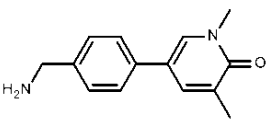
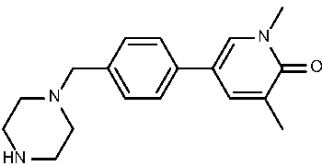
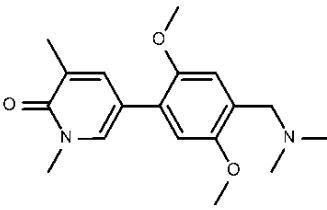
20

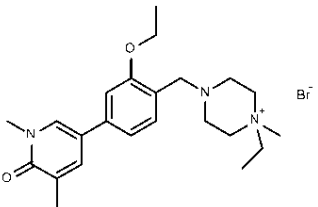
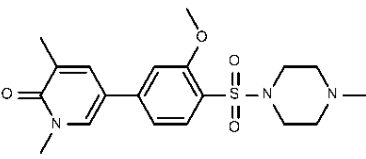
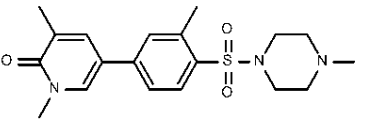
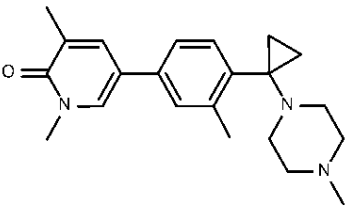
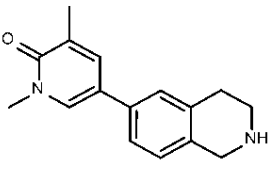
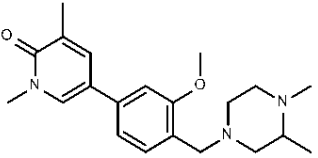
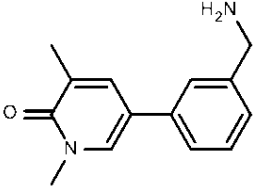
30

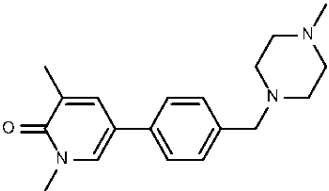
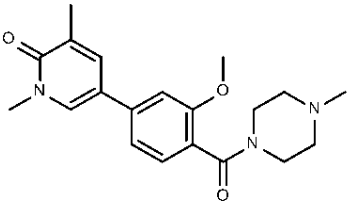
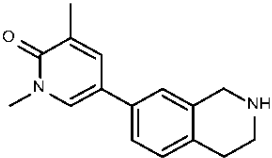
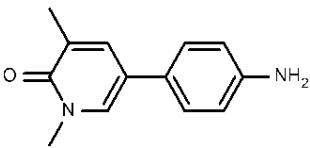
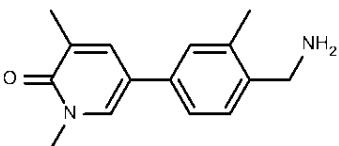
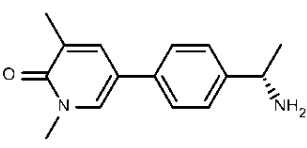
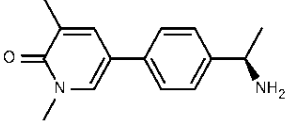
I-52		358	0.880	M1	
I-53		313	1.060	M1	10
I-54		340	0.850	M1	
I-55		345	0.820	M1	20
I-56		395	0.810	M1	30
I-57		410	0.940	M1	
I-58		283	1.060	M1	40

I-59		304	0.980	M1	
I-60		297	1.100	M1	10
I-61		298	1.35	M1	
I-62		372	0.95	M1	20
I-63		372	0.93	M1	30
I-64		348	0.79	M1	
I-65		380	0.91	M1	40

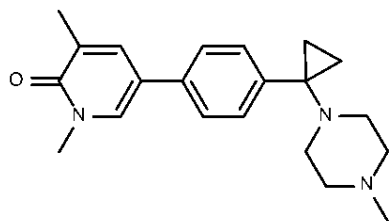
I-66		252	1.07	M1	
I-67		368	1.11	M1	10
I-68		364	0.94	M1	
I-69		255	1.01	M1	20
I-70		422	0.94	M1	
I-71		316	1.09	M1	30
I-72		354	0.87	M1	40

I-73		311	0.74	M1	
I-74		365	0.77	M1	10
I-75		349	0.85	M1	
I-76		354	0.66	M1	20
I-77		368	0.76	M1	
I-78		229	0.65	M1	30
I-79		298	0.81	M1	
I-80		317	0.97	M1	40

I-81		384	1.12	M1	
I-82		392	0.91	M1	10
I-83		376	0.98	M1	
I-84		352	1.13	M1	20
I-85		255	0.78	M1	
I-86		356	0.98	M1	30
I-87		229	0.73	M1	

I-88		312	1.05	M1	
I-89		356	0.84	M1	10
I-90		255	0.79	M1	
I-91		215	1.817	M11	20
I-92		243	0.76	M1	
I-93		243	0.77	M1	30
I-94		243	0.77	M1	

I-95

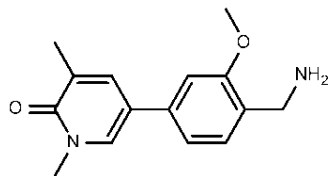


338

1.08

M1

I-96



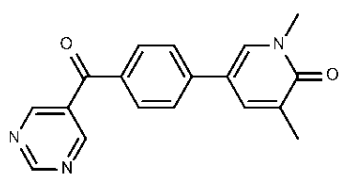
242/259

0.73

M1

10

I-97



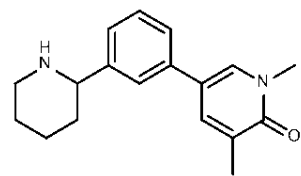
306

1.02

M1

20

I-98

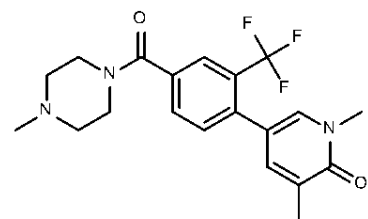


283

0.97

M1

I-99



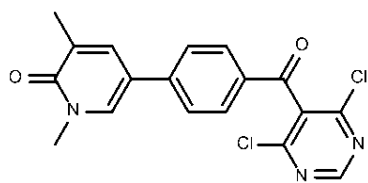
250

1.1

M1

30

I-100

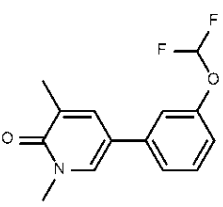
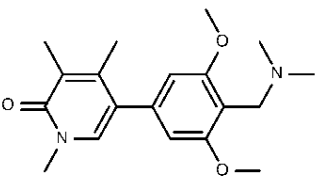
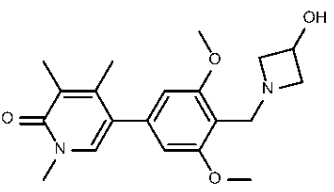
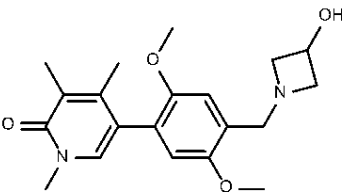
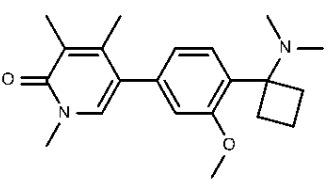
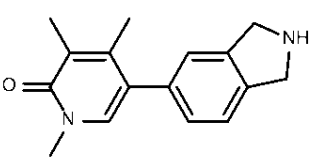
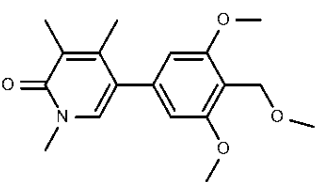


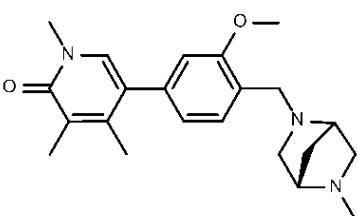
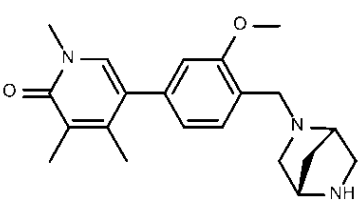
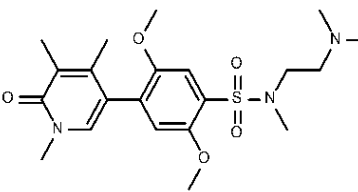
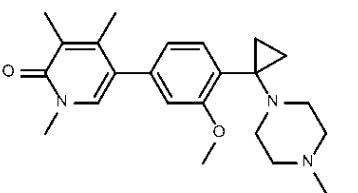
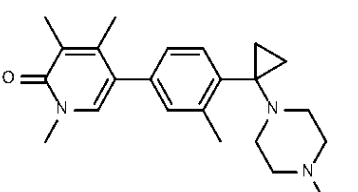
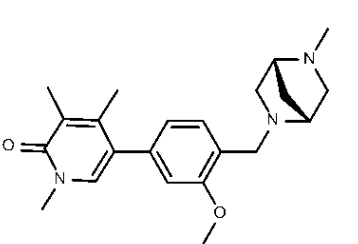
374

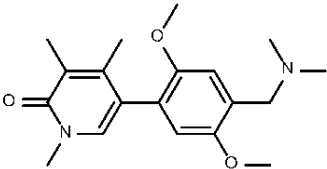
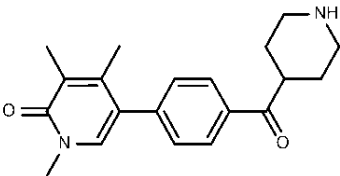
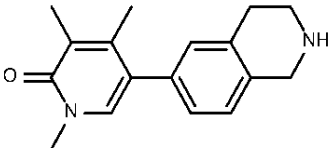
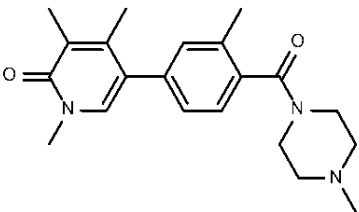
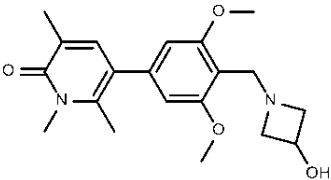
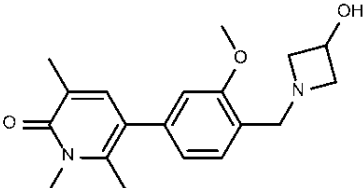
1.14

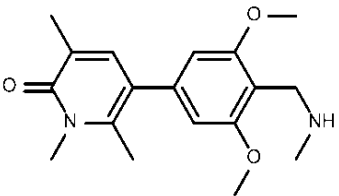
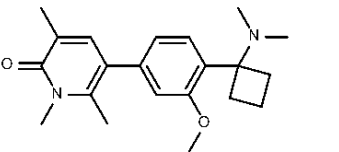
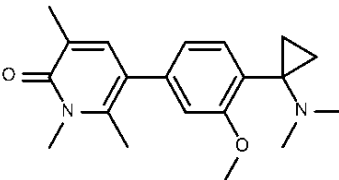
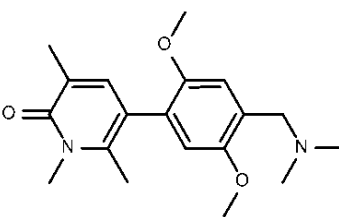
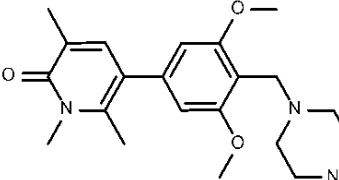
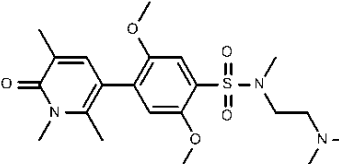
M1

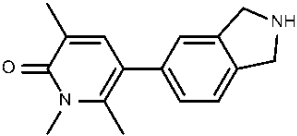
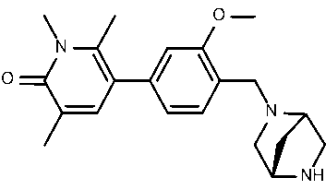
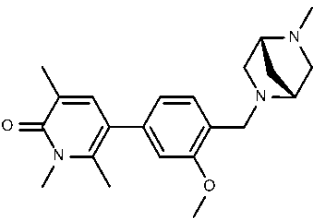
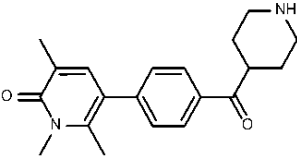
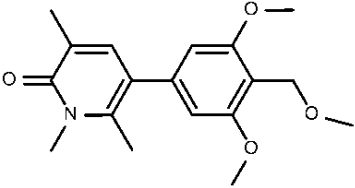
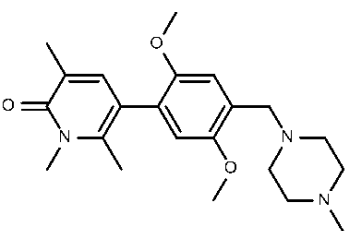
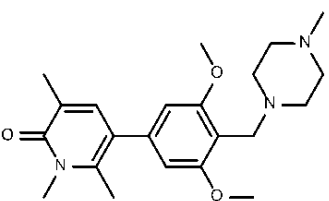
40

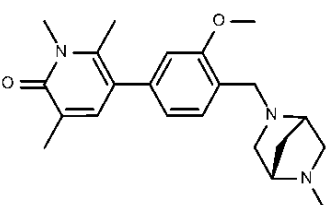
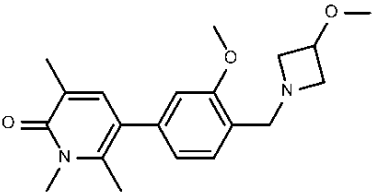
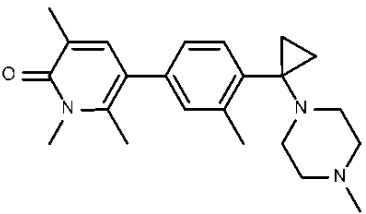
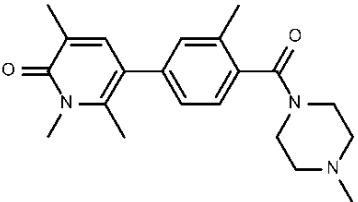
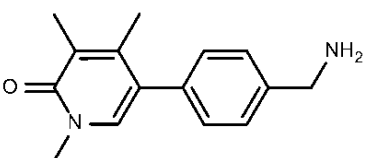
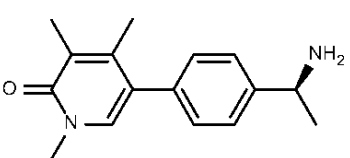
I-101		266	1.08	M1	
I-102		331	0.95	M1	10
I-103		359	0.85	M1	
I-104		359	0.82	M1	20
I-105		296	1.17	M1	
I-106		255	0.69	M1	30
I-107		318	1.03	M1	

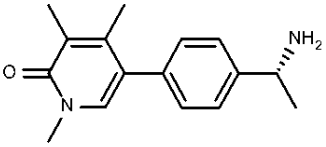
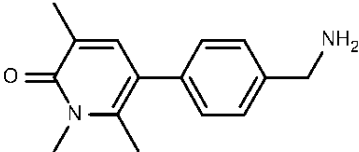
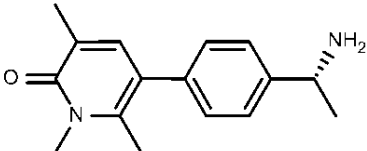
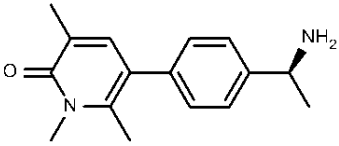
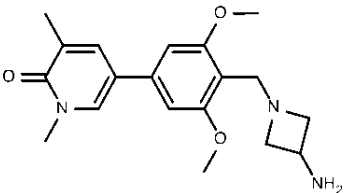
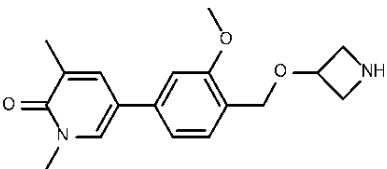
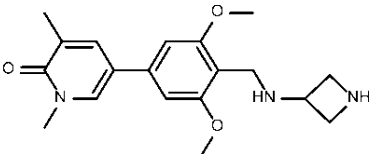
I-108		368	0.97	M1	
I-109		354	0.93	M1	10
I-110		438	0.95	M1	
I-111		382	1.15	M1	20
I-112		366	1.18	M1	30
I-113		368	0.91	M1	

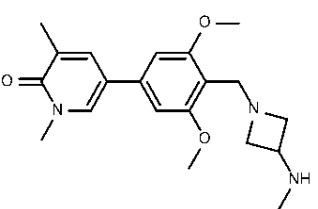
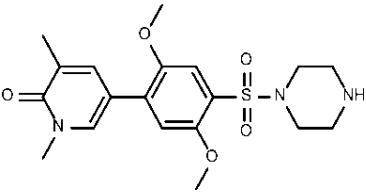
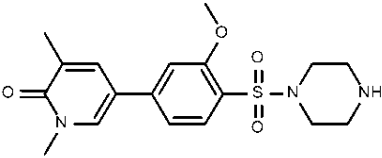
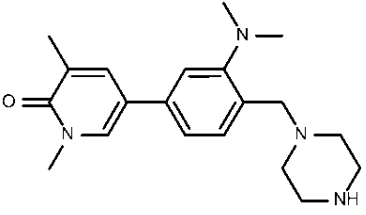
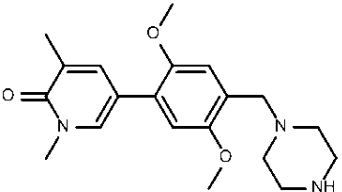
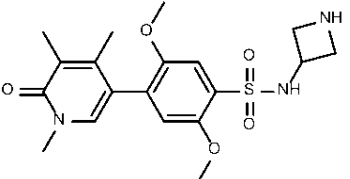
I-114		331	0.960	M1	
I-115		325	0.79	M1	10
I-116		269	0.8	M1	
I-117		354	0.85	M1	20
I-118		359	0.83	M1	
I-119		329	0.830	M1	30

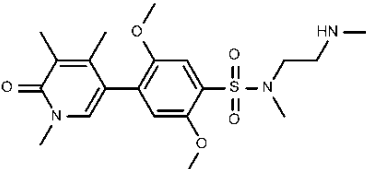
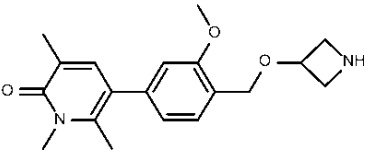
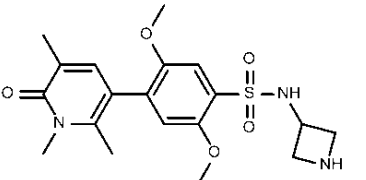
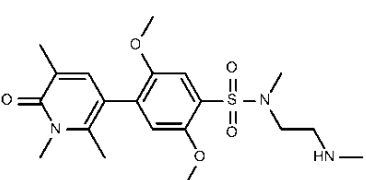
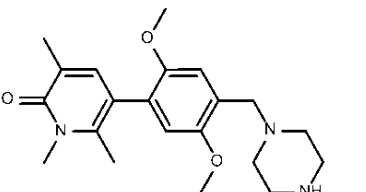
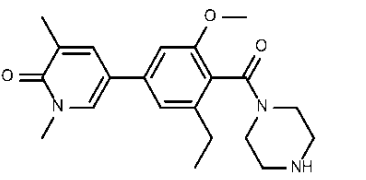
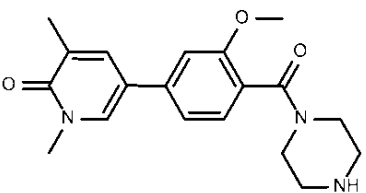
I-120		331	0.930	M1	
I-121		296	1.100	M1	10
I-122		327	1.110	M1	
I-123		331	1.000	M1	20
I-124		372	0.920	M1	
I-125		438	0.950	M1	30

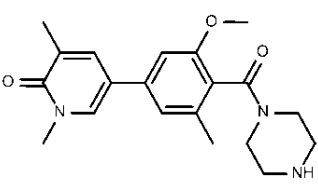
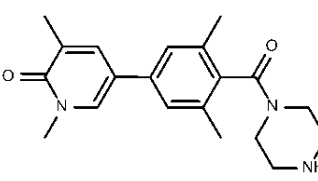
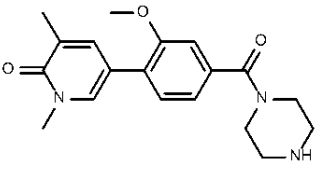
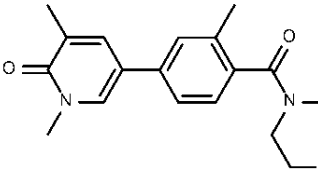
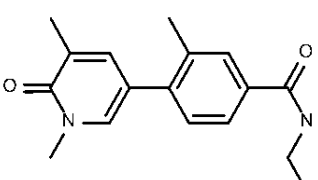
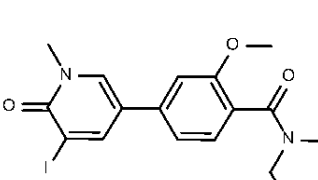
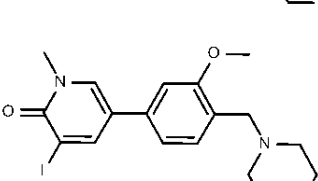
I-126		255	0.770	M1	
I-127		354	0.900	M1	10
I-128		368	0.910	M1	
I-129		325	0.790	M1	20
I-130		318	1.030	M1	
I-131		386	0.970	M1	30
I-132		386	0.970	M1	40

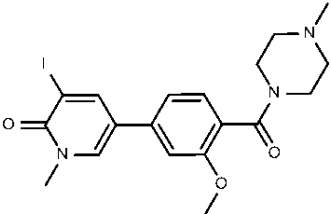
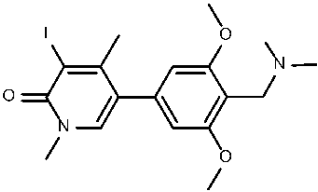
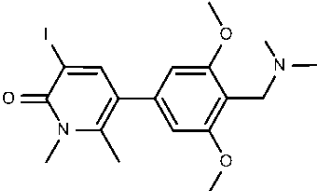
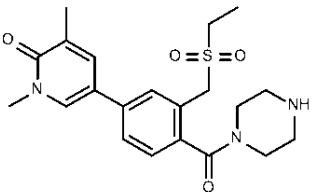
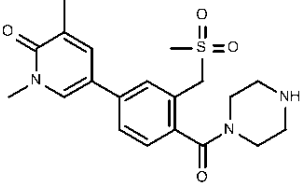
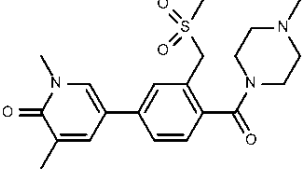
I-133		368	0.970	M1	
I-134		343	1.000	M1	10
I-135		366	1.190	M1	
I-136		354	0.870	M1	20
I-137		243	0.750	M1	30
I-138		257	0.830	M1	

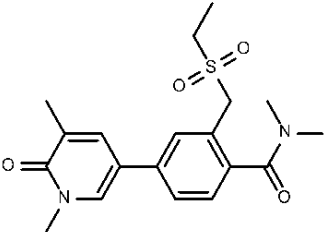
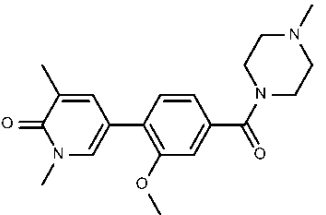
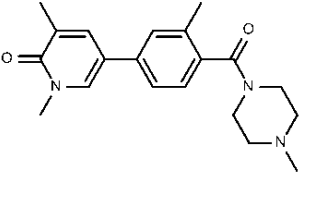
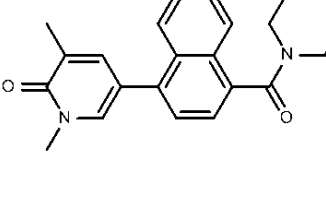
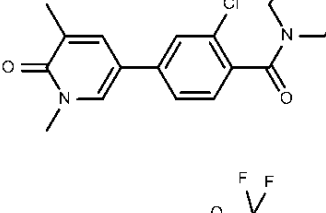
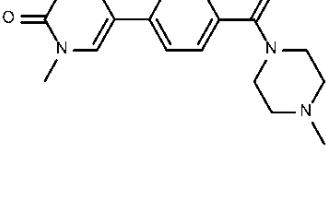
I-139		257	0.830	M1	
I-140		243	0.770	M1	10
I-141		257	0.850	M1	
I-142		257	0.850	M1	20
I-143		344	0.800	M1	
I-144		315	0.790	M1	30
I-145		344	0.850	M1	

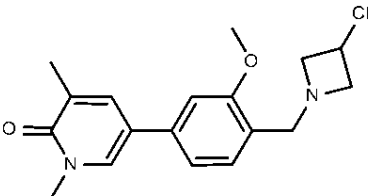
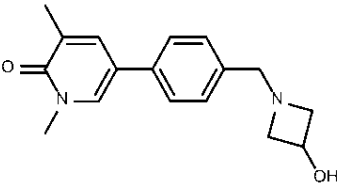
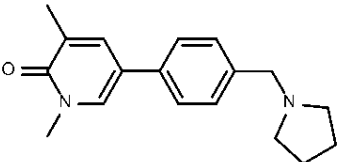
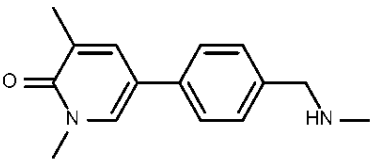
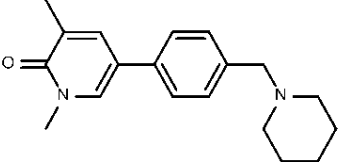
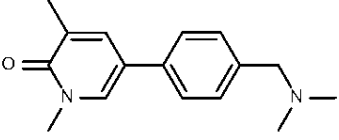
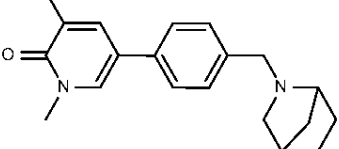
I-146		358	0.830	M1	
I-147		408	0.840	M1	10
I-148		378	0.800	M1	
I-149		341	0.910	M1	20
I-150		358	0.890	M1	30
I-151		408	0.690	M1	

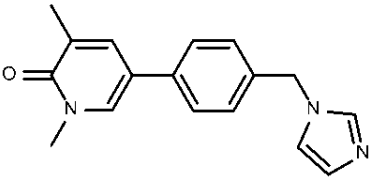
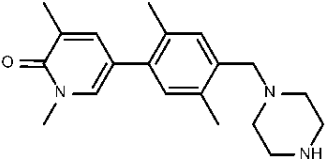
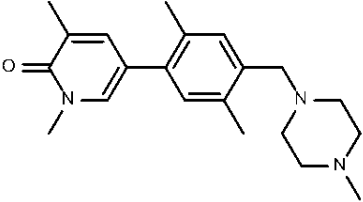
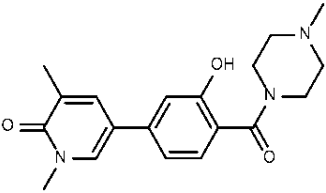
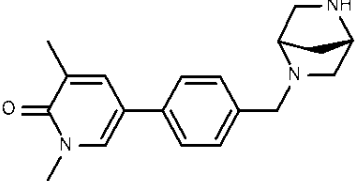
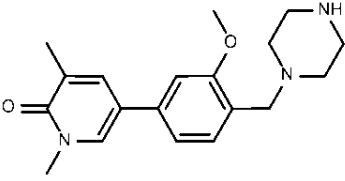
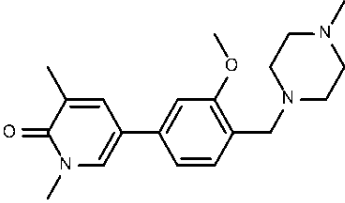
I-152		424	0.840	M1	
I-153		329	0.860	M1	10
I-154		408	0.660	M1	
I-155		424	0.830	M1	20
I-156		372	0.940	M1	
I-157		370	NMR		30
I-158		342	1.463	M11	40

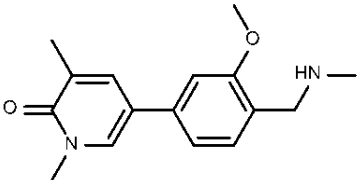
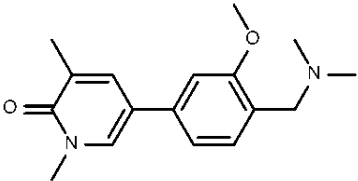
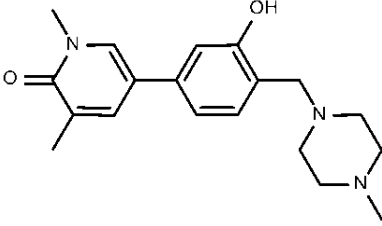
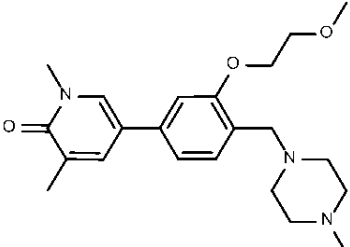
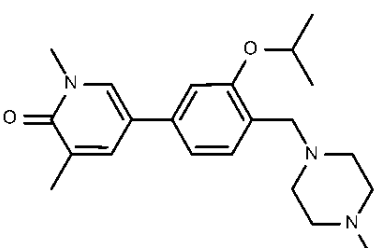
I-159		356	NMR	
I-160		340	NMR	10
I-161		342	1.506	M11
I-162		326	1.506	M11
I-163		326	1.540	M11
I-164		454	0.730	M1
I-165		454	0.990	M1

I-166		468	0.860	M1	
I-167		443	1.000	M1	10
I-168		443	0.980	M1	
I-169		418	0.630	M1	20
I-170		404	0.500	M1	30
I-171		418	1.910	M11	

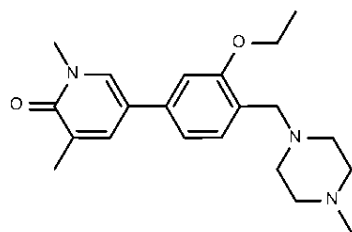
I-172		377	0.770	M1	
I-173		356	0.820	M1	10
I-174		340	0.800	M1	20
I-175		376	0.910	M1	
I-176		360	0.860	M1	30
I-177		410	0.950	M1	40

I-178		333	1.080	M1
I-179		285		10
I-180		TLCで観察 Rf =0.5 (溶離液DCM:MeOH) = 15:1		
I-181		TLCで観察 Rf =0.5 (溶離液DCM:MeOH) = 15:1		20
I-182		TLCで観察 Rf =0.5 (溶離液DCM:MeOH) = 15:1		
I-183		TLCで観察 Rf =0.5 (溶離液DCM:MeOH) = 15:1		30
I-184		TLCで観察 Rf =0.5 (溶離液DCM:MeOH) = 15:1		

I-185		TLCで観察 Rf =0.5 (溶離液DCM:MeOH) = 15:1			
I-186		326	NMR		10
I-187		340	NMR		
I-188		342	0.890		20
I-189		310	0.980	M1	
I-190		328	0.860	M1	30
I-191		342	0.920	M1	40

I-192		273	0.800	M1	
I-193		287	0.940	M1	10
I-194		386	0.930	M1	
I-195		386	0.930	M1	20
I-196		370	1.080	M1	30

I-197

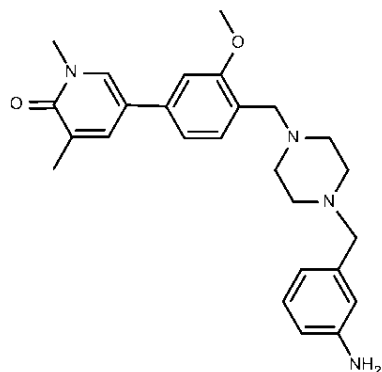


356

1.430

M1

I-198



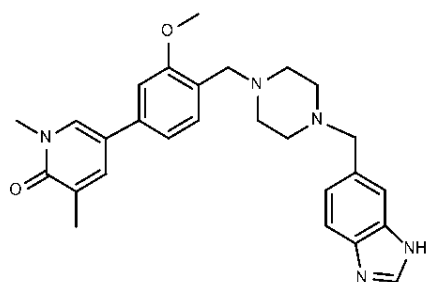
433

1.593

M11

10

I-199



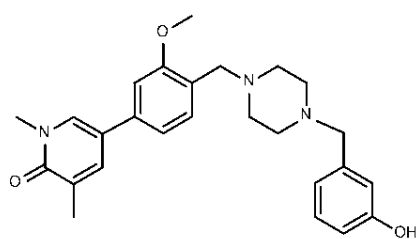
458

1.644

M11

20

I-200



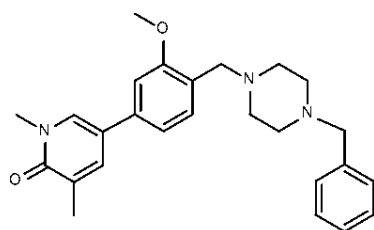
434

1.791

M11

30

I-201

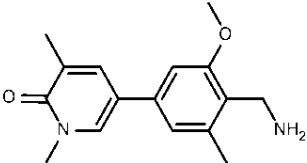
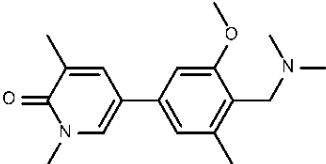
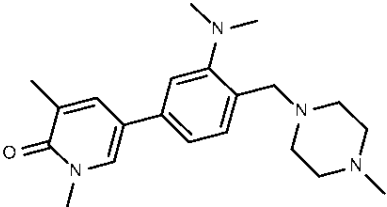
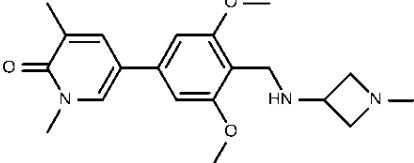
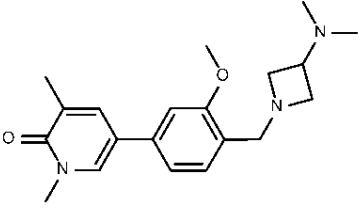
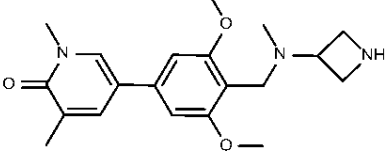
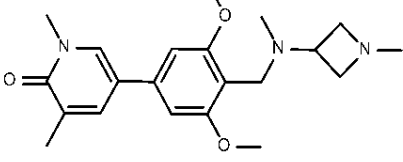


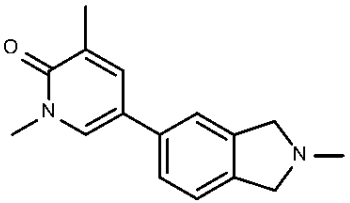
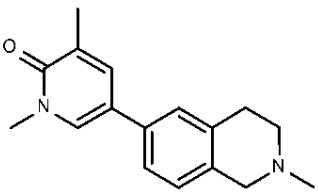
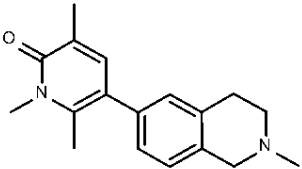
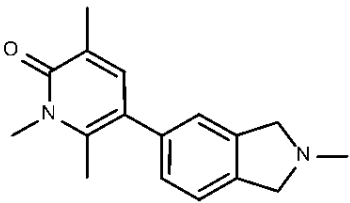
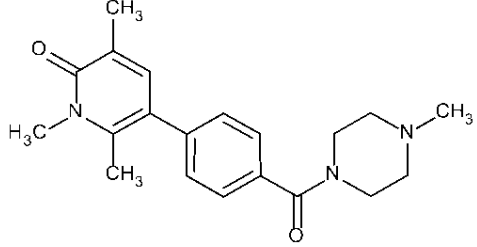
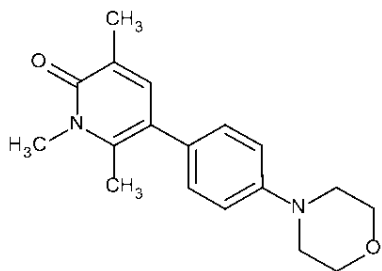
452

2.224

M11

40

I-202		256	0.890	M7	
I-203		301	NMR		10
I-204		355	1.030	M1	
I-205		358	0.840	M1	20
I-206		342	0.890	M1	30
I-207		358	0.820	M1	
I-208		372	0.940	M1	40

I-209		255	0.890	M1	
I-210		269	0.960	M1	10
I-211		283	1.010	M1	
I-212		269	0.950	M1	20
I-214		340	0.82	M1	30
I-215		299	2.35	M11	40

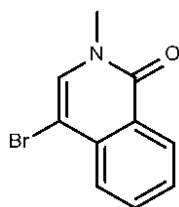
【 0 3 7 7 】

タイプ I I の化合物の調製

中間体 Q - 1 の調製

4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【化 2 2 4】

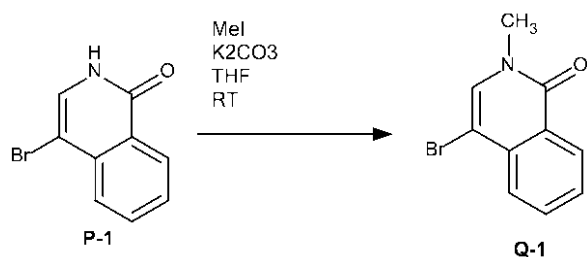


【 0 3 7 8】

反応スキーム：

10

【化 2 2 5】

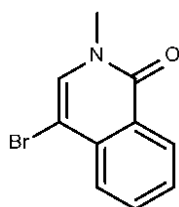


4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1

20

【 0 3 7 9】

【化 2 2 6】



4 - ブロモ - 1 (2 H) - イソキノリノン P - 1 (1 . 0 0 0 g 、 4 . 2 4 0 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 1 7 2 g 、 8 . 4 8 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) 懸濁液に、ヨードメタン (i I o d o m e t h a n e) (0 . 4 2 3 m L 、 6 . 6 6 4 m m o l) を添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を、10%アンモニア溶液 (3 0 m L) を用いて反応停止させ、水 (5 0 m L) を添加する。THFを減圧下で除去する。沈殿生成物を濾過して取り出し、減圧下で乾燥させる。

30

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 238、t_{Ret} = 1.02分、方法M1

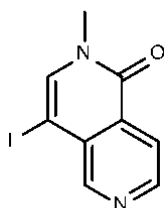
中間体Q-7の調製

4 - ヨード - 2 - メチル - 2 H - [2 , 6] ナフチリジン - 1 - オン

【 0 3 8 0】

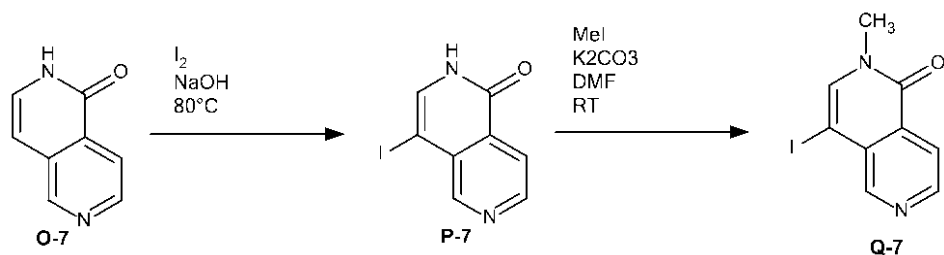
40

【化 2 2 7】



反応スキーム：

【化 2 2 8】

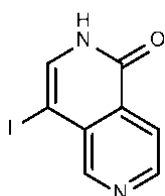


4 - ヨード - 2 H - [2 , 6] ナフチリジン - 1 - オン (P - 7)

10

【 0 3 8 1 】

【化 2 2 9】



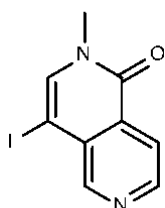
1 N の NaOH (5 0 m L) 中の 2 , 6 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン O - 7 (20
2 . 0 0 0 g 、 1 3 . 6 8 5 m m o l) の溶液に、ヨウ素 (6 . 9 4 7 g 、 2 7 . 3 7 0
m m o l) を添加する。この混合物を、8 0 で 1 6 時間攪拌する。混合物を、水を用い
て希釈し、濾過する。濾過ケーキを乾燥させて、粗生成物を固体として得る。

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 2 7 3 、 t_{Ret} = 0 . 8 8 9 分、方法 M 8

4 - ヨード - 2 - メチル - 2 H - [2 , 6] ナフチリジン - 1 - オン (Q - 7)

【 0 3 8 2 】

【化 2 3 0】



30

【 0 3 8 3 】

4 - ヨード - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン P - 7 (1 . 0 0 0 g 、 3 .
6 7 6 m m o l) の DMF (5 0 m L) 溶液に、炭酸カリウム (1 . 5 2 2 g 、 1 1 . 0
2 8 m m o l) およびヨウ化メチル (1 . 0 4 4 g 、 7 . 3 5 2 m m o l) を添加する。
この混合物を室温で 2 4 時間攪拌する。水を添加し、水性層を、酢酸エチルを用いて抽出
する。有機層を、ブラインを用いて洗浄し、乾燥させ、乾燥するまで濃縮して粗生成物を
得る。

40

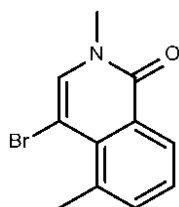
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 2 8 7 、 t_{Ret} = 0 . 5 7 3 分、方法 M 6

【 0 3 8 4 】

中間体 Q - 9 の調製

4 - プロモ - 2 , 5 - ジメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

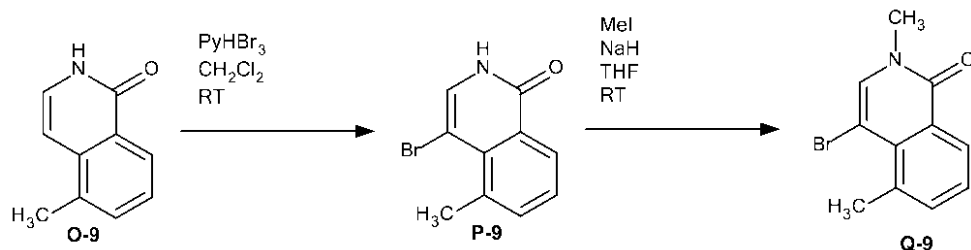
【化 2 3 1】



反応スキーム：

【 0 3 8 5】

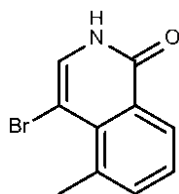
【化 2 3 2】



4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン P - 9

【 0 3 8 6】

【化 2 3 3】



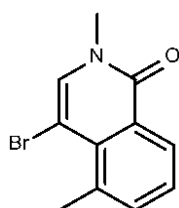
5 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン O - 9 (0 . 8 0 0 g、5 . 0 0 0 m m o l) の D C M (5 m L) 溶液に、過臭化臭化ピリジニウム (4 . 7 7 9 g、1 5 . 0 0 0 m m o l) を添加する。反応を室温で 5 時間撹拌する。この反応混合物に、 NaHCO_3 水溶液水を添加し、水性層を、DCM を用いて抽出する。有機層を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液を用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

TLC 情報 (シリカ、溶離液：PE：EA = 2：1)、Rf (生成物) = 0 . 5

4 - ブロモ - 2 , 5 - ジメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 9

【 0 3 8 7】

【化 2 3 4】



4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン P - 9 (0 . 6 3 0 g、3 . 0 0 0 m m o l) の乾燥 THF (1 0 . 0 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (0 . 1 2 7 g、3 . 0 0 0 m m o l) を 0 で添加する。30 分後、この混合物に、ヨウ化メチル (0 . 5 6 3 g、4 . 0 0 0 m m o l) を滴加する。次いで、反応を室温に温まるまで放置する。完全に変換した後 (一晚)、冷ました反応混合物に水を添加する。THF を減圧

10

20

30

40

50

下で除去し、水性層を、DCMを用いて抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する（シリカ、PE : EA = 1 : 1）。

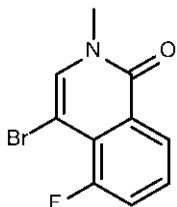
TLC情報（シリカ、溶離液：PE : EA = 1 : 1）、 R_f （生成物）= 0.5

中間体Q-10の調製

4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【0388】

【化235】

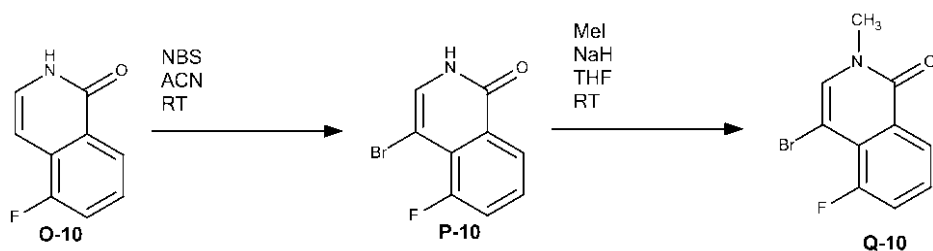


10

【0389】

反応スキーム：

【化236】

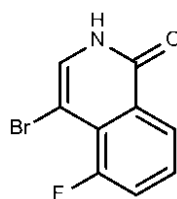


20

4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン P - 10

【0390】

【化237】



30

5 - フルオロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン O - 10 (0.360 g、2.000 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (0.432 g、2.000 mmol) を添加し、この混合物を室温で12時間攪拌する。完全に変換した後、溶媒を除去し、分取HPLCによって精製する。

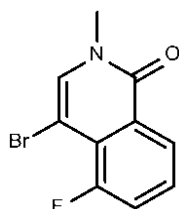
40

TLC情報（シリカ、溶離液：DCM : MeOH = 15 : 1）、 R_f （生成物）= 0.5

4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 10

【0391】

【化 2 3 8】



4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン P - 10 (0 . 1 3 0 g 、 0 . 0 5 0 m m o l) の乾燥 T H F (3 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (0 . 0 2 5 g 、 0 . 6 4 5 m m o l) を 0 で添加する。30分後、この混合物に、ヨウ化メチル (0 . 1 1 2 g 、 0 . 8 0 0 m m o l) を滴加する。次いで、反応を室温に温まるまで放置する。完全に変換した後、冷ました反応混合物に水を添加する。T H F を減圧下で除去し、水性層を、D C M を用いて抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、分取 H P L C によって精製する。

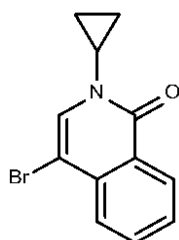
T L C 情報 (シリカ、溶離液 : D C M / M e O H = 2 0 : 1) 、 R_f (生成物) = 0 . 5

【 0 3 9 2】

中間体 Q - 1 1 の調製

4 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

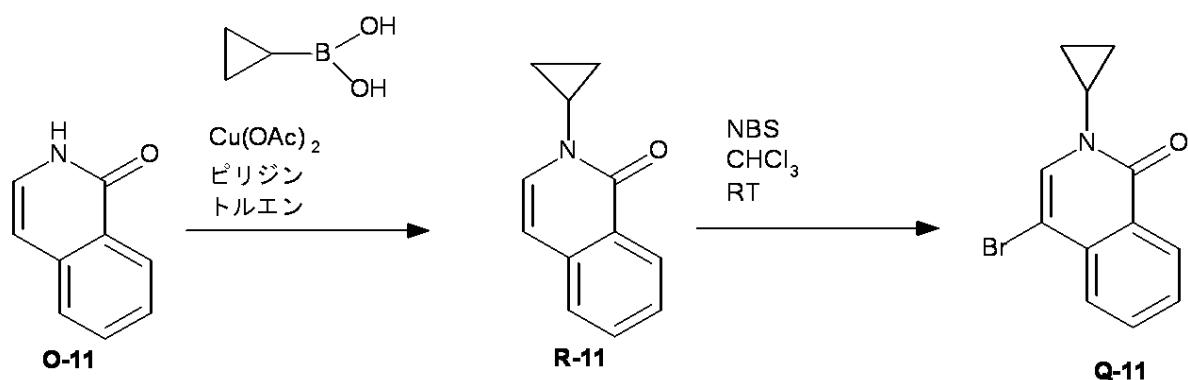
【化 2 3 9】



【 0 3 9 3】

反応スキーム :

【化 2 4 0】

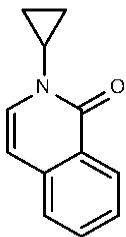


【 0 3 9 4】

2 - シクロプロピル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R - 1 1

【 0 3 9 5】

【化 2 4 1】



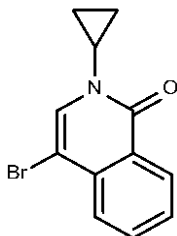
2 H - イソキノリン - 1 - オン O - 11 (1 . 0 0 0 g、6 . 8 8 9 m m o l) のトルエン (1 0 m L) 溶液に、シクロプロピルボロン酸 (1 . 7 7 5 g、2 0 . 6 6 7 m m o l)、酢酸銅 (I I) (1 . 2 5 1 g、6 . 8 8 9 m m o l)、およびピリジン (2 . 5 0 0 m L、3 1 . 6 0 6 m m o l) を添加する。この混合物を、7 0 °C で夜通し加熱する。2 N の H C l 水溶液 (2 0 m L) を添加し、その後酢酸エチル (5 0 m L) を添加し、懸濁液を濾過して取り出す。相を分離し、水性層を、酢酸エチル (5 0 m L) を用いて 3 回抽出する。合わせた有機層を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過して取り出し、減圧下で濃縮する。この粗生成物を、C o m b i f l a s h で精製する (カラム R e d i s e p R f、4 0 g ; 勾配 : 2 0 のカラム容量にわたって、シクロヘキサン / E t O A c = 1 0 0 % / 0 % から 5 0 % / 5 0 % ; 流量 = 4 0 m L / 分 ; 検出波長 : 2 5 4 n m)。H P L C - M S : (M + H)⁺ = 1 8 6、t_{Ret} = 0 . 8 9 分、方法 M 1

10

【 0 3 9 6】

4 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 1

【化 2 4 2】



30

【 0 3 9 7】

2 - シクロプロピル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R - 11 (1 . 5 0 0 g、6 . 4 7 9 m m o l) のクロロホルム (1 0 . 0 m L) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (1 . 2 0 0 g、6 . 7 4 2 m m o l) を室温で添加する。この反応混合物を 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を C o m b i f l a s h で精製する (カラム R e d i s e p R f、4 0 g ; 勾配 : 2 0 のカラム容量にわたって、D C M / M e O H = 1 0 0 % / 0 % から 9 5 % / 5 % ; 流量 = 4 0 m L / 分 ; 検出波長 : 2 5 4 n m)。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

H P L C - M S : (M + H)⁺ = 2 6 4 / 2 6 6、t_{Ret} = 1 . 1 4 分、方法 M 1

40

【 0 3 9 8】

中間体 Q - 1 2 の調製

4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

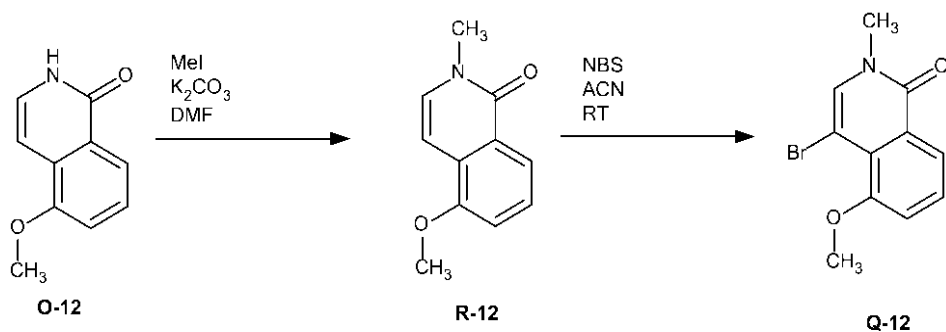
【化 2 4 3】



反応スキーム：

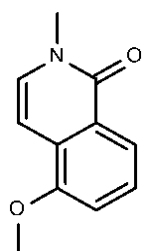
【 0 3 9 9】

【化 2 4 4】



5 - メトキシ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R - 1 2

【化 2 4 5】



【 0 4 0 0】

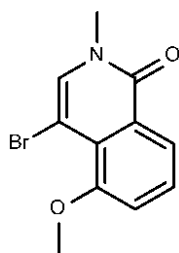
5 - メトキシ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン O - 1 2 (1 . 5 0 0 g、8 . 5 6 2 mmol) の DMF (2 0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (3 . 5 4 5 g、2 5 . 6 8 6 mmol) およびヨウ化メチル (1 . 2 0 7 g、8 . 5 6 2 mmol) を室温で添加する。完全に変換した後、冷ました反応混合物に水を添加する。反応混合物を氷水に注ぎ、EA を用いて抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を NP シリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

HPLC - MS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 190$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.151$ 分、方法 M 7

4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 2

【 0 4 0 1】

【化 2 4 6】



5 - メトキシ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R - 1 2 (1 . 1 0 0 g 10
、 5 . 8 1 4 m m o l) のアセトニトリル (2 0 . 0 m L) 溶液に、N - プロモスクシン
イミド (1 . 2 4 2 g 、 6 . 9 7 6 m m o l) を室温で添加する。この反応混合物を 2 4
時間攪拌する。完全に変換した後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、E A を用いて抽出する
。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を
減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。
H P L C - M S : (M + H) ^ + = 2 6 8 / 2 7 0 、 $t_{\text{Ret}} = 0 . 7 2 1$ 分、方法 M 6

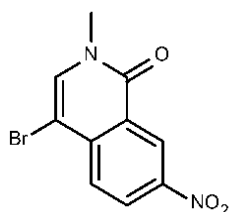
中間体 Q - 1 3 の調製

4 - プロモ - 2 - メチル - 7 - ニトロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【 0 4 0 2】

【化 2 4 7】

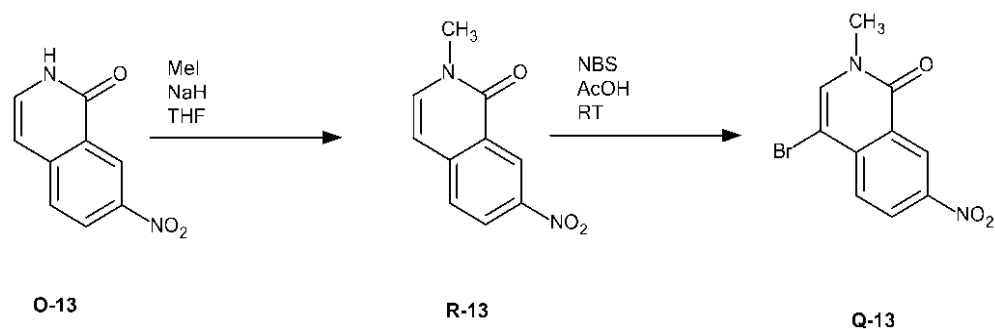
20



反応スキーム：

【化 2 4 8】

30

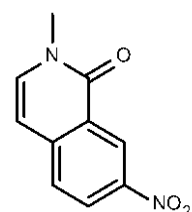


2 - メチル - 7 - ニトロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R - 1 3

40

【 0 4 0 3】

【化 2 4 9】



7 - ニトロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン O - 1 3 (7 . 8 0 0 g 、 0 . 0 4 1 m 50

01) の乾燥 THF (15 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1.477 g、0.062 mol) を 0 で添加する。3 時間後、この混合物に、ヨウ化メチル (6.987 g、0.049 mol) を滴加する。完全に変換した後 (3 時間)、水を 0 で添加する。次いで、反応混合物を、EA を用いて抽出する。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

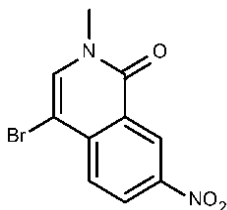
TLC 情報 (シリカ、溶離液: PE: EA = 5:1)、Rf (生成物) = 0.5

4 - ブロモ - 2 - メチル - 7 - ニトロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン Q - 13

【0404】

【化250】

10



2 - メチル - 7 - ニトロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン R - 13 (2.000 g、0.010 mol) のアセトニトリル (3.0 mL) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (1.918 g、0.011 mol) を室温で添加する。この反応混合物を室温で 5 時間 20 攪拌する。次いで、反応混合物を氷水に注ぎ、DCM を用いて抽出する。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

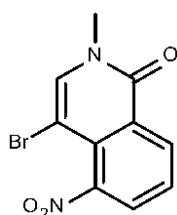
TLC 情報 (シリカ、溶離液: PE: EA = 2:1)、Rf (生成物) = 0.5

中間体 Q - 14 の調製

4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン

【0405】

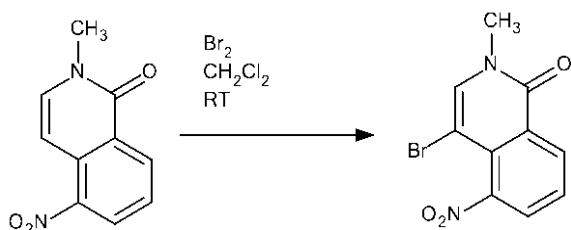
【化251】



反応スキーム:

【0406】

【化252】



R-14

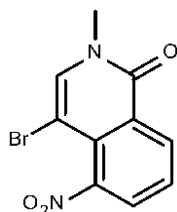
Q-14

30

40

4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン Q - 14

【化 2 5 3】



【 0 4 0 7】

2 - メチル - 5 - ニトロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R - 1 4 (0 . 0 7 0 g、
0 . 3 4 3 m m o l) のジクロロメタン (3 . 0 m L) 溶液に、臭素 (0 . 6 0 3 g、3
. 7 7 5 m m o l) を室温で添加する。この反応混合物を室温で5時間攪拌する。完全に
変換した後、反応混合物を氷水に注ぎ、DCMを用いて抽出する。合わせた有機層を、ブ
ラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生
成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

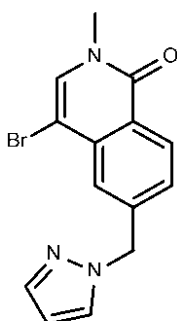
HPLC - MS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 283 / 285$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.721$ 分、方法 M 7

中間体 Q - 1 5 の調製

4 - プロモ - 2 - メチル - 6 - ピラゾール - 1 - イルメチル - 2 H - イソキノリン - 1
- オン

【 0 4 0 8】

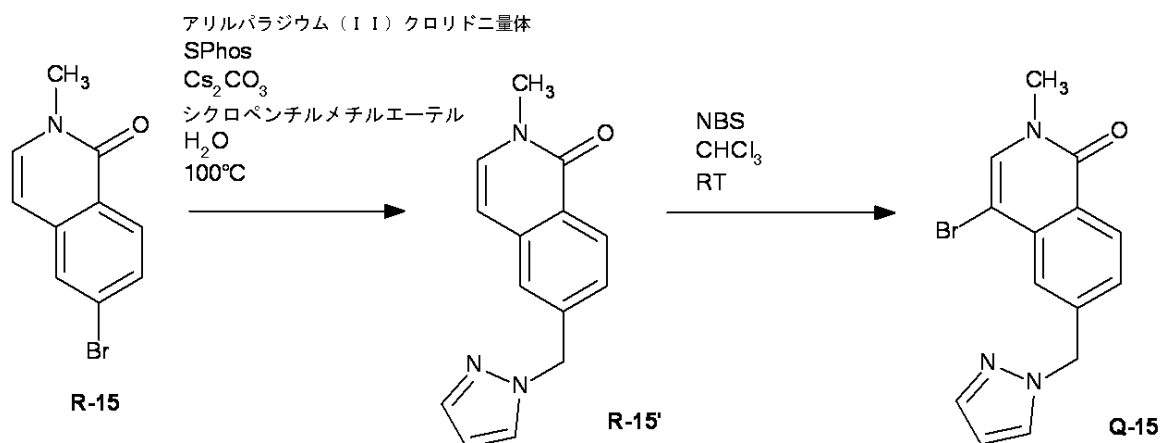
【化 2 5 4】



【 0 4 0 9】

反応スキーム：

【化 2 5 5】

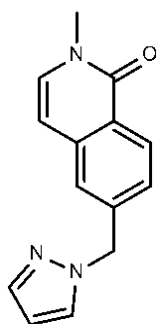


【 0 4 1 0】

2 - メチル - 6 - ピラゾール - 1 - イルメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン R -

15'

【化256】



10

【0411】

バイアル中に、6-ブromo-2-メチル-2H-イソキノリン-1-オン R-15 (0.100 g、0.420 mmol)、カリウムトリフルオロ-1H-(ピラゾール-1-イルメチル)ボロン (0.079 g、0.420 mmol)、アリルパラジウムクロリド二量体 (7.7 mg、0.021 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (22.7 mg、0.042 mmol)、および炭酸セシウム (0.101 mL、1.260 mmol) を導入する。次いで、シクロペンチルメチルエーテル (800 μ L) および水 (200 μ L) を添加する。バイアルをアルゴンで置換して、密封する。この反応混合物を100で24時間加熱する。完全に変換した後、反応混合物を、DCM、MeOH、および水を用いて希釈する。相を分離させ、混合物を、DCMを用いてさらに2回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質をDMSO (1 mL) で溶解させ、濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) RP HPLCシステム (カラム: X-Bridge C-18 30 \times 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。

20

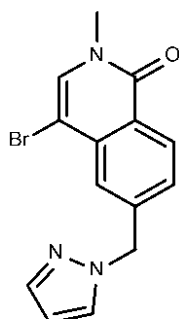
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 240$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.73$ 分、方法M1

4-ブromo-2-メチル-6-ピラゾール-1-イルメチル-2H-イソキノリン-1-オン Q-15

30

【0412】

【化257】



40

2-メチル-6-ピラゾール-1-イルメチル-2H-イソキノリン-1-オン R-15' (0.050 g、0.209 mmol) のクロロホルム (1 mL) 溶液に、N-ブromosuccinimide (0.039 g、0.217 mmol) を室温で添加する。この反応混合物を、室温で2時間攪拌する。完全に変換した後、反応混合物を、減圧下で濃縮する。この粗生成物を、CombiFlashで精製する (カラム Redi sep Rf、12 g; 勾配: 28のカラム容量にわたって、DCM/MeOH = 100% / 0% から 90% / 10%; 流量 = 30 mL / 分; 検出波長: 254 nm)。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 318$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.94$ 分、方法M1

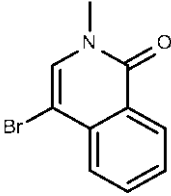
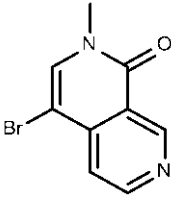
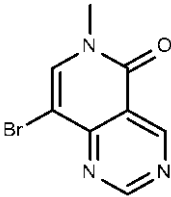
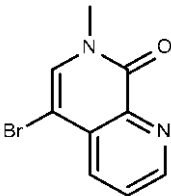
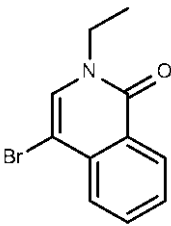
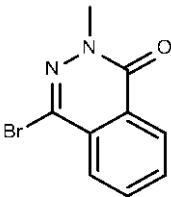
50

【 0 4 1 3 】

中間体 Q - 2 ~ Q - 6 は、Q - 1 の手順に従って合成する。中間体 Q - 8 は、ハロゲン化工程 O - P を省略することを除き（ハロゲン = B r である中間体 P - 8 は市販されている）、Q - 7 の手順に従って合成する。

【 0 4 1 4 】

【 化 2 5 8 】

#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
Q-1		238	1.02	M1
Q-2		239	0.92	M1
Q-3		240/242	0.29	M1
Q-4		239	0.87	M1
Q-5		252	1.12	M1
Q-6		239	1.16	M1

10

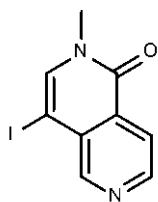
20

30

40

50

Q-7

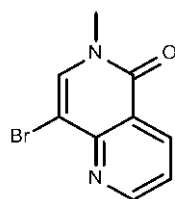


287

0.57

M6

Q-8



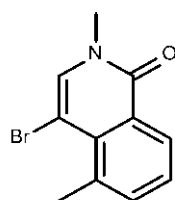
239/241

0.52

M6

10

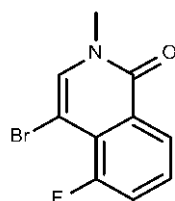
Q-9



TLCで観察 Rf =0.50 (PE:EtOAc 1:1)

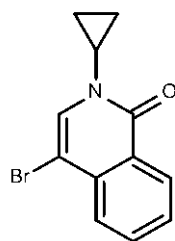
20

Q-10



TLCで観察 Rf =0.50 (DCM:MeOH 20:1)

Q-11



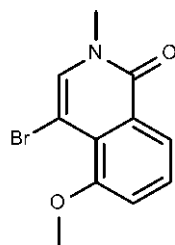
264/266

1.14

M1

30

Q-12



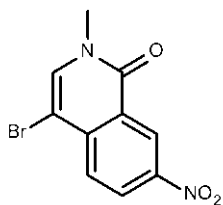
268/270

0.721

M6

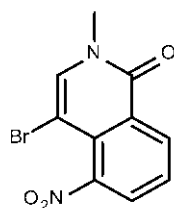
40

Q-13



TLCで観察 Rf =0.50 (PE:EtOAc 2:1)

Q-14



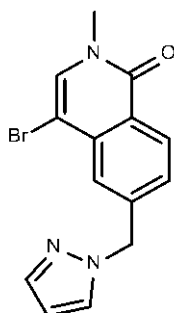
283

1.33

M7

10

Q-15



318

0.94

M1

20

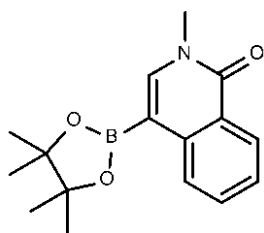
中間体 S - 1 の調製

2 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン
- 2 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【 0 4 1 5 】

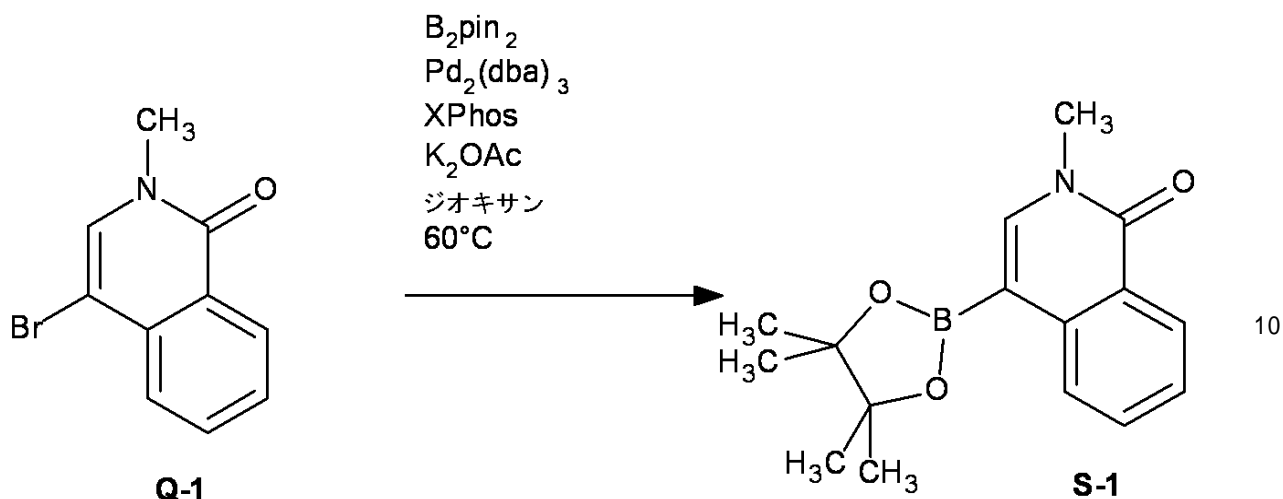
【 化 2 5 9 】

30



反応スキーム：

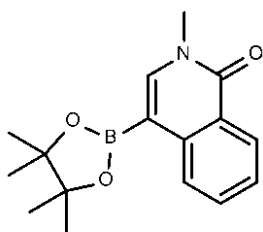
【化 2 6 0】



【 0 4 1 6】

2 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン S - 1

【化 2 6 1】



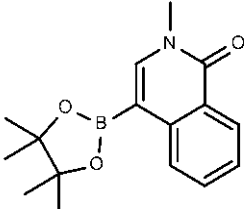
【 0 4 1 7】

丸底フラスコに、4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 (0 . 5 5 0 g、2 . 2 4 1 m m o l)、ビスピナコラトジボロン (1 . 2 5 0 g、4 . 9 2 2 m m o l)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (0 . 2 6 0 g、0 . 2 7 5 m m o l)、X P H O S (0 . 3 1 0 g、0 . 6 5 0 m m o l)、および酢酸カリウム (0 . 6 0 0 g、6 . 1 1 4 m m o l) を導入する。1 , 4 - ジオキサン (1 2 m L) を添加し、フラスコをアルゴンで置換する。この反応混合物を、6 0 で 8 時間攪拌する (D r y s y n)。次いで、反応混合物を室温まで冷まし、セライトのプラグを通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮する。残留物を D C M (1 0 0 m L) 中に溶解させ、水 (1 0 0 . 0 m L) を用いて洗浄する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー C o m b i f l a s h で精製する (カラム R e d i s e p R f、4 0 g ; 勾配 : 1 3 のカラム容量にわたって、シクロヘキサン / E t O A c = 1 0 0 % / 0 % から 7 0 % / 3 0 % ; 流量 = 4 0 m L / 分 ; 検出波長 : 2 5 4 n m)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 8 6、 t_{Ret} = 1 . 4 8 3 分、方法 M 7

【 0 4 1 8】

【化 2 6 2】

#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
S-1		286	1.483	M7

10

【 0 4 1 9】

タイプ I I の化合物を調製するための一般的方法

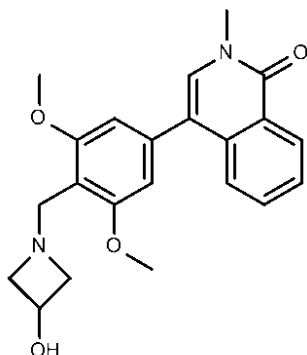
方法 1 :

化合物 I I - 1 の調製

4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル] - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【化 2 6 3】

20

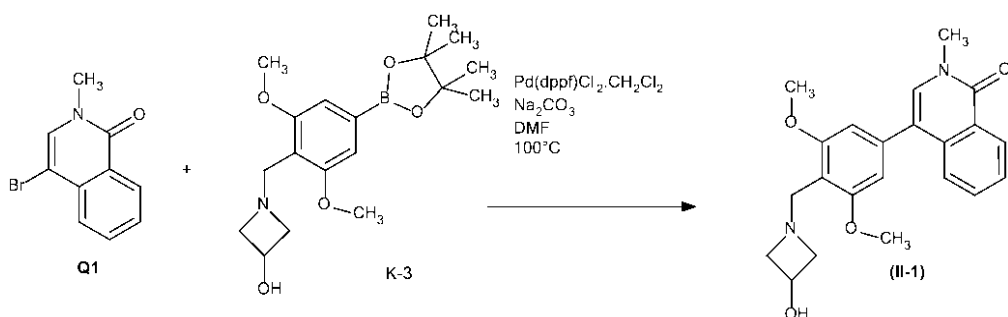


30

【 0 4 2 0】

反応スキーム :

【化 2 6 4】

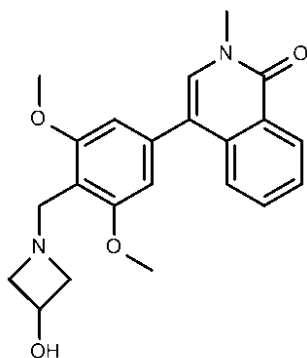


40

4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル] - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I I - 1)

【 0 4 2 1】

【化 2 6 5】



10

【 0 4 2 2】

1 - [2 , 6 - ジメトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル [1 , 3 , 2] ジオキサ - ボロラン - 2 - イル) - ベンジル] - アゼチジン - 3 - オール K - 3 の溶液に、4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 (0 . 0 7 0 g、0 . 2 9 4 mmol) および 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリド (0 . 0 2 5 g、0 . 0 2 9 mmol) を添加し、その後 2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (0 . 3 6 8 mL、0 . 7 3 5 mmol) を添加する。この反応混合物を、100 で 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を室温まで冷まし、水を添加し、混合物を濾過する。濾液を RP HPLC (カラム : X - Bridge C - 1 8 3 0 × 5 0 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮し、N P シリカゲルクロマトグラフィー Combiflash でさらに精製する (カラム Redi sep Rf、1 2 g ; 勾配 : 2 8 のカラム容量にわたって、DCM / MeOH / NH₃ = 1 0 0 % / 0 % から 1 0 % / 0 . 1 % ; 流量 = 3 0 mL / 分 ; 検出波長 : 2 5 4 nm)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮し、アセトニトリル / 水 = 1 : 1 中に溶解させ、凍結乾燥する。

20

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 3 8 1、t_{Ret} = 1 . 0 2 分、方法 M 1

方法 2 :

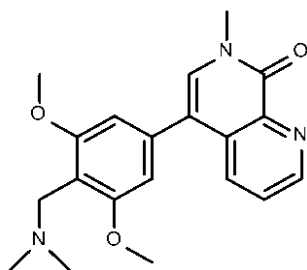
化合物 II - 2 1 の調製

30

5 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 7 - メチル - 7 H - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - オン

【 0 4 2 3】

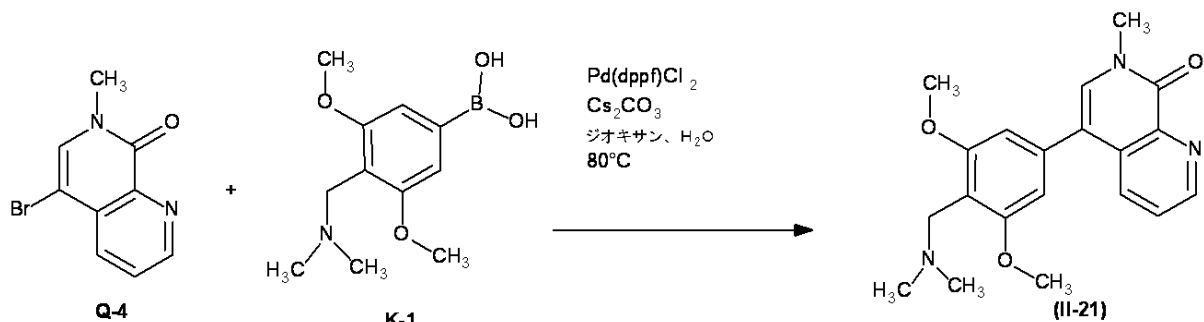
【化 2 6 6】



40

反応スキーム :

【化 2 6 7】



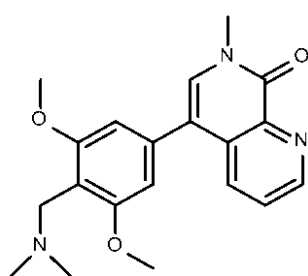
10

【 0 4 2 4】

5 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 7 - メチル - 7
 H - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - オン (I I - 2 1)

【 0 4 2 5】

【化 2 6 8】



20

【 0 4 2 6】

ジオキサン / 水 10 : 1 (11 mL) 中の、5 - ブロモ - 7 - メチル - 1 , 7 - ナフ
 チリジン - 8 (7 H) - オン Q - 4 (0 . 100 g、0 . 418 mmol)、(4 - (
 (ジメチルアミノ) メチル) - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) ボロン酸 K - 1 (0 . 1
 00 g、0 . 418 mmol)、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパ
 ラジウム (I I) ジクロリド (0 . 061 g、0 . 084 mmol)、および炭酸カリウ
 ム (0 . 173 g、1 . 255 mmol) の混合物を、N₂下 80 で 1 時間攪拌する。
 次いで、反応混合物を室温まで冷まし、水を添加した後、酢酸エチルを用いて抽出する。
 有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで留去
 する。残留物を分取 HPLC で精製する。

30

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 354、t_{Ret} = 2 . 037 分、方法 M10

【 0 4 2 7】

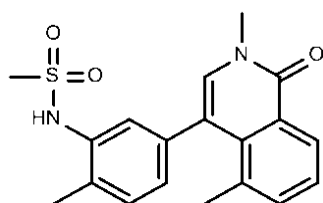
方法 3 :

化合物 I I - 2 8 の調製

N - [5 - (2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 -
 イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド

40

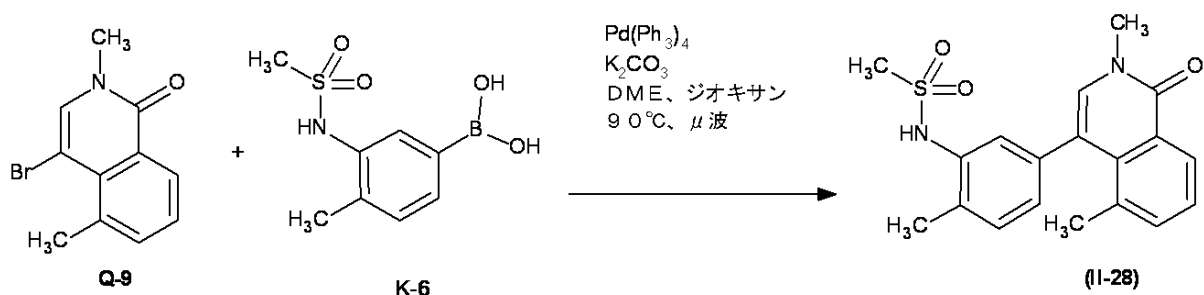
【化 2 6 9】



【 0 4 2 8】

50

反応スキーム：
【化 2 7 0】

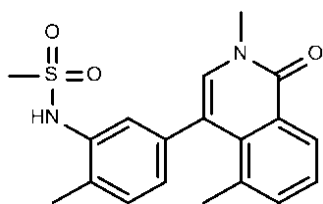


10

【 0 4 2 9 】

N - [5 - (2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (II - 2 8)

【化 2 7 1】



20

【 0 4 3 0 】

4 - ブロモ - 2 , 5 - ジメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 9 (0 . 5 0 0 g、2 . 0 0 0 m m o l) および 4 - メチル - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニルボロン酸 K - 6 (0 . 7 2 9 g、3 . 0 0 0 m m o l) を、DME / 水 3 : 1 中に溶解させる。炭酸カリウム (0 . 8 2 1 g、6 . 0 0 0 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 2 3 g、0 . 0 2 0 m m o l) を N 2 下で添加し、混合物をマイクロ波で 2 0 分間加熱する。その後、この反応混合物を留去し、RP HPLC によって精製する。

30

TLC 情報 (シリカ、溶離液 : PE : EA = 1 : 1)、R_f (生成物) = 0 . 5

¹H NMR によって確認された構造

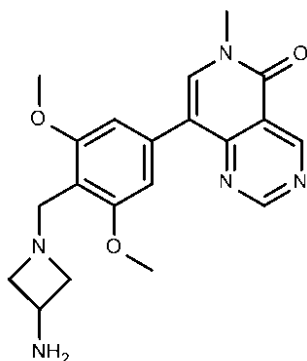
【 0 4 3 1 】

方法 4 :

化合物 II - 3 0 の調製

8 - [4 - (3 - アミノ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル] - 6 - メチル - 6 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 2 7 2】



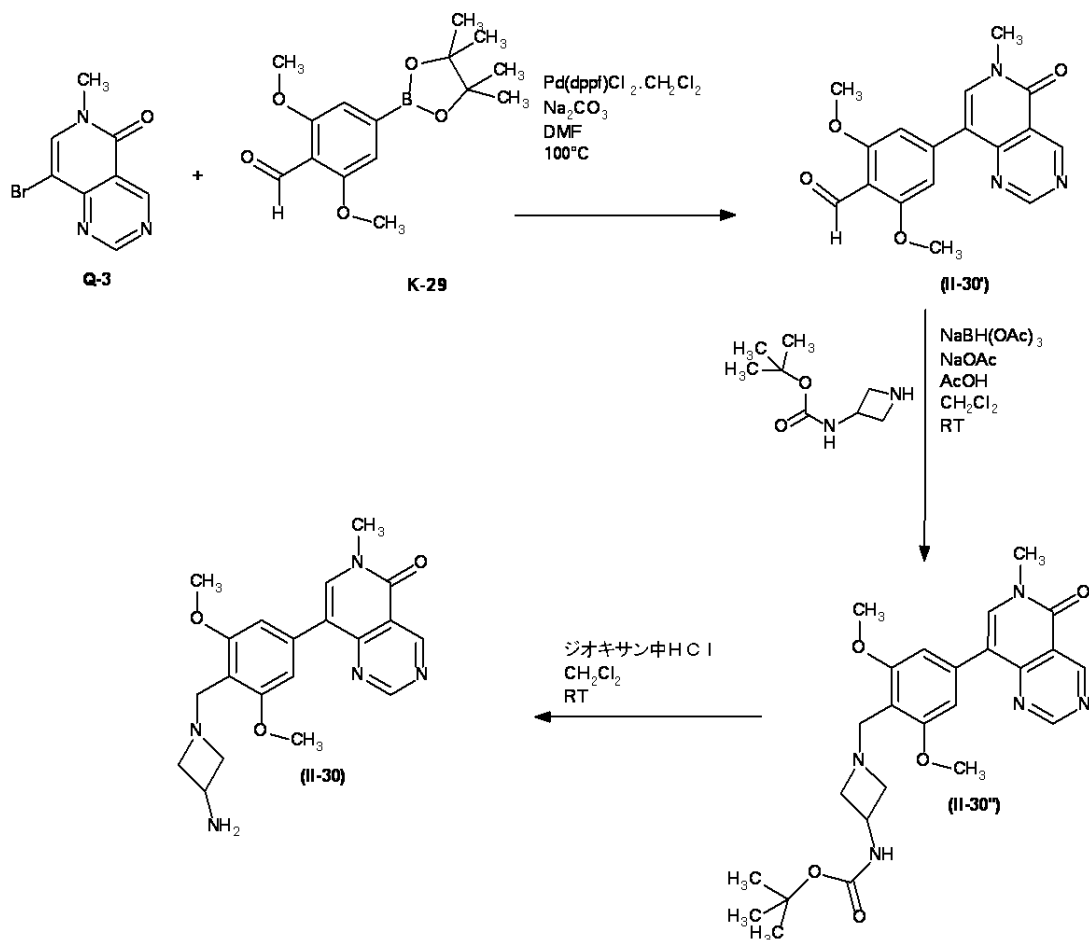
40

50

【 0 4 3 2 】

反応スキーム：

【 化 2 7 3 】



10

20

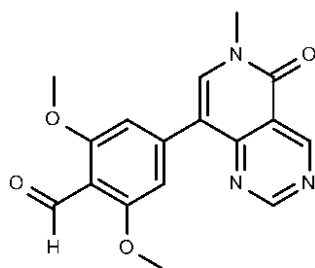
【 0 4 3 3 】

2, 6 - ジメトキシ - 4 - (6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]

30

ピリミジン - 8 - イル) - ベンズアルデヒド (II - 30 ')

【 化 2 7 4 】



40

【 0 4 3 4 】

8 - プロモ - 6 - メチル - 6 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - オン Q - 3 (0 . 200 g、0 . 833 mmol)、3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ホルミルフェニルボロン酸 K - 29 (0 . 175 g、0 . 833 mmol)、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリド (0 . 070 g、0 . 083 mmol)、および 2 N の炭酸水素ナトリウム水溶液を、DMF (5 mL) 中に溶解させる。この反応混合物に Ar を 5 分間パージした後、80 で 2 時間加熱する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、NPシリカゲルクロマトグラフィーで精製する (勾配 : DCM / MeOH および 2 N NH₃ (0 . 1 %) = 0 % から 10 %)。複数の画分を含有する生

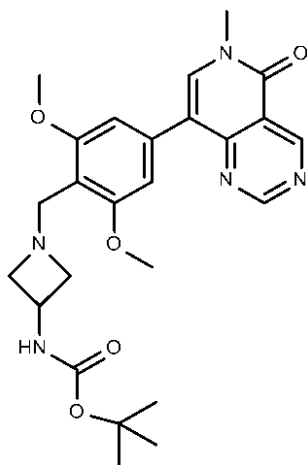
50

成物を合わせて、減圧下で濃縮して、次の反応工程において直接使用する。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 326$ 、 $t_{Ret} = 0.34$ 分、方法M2

【0435】

{1-[2,6-ジメトキシ-4-(6-メチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-8-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (II-30')
【化275】



10

20

【0436】

2,6-ジメトキシ-4-(6-メチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-8-イル)-ベンズアルデヒド II-30' (0.095g、0.292mmol)、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル (0.075g、0.438mmol)、および酢酸ナトリウム (0.036g、0.438mmol) を、乾燥DCM (5mL) 中に溶解させる。酢酸 (0.018g、0.292mmol) を添加した後、この反応混合物を30分間撹拌する。ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (0.096g、0.438mmol) および反応混合物を、室温で夜通し撹拌する。反応混合物を、DCM (50mL) を用いて希釈し、水を用いて洗浄し (2回×20mL)、有機相を分離させ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。粗生成物をNPシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する (勾配: DCM/MeOH および 2N NH_3 (0.1%) = 0% から 10%)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮して、次の反応工程において直接使用する。

30

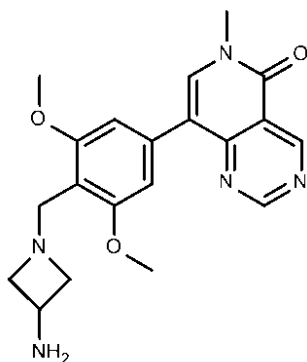
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 482$ 、 $t_{Ret} = 0.54$ 分、方法M2

【0437】

8-[4-(3-アミノ-アゼチジン-1-イルメチル)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-6-メチル-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン (II-30)

40

【化 2 7 6】



10

【 0 4 3 8】

{ 1 - (2 , 6 - ジメトキシ - 4 - (6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 8 - イル) - ベンジル) - アゼチジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル II - 30 ' ' (0 . 0 5 8 g 、 0 . 1 2 0 m m o l) を D C M (5 m L) 中に溶解させ、4 N の H C l (0 . 6 0 2 m m o l) で処理する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌し、D C M (5 0 m L) を用いて希釈する。反応混合物を、D C M (5 0 m L) を用いて希釈し、水を用いて洗浄し (2 回 × 2 0 m L) 、有機相を分離させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。粗生成物を N P シリカゲルクロマトグラフィーによって精製する (勾配 : D C M / M e O H および 2 N NH_3 (0 . 1 %) = 0 % から 1 0 %) 。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

20

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 8 2 、 t_{Ret} = 0 . 6 8 分、方法 M 1

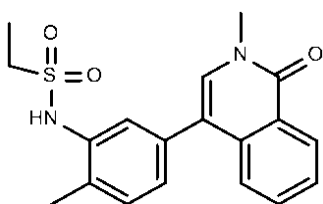
【 0 4 3 9】

方法 5 :

化合物 II - 3 5 の調製

エタンスルホン酸 [2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

【化 2 7 7】

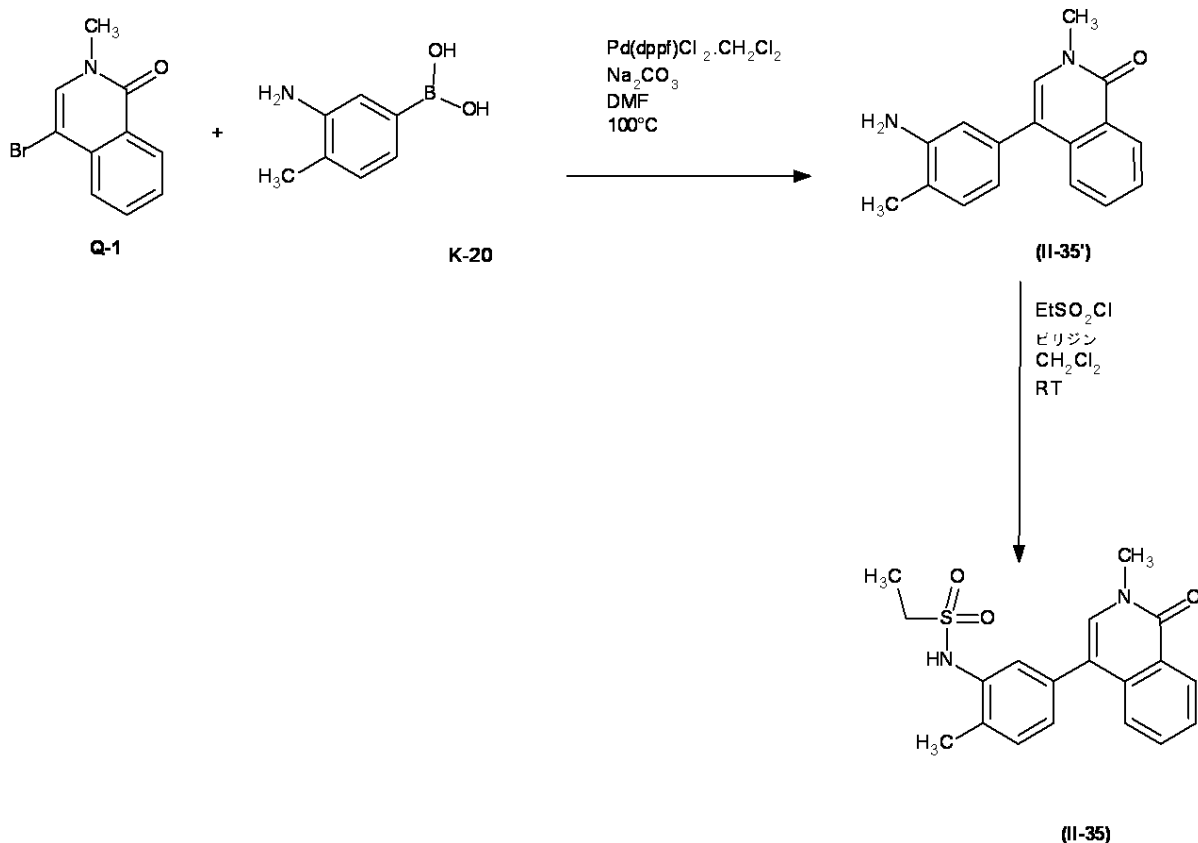


30

【 0 4 4 0】

反応スキーム :

【化 2 7 8】



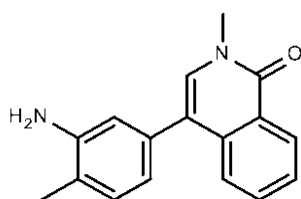
10

20

【0 4 4 1】

4 - (3 - アミノ - 4 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I I - 3 5 ')

【化 2 7 9】



30

【0 4 4 2】

4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 (0 . 1 8 6 g、0 . 7 7 9 m m o l)、3 - アミノ - 4 - メチルフェニルボロン酸 K - 2 0 (0 . 1 2 0 g、0 . 7 7 9 m m o l)、および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリド (0 . 0 6 4 g、0 . 0 7 8 m m o l) を、DMF (0 . 8 m L) 中に溶解させる。2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (0 . 9 7 4 m L、1 . 9 4 7 m m o l) を添加し、この反応混合物を、アルゴン下 1 0 0 で 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を室温まで冷まし、水を添加し、混合物を濾過する。この濾液を、NP シリカゲルクロマトグラフィー C o m b i f l a s h で精製する (カラム R e d i s e p R f、1 2 g；勾配：2 6 . 5 のカラム容量にわたって、DCM / M e O H = 1 0 0 % / 0 % から 9 5 % / 5 %；流量 = 3 0 m L / 分；検出波長：2 5 4 n m)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮し、アセトニトリル / 水 = 1 : 1 中に溶解させ、凍結乾燥する。

40

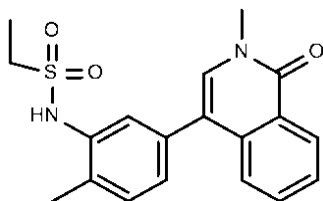
50

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 265$ 、 $t_{Ret} = 1.06$ 分、方法M1

【0443】

エタンスルホン酸[2-メチル-5-(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-4-イル)-フェニル]-アミド (II-35)

【化280】



10

【0444】

4-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-2-メチル-2H-イソキノリン-1-オン II-35' (50mg、0.189mmol)を乾燥DCM(1mL)中に溶解させ、ピリジン(22μL、0.284mmol)およびエタンスルホンクロリド(27μL、0.284mmol)を小滴として添加し、この反応混合物を室温で夜通し攪拌する。反応混合物を、水を添加することによって反応停止させ、DCMを用いて2回抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮する。粗製物質をDMSO(1mL)中に溶解させ、濾過し、酸性(ギ酸)RP HPLC(カラム:Sunfire C-18 20×50mm)で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮し、アセトニトリル/水(1:1)中に溶解させ、凍結乾燥する。

20

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 357$ 、 $t_{Ret} = 1.13$ 分、方法M1

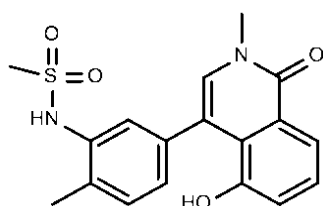
【0445】

方法6:

化合物II-36の調製

N-[5-(5-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-4-イル)-2-メチル-フェニル]-メタンスルホンアミド

【化281】

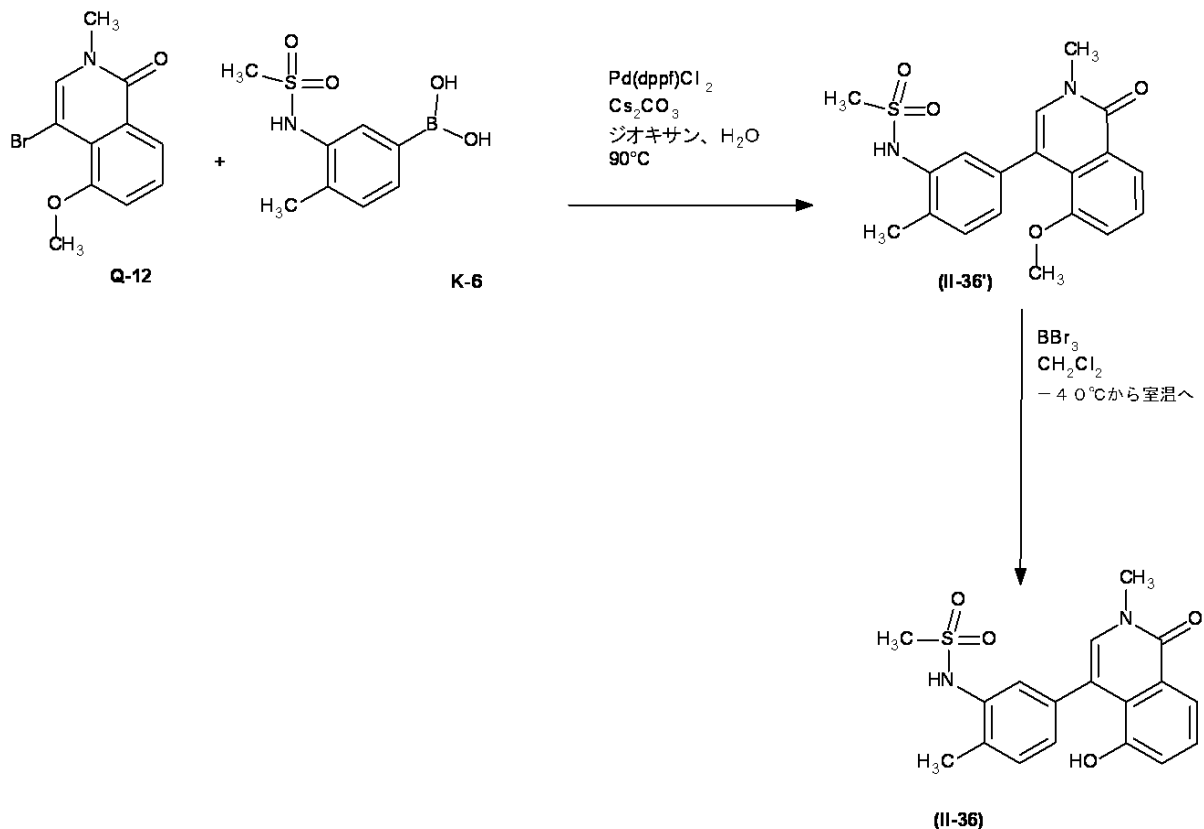


30

【0446】

反応スキーム:

【化 2 8 2】



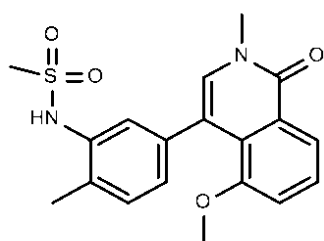
10

20

【0 4 4 7】

N - [5 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (I I - 3 6 ')

【化 2 8 3】



30

【0 4 4 8】

4 - プロモ - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 2 (0 . 2 0 0 g 、 0 . 7 4 6 m m o l) 、 3 - メチル - (3 - メチルスルホニルアミノ) - フェニルボロン酸 K - 6 (0 . 1 7 1 g 、 0 . 7 4 6 m m o l) 、 および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリド (0 . 1 2 2 g 、 0 . 1 4 9 m m o l) を、ジオキサン / 水 4 : 1 (1 0 m L) 中に溶解させる。炭酸セシウム (0 . 4 8 7 g 、 1 . 4 9 2 m m o l) を添加し、この反応混合物を N_2 下 90 で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮し、分取 T L C によって精製する。

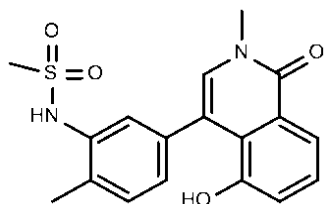
40

H P L C - M S : (M + H) ^ + = 3 7 3 、 t_{Ret} = 2 . 5 0 9 分、方法 M 1 1

【0 4 4 9】

50

N - [5 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (I I - 3 6)
 【化 2 8 4】



10

DCM (1 1 m L) 中に溶解させた N - [5 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド I I - 3 6 ' (1 6 0 . 0 m g 、 0 . 4 3 0 m m o l) の溶液を、 - 4 0 °C において三臭化ホウ素 (2 . 1 3 3 m L 、 2 2 . 5 m m o l) で処理し、その後室温で夜通し撹拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出する。合わせた有機層を、ブラインを用いて乾燥させ、乾燥させ、減圧下で濃縮し、HPLCによって精製する。

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 3 5 9 、 t_{Ret} = 2 . 2 6 4 分、方法 M 1 1

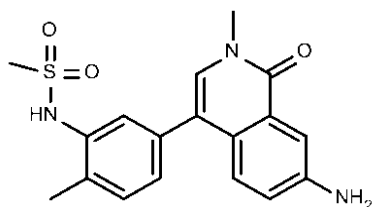
【 0 4 5 0 】

方法 7 :

化合物 I I - 3 7 の調製

N - [5 - (7 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド

【化 2 8 5】

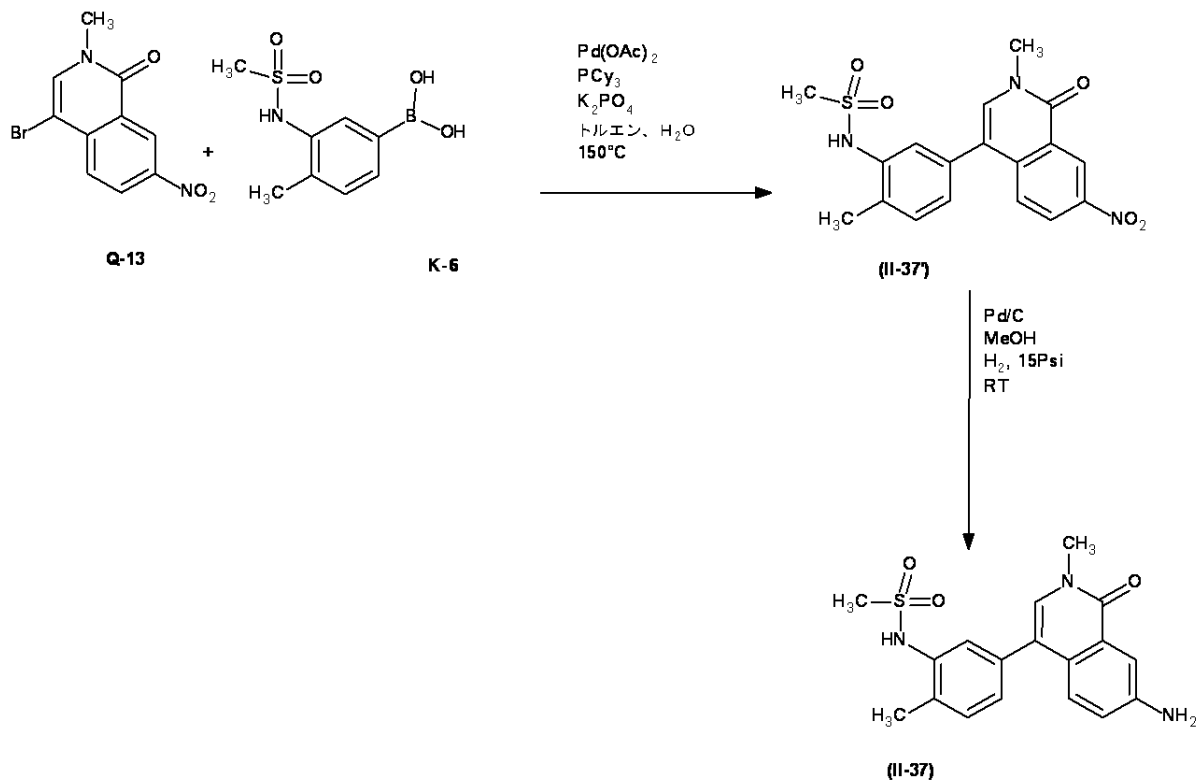


30

【 0 4 5 1 】

反応スキーム :

【化 2 8 6】



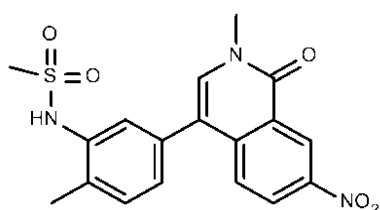
10

20

【 0 4 5 2】

N - [2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 7 - ニトロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド (I I - 3 7 ')

【化 2 8 7】



30

【 0 4 5 3】

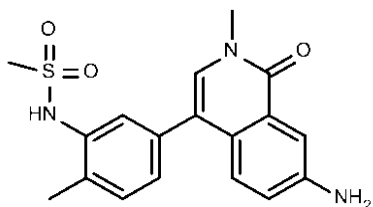
4 - ブロモ - 7 - ニトロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン Q - 1 3 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 7 7 m m o l) 、 3 - メチル - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニルボロン酸 K - 6 (0 . 0 5 7 g 、 0 . 2 4 9 m m o l) 、 および酢酸パラジウム (I I) (0 . 4 m g 、 0 . 0 0 2 m m o l) 、 トリシクロヘキシルホスフィン (1 . 1 m g 、 0 . 0 0 4 m m o l) 、 およびリン酸カリウム (0 . 0 5 6 g 、 0 . 2 6 4 m m o l) を、トルエン / 水 6 : 1 (1 m L) 中に溶解させ、150 で2時間攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水中に取り出し、DCMを用いて抽出する。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、HPLCによって精製する。

40

【 0 4 5 4】

N - [5 - (7 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (I I - 3 7)

【化 2 8 8】



【 0 4 5 5】

N - [2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 7 - ニトロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド II - 37' (14 . 0 mg、0 . 036 mmol) を MeOH 中に溶解させ、次いで Pd / C を添加し、この混合物に H₂ をパージし、圧力 15 psi の H₂ の下室温で攪拌する。この混合物を、MeOH を用いて希釈し、濾過し、減圧下で濃縮する。

¹H NMR によって確認された構造

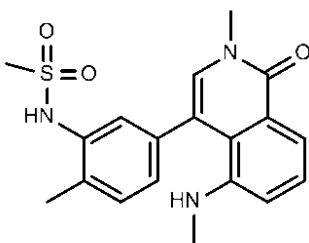
【 0 4 5 6】

方法 8 :

化合物 II - 39 の調製

N - [2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 5 - メチルアミノ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド

【化 2 8 9】



【 0 4 5 7】

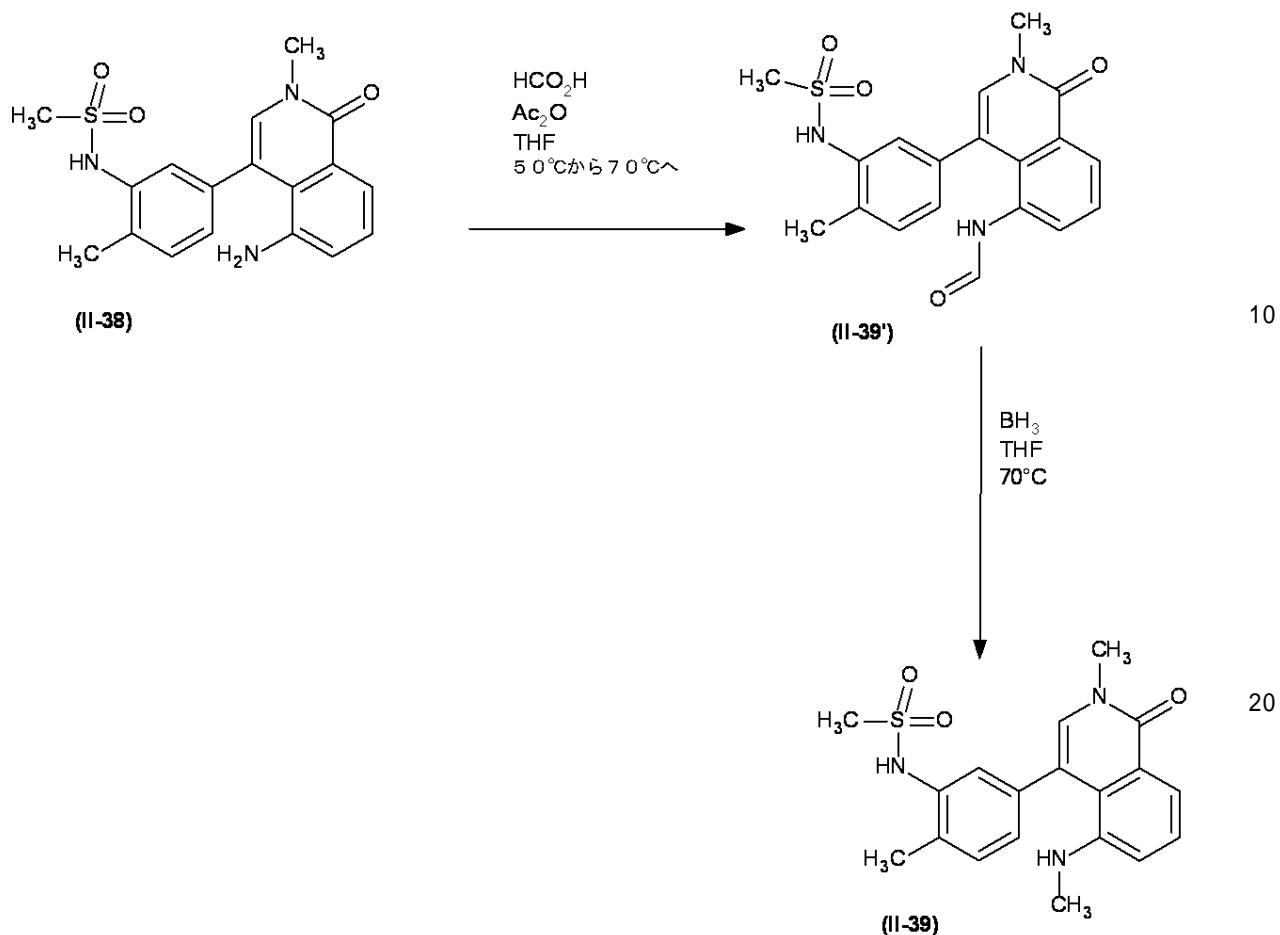
反応スキーム :

10

20

30

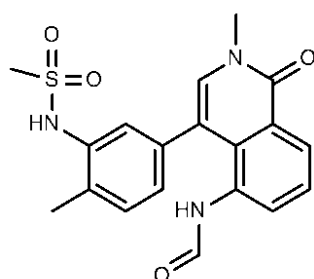
【化 2 9 0】



【 0 4 5 8】

N - [5 - (5 - ホルミルアミノ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (methanesulfonamid) (II - 3 9 ')

【化 2 9 1】



【 0 4 5 9】

ギ酸 (0 . 0 0 8 g 、 0 . 1 7 4 m m o l) および無水酢酸 (0 . 6 m g 、 0 . 0 0 6 m m o l) を 5 0 で 3 0 分間攪拌する。この混合物に、N - [5 - (5 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド II - 3 8 (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 m m o l) を添加し、混合物を 7 0 で 1 2 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、次の反応工程において直接使用する。

N - [2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 5 - メチルアミノ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ

10

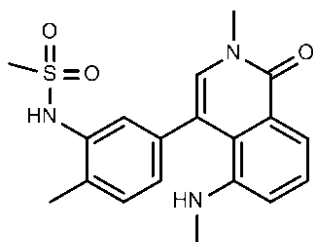
20

30

40

50

ドロ - イソキノリン - 4 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド (II - 39)
 【0460】
 【化292】



10

粗製の N - [5 - (5 - ホルミルアミノ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド II - 39' (20 . 0 mg , 0 . 052 mmol) を THF (5 mL) 中に溶解させ、次いで、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 M、259 μ L、0 . 259 mmol) を添加し、この混合物を 70 で 12 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を HPLC によって精製する。

【0461】

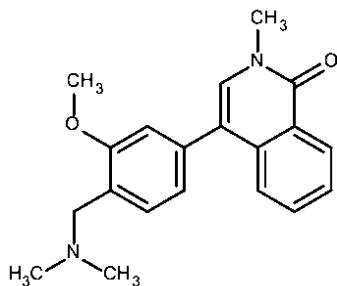
方法 9 :

化合物 II - 41 の調製

20

4 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【化293】

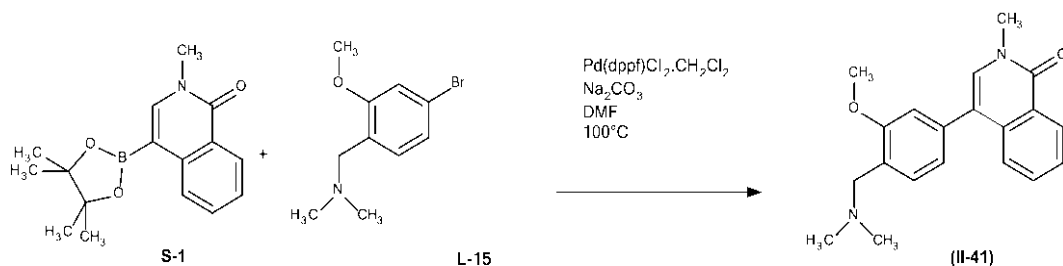


30

【0462】

反応スキーム :

【化294】

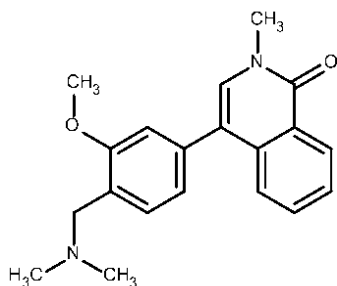


40

【0463】

4 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (II - 41)

【化 2 9 5】



【 0 4 6 4】

10

2 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン S - 1 (0 . 0 7 0 g 、 0 . 2 4 5 m m o l) 、 (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - ジメチル - アミン L - 1 5 (0 . 0 6 0 g 、 0 . 2 4 5 m m o l) 、 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリド (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 2 5 m m o l) を、DMF (0 . 8 m L) 中に溶解させる。2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (3 0 7 μ l 、 0 . 6 1 4 m m o l) を添加し、バイアルにアルゴン进行パージし、密封し、1 0 0 で 1 時間加熱する。この反応混合物に、1 滴の水を添加し、混合物を濾過し、塩基性 (アンモニア緩衝液) R P H P L C (カラム : X - B r i d g e C - 1 8 3 0 \times 5 0 m m) で精製する。複数の画分を含有する生成物を減圧下で濃縮し、アセトニトリル / 水 (1 : 1) 中に取り出し、凍結乾燥する。

20

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 2 3 、 t_{Ret} = 1 . 1 0 分、方法 M 1

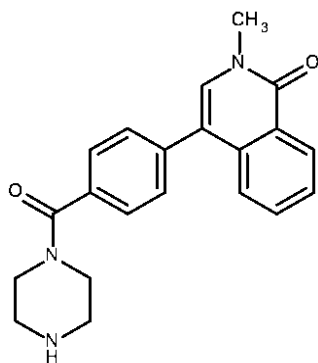
【 0 4 6 5】

方法 1 0 :

化合物 I I - 4 2 の調製

2 - メチル - 4 - [4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【化 2 9 6】



30

【 0 4 6 6】

40

反応スキーム :

10

メチル - 4 - [4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I I - 4 2)

CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3c4ccccc4n(c3=O)C

20

2 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン S - 1 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 5 2 6 m m o l) 、 1 - [(4 - ブロモフェニル) カルボニル] ピペラジン L - 1 0 1 (0 . 2 8 0 g 、 1 . 0 4 0 m m o l) 、 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリド (0 . 0 8 0 g 、 0 . 0 9 8 m m o l) を、DMF (8 m L) 中に溶解させる。2 N の炭酸水素ナトリウム溶液 (0 . 2 1 0 g 、 1 . 9 8 m m o l) を添加し、バイアルに N₂ をパージし、密封し、6 0 ° で 6 時間加熱する。この反応混合物に、1 滴の水を添加し、混合物を濾過し、MPLC によって精製し、その後 RP HPLC によって精製する。複数の画分を含有する生成物を、減圧下で濃縮する。HPLC - MS : (M + H)⁺ = 3 4 8 、 t_{Ret} = 2 . 2 3 2 分、方法 M 1 0

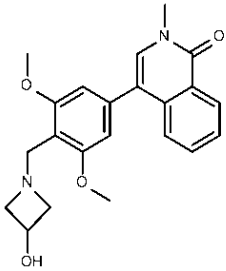
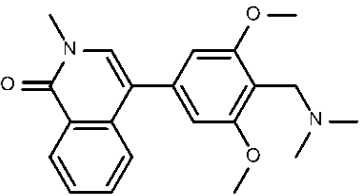
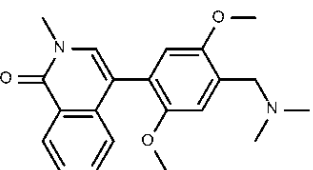
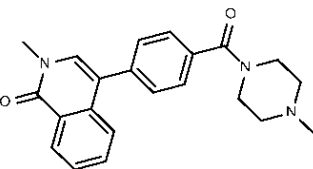
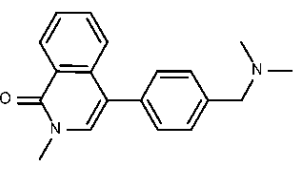
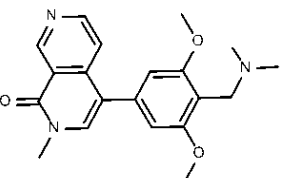
30

II - 1 の手順に従って、例 II - 2 ~ II - 20 および II - 50 ~ II - 51 を合成する。II - 21 の手順に従って、例 II - 22 ~ II - 27 を合成する。II - 28 の手順に従って、例 II - 29 を合成する。II - 30 の手順に従って、例 II - 31 ~ II - 33 を合成する。酸性 N - Boc 脱保護工程を除き、II - 30 の手順に従って、例 II - 34 を合成する。II - 37 の手順に従って、例 II - 38 を合成する。II - 39 の手順に従って、例 II - 40 を合成する。II - 42 の手順に従って、例 II - 43 ~ II - 49 を合成する。

40

【 0 4 7 0 】

【化 2 9 9】

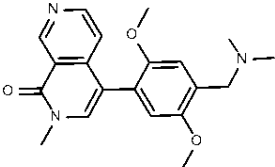
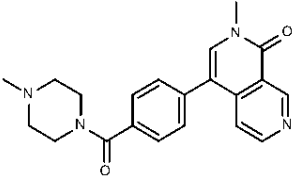
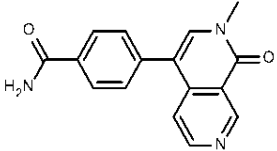
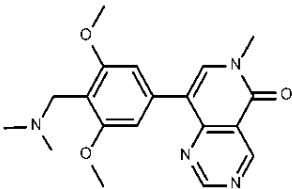
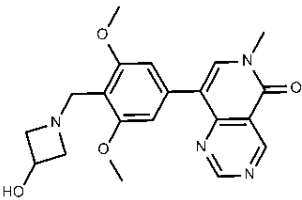
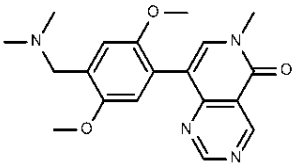
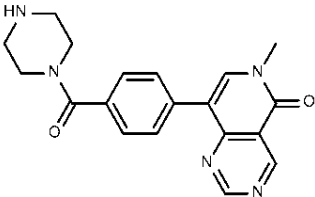
#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
II-1		381	1.020	M1
II-2		353	1.040	M1
II-3		353	1.100	M1
II-4		362	0.940	M1
II-5		293	1.890	M11
II-6		354	0.800	M1

10

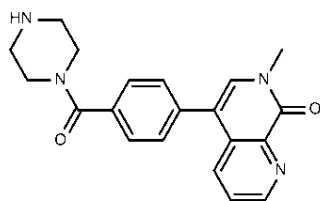
20

30

40

II-7		354	0.920	M1	
II-8		363	0.770	M1	10
II-9		280	0.480	M1	
II-10		355	0.780	M1	20
II-11		383	0.740	M1	
II-12		355	0.850	M1	30
II-13		350	0.460	M1	

II-14

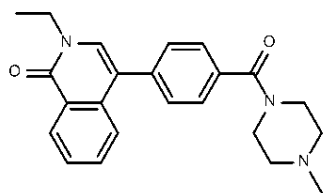


349

0.470

M1

II-15



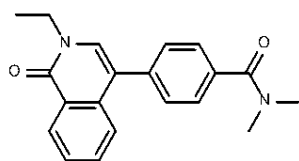
376/174

1/0.88

M1

10

II-16

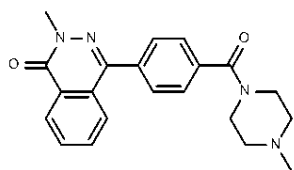


321

1.020

M1

II-17



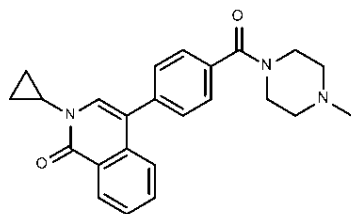
363

0.900

M1

20

II-18

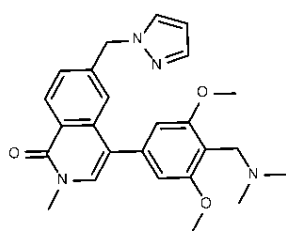


388

1.000

M1

II-19



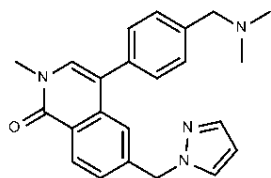
433

1.010

M1

30

II-20

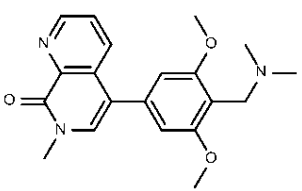
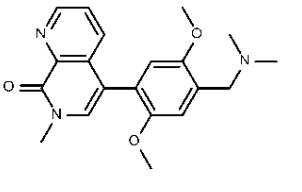
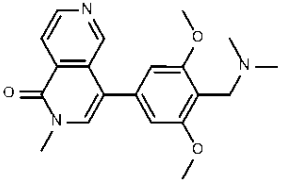
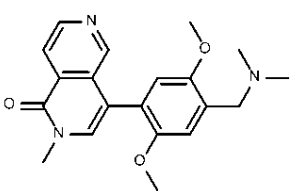
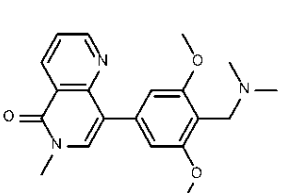
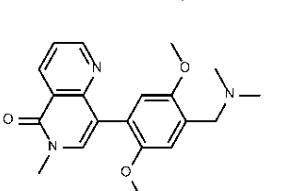
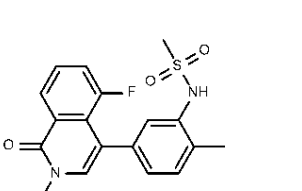
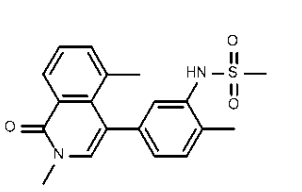


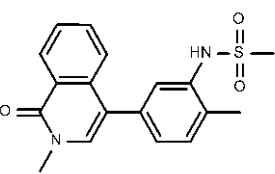
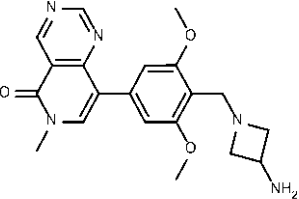
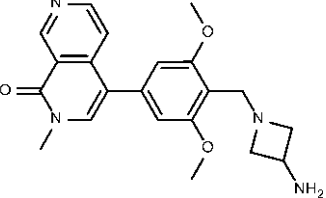
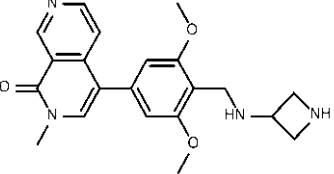
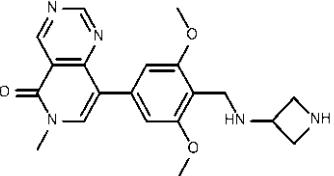
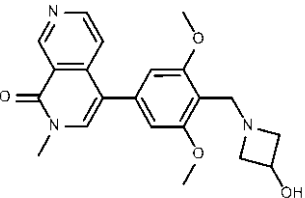
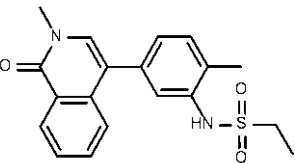
373

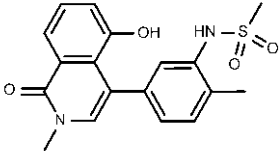
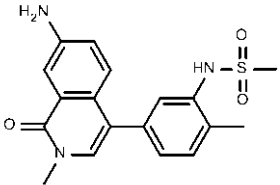
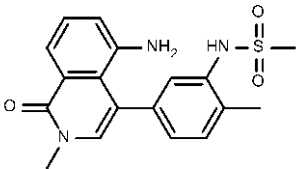
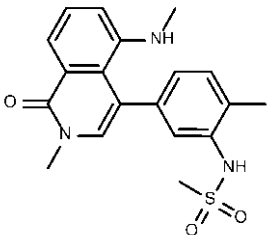
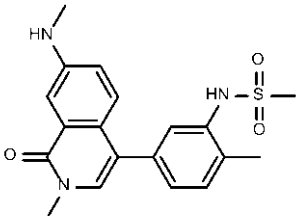
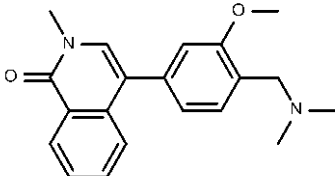
1.030

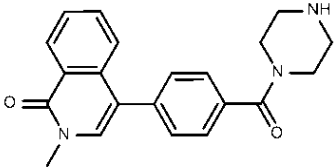
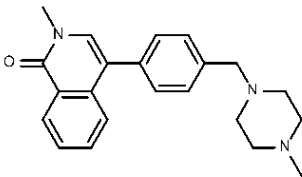
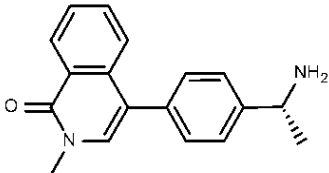
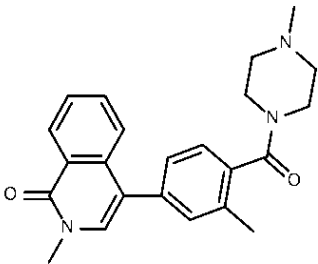
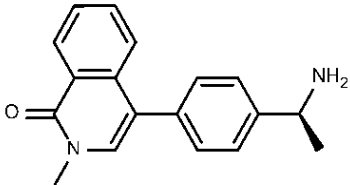
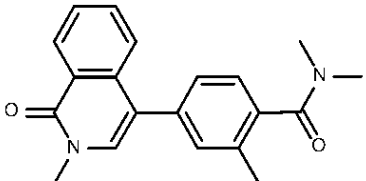
M1

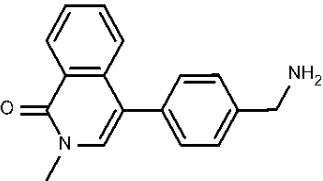
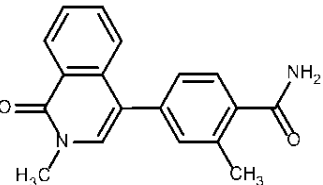
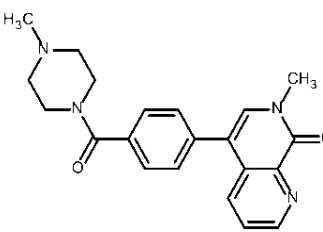
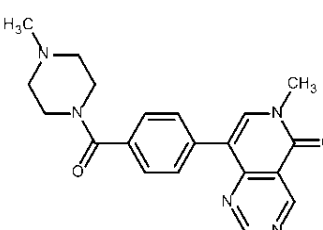
40

II-21		354	2.037	M11	
II-22		354	1.923	M10	10
II-23		354	2.099	M10	
II-24		354	2.009	M10	20
II-25		354	1.786	M11	
II-26		354	2.012	M10	30
II-27		361	2.850	M10	
II-28		357	2.523	M11	40

II-29		343	NMR		
II-30		382	0.680	M1	10
II-31		381	0.930	M1	
II-32		381	1.010	M1	20
II-33		382	0.900	M1	
II-34		382	0.780	M1	30
II-35		357	1.130	M1	40

II-36		359	2.264	M11	
II-37		358	NMR		10
II-38		358			
II-39		TLCで観察	Rf =0.5 (溶離液 PE:EtOAc 1:1)		20
II-40		372			30
II-41		323	1.100	M1	

II-42		348	2.232	M10	
II-43		348	2.226	M10	10
II-44		279	1.273, 2.732	M11	
II-45		376	1.927	M11	20
II-46		279	2.180	M11	30
II-47		321	2.405	M11	

II-48		265	2.104	M11	
II-49		293	2.498	M11	10
II-50		363	0.72	M1	
II-51		364	0.72	M1	20

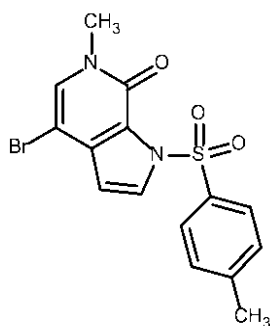
【 0 4 7 1 】

タイプ I I I の化合物の調製

中間体 W - 1 の調製

4 - プロモ - 6 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピ
ロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン 30

【化 3 0 0】

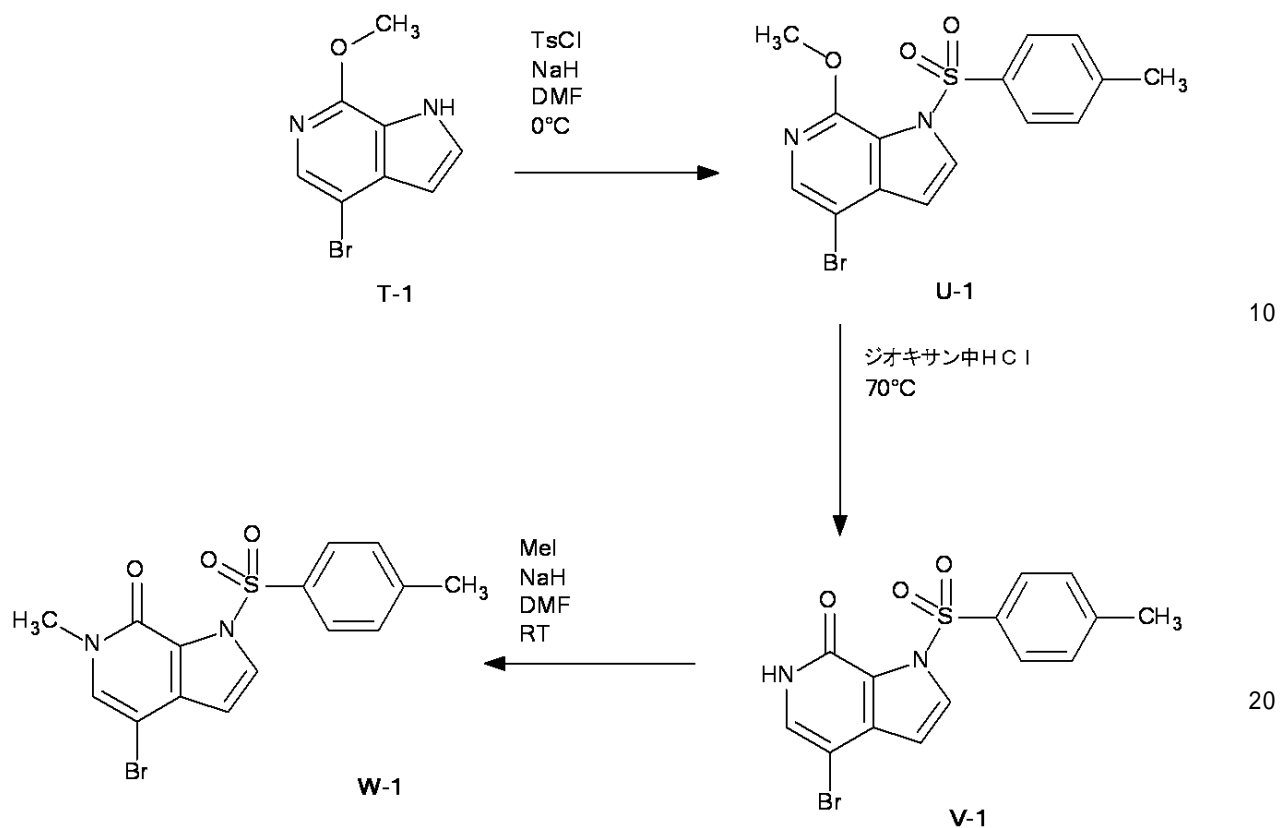


40

【 0 4 7 2 】

反応スキーム：

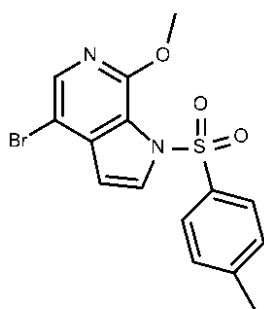
【化 3 0 1】



【 0 4 7 3】

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン U - 1

【化 3 0 2】



【 0 4 7 4】

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン T - 1 (18 . 000 g、79 . 275 mmol) の DMF (100 . 0 mL) 溶液に、0 で、水素化ナトリウム (4 . 757 g、油中 60 %、118 . 917 mmol) を慎重に添加する。この反応混合物を、氷冷しながら 1 時間攪拌する。4 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド (18 . 136 g、95 . 127 mmol) を滴加し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。反応混合物を、塩化アンモニウム水溶液を用いて反応停止させた後、酢酸エチルを用いて抽出する。有機層を単離し、減圧下で乾燥させる。

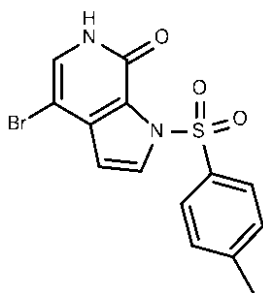
HPLC - MS : $(M+H)^+ = 382$ 、 $t_{\text{Ret}} = 0.935$ 分、方法 M6

【 0 4 7 5】

4 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3

- c] ピリジン - 7 - オン V - 1

【化 3 0 3】



10

【0 4 7 6】

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン U - 1 (22 . 000 g、57 . 707 mmol) に、HCl の 4 M の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (100 . 0 mL、400 . 000 mmol) を添加する。反応混合物を 70 で夜通し攪拌する。1 , 4 - ジオキサンを減圧下で除去する。

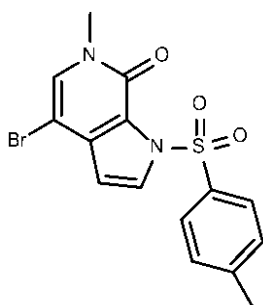
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 367 / 369、t_{Ret} = 1 . 267 分、方法 M 7

【0 4 7 7】

4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン W - 1

20

【化 3 0 4】



30

【0 4 7 8】

4 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン V - 1 (11 . 000 g、29 . 955 mmol) の DMF (150 . 0 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1 . 797 g、60 %、44 . 932 mmol) を慎重に添加する。この反応混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌する。ヨウ化メチル (6 . 378 g、44 . 934 mmol) を滴加し、反応を室温で 3 時間攪拌する。次いで、反応混合物を、水を用いて慎重に反応停止させ、沈殿生成物を濾過して取り出し、減圧下 50 で乾燥させる。

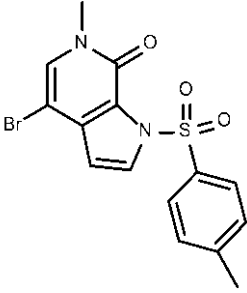
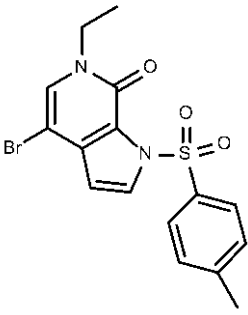
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 381 / 383、t_{Ret} = 3 . 894 分、方法 M 1 1

40

W - 1 の手順に従って、例 W - 2 を合成する。

【0 4 7 9】

【化 3 0 5】

#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
W-1		381	3.403	M11
W-2		395/397	0.851	M6

10

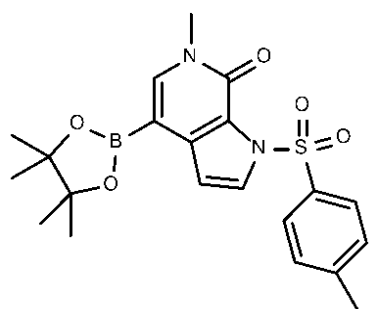
20

【 0 4 8 0】

中間体 X - 1 の調製

6 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 3 0 6】



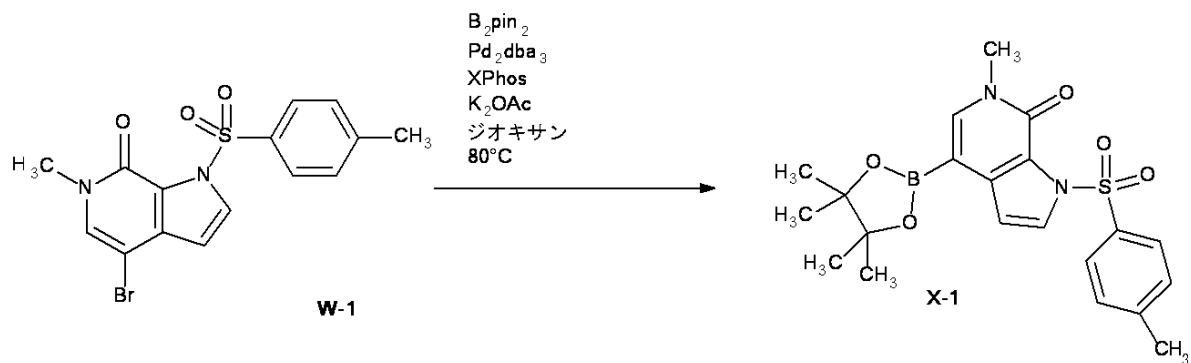
30

【 0 4 8 1】

反応スキーム：

40

【化 3 0 7】

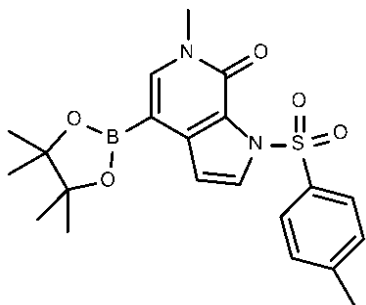


10

【 0 4 8 2】

6 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン X - 1

【化 3 0 8】



20

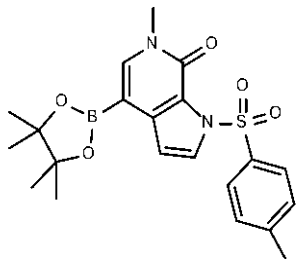
【 0 4 8 3】

4 - プロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン W - 1 (3 . 0 0 0 g 、 7 . 7 5 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 5 . 6 m L) 溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (3 . 9 3 7 g 、 1 5 . 5 0 2 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (1 8 0 . 0 0 0 m g 、 0 . 1 9 1 m m o l) 、 酢酸カリウム (1 . 6 7 4 g 、 1 7 . 0 5 2 m m o l) 、 および X P H O S / 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル (0 . 3 6 9 g 、 0 . 7 7 5 m m o l) を添加し、この混合物を $80^\circ C$ で 5 時間 30 攪拌する。次いで、反応混合物を、酢酸エチル (1 0 0 m L) を用いて希釈し、水 (1 0 0 m L) を用いて抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。この粗生成物を、Combi flash で精製する (カラム Redi sep R f 、 1 2 0 g ; 勾配 : 1 6 のカラム容量にわたって、シクロヘキサン / E t O A c = 1 0 0 % / 0 % から 0 % / 1 0 0 % ; 流量 = 8 5 m L / 分 ; 検出波長 : 2 3 0 / 3 0 0 n m) 。複数の 40 画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

HPLC - MS : $(M+H)^+ = 429$ 、 $t_{Ret} = 1.460$ 分、方法 M 1

【 0 4 8 4】

【化 3 0 9】

#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
X-1		429	1.46	M1

10

【 0 4 8 5】

タイプ I I I の化合物を調製するための一般的方法

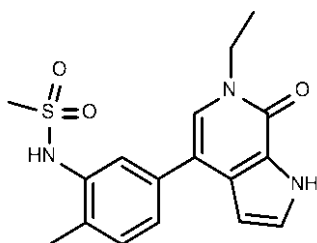
方法 1 :

化合物 I I I - 1 の調製

N - [5 - (6 - エチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c]
] ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド

【化 3 1 0】

20

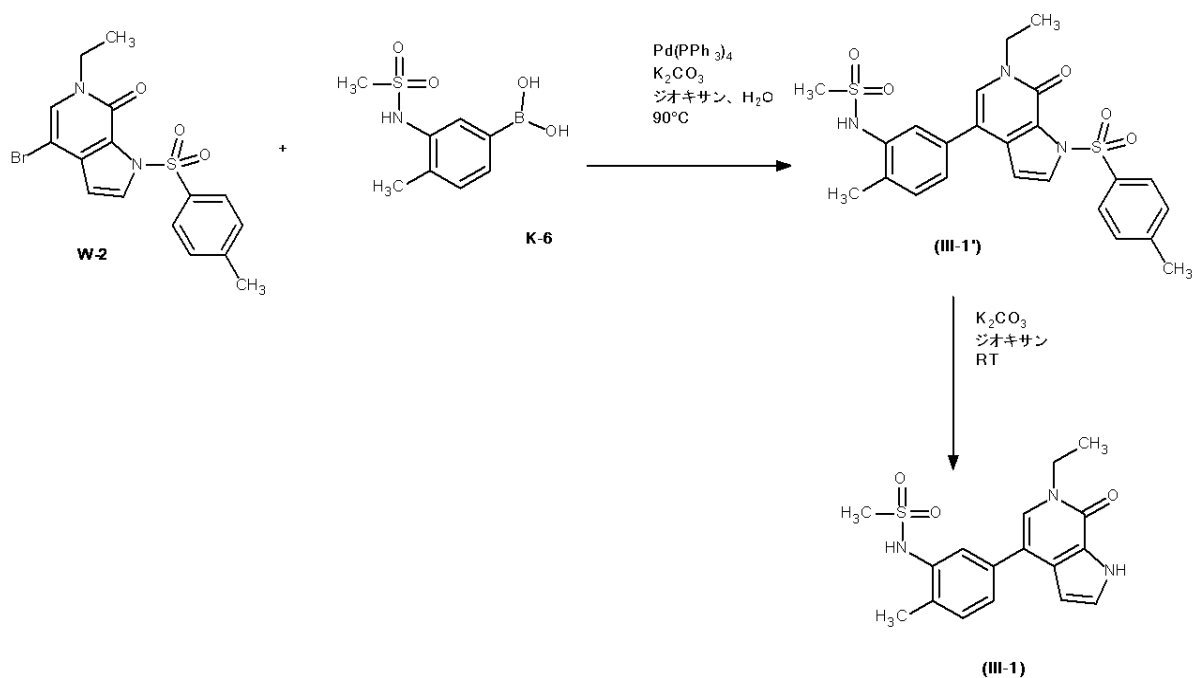


【 0 4 8 6】

反応スキーム :

【化 3 1 1】

30



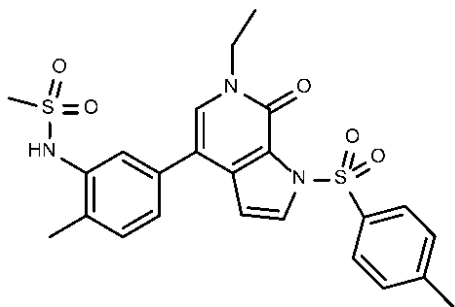
40

50

【 0 4 8 7 】

N - { 5 - [6 - エチル - 7 - オキソ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] - 2 - メチル - フェニル } - メタンスルホンアミド (I I I - 1 ')

【 化 3 1 2 】



10

【 0 4 8 8 】

1 , 4 - ジオキサン / 水 (1 : 1 、 2 0 m L) 中の 3 - メタンスルホニルアミノ - 4 - メチル - ベンゼンボロン酸 K - 6 (0 . 4 5 0 g 、 1 . 9 6 4 m m o l) の溶液に、4 - ブロモ - 6 - エチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン W - 2 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 2 6 5 m m o l) 、トリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0 . 3 0 0 g 、 0 . 2 6 0 m m o l) 、および炭酸カリウム (0 . 3 6 0 g 、 2 . 6 0 9 m m o l) を添加する。この混合物を 9 0 で夜通し攪拌する。その後、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

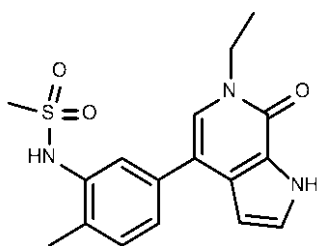
20

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 5 0 0 、 t_{Ret} = 0 . 8 2 5 分、方法 M 6

【 0 4 8 9 】

N - [5 - (6 - エチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - メタンスルホンアミド (I I I - 1)

【 化 3 1 3 】



30

【 0 4 9 0 】

N - { 5 - [6 - エチル - 7 - オキソ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] - 2 - メチル - フェニル } - メタンスルホンアミド I I I - 1 ' (0 . 4 0 0 g 、 0 . 8 0 1 m m o l) のメタノール (1 0 . 0 m L) 溶液に、炭酸カリウム (0 . 2 1 8 g 、 1 . 5 8 0 m m o l) を添加する。この反応混合物を、室温で 5 時間攪拌する。溶媒を、減圧下で除去する。粗生成物を N P シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、ペトルールエーテル / 酢酸エチル) によって精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

40

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 4 6 、 t_{Ret} = 2 . 3 3 6 分、方法 M 1 1

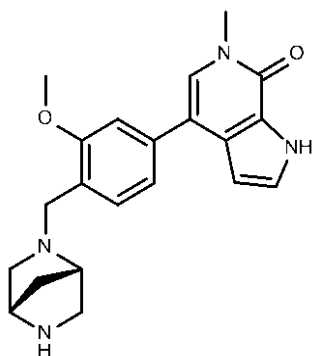
【 0 4 9 1 】

方法 2 :

化合物 I I I - 2 の調製

50

4 - [3 - メトキシ - 4 - ((1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルメチル) - フェニル] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン
【化 3 1 4 】

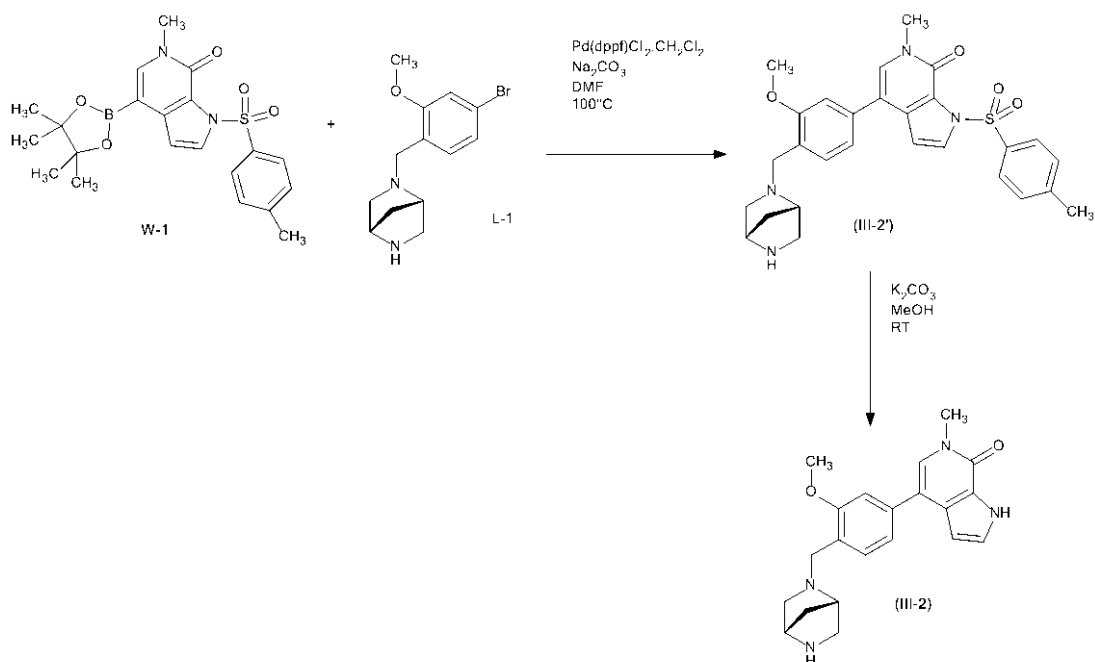


10

【 0 4 9 2 】

反応スキーム：

【化 3 1 5 】



20

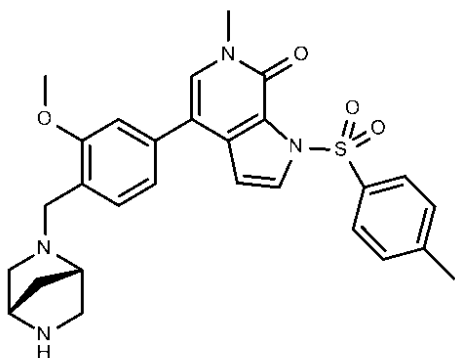
30

【 0 4 9 3 】

4 - { 4 - [(S) - 1 - (2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルメチル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 6 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホン) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (III - 2 ')

40

【化 3 1 6】



10

【 0 4 9 4】

DMF (800 μ L) 中の 6 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン W - 1 (0 . 1 0 0 g、0 . 2 3 3 mmol)、(S) - 2 - (4 - プロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩 L - 1 (0 . 0 7 8 g、0 . 2 3 3 mmol)、および 1 , 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) - フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (0 . 0 1 9 g、0 . 0 2 3 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 2 9 2 mL、2 mol / l) を添加する。この反応を、100 で 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を、分取 LC - MS (カラム : X - Bridge C - 1 8 30 \times 50 mm) で精製する。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮する。

20

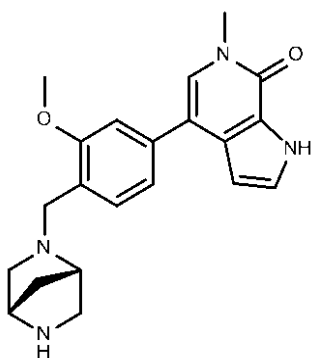
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 533、 t_{Ret} = 0 . 57 分、方法 M 2

【 0 4 9 5】

4 - [3 - メトキシ - 4 - ((1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルメチル) - フェニル] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (III - 2)

【化 3 1 7】

30



40

【 0 4 9 6】

4 - [3 - メトキシ - 4 - ((1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルメチル) - フェニル] - 6 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン III - 2' (0 . 0 5 6 g、0 . 1 0 5 mmol) のメタノール (1 . 0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0 . 1 4 5 g、1 . 0 4 6 mmol) を添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。その後、反応混合物を、分取 LC - MS (カラム : X - Bridge C - 1 8 30 \times 50 mm) で精製する。

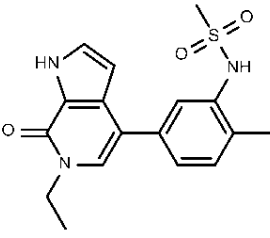
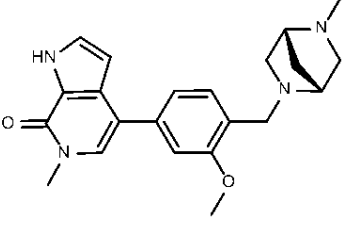
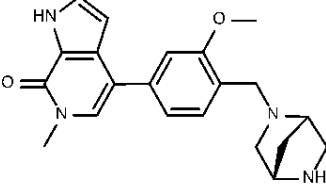
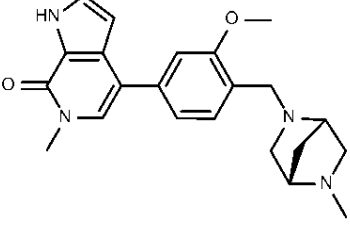
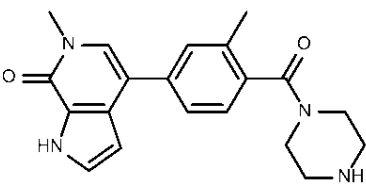
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 379、 t_{Ret} = 0 . 870 分、方法 M 1

50

III - 2 の手順に従って、例 III - 3 ~ III - 10 を合成する。

【 0 4 9 7 】

【 化 3 1 8 】

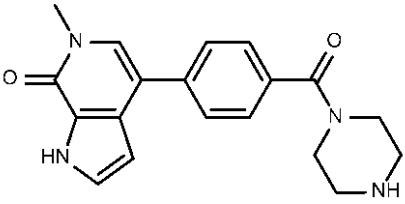
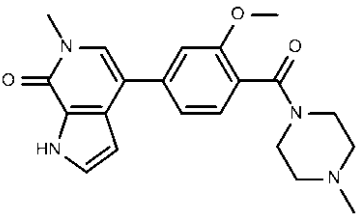
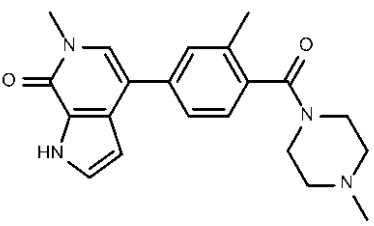
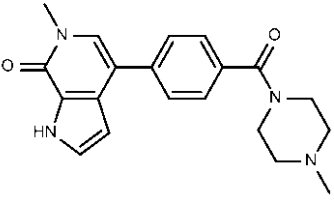
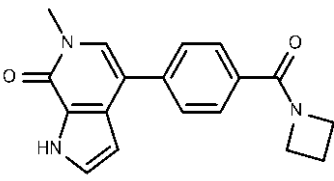
#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
III-1		346	2.336	M11
III-2		379	0.870	M1
III-3		365	0.950	M1
III-4		379	1.000	M1
III-5		351	0.680	M1

10

20

30

40

III-6		337	0.620	M1	
III-7		381	0.790	M1	10
III-8		365	0.820	M1	20
III-9		351	0.780	M1	
III-10		308	0.810	M1	30

【 0 4 9 8 】

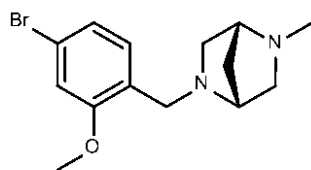
式 L の中間体の調製

方法 1 :

中間体 L - 1 の調製

(1 R , 4 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン 40

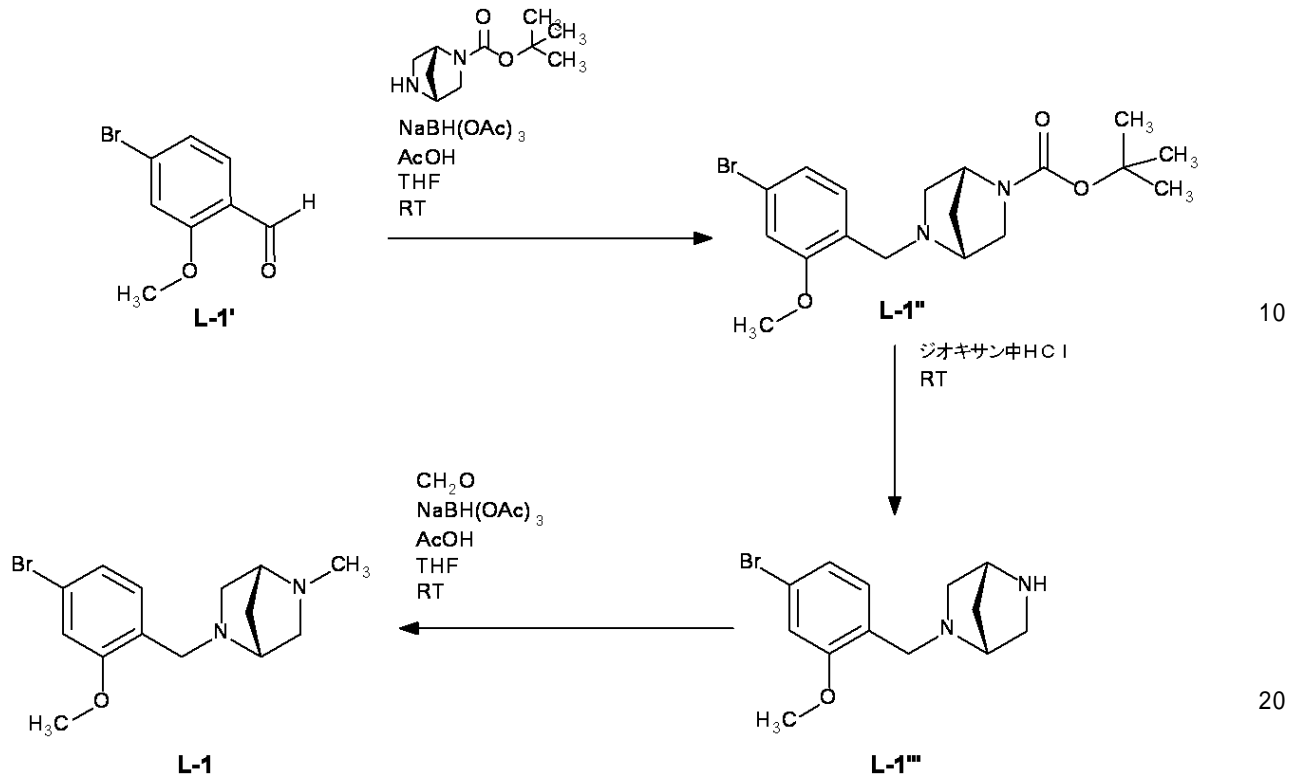
【 化 3 1 9 】



【 0 4 9 9 】

反応スキーム :

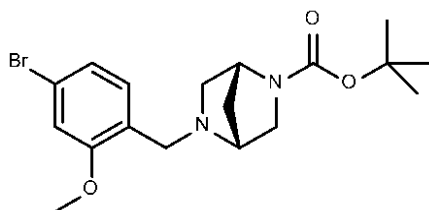
【化 3 2 0】



【0500】

(1R, 4R) - 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (L - 1'')

【化 3 2 1】



【0501】

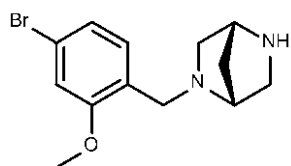
4 - ブロモ - 2 - メトキシベンズアルデヒド L - 1' (2.000 g、9.300 mmol) および (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (5.532 g、27.901 mmol) を、乾燥 THF (50.0 mL) 中に溶解させ、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (5.913 g、27.901 mmol) および酢酸 (0.500 mL、8.743 mmol) で処理する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー Combiflash で精製する (カラム Redisepp Rf、40 g; 勾配: 20 のカラム容量にわたって、DCM / MeOH = 100% / 0% から 90% / 10%; 流量 = 40 mL / 分; 検出波長: 254 nm)。複数の画分を含有する生成物を合わせて、減圧下で濃縮して予期されていた生成物を得る。

HPLC - MS: $(M + H)^+ = 397$ 、 $t_{\text{Ret}} = 1.46$ 分、方法 M1

(1R, 4R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (L - 1''')

【 0 5 0 2 】

【 化 3 2 2 】



(1R,4R)-5-(4-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル L-1'' (1.800g、4.531mmol)を、室温で、ジオキサン中4MのHCl(15.0mL、60.000mmol)中に溶解させる。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望の生成物を得る。

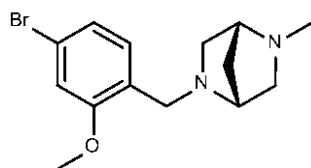
10

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 297$; 299、 $t_{Ret} = 0.45$ 分、方法M2

(1R,4R)-2-(4-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-5-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン (L-1)

【 0 5 0 3 】

【 化 3 2 3 】



20

(1R,4R)-2-(4-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 L-1''' (0.500g、1.499mmol)およびホルムアルデヒド(0.135mL、1.798mmol)を乾燥THF(50.0mL)中に溶解させ、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素(0.953g、4.496mmol)および酢酸(500μl、8.743mmol)で処理する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。これを、ジクロロメタンを用いて2回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して所望の生成物を得る。

30

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 311$ 、 $t_{Ret} = 1.05$ 分、方法M1

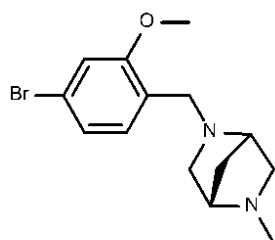
【 0 5 0 4 】

方法2:

中間体L-16の調製

(S)-2-(4-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-5-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【 化 3 2 4 】

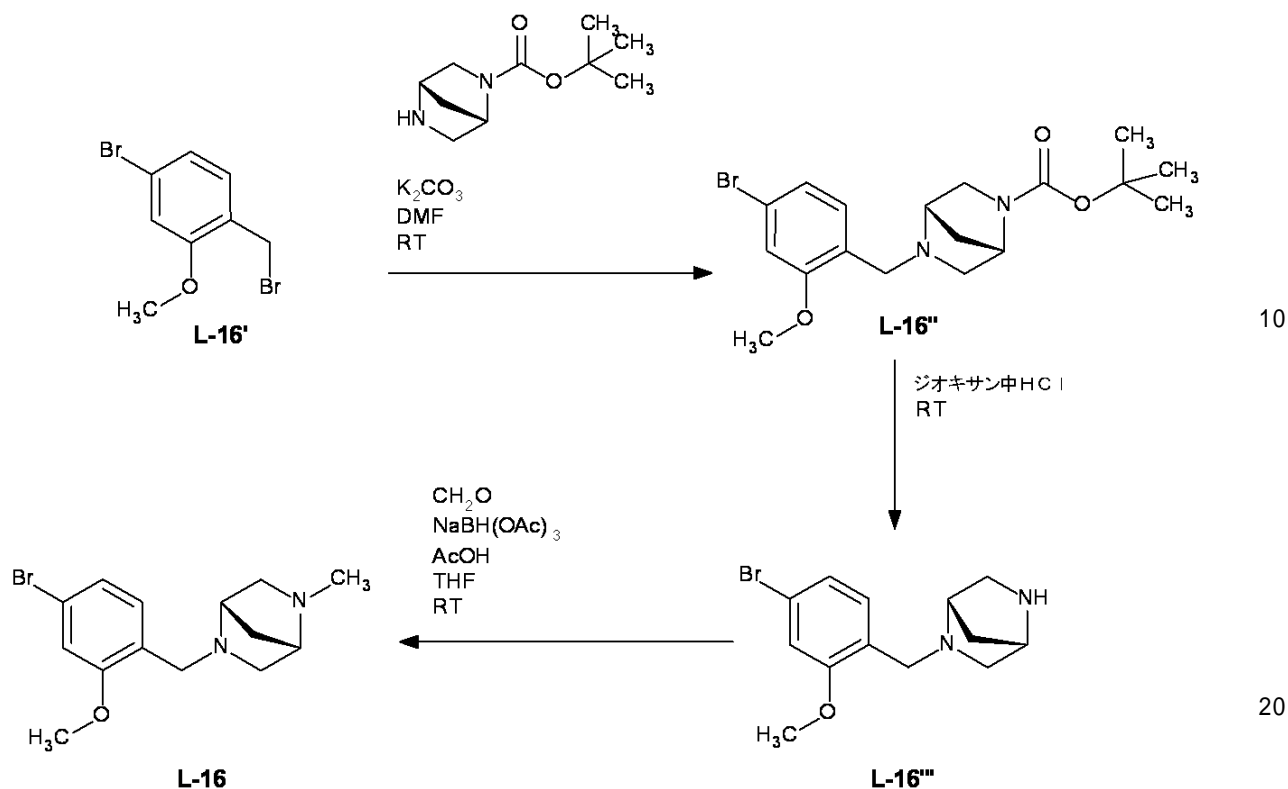


40

【 0 5 0 5 】

反応スキーム:

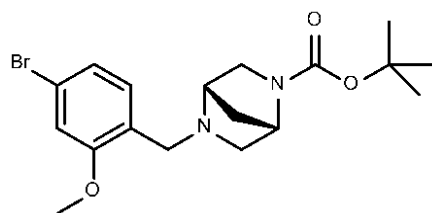
【化 3 2 5】



【 0 5 0 6 】

(S) - 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (L - 1 6 ' ')

【化 3 2 6】



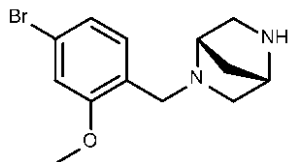
【 0 5 0 7 】

4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - メトキシベンゼン L - 1 6 ' (2 . 0 0 0 g、7 . 1 4 4 mmol) および炭酸カリウム (2 . 4 6 8 g、1 7 . 8 6 0 mmol) を、DMF (1 0 . 0 mL) 中に溶解させる。(S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 . 5 5 8 g、7 . 8 5 8 mmol) を添加し、この混合物を室温で1時間攪拌する。次いで、反応混合物を、水 (1 0 0 . 0 mL) を用いて希釈し、DCMを用いて抽出する (3 回 × 5 0 . 0 mL) 。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得る。
HPLC - MS : $(M + H)^+ = 397$; 399、 $t_{Ret} = 0.83$ 分、方法 M 2

【 0 5 0 8 】

(S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩 (L - 1 6 ' ' ')

【化 3 2 7】



【0 5 0 9】

(S) - 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル L - 1 6 ' ' (2 . 8 0 0 g 、 7 . 0 4 7 m m o l) を、室温で、ジオキサン中 4 M の H C l (1 5 . 0 m L 、 6 0 . 0 0 0 m m o l) 中に溶解させる。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。

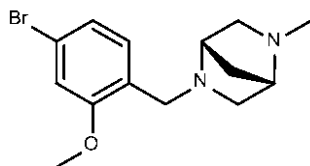
10

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 9 7 ; 2 9 9 、 t_{Ret} = 0 . 4 2 分、方法 M 2

(S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (L - 1 6)

【0 5 1 0】

【化 3 2 8】



20

(S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩 L - 1 6 ' ' ' (1 . 0 0 0 g 、 2 . 9 9 7 m m o l) およびホルムアルデヒド (0 . 2 7 0 m L 、 3 . 5 9 7 m m o l) を乾燥 T H F (5 0 . 0 m L) 中に溶解させ、ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (1 . 9 0 6 g 、 8 . 9 9 1 m m o l) および酢酸 (0 . 5 0 0 m l 、 8 . 7 4 3 m m o l) で処理する。この反応を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配する。これを、ジクロロメタンを用いて 2 回抽出する。合わせた有機層を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。

30

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 1 2 、 t_{Ret} = 1 . 0 5 分、方法 M 1

方法 3 :

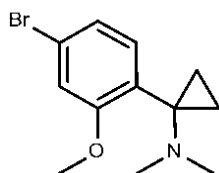
中間体 L - 2 4 の調製

[1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - シクロプロピル] - ジメチル - アミン

【0 5 1 1】

【化 3 2 9】

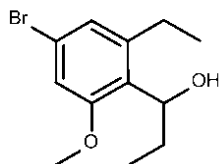
40



および中間体 L - 2 9 の調製

1 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - 6 - メトキシ - フェニル) - プロパン - 1 - オール

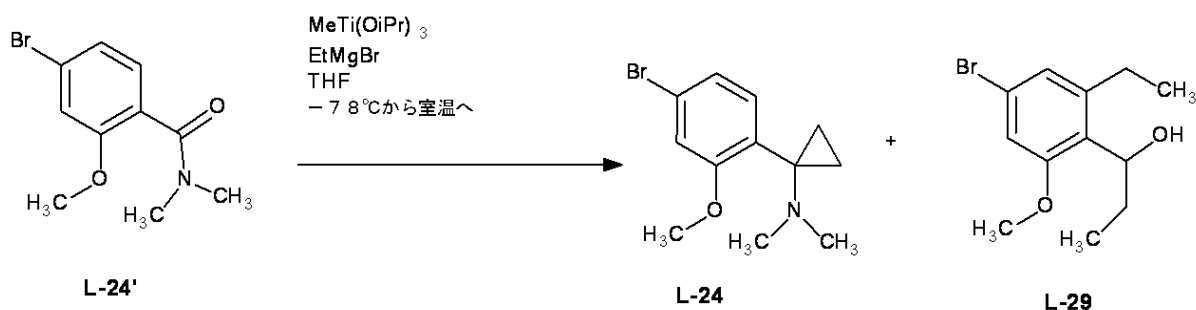
【化 3 3 0】



【 0 5 1 2】

反応スキーム：

【化 3 3 1】

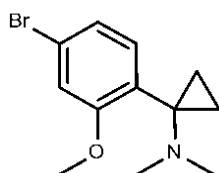


10

【 0 5 1 3】

[1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - シクロプロピル] - ジメチル - アミン (L - 2 4)

【化 3 3 2】



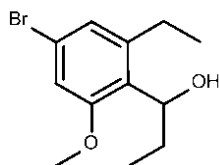
20

30

【 0 5 1 4】

1 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - 6 - メトキシ - フェニル) - プロパン - 1 - オール (L - 2 9)

【化 3 3 3】



40

【 0 5 1 5】

メチルチタントリイソプロポキシド (1 . 0 4 0 g 、 1 . 1 6 2 m m o l) を乾燥 T H F (5 . 0 m L) 中に溶解させ、 -78°C に冷却する。同じ温度において、1 M のエチルマグネシウムブロミド (2 . 3 2 5 m L 、 2 . 3 2 5 m m o l) を滴加し、 -78°C で 1 0 分間攪拌する。乾燥 T H F (1 . 0 m L) 中に溶解させた 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - N , N - ジメチル - ベンズアミド L - 2 4 ' (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 7 7 5 m m o l) を添加し、結果として得られた混合物を、 -78°C でさらに 1 5 分間攪拌する。温度を、1 時間かけてゆっくりと室温まで上げる。次いで、反応を水 (1 0 0 m L) に注ぎ入れ、 Et_2O を用いて抽出する (3 回 \times 5 0 m L) 。粗生成物を i s o l u t e にロードし、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製する (M e O H / D C M 0 ~ 5 % ; 勾配 2

50

5分、その後20分、イソクラティック5%；225nm）。複数の画分を含有する生成物を収集して、減圧下で濃縮する。

L-24 HPLC-MS：(M+H)⁺=270/272、t_{Ret}=0.369分、方法M4

L-29 HPLC-MS：(M+H)⁺=270；272(255；257)、t_{Ret}=0.764分、方法M2

【0516】

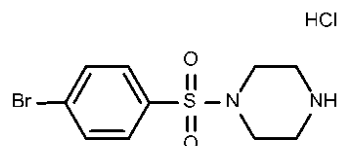
方法4：

中間体L-31の調製

1-(4-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン塩酸塩

10

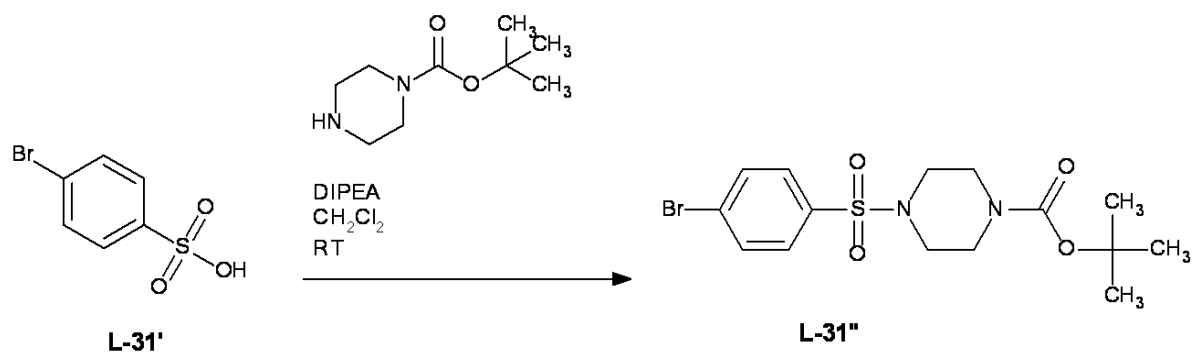
【化334】



【0517】

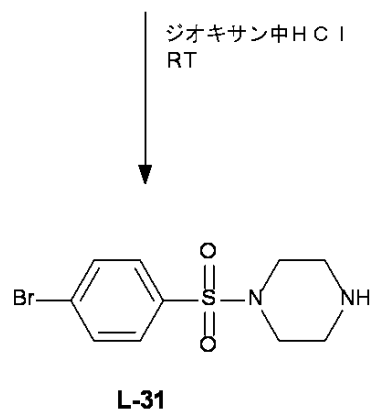
反応スキーム：

【化335】



20

30

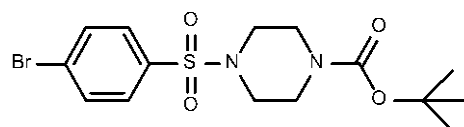


40

【0518】

4-(4-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (L-31')

【化336】



50

【 0 5 1 9 】

4 - ブロモベンゼンスルホニルクロリド L - 3 1 ' (1 . 0 0 0 g、3 . 9 1 4 m m o l) の D C M (1 0 . 0 m L) 溶液に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 7 2 9 g、3 . 9 1 4 m m o l) および D I P E A (1 . 3 4 7 m L、7 . 8 2 7 m m o l) を添加し、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を水で反応停止させ、D C M を用いて抽出する (3 回 × 5 0 . 0 m L) 。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して予期されていた生成物を得る。

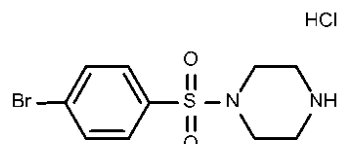
H P L C - M S : (M + H - B O C) ^ + = 3 0 5 ; 3 0 7、 $t_{\text{Ret}} = 0 . 7 7$ 分、方法 M 2

【 0 5 2 0 】

1 - (4 - ブロモ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン塩酸塩 (L - 3 1)

10

【 化 3 3 7 】



4 - (4 - ブロモ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル L - 3 1 ' (1 . 5 8 0 g、3 . 8 9 8 m m o l) を、ジオキサン中 4 M の H C l (1 5 . 0 m L、6 0 . 0 0 0 m m o l) 中に溶解させ、室温で 2 0 時間攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮する。

20

H P L C - M S : (M + H) ^ + = 3 0 5、 $t_{\text{Ret}} = 0 . 9 0$ 分、方法 M 1

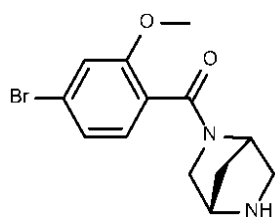
【 0 5 2 1 】

方法 5 :

中間体 L - 5 4 の調製

(4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - (S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル - メタノン塩酸塩

【 化 3 3 8 】

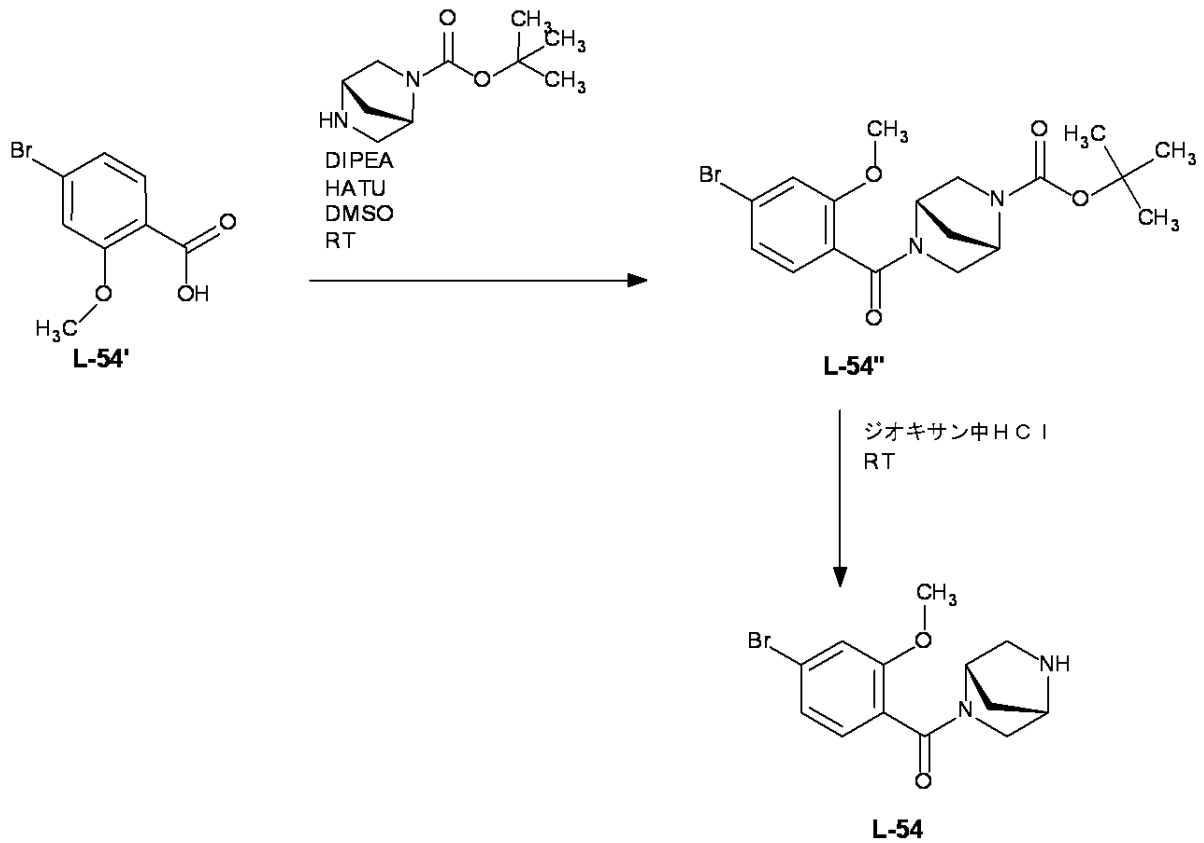


30

【 0 5 2 2 】

反応スキーム :

【化 3 3 9】



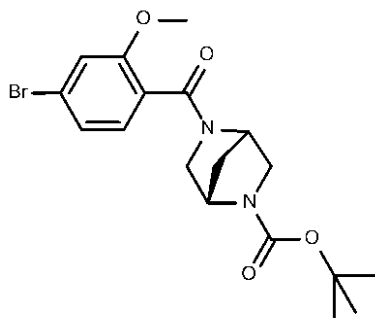
10

20

【0 5 2 3】

(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-(S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-メタノン塩酸塩 (L-54'')

【化 3 4 0】



30

【0 5 2 4】

4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸 L-54' (2.000 g、8.656 mmol) をフラスコに導入する。HATU (3.950 g、10.387 mmol)、DIPEA (4.196 mL、25.969 mmol)、およびDMSO (800 μL) を添加し、この混合物を室温で15分間撹拌する。tert-ブチル(1S,4S)-()-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (2.574 g、12.985 mmol) を添加し、室温で夜通し撹拌する。水およびDCMを添加し、反応混合物を、DCMを用いて3回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製物質をDMSO (5 mL) 中に再度溶解させ、濾過し、塩基性(アンモニア緩衝液) RP HPLC Gilsonシステム(カラム: X-Bridge C-18 50×100 mm、流れ100 mL/分、10分の勾配 アセトニトリル25から85%)で精製する。複数の画分を含有する生成物を減圧下で濃縮して、予

40

50

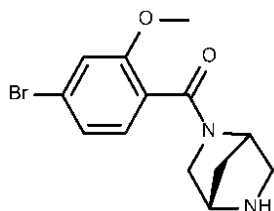
期されていた生成物を得る。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 411$; 413、 $t_{Ret} = 0.65$ 分、方法 M2

【0525】

(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-(S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.1]ヘプタ-2-イル-メタノン塩酸塩 (L-54)

【化341】



10

(S)-5-(4-ブロモ-2-メトキシ-ベンゾイル)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル L-54' (1.100 g、2.675 mmol) を、ジオキサン中 4 M の HCl (15.0 mL、60.000 mmol) で処理する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。

HPLC-MS: $(M+H)^+ = 311$; 313、 $t_{Ret} = 0.34$ 分、方法 M2

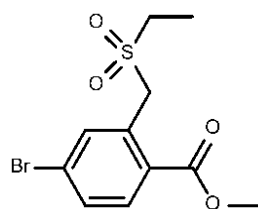
【0526】

方法 6:

中間体 L-71 の調製

4-ブロモ-2-エタンスルホニルメチル-安息香酸メチルエステル

【化342】

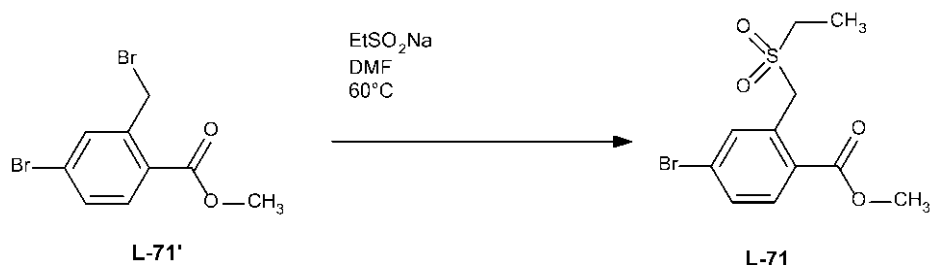


30

【0527】

反応スキーム:

【化343】

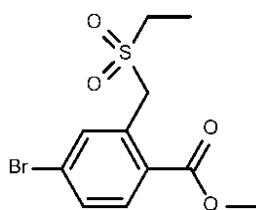


40

【0528】

4-ブロモ-2-エタンスルホニルメチル-安息香酸メチルエステル (L-71)

【化 3 4 4】



【 0 5 2 9】

4 - ブロモ - 2 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステル L - 7 1 ' (2 0 . 0 g 、 2 3 . 0 m m o l) の DMF (2 0 0 m L) 溶液に、エタンスルフィン酸ナトリウム (5 . 2 7 9 g 、 4 5 m m o l) を添加する。この混合物を 6 0 で 6 時間加熱する。反応混合物に、酢酸エチルおよび水を添加する。反応混合物を、酢酸エチルを用いて 3 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。

10

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 321$

【 0 5 3 0】

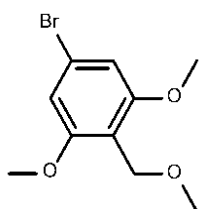
方法 7 :

中間体 L - 7 3 の調製

5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメトキシ - 2 - メトキシメチル - ベンゼン

20

【化 3 4 5】

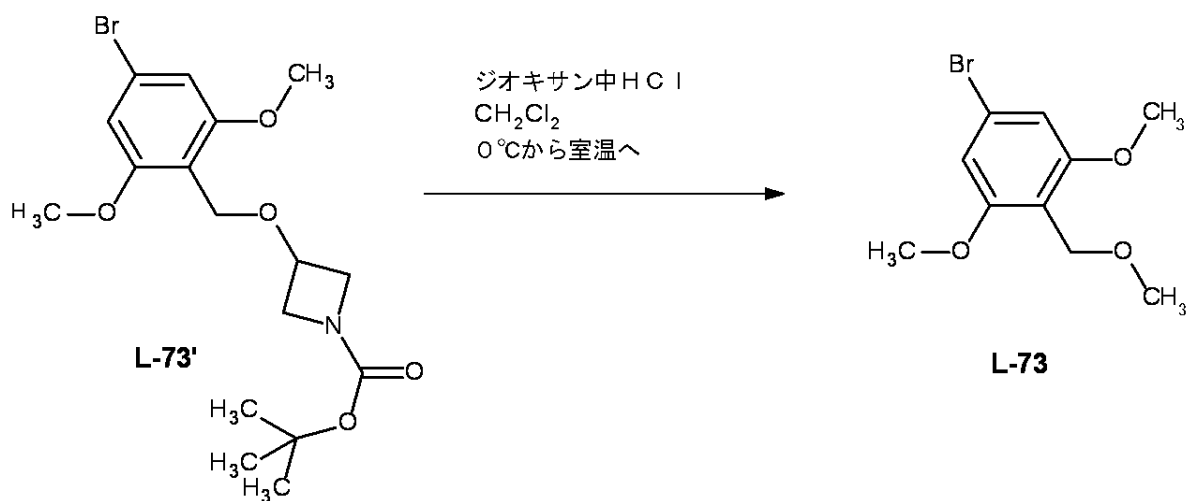


【 0 5 3 1】

反応スキーム :

30

【化 3 4 6】

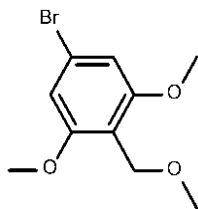


40

【 0 5 3 2】

5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメトキシ - 2 - メトキシメチル - ベンゼン (L - 7 3)

【化 3 4 7】



【 0 5 3 3】

3 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジルオキシ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル L - 7 3 ' (0 . 9 5 0 g 、 2 . 2 4 3 m m o l) を乾燥 D C M (2 0 . 0 m L) 中に溶解させ、この反応を 0 に冷却する。ジオキサン中 4 M の H C l 溶液 (1 . 4 0 2 m L 、 5 . 0 9 m m o l) を添加する。この反応混合物を、室温で夜通し攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残留物を *i s o l u t e* にロードし、シリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン / E A 0 ~ 4 0 %) で精製して、分取および留去の後に、予期されていた生成物を得る。

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 2 9 ; 2 3 1 、 $t_{Ret} = 0 . 6 6$ 分、方法 M 2

【 0 5 3 4】

最後のメチル化工程を除き、L - 1 の手順に従って、中間体 L - 2 を合成する。最後の 2 つの工程 (N - B o c 脱保護工程およびメチル化工程) を除き、L - 1 の手順に従って、中間体 L - 3 ~ L - 1 5 を合成する。最後のメチル化工程を除き、L - 1 6 の手順に従って、中間体 L - 1 7 を合成する。最後の 2 つの工程 (N - B o c 脱保護工程およびメチル化工程) を除き、L - 1 6 の手順に従って、中間体 L - 1 8 ~ L - 2 3 を合成する。中間体 L - 2 5 ~ L - 2 8 は、L - 2 4 の手順に従って合成する。L - 2 9 は、L - 2 4 を合成する際に得られる副産物であり、L - 3 0 は、L - 2 6 を合成する際に得られる副産物である。最後の工程 (N - B o c 脱保護) を除き、L - 3 1 の手順に従って、中間体 L - 3 2 ~ L - 5 3 を合成する。最後の工程 (N - B o c 脱保護) を除き、L - 5 4 の手順に従って、中間体 L - 5 5 ~ L - 6 6 を合成する。L - 1 の手順の最後の工程 (L - 1 ' ' から L - 1) に従って、中間体 L - 6 7 ~ L - 7 0 を合成する。L - 7 1 の手順に従って、中間体 L - 7 2 を合成する。中間体 L - 7 4 ~ L - 1 0 3 は市販されている。

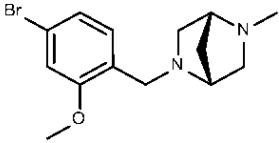
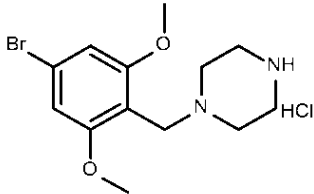
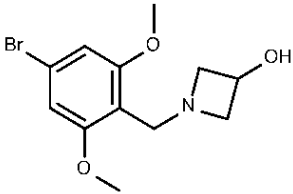
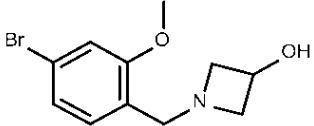
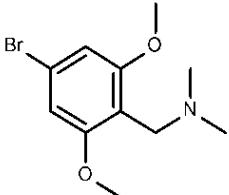
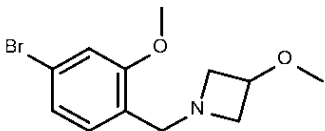
【 0 5 3 5】

10

20

30

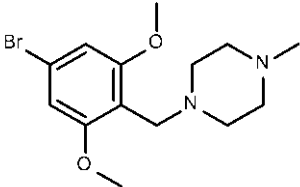
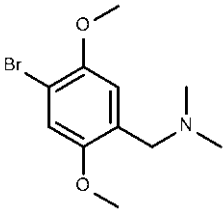
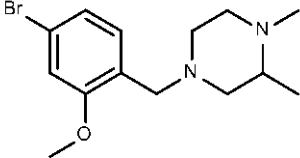
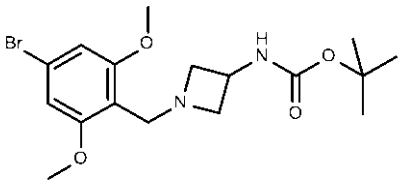
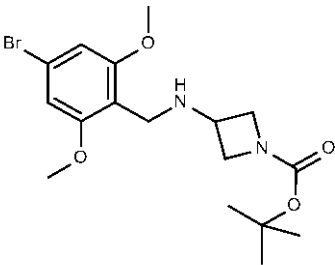
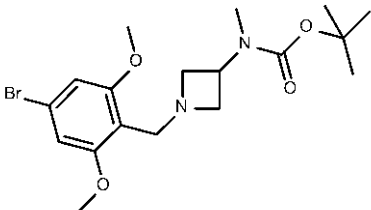
【化 3 4 8】

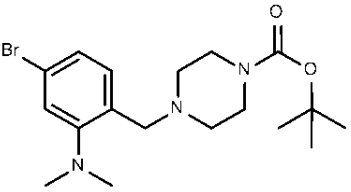
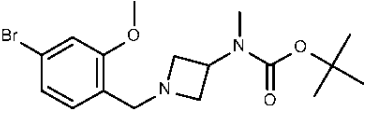
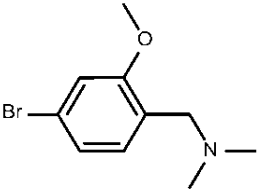
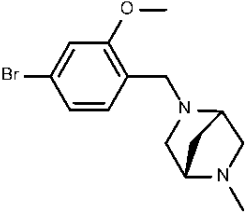
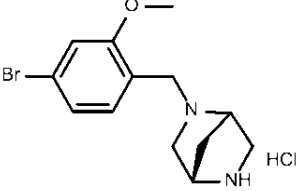
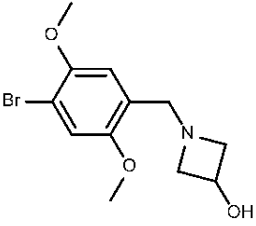
#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方法
L-1		311;313	0.503	M2
L-2		315;317	0.462	M2
L-3		302;304	0.486	M2
L-4		272;274	0.441	M2
L-5		274;276	0.517	M2
L-6		286;288	0.616	M2

10

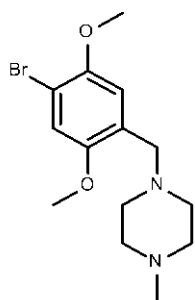
20

30

L-7		329;331	0.536	M2	
L-8		274;276	0.313	M4	10
L-9		313;315	0.286	M4	
L-10		401;403	0.708	M2	20
L-11		401;403	0.773	M2	30
L-12		415;417	0.784	M2	

L-13		398;400	0.997	M2	
L-14		385;387	0.811	M2	10
L-15		244;246	0.570	M2	
L-16		311;313	0.505	M2	20
L-17		297;299	0.423	M2	
L-18		302;304	0.440	M2	30

L-19

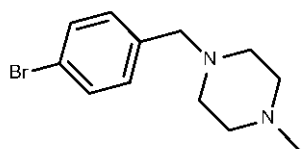


329;331

0.540

M2

L-20

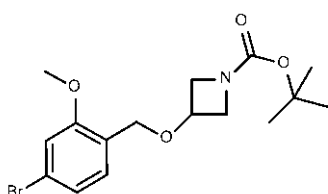


269;271

0.551

M2

L-21

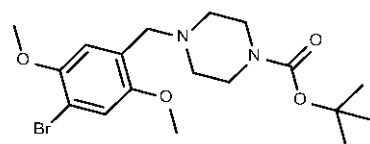


272;274

0.850

M2

L-22

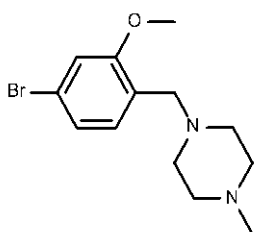


415;417

0.833

M2

L-23

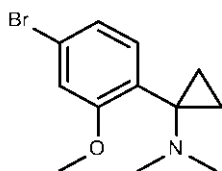


299;301

0.561

M2

L-24

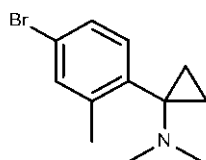


270;272

0.369

M4

L-25



254;256

0.830

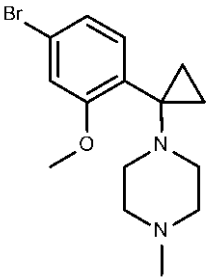
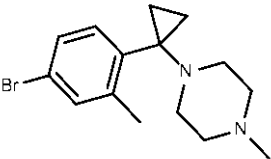
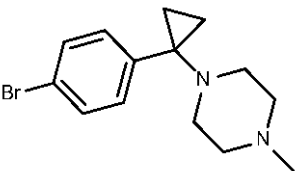
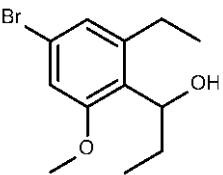
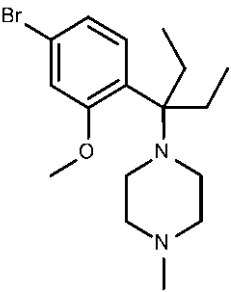
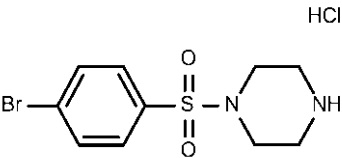
M2

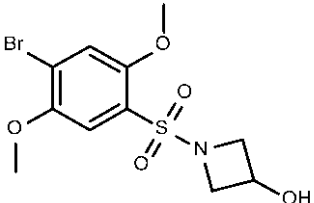
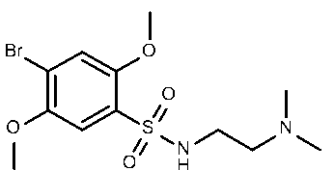
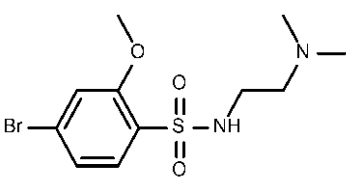
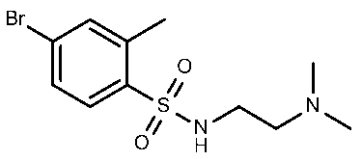
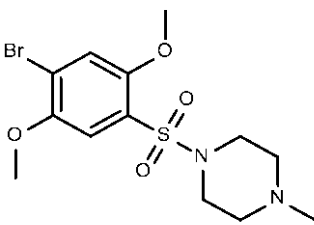
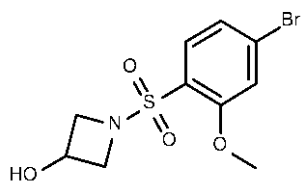
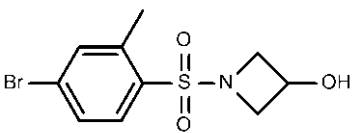
10

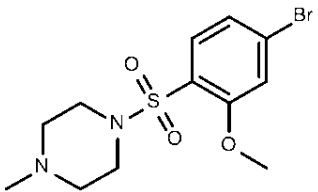
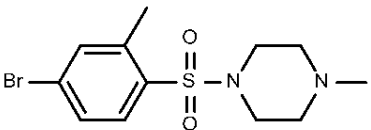
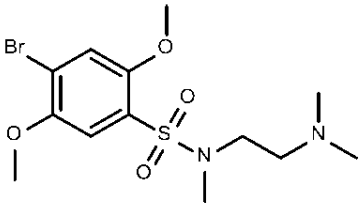
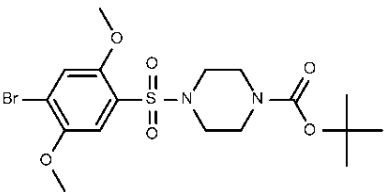
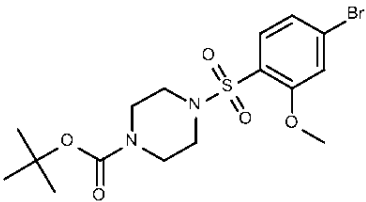
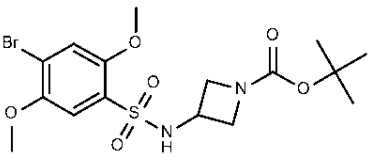
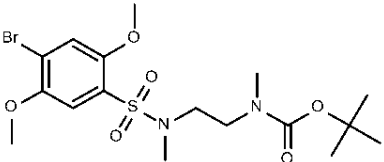
20

30

40

L-26		355;357	0.934	M2	
L-27		309;311	0.429	M4	10
L-28		295;297	0.403	M4	20
L-29		270;272	0.369	M4	
L-30		355;357	0.521	M4	30
L-31		305	0.90	M1	40

L-32		352;354	0.445	M2	
L-33		367;369	0.532	M2	10
L-34		337;339	0.522	M2	
L-35		321;323	0.578	M2	20
L-36		379;381	0.530	M2	30
L-37		322;324	0.429	M2	
L-38		306;308	0.526	M2	40

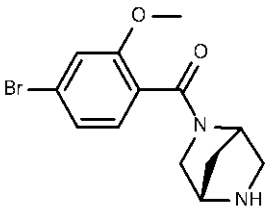
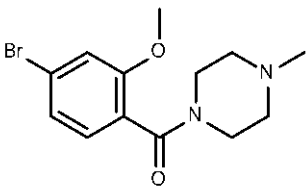
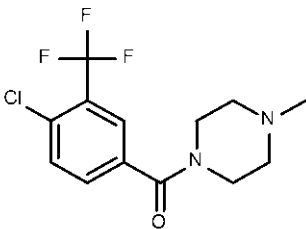
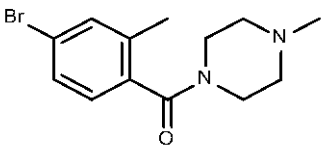
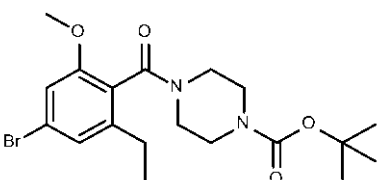
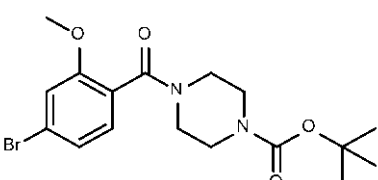
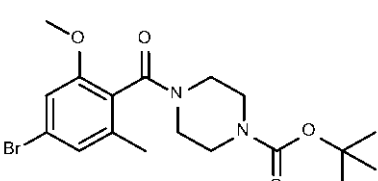
L-39		349;351	0.519	M2
L-40		333;335	0.614	M2
L-50		381;383	0.577	M2
L-51		365;367	0.761	M2
L-51		335;337	0.759	M2
L-52		351;353	0.699	M2
L-53		367;369	0.770	M2

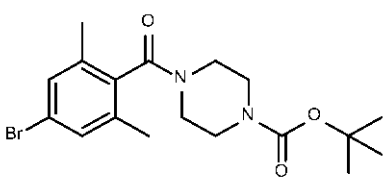
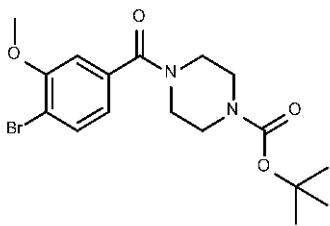
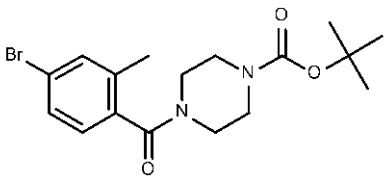
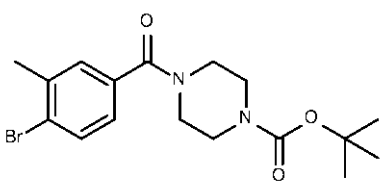
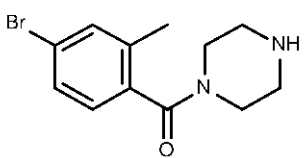
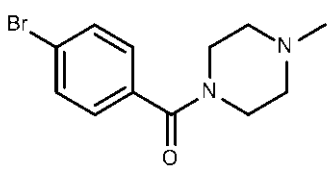
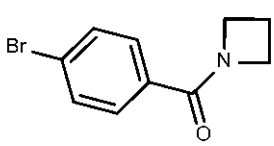
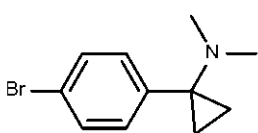
10

20

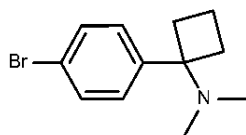
30

40

L-54		311;313	0.336	M2	
L-55		313;315	0.440	M2	10
L-56		307;309	0.536	M2	
L-57		297;299	0.484	M2	20
L-58		427;429	1.100	M9	
L-59		399;341 Ms-56	1.300	M7	30
L-60		413;415	1.388	M7	40

L-61		397;399	1.435	M7	
L-61		442	1.260	M7	10
L-62		327;329	0.716	M2	
L-63		327;329	1.410	M7	20
L-64		283;285	0.384	M2	
L-65		283;285	0.238	M4	30
L-66		240;242	0.844	M4	
L-67		240;242	0.292	M4	40

L-68

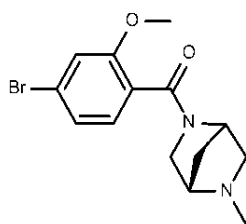


254;256

1.230

M4

L-69



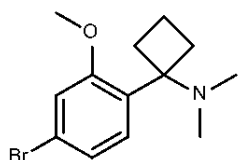
325;327

0.404

M2

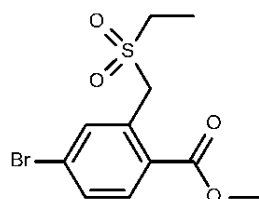
10

L-70



NMR

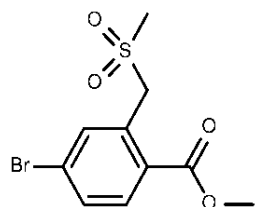
L-71



NMR

20

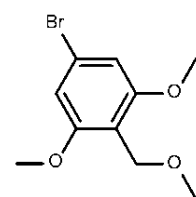
L-72



NMR

30

L-73

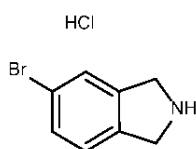


229;231

0.659

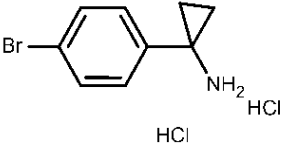
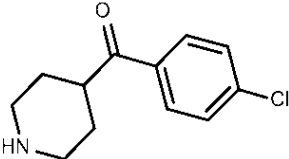
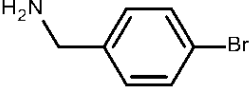
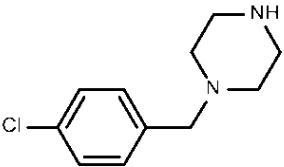
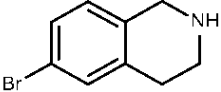
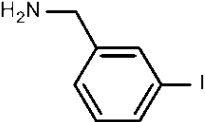
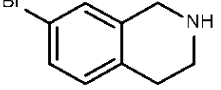
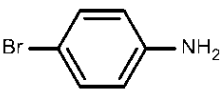
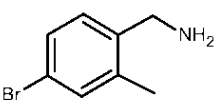
M2

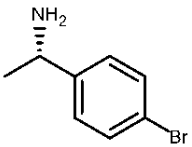
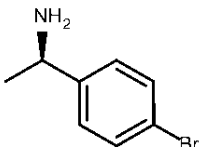
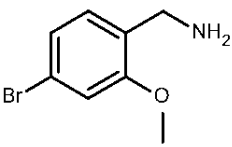
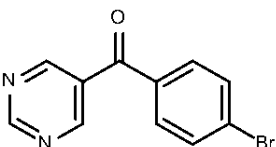
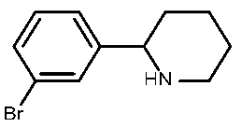
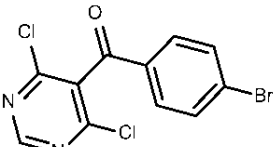
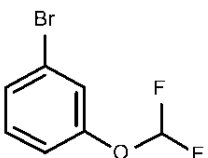
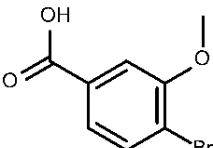
L-74

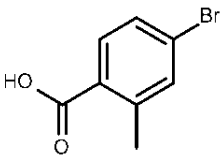
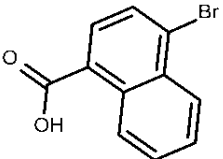
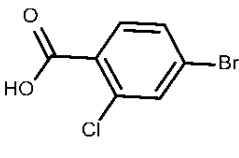
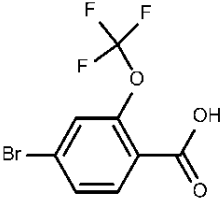
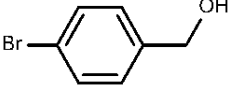
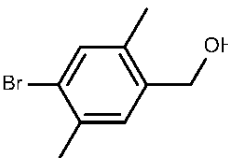
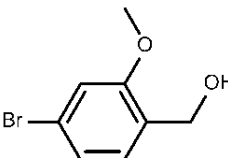
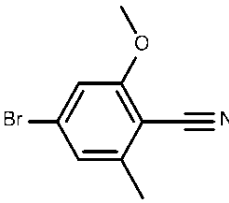


市販

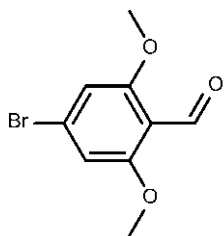
40

L-75	 HCl	市販	
L-76	 HCl	市販	10
L-77	 HCl	市販	
L-78		市販	20
L-79		市販	
L-80		市販	
L-81		市販	30
L-82		市販	
L-83		市販	40

L-84		市販	
L-85		市販	10
L-86		市販	
L-87		市販	20
L-88		市販	
L-89		市販	30
L-90		市販	
L-91		市販	40

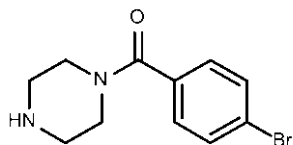
L-92		市販	
L-93		市販	10
L-94		市販	
L-95		市販	20
L-96		市販	
L-97		市販	30
L-98		市販	
L-99		市販	40

L-100



市販

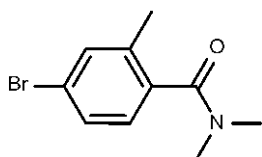
L-101



市販

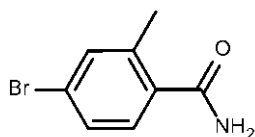
10

L-102



市販

L-103



市販

20

【 0 5 3 6 】

式 K の中間体の調製

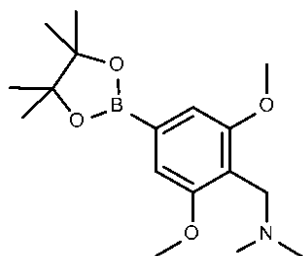
方法 1 :

中間体 K - 1 の調製

[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンジル] - ジメチル - アミン

30

【 化 3 4 9 】

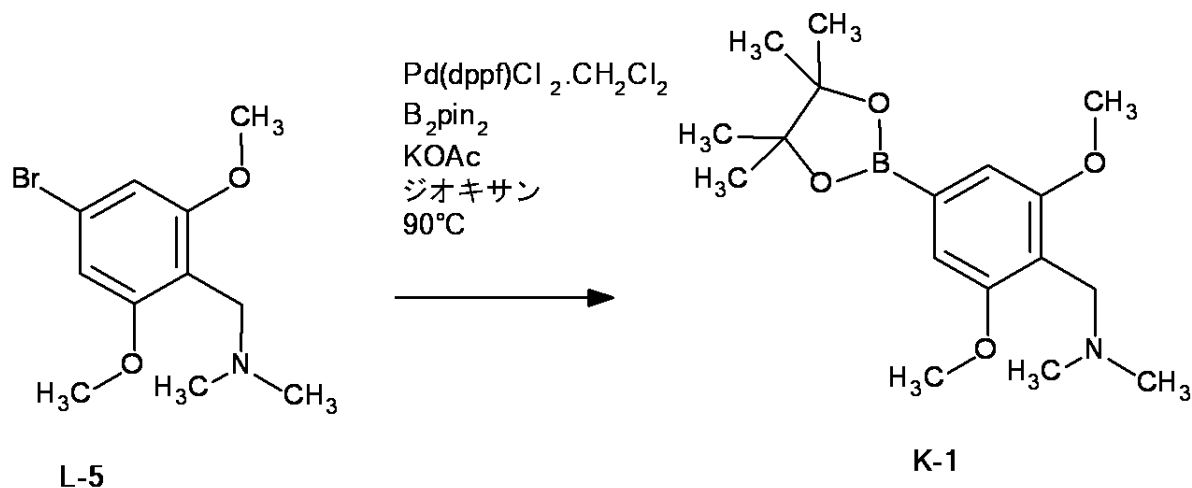


40

【 0 5 3 7 】

反応スキーム :

【化 3 5 0】



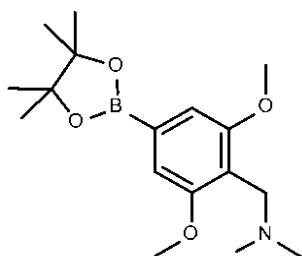
10

【 0 5 3 8】

[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキ
 サボラン - 2 - イル) - ベンジル] - ジメチル - アミン (K - 1)

20

【化 3 5 1】



30

【 0 5 3 9】

丸底フラスコ中に、(4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジル) - ジメチル - アミン L - 5 (0 . 2 5 0 g 、 0 . 8 8 5 m m o l) 、ピス (ピナコラト) ジボロン (0 . 3 3 7 g 、 1 . 3 2 7 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (0 . 1 4 9 g 、 0 . 1 7 7 m m o l) 、および酢酸カリウム (0 . 1 7 4 g 、 1 . 7 6 9 m m o l) を秤量する。1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 m L) を添加し、フラスコをアルゴンで置換する。この反応混合物を、90 で夜通し攪拌する。反応混合物を室温まで冷まし、セライトのプラグを通して濾過する。これを、ジオキサンを用いて洗浄し (2 回 × 2 0 . 0 m L) 、次いで減圧下で濃縮する。

40

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 3 2 2 、 t_{Ret} = 0 . 5 0 分、方法 M 2

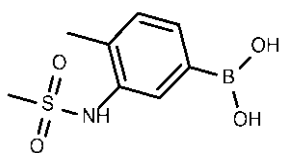
【 0 5 4 0】

方法 2 :

中間体 K - 6 の調製

N - (5 - ボロン酸 - 2 - メチル - フェニル) - メタンスルホンアミド

【化 3 5 2】

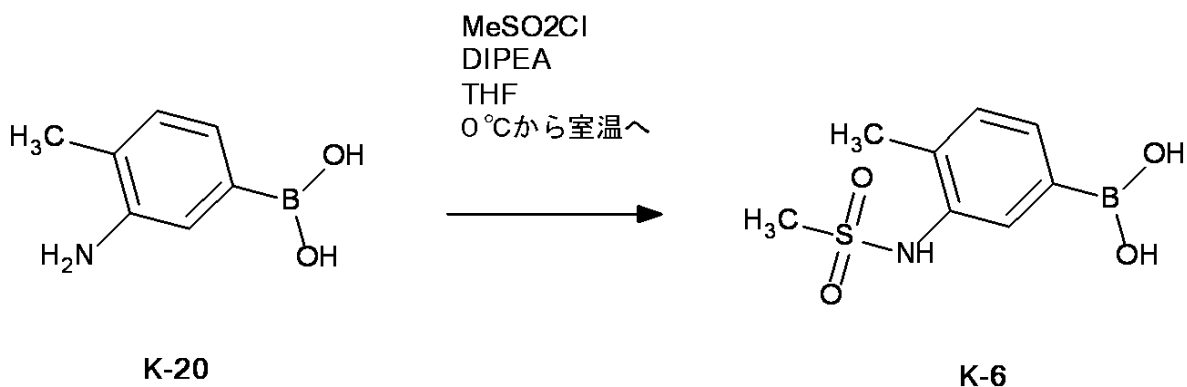


【 0 5 4 1】

反応スキーム：

【化 3 5 3】

10



20

【 0 5 4 2】

N - (5 - ボロン酸 - 2 - メチル - フェニル) - メタンスルホンアミド (K - 6)

THF (50 . 0 mL) 中の 3 - アミノ - 4 - メチルフェニルボロン酸 K - 20 (1 . 000 g、6 . 491 mmol) の氷冷溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3 . 227 mL、19 . 474 mmol) を添加する。メタンスルホニルクロリド (0 . 607 mL、7 . 790 mmol) をゆっくりと添加し、この反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した後、室温に温まるまで夜通し放置する。その後、反応混合物を真空下で濃縮し、次いで少量の DCM / MeOH 中に溶解させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

30

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 228、t_{Ret} = 0 . 24 分、方法 M1

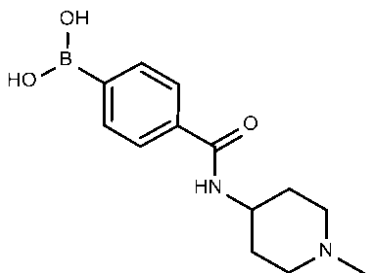
【 0 5 4 3】

方法 3：

中間体 K - 7 の調製

4 - ボロン酸 - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 3 5 4】

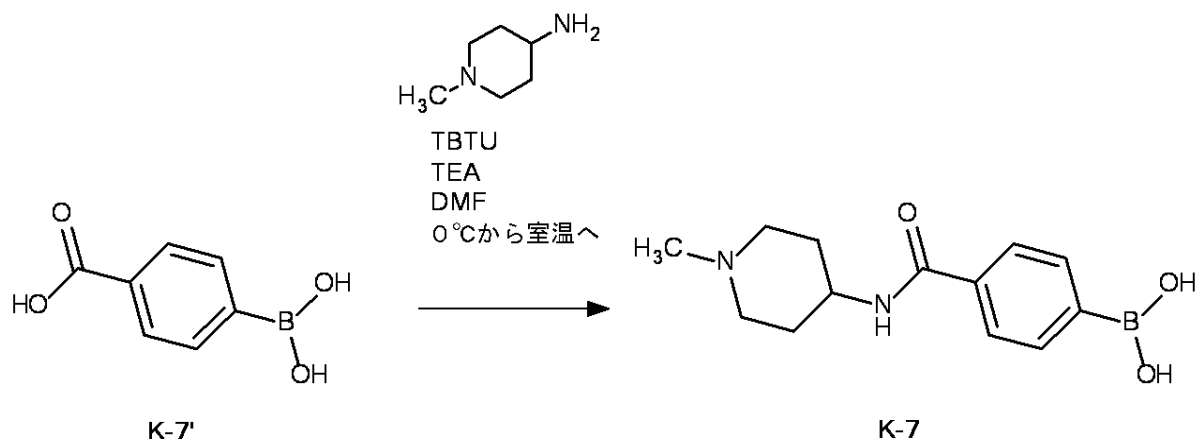


40

【 0 5 4 4】

反応スキーム：

【化 3 5 5】



10

【0 5 4 5】

4 - ボロン酸 - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド (K - 7)

4 - カルボキシフェニルボロン酸 K - 7' (20 . 0 mg、0 . 121 mmol) の DMF (500 μ L) 溶液に、TBTU (27 . 5 mg、0 . 241 mmol) およびトリエチルアミン (19 μ L、0 . 140 mmol) を添加する。この混合物を5分間撹拌した後、1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (27 . 5 mg、0 . 241 mmol) を添加する。混合物を室温で3時間撹拌する。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、DCM中に溶解させ、水および5%のクエン酸水溶液と混合する。水性層を、DCMを用いて洗浄した後、中和および塩基性化する。その後、水を減圧下で除去し、残留物をDCM / MeOH中に倍散させる。沈殿物を濾過して取り出し、RP HPLC (Gilson) によって精製する。

20

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 263、 t_{Ret} = 0 . 0 分、方法 M 1

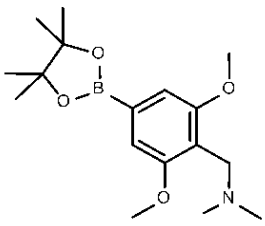
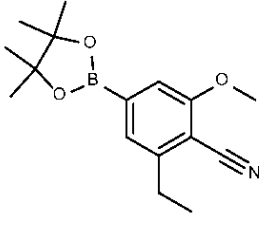
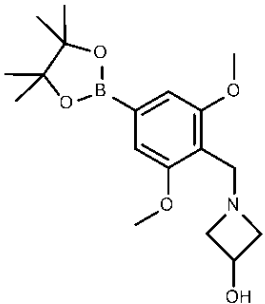
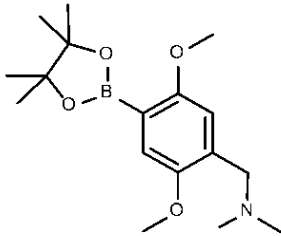
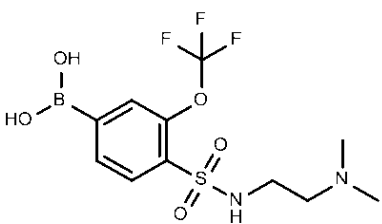
【0 5 4 6】

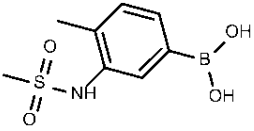
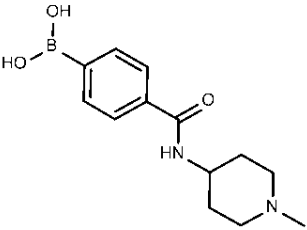
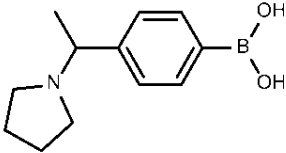
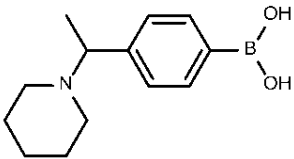
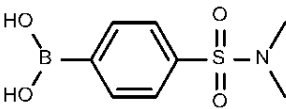
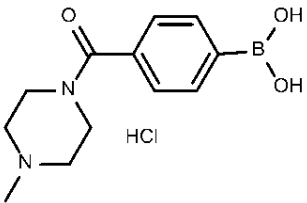
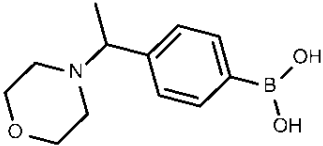
中間体 K - 2 ~ K - 5 は、K - 1 の手順に従って合成する。中間体 K - 8 ~ K - は市販されている。

30

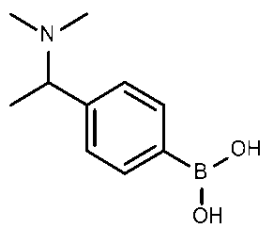
【0 5 4 7】

【化 3 5 6】

#	構造	MS (M+H) ⁺	保持時間HPLC [分]	HPLC方 法	
K-1		322	0.50	M2	10
K-2		288	1.86	M7	
K-3		350	0.544	M2	20
K-4		322	0.410	M4	30
K-5		356			40

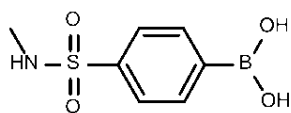
K-6		228	0.240	M1	
K-7		263	0.000	M1	10
K-8		市販			
K-9		市販			20
K-10		市販			
K-11	 HCl	市販			30
K-12		市販			40

K-13



市販

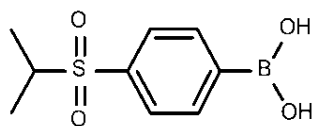
K-14



市販

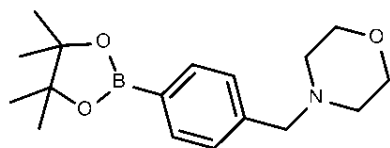
10

K-15



市販

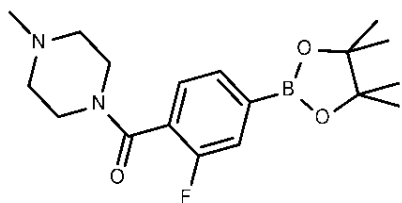
K-16



市販

20

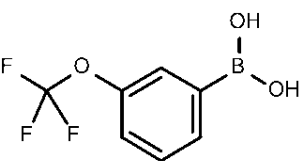
K-17



市販

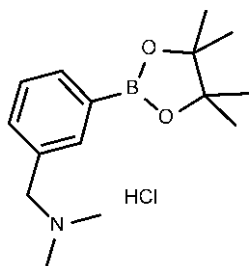
30

K-18



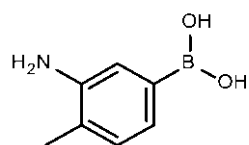
市販

K-19



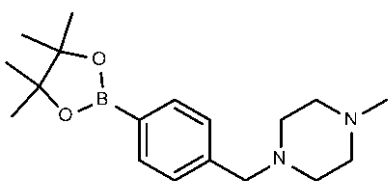
市販

K-20



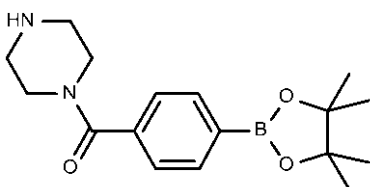
市販

K-21



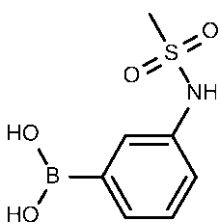
市販

K-22



市販

K-23

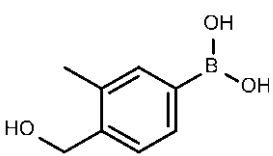
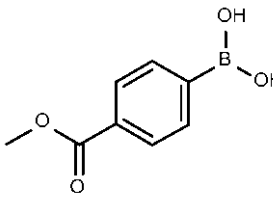
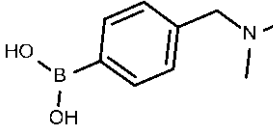
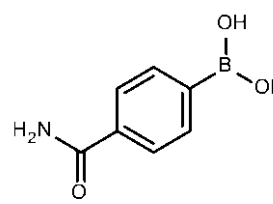
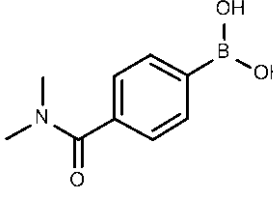
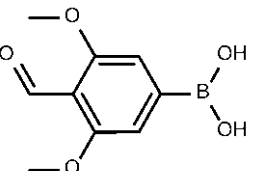


市販

10

20

30

K-24		市販	
K-25		市販	10
K-26		市販	
K-27		市販	20
K-28		市販	
K-29		市販	30

【 0 5 4 8 】

生物学的方法

BRD9 - H3テトラアセチル化ペプチド阻害AlphaScreen

このアッセイは、BRD9のプロモドメインと、ヒストンH3の配列に基づくテトラアセチル化ペプチド(H3 K9 / 14 / 18 / 23 Ac (1 - 28))との相互作用を阻害する化合物を特定するために使用される。

40

【 0 5 4 9 】

試薬およびプレート：

GST - Brd9：

BRD9のプロモドメインを含有する、アミノ酸130～259に対応するタンパク質(受入番号NM_023924.4)を、アミノ末端のGSTタグを伴って、大腸菌において発現させる。

H3 K9 / 14 / 18 / 23 Ac (1 - 28) ペプチド：

配列：ビオチン - ARTKQTARK (Ac) STGGK (Ac) APRK (Ac) QL

50

ATK (Ac) AARKS、

MW: 3392。

【0550】

AlphaScreenビーズ (Perkin Elmer) :

AlphaLISAグルタチオンアクセプタービーズ

AlphaScreenストレプトアビジンドナービーズ

アッセイプレート: Proxiplate-384 PLUS、白 (Perkin Elmer)

【0551】

アッセイプロトコル:

このアッセイは、100Lux未満の暗室で行われる。

化合物は、Labcyte Echo 550を伴うAccess Labcyte Workstationを用いて、DMSO溶液からアッセイプレート上に分注する。選択された最高濃度である100µMの場合、150nlの化合物の溶液が、10mMのDMSO溶液から移される。各化合物について、連続する11の濃度が移され、ここで各濃度は、先の濃度よりも5倍低いものである(すなわち、100µM、20µM、4µM、0.8µMなど)。各ウェルが全部で150nlのDMSOを有するように、DMSOを添加する。

アッセイバッファー(50mMのHEPES pH=7.3; 25mMのNaCl; 0.1%のTween 20; 0.1%のウシ血清アルブミン(BSA); 2mMのジチオスレイトール(DTT))中で調製した、6nMのGST-BRD9タンパク質(アミノ酸130~259)および18nMのビオチン化H3 K9/14/18/23Ac(1-28)ペプチドを含有する10µlのミックスを、5µlのビーズミックス(10µg/mLの濃度で、アッセイバッファー中において混合されたAlphaLISAグルタチオンアクセプタービーズおよびAlphaScreenストレプトアビジンドナービーズ)に添加する。結果として得られた15µlのミックスを、150nlの化合物を含有するアッセイプレートに添加する。室温で60分経過した後、Perkin ElmerからのAlphaScreen仕様書を用いて、Perkin Elmer Envision HTSマルチラベルリーダーで信号を測定する。

各プレートは、ビオチン化H3 K9/14/18/23Ac(1-28)ペプチドおよびGST-BRD9が除かれ、アッセイバッファーによって置き換えられている、負の対照を含む。負の対照の値は、計算用ソフトウェアGraphPad Prismを用いる際に、低基準値として入力される。

プレートは、暗くしたインキュベーター内で室温に保たれる。IC50値の判定は、GraphPad Prism 3.03ソフトウェア(またはそのアップデート版)を用いて実行する。

【0552】

BRD9-H4テトラアセチル化ペプチド阻害AlphaScreen

このアッセイは、BRD9のプロモドメインと、ヒストンH4の配列に基づくテトラアセチル化ペプチド(BPS Biosciencesから購入した場合「BET Bromodomain ligand」と呼ばれる)との相互作用を阻害する化合物を特定するために使用される。

【0553】

試薬およびプレート

BRD9のプロモドメインと、アセチル化ヒストンH4ペプチド(「BET Bromodomain Ligand」は、BPS Biosciencesにおいて、BRD9 Inhibitor Screening Assay Kitの一部として購入される(カタログ番号: #32519))とのGST融合タンパク質

AlphaScreenビーズ (Perkin Elmer) :

AlphaLISAグルタチオンアクセプタービーズ

AlphaScreen ストレプトアビジンドナービーズ

アッセイプレート: Proxiplate - 384 PLUS、白 (PerkinElmer)

【0554】

アッセイプロトコル:

このアッセイは、100 Lux 未満の暗室で行われる。

化合物は、Labcyte Echo 550 を伴う Access Labcyte Workstation を用いて、DMSO 溶液からアッセイプレート上に分注する。選択された最高濃度である 100 μ M の場合、150 nL の化合物の溶液が、10 mM の DMSO 溶液から移される。各化合物について、連続する 11 の濃度が移され、ここで各濃度は、先の濃度よりも 5 倍低いものである (すなわち、100 μ M、20 μ M、4 μ M、0.8 μ M など)。各ウェルが全部で 150 nL の DMSO を有するように、DMSO を添加する。

10

アッセイバッファー (50 mM の HEPES pH = 7.3; 25 mM の NaCl; 0.1 % の Tween 20; 0.1 % のウシ血清アルブミン (BSA); 2 mM のジチオスレイトール (DTT)) 中で調製した、7.5 nM の GST-BRD9 および 3.75 nM の BET Bromodomain Ligand を含有する 10 μ L のミックスを、5 μ L のビーズミックス (10 μ g/mL の濃度で、アッセイバッファー中において混合された AlphaLISA グルタチオンアクセプタービーズおよび AlphaScreen ストレプトアビジンドナービーズ) に添加する。結果として得られた 15 μ L のミックスを、150 nL の化合物を含有するアッセイプレートに添加する。室温で 60 分経過した後、PerkinElmer からの AlphaScreen 仕様書を用いて、PerkinElmer Envision HTS マルチラベルリーダーで信号を測定する。

20

【0555】

各プレートは、ビオチン化 BET Bromodomain Ligand および GST-BRD9 が除かれ、アッセイバッファーによって置き換えられている、負の対照を含む。負の対照の値は、計算用ソフトウェア GraphPad Prism を用いる際に、低基準値として入力される。IC50 値の判定は、GraphPad Prism 3.03 ソフトウェア (またはそのアップデート版) を用いて実行する。

【0556】

30

【表 2】

上に例示された本発明の化合物のIC₅₀について要約する表

例#	BRD9 - H3 アッセイ	BRD9 - H4 アッセイ
I-1	105	
I-2	145	
I-3	157	
I-4	172	
I-5	137	
I-6	318	
I-7	326	
I-8	976	
I-9		172
I-10	1075	
I-11	1432	
I-12	1550	
I-13	1593	
I-14		109
I-15		279
I-16		568
I-17	2540	
I-18		113
I-19		333
I-20	50	
I-21	1692	
I-22	235	
I-23		609
I-24		3309
I-25		6580
I-26		2556
I-27		705
I-28		5118
I-29		4217

10

20

30

40

I-30		444
I-31	1218	
I-32		2027
I-33		22
I-34		17
I-35		47
I-36		42
I-37		34
I-38		256
I-39		294
I-40		496
I-41	179	
I-42		470
I-43		65
I-44		508
I-45		2092
I-46	21	
I-47	52	
I-48	54	
I-49	65	
I-50	74	
I-51	78	
I-52	87	
I-53	97	
I-54	121	
I-55	124	
I-56	131	
I-57	132	
I-58	137	
I-59	142	

10

20

30

40

I-60	143	
I-61	179	
I-62	181	
I-63	203	
I-64	211	
I-65	213	
I-66	213	
I-67	215	
I-68	223	
I-69		15
I-70	237	
I-71	289	
I-72	335	
I-73	361	
I-74	371	
I-75	393	
I-76	409	
I-77	418	
I-78		130
I-79		60
I-80	497	
I-81	502	
I-82	515	
I-83	521	
I-84	618	
I-85	708	
I-86	777	
I-87	849	
I-88		78
I-89		70

10

20

30

40

I-90	950	
I-91		128
I-92	1039	
I-93		112
I-94		334
I-95	1212	
I-96	1252	
I-97		267
I-98	2364	
I-99		5135
I-100		50
I-101		503
I-102	37	
I-103	37	
I-104	39	
I-105	158	
I-106	103	
I-107	137	
I-108	152	
I-109	193	
I-110	197	
I-111	226	
I-112	320	
I-113	348	
I-114	507	
I-115	740	
I-116	744	
I-117	1404	
I-118	10	

10

20

30

40

I-119	55	
I-120	58	
I-121	163	
I-122	116	
I-123	118	
I-124	144	
I-125	166	
I-126	167	
I-127	198	
I-128	222	
I-129	284	
I-130	302	
I-131	303	
I-132	322	
I-133	387	
I-134	394	
I-135	851	
I-136	1923	
I-137	834	
I-138	1259	
I-139	1382	
I-140	880	
I-141	1862	
I-142	1959	
I-143	9	
I-144	26	
I-145	32	
I-146	33	
I-147	126	

10

20

30

40

I-148	144	
I-149	160	
I-150	298	
I-151	26	
I-152	145	
I-153	29	
I-154	38	
I-155	128	
I-156	1775	
I-157	89	
I-158		19
I-159	167	
I-160		33
I-161		32
I-162		33
I-163	550	
I-164	64	
I-165	79	
I-166	230	
I-167	41	
I-168	40	
I-169		29
I-170		29
I-171		103
I-172		294
I-173		151
I-174		106
I-175		135
I-176		204

10

20

30

40

I-177	1325	
I-178	38	
I-179	187	
I-180	870	
I-181	1002	
I-182	1050	
I-183	1147	
I-184	1324	
I-185	1550	
I-186	967	
I-187	4302	
I-188		270
I-189		23
I-190		21
I-191		3
I-192		33
I-193	510	
I-194	458	
I-195	369	
I-196	1009	
I-197	468	
I-198	71	
I-199	55	
I-200	132	
I-201	163	
I-202	268	
I-203	704	
I-204	231	
I-205	69	

10

20

30

40

I-206	479	
I-207	93	
I-208	114	
I-209	218	
I-210	302	
I-211	468	
I-212	750	
I-213	5316	
I-214	3211	
I-215	9203	
II-1	8	
II-2	29	
II-3	134	
II-4		86
II-5	916	
II-6	26	
II-7	75	
II-8	953	
II-9	1404	
II-10	37	
II-11	42	
II-12	344	
II-13	589	
II-14	1382	
II-15		398
II-16		983
II-17	16317	
II-18		984
II-19	31	

10

20

30

40

II-20	178	
II-21	250	
II-22	2138	
II-23	128	
II-24	609	
II-25	154	
II-26	630	
II-27		1165
II-28		923
II-29		239
II-30	5	
II-31	11	
II-32	24	
II-33	23	
II-34	8	
II-35		293
II-36		5247
II-37		2690
II-38		8422
II-39		7826
II-40		5439
II-41	126	
II-42	439	
II-43	890	
II-44	917	
II-45	981	
II-46	1006	
II-47	1189	
II-48	1549	
II-49	3142	

10

20

30

40

II-50	4852	
II-51	5274	
III-1		645
III-2	39	
III-3	46	
III-4	62	
III-5	68	
III-6	81	
III-7	95	
III-8	340	
III-9	391	
III-10	487	

10

【 0 5 5 7 】

本発明による一般式(1)の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、これらの混合物、および上記すべての形態の塩は、それらの生物学的特性に基づいて、ウイルス感染症、炎症性疾患、およびがんなどの異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患の治療にとって好適である。

20

【 0 5 5 8 】

例えば、限定されるものではないが、本発明による化合物によって、以下のがんを治療することができる：脳腫瘍、例えば聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば毛様細胞性星状細胞腫、線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、肥胖細胞性星状細胞腫(gemistocytary astrocytoma)、未分化星状細胞腫、および神経膠芽腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えばプロラクチノーマ、HGH(ヒト成長ホルモン)産生性腫瘍、およびACTH(副腎皮質刺激ホルモン)産生性腫瘍、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、髄膜腫(meningeoma)、および乏突起神経膠腫など；神経腫瘍(新生物)、例えば植物性神経系の腫瘍、例えば交感神経性神経芽細胞腫(neuroblastoma sympathicum)、神経節腫、傍神経節腫(褐色細胞腫、クロム親和性細胞腫)および頸動脈小体腫瘍など、末梢神経系の腫瘍、例えば断端神経腫、神経線維腫、神経鞘腫(神経線維鞘腫、シュワン腫)、および悪性シュワン腫など、ならびに中枢神経系の腫瘍、例えば脳および骨髄の腫瘍など；腸がん、例えば直腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸癌、小腸、および十二指腸の腫瘍；眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫または基底細胞癌など；膵がんまたは膵臓癌；膀胱がんまたは膀胱癌；肺がん(気管支癌)、例えば小細胞気管支癌(燕麦細胞癌)および非小細胞気管支癌(NSCLC)、例えば扁平上皮癌(plate epithelial carcinoma)、腺癌および大細胞気管支癌；乳がん、例えば乳癌、例えば浸潤性乳管癌、膠様癌、浸潤性小葉癌、管状癌、腺囊癌腫、および乳頭癌；非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えばバーキットリンパ腫、低悪性非ホジキンリンパ腫(NHL)、および菌状息肉症(mucositis fungoides)；子宮がんまたは子宮内膜癌または子宮体癌；CUP症候群(原発不明がん)；卵巣がんまたは卵巣癌、例えば粘液性、子宮内膜性または漿液性がん；胆嚢がん；胆管がん、例えばクラッツキン腫瘍；精巣がん、例えばセミノーマおよび非セミノーマ；リンパ腫(リンパ肉腫)、例えば悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば慢性リンパ性白血病、白血病性細網組織増殖症、免疫細胞腫、形質細胞腫(多発性骨髄腫(MM))、免疫芽球性大細胞型リンパ腫(immunoblastoma)、バーキットリンパ腫、Tゾーン菌状息肉症、大細胞未分化リンパ芽球腫、およびリンパ芽球腫

30

40

50

；喉頭がん、例えば声帯の腫瘍、声門上部、声門、および声門下部の喉頭腫瘍；骨がん、例えば骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨腫、類骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成症、若年性骨嚢胞および脈瘤性骨嚢胞（*aneurysmatic bone cyst*）；頭頸部腫瘍、例えば唇、舌、口腔底、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、咽喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭、および中耳の腫瘍；肝臓がん、例えば肝臓細胞癌または肝細胞癌（*HCC*）；白血病、例えば急性白血病、例えば急性リンパ性／リンパ芽球性白血病（*ALL*）、急性骨髄性白血病（*AML*）；慢性白血病、例えば慢性リンパ性白血病（*CLL*）、慢性骨髄性白血病（*CML*）；胃がんまたは胃癌、例えば乳頭状、管状、および粘液性腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌、および未分化癌；黒色腫、例えば表在拡大型、結節性、悪性黒子型、および末端黒子型黒色腫；腎臓がん、例えば腎細胞癌または副腎腫またはグラヴィッツ腫瘍；食道がんまたは食道癌；陰茎がん；前立腺がん；咽頭がんまたは咽頭癌、例えば上咽頭癌、中咽頭癌、および下咽頭癌；網膜芽細胞腫、例えば腔がんまたは腔癌；扁平上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性黒色腫、および肉腫；甲状腺癌、例えば乳頭状、濾胞状、および髄様甲状腺癌、ならびに未分化癌；棘細胞腫、類表皮癌（*epidormoid carcinoma*）、および皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫、尿道がんおよび外陰部がん。

10

【0559】

本発明による化合物によって治療することができる、好ましいがんは、造血器悪性腫瘍（限定されるものではないが、*AML*、*MM*が挙げられる）、ならびに固形腫瘍（限定されるものではないが、肺、肝臓、結腸、脳、甲状腺、膵臓、乳房、卵巣、および前立腺がんが挙げられる）である。

20

【0560】

本新規化合物は、上述の疾患の予防、短期または長期治療のために、任意に放射線療法、または他の「最先端の」化合物、例えば細胞分裂停止もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖阻害剤、抗血管新生物質、ステロイド、もしくは抗体などと組み合わせて使用してもよい。

【0561】

一般式（*I*）の化合物は、単独で使用してもよく、または本発明による他の活性物質と組み合わせて、また任意に他の薬理活性物質と組み合わせて使用してもよい。

30

【0562】

本発明による化合物と併用投与し得る化学療法剤としては、限定されるものではないが、ホルモン、ホルモン類似体、および抗ホルモン薬（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナスチリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、*LHRH*作動薬および拮抗薬（例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド（*luprolide*））、成長因子の阻害剤（成長因子は例えば「血小板由来増殖因子」および「肝細胞増殖因子」など、阻害剤は例えば「成長因子」抗体、「成長因子受容体」抗体、およびチロシンキナーゼ阻害剤、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、およびトラスツズマブなど）；代謝拮抗薬（例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばメトトレキサート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば5-フルオロウラシル、カペシタビン、およびゲムシタビン、プリン、およびアデノシン類似体、例えばメルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン、およびペントスタチン、シタラビン、フルダラビン）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン系薬剤、例えばドキソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン、およびイダルビシン、マイトマイシン-C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えばエストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラン

40

50

ブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えばカルムスチンおよびロムスチン、チオテパ)；有糸分裂阻害剤(例えばビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびピンクリスチン；ならびにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル)；トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびリン酸エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、ならびに様々な化学療法剤、例えばアミホスチン、アナグレリド、クロドロネート、フィルグラスチム(filgrastin)、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネート、およびボルフィマーが挙げられる。

10

【0563】

他の可能な組み合わせの相手は、2-クロロデオキシアデノシン(chlorodesoxyadenosine)、2-フルオロデオキシシチジン(fluidesoxycytidine)、2-メトキシエストラジオール(methoxyoestradiol)、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン、16-アザ-エポチロンB、A105972、A204197、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジコン、アボミン、アラノース(aranose)、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリストアチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、アザシチジン、アザエポチロン(azaepothilone)B、アゾナフィド、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、ニクエン酸ピリコダル、BCX-1777、ブレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BI BW2992(アフアチニブ)、BIBF 1120(Vargatef(商標))、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、プリオスタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1、セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスポリン、CDA-II、CDC-394、CKD-602、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3、クリプトフィシン52、CTP-37、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D24851、デシタビン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシベブチド、デソキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサン(dexrazxanet)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、E7010、E-6201、エダトレキセート(edatrexat)、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EKB-569、EKB-509、エルサミトルシン、エポチロンB、エブラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET 18-OC₃H₃、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、メシル酸エキサテカン、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFIRI、ホルメスタン、ガラルピシン、マルトール酸ガリウム、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ジャイマテカン、グルホスファミド、GCS-IOO、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、グラニセトロン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロネート、イブリツ

20

30

40

50

モマブ、イダトレキサート (idatrexate)、イデネストロール (idenestrol)、IDN-5109、IMC-1C11、インムノール (immunol)、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、ロナファアーニブ (ionafarnib)、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリノール - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、抱合卵胞ホルモン、カハリド (kahalid) F、ケトコナゾール、KW-2170、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、リュープロレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメテレキサール、ロソキサントロン、LU-223651、ラルトデカン、マホスファミド、マリマスタット、メクロレタミン (mechloretamine)、メチルテストステロン、メチルプレドニゾン、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-2206、mLN518、モテクスフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロネート、ネオバスタット、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキシド、ノレリン (norelin)、N-アセチルシステイン、06-ベンジルグアニン、オメプラゾール、オンコファージ、オルミプラチン (ormiplatin)、オルタタキセル、オキサントラゾール、エストロゲン、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PEG-パクリタキセル、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス (pentrix)、ペリホシン、ペリリルアルコール、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426、PT-100、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノクソディオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸 (polybrenic acid)、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA-119/BAY-869766、レベッカマイシン類似体、レブラミド (revimid)、RG-7167、リゾキシム、rhuma、リセドロネート、リツキシマブ、ロフェコキシブ、Ro-31-7453、RO-5126766、RPR-109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB-408075、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸 (suberanilohydroxamic acid)、ステント、T900607、T138067、TAS-103、タセジナリン、タラボルフィン、タリキダル (tarikitar)、タキソテレ、タキソブレキシム、タザロテン、テガフル、テモゾロミド (temozolamide)、テスミリフェン、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシム、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス (theralux)、テラルピシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン (toremofin)、トラベクトジン、TransMID-107、トランスレチン酸 (transretinic acid)、トラスツズマブ (traszutumab)、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD-258、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、ベクティビックス、ボラセルチブ (または他のポロ様キナーゼ阻害剤)、ゼローダ、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ゾレドロネート (zoledronate)、およびゾスキダルである。

【0564】

10

20

30

40

50

好適な製剤としては、例えば錠剤、カプセル剤、坐薬、液剤、特に注射用（皮下、静脈内、筋肉内）および注入用液剤、エリキシル剤、乳剤、または分散性粉末が挙げられる。薬学的活性化合物の含有量は、全体として組成物の0.1～90質量%、好ましくは0.5～50質量%の範囲内、すなわち以下に特定される投与量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。指定用量は、必要に応じて、1日に数回提供されてもよい。

好適な錠剤は、例えば、活性物質を、既知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはラクトースなどの不活性な希釈剤、トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸などの崩壊剤、デンプンもしくはゼラチンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクなどの滑沢剤、ならびに/またはカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、もしくはポリ酢酸ビニルなどの遅延放出用薬剤と混合することによって得ることができる。また、錠剤は数層を含んでもよい。

10

【0565】

したがって、これらの錠剤に類似して製造したコアを、錠剤コーティングに通常使用される物質、例えばコリドン(collidone)もしくはシェラック、アラビアガム、タルク、二酸化チタン、または糖でコーティングすることによって、コーティング錠を調製することができる。遅延放出を達成するため、または不適合性を防止するため、コアがいくつかの層からなっていることもよい。同様に、遅延放出を達成するために、可能性としては錠剤に関して上述した賦形剤を用いることで、錠剤コーティングがいくつかの層からなっていることもよい。

【0566】

20

本発明による活性物質またはその組み合わせを含有するシロップ剤またはエリキシル剤は、サッカリン、シクラメート、グリセロール、または糖などの甘味料、および風味増強剤、例えばバニリンまたはオレンジエクスなどの香味料を追加的に含有してもよい。それらはまた、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの懸濁補助剤または増粘剤、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物などの湿潤剤、またはp-ヒドロキシベンゾエートなどの保存料を含有してもよい。

【0567】

注射用および注入用液剤は、通常の方法で、例えば任意に乳化剤または分散剤を用いて、等張剤、p-ヒドロキシベンゾエートなどの保存料、またはエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩などの安定剤を添加することで調製される一方で、水が希釈剤として使用される場合には、例えば有機溶媒が、溶媒和剤または溶解助剤として任意に使用されてもよく、注射バイアルもしくはアンプル、または注入ボトルに移されてもよい。

30

1つまたは複数の活性物質または活性物質の組み合わせを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質をラクトースまたはソルビトールなどの不活性な担体と混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることによって調製することができる。

好適な坐薬は、例えば、この目的のために提供されている担体、例えば中性脂肪もしくはポリエチレングリコール、またはこれらの誘導体などと混合することによって作製することができる。

【0568】

40

使用できる賦形剤としては、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば落花生油またはゴマ油)、単官能性または多官能性アルコール(例えばエタノールまたはグリセロール)、担体、例えば天然鉱物粉末(例えばカオリン、クレイ、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末(例えば高分散ケイ酸およびシリケート)、糖類(例えばショ糖、ラクトースおよびグルコース)、乳化剤(例えばリグニン、亜硫酸廃液、メチルセルロース、デンプン、およびポリビニルピロリドン)、ならびに滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、およびラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。

【0569】

製剤は、通常の方法で、好ましくは経口経路または経皮経路、最も好ましくは経口経路で投与される。経口投与の場合、錠剤は無論のこと、上述の担体以外に、クエン酸ナトリ

50

ウム、炭酸カルシウム、およびリン酸二カルシウムなどの添加剤を、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチンなどの様々な添加剤と共に含有してもよい。また、錠剤化処理のために、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤を同時に使用してもよい。水性懸濁液の場合、活性物質は、上述の賦形剤に加えて、様々な風味増強剤または着色料と組み合わせられてもよい。

非経口用途においては、活性物質と好適な液体担体との液剤を使用することができる。

しかしながら、体重、投与経路、薬物への個別反応、その製剤の性質、および薬物が投与される時間もしくは間隔に応じて、指定量から逸脱することが必要な場合もある。したがって、一部の場においては、上に提供された最少用量未満の使用で十分な場合もあるが、一方で他の場においては、上限を超過せねばならない場合もある。大量に投与する場合、この量を、1日にわたるいくつかのより少ない用量へと分割するのが推奨され得る。

10

以下の製剤例は、本発明の範囲を制限することなく、本発明を例証するものである。

【0570】

医薬製剤の例

A) 錠剤	1 錠当たり
式 (I) による活性物質	1 0 0 m g
ラクトース	1 4 0 m g
トウモロコシデンプン	2 4 0 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	5 0 0 m g

20

細かく粉砕した活性物質、ラクトース、およびトウモロコシデンプンの一部を共に混合する。この混合物を篩にかけてから、ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのトウモロコシデンプン、およびステアリン酸マグネシウムを篩にかけ、共に混合する。混合物を圧縮して、好適な形状およびサイズの錠剤を製造する。

【0571】

B) 錠剤	1 錠当たり
式 (I) による活性物質	8 0 m g
ラクトース	5 5 m g
トウモロコシデンプン	1 9 0 m g
微結晶セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	2 3 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	4 0 0 m g

30

【0572】

細かく粉砕した活性物質、トウモロコシデンプンの一部、ラクトース、微結晶セルロース、およびポリビニルピロリドンと共に混合し、この混合物を篩にかけ、残りのトウモロコシデンプンおよび水と捏ねて顆粒を形成し、これを乾燥させて篩にかける。ナトリウムカルボキシメチルデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、混合物を圧縮して、好適なサイズの錠剤を形成する。

40

【0573】

C) アンプル溶液	
式 (I) による活性物質	5 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 m g
注射用水	5 m l

【0574】

活性物質を、それ自体の pH で、あるいは任意に pH 5 . 5 ~ 6 . 5 で水中に溶解させ

50

、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を熱源無しで濾過し、濾液を無菌条件下でアンプルに移した後、これらのアンプルを滅菌し、融合によって密封する。アンプルは、5 m g、2 5 m g、および5 0 m gの活性物質を格納する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 217/24 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4412 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 D 217/24
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 C 0 7 D 471/04 1 1 7 N
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 A 6 1 K 31/4412
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 K 31/519

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 マルタン レティシア

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ステュレール ステフェン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 コックフフロフト シャオ - リン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 3 3 2 4 9 (J P , A)

特表 2 0 0 0 - 5 0 4 3 0 3 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 0 6 8 9 (J P , A)

特表 平 0 7 - 5 0 0 3 2 1 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 3 3 3 9 7 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 2 3 9 0 (WO , A 1)

REGISTRY(STN)[online], [検索日 2019.11.20]CAS登録番号1484253-92-0、1482890-58-3、1476
 107-82-0、1467229-54-4、1465607-29-7

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 2 1 3 / 6 4
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5
A 6 1 K 3 1 / 4 4 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 4 2 7
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 P 3 5 / 0 0
C 0 7 D 2 1 7 / 2 4
C 0 7 D 4 0 1 / 1 0
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
CAplus / REGISTRY (STN)