

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7654643号

(P7654643)

(45)発行日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(24)登録日 令和7年3月24日(2025.3.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 9/6561(2006.01)

C 0 7 F

9/6561

Z C S P

A 6 1 K 31/675(2006.01)

A 6 1 K

31/675

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 0 5

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P

19/00

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P

19/08

請求項の数 26 (全141頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-518265(P2022-518265)

(86)(22)出願日 令和2年9月23日(2020.9.23)

(65)公表番号 特表2022-549274(P2022-549274
A)

(43)公表日 令和4年11月24日(2022.11.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/052260

(87)国際公開番号 WO2021/061803

(87)国際公開日 令和3年4月1日(2021.4.1)

審査請求日 令和5年9月15日(2023.9.15)

(31)優先権主張番号 62/904,501

(32)優先日 令和1年9月23日(2019.9.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/968,755

(32)優先日 令和2年1月31日(2020.1.31)

最終頁に続く

(73)特許権者 521444686

ナンジン ゼンシャイン ファーマシュー

ティカルズ カンパニー リミテッド

Nan jing Zhengxiang

Pharmaceuticals Co

., Ltd.

中華人民共和国 チアンス ナンジン ジ

ャンベイ ニュー エリア ビルディング

エー ロンシャン ロード サウス ナンバ

ー141

(74)代理人 110002860

弁理士法人秀和特許事務所

(72)発明者 ハオ, シャオリン

アメリカ合衆国94404カリフォルニ

ア州フォスター・シティ、サンディ・フ

最終頁に続く

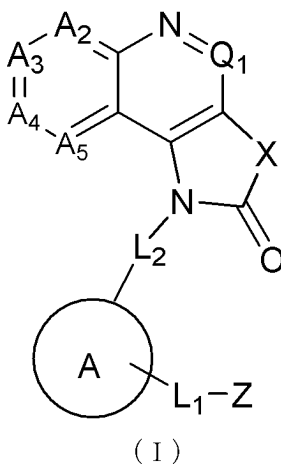
(54)【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ阻害剤および使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



〔式中、

L₁は結合であり；L₂はC₁R₁R₂であり、R₁およびR₂は独立して、HおよびC₁—C₆アルキルから成

る群から選択され；

Q_1 はCHであり；

A_2 はNであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はCHであり、および A_5 はCHであり；

XはNR₃であり、R₃は、HまたはC₁-C₆アルキルであり；

ZはP(O)(OR₅)₂であり、R₅は独立して、HまたはC₁-C₆アルキルであり；

環Aはフェニルであり、ここで環Aの前記フェニルは場合により、ハロゲン、CN、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₄アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₄アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物。

【請求項2】

A_3 はC-OMeである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物。

【請求項3】

R₅はHである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物。

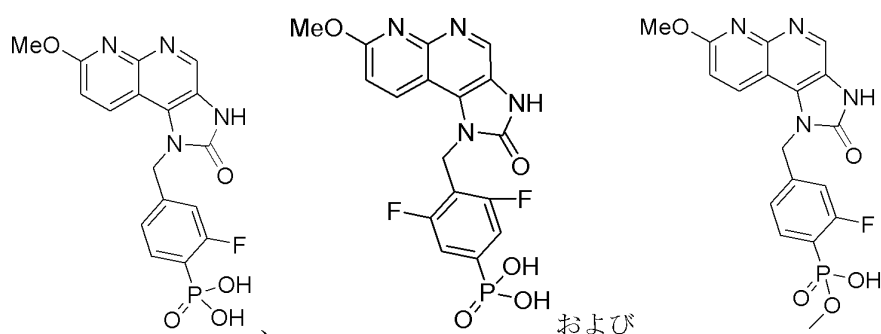
【請求項4】

ハロゲンがFである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物。

【請求項5】

化合物が次から成る群から選択されるものである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物。

【化2】



【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物および1以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項7】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む、ENPP1に関連する制御されない細胞増殖障害を処置するための医薬組成物。

【請求項8】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む、骨格および軟組織ミネラル化に関連する障害を処置するための医薬組成物。

【請求項9】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む、Cole病、幼児の全身性動脈石灰化および低リン血症性くる病を含むENPP1遺伝的変化に関連する障害を処置するための医薬組成物。

【請求項10】

10

20

30

40

50

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む、ウイルス感染を有する対象を処置するための医薬組成物。

【請求項 1 1】

ウイルス感染が RNA ウイルスにより引き起こされるものである、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

ウイルス感染が DNA ウイルスにより引き起こされるものである、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

ウイルス感染がレトロウイルスにより引き起こされるものである、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む、細菌感染を有する対象を処置するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

細菌感染がグラム陽性細菌により引き起こされるものである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

細菌感染がグラム陰性細菌により引き起こされるものである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む、癌を処置するための医薬組成物。

【請求項 1 8】

癌が血液悪性腫瘍である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

血液悪性腫瘍が白血病、リンパ腫または骨髄腫である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

血液悪性腫瘍が B 細胞悪性腫瘍である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

血液悪性腫瘍が T 細胞悪性腫瘍である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 2】

血液悪性腫瘍が多発性骨髄腫である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

癌が対象における固形腫瘍である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

固形腫瘍が乳癌、肺癌、黒色腫、膵癌、肝癌、胃癌、結腸直腸癌、卵巣癌、頭頸部癌または肉腫である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

癌が再発性または難治性癌である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 6】

癌が転移癌である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2019年9月23日に出願された米国仮特許出願第62／904,501号、および2020年1月31日に出願された米国仮特許出願第62／968,755号の優先権の利益を主張するものであり、各々の開示はそれらの全体の参照により本明細書に包含させる。

50

【0002】

本発明は、一般に、ホスホジエステラーゼ阻害剤として有用であり得る化合物および組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ(ENPP)ファミリーは、7個のメンバー、ENPP1～7から成り、これらは膜結合糖タンパク質または活性部位を有する外酵素または体液中の可溶性タンパク質である。それらの中で、ENPP1(形質細胞膜糖タンパク質、PC-1としても知られる)は、発達、形成および輸送のような多くの生理学的過程ならびに病態生理学的条件に参与する。ENPP1は、ヌクレオチドおよびヌクレオチド誘導体を基質として使用し、それらを加水分解し、ヌクレオシド-5'モノホスフェートを形成し得る。ATPはENPP1の同定された基質であり、これはAMPおよびPPiに加水分解される。別の既知の基質、2'3'-環状グアノシンモノホスフェート-アデノシンモノホスフェート(2'3'-cGAMP)は、細胞質dsDNAへの応答において産生される細胞内セカンドメッセンジャーである。さらに、人工のリン酸エステル、p-ニトロフェニル 5'-チミジンモノホスフェート(TMP-pNP)およびp-ニトロフェニル 5'-アデノシンモノホスフェート(AMP-pNP)もまた、ENPP1により基質として取り込まれる。

【0004】

ENPP1は、骨石灰化の負の制御因子として初めに特定されたII型膜貫通糖タンパク質であり、それは骨芽細胞および軟骨細胞の細胞外膜で発現され、細胞外ATPを加水分解し、AMPおよび骨石灰化の阻害剤であるジホスフェートを生成する(Terkeltaub, R et al. Purinergic Signaling 2006, 2, 371-377; Vaingankar, S. M. et al. Cell Physiol. 2004, 286, C1177-C1187)。ENPP1は、多くの異なる生物学的過程に参与する。リンパ系器官において、ENPP1加水分解はAMPを生成し、これは次に、エクト-5'-ヌクレオチダーゼCD73により免疫抑制性アデノシンに代謝される(Ferretti, E., Immunol. Lett. 2018, 3, 307)。動物モデルにおいて、ENPP1は、末梢組織において、インスリン作用の主要な標的であるインスリン受容体チロシンキナーゼ活性を阻害する(Abate, N. et al. Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006, 2, 694-701)。異常なENPP1発現はまた、乳癌、ホジキンリンパ腫、肝細胞癌濾胞性リンパ腫、神経膠芽腫および他の悪性腫瘍組織において報告されている。

【0005】

近年、ENPP1は癌免疫において重要な役割を果たすことが発見された。Liらは、ENPP1はドミナントな2'3'-cGAMPヒドロラーゼであり、5'-AMPと5'-GMPに分解されることを報告した。2'3'-cGAMPは、抗ウイルスおよび抗癌自然免疫における中枢経路であるインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)経路に対する最も強力な天然のアゴニストである。2'3'-環状グアノシンモノホスフェート-アデノシンモノホスフェート(2'3'-cGAMP)は、細胞質二本鎖DNAに応答して内因性セカンドメッセンジャーとして機能する。それはSTINGに結合し、活性化させ、その後抗ウイルスおよび抗腫瘍免疫応答を引き起こすI型インターフェロン(IFN)および他のサイトカインの産生を刺激する(Manas Sharma, et al. Int J cell Sci & Mol Biol., 2018, 5, 555655)。したがって、ENPP1阻害剤は2'3'-cGAMP加水分解を妨げ、cGAMP誘発性STING経路活性化を実質的に強化し、抗腫瘍免疫応答を刺激する。

【0006】

したがって、治療のためのENPP阻害剤を開発する必要性が存在する。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1A-1E】未処理細胞のIFN-βと比較した、代表的な化合物、12、48、89、103および121で処理した細胞におけるIFN-βについて測定した%増加を示す。

10

20

30

40

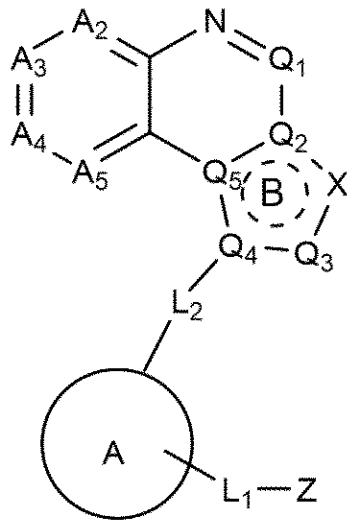
50

【発明の概要】

【0008】

ある態様において、式(A)：

【化1】



式(A)

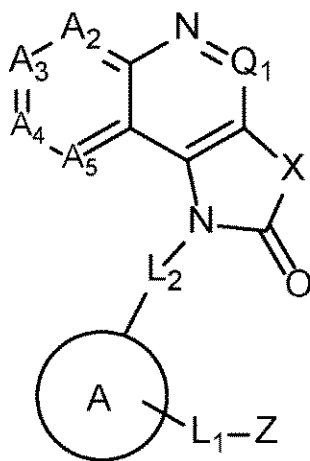
〔式中、各可変基は本明細書で定義されるとおりである〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0009】

式(I)～(VI)：

【化2】



式(I),

10

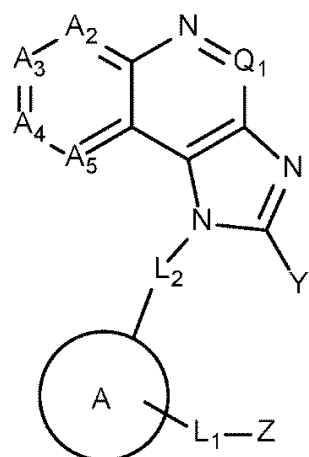
20

30

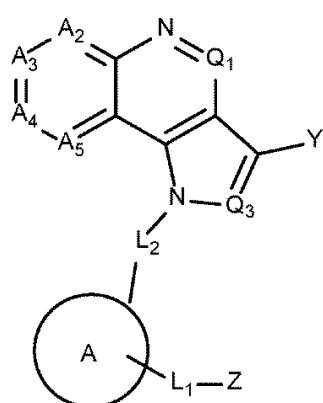
40

50

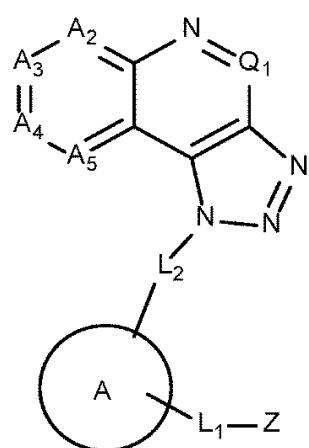
【化 3】



式 (II),



式 (III),



式 (IV),

10

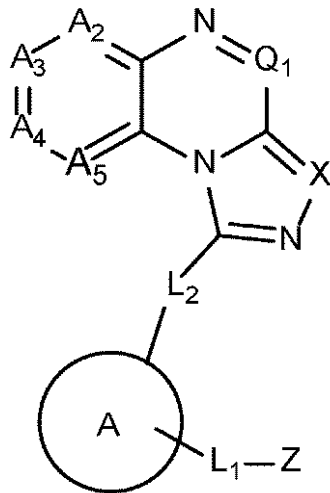
20

30

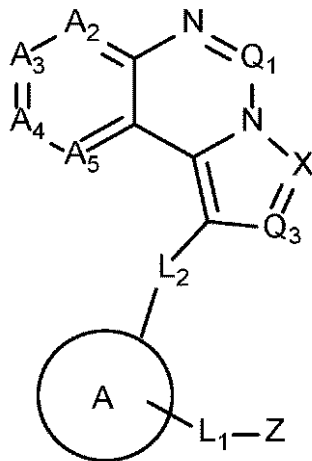
40

50

【化 4】



式 (V) または



式 (VI)

〔式中、各可変基は本明細書で定義されるとおりである〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグもまた、開示される。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、本明細書に記載される式(I)～(VI)のものである。

【 0 0 1 1 】

別の態様において、ENPP1に関連する制御されない細胞増殖障害、骨格および軟組織石灰化関連障害、ENPP1遺伝的変化に関連する障害、ウイルス感染ならびに／または癌を処置または予防する方法が提供される。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施態様において、処置を必要とする対象に、式(I)～(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物を含む治療有効量の式(A)の化合物を投与することを含む、障害または疾患を処置または予防する方法が提供される。

【 0 0 1 3 】

(A)本明細書に記載の化合物、例えば、式(I)～(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む式(A)の化合物；および(B)薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物もまた、提供される。本明細書に

10

20

30

40

50

記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグおよび場合により、使用のための指示書を含むキットもまた、提供される。

【0014】

本明細書に詳述する化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、医薬としての使用のために提供される。本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグはまた、ENPP1に関連する制御されない細胞増殖障害、例えば、癌の処置または予防のための医薬の製造のために提供される。

【0015】

詳細な説明

10

定義

本明細書における使用について、特に明確に示されない限り、用語「ある(a)」、「ある(an)」などの使用は、1以上のものをいう。

【0016】

本明細書における「約」値またはパラメーターへの言及は、その値またはパラメーター自体に関する実施態様を含む(および記載する)。例えば、「約X」という記載は、「X」の記載を含む。

【0017】

「アルキル」は、特に断らない限り、指定された炭素原子数(すなわち、 $C_1 - C_{10}$ は1~10個の炭素原子を意味する)を含む飽和直鎖(すなわち、非分岐)または分岐の一価炭化水素鎖またはこれらの組合せを含む。特定のアルキル基は、1~20個の炭素原子(「 $C_1 - C_{20}$ アルキル」)を有する、1~10個の炭素原子(「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」)を有する、6~10個の炭素原子(「 $C_6 - C_{10}$ アルキル」)を有する、1~6個の炭素原子(「 $C_1 - C_6$ アルキル」)を有する、2~6個の炭素原子(「 $C_2 - C_6$ アルキル」)を有する、または1~4個の炭素原子(「 $C_1 - C_4$ アルキル」)を有するものである。アルキル基の例は、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシルなどの基を含む。

20

【0018】

本明細書で使用される「シクロアルキル」は、特に断らない限り、炭素原子指定された炭素原子数(すなわち、 $C_3 - C_{10}$ は3~10個の炭素原子を意味する)を有する飽和環状一価炭化水素構造をいい、かつこれらを含む。シクロアルキルは、シクロヘキシルのような1つの環またはアダマンチルのような複数の環から成り得る。2以上の環を含むシクロアルキルは縮合、スピロもしくは架橋またはこれらの組合せのものであり得る。特定のシクロアルキル基は、3~12個の環炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキルは、3~8個の環炭素原子を有する(「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」)、3~6個の炭素原子を有する(「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」)、または3~4個の環炭素原子を有する(「 $C_3 - C_4$ シクロアルキル」)環状炭化水素である。シクロアルキルの例は、限定されないが、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、ノルボロニルなどを含む。

30

40

【0019】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、1~14個の環炭素原子および少なくとも1個の環ヘテロ原子、限定されないが、窒素、酸素および硫黄のようなヘテロ原子を有する不飽和芳香族環状基をいう。ヘテロアリール基は、単環(例えば、ピリジル、フリル)または複数の縮合環(例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル)を含み得て、これは芳香族と縮合していてもしていなくてもよい。特定のヘテロアリール基は、1~12個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~6個の環ヘテロ原子を有する5~14員環、1~8個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を有する5~10員環、または1~5個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を有する

50

5員、6員または7員環である。ある一例において、特定のヘテロアリール基は、1～6個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する単環式芳香族5員、6員または7員環である。別の一例において、特定のヘテロアリール基は、1～12個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する多環式芳香環である。少なくとも1つの環が非芳香族である、2以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置のいずれかで親構造に結合し得る。ある一例において、少なくとも1つの環が非芳香族である、2以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置で親構造に結合する。ヘテロアリール基は、環炭素原子または環ヘテロ原子で親構造に結合し得る。

【0020】

本明細書で使用される「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」または「ヘテロシクリル」とは、単環もしくは複数の縮合環を有し、かつ窒素、硫黄または酸素などを有する飽和または不飽和非芳香族環状基をいう。2以上の環を含むヘテロ環は、縮合、架橋もしくはスピロまたはこれらのいずれかの組合せのものであり得るが、ヘテロアリール基を除く。ヘテロシクリル基は場合により、独立して、1以上の本明細書に記載の置換基で置換されていてよい。特定のヘテロシクリル基は、1～13個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する3～14員環、1～11個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する3～12員環、1～9個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する3～10員環、1～7個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する3～8員環、または1～5個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する3～6員環である。ある一例において、ヘテロシクリルは、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個または1～6個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個、1～3個または1～4個の環ヘテロ原子を有する単環式3員、4員、5員、6員または7員環を含む。別の一例において、1～12個の環炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有するヘテロシクリルは多環式非芳香環を含む。

【0021】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、原子番号9～85を有する17族の元素をいう。好ましいハロ基は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のラジカルを含む。残基が2以上のハロゲンで置換される場合、それは、結合したハロゲン部分の数に対応する接頭語を利用することにより言及され得て、例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、2個(「ジ」)または3個(「トリ」)のハロ基で置換されたアリールおよびアルキルをいい、これらは必ずしも同一のハロゲンである必要はなく；従って、4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内である。各々の水素がハロ基で置換されたアルキル基は、「ペルハロアルキル」と称される。好ましいペルハロアルキル基は、トリフルオロメチル($-\text{CF}_3$)である。

【0022】

「オキソ」とは、部分=Oをいう。

【0023】

特に断らない限り、「場合により置換されていてよい」とは、ある基が非置換であり得るか、または置換基が同一でも異なってもよい、その基について列举された1以上の(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の置換基で置換され得ることを意味する。ある実施態様において、場合により置換されていてよい基は、1個の置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は、2個の置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は、3個の置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は、4個の置換基を有する。いくつかの実施態様において、場合により置換されていてよい基は、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、2～3個、2～4個または2～5個の置換基を有する。ある実施態様において、

場合により置換されていてよい基は、非置換である。

【0024】

「薬学的に許容される塩」は、遊離(非塩)化合物の少なくともいくつかの生物学的活性を維持し、薬物または医薬として個体に投与され得る塩である。このような塩は、例えば、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成される；または酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸と形成される酸付加塩；(2)親化合物中に酸性プロトンが存在するとき、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオンにより置換されるか；または有機塩基に配位して形成される塩を含む。許容される有機塩基は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどを含む。塩を製造するために使用され得る許容される無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。薬学的に許容される塩は、製造過程においてイン・サイチュで、または精製された遊離の酸もしくは塩基形態の本発明の化合物を適切な有機もしくは無機塩基もしくは酸と別々にそれぞれ反応させ、その後の精製中にそのようにして形成された塩を単離することにより製造され得る。

【0025】

「薬学的に許容される担体」とは、対象に非毒性である、有効成分以外の医薬製剤中の成分をいう。薬学的に許容される担体は、限定されないが、緩衝液、賦形剤、安定化剤または防腐剤を含む。

【0026】

本明細書で使用される用語「賦形剤」とは、薬物または医薬品の製品、例えば、本発明の化合物を活性成分として含む錠剤に使用され得る不活性または非活性物質を意味する。多様な物質が、用語賦形剤に包含され得て、限定されないが、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、圧縮／封入補助剤、クリーム剤もしくはローション剤、滑沢剤、非経腸投与用溶液、チュアブル錠剤用材料、甘味剤または風味剤、懸濁／ゲル化剤または湿式造粒剤として使用される、あらゆる物質を含む。結合剤は、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどを含む；コーティングは、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゲランガム、マルトデキストリン、腸溶性コーティングなどを含む；圧縮／カプセル化助剤は、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトース d c (d c = 「直接圧縮可能」)、ハニー d c、ラクトース(無水和物または一水和物；場合によりアスパルテーム、セルロース、または微結晶セルロースとの組み合わせ)、デンプン d c、スクロースなどを含む；崩壊剤は、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ゲランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどを含む；クリーム剤またはローション剤は、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどを含む；滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどを含む；チュアブル錠剤用物質は、例えば、デキストロース、フルクトース d c、ラクトース(一水和物、場合によりアスパルテームまたはセルロースとの組み合わせ)などを含む；懸濁／ゲル化剤は、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどを含む；甘味剤は、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトース d c、ソルビトール、スクロース d c などを含む；そして湿式造粒剤は、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロースなどを含む。

【0027】

本明細書で使用される「処置」または「処置される」は、臨床的結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。例えば、有益なまたは所望の結果は、限定されないが、次の1以上である：疾患から生じる症状の低減、疾患を有する人々のクオリティ・オブ・ライフの向上、疾患を処置するために必要な他の医薬の用量の低減、疾患の進行の遅延、および／または個体の生存の延長。いくつかの実施態様において、障害の「処置」は、障害の予防を含まず、「予防」は、障害もしくはその生物学的症状の可能性または重篤度を実質的に減退させるか、またはこのような障害もしくはその生物学的症状の開始を遅延させるための薬物の予防投与をいうと理解される。

【0028】

本明細書で使用される、化合物もしくはその塩または医薬組成物の「有効投与量」または「有効量」は、有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量である。予防的使用について、有益なまたは所望の結果は、疾患の生化学的、組織学的および／または行動学的症状、その合併症ならびに疾患の発症中に現れる中間的な病理学的表現型を含めて、リスクを排除もしくは低減する、疾患の重篤度を低減する、または疾患の開始を遅延させる。治療的使用について、有益なまたは所望の結果は、疾患から生じる1以上の症状の改善、緩和、低減、遅延もしくは減少、疾患を有する人々のクオリティ・オブ・ライフの向上、疾患の処置に必要な他の医薬の用量の低減、標的化、疾患の進行の遅延などを介した別の医薬の効果の増強、および／または生存期間の延長を含む。いくつかの実施態様において、有効量は発症を遅延させるのに十分な量である。いくつかの実施態様において、有効量は、再発を予防するまたは遅延させるのに十分な量である。有効投与量は、1以上の投与で投与され得る。本発明の目的のために、化合物もしくはその塩または医薬組成物の有効投与量は、直接的または間接的に予防または治療的処置を達成するのに十分な量である。化合物もしくはその塩または医薬組成物の投与量は、別の薬物、化合物または医薬組成物と組み合わせて達成されてもされなくてもよいことが意図され、理解される。したがって、「有効投与量」は、1以上の治療剤の投与の状況において考慮され得て、単一の薬剤は、1以上の他の薬剤と組み合わせて所望の結果が達成され得るまたは達成されるならば、有効量で与えられると考えられ得る。

10

【0029】

本明細書で使用される用語「対象」は、ヒトを含む哺乳動物である。対象は、限定されないが、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、齧歯類または霊長類を含む。いくつかの実施態様において、対象はヒト(成人および小児)を含む。

20

【0030】

特に断らない限り、「実質的に純粋」とは、10%以下の不純物を含む組成物、例えば、約9%未満、約7%未満、約5%未満、約3%未満、約1%未満、約0.5%未満の不純物を含む組成物を意図する。

【0031】

本明細書に記載の態様および一例はまた、「から成る」および／または「本質的にから成る」態様および一例を含むことが理解される。

30

【0032】

出版物、特許、特許出願および公開された特許出願を通じる全ての文献は、それらの全体の参照により本明細書に包含させる。

【0033】

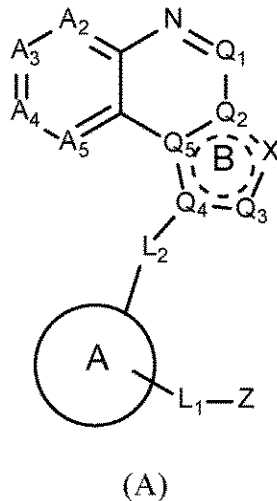
化合物

ある態様において、本発明は、式(A)：

40

50

【化 5】



〔式中、

L_1 は結合、O、 CR_1R_2 、 NR_3 または $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記 $*$ は環 A への結合点を示し；

L_2 は結合、 CR_1R_2 または $C(=O)$ であり；

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 は独立して、N、C または $C-E$ であり、

A_2 、 A_3 、 A_4 および A_5 は独立して、N または CR_4 であり；

X は S、O、 CR_1R_2 、 $C-E$ 、N または NR_3 であり；

Z は SO_2NHR_5 、 SO_2R_5 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $C(O)NHOR_5$ 、 $P(O)(OR_5)_2$ または $B(OH)_2$ であり；

E は、各々の場合、独立して、水素、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SO_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 $G-C_6$ アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8 員ヘテロシクリル、 $-C(O)-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C(O)-NH_2$ および $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 $G-C_6$ アルキル、3～6 員シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SO_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 $G-C_6$ アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8

員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁–C₃アルキル、フェニル、C₁–C₄アルコキシ、C₁–C₃ハロアルキルおよびC₁–C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R₅は、各々の場合、独立して、水素、C₁–C₆アルキル、C₃–C₈シクロアルキル、3～8員ヘテロシクリルおよび–C(=O)–C₁–C₆アルキルから成る群から選択され、ここで前記C₁–C₆アルキル、C₂–C₆アルケニル、C₂–C₆アルキニル、C₃–C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁–C₃アルキル、フェニル、C₁–C₄アルコキシ、C₁–C₃ハロアルキルおよびC₁–C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

環AはC₃–C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆–C₁₄アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記C₃–C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆–C₁₄アリールおよび5～10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁–C₃アルキルおよびC₁–C₄アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記C₁–C₃アルキルおよびC₁–C₄アルコキシは独立して、場合により、1以上のハロゲンで置換されていてよく；

【化6】



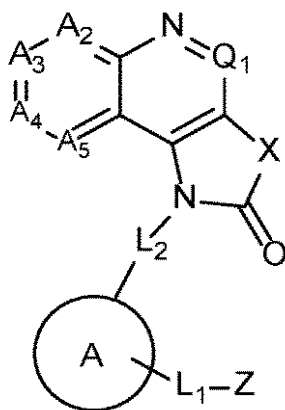
は環Bが完全不飽和または一部不飽和であることを示す]

化合物その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0034】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物が式(I)：

【化7】



(I)

〔式中、

L₁は結合、O、CR₁R₂、NR₃または*CR₁R₂NR₃であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示し；

L₂は結合、CR₁R₂またはC(=O)であり；

Q₁はNまたはC–Eであり；

A₂、A₃、A₄およびA₅は独立して、NまたはCR₄であり；

XはS、O、CR₁R₂またはNR₃；

ZはSO₂NHR₅、SO₂R₅、C(O)OH、C(O)NHR₅、C(O)NHOR₅、P(O)(OR₅)₂またはB(OH)₂；

Eは水素、重水素、ハロゲン、オキソ、–CN、–OR₃、–NO₂、–NR₃R₃’、–

$C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8員ヘテロシクリル、 $-C(O)-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C(O)-NH_2$ および $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルから成る群からから選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよい、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 Q_1-C_6 アルキル、3～6員シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R_5 は、各々の場合、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、3～8員ヘテロシクリルおよび $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群からから選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

環Aは C_3-C_8 シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記 C_3-C_8 シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリールおよび5～10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物であるような、 Q_2 がCであり、 Q_3 が、EがオキソであるC-Eであり、 Q_4 がNであり、 Q_5 がCである、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0035】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物が式(II)：

10

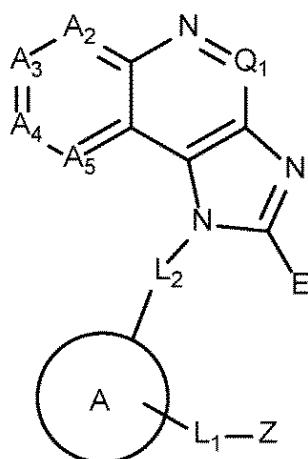
20

30

40

50

【化 8】



(II)

〔式中、

L_1 は結合、 O 、 CR_1R_2 、 NR_3 または $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記 $*$ は環 A への結合点を示し；

L_2 は結合、 CR_1R_2 または $C(=O)$ であり；

Q_1 は N または $C-E$ であり；

A_2 、 A_3 、 A_4 および A_5 は独立して、 N または CR_4 ；

Z は SO_2NHR_5 、 SO_2R_5 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $C(O)NHOR_5$ 、 $P(O)(OR_5)_2$ または $B(OH)_2$ であり；

E は、各々の場合、独立して、水素、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_3R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8 員ヘテロシクリル、 $-C(O)-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C(O)-NH_2$ および $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよい、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 Q_1-C_6 アルキル、3～6 員シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_3R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2

—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R₅は、各々の場合、独立して、水素、C₁—C₆アルキル、C₃—C₈シクロアルキル、3～8員ヘテロシクリルおよび—C(=O)—C₁—C₆アルキルから成る群から選択され、ここで前記C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

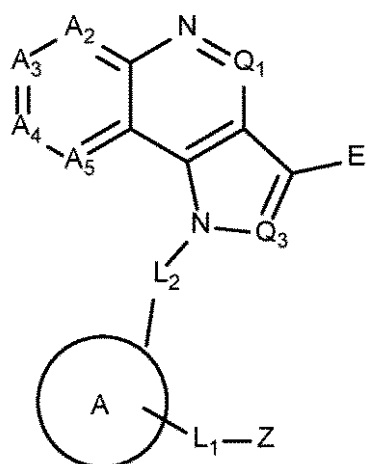
環AはC₃—C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆—C₁₄アリール、または5～10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記C₃—C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆—C₁₄アリールおよび5～10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキルおよびC₁—C₄アルコキシ環Aから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記C₁—C₃アルキルおよびC₁—C₄アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物であるような、Q₂がCであり、Q₃がC—Eであり、Q₄がNであり、Q₅がCであり、XがNである、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0036】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物が式(III)：

【化9】



(III)

〔式中、

L₁は結合、O、CR₁R₂、NR₃または*CR₁R₂NR₃であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示し；

L₂は結合、CR₁R₂またはC(=O)であり；

Q₁はNまたはC—Eであり；

Q₃はNまたはC—Eであり；

A₂、A₃、A₄およびA₅は独立して、NまたはCR₄であり；

ZはSO₂NHR₅、SO₂R₅、C(O)OH、C(O)NHR₅、C(O)NHOR₅、P(O)(OR₅)₂またはB(OH)₂であり；

Eは、各々の場合、独立して、水素、重水素、ハロゲン、オキソ、—CN、—OR₃、—

NO_2 、 $-\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{SQ}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 G_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8員ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ および $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよい、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 G_1-C_6 アルキル、3～6員シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{SQ}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 G_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R_5 は、各々の場合、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、3～8員ヘテロシクリルおよび $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルであり、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

環Aは C_3-C_8 シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記 C_3-C_8 シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリールおよび5～10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物であるような、 Q_2 がCであり、 Q_4 がNであり、 Q_5 がCであり、XがC-Eである、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0037】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物が式(IV)：

10

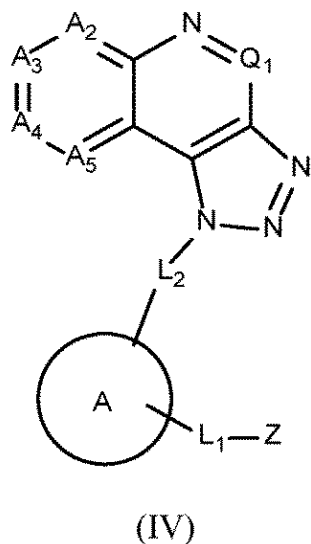
20

30

40

50

【化 10】



〔式中、

L_1 は結合、 O 、 CR_1R_2 、 NR_3 または $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記 $*$ は環 A への結合点を示し；

L_2 は結合、 CR_1R_2 または $C(=O)$ であり；

Q_1 は N または $C-E$ であり；

A_2 、 A_3 、 A_4 および A_5 は独立して、 N または CR_4 であり；

Z は SO_2NHR_5 、 SO_2R_5 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $C(O)NHOR_5$ 、 $P(O)(OR_5)_2$ または $B(OH)_2$ であり；

E は水素、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8 員ヘテロシクリル、 $-C(O)-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C(O)-NH_2$ および $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよい、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 Q_1-C_6 アルキル、3～6 員シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2

—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R₅は、各々の場合、独立して、水素、C₁—C₆アルキル、C₃—C₈シクロアルキル、3～8員ヘテロシクリルおよび—C(=O)—C₁—C₆アルキルから成る群から選択され、ここで前記C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

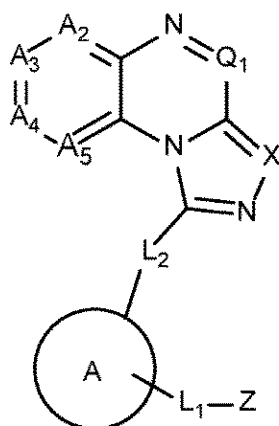
環AはC₃—C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆—C₁₄アリール、または5～10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記C₃—C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆—C₁₄アリールおよび5～10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキルおよびC₁—C₄アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記C₁—C₃アルキルおよびC₁—C₄アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物であるような、Q₂がCであり、Q₃がNであり、Q₄がNであり、Q₅がCであり、XがNである、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0038】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物が式(V)：

【化11】



(V)

〔式中、

L₁は結合、O、CR₁R₂、NR₃または*CR₁R₂NR₃であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示し；

L₂は結合、CR₁R₂またはC(=O)であり；

Q₁およびXは独立して、NまたはC—Eであり；

A₂、A₃、A₄およびA₅は独立して、NまたはCR₄であり；

ZはSO₂NHR₅、SO₂R₅、C(O)OH、C(O)NHR₅、C(O)NHOR₅、P(O)(OR₅)₂またはB(OH)₂であり；

Eは水素、重水素、ハロゲン、オキソ、—CN、—OR₃、—NO₂、—NR₃R₃'、—C(O)R₃、—C(O)OR₃、—C(O)NR₃R₃'、—SQ₂R₃、—SO₂NR₃R₃'、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₁—C₄アルコキシ、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、

ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8 員ヘテロシクリル、 $-C(O)-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C(O)-NH_2$ および $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよい、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 Q_1-C_6 アルキル、3～6 員シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_2R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_5 は、各々の場合、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、3～8 員ヘテロシクリルおよび $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択され、ここで前記、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

環 A は C_3-C_8 シクロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリール、または 5～10 員ヘテロアリールであり、ここで環 A の C_3-C_8 シクロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリールおよび 5～10 員ヘテロアリールは場合によりハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物であるような、 Q_2 が C であり、 Q_3 が N であり、 Q_4 が C であり、 Q_5 が N である、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0039】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物が式(VI)：

10

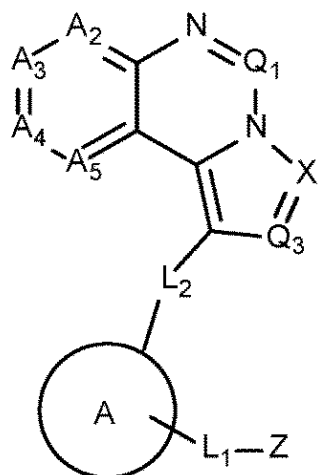
20

30

40

50

【化 1 2】



(VI)

〔式中、

L_1 は結合、 O 、 CR_1R_2 、 NR_3 または $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記 $*$ は環 A への結合点を示し；

L_2 は結合、 CR_1R_2 または $C(=O)$ であり；

Q_1 、 Q_3 および X は独立して、 N または $C-E$ であり；

A_2 、 A_3 、 A_4 および A_5 は独立して、 N または CR_4 であり；

Z は SO_2NHR_5 、 SO_2R_5 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $C(O)NHOR_5$ 、 $P(O)(OR_5)_2$ または $B(OH)_2$ であり；

E は、各々の場合、独立して、水素、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_3R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、3～8 員ヘテロシクリル、 $-C(O)-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C(O)-NH_2$ および $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_1 および R_2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよい、または R_1 および R_2 は一体となって C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

R_3 および R_3' は独立して、水素、 Q_1-C_6 アルキル、3～6 員シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは場合により、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；

R_4 は水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_3R_3'$ 、 $-SQ_3R_3$ 、 $-SO_2NR_3R_3'$ 、 Q_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび 3～8 員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2

10

20

30

40

50

—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

R₅は、各々の場合、独立して、水素、C₁—C₆アルキル、C₃—C₈シクロアルキル、3～8員ヘテロシクリルおよび—C(=O)—C₁—C₆アルキルから成る群から選択され、ここで前記C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく；

環AはC₃—C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆—C₁₄アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記C₃—C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、C₆—C₁₄アリールおよび5～10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキルおよびC₁—C₄アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記C₁—C₃アルキルおよびC₁—C₄アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい]

の化合物であるような、Q₂がNであり、Q₄がCであり、Q₅がCである、式(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

【0040】

いくつかの実施態様において、環が完全不飽和である式(A)の化合物、例えば、式(I)～(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。他の実施態様において、環Bは一部不飽和である。いくつかの実施態様において、環Bは5員アリールまたは5員ヘテロアリールである。他の実施態様において、環Bは5員ヘテロシクリルまたは5員シクロアルキルである。

【0041】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)～(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここでA₂、A₃、A₄およびA₅は独立して、NまたはCR₄であり、ここで前記R₄は、各々の場合、独立して、水素、重水素、ハロゲン、—CN、—OR₃、—NO₂、—NR₃R₃'、—C(O)R₃、—C(O)OR₃、—C(O)NR₃R₃'、—SQ₂R₃、—SO₂NR₃R₃'、G—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで前記C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキルおよび3～8員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁—C₃アルキル、フェニル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₃ハロアルキルおよびC₁—C₃ハロアルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよい。いくつかの実施態様において、A₂、A₃、A₄およびA₅はCR₄であり、ここで前記R₄は、互いに独立して、および各々の場合に独立して、H、C₁—C₄アルコキシまたはCNである。いくつかの実施態様において、A₂はCHであり、A₃はC—C₁—C₄アルコキシであり、A₄はC—C₁—C₄アルコキシであり、A₅はCHである。いくつかの実施態様において、A₂はCHであり、A₃はC—OMeであり、A₄はC—OMeであり、A₅はCHである。いくつかの実施態様において、A₂はCHであり、A₃はC—C₁—C₄アルコキシであり、A₄はCHであり、A₅はCHである。いくつかの実施態様において、A₂はCHであり、A₃はCHであり、A₄はC—C₁—C₄アルコキシであり、A₅はCHである。いくつかの実施態様において、A₂はCHであり、A₃はCHであり、A₄はC—OMeであり、A₅はCHである。いくつかの実施態様に

において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はCNであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-OMeであり、 A_4 はCNであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はNであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-OMeであり、 A_4 はNであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はNであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はCHであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はCHであり、 A_5 はNである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-OMeであり、 A_4 はCHであり、 A_5 はNである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はNであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はCHであり、 A_3 はC-OMeであり、 A_4 はNであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はNであり、 A_3 はC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 はC-ハロゲンであり、 A_5 はCHである。いくつかの実施態様において、 A_2 はNであり、 A_3 はC-OMeであり、 A_4 はC-Clであり、 A_5 はCHである。

【0042】

いくつかの実施態様において、 A_2 がCHであり、 A_3 がC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 がC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_5 がCHである、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。いくつかの実施態様において、 A_2 がCHであり、 A_3 がC-OMeであり、 A_4 がC-OMeであり、 A_5 がCHである式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。いくつかの実施態様において、 A_2 がCHであり、 A_3 がC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 がC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_5 がCHである、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。いくつかの実施態様において、 A_2 が、 A_3 がC-OMeであり、 A_4 がC-OMeであり、 A_5 がCHである、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。いくつかの実施態様において、 A_2 がNであり、 A_3 がC-C₁-C₄アルコキシであり、 A_4 がCHであり、 A_5 がCHである、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。いくつかの実施態様において、 A_2 がNであり、 A_3 がC-OMeであり、 A_4 がCHであり、 A_5 がCHである、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供される。

【0043】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで環AはC₃-C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆-C₁₄アリールまたは5~10員ヘテロアリールであり、ここで環Aの前記C₃-C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆-C₁₄アリールおよび5~10員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₄アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₄アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい。

【0044】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで環AはC₃-C₈シクロアルキルであり、ここで環Aの前記C₃-C₈シクロアルキルは場合により、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C

10

20

30

40

50

4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、環 A はシクロブチルである。

【0045】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで環 A は 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであり、ここで環 A の前記 3 ~ 12 員ヘテロシクリルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、環 A は 4 ~ 8 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施態様において、環 A は 5 員または 6 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施態様において、環 A はピペラジニルである。いくつかの実施態様において、環 A はアゼチジニルである。特定の実施態様において、環 A はピペリジニルである。他の実施態様において、環 A はピロリジニルである。

【0046】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで環 A は C_6-C_{14} アリール、ここで環 A の前記 C_6-C_{14} アリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、環 A は C_6-C_{10} アリールである。いくつかの実施態様において、環 A はフェニルである。いくつかの実施態様において、環 A はフェニルであり、ここで環 A の前記フェニルは場合により、1 以上のハロゲン、CN、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシで置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、ハロゲンは F である。

【0047】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで環 A は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、ここで環 A の前記 5 ~ 10 員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、環 A は 5 員または 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、環 A は 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、環 A はピリジニルである。他の実施態様において、環 A はピリミジニルである。いくつかの実施態様において、環 A はピリジニルまたはピリミジニルであり、ここで環 A の前記ピリジニルまたはピリミジニルは場合により、1 以上のハロゲン、CN、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシで置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、ハロゲンは F である。いくつかの実施態様において、環 A はジヒドロイソキノリニルである。

【0048】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで L_1 は結合、O、 CR_1R_2 、 NR_3 または $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記 $*$ は環 A への結合点を示す。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合である。他の実施態様において、 L_1 は O、 CR_1R_2 、 NR_3 または $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここ

で前記*は環Aへの結合点を示す。いくつかの実施態様において、 L_1 はOである。特定の実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 である。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、Hおよび C_1-C_6 アルキルから選択される。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、Hおよびメチルから選択される。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は、両方Hである。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 の一方はHであり、 R_1 および R_2 の他方は C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 の一方はHであり、 R_1 および R_2 の他方はメチルである。他の実施態様において、 L_1 は NR_3 である。いくつかの実施態様において、 L_1 は NR_3 であり、ここで前記 R_3 はHまたは C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施態様において、 L_1 は NR_3 であり、ここで前記 R_3 はHである。他の実施態様において、 L_1 は NR_3 であり、ここで前記 R_3 はメチルである。いくつかの実施態様において、 L_1 は* $CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示す。特定の実施態様において、 L_1 は* $CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示し、ここで前記 R_1 および R_2 は、両方Hである。

【0049】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで L_1 は結合、O、 CR_1R_2 、 NR_3 または* $CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示し、環Aは C_6-C_{14} アリールであり、ここで環Aの前記 C_6-C_{14} アリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい。

【0050】

いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、環Aは C_6-C_{14} アリールであり、ここで環Aの前記 C_6-C_{14} アリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、環Aはフェニルであり、環Aの前記フェニルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい。

【0051】

いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、 C_1-C_6 アルキルから選択され、環Aは C_6-C_{14} アリールであり、ここで環Aの前記 C_6-C_{14} アリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、Hおよび C_1-C_6 アルキルから選択され、環Aはフェニルであり、環Aの前記フェニルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により1以上のハロゲンで置換されていてよい。特定の実施態様において、 L_1 は* $CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記*は環Aへの結合点を示し、ここで前記 R_1 、 R_2 および R_3 は各々、Hであり、環Aはフェニルであり、ここで環Aの前記フェニルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよびC

$1-C_4$ アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。

【0052】

いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、環 A は 5～10 員ヘテロアリールであり、ここで環 A の前記 5～10 員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、環 A は 6 員ヘテロアリールであり、ここで環 A の前記 6 員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、環 A はピリジニルまたはピリミジニルであり、ここで環 A の前記ピリジニルまたはピリミジニルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。

【0053】

いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、H および C_1-C_6 アルキルから成る群から選択され、環 A は 5～10 員ヘテロアリールであり、ここで環 A の前記 5～10 員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。 L_1 は CR_1R_2 であり、 R_1 および R_2 は独立して、H および C_1-C_6 アルキルから成る群から選択され、環 A は 6 員ヘテロアリールであり、ここで環 A の前記 6 員ヘテロアリールは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、H および C_1-C_6 アルキルから選択され、環 A はピリジニルまたはピリミジニルであり、ここで環 A の前記ピリジニルまたはピリミジニルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。特定の实施態様において、 L_1 は $*CR_1R_2NR_3$ であり、ここで前記 $*$ は環 A への結合点を示し、ここで前記 R_1 、 R_2 および R_3 は各々、H であり、環 A はピリジニルまたはピリミジニルであり、ここで環 A の前記ピリジニルまたはピリミジニルは場合により、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく、ここで前記 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシは独立して、場合により 1 以上のハロゲンで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)～(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで L_2 は結合、 CR_1R_2 または $C(=O)$ である。いくつかの実施態様において、 L_2 は結合である。いくつかの実施態様において、 L_2 は O である。特定の实施態様において、 L_2 は CR_1R_2 である。いくつかの実施態様において、 L_2 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、H および C_1-C_6 アルキルから選択される。いくつかの実施態様において、 L_2 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、H および

メチルから選択される。いくつかの実施態様において、 L_2 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は、両方Hである。いくつかの実施態様において、 L_2 は CR_1R_2 であり、ここで R_1 および R_2 の一方はHであり、 R_1 および R_2 の他方は C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施態様において、 L_2 は CR_1R_2 であり、ここで R_1 および R_2 の一方はHであり、 R_1 および R_2 の他方はメチルである。いくつかの実施態様において、 L_2 は $C(=O)$ である。

【0054】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物、該当する場合は、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで前記XはS、O、 CR_1R_2 、 $C-E$ 、Nまたは NR_3 である。いくつかの実施態様において、XはO、 CR_1R_2 、 $C-E$ 、Nまたは NR_3 である。いくつかの実施態様において、XはOである。特定の実施態様において、XはNである。いくつかの実施態様において、Xは NR_3 である。他の実施態様において、Xは NR_3 であり、 R_3 はHまたは C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施態様において、Xは $C-E$ である。いくつかの実施態様において、Xは $C-E$ であり、ここで前記EはHまたは C_1-C_6 アルキルであり、ここでEの前記 C_1-C_6 アルキルは場合により、1以上のOH、ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシまたは3~8員ヘテロシクリルで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、XはNまたは $C-E$ である。

【0055】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここでZは SO_2NHR_5 、 SO_2R_5 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $C(O)NHOR_5$ 、 $P(O)(OR_5)_2$ または $B(OH)_2$ である。いくつかの実施態様において、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はH、 C_1-C_6 アルキルまたは $-C(O)-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はHである。いくつかの実施態様において、Zは SO_2R_5 である。特定の実施態様において、Zは $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ または $C(O)NHOR_5$ である。特定の実施態様において、Zは $C(O)OH$ である。いくつかの実施態様において、Zは $C(O)NHOR_5$ であり、ここで前記 R_5 はHである。いくつかの実施態様において、Zは $C(O)NHR_5$ であり、 R_5 はHである。いくつかの実施態様において、Zは $B(OH)_2$ である。いくつかの実施態様において、Zは $P(O)(OR_5)_2$ であり、ここで各 R_5 は独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施態様において、Zは $P(O)(OR_5)_2$ であり、ここで各 R_5 は独立して、Hである。

【0056】

代表的な化合物を表1に列挙する。いくつかの実施態様において、式(A)の化合物、例えば、式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグがここに提供され、ここで L_1 は結合であり、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はH、 C_1-C_6 アルキルまたは $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はHである。他の実施態様において、 L_1 は結合であり、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 は C_1-C_6 アルキルである。 L_1 は NR_3 であり、ここで前記 R_3 はHであり、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はH、 C_1-C_6 アルキルまたは $-C(O)-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 L_1 は NR_3 であり、ここで前記 R_3 はHであり、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はHである。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、ここで前記 R_1 および R_2 は独立して、Hおよび C_1-C_6 アルキルから選択され、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はH、 C_1-C_6 アルキルまたは $-C(O)-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 L_1 は CR_1R_2 であり、 R_1 および R_2 は独立して、Hおよび C_1-C_6 アルキルから選択され、Zは SO_2NHR_5 であり、ここで前記 R_5 はHである。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、Zは $P(O)(OR_5)_2$ であり、ここで各 R_5 は独立して、H

10

20

30

40

50

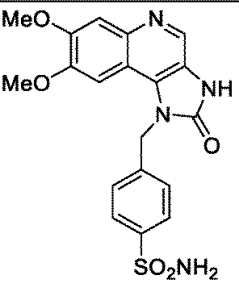
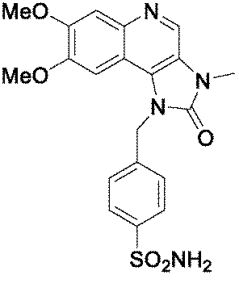
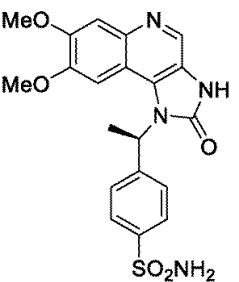
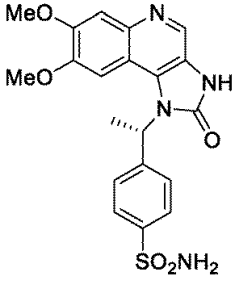
または $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、 Z は $B(OH)_2$ である。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、 Z は $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ または $C(O)NHOR_5$ である。いくつかの実施態様において、 L_1 は結合であり、 Z は $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_5$ または $C(O)NHOR_5$ であり、ここで各 R_5 は独立して、 H である。

【0057】

代表的な化合物を表1に列挙する。

【表1-1】

表1

#	構造	名称
1		4-((7,8-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
2		4-((7,8-ジメトキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
3a		(R)-4-(1-(7,8-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
3b		(S)-4-(1-(7,8-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

10

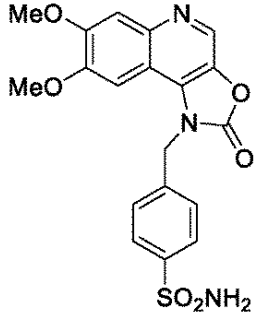
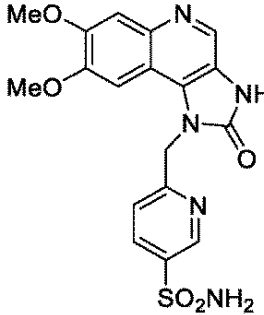
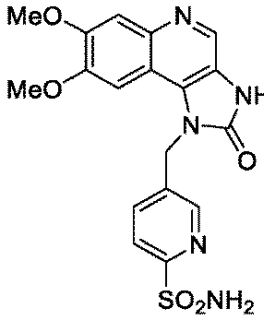
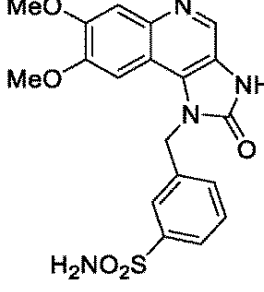
20

30

40

50

【表 1 - 2】

4		4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソオキサゾロ[5, 4-c]キノリン-1(2H)-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
5		6-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
6		5-((6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)エチニル)ピリジン-3-スルホンアミド
7		3-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

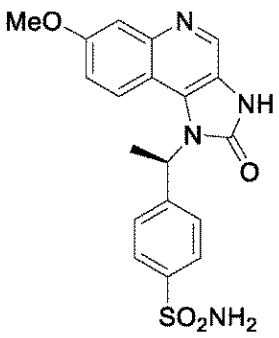
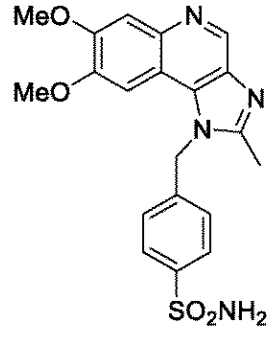
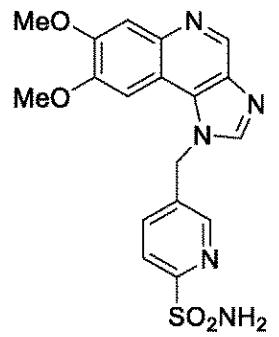
20

30

40

50

【表 1 - 3】

8		(R)-4-(1-(7-メトキシ-2-オキ ソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼ ンスルホンアミド
9		4-((7,8-ジメトキシ-2-メチル-1 H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イ ル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
10		5-((7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ [4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピ リジン-2-スルホンアミド

10

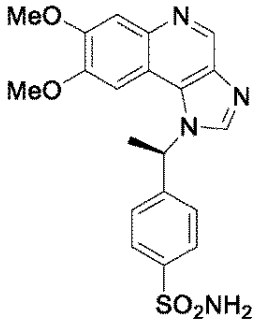
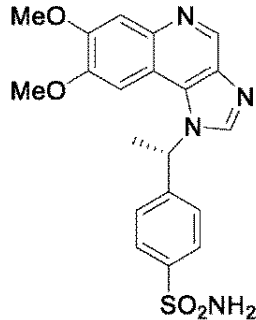
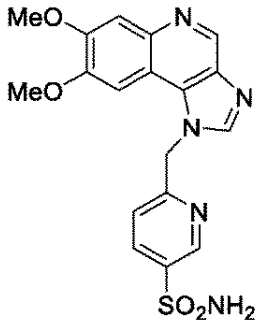
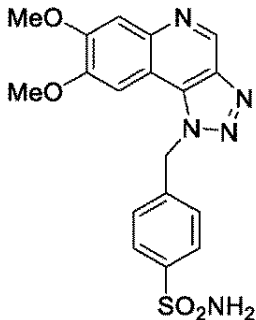
20

30

40

50

【表 1 - 4】

11a		(R)-4-(1-(7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
11b		(S)-4-(1-(7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
12		6-((7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
13		4-((7,8-ジメトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

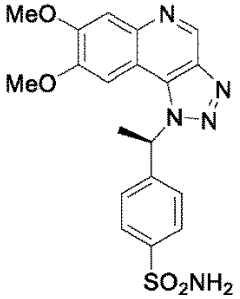
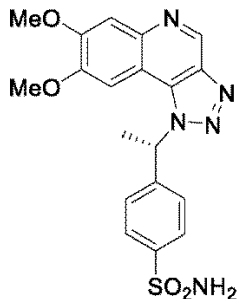
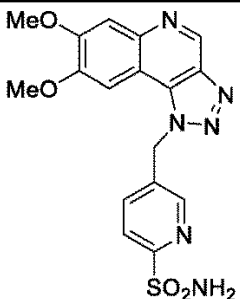
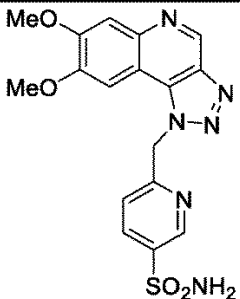
20

30

40

50

【表 1 - 5】

14a		(R)-4-(1-(7,8-ジメトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
14b		(S)-4-(1-(7,8-ジメトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
15		5-((7,8-ジメトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド
16		6-((7,8-ジメトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

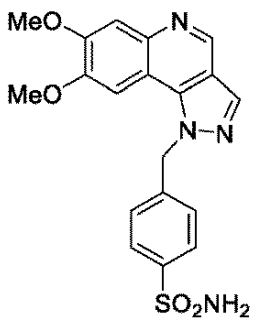
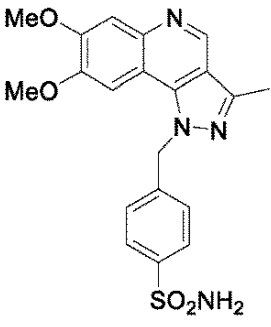
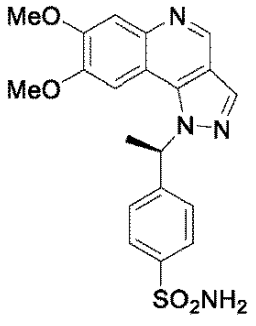
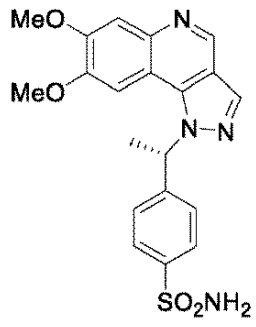
20

30

40

50

【表 1 - 6】

17		4-((7, 8-ジメトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
18		4-((7, 8-ジメトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
19a		(R)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
19b		(S)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

10

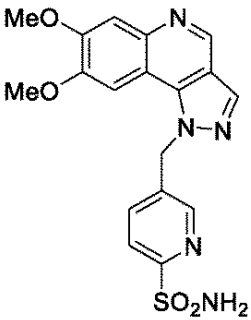
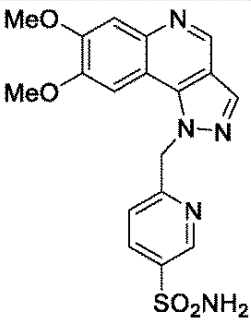
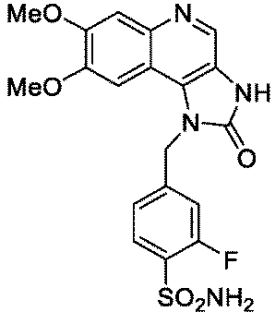
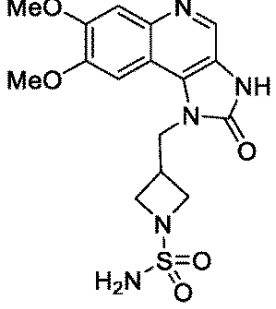
20

30

40

50

【表 1 - 7】

20		5-((7, 8-ジメトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド
21		6-((7, 8-ジメトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
22		4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
23		2-(4-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド

10

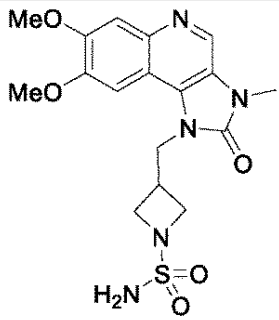
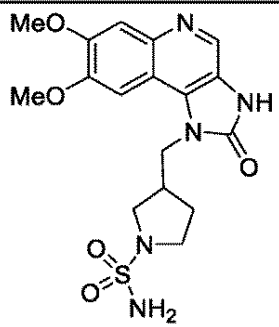
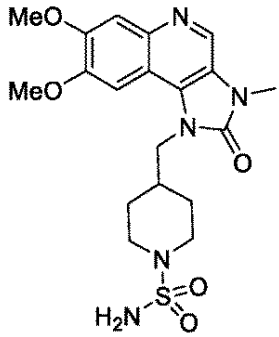
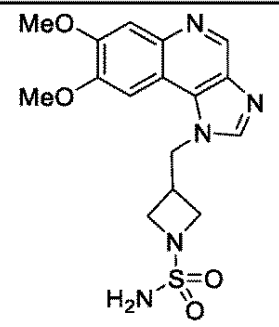
20

30

40

50

【表 1 - 8】

24		3-((7, 8-ジメトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド
25		3-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-スルホンアミド
26		4-((7, 8-ジメトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-スルホンアミド
27		3-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド

10

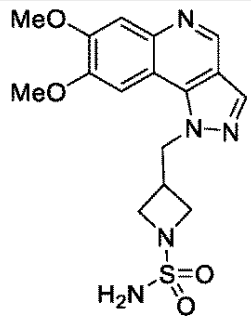
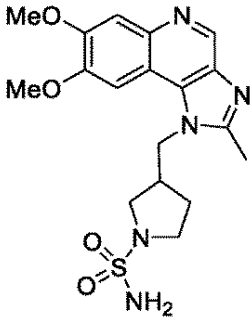
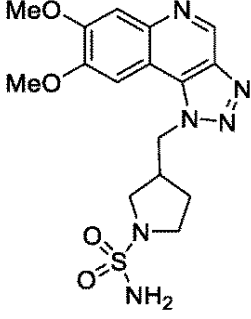
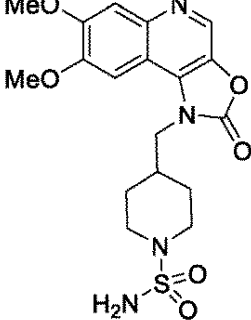
20

30

40

50

【表 1 - 9】

28		3-((7, 8-ジメトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド
29		3-((7, 8-ジメトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-スルホンアミド
30		3-((7, 8-ジメトキシ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-スルホンアミド
31		4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソオキサゾロ[5, 4-c]キノリン-1(2H)-イル)メチル)ピペリジン-1-スルホンアミド

10

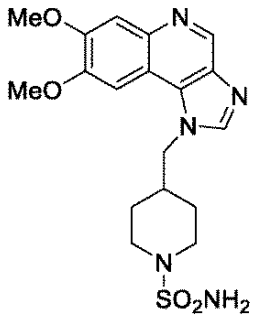
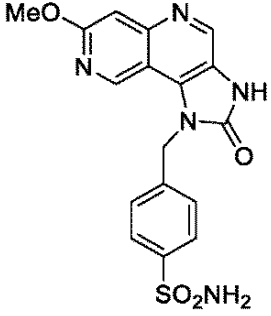
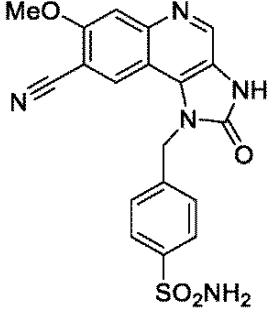
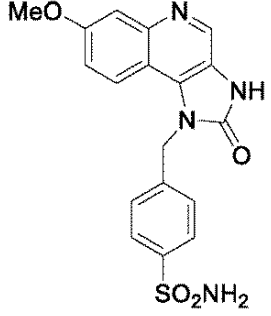
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

32		4-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ [4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピ ペリジン-1-スルホンアミド
33		4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3- ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 6]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼ ンスルホンアミド
34		4-((8-シアノ-7-メトキシ-2-オ キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベ ンゼンスルホンアミド
35		4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3- ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリ ン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンア ミド

10

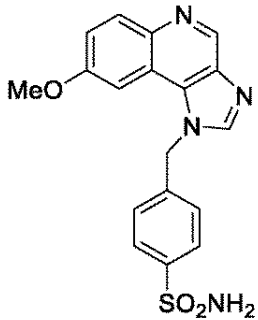
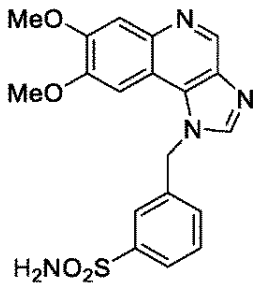
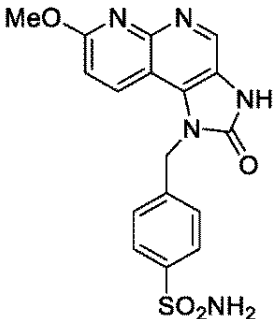
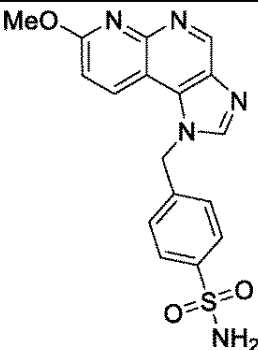
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

36		4-((8-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
37		3-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
38		4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
39		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

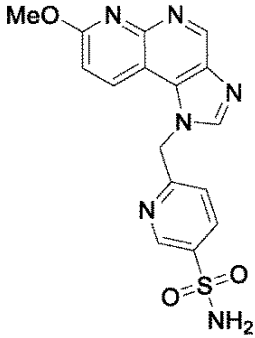
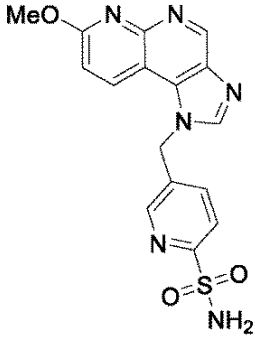
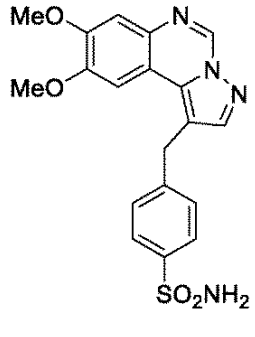
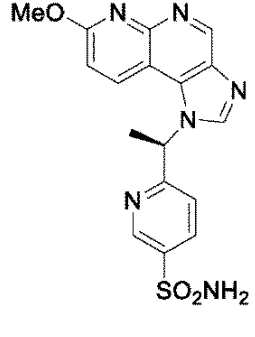
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

40		6-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
41		5-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド
42		4-((8,9-ジメトキシピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-1-イル)メチル)ベンゼン スルホンアミド
43		(R)-6-(1-(7-メトキシ-1H-イミ ダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1 -イル)エチル)ピリジン-3-スルホンア ミド

10

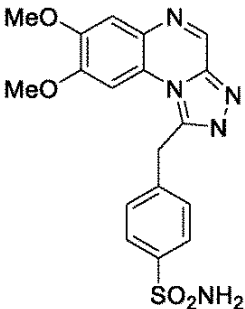
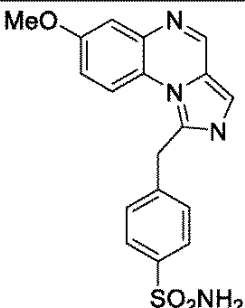
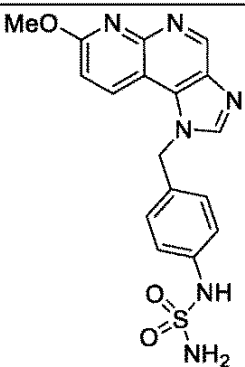
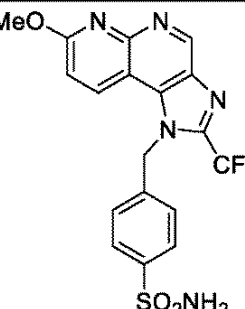
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

44		4-((7,8-ジメトキシ-2 $\text{\AA}$, 10 $\text{\AA}$ -[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
45		4-((7-メトキシ-2 $\text{\AA}$, 10 $\text{\AA}$ -イミダゾ[3,4-a]キノキサリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
46		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル スルファミド
47		4-((7-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

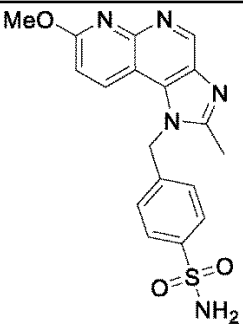
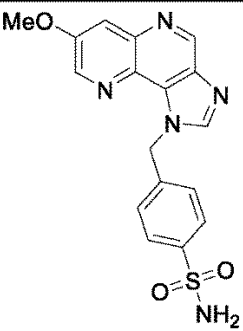
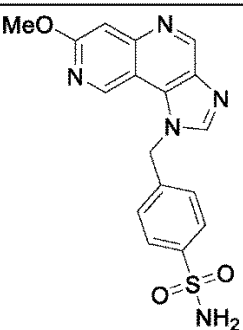
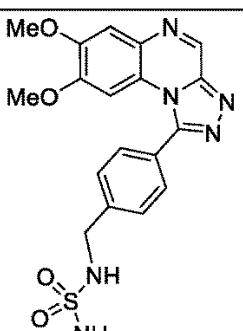
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

48		4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
49		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
50		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 6]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
51		4-(7, 8-ジメトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-1-イル)ベンジル スルファミド

10

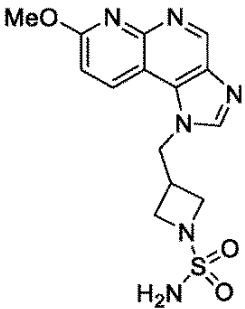
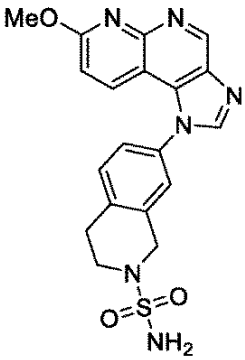
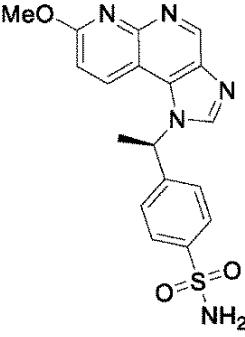
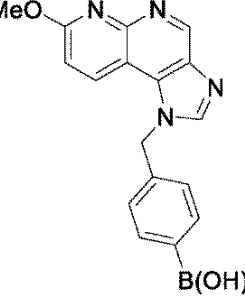
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

52		3-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド
53		7-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド
54		(R)-4-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
55		(4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸

10

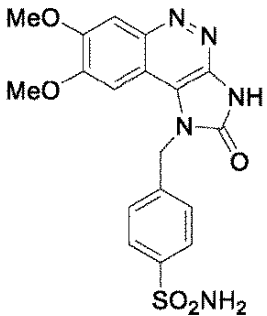
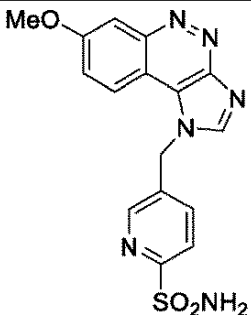
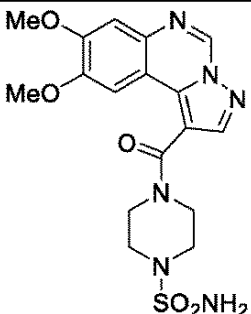
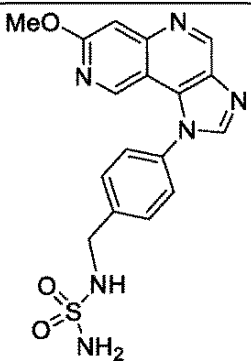
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

56		4-((7,8-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]シンノリン-1-イル)メチル)ベンゼン スルホンアミド
57		5-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]シンノリン-1-イル)メチル)ピリジ ン-2-スルホンアミド
58		4-(8,9-ジメトキシピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-1-カルボニル)ピペラジ ン-1-スルホンアミド
59		4-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,6]ナフチリジン-1-イル)ベン ジル スルファミド

10

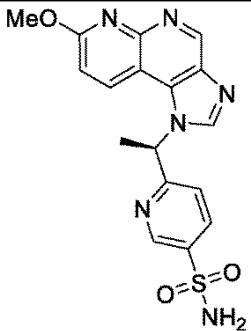
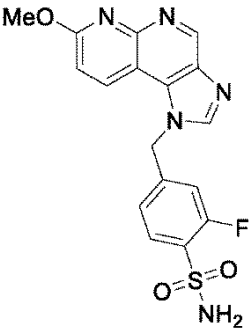
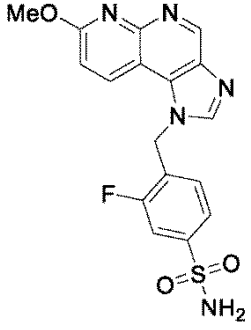
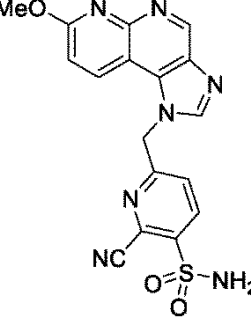
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

60		(R)-6-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
61		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
62		3-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
63		2-シアノ-6-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

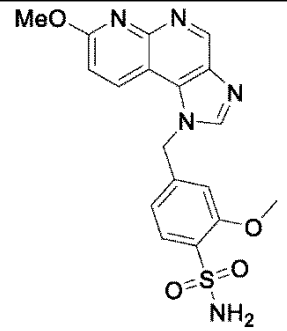
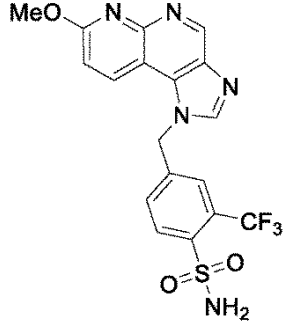
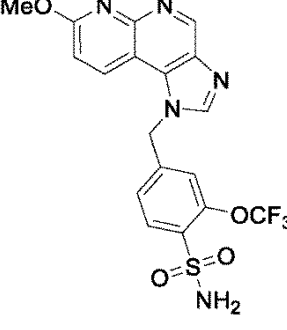
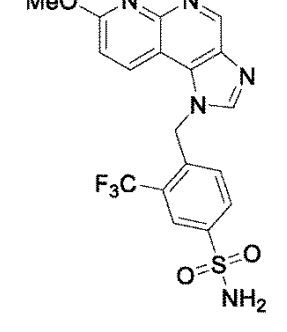
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

64		2-メトキシ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
65		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
66		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド
67		4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

10

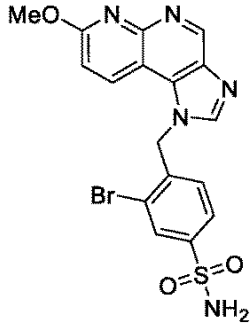
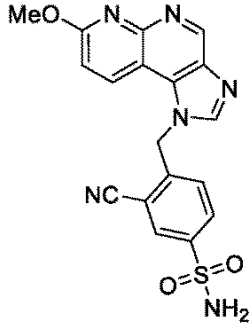
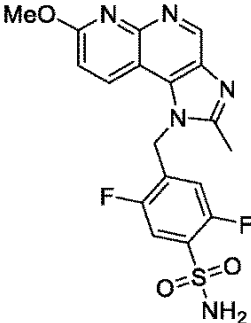
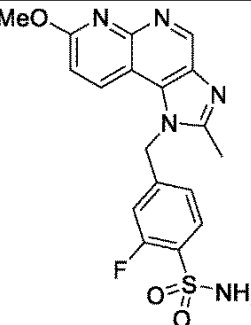
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

68		3-ブロモ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
69		3-シアノ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
70		2,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
71		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

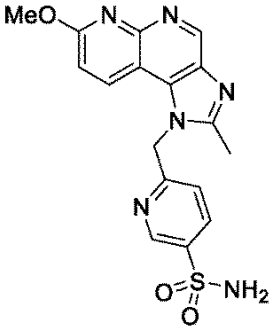
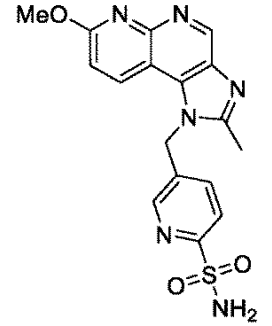
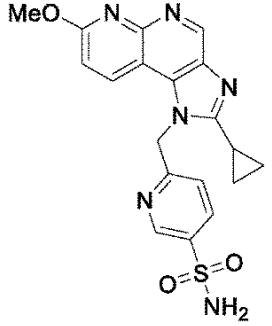
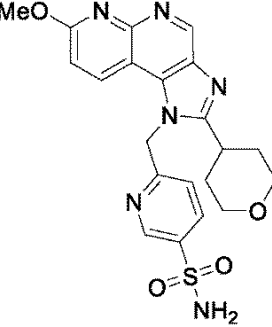
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

72		6-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
73		5-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド
74		6-((2-シクロプロピル-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
75		6-((7-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

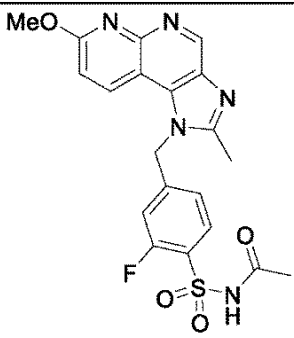
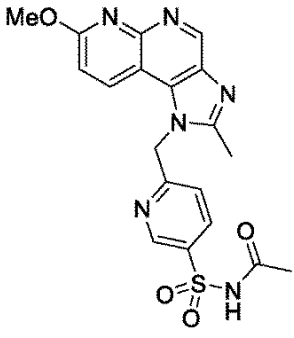
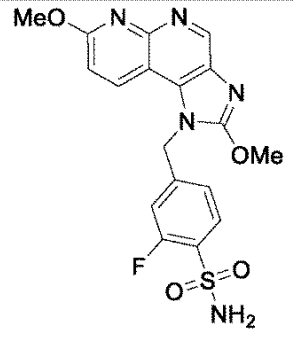
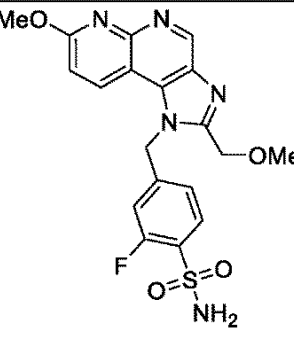
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

76		N-((2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニル)アセタミド
77		N-((6-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)アセタミド
78		4-((2,7-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
79		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

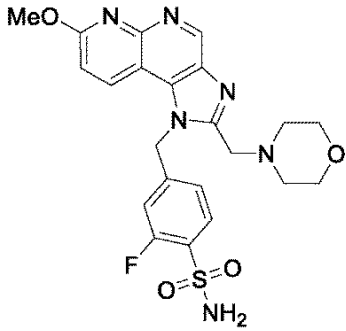
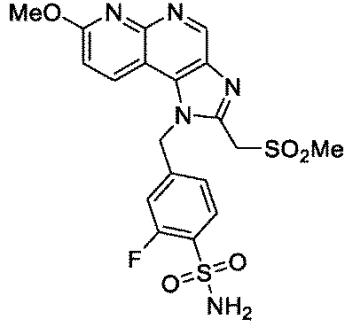
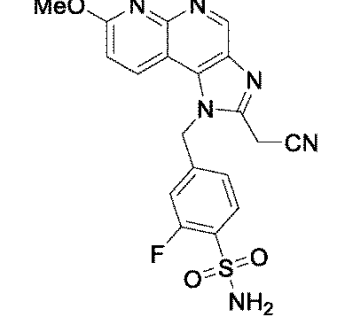
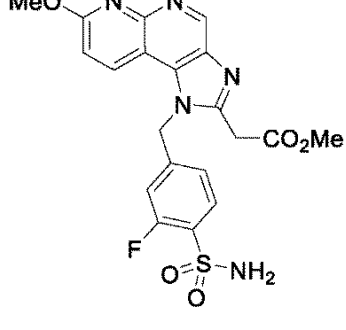
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

80		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-(モルホリノメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
81		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
82		4-((2-(シアノメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
83		メチル 2-(1-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-イル)アセテート

10

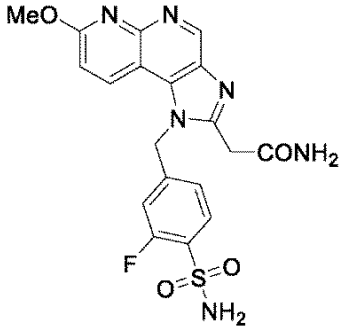
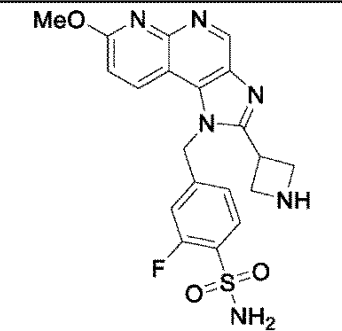
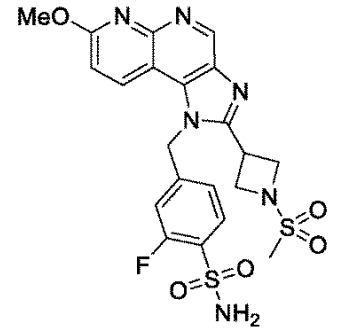
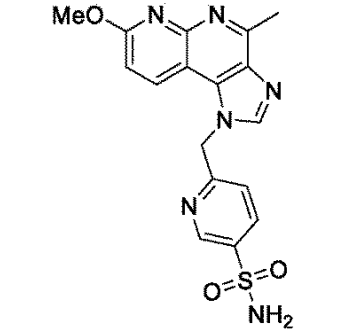
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

84		2-((1-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-2-イル)アセタミド
85		4-((2-(アゼチジン-3-イル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
86		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
87		6-((7-メトキシ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

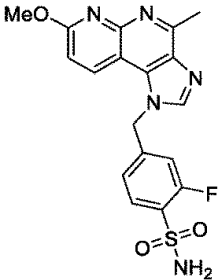
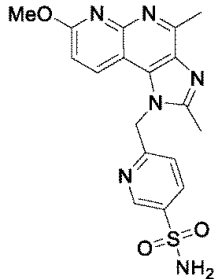
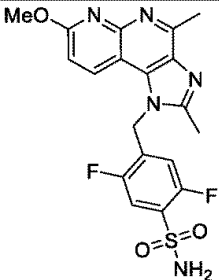
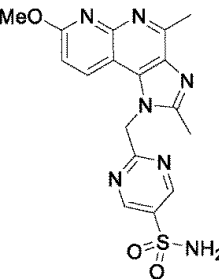
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

88		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
89		6-((7-メトキシ-2,4-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
90		2,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2,4-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
91a		2-((7-メトキシ-2,4-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-5-スルホンアミド

10

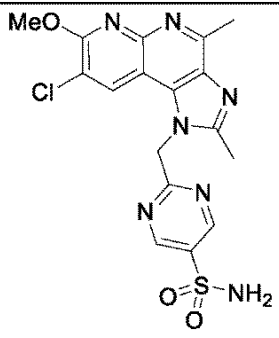
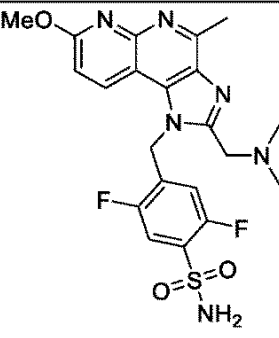
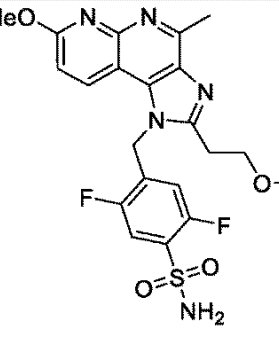
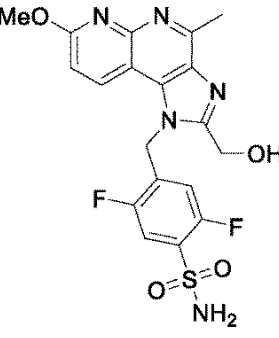
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

91b		2-((6-クロロ-7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
92		4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メトキシ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド
93		2, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
94		2, 5-ジフルオロ-4-((2-(ヒドロキシメチル)-7-メトキシ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

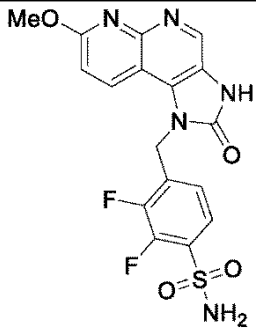
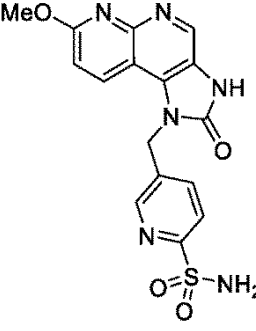
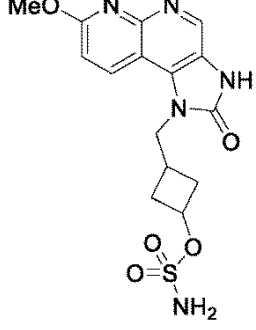
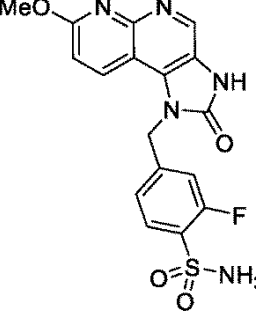
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

95		2, 3-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
96		5-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド
97		3-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)シクロブチル スルファメート
98		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

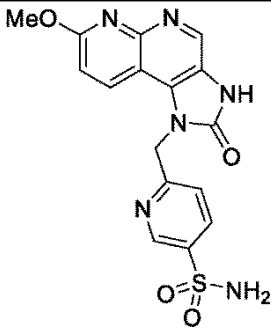
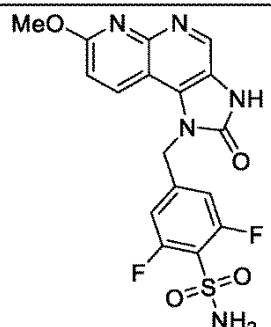
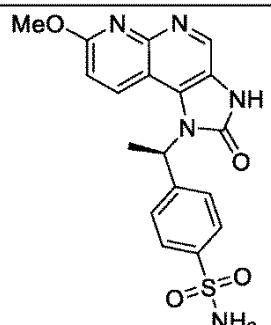
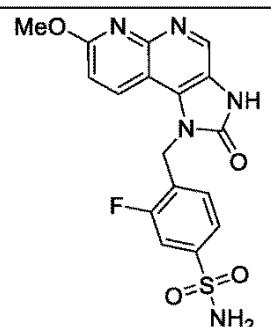
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

99		6-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
100		2,6-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
101		(R)-4-(1-(7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
102		3-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

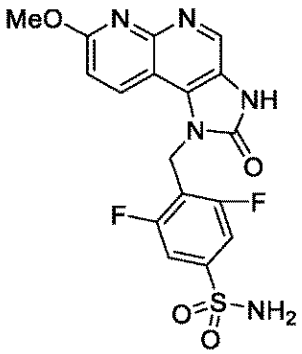
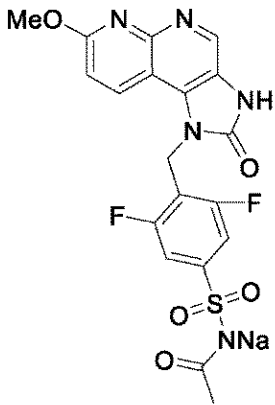
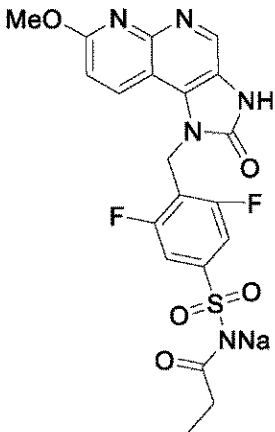
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

103		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
104		ナトリウム アセチル((3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニル)アミド
105		ナトリウム ((3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニル)(プロピオニル)アミド

10

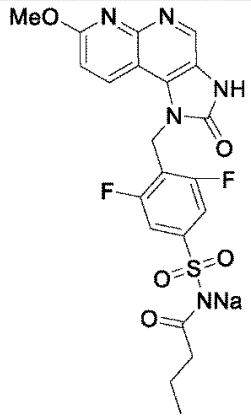
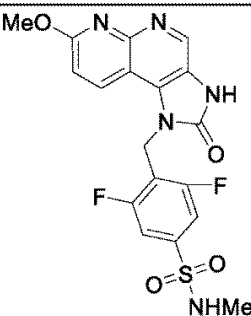
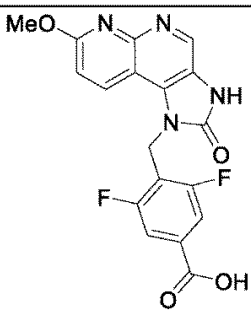
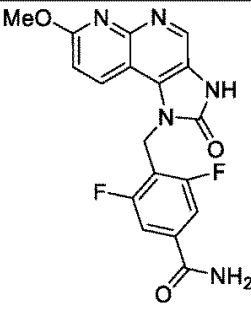
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

106		ナトリウム ブチリル((3, 5-ジフルオロ ー4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3- ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c] [1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フ ェニル)スルホニル)アミド
107		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ- 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミ ダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1 -イル)メチル)-N-メチルベンゼンス ルホンアミド
108		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ- 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミ ダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1 -イル)メチル)安息香酸
109		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ- 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミ ダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1 -イル)メチル)ベンズアミド

10

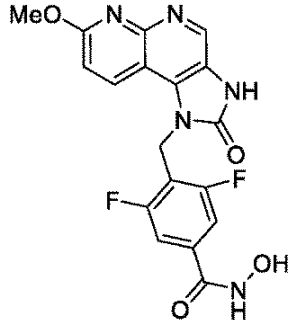
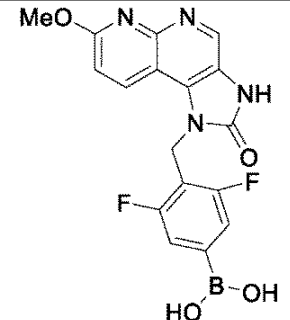
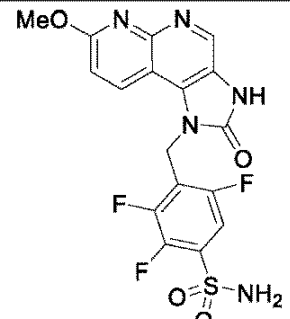
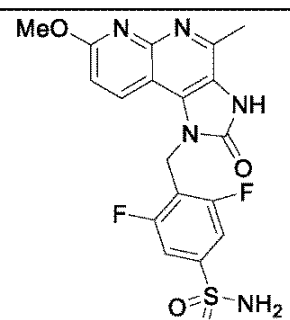
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

110		3, 5-ジフルオロ-N-ヒドロキシ-4- ((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒ ドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナ フチリジン-1-イル)メチル)ベンズアミ ド
111		(3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イ ミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1 -イル)メチル)フェニル)ボロン酸
112		2, 3, 5-トリフルオロ-4-((7-メトキシ -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イ ミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン- 1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
113		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ- 4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ -1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチ リジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホ ンアミド

10

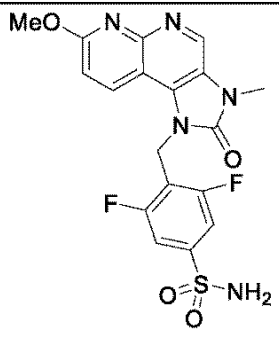
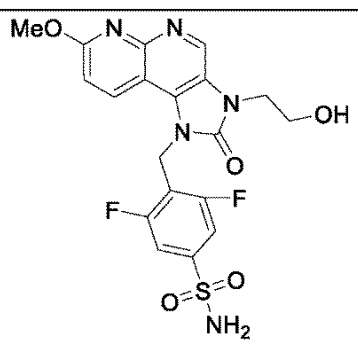
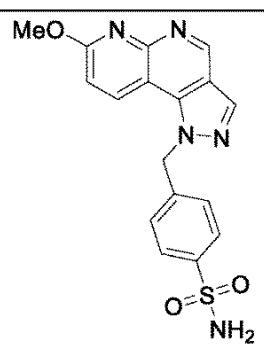
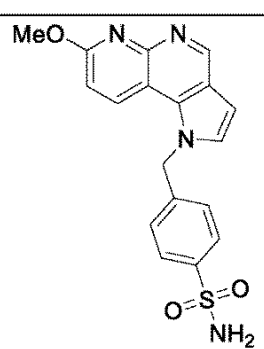
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

114		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
115		3, 5-ジフルオロ-4-((3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
116		4-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
117		4-((7-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

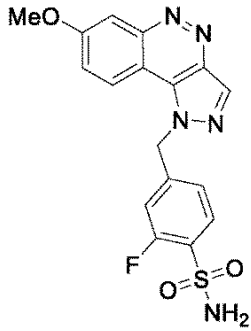
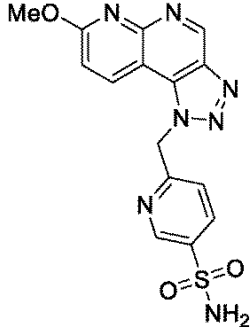
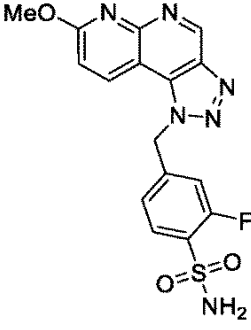
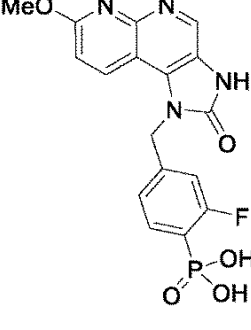
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

118		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H- -ピラゾロ[4, 3-c]シンノリン-1-イ ル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
119		6-((7-メトキシ-1H-[1, 2, 3]トリ アゾロ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1 -イル)メチル)ピリジン-3-スルホンア ミド
120		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H- -[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 8] ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼン スルホンアミド
121		(2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2- オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イ ル)メチル)フェニル)ホスホン酸

10

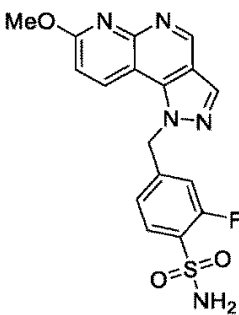
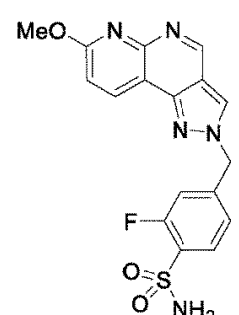
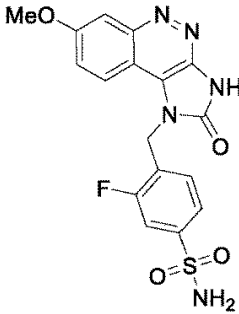
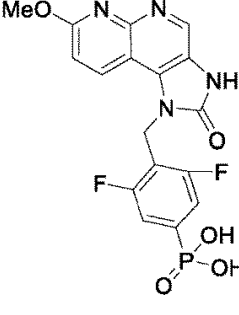
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

122a		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H- ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン -1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミ ド
122b		2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2H- ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン -2-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミ ド
123		3-フルオロ-4-((7-メトキシ-2- オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c]シンノリン-1-イル)メチル) ベンゼンスルホンアミド
124		(3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イ ミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1 -イル)メチル)フェニル)ホスホン酸

10

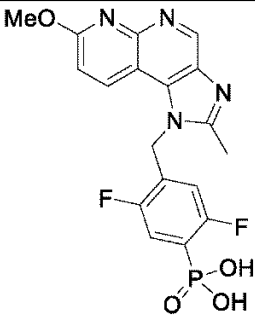
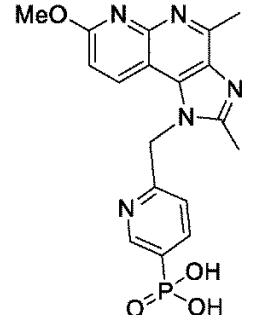
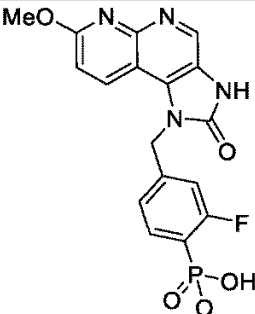
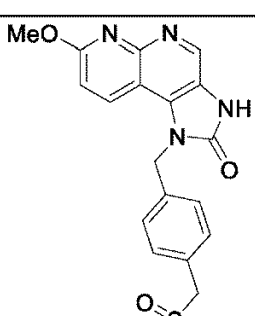
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

125		(2, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ホスホン酸
126		(6-((7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ホスホン酸
127		メチル 水素 (2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ホスホン酸水素メチル
128		(4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)-メタンスルホンアミド

10

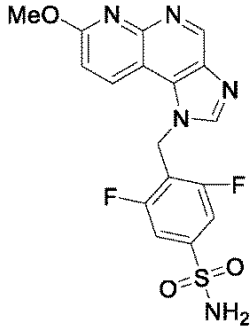
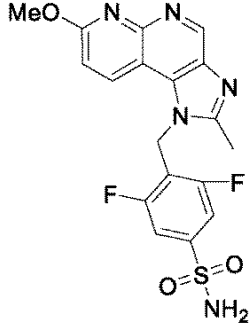
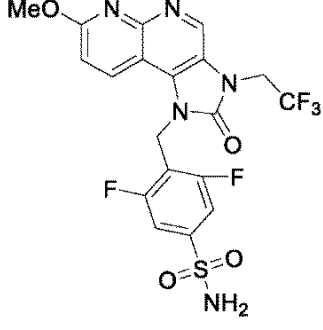
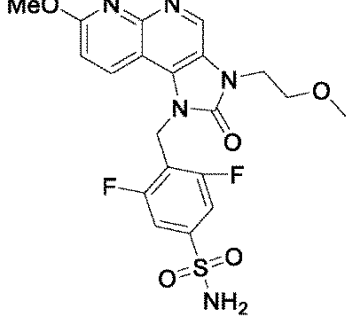
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

129		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
130		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
131		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
132		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

10

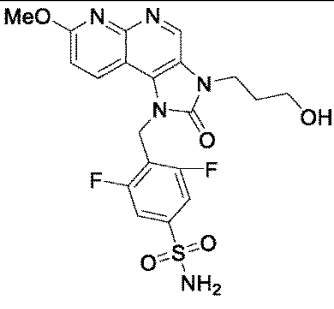
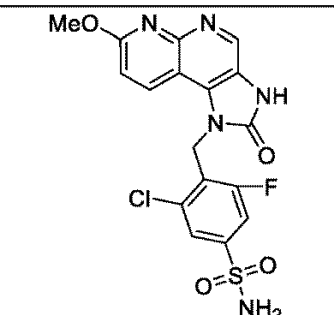
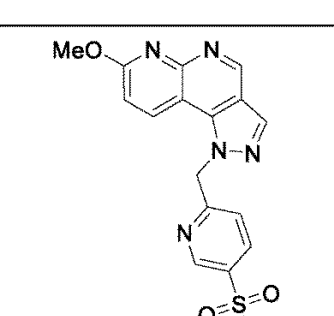
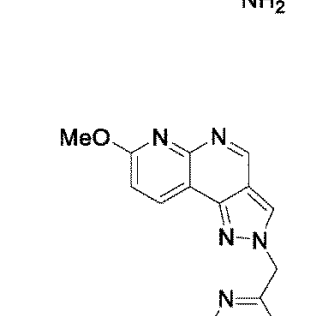
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

133		3, 5-ジフルオロ-4-((3-(3-ヒドロキシプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
134		3-クロロ-5-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
135a		6-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
135b		6-((7-メトキシ-2H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-2-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

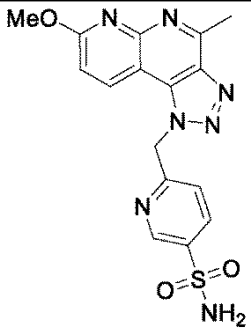
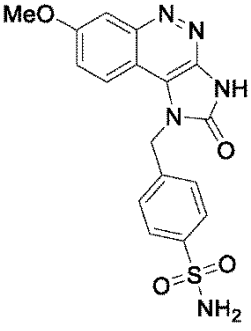
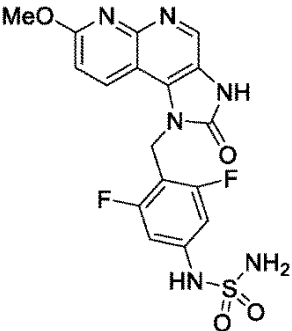
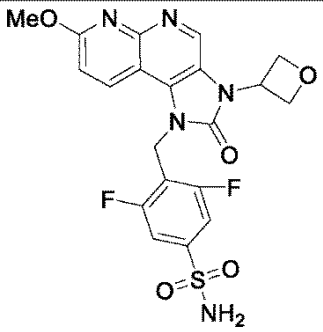
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

136		6-((7-メトキシ-4-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド
137		4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]シンノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
138		3, 5-ジフルオロ-4-(7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルファミド
139		3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-3-(オキセタン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

【0058】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物または式(I)～(VI)の化合物は、次のアナログまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物ではない：

10

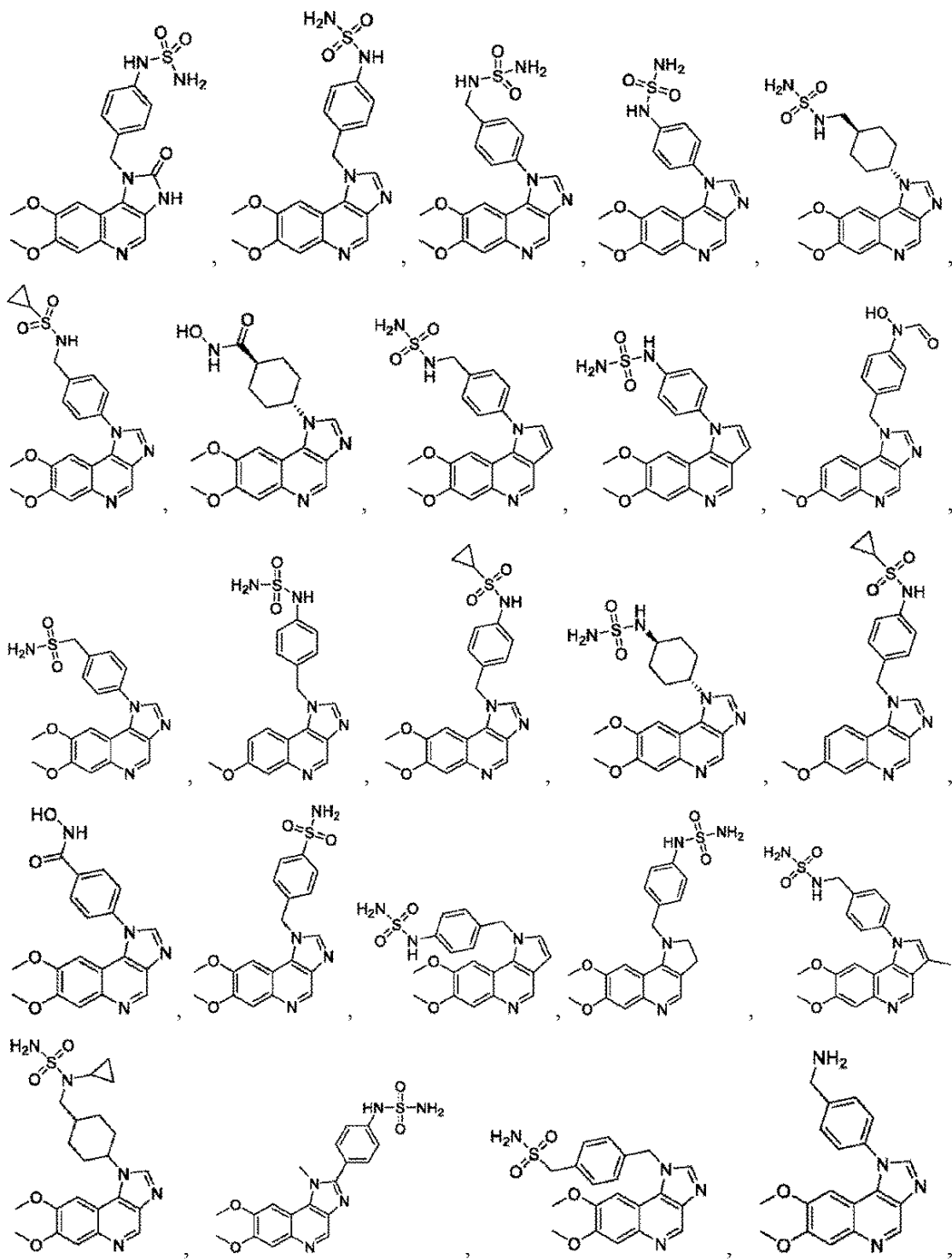
20

30

40

50

【化 1 3】



10

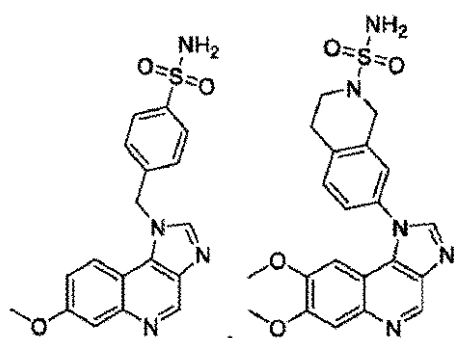
20

30

40

50

【化 1 4】

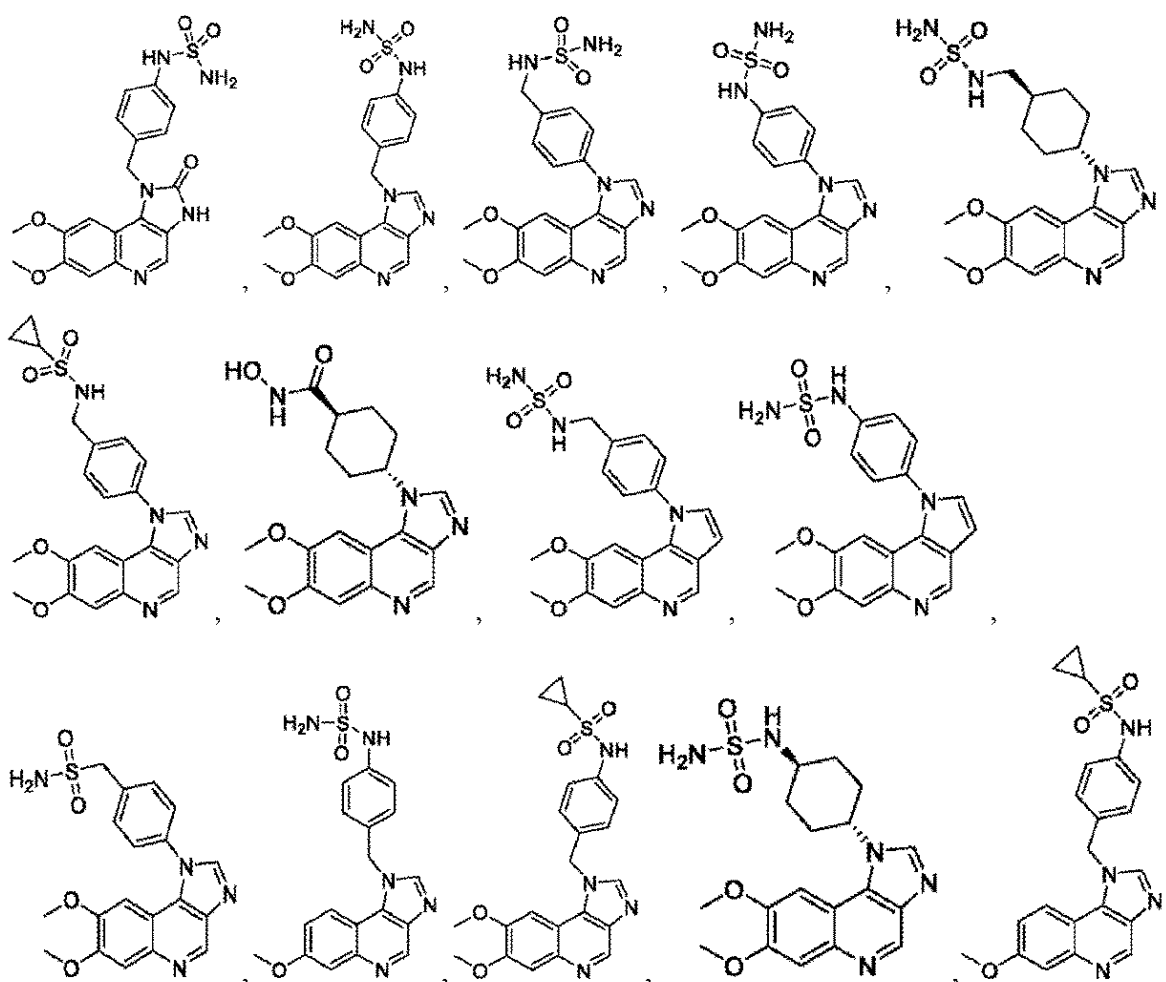


10

【0059】

いくつかの実施態様において、式(A)の化合物または式(I)～(VI)の化合物は、次のアナログまたはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは溶媒和物ではない：

【化 1 5】



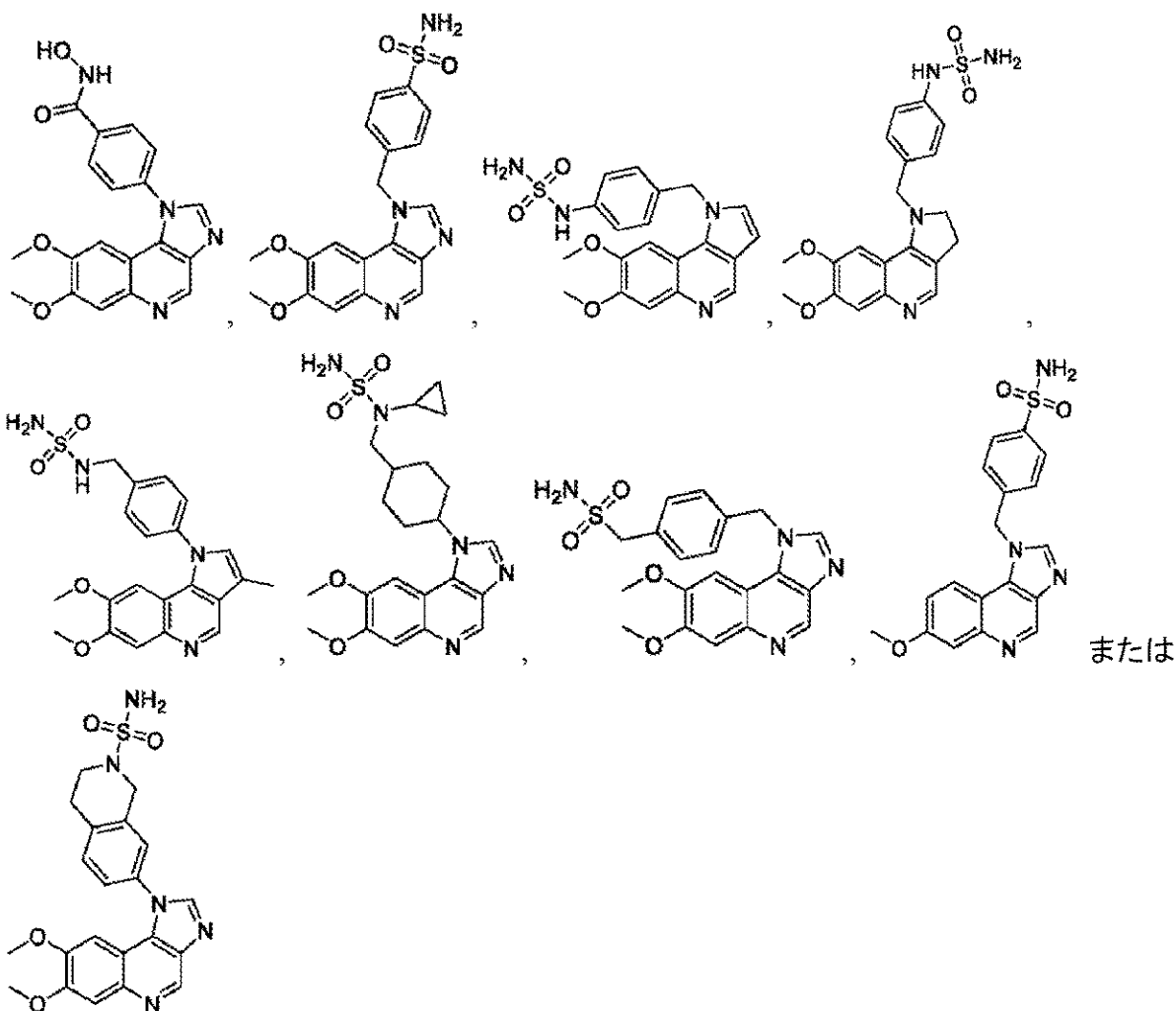
20

30

40

50

【化 16】



【0060】

いくつかの実施態様において、表 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが、ここに提供される。

【0061】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は、それらの薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の方法は、このような薬学的に許容される塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の方法は、このような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することにより疾患を処置する方法を含む。

【0062】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は、酸性または塩基性基を有し、そのため、多くの任意の無機または有機塩基ならびに無機および有機酸と反応し、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施態様において、これらの塩は、本明細書に記載の化合物の最後の単離および精製中にイン・サイチュで、または遊離形態の精製された化合物を適切な酸もしくは塩基と別々に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することにより製造される。

【0063】

薬学的に許容される塩の例は、本明細書に記載の化合物は無機酸、有機酸または無機塩基と反応させることにより製造された塩を含み、このような塩は、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、亜硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物塩、酪酸塩、ブチン-1, 4-二酸、カンファー

酸塩、カンファースルホン酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシノー 1, 6-二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスフェート、ピクリン酸塩、ピバル酸、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩およびキシレンスルホン酸塩を含む。

【0064】

さらに、本明細書に記載の化合物は、限定されないが、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸など；および有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、 α -トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2, 2, 2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、およびムコン酸を含む薬学的に許容される無機酸または有機酸と化合物の遊離塩基形態を反応させることにより形成される薬学的に許容される塩として製造され得る。

【0065】

いくつかの実施態様において、遊離酸基を含む本明細書に記載の化合物は、適切な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩、アンモニアまたは薬学的に許容される有機一級、二級、三級もしくは四級アミンと反応する。代表的な塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリまたはアルカリ土類塩ならびにアルミニウム塩などを含む。塩基の例示的な例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ などを含む。

【0066】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。本明細書に記載の化合物はまた、それらが含有する任意の塩基性含窒素基の四級化を含むことが理解されるべきである。いくつかの実施態様において、水もしくは油可溶性または分散性生成物は、このような四級化により得られる。

【0067】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は幾何異性体として存在する。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は1以上の二重結合を有する。ここに示される化合物は、全ての*cis*、*trans*、*syn*、*anti*、*entgegen*(*E*)および*zusammen*(*Z*)異性体ならびにその対応する混合物を含む。いくつかの状況において、本明細書に記載の化合物は1以上のキラル中心を有し、各中心は*R*配置または*S*配置で存在する。本明細書に記載の化合物は、全てのジアステレオマー、エナン

10

20

30

40

50

チオマーおよびエピマー形態ならびにその対応する混合物を含む。ここに提供される化合物および方法の実施態様に加えて、単一の分取工程、組合せまたは相互変換から生じるエナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の適用に有用である。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は、光学活性な分割剤と化合物のラセミ混合物を反応させ、一对のジアステレオ異性化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それらの個々の立体異性体として製造される。いくつかの実施態様において、分離可能な複合体が好ましい。いくつかの実施態様において、ジアステレオマーは異なる物理的性質(例えば、融点、沸点、溶解性、反応性など)を有し、これらの相違点の利点を用いることにより分離される。いくつかの実施態様において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解度の剤に基づく分離／分割技術により分離される。いくつかの実施態様において、光学的に純粋なエナンチオマーは、その後、分割剤とともに回収される。

10

【0068】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は溶媒和物として存在する。本発明は、このような溶媒和物を投与することによる、疾患を処置する方法をさらに提供する。本発明は、このような溶媒和物を医薬組成物として投与することによる、疾患を処置する方法をさらに提供する。

【0069】

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含み、いくつかの実施態様において、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化の工程中に形成される。溶媒が水であるとき、水和物が形成されるか、または溶媒がアルコールであるとき、アルコール和物が形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、便利に、本明細書に記載の工程中に製造され得るか、または形成され得る。一例として、本明細書に記載の化合物の水和物は、便利に、限定されないが、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールを含む有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物からの再結晶により製造され得る。さらに、ここに提供される化合物は非溶媒和ならびに溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、ここに提供される化合物および方法の目的のために、非溶媒和形態と等価であると考えられる。

20

【0070】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグもまた、提供される。いくつかの実施態様において、プロドラッグは、対象に投与されたとき、例えば、プロドラッグの代謝処理により式(A)または式(I)～(VI)の化合物に変換され得る。

30

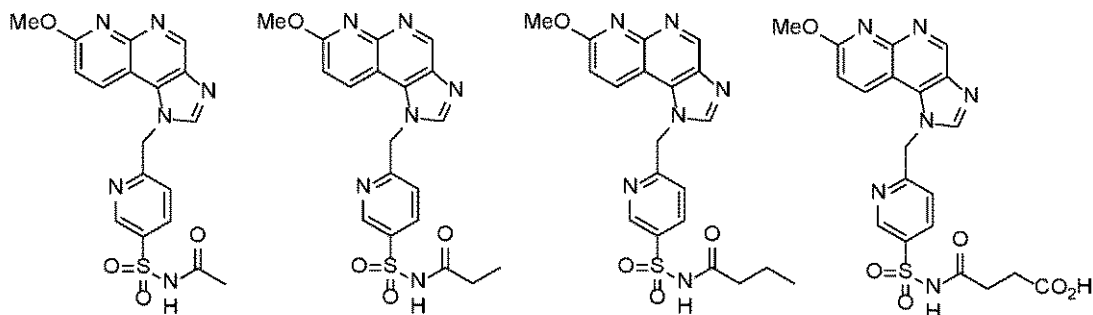
【0071】

次のプロドラッグは、説明の目的のために化合物40を用いた例である。いくつかの実施態様において、類似のアナログは、スルホンアミドを変換部(handle)として用いて製造され得る。

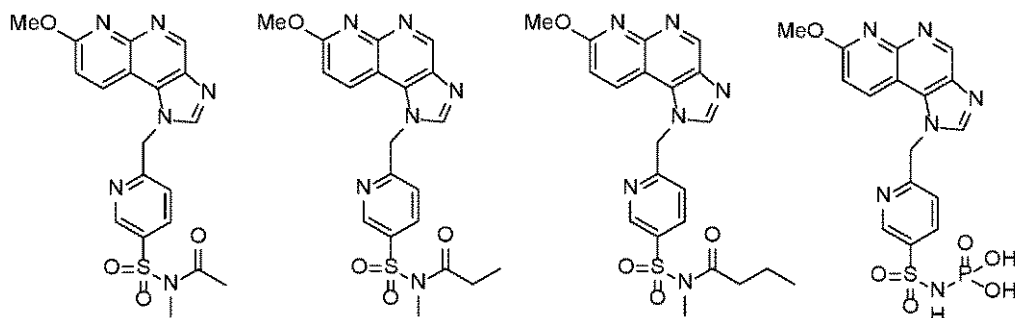
40

50

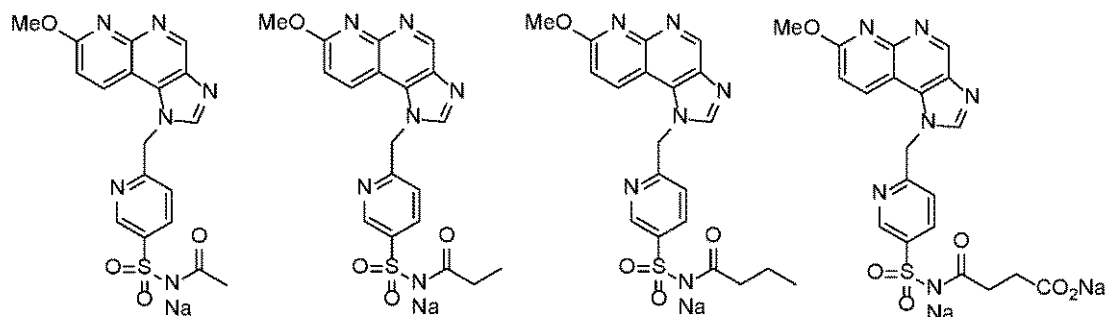
【化 17】



10



20



30

【0072】

医薬組成物および製剤

本明細書に記載のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグの医薬組成物は、本発明により包含される。したがって、本発明は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を含む。ある態様において、薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸と形成される塩である。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば、経口投与、非経腸投与および局所投与などのために製剤化され得る。いくつかの実施態様において、医薬組成物は経口、頬側、非経腸、経鼻、局所または直腸投与に適切な形態をとり得るか、または吸入による投与に適切な形態をとり得る。

40

【0073】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、ある態様において、精製された形態であり得て、精製された形態の化合物を含む組成物が、ここに記載される。本明細書に記載の化合物またはその塩を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物を含む組成物が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。

【0074】

ある一例において、本明細書中の化合物は、個体への投与のために製造された合成化合

50

物である。別の一例において、実質的に純粋な形態の化合物を含む組成物が提供される。別の一例において、本発明は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。別の一例において、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物および化合物を投与する方法は、本明細書に記載のいずれかの化合物またはその形態に適切なものである。

【0075】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、経口、粘膜(例えば、経鼻、舌下、膣、頬側または直腸)、非経腸(例えば、筋肉内、皮下または静脈内)、局所または経皮送達を含む利用可能ないずれかの送達経路のために製剤化され得る。化合物またはその塩は、限定されないが、錠剤、糖衣剤、カプセル(例えば、硬ゼラチンカプセル剤または軟ゼラチンカプセル剤)、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、ガム剤、分散剤、坐薬、軟膏、パップ剤(湿布剤)、ペースト剤、粉末剤、包帯剤、クリーム、溶液剤、パッチ剤、エアロゾル(例えば、経鼻スプレーまたは吸入器)、ゲル剤、懸濁剤(例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油型エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョン)、溶液剤およびエリキシル剤を含む送達形態を提供するための適切な担体とともに製剤化され得る。

【0076】

一つまたはいくつかの本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、1以上の化合物またはその塩を活性成分として、薬学的に許容される担体、例えば上記の担体と組み合わせることにより、製剤、例えば医薬製剤の製造に使用され得る。系の治療形態(例えば、経皮パッチと経口錠剤)に応じて、担体は多様な形態であり得る。さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、調節剤および浸透圧の調節のための塩、緩衝剤、コーティング剤または抗酸化剤を含む。化合物を含む製剤はまた、有用な治療特性を有する他の物質を含む。医薬製剤は、既知の製剤方法により製造され得る。適切な製剤は、例えば、参照により包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)において見ることができる。

【0077】

経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造のための当分野で既知のいずれかの方法に従って製造され、錠剤、丸剤、散剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤およびカプセル剤の形態で製造され得る。経口組成物は、錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に許容される賦形剤と活性成分の混合物を含み得る。錠剤はコーティングされないか、または消化管における崩壊および吸収を遅延させ、それにより、より長期間にわたって持続的作用を提供するためにコーティングされる。経口使用のための製剤は、活性成分不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤として、または水または油媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤として存在し得る。

【0078】

特定の注射用組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐剤は、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から有利に製造される。

【0079】

経皮適用のための適切な組成物は、適切な担体とともに有効量の本発明の化合物を含む。経皮送達に適切な担体は、宿主の皮膚を介した通過を補助するための、吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を場合により担体とともに含む貯蔵部、場合により、延長された期間にわたって、制御され予め決定された速度で宿主の皮膚の化合物を送達するための速度制御障壁、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含むバンデージの形態である。

【0080】

局所適用、例えば、皮膚および眼への適用に適切な組成物は、例えば、エアロゾルなど

10

20

30

40

50

による送達のための水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたはスプレー製剤を含む。このような局所送達系は、経皮適用、例えば、皮膚癌の処置、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防使用に特に適切である。

【0081】

本明細書で使用されるとおり、局所適用はまた、吸入または鼻腔内適用に関するものであり得る。それらは便利に、適切な噴射剤を使用してまたは使用せずに、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末(単独で、または混合物、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンド、または例えば、リン脂質との混合成分粒子として)の形態で、加圧された容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー剤の形態で送達され得る。

【0082】

本発明はさらに、活性成分としての本発明の化合物が分解することにより速度を低下させる1以上の物質を含む医薬組成物および投与形態を提供する。本明細書において「安定化剤」と称されるこのような物質は、限定されないが、アスコルビン酸のような抗酸化剤、pH緩衝液または塩緩衝液などを含む

【0083】

方法および治療的使用

本明細書に記載の化合物、それらの薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物および組成物ならびにこれらの化合物を含む組合せに加えて、本発明は、本明細書にさらに記載されるとおり、これらを使用する方法を含む。

【0084】

式(A)もしくは式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、STING経路介在性疾患または障害の処置のために使用され得る。いくつかの実施態様において、式(A)または式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグを用いてENPP1活性を阻害する方法が提供される。いくつかの実施態様において、式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、所望の物理化学的性質、例えば、水溶解度を有する。

【0085】

エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ(ENPP)ファミリーは7個のメンバー、ENPP1~7から成り、これらは膜結合糖タンパク質または活性部位を有する外酵素または体液中の可溶性タンパク質である。ENPP1は、多くの異なる生物学的過程に関与している。動物モデルにおいて、過剰発現したENPP1がインスリン作用の主要な標的である末梢組織におけるインスリン受容体チロシンキナーゼ活性を阻害することが報告された(Abate, N. et.al. Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006, 2, 694-701)。ENPP1はまた、骨芽細胞および軟骨細胞の細胞外膜上に発現し、骨石灰化に対して高い効果を有する(Terkeltaub, R et.al. Purinergic Signalling 2006, 2, 371-377; Vaingankar, S. M. et, al. Cell Physiol. 2004, 286, C1177-C1187)。

【0086】

近年、ENPP1は癌免疫療法および自己免疫性疾患において重要な役割を果たすことが示された。ENPP1は2'3'-環状グアノシンモノホスフェート-アデノシンモノホスフェート(2'3'-cGAMP)を加水分解し、5'-AMPおよび5'-GMPに分解する。cGAMPはインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)経路を活性化し、免疫応答を引き起こすI型インターフェロン(IFN)および他のサイトカインの産生をもたらす(Manas Sharma, et al. Int J cell Sci & Mol Biol., 2018, 5, 555655)。したがって、cGAMPの加水分解を妨げ、sting活性を誘発するENPP1阻害剤は、免疫応答を増加させるために使用できる可能性がある。多様な癌に対する有望な免疫治療剤である抗PD-1またはPD-L1のようなチェックポイント阻害剤と同様に、これらの阻害剤によるSTING経路の活性化は、癌免疫療法における腫瘍制御に、さらに重要となっている。

【0087】

さらに、Lau WMおよびKominsky SL [2013, PLoS ONE 8(7)]は、「Enpp1は、非転移かつ正常な乳房上皮細胞株と比較して、動物モデルで骨転移を生じることが知られているヒト乳癌細胞株で増加した」ことを発見した。彼らはさらに、ENPP1のレベルが臨床検体において正常な乳腺上皮と比較して、ヒト原発性乳房腫瘍において有意に上昇し、乳-骨転移において最高レベルで観測されたことを示した。

【0088】

ある態様において、本発明は、安全かつ有効な用量の式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、不適切なENPP1活性により媒介される障害を処置する方法を提供する。

【0089】

いくつかの実施態様において、ENPP1介在性疾患または障害は、骨格および軟組織ミネラル化に関連する疾患、T2D、心血管疾患、癌、自己免疫性疾患および骨関節症から成る群から選択される。

【0090】

いくつかの実施態様において、ENPP1介在性疾患または障害は、喘息、I型糖尿病、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および狼瘡のような自己免疫性疾患である。

【0091】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は、不適切なENPP1活性により媒介される癌を処置するために使用され得る。特定の実施態様において、疾患は血液悪性腫瘍である。いくつかの実施態様において、疾患は固形腫瘍である。いくつかの実施態様において、効能は、異常なENPP1発現を有する固形腫瘍、例えば、星状細胞脳腫瘍、および膠芽腫幹様細胞および乳癌の転移を処置することである。

【0092】

酵素活性(または他の生物学的活性)阻害剤としての化合物の効能は、各化合物が所定の程度まで活性を阻害する濃度を決定し、その後結果を比較することにより確立され得る。阻害剤の「IC₅₀」または「IC₉₀」は、生化学アッセイにおける活性の50%または90%を阻害する濃度により決定され得て、これは以下の実施例に記載される技術を含む当分野で既知の従来技術を用いて達成され得る。本明細書で使用される「ENPP1活性の阻害」またはその変化型は、式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグが存在しない場合のENPP1と比較して、式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグの存在に対する直接的または間接的な応答としてのENPP1活性の低下を示す。

【0093】

いくつかの実施態様において、式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、癌または炎症性障害を処置するために、1以上のさらなる治療剤と組み合わせられ得る。1以上のさらなる治療剤は、小分子または生物学的性質のいずれかとしての、化学治療剤、放射線療法、標的療法、免疫治療剤または任意の現在の最良の治療法であり得る。

【0094】

化学治療剤は、その作用機構により、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤および細胞毒性物質に分類される。式(A)または式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、血液または固形腫瘍を処置するための特定の化学治療剤の効能を向上または改善するために、化学治療剤と組み合わせ使用され得る。

【0095】

式(A)もしくは式(I)~(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグと組み合わせ使用されるのに適切であり得る免疫治療剤

10

20

30

40

50

は、限定されないが、患者を処置するのに適切な治療抗体、小分子およびワクチン；例えば、IDO1およびTDO2阻害剤、A2A受容体阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、トル様受容体アゴニスト、ケモカイン制御因子(CCRおよびCXCRファミリーを含む)、STINGアゴニスト、チェックポイント阻害抗体、例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4、OX40-OX40リガンド、LAG3、TIM3またはその任意の組合せを制御する抗体を含む。

【0096】

放射線療法は、悪性細胞を制御するまたは死滅させるための癌処置の一部であり、細胞増殖を制御する能力のため、癌腫瘍に一般に適用される。式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、血液または固形腫瘍を処置するための放射線療法の有効性を改善するために放射線療法と組み合わせられ得るか、または外科手術、化学療法、免疫療法および前記4つの組合せと組み合わせられ得る。

【0097】

併用療法において組み合わせて使用するのに適切であり得る標的療法は、限定されないが、PI3K、CDK1、CDK2、CDK4/6、CDK7およびCDK9のようなサイクリン依存性キナーゼ(CDK)、JAK1、JAK2および/またはJAK3のようなヤヌスキナーゼ(JAK)、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)、MEK1およびMEK2のようなマイトジェン活性タンパク質キナーゼ(MEK)、BRD4のようなプロモドメイン含有タンパク質阻害剤(BRD)、IDH1のようなイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)またはそれらのいずれかの組合せに対する阻害剤を含む。

【0098】

いくつかの実施態様において、式(A)または式(I)~(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、少なくとも1つの化学療法処置に対して実質的に難治性であるか、または化学療法を用いた処置の後に再発した患者を処置するための1以上のさらなる治療剤と組み合わせて使用され得る。

【0099】

医薬組成物または組合せ剤の用量は、体重、年齢および個体の状態、処置される障害もしくは疾患またはその重篤度に依存する。有効用量は障害または疾患の進行を予防、処置または阻害するために、医師または臨床医により決定される。いくつかの実施態様において、安全かつ有効な用量は、患者の状態を処置するのに十分であるが、深刻な副作用を避けるのに十分低い量である。安全かつ有効な用量は、選択される特定の化合物(例えば、化合物の効能、有効性および半減期を考慮する)；選択される投与経路；処置される障害；処置される障害の重篤度；処置される患者の年齢、身長、体重および体調；処置される患者の病歴；処置期間；併用療法の性質；所望の治療効果；および同様の因子に伴って変化し得る。

【0100】

本発明の方法の実施において、治療有効量のいずれか一つの本発明の化合物もしくは任意の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグの組合せは、通常のおよび許容される当分野で既知の方法のいずれかにより、単独でまたは組み合わせて投与される。したがって、化合物または組成物は経口(例えば、経側口腔)、舌下、非経腸的(例えば、筋肉内、静脈内または皮下)、直腸(例えば、坐剤または洗液により)、経皮(例えば、皮膚エレクトロポレーション)または吸入(例えば、エアロゾル)により投与され、錠剤および懸濁液を含む固体、液体または気体投与の形態で投与される。投与は、単回単位投与形態で継続的に、または単回用量治療で、適宜実施され得る。治療組成物はまた、パモ酸のような親油性塩とともにオイルエマルジョン剤もしくは分散剤の形態であり得るか、または皮下もしくは筋肉内投与のための生分解性持続放出組成物の形態であり得る。

【0101】

医薬組成物は、単回または複数回用量で投与され得る。式(A)または式(I)～(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグは、治療的処置の目的に基づいて活性成分の所望の放出スケジュールを提供する様に製剤化され得る。

【0102】

医薬組成物は、好ましくは、錠剤、丸剤、粉末剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤およびカプセル剤の形態で特定量の活性成分を含む投与単位の形態で製造される。例えば、これらは約0.1～1000mg、好ましくは約0.1～500mgの量の活性成分を含み得る。ヒトまたは他の哺乳動物に対する適切な一日用量は、患者の状態および他の因子により大きく変化し得るが、再度、慣例の方法を用いて決定され得る。一日用量は、一日あたり1～4用量で投与され得る。治療的目的のために、本発明の活性化合物は、通常、眼、耳または鼻への投与に適切な、示された滴下投与経路に適切な1以上のアジュバントと組み合わせられる。本発明の化合物の活性成分の適切な局所用量は、0.1mg～150mgであり、1日1～4回、好ましくは1回または2回投与される。局所投与について、活性成分は、0.001%～10%w/w、例えば、製剤の1重量%～2重量%であり得て、好ましくは製剤の5重量%w/w以下、より好ましくは製剤の0.1重量%～1重量%であり得る。

【0103】

本発明の化合物または組成物は、所望の時間または期間、例えば、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約6か月または少なくとも約12か月またはそれ以上の間、有効な投与レジメンに従って個体に投与され得る。ある一例において、化合物は毎日または断続的スケジュールで投与される。化合物は、期間中、継続的に(例えば、少なくとも週1回)個体に投与され得る。投与頻度は週1回より少ない、例えば、約週1回投与であり得る。投与頻度は週1回より多い、例えば、週2回または週3回であり得る。投与頻度はまた、断続的であり、「休業日」を含む(例えば、任意の14日間に1日1回投与を7日間、その後投与なしを7日間、例えば、約2か月、約4か月、約6か月またはそれ以上繰り返す)。任意の投与頻度は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、本明細書に記載のいずれかの投与量とともに利用し得る。

【0104】

特定の実施態様において、方法は、0.1～500mgの初期一日用量の式(A)または式(I)～(VI)の化合物を対象に投与すること、および臨床的效果を達成するまで漸増により用量を増加することを含む。約5、10、25、50または100mgの増加が、用量を増加させるために使用され得る。投与量は、毎日、隔日、週2回または週3回増量され得る。

【0105】

製造およびキットの説明

本発明はさらに、本明細書に記載の本発明の化合物またはその塩、組成物および単位投与量を適切な包装で含む、製造品を含む。特定の実施態様において、製造品は、本明細書に記載のいずれかの方法における使用のためのものである。適切な包装は、当分野で既知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、広口瓶、軟包装などを含む。製造品はさらに、滅菌され、および／または密封される。

【0106】

本明細書はさらに、1以上の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の化合物を含む組成物を含む、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。キットは、本明細書に記載のいずれかの化合物を利用し得る。ある一例において、キットは、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグを利用する。キットは、本明細書に記載の使用のいずれか1以上のために使用され得て、したがって、本明細書に記載の疾患の処置のための指示書を含み得る。

【0107】

キットは一般に、適切な包装を含む。キットは、本明細書に記載のいずれかの化合物を含む1以上の容器を含み得る。各成分(2以上の成分が存在するならば)は、別個の容器で

包装され得るか、または交差反応性および貯蔵期間が許容する場合、いくつかの成分は一つの容器で組み合わせられ得る。

【0108】

キットは単位投与形態、バルク包装(例えば、複数用量包装)または下位単位用量であり得る。例えば、延長された期間、例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3か月、4か月、5か月、7か月、8か月、9か月またはそれ以上のいずれかの間、個体の効率的な処置を提供するための、本明細書に記載の疾患(例えば、高血圧)に有用な本明細書に記載のおよび／または第二の薬学的に活性な化合物の十分な投与量を含むキットが提供され得る。キットはまた、複数単位用量の化合物および使用のための指示書を含み得て、薬局(例えば、院内薬局および調剤薬局)における保存および使用のために十分な量で包装され得る。

10

【0109】

キットは場合により、本発明の方法の1以上の成分の使用に関連する一連の指示、一般に、書面による指示を含んでよいが、指示を含む電子保存媒体(例えば、磁気ディスクまたは光学ディスク)もまた許容される。キットに含まれる指示は、一般に、成分およびそれらの個体への投与についての情報を含む。

【0110】

本発明は、以下の実施例の参照によりさらに理解することができるが、これらは説明の方法により提供されるものであり、限定することを意味するものではない。

【実施例】

20

【0111】

合成実施例

下記で使用される試薬および溶媒は、商業的な供給元から得ることができる。¹H-NMRスペクトルBruker 400および600MHz NMRスペクトロメーターで記録した。顕著なピークを、多重度(s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；br s、幅広の一重項)、ヘルツ(Hz)でのカップリング定数およびプロトン数の順に一覧にした。質量分析の結果を質量と電荷の比、各イオンの相対的存在量(括弧内に)として報告する。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量分析を、Agilent 1100 LC/MSDエレクトロスプレー質量スペクトロメーターで実施した。

【0112】

30

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とは、そこで併せて記載される反応条件下で不活性な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、酢酸エチル(EAまたはEtOAc)、ジクロロメタン(DCM)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む)をいう。特に明示されない限り、本発明の反応で使用される溶媒は不活性有機溶媒であり、反応は不活性ガス、好ましくは窒素およびアルゴン下で実施される。

【0113】

式(I)～式(VI)は、本明細書に記載の方法およびそれらの通常の修飾を用いて製造され得て、これは本明細書で与えられた開示および方法が当分野で既知であることが明らかである。従来のおよび既知の合成法は、本明細書に示される内容に加えて使用され得る。本明細書に記載の化合物の代表的な合成は、以下の実施例に記載のとおりにして達成され得る。利用可能であれば、試薬は商業的に、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学販売会社から購入され得る。

40

【0114】

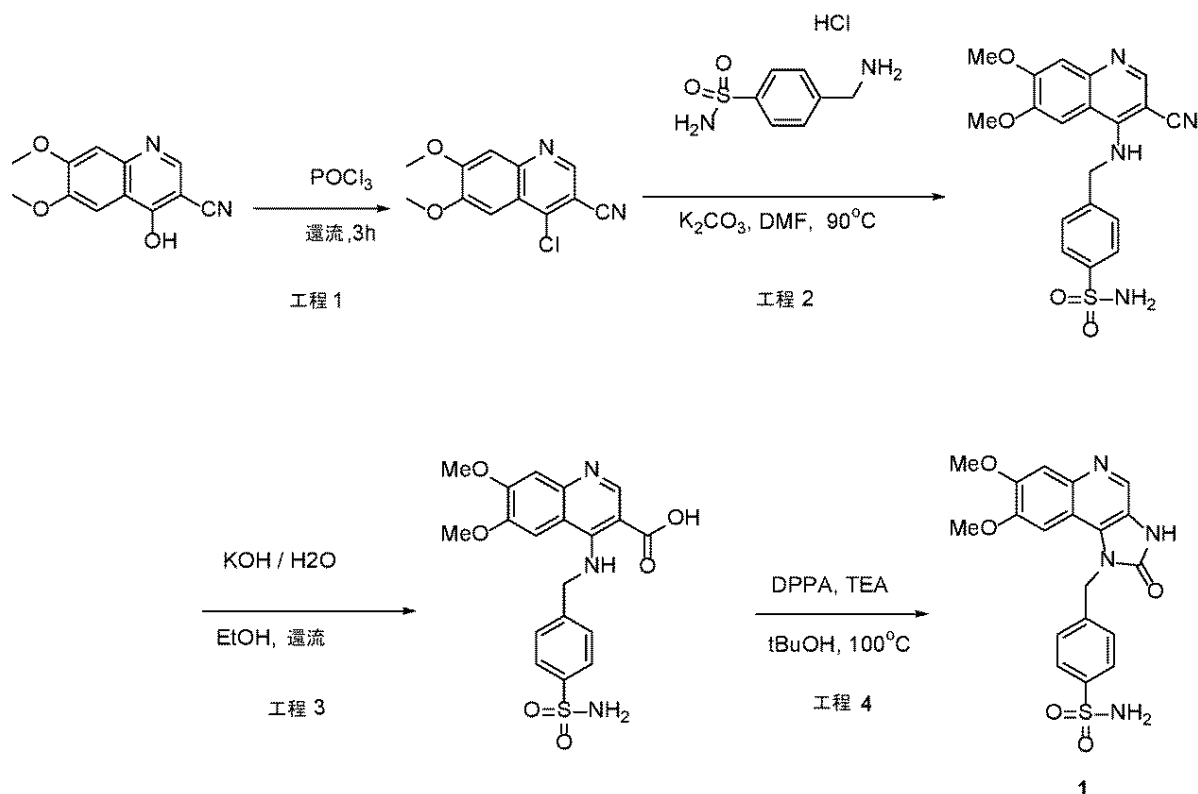
一般的方法：

実施例1

4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(1)

50

【化 18】



10

20

工程 1：4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリルの合成

攪拌中の4-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル(550 mg、2.39 mmol)および10 mLのPOCl₃の混合物を還流温度で3時間加熱した。揮発性物質を減圧下、約70℃で除去した。残渣を塩化メチレンおよびH₂Oと0℃で攪拌し、pHが8～9になるまで固体K₂CO₃を注意深く添加した。25℃で30分間攪拌した後、有機層を分離し、H₂Oで洗浄し、乾燥させ、セライトでろ過し、濃縮し、粗生成物を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE中0～30% EA)により精製し、生成物の4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル 2を明黄色固体(600 mg、収率95%)として得た。LCMS(ESI)[M+H]⁺=249。

30

【0115】

工程 2：4-((3-シアノ-6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル(550 mg、2.21 mmol)、4-(アミノメチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(591 mg、2.65 mmol)および炭酸カリウム(1.528 g、11.06 mmol)のDMF(15 mL)溶液に。反応混合物を70℃で16時間攪拌し、LCMSによりモニタリングした。ろ過した後、有機層を真空中で濃縮し、残渣をDCM/MeOH(10:1)からの再結晶により精製し、生成物の4-((3-シアノ-6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミドを黄色固体(800 mg、収率72.6%)として得た。LCMS(ESI)[M+H]⁺=399。

40

【0116】

工程 3：6,7-ジメトキシ-4-((4-スルファモイルフェニル)メチル)アミノ)キノリン-3-カルボン酸の合成

4-((3-シアノ-6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(500 mg、1.255 mmol)のEtOH(5 mL)にKOH(1734 mg、12.55 mmol、5 mLの水に溶解)を添加した。反応混合物を還流温度で16時間

50

加熱した。溶液を真空中で濃縮し、粗生成物を分取HPLCにより精製し、生成物の6,7-ジメトキシ-4-(((4-スルファモイルフェニル)メチル)アミノ)キノリン-3-カルボン酸を白色固体(90mg、収率16%)として得た。LCMS(ESI) $[M+H]^+ = 418$ 。

【0117】

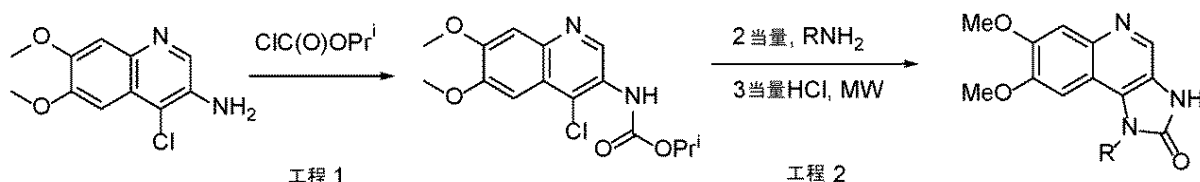
工程4: 4-((7,8-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

6,7-ジメトキシ-4-(((4-スルファモイルフェニル)メチル)アミノ)キノリン-3-カルボン酸(20mg、0.048mmol)のt-BuOH(2ml)溶液にトリエチルアミン(5.8mg、0.057mmol)およびDPPA(15.8mg、0.057mmol)を添加した。窒素下で、反応混合物を100℃で16時間撹拌した。溶液を濃縮乾固させ、分取HPLCにより精製し、生成物の4-((7,8-ジメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(1)を白色固体(5mg、収率21%)として得た。LCMS(ESI) $[M+H]^+ = 415$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO) δ 11.58(br, 1H)、8.51(s, 1H)、8.17(s, 1H)、7.79(d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H)、7.45(d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H)、7.31(s, 2H)、6.95(s, 1H)、5.63(s, 2H)、3.84(s, 3H)、3.59(s, 3H)。

【0118】

実施例2

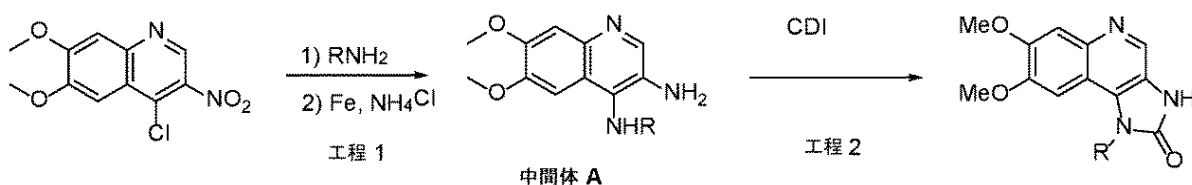
2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イルの製造(一般的方法1)
【化19】



同様の合成法(W, Huang et al, Eur. J. Org. Chem. 2018, 1572-1580)を適用し、既知の出発物質(4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン-3-アミン、文献の方法、Fuchss, Thomas et al, PCT国際出願第2012028233号に従って製造した)から表題のアナログを得た。

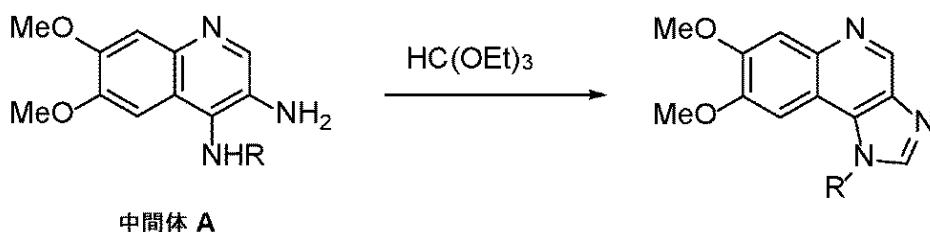
【0119】

2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イルの製造(一般的方法2)
【化20】



1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの製造(一般的方法3)

【化21】



10

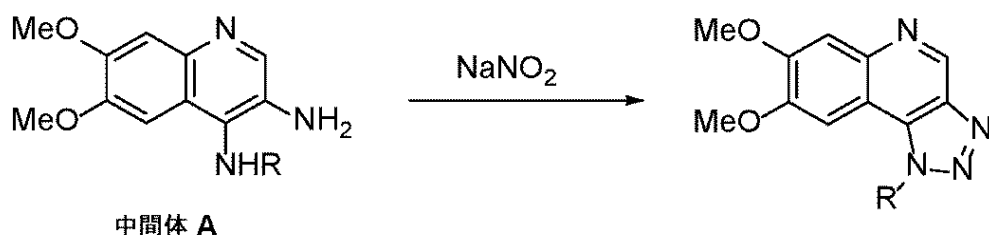
20

30

40

50

1 H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリンの製造(一般的方法 4)
【化 2 2】

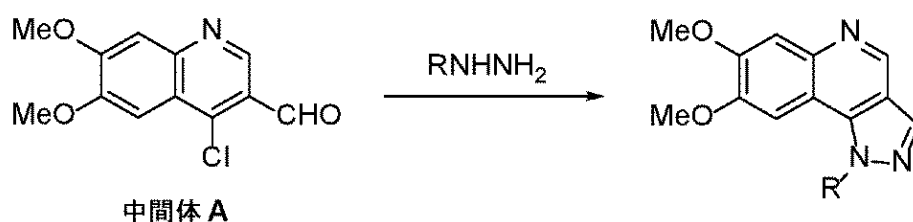


10

同様の合成法(A. Boullilot, 国際公開第 2011/054846 号 A1)を適用し、既知の出発物質(4-クロロ-3-ニトロ-6,7-ジメトキシキノリン、文献の方法、Fuchs, Thomas et al, PCT国際出願第2012028233号に従って製造した)から表題のアナログ(一般的方法 2、3 および 4)を得た。

【0120】

1 H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリンの製造(一般的方法 5)
【化 2 3】

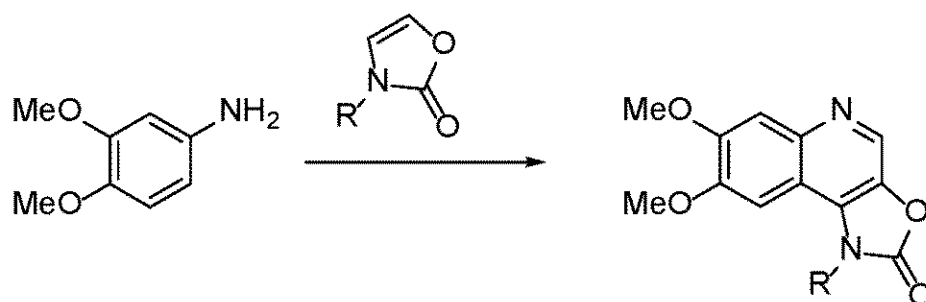


20

同様の合成法(A Gopalsamy et al, Journal of Medicinal Chemistry 2007, 50, 5547-5549)を適用し、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボアルデヒドから表題のアナログを得た。

【0121】

1 H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリンの製造(一般的方法 6)
【化 2 4】



30

同様の合成法(By A. Jeffrey S. et al, PCT国際出願第2014152029号)を適用し、3,4-ジメトキシアニリンから表題のアナログを得た。

【0122】

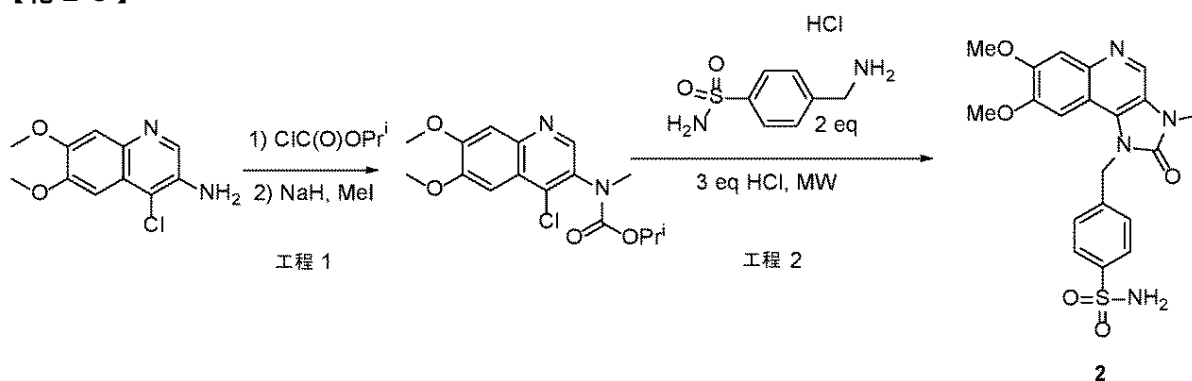
実施例 3

4-((7,8-ジメトキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(2)

40

50

【化 2 5】



10

同様の合成法(W, Huang et al, Eur. J. Org. Chem. 2018, 1572-1580))を適用し、既知の出発物質(4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン-3-アミン、文献の方法、Fuchss, Thomas et al, PCT国際出願第2012028233号に従って製造した)から表題のアナログ2を得た。LCMS(ESI)[M+H]⁺=428; ¹H NMR(400MHz、DMSO)δ LCMS[M+H]⁺=429; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.62(d、J=4.03Hz、6H)、3.86-3.93(m、3H)、5.76(s、2H)、7.04(s、1H)、7.33(s、2H)、7.41(s、1H)、7.50(d、J=8.44Hz、2H)、7.78-7.81(m、2H)、8.95(b r s、1H)。

20

【0123】

実施例4

(R)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(3a)および(S)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(3b)

一般的方法2に従って、既知の化合物(R)-4-(1-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミドおよび(S)-4-(1-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミドから(R)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(3a)および(S)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(3b)を製造する(Canales et al, PCT国際出願第2010002998号)。

30

【0124】

実施例5

4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソオキサゾロ[5, 4-c]キノリン-1(2H)-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(4)

一般的方法6に従って、4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソオキサゾロ[5, 4-c]キノリン-1(2H)-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造する。

【0125】

40

実施例6

6-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(5)

一般的方法2に従って、既知の化合物、6-(アミノメチル)ピリジン-3-スルホンアミドから6-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミドを製造する(J. Bakonyi, et al, 米国特許出願公開第20150291607号)。

【0126】

実施例7

5-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c

50

]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド(6)

一般的方法2に従って、既知の化合物、5-(アミノメチル)ピリジン-2-スルホンアミドから5-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミドを製造する(A. Macleod, et al, PCT国際出願第2009024585号)。

【0127】

実施例8

3-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(7)

一般的方法2に従って、3-(アミノメチル)ベンゼンスルホンアミドから3-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミドを製造する。

【0128】

実施例9

(R)-4-(1-(7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(8)

化合物1と同様の方法で、(R)-4-(1-(7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミドを製造する。LCMS(ESI)[M+H]⁺=399; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 1.98(brd、J=6.97Hz、4H)、3.85(s、3H)、6.28(q、J=7.21Hz、1H)、7.01(brs、1H)、7.33-7.39(m、3H)、7.54(d、J=8.07Hz、2H)、7.78-7.83(m、2H)、8.66(s、1H)、11.62(brs、1H)。

【0129】

実施例10

4-((7, 8-ジメトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(9)

一般的方法3に従って、オルト酢酸トリエチルを用いて、4-((7, 8-ジメトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造する。

【0130】

実施例11

5-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド(10)

一般的方法3に従って、5-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミドを製造した。LCMS(ESI)[M+H]⁺=400; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.70-3.76(m、4H)、3.94(s、3H)、6.31(s、2H)、7.25(s、1H)、7.47(s、2H)、7.61(s、1H)、7.72(dd、J=8.44、2.20Hz、1H)、7.87(d、J=8.07Hz、1H)、8.71(d、J=1.83Hz、1H)、8.84(s、1H)、9.53(brs、1H)。

【0131】

実施例12

(R)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(11a)および(S)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(11b)

一般的方法3に従って、(R)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(11a)および(S)-4-(1-(7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(11b)を製造した。11a: LCMS(ESI) [M+H]⁺=413; ¹

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.15 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H), 3.77–3.84 (m, 4 H), 3.90–3.97 (m, 4 H), 6.73–6.81 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.40 (br d, $J=8.44$ Hz, 3 H), 7.64 (br s, 1 H), 7.79 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 9.16 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H)。11b: LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 413$ 。

【0132】

実施例 13

6-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(12)

一般的方法3に従って、6-((7, 8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(12)を製造した。LCMS $[M+H]^+ = 400$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (s, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.33 (s, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.58 (s, 3 H), 8.21 (dd, $J=8.44, 2.20$ Hz, 1 H), 8.80 (br s, 1 H), 8.84 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H)。

【0133】

実施例 14

4-((7, 8-ジメトキシ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(13)

一般的方法4に従って、化合物13を製造した。LCMS $[M+H]^+ = 400$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.78 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.56 (s, 2 H), 7.33 (d, $J=12.10$ Hz, 3 H), 7.37 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.80 (d, $J=8.44$ Hz, 2 H), 9.43 (s, 1 H), 11.69 (s, 1 H)。

実施例 15

一般的方法4に従って、化合物14a、14b、15および16を製造する。

実施例 16

一般的方法5に従って、化合物17、18、19a、19b、20および21を製造する。

【0134】

実施例 17

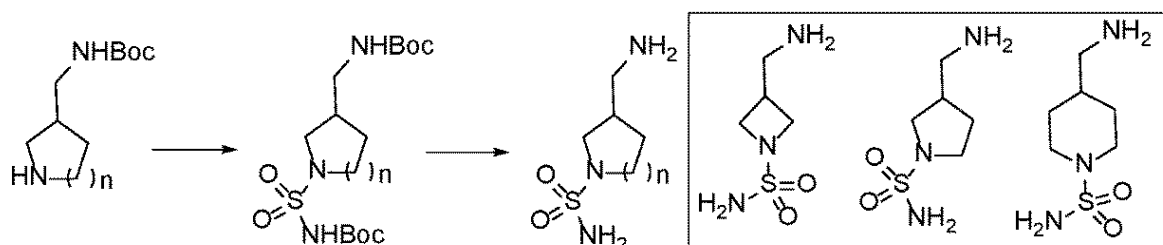
4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(22)

一般的方法2に従って、4-(アミノメチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(S. Yamamoto et al, PCT国際出願第2018030550号に従って製造)から4-((7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(22)を製造する。

【0135】

実施例 18

3-(アミノメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド、3-(アミノメチル)ピロリジン-1-スルホンアミドおよび4-(アミノメチル)ピペリジン-1-スルホンアミドの製造
【化26】



10

20

30

40

50

工程 1. Boc ジアミン(0.8 mmol、1 当量)を DCM(4.4 mL、0.2 M)に溶解し、(tert-ブトキシカルボニル)((4-(ジメチルイミノ)ピリジン-1(4H)-イル)スルホン)アミド(262 mg、1 当量)を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。粗製物をヘキサン/THF(100%/0%~60%/40%)を用いた FCC により精製し、生成物を得た。

【0136】

工程 2. 上記生成物(1 当量)を DCM(5 mL、0.1 M)に溶解し、その後 0℃に冷却した。TFA(5 mL、0.1 M)を混合物に添加し、その後、冷却バスを除去した混合物を室温で 2 時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃で中和し、DCMで抽出した。粗製物をさらに精製することなく、次の工程で使用した。

10

【0137】

実施例 19

4-((7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-スルホンアミド(32)

一般的方法 3 に従って、中間体 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-スルホンアミドから 4-((7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-スルホンアミドを製造した。LCMS(ESI)[M+H]⁺=406; ¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22-1.28(m, 2H)、1.41-1.50(m, 2H)、1.65(brd, J=11.37 Hz, 2H)、2.01-2.10(m, 1H)、2.41-2.48(m, 2H)、3.40-3.52(m, 6H)、3.99(s, 3H)、4.01-4.07(m, 3H)、4.72(brd, J=6.97 Hz, 2H)、6.63-6.69(m, 2H)、7.60(s, 1H)、7.66(s, 1H)、8.53(brs, 1H)。

20

実施例 20

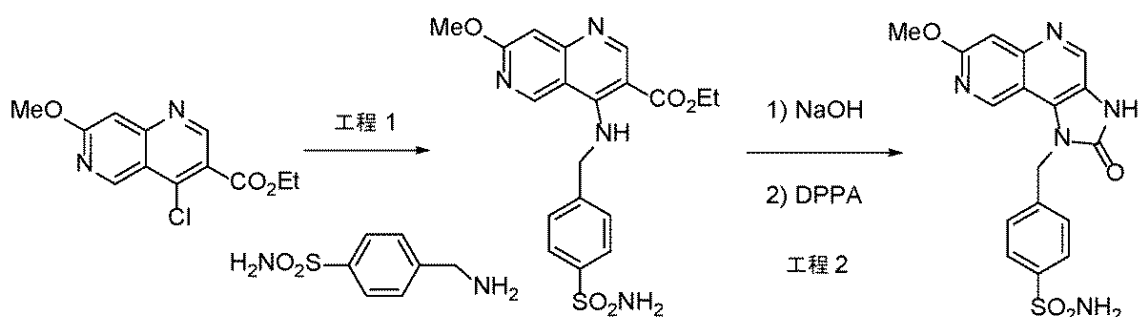
一般的方法 2~6 に従って、上記中間体から化合物 23~31 を製造する。

【0138】

実施例 21

4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,6]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(33)。

【化 27】



30

化合物 1 の製造と同様の方法で、エチル 4-クロロ-7-メトキシ-1,6-ナフチリジン-3-カルボキシレートから 4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,6]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造する。

40

【0139】

実施例 22

4-((8-シアノ-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(34)

化合物 1 の製造と同様の方法で、エチル 4-クロロ-6-シアノ-7-メトキシキノリン-3-カルボキシレートから 4-((8-シアノ-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホン

50

アミドを製造する。

【0140】

実施例 23

4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(35)

一般的方法2に従って、4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミドを製造した。LCMS(ESI)[M+H]⁺=385; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.85(s, 3H)、5.59(s, 2H)、7.10(dd, J=9.35、2.75 Hz、1H)、7.31(s, 2H)、7.37(d, J=2.57 Hz、1H)、7.42(d, J=8.80 Hz、2H)、7.77(d, J=7.91 Hz、2H)、7.82(d, J=9.54 Hz、1H)、8.66(s, 1H)、11.63(s, 1H)。

10

【0141】

実施例 24

4-((8-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(36)

一般的方法3に従って、4-((8-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造した。LCMS(ESI)[M+H]⁺=369; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.71(s, 4H)、6.20(s, 2H)、7.28(d, J=2.57 Hz、1H)、7.32-7.38(m, 5H)、7.79(d, J=7.76 Hz、2H)、8.08(d, J=9.17 Hz、1H)、8.75(s, 1H)、9.33(b r s、1H)。

20

【0142】

実施例 25

3-((7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(37)

一般的方法3に従って、3-((7,8-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造した。LCMS(ESI)[M+H]⁺=399; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 0.83-0.90(m、3H)、0.99-1.09(m、2H)、1.15(d, J=5.87 Hz、3H)、1.18-1.23(m、5H)、1.23-1.36(m、4H)、1.39-1.50(m、2H)、1.79(dd, J=13.94、2.93 Hz、1H)、3.38-3.44(m、19H)、3.44-3.56(m、7H)、3.69-3.74(m、3H)、3.89-3.94(m、3H)、6.20(s、2H)、7.28(s、1H)、7.35(d, J=8.07 Hz、1H)、7.38(s、2H)、7.54-7.59(m、2H)、7.74(s、1H)、7.77(d, J=7.70 Hz、1H)。

30

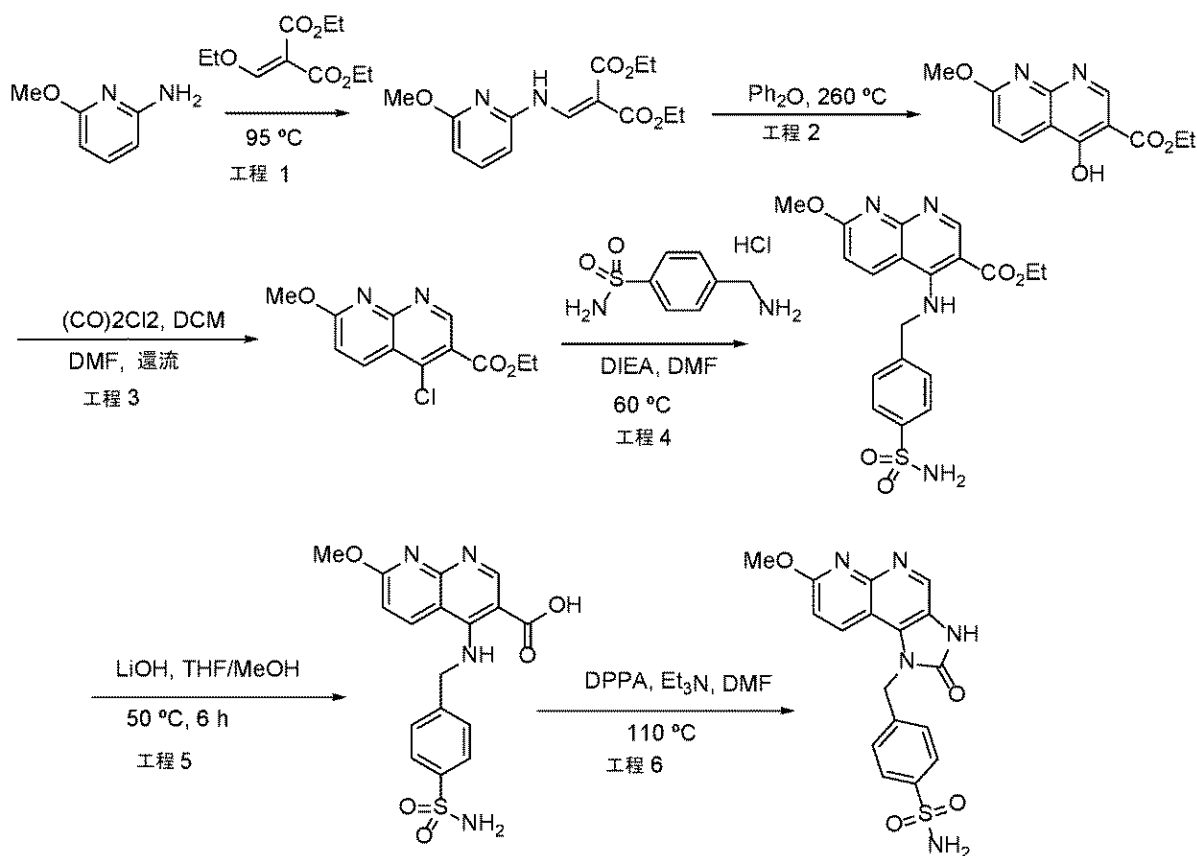
【0143】

実施例 26

4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(38)

40

【化 28】



10

20

工程 1. 6-メトキシピリジン-2-アミン(9.8 g、78.9 mmol、1.1 当量)をエチルオキシメチレン ジエチルマロネート(15.5 g、71.8 mmol、1 当量)に溶解した。混合物を減圧下、95 °Cで1時間加熱した。完了後、混合物を45 °Cに冷却し、ヘキサンを添加した。混合物をドライアイスによりさらに冷却し、沈殿させた。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた(14.8 g、70%)。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

30

【0144】

工程 2. 260 °Cで、ジフェニルエーテル溶液(125 mL、0.4 M)にジエチル 2-((6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)メチレン)マロネート(14.8 g、50.3 mmol)を添加した。添加後、混合物を還流温度でさらに45分間加熱した。完了後、混合物を85 °Cに冷却し、ヘキサンを添加した。室温まで冷却し、固体をろ過し、FCCにより精製し、生成物を得た。

【0145】

工程 3. エチル 4-ヒドロキシー-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(130 mg、0.52 mmol、1 当量)をDCM(2.6 mL、0.2 M)に溶解し、オキシリクロライド(53 μL、0.63 mmol、1.2 当量)およびDMF(1滴)を添加した。混合物を還流温度で5分間加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製物をさらに精製することなく使用した。

40

【0146】

工程 4. エチル 4-クロロ-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(0.26 mmol、1 当量)および4-(アミノメチル)ベンゼンスルホンアミド HCl(75 mg、0.34 mmol、1.3 当量)をDMF(2.6 mL、0.1 M)に溶解し、DIEA(226 μL、1.3 mmol、5 当量)を添加した。混合物を60 °Cで加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、その後、水を添加した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた(21 mg、19%)。

【0147】

50

工程 5. エチル 7-メトキシ-4-((4-スルファモイルベンジル)アミノ)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(21 mg、0.05 mmol、1 当量)を THF/MeOH(1 mL/0.3 mL)に溶解し、その後、0℃に冷却した。水性 LiOH(1 M、0.5 mmol、10 当量)を混合物に添加した。得られた混合物を 50℃に加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。水層を EtOAc で洗浄し、その後、水層を 2 N HCl で pH 4 まで酸性化した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた(14 mg、74%)。

【0148】

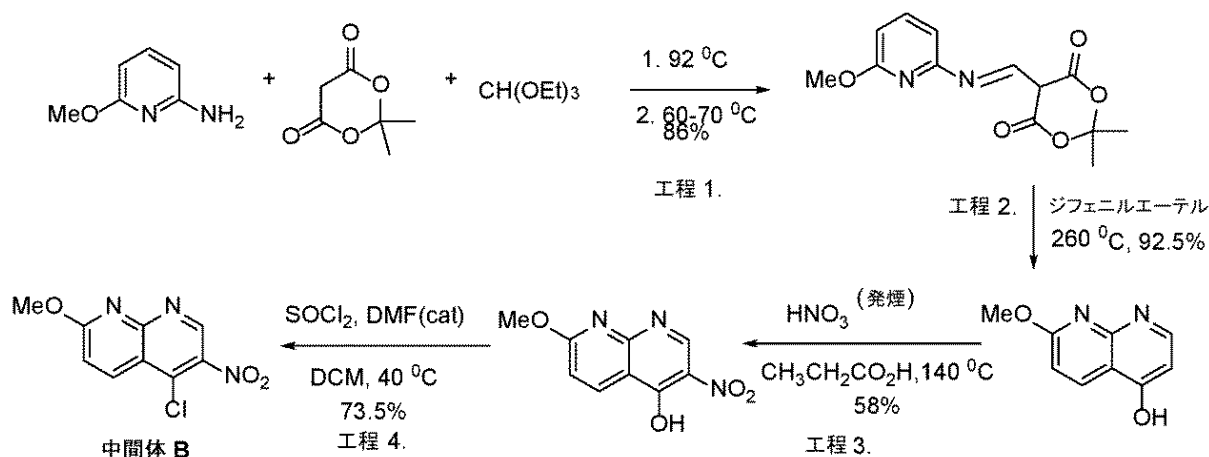
工程 6. 7-メトキシ-4-((4-スルファモイルベンジル)アミノ)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸(14 mg、0.04 mmol、1 当量)を DMF(2 mL)に溶解し、DPPA(9.3 μL、0.043 mmol、1.2 当量)を添加した。得られた混合物を 110℃で加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製物を FCC により精製し、生成物(8.8 mg、44%)を得た。LCMS[M+H]⁺=386; ¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 4.00(s、3H)、5.63(s、2H)、7.00-7.06(m、1H)、7.06-7.11(m、1H)、7.13-7.18(m、1H)、7.25-7.31(m、1H)、7.34(s、2H)、7.43(d、J=8.44 Hz、2H)、7.77(d、J=8.44 Hz、2H)、8.29(brd、J=9.35 Hz、1H)、8.74(s、1H)。

【0149】

実施例 27

5-クロロ-2-メトキシ-6-ニトロ-1, 8-ナフチリジン(中間体 B)：

【化 29】



工程 1. メルドラム酸(13.36 g、92.6 mmol)およびオルトギ酸トリエチル(35.8 g、3.0 当量)の混合物を 92℃で 90 分間加熱した後、70℃で 5 分間かけて、6-メトキシピリジン-2-アミン(10 g、80.6 mmol)を分割して添加した。その後、反応混合物を 20 分間攪拌し、冷却し、ろ過し、5-(((6-メトキシピリジン-2-イル)イミノ)メチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンを灰色固体(19.27 g、75%)として得た。

【0150】

工程 2. 上記固体(19.2 g、69 mmol)を、260℃で加熱したジフェニルエーテル(30 mL)に分割して添加し、その後、得られた混合物を 260℃で 40 分間攪拌し、その後室温まで冷却した。ヘキサン(100 mL)を添加し、固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させた(11.25 g、93%)。

【0151】

工程 3. 上記個体(1.0 g、5.7 mmol)の CH₃CH₂CO₂H(35 mL)溶液を発煙 HNO₃(0.59 mL)を滴下して処理し、その後 2 時間攪拌した。得られた固体をろ過し、洗浄し、乾燥させた(725 mg、58%)。

【0152】

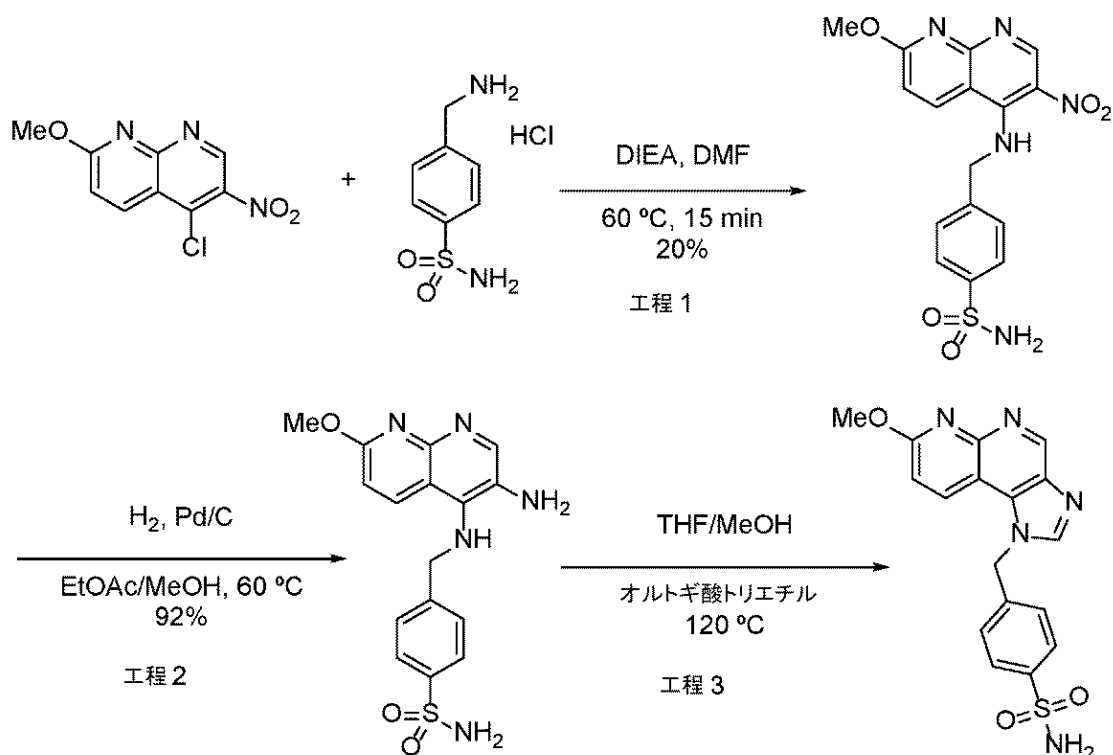
工程4. 上記個体(725mg、3.3mmol)のDCM(20ml)溶液をSOCl₂(0.60ml)、DMF2滴で処理した。6時間後、反応混合物を濃縮し、combi flash(DCM/EtOAc)により精製し、白色固体(578mg、74%)を得た。

【0153】

実施例28

4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(39)

【化30】



工程1. 中間体B(90mg、0.38mmol)、4-(アミノメチル)ベンゼンスルホンアミド HCl塩(100mg、1.2当量)、ヒューニツヒ塩基(0.33mL、5.0当量)およびMeCN(4mL)の混合物を80℃で4時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮し、水(5mL)で処理した。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させた(107mg、73%)。LCMS[M+H]⁺=390。

【0154】

工程2. 上記個体(107mg、0.28mmol)のMeOH(5mL)およびEtOAc(5mL)溶液をを65℃で加熱し、その後Pd/C(10%、10mg)を添加した。反応混合物をH₂風船下で一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をろ過し、濃縮し、combi flash(DCM/MeOH)により精製費、黄色固体(49mg、49%)を得た。LCMS[M+H]⁺=360。

【0155】

工程3. 上記個体(49mg、0.17mmol)をDMF(1.1mL)およびオルトギ酸トリエチル(2.2mL)の混合物に添加し、その後120℃で8時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮し、combi flash(DCM/MeOH)により精製し、黄色固体(41mg、65%)を得た。LCMS[M+H]⁺=370; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.98(s、3H)、6.08(s、2H)、7.18(d、J=9.00Hz、1H)、7.24(d、J=8.39Hz、2H)、7.28(s、2H)、7.69(d、J=8.39Hz、2H)、8.44(d、J=9.16Hz、1H)、8.76(s、1H)、9.51(s、1H)。

【0156】

実施例 29

6-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(40)

化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび6-(アミノメチル)ピリジン-3-スルホンアミド HCl 塩から6-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミドを製造した。LCMS[M+H]⁺ = 371; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.02-4.09(m、3H)、6.27(s、2H)、7.26(m、J=9.16Hz、1H)、7.59(s、2H)、7.64(d、J=8.24Hz、1H)、8.20(dd、J=8.32、2.36Hz、1H)、8.58(m、J=9.00Hz、1H)、8.75(d、J=2.14Hz、1H)、8.81(s、1H)、9.57(s、1H)。

【0157】

実施例 30

5-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド(41)

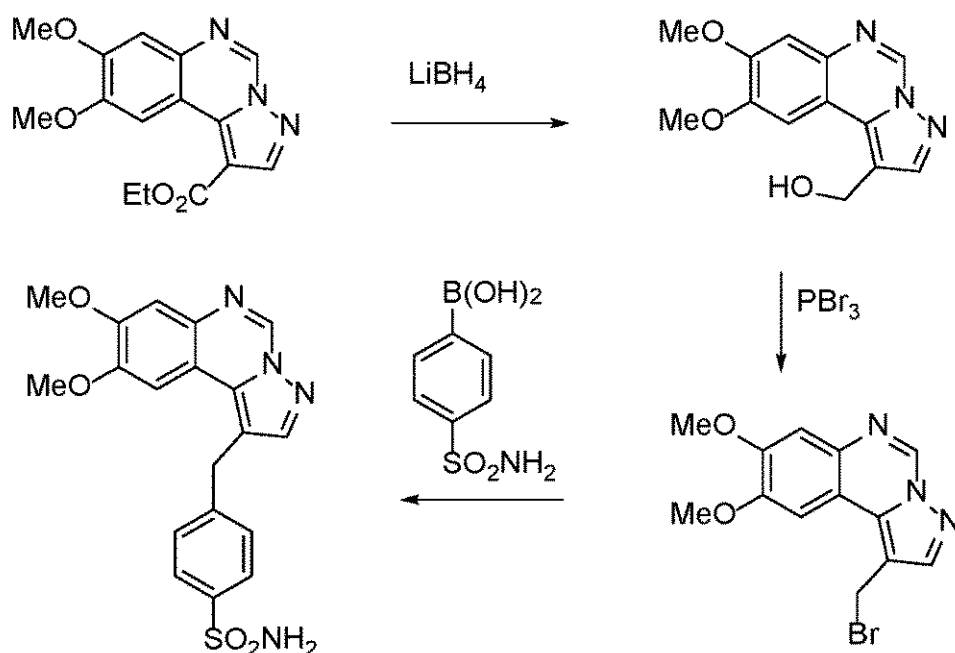
化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび5-(アミノメチル)ピリジン-2-スルホンアミド HCl 塩から5-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミドを製造した。LCMS[M+H]⁺ = 371; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.99(s、4H)、6.15(s、2H)、7.21(d、J=9.16Hz、1H)、7.40(s、2H)、7.60(dd、J=8.16、2.21Hz、1H)、7.76(d、J=8.09Hz、1H)、8.54(d、J=9.16Hz、1H)、8.61(d、J=1.83Hz、1H)、8.77(s、1H)、9.52(s、1H)。

【0158】

実施例 31

4-((8,9-ジメトキシピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(42)

【化31】



LiBH₄のような還元試薬によりエチル 8,9-ジメトキシピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-1-カルボキシレート(Feng, H., RSC Adv., 2016, 6, 95774による既知の方法に従って製造した)を対応するアルコールに変換する。アルコールをPBr₃で処理す

ることによりプロモアナログを製造する。パラジウム触媒下、(4-スルファモイルフェニル)ボロン酸とのカップリングにより4-((8,9-ジメトキシピラゾロ[1,5-c]キノザリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(42)を得る。

【0159】

実施例32

(R)-6-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(43)

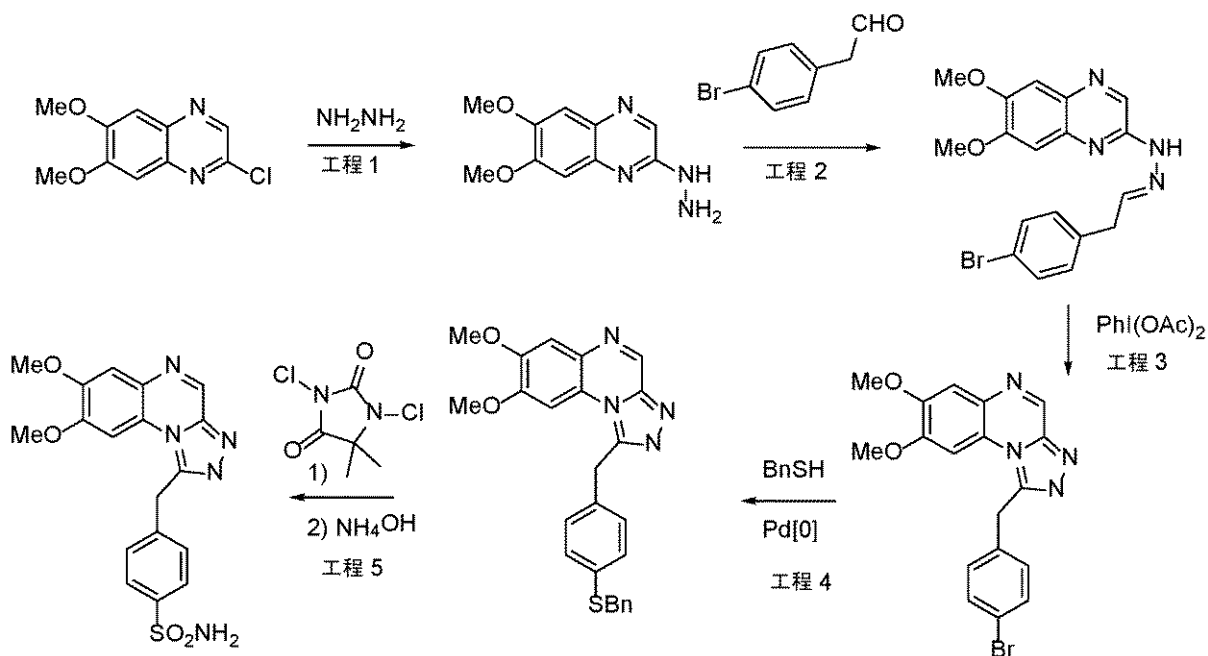
化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび(R)-6-(1-(アミノエチル)ピリジン-3-スルホンアミド HCl 塩から(R)-6-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドを製造した。LCMS[M+H]⁺=385; ¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.08(d, J=6.97 Hz, 3H), 3.99(s, 4H), 6.67(q, J=6.91 Hz, 1H), 7.24(d, J=9.17 Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.68(d, J=8.25 Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.25, 2.38 Hz, 1H), 8.68(broad, J=8.80 Hz, 1H), 8.74(d, J=2.38 Hz, 1H), 9.02(s, 1H), 9.55(s, 1H)。

【0160】

実施例33

4-((7,8-ジメトキシ-2λ²,10λ⁴-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(44)

【化32】



工程1. 2-クロロ-6,7-ジメトキシキノキサリン(0.28 g、1.24 mmol、1当量)を試薬アルコール(6.2 mL、0.2 M)に溶解し、ヒドラジン-水和物(6.2 mL、0.2 M)を添加した。混合物80℃で2時間加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、その後、水を添加した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた(206 mg、75%)。

【0161】

工程2. 2-ヒドラジニル-6,7-ジメトキシキノキサリン(50 mg、0.22 mmol、1当量)および2-(4-ブロモフェニル)アセトアルデヒド(53 mg、0.264 mmol、1.2当量)を試薬アルコール(2.2 mL、0.1 M)に溶解した。混合物を還流温度で1時間加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、その後、水を添加した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた(88 mg、99%)。

【0162】

工程 3. 2-(2-(2-(4-ブロモフェニル)エチリデン)ヒドラジニル)-6, 7-ジメトキシキノキサリン(88 mg、0.22 mmol、1 当量)を DCM(4.4 mL、0.05 M)に溶解し、ヨードベンゼン ジアセテート(78 mg、0.24 mmol、1.1 当量)を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。得られたオイルをヘキサンで磨砕し、その後さらに精製することなく使用した。

【0163】

工程 4. 1-(4-ブロモベンジル)-7, 8-ジメトキシ-2λ², 10λ⁴-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン(0.22 mmol、1 当量)、Pd(dba)₂(13 mg、0.022 mmol、0.1 当量)およびキサントホス(13 mg、0.022 mmol、0.1 当量)をジオキサンのに溶解し、DIEA(153 μL、0.44 mmol、2 当量)を添加した。混合物を窒素で 1 分間パージし、ベンジルメルカプタン(28 μL、0.24 mmol、1.1 当量)を添加した。混合物を 100℃で 4 時間加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、水を添加した。水層を EtOAc(3×2 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物を FCC により精製し、生成物(97 mg、99%)を得た。

【0164】

工程 5. 1-(4-(ベンジルチオ)ベンジル)-7, 8-ジメトキシ-2λ², 10λ⁴-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン(97 mg、0.22 mmol、1 当量)を MeCN(2.27 mL、0.1 M)に溶解し、AcOH(86 μL、2.57 M)および水(56 μL、3.9 M)を添加した。混合物を 0℃まで冷却し、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチルヒダントイン(52 mg、0.264 mmol、1.2 当量)を添加した。混合物を 0℃で撹拌した。完了後、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を EtOAc(2×2 mL)で抽出した。合わせた有機層を 0℃まで冷却し、NH₄OH(2 mL)を添加した。混合物を 0℃で 1 時間撹拌した。完了後、2 N HCl を用いて混合物を pH 2 まで酸性化した。分離した層および水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物を Et₂O で磨砕し、生成物 44(18 mg、20%)を得た。LCMS[M+H]⁺=400; ¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.70(s、3H)、3.90(s、3H)、5.17(s、2H)、7.32(d、J=7.15 Hz、3H)、7.39(d、J=8.44 Hz、2H)、7.59(s、1H)、7.76-7.79(m、2H)、9.25(s、1H)。

【0165】

実施例 34

4-((7-メトキシ-2λ², 10λ⁴-イミダゾ[3, 4-a]キノキサリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(45)

10

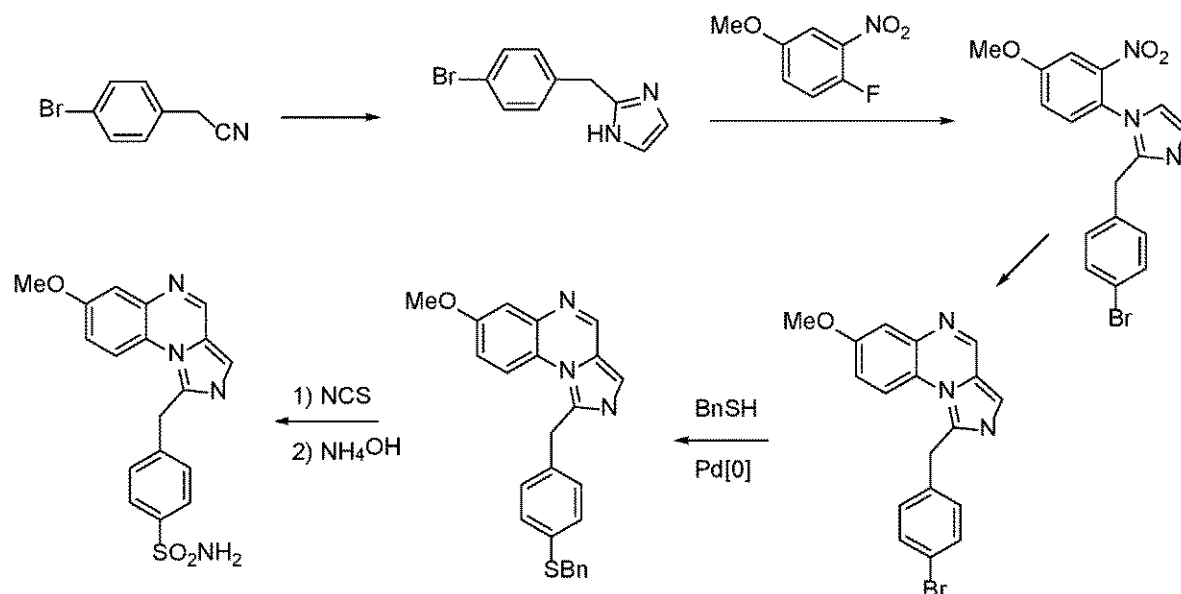
20

30

40

50

【化 3 3】



10

2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリルをエチレンジアミンで処理することにより、2-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾールへ変換する。この物質を1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼンと反応させ、その後、得られた生成物を環化させ、1-(4-ブロモベンジル)-7-メトキシ-2λ², 10λ⁴-イミダゾ[3, 4-a]キノキサリンを得る。44としての同様の変換を、プロモをスルホンアミドに変換するために使用する。

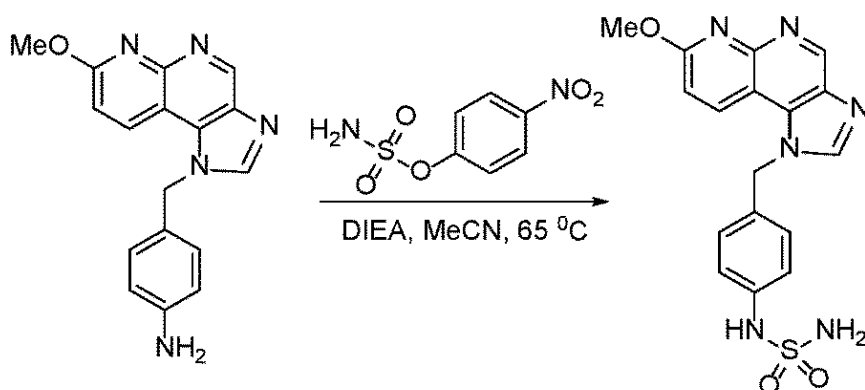
20

【0166】

実施例 35

4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル スルファミド(46)

【化 3 4】



30

40

化合物 39 と同様の方法で、中間体 B および 4-(アミノメチル)アニリン HCl 塩から 4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)アニリンを製造した。4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)アニリン(41mg、0.13mmol)を MeCN(2mL)に溶解した後、スルファミン酸 4-ニトロフェニル(44mg、1.5当量)で処理し、その後ヒューニッヒ塩基(0.046mL、2.0当量)で処理した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を後処理し、逆相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1% TFA)で精製し、白色固体(1.5mg)を得た。LCMS[M+H]⁺=385。

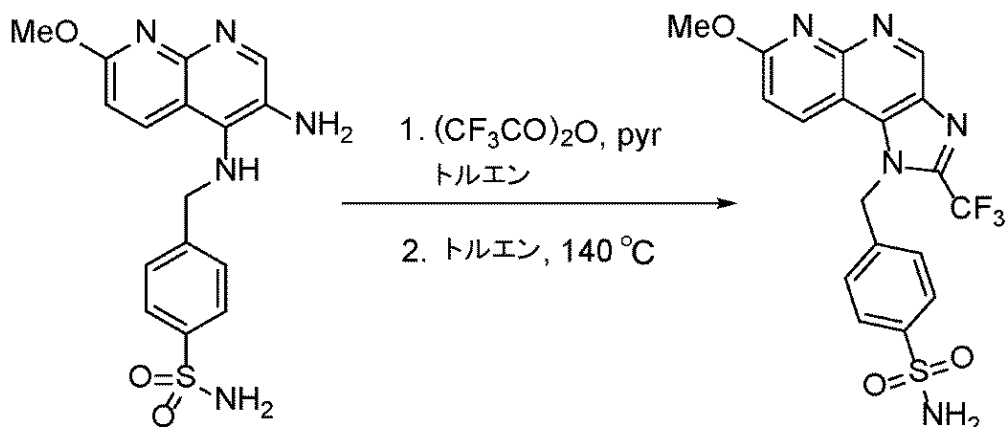
【0167】

50

実施例 36

4-((7-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(47)

【化35】



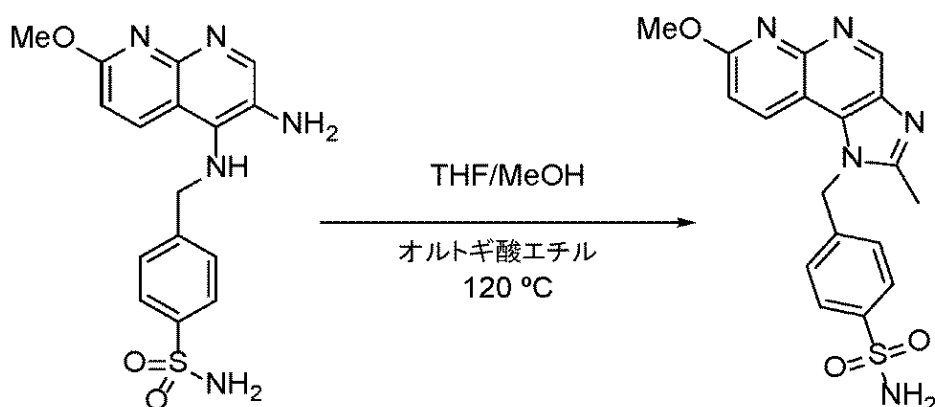
4-(((3-アミノ-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(18 mg, 0.05 mmol)のトルエン(1 ml)およびピリジン(1 ml)溶液をトリフルオロ酢無水物(0.0081 mL, 1.15 当量)で処理し、その後 140°C で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相HPLC(MeCN/H₂O/0.1% TFA)により精製し、白色固体(5.5 mg)を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438$; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.99–4.05(m, 3H), 4.46(d, $J=5.80$ Hz, 1H), 6.18(s, 2H), 7.13(d, $J=9.00$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.32–7.36(m, 3H), 7.76(d, $J=8.39$ Hz, 2H), 8.36(d, $J=9.16$ Hz, 1H), 9.50(s, 1H)。

【0168】

実施例 37

4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(48)

【化36】



化合物39と同様の方法で、4-(((3-アミノ-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミドおよびオルト酢酸エチルから4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造した。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384$; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.66–2.72(m, 3H), 4.06(s, 3H), 6.10(s, 2H), 7.26(brd, $J=8.24$ Hz, 3H), 7.36(s, 2H), 7.77(brd, $J=7.42$ Hz, 2H), 8.55(brd, $J=8.70$ Hz, 1H),

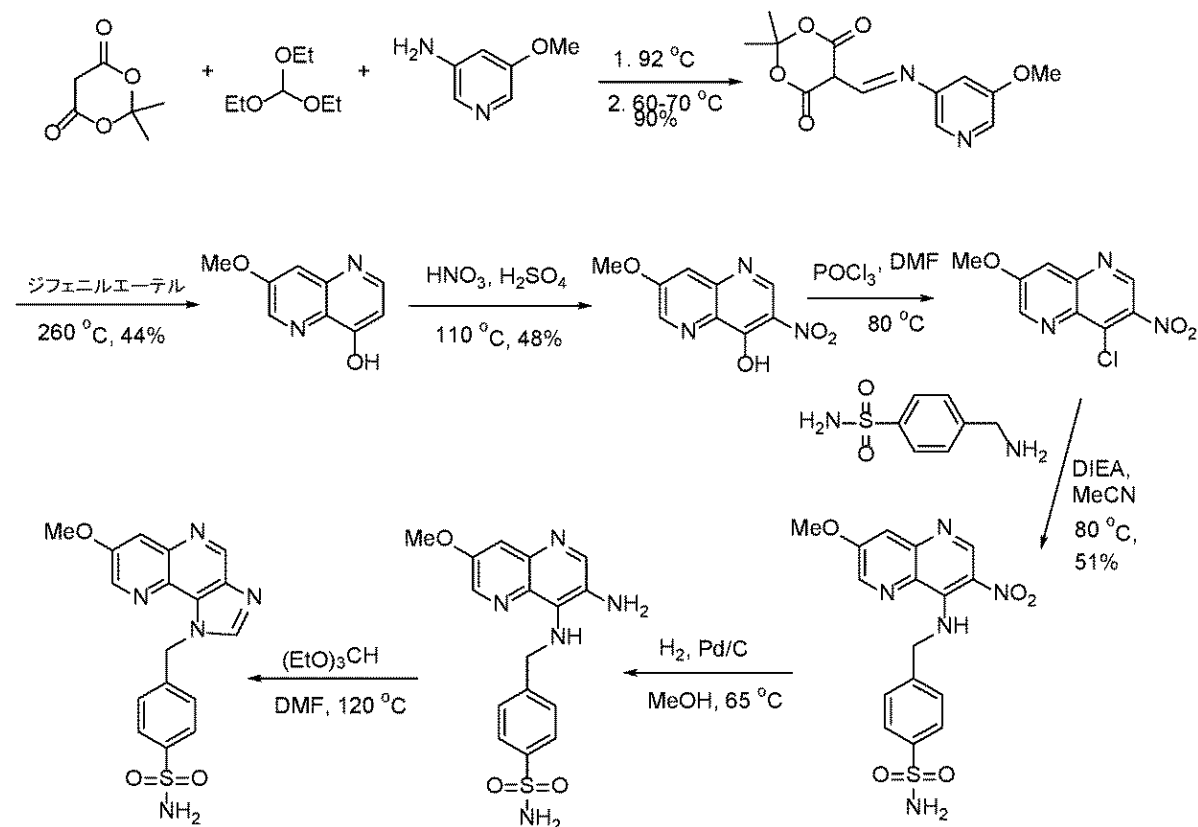
9.50 (brs, 1H)。

【0169】

実施例 38

4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(49)

【化37】



中間体Bと同様の方法で5-メトキシピリジン-3-アミンから4-クロロ-7-メトキシ-3-ニトロ-1,5-ナフチリジンを製造し；その後、化合物39と同様の方法で、4-クロロ-7-メトキシ-3-ニトロ-1,5-ナフチリジンおよび4-(アミノメチル)ベンゼンスルホンアミドから4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(49)。LCMS[M+H]⁺=371；¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.97-4.00(m、3H)、6.19(s、2H)、7.28(s、2H)、7.49(m、J=8.25Hz、2H)、7.74(m、J=8.25Hz、2H)、7.97(d、J=2.75Hz、1H)、8.65(s、1H)、8.75(d、J=2.75Hz、1H)、9.29(s、1H)。

【0170】

実施例 39

4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,6]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(50)

10

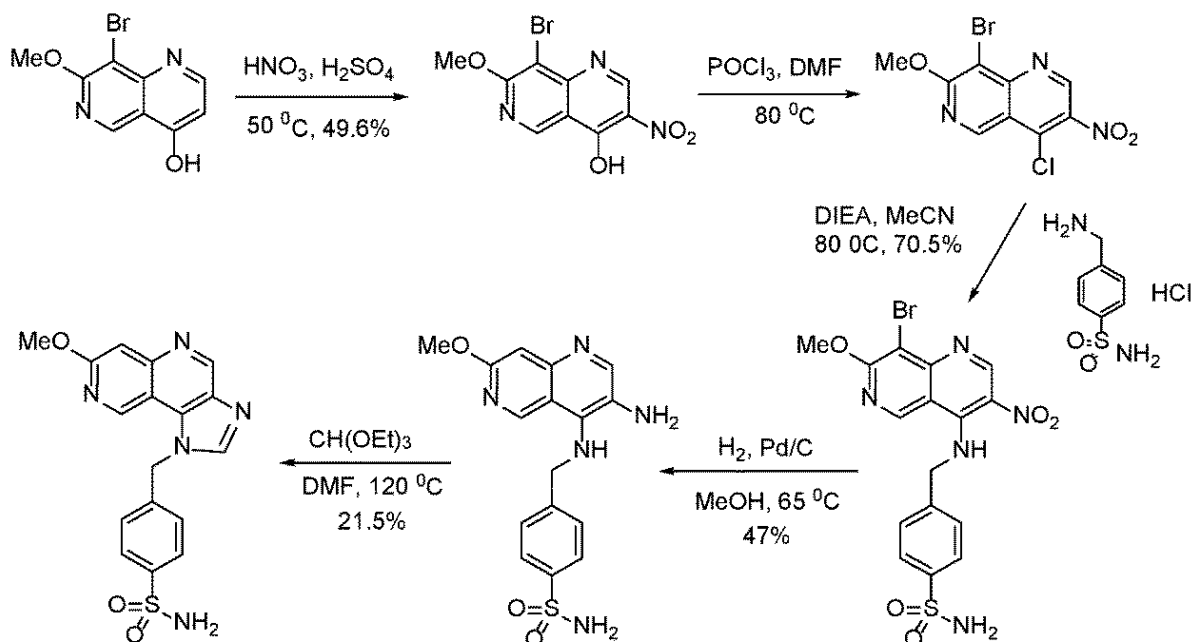
20

30

40

50

【化 3 8】



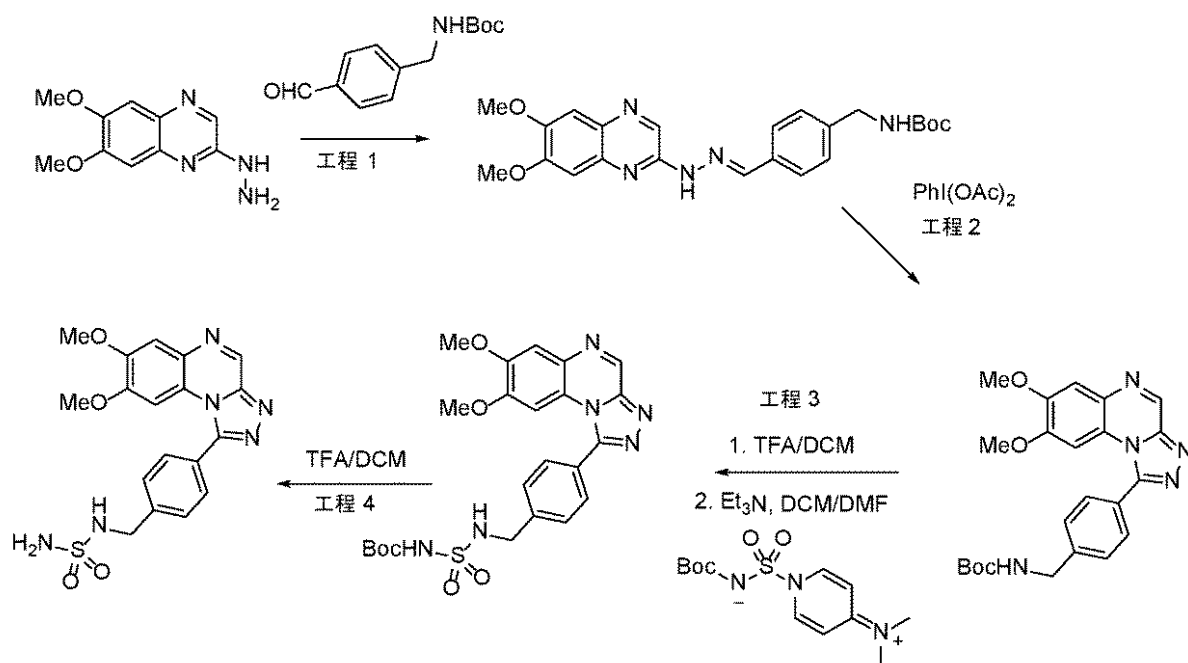
既知の化合物 8-ブロモ-7-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-オールから 4-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,6]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドを製造した(Morgentin, Remy et al, Tetrahedron, 2008, 64, 2772-2782)。LCMS $[M+H]^+ = 371$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.94 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.79 (d, $J = 8.39$ Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.10-9.17 (m, 1H), 9.43 (s, 1H)。

【0171】

実施例 40

4-(7,8-ジメトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-イル)ベンジル スルファミド (51)

【化 3 9】



工程 1. 2-ヒドラジニル-6,7-ジメトキシキノキサリン (50 mg, 0.22 mm

ol、1当量)およびtert-ブチル(4-ホルミルベンジル)カルバメート(57mg、0.24mmol、1.1当量)を試薬アルコール(2.2mL、0.1M)に溶解した。混合物を還流温度で1時間加熱した。完了後、混合物を室温まで冷却し、その後、水を添加した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた(96mg、99%)。

【0172】

工程2. tert-ブチル-(4-((2-(6,7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)ヒドラジニリデン)メチル)-ベンジル)-カルバメート(96mg、0.22mmol、1当量)をDCM(4.4mL、0.05M)に溶解し、ヨードベンゼンジアセテート(78mg、0.24mmol、1.1当量)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。得られたオイルをヘキサンで磨砕し、その後、さらに精製することなく使用した。

10

【0173】

工程3. tert-ブチル(4-(7,8-ジメトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-イル)ベンジル)カルバメート(96mg、0.22mmol、1当量)をDCM(0.55mL、0.4M)に溶解し、その後0℃に冷却した。TFA(0.55mL、0.4M)を混合物に添加した。混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。粗製物をDCM/DMF(1:1、8mL)に溶解し、Et₃N(276μL、1.98mmol、9当量)およびスルファモイル化試薬(73mg、0.242mmol、1.1当量)を添加した。混合物を60℃で1時間加熱した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。粗製物をシリカプラグを通し、その後、さらに精製することなく使用した。

20

【0174】

工程4. tert-ブチル(N-(4-(7,8-ジメトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-イル)ベンジル)スルファモイル)-カルバメート(0.22mmol、1当量)をDCM(1mL)に溶解し、その後0℃に冷却した。TFA(1mL)を混合物に添加した。混合物を室温まで昇温させ、0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。粗製物をFCCにより精製し、生成物(11mg、10%)を得た。LCMS[M+H]⁺=415; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.38-3.40(m、3H)、3.91(s、3H)、4.25(d、J=6.24Hz、2H)、6.71(s、2H)、6.86(s、1H)、7.28(brt、J=6.42Hz、1H) 7.61(s、1H)、7.68(m、J=8.07Hz、2H)、7.77(m、J=8.07Hz、2H)、9.31(s、1H)。

30

【0175】

実施例41

3-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド(52)

化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび3-(アミノメチル)アゼチジン-1-スルホンアミドから3-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミドを製造した。LCMS[M+H]⁺=349; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.08-3.17(m、2H)、3.59(brdd、J=8.34、5.59Hz、8H)、3.78-3.84(m、3H)、4.12(s、3H)、4.97(d、J=7.34Hz、2H)、6.90(s、2H)、7.43(d、J=8.99Hz、1H)、8.83(s、1H)、8.95(d、J=9.17Hz、1H)、9.60(s、1H)。

40

【0176】

実施例42

7-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド(53)

化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミドから7-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,

50

8]ナフチリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミドを製造した。LCMS[M+H]⁺=411; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.10(br s、2H)、4.06(s、3H)、4.31(br s、2H)、7.01(s、2H)、7.19(d、J=8.99Hz、1H)、7.51-7.56(m、1H)、7.56-7.59(m、1H)、7.65(s、1H)、7.78(d、J=9.17Hz、1H)、8.72(s、1H)、9.58(s、1H)。

【0177】

実施例43

(R)-4-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(54)

10

化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび(R)-4-(1-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミドから(R)-4-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミドを製造した。LCMS[M+H]⁺=384; ¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.12(d、J=6.97Hz、3H)、4.05(s、3H)、6.64(q、J=6.91Hz、1H)、7.28(d、J=9.17Hz、1H)、7.34(s、2H)、7.40(d、J=8.44Hz、2H)、7.75-7.79(m、2H)、8.65(d、J=9.17Hz、1H)、9.07(s、1H)、9.62(s、1H)。

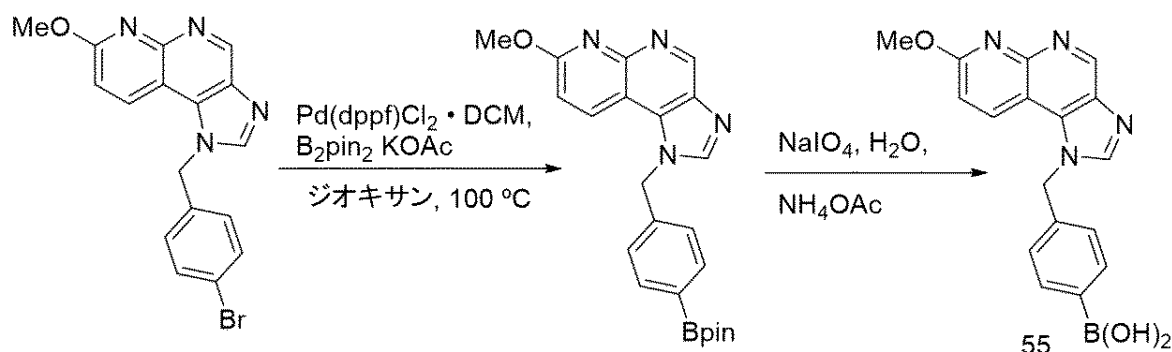
【0178】

実施例44

20

(4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸(55)

【化40】



30

化合物39と同様の方法で、中間体Bおよび4-ブロモベンジルアミンから1-(4-ブロモベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジンを製造した。1-(4-ブロモベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン(10mg、0.027mmol)のジオキサン/DMF混合物(0.5/0.5mL)の溶媒をビス(ピナコラト)ジボロン(10mg、1.5当量)、Pd(dppf)₂Cl₂(2.2mg、10%)およびKOAc(8mg、3.0当量)で処理し、反応混合物をN₂で2分間パージし、その後100 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をNaIO₄(17mg、3.0当量)、NH₄OAc(6mg、3.0当量)および水(1mL)で1時間処理した。後処理し、残渣を逆相HPLC(MeCN/H₂O/0.1%TFA)により精製し、白色固体を(4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸として得た。LCMS[M+H]⁺=335。

40

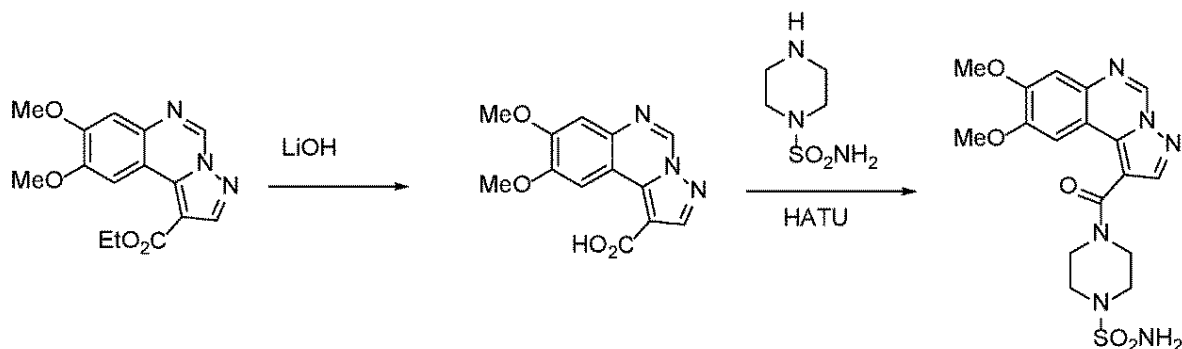
【0179】

実施例45

4-(8,9-ジメトキシピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-1-カルボニル)ピペラジン-1-スルホンアミド(58)

50

【化 4 1】



10

エチル 8, 9-ジメトキシピラゾロ[1, 5-c]キナゾリン-1-カルボキシレート(F eng, H., RSC Adv., 2016, 6, 95774による既知の方法に従って製造した)をLiOHのTHF溶液を用いて鹼化することにより、対応する酸へ変換する。ピペラジン-1-スルホンアミドとHATUを用いたカップリングにより、4-(8, 9-ジメトキシピラゾロ[1, 5-c]キナゾリン-1-カルボニル)ピペラジン-1-スルホンアミド(58)を得る。

【0180】

実施例 4 6

4-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 6]ナフチリジン-1-イル)ベンジル スルファミド(59)

20

化合物43の製造と同様の方法で、4-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 6]ナフチリジン-1-イル)ベンジル スルファミド(59)を製造する。

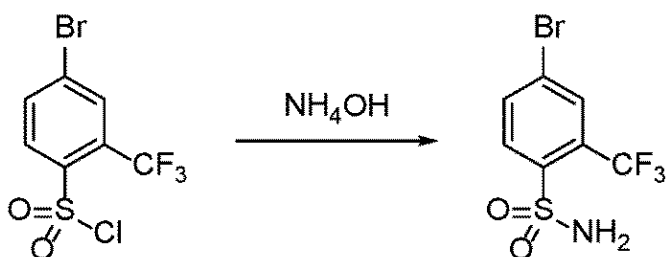
【0181】

実施例 4 7

中間体の合成：

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化 4 2】



30

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロライド(2.5 g、7.73 mmol、1当量)をTHF(40 mL、0.2 M)に溶解し、-20℃で、攪拌中のNH₄OHの溶液へ滴下添加し、滴下中、内部温度を-10℃未満に保持した。滴下後、反応混合物を-10℃で10分間攪拌した。完了後、0℃で、混合物を2M HCl(250 mL)およびEtOAc(100 mL)に注いだ。相を分離紙、水層をEtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、生成物(2.3 g、98%)を得た。

40

【0182】

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドと同様の方法で、次の中間体を製造した：

4-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

4-ブロモ-3, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

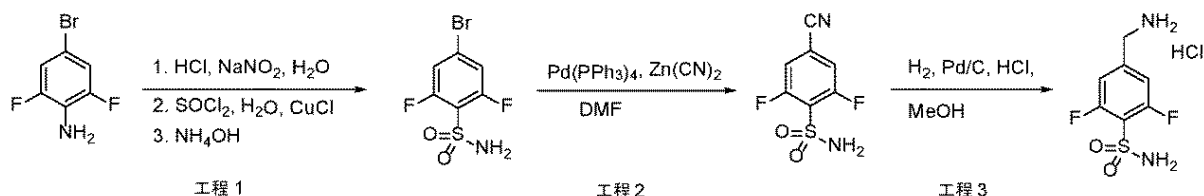
4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

【0183】

50

4-(アミノメチル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド HCl

【化43】



工程1. 0℃で、水(45 mL、2.3 M)を含むフラスコに塩化チオニル(7.5 mL、103.2 mmol、4.3 当量)を滴下添加した。得られた混合物を22℃で18時間撹拌した。0℃で、4-ブromo-2,6-ジフルオロアニリン(5 g、24 mmol、1 当量)に濃HCl(24 mL、1 M)を添加し、得られた混合物を50℃で1時間加熱し、その後、-5℃(内部温度)に冷却した。反応混合物にNaNO₂(1.77 g、25.7 mmol、1.07 当量)の水(7 mL)溶液を添加した。添加中、内部温度を0℃未満に保持した。添加後、混合物を-5℃でさらに10分間撹拌した。水性塩化チオニル混合物を-5℃(内部温度)に冷却し、CuCl(24 mg、0.24 mmol、0.01 当量)を添加した。新たに形成したジアゾニウム混合物を、内部温度を0℃未満に保持しながら水性塩化チオニル混合物にゆっくりと添加した。添加後、混合物を-5℃でさらに20分間撹拌した。得られた沈殿をろ過し、THF(100 mL)に溶解した。スルホニルクロライドのTHF溶液を、-10℃(内部温度)で、撹拌中のNH₄OH(82 mL)にゆっくりと添加した。添加中、内部温度を-5℃未満に保持した。添加後、混合物を2 M HCl(600 mL)に注いだ。pH 2で、水層をEtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、生成物(5.34 g、82%)を得た。

【0184】

工程2. 4-ブromo-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(2 g、7.35 mmol、1 当量)、Zn(CN)₂(518 mg、4.41 mmol、0.6 当量)、および Pd(PPh₃)₄(424 mg、0.37 mmol、0.05 当量)をDMF(37 mL、0.2 M)に懸濁した。混合物を窒素で1分間パージし、100℃で5時間加熱した。完了後、混合物を22℃に冷却し、水に注いだ。得られたリガンド沈殿物をろ過した。ろ液を2 M HClを用いてpH 2に酸性化し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、生成物(1.4 g、88%)を得た

【0185】

工程3. 4-シアノ-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(844 mg、3.87 mmol、1 当量)をMeOH(39 mL、0.1 M)に溶解し、その後、窒素雰囲気下、10% Pd/C(844 mg)を含むフラスコに添加した。濃HCl(355 μL、4.3 mmol、1.1 当量)を添加し、混合物を水素で(3 サイクル)パージした。得られた混合物を22℃で1時間撹拌した。完了後、混合物をセライトのパッドでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をEtOAcで数回磨砕し、生成物(903 mg、90%)を得た。LCMS[M+H]⁺=223。

【0186】

4-(アミノメチル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド HClと同様の方法で、次の中間体を製造した：

4-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド HCl

4-(アミノメチル)-2,3-ジフルオロベンゼンスルホンアミド HCl

4-(アミノメチル)-3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド HCl

4-(アミノメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド HCl

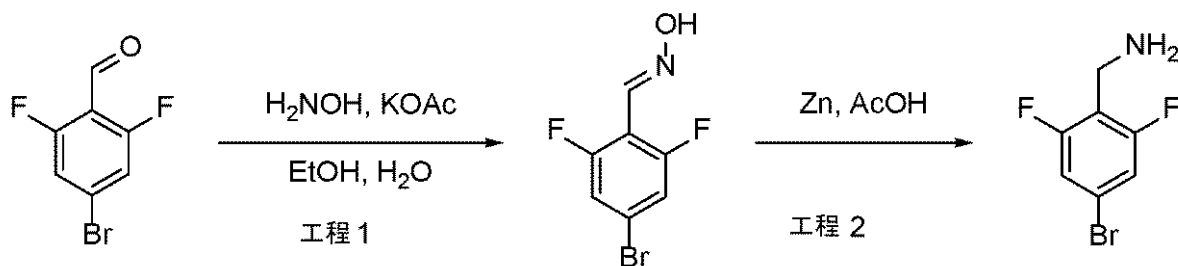
4-(アミノメチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド HCl

4-(アミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド HCl

【0187】

(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)メタンアミン

【化 4 4】



工程 1. 4-ブromo-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(2.5 g、11.31 mmol、1 当量)の混合物のエタノール(40 ml)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.10 g、15.84 mmol、1.40 当量)および酢酸カリウム(1.30 g、13.24 mmol、1.17 当量)を一回で、22℃で、1時間かけて添加した。完了後、0℃で、水(40 ml)を半の混合物に添加し、1:1 EtOH/水により洗浄し、生成物(2.5 g、94%)を得た。

【0188】

工程 2. (E)-4-ブromo-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドオキシム(2.5 g、10.59 mmol、1 当量)を AcOH(60 ml)に溶解した。65℃で、Zn(5.54 g、84.74 mmol、8 当量)を1回で添加した。混合物を65℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を水(50 ml)に溶解し、ジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄した。合わせた有機層を水(2×50 ml、AcOH 2 滴を含む)で逆抽出し、2つの水層を合わせ、NaHCO₃で中和した。塩基性水層を EtOAc(3×50 ml)で抽出した。EtOAc 層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、さらに精製することなく生成物を得た(1.46 g、62%)。LCMS [M+H]⁺ = 222。

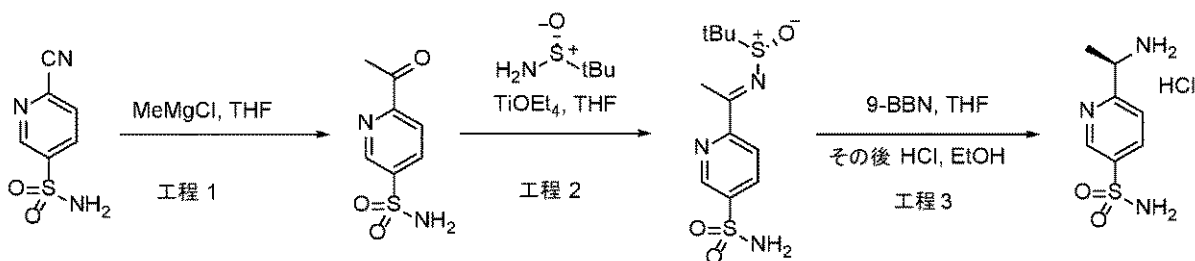
【0189】

工程 3. (4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-メタンアミンについての方法に従って、生成物を製造した。LCMS [M+H]⁺ = 240。

【0190】

(R)-6-(1-アミノエチル)ピリジン-3-スルホンアミド HCl

【化 4 5】



工程 1. 6-シアノピリジン-3-スルホンアミド(1.4 g、7.65 mmol、1 当量)を THF(60 ml)に溶解し、その後0℃に冷却した。MeMgCl(3.0 M、7.6 ml、22.95 mmol、3 当量)を反応混合物に添加した。添加後、混合物を22℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を飽和NH₄Clでクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc(2×50 ml)で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物を FCC により精製し、生成物(1.14 g、76%)を得た。

【0191】

工程 2. 6-アセチルピリジン-3-スルホンアミド(1.14 g、5.69 mmol、1 当量)を THF(14 ml、0.4 M)に溶解し、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(828 mg、6.83 mmol、1.2 当量)を添加した。混合物に Ti(OEt)₄(

1.72 mL、11.38 mmol、2当量)を添加し、混合物を還流温度で18時間加熱した。完了後、混合物を0℃に冷却し、水でクエンチした。EtOAcを添加し、層を分離した。水層をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物をDCM/THF勾配を用いたFCCにより精製し、生成物(0.97 g、56%)を得た。

【0192】

工程3. (E)-6-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(0.97 g、3.2 mmol、1当量)をTHF(11 mL、0.3 M)に溶解し、その後、0℃に冷却した。混合物に9-BBN(0.5 M、8.3 mL、4.2 mmol、1.3当量)を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。完了後、混合物をMeOH(11 mL)でクエンチし、HCl-EtOH溶液(1.25 M、11 mL)を添加した。混合物を0℃でさらに30分間攪拌し、その後、濃縮した。得られた残渣をEtOAcで数回磨砕し、生成物(613 mg、81%)を得た。LCMS[M+H]⁺=202。

【0193】

化合物39の製造と同様の方法で、アミン中間体から化合物60～69および129を製造した。

【0194】

実施例48

(R)-6-(1-(7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(60)を16 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=385; ¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆)δ ppm 2.08(d, J=6.97 Hz、3H)、3.99(s、4H)、6.67(q, J=6.91 Hz、1H)、7.24(d, J=9.17 Hz、1H)、7.51(s、2H)、7.68(d, J=8.25 Hz、1H)、8.13(dd, J=8.25、2.38 Hz、1H)、8.68(brd, J=8.80 Hz、1H)、8.74(d, J=2.38 Hz、1H)、9.02(s、1H)、9.55(s、1H)。

【0195】

実施例49

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼン-スルホンアミド(61)を15 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=388。

【0196】

実施例50

3-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼン-スルホンアミド(62)を24.2 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=388。

【0197】

実施例51

2-シアノ-6-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(63)を0.5 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=396; ¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆)δ ppm 1.08(s、6H)、2.02(s、1H)、3.98(s、3H)、6.22(s、2H)、7.16(brd, J=9.17 Hz、1H)、7.60-7.75(m、1H)、8.44(d, J=8.07 Hz、1H)、8.54(brd, J=8.99 Hz、2H)、8.73(brs、1H)、9.04(brs、1H)、9.39-9.51(m、1H)。

【0198】

実施例52

2-メトキシ-4-((7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼン-スルホンアミド(64)を4.1 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=400; ¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.93(s、3H)、5.68(s、1H)、6.19(s、2H)、7.17(dd, J=3.30、1.65 Hz、

10

20

30

40

50

1 H)、7.28 (s、2 H)、7.45 (d、J = 8.99 Hz、1 H)、7.52 (d、J = 8.62 Hz、2 H)、7.68 – 7.74 (m、2 H)、7.97 (dd、J = 3.30、2.20 Hz、1 H)、8.94 (d、J = 8.99 Hz、1 H)、9.93 (s、1 H)、13.70 (br s、1 H)。

【0199】

実施例 5 3

4 – ((7 – メトキシ – 1 H – イミダゾ[4, 5 – c][1, 8]ナフチリジン – 1 – イル)メチル) – 2 – (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(65)を7.6 mg 製造した。LCMS [M + H]⁺ = 438; ¹H NMR (600 MHz、DMSO – d₆) δ ppm 4.06 (s、3 H)、6.23 (s、2 H)、7.25 (d、J = 9.17 Hz、1 H)、7.39 (d、J = 8.44 Hz、1 H)、7.70 (s、2 H)、7.94 (s、1 H)、8.03 (d、J = 8.25 Hz、1 H)、8.56 (d、J = 9.17 Hz、1 H)、8.81 (s、1 H)、9.58 (s、1 H)。

10

【0200】

実施例 5 4

4 – ((7 – メトキシ – 1 H – イミダゾ[4, 5 – c][1, 8]ナフチリジン – 1 – イル)メチル) – 2 – (トリフルオロメトキシ) – ベンゼンスルホンアミド(66)を3.7 mg 製造した。LCMS [M + H]⁺ = 454。

【0201】

実施例 5 5

4 – ((7 – メトキシ – 1 H – イミダゾ[4, 5 – c][1, 8]ナフチリジン – 1 – イル)メチル) – 3 – (トリフルオロメチル) – ベンゼンスルホンアミド(67)を3.1 mg 製造した。LCMS [M + H]⁺ = 438。

20

【0202】

実施例 5 6

3 – ブロモ – 4 – ((7 – メトキシ – 1 H – イミダゾ[4, 5 – c][1, 8]ナフチリジン – 1 – イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(68)を21.4 mg 製造した。LCMS [M + H]⁺ = 449; ¹H NMR (300 MHz、DMSO – d₆) δ ppm 4.03 (s、3 H)、6.08 (s、2 H)、6.61 – 6.68 (m、1 H)、7.15 – 7.24 (m、1 H)、7.48 (s、2 H)、7.56 – 7.60 (m、1 H)、8.15 (s、1 H)、8.18 (d、J = 8.79 Hz、1 H)、8.64 (s、1 H)、9.47 – 9.54 (m、1 H)。

30

【0203】

実施例 5 7

3 – シアノ – 4 – ((7 – メトキシ – 1 H – イミダゾ[4, 5 – c][1, 8]ナフチリジン – 1 – イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(69)を6.7 mg 製造した。LCMS [M + H]⁺ = 395; ¹H NMR (300 MHz、DMSO – d₆) δ ppm 4.05 (s、3 H)、6.36 (s、2 H)、6.90 (d、J = 8.21 Hz、1 H)、7.20 (d、J = 9.38 Hz、1 H)、7.58 (s、2 H)、7.85 (dd、J = 8.21、2.34 Hz、1 H)、8.32 (d、J = 1.76 Hz、1 H)、8.44 (d、J = 8.79 Hz、1 H)、8.71 (s、1 H)、9.58 (s、1 H)。

40

【0204】

実施例 5 8

3, 5 – ジフルオロ – 4 – ((7 – メトキシ – 1 H – イミダゾ[4, 5 – c][1, 8]ナフチリジン – 1 – イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(129)を29.4 mg。LCMS [M + H]⁺ = 406; ¹H NMR (400 MHz、DMSO – d₆) δ ppm 4.04 (s、3 H)、6.16 (s、2 H)、7.34 (d、J = 9.00 Hz、1 H)、7.52 (s、1 H)、7.54 (s、1 H)、7.65 (s、2 H)、8.64 (s、1 H)、8.83 (d、J = 9.00 Hz、1 H)、9.47 (s、1 H)。

化合物 39 と同様の方法で、最終工程でオルトギ酸トリエチルの代わりにオルト酢酸エチルを用いて、アミン中間体から化合物 70 ~ 73 および 130 を製造した。

50

【0205】

実施例59

2,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(70)を3.7mg製造した。LCMS[M+H]⁺=420。

【0206】

実施例60

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(71)を2.3mg製造した。LCMS[M+H]⁺=402; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.69(s, 3H)、4.06(s, 3H)、6.09(s, 2H)、6.98(d, J=7.62Hz, 1H)、7.17-7.34(m, 2H)、7.64-7.76(m, 3H)、8.54(d, J=9.38Hz, 1H)、9.54(s, 1H)。

【0207】

実施例61

6-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(72)を3.4mg製造した。LCMS[M+H]⁺=385; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.69(s, 3H)、4.04(s, 3H)、6.15-6.21(m, 2H)、7.16-7.30(m, 1H)、7.55(s, 2H)、7.70(d, J=8.79Hz, 1H)、8.17-8.24(m, 1H)、8.57-8.67(m, 1H)、8.71-8.74(m, 1H)、9.40-9.42(m, 1H)。

【0208】

実施例62

5-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド(73)を6mg製造した。LCMS[M+H]⁺=385。

【0209】

実施例63

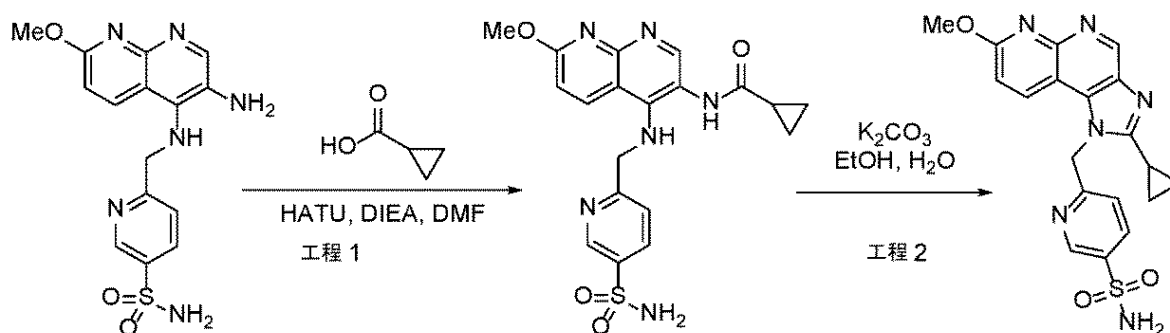
3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(130)を14mg製造した。LCMS[M+H]⁺=420。

【0210】

実施例64

6-((2-シクロプロピル-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(74)

【化46】



工程1. 22℃で、シクロプロパンカルボン酸(6.21mg、72.14 μmol、5.70 μL、1.3当量)の混合物のDMF(0.3 mL)溶液にHATU(27.43mg、72.14 μmol、1.3当量)およびDIEA(27.97mg、216.43 μmol、37.70 μL、3.9当量)一回で添加した。混合物を22℃で1時間攪拌した。その後、反応混合

物に 6-(((3-アミノ-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(20 mg、55.50 μmol 、1 当量)を添加し、その後 22°C で 18 時間撹拌した。完了後、反応混合物に水を添加し、EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0211】

工程 2. 22°C で、6-((2-シクロプロピル-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミドの EtOH / 水 = 4 : 1 (1 ml) 溶液に K_2CO_3 (23.01 mg、166.49 μmol 、3 当量) を添加した。反応物を 65°C で 18 時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物を水 / MeCN (0.1% TFA) 勾配を用いて分取 HPLC により精製し、生成物 (2.5 mg、9%) を得た。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 411$ 。

10

【0212】

実施例 6 5

化合物 74 の製造と同様の方法で、6-((7-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(75)を 1.0 mg 製造した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 455$ 。

【0213】

実施例 6 6

化合物 71 の製造の最終工程の副生成物として、N-((2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-フェニル)スルホニル)アセトアミド(76)を単離した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 444$; ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.92 (s、3 H)、2.70 (s、3 H)、4.08 (s、3 H)、6.10–6.17 (m、2 H)、7.10 (d、 $J = 8.21$ Hz、1 H)、7.25 (d、 $J = 11.14$ Hz、1 H)、7.33 (d、 $J = 8.79$ Hz、1 H)、7.83 (t、 $J = 7.91$ Hz、1 H)、8.55–8.61 (m、1 H)、9.59–9.62 (m、1 H)。

20

【0214】

実施例 6 7

化合物 72 の製造の最終工程の副生成物として、N-((6-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-スルホニル)アセトアミド(77)を単離した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 427$; ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.89 (s、3 H)、2.71 (s、3 H)、4.07 (s、3 H)、6.25 (s、2 H)、7.27 (br d、 $J = 4.10$ Hz、1 H)、7.85 (s、1 H)、8.30–8.40 (m、1 H)、8.69 (d、 $J = 9.38$ Hz、1 H)、8.77 (d、 $J = 2.34$ Hz、1 H)、9.53 (s、1 H)。

30

【0215】

実施例 6 8

化合物 39 の製造と同様の方法で、最終工程でオルト炭酸テトラエチルを用いて、4-((2, 7-ジメトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(78)を 9.7 mg 製造した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 418$; ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 4.06 (s、3 H)、4.27 (s、3 H)、5.88 (s、2 H)、7.11 (d、 $J = 8.21$ Hz、1 H)、7.30–7.35 (m、1 H)、7.64 (s、2 H)、7.71 (br t、 $J = 7.62$ Hz、2 H)、8.50 (d、 $J = 8.79$ Hz、1 H)、9.39 (s、1 H)。

40

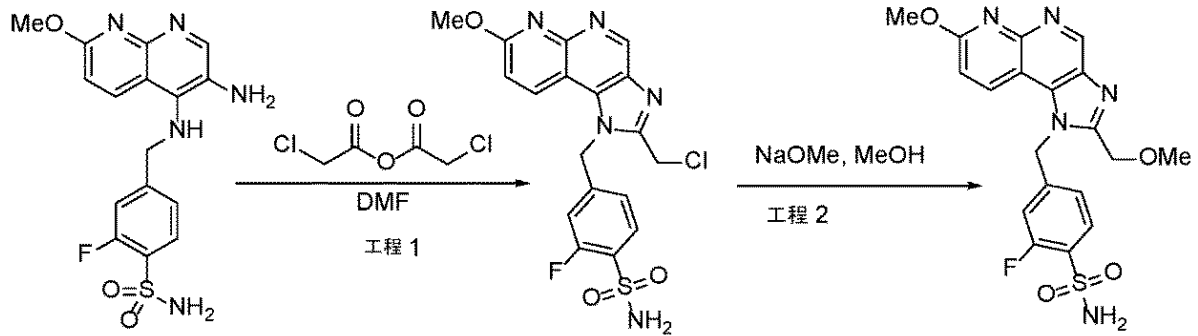
【0216】

実施例 6 9

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(79)

50

【化 4 7】



10

工程 1. 4-(((3-アミノ-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)アミノ)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(70 mg、0.185 mmol、1 当量)を DMF(1.85 mL、0.1 M)に溶解し、クロロ酢無水物(35 mg、0.204 mmol、1.1 当量)を添加した。混合物を 22℃で 4 日間撹拌した。完了後、混合物を水および EtOAc に分配した。層を分離し、水層を EtOAc(3×3 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、さらに精製することなく 4-((2-(クロロメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(47.4 mg、59%)を得た。

【0217】

20

工程 2. 4-((2-(クロロメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(17 mg、0.039 mmol、1 当量)を MeOH(0.4 mL、0.1 M)に溶解し、25 重量% NaOMe(286 μL)を添加した。混合物を 22℃で 1 時間撹拌した。完了後、混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取 HPLC により精製し、生成物(10 mg、59%)を得た。LCMS[M+H]⁺=432; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.03(s、3H)、4.84(s、2H)、6.09(s、2H)、6.88-6.99(m、1H)、7.15-7.23(m、2H)、7.61(s、2H)、7.67(t、J=7.62 Hz、1H)、8.34-8.45(m、1H)、9.47-9.56(m、1H)。

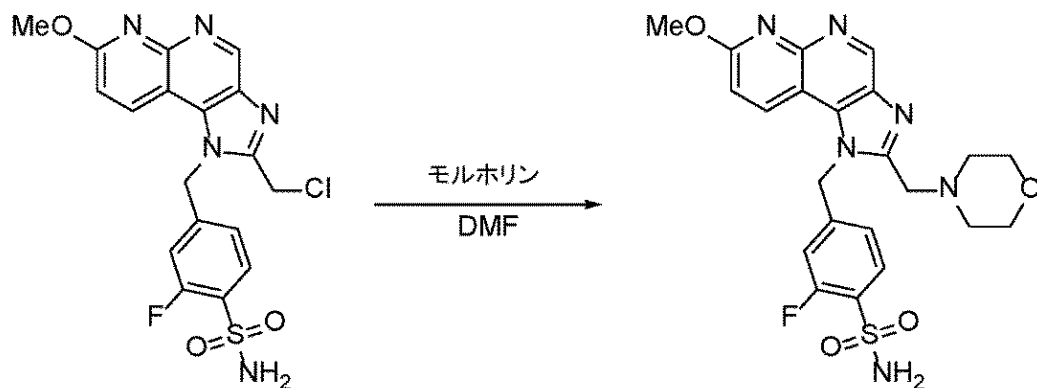
30

【0218】

実施例 70

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-(モルホリノメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(80)

【化 4 8】



40

4-((2-(クロロメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(10 mg、0.023 mmol、1 当量)を DMF(0.46 mL、0.05 M)に溶解し、モルホリン(10 μL、0.

50

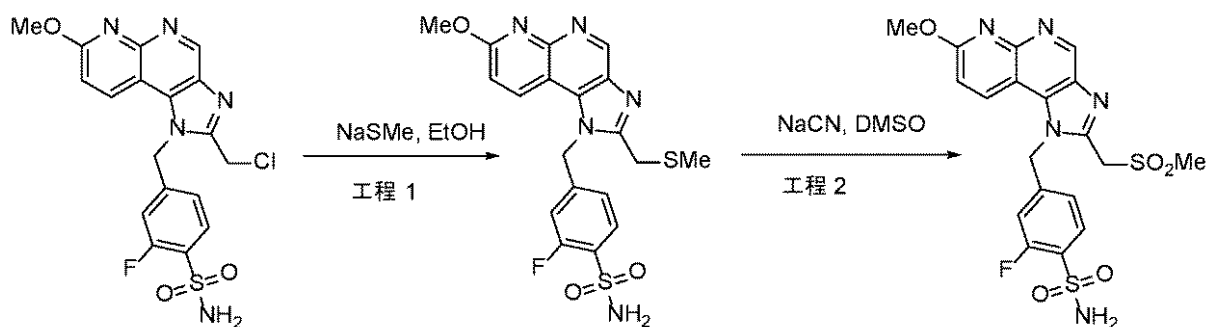
1.15 mmol、5当量)を添加した。混合物を22℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(4 mg)を得た。LCMS[M+H]⁺=487; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.58–2.74(m、4H)、3.78(br s、2H)、4.04(s、3H)、4.13–4.24(m、2H)、6.14(s、2H)、6.92(s、1H)、7.13–7.21(m、1H)、7.24(d、J=8.79 Hz、1H)、7.65(s、2H)、7.68–7.71(m、1H)、8.43(d、J=9.38 Hz、1H)、9.53(s、1H)。

【0219】

実施例 7 1

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)-メチル)ベンゼンスルホンアミド(81)

【化49】



工程1. 4-((2-(クロロメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(17.7 mg、0.041 mmol、1当量)をEtOH(0.82 mL、0.05 M)に溶解し、その後、NaSMe(9 mg、0.123 mmol、3当量)を添加した。混合物を22℃で3時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮し、生成物を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0220】

工程2. 2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-((メチルチオ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドをTHF(0.18 mL)に溶解し、その後、オキシソ(11 mg、0.018 mmol、1当量)の水(0.18 mL)溶液を添加した。混合物を22℃で3時間撹拌した。完了後、混合物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(5.3 mg、31%)を得た。LCMS[M+H]⁺=480; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.26(s、3H)、4.02(s、3H)、5.26(s、2H)、6.21(s、2H)、6.93(d、J=7.86 Hz、1H)、7.10(d、J=11.14 Hz、1H)、7.18(d、J=8.79 Hz、1H)、7.61(s、2H)、7.67(t、J=7.91 Hz、1H)、8.37(d、J=9.38 Hz、1H)、9.53(s、1H)。

【0221】

実施例 7 2

4-((2-(シアノメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(82)

10

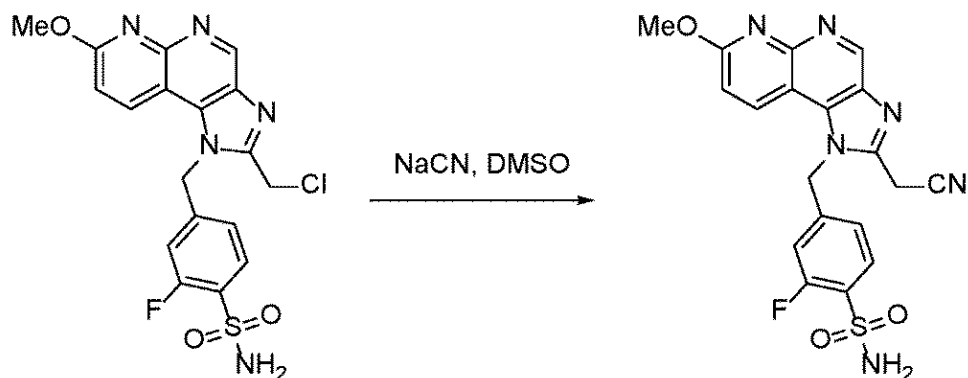
20

30

40

50

【化50】



10

4-((2-(クロロメチル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(11.3 mg、0.026 mmol、1当量)をDMSO(0.26 mL、0.1 M)に溶解し、その後、NaCN(2.5 mg、0.052 mmol、2当量)を添加した。混合物を80℃で10分間加熱した。完了後、混合物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(2.6 mg、24%)を得た。LCMS[M+H]⁺=427。

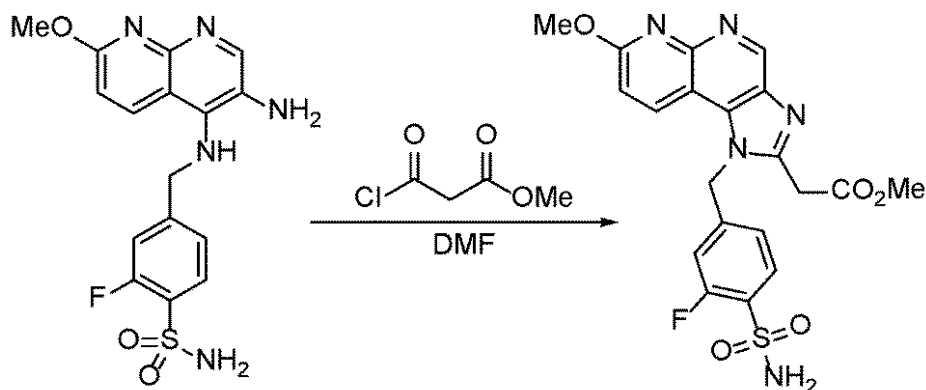
【0222】

実施例73

20

メチル 2-(1-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-イル)-アセテート(83)

【化51】



30

4-(((3-アミノ-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-4-イル)アミノ)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(80 mg、0.212 mmol、1当量)をDMF(4.24 mL、0.05 M)に溶解し、その後、Et₃N(35 μL、0.254 mmol、1.2当量)を添加した。混合物を0℃に冷却し、メチル マロニルクロライド(24 μL、0.223 mmol、1.05当量)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、100℃で3時間加熱した。完了後、混合物を水およびEtOAcに分配した。層を分離し、水層をEtOAc(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物をDCM/THFを用いてFCCにより精製し、生成物(26 mg、27%)を得た。LCMS[M+H]⁺=460。

40

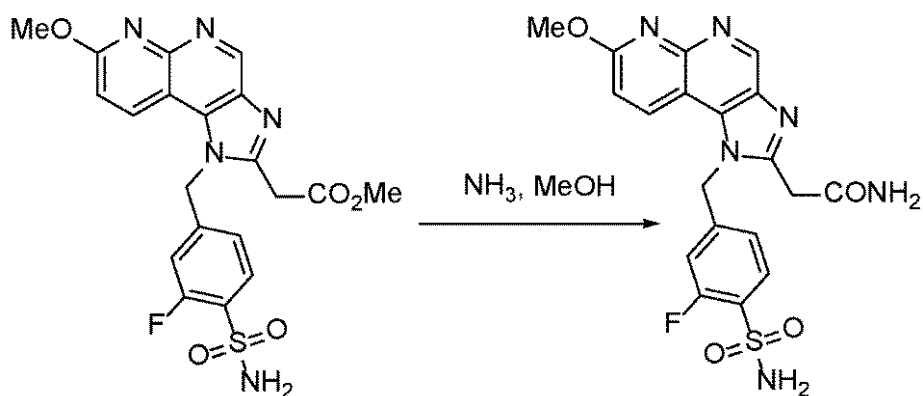
【0223】

実施例74

2-(1-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-イル)アセトアミド(84)

50

【化52】



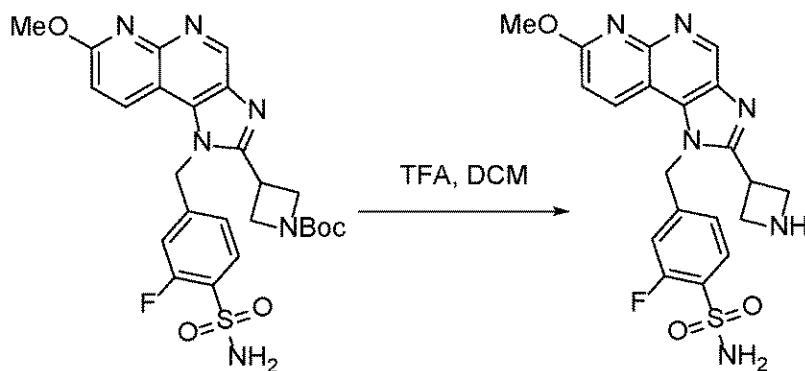
メチル 2-((1-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-イル)アセテート(10mg、0.022mmol、1当量)を2N アンモニア-MeOH(0.21mL)に溶解した。混合物を65℃で2時間加熱した。さらなる2N アンモニア-MeOH(0.42mL)溶液を添加し、65℃で3時間加熱した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(3.8mg、39%)を得た。LCMS[M+H]⁺=445; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.03(s、3H)、6.11(s、2H)、7.01(s、1H)、7.11-7.18(m、1H)、7.18-7.24(m、2H)、7.60(s、2H)、7.65-7.70(m、1H)、7.75(br s、1H)、8.38-8.43(m、1H)、9.48(s、1H)。

【0224】

実施例75

4-((2-(アゼチジン-3-イル)-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(85)

【化53】



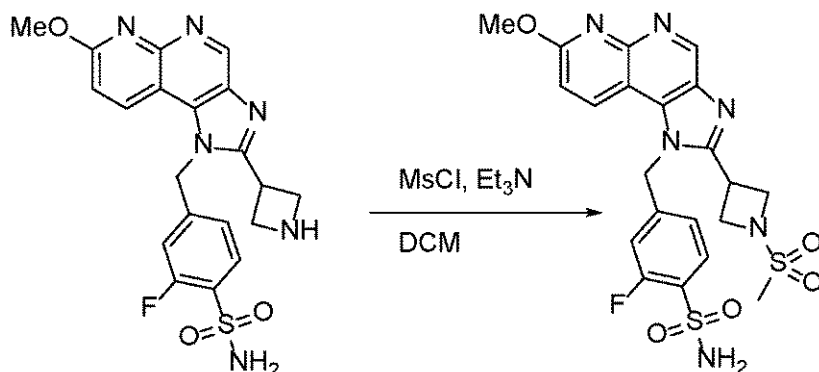
化合物74の合成法に従って得られたtert-ブチル 3-((1-((3-フルオロ-4-スルファモイルフェニル)メチル)-7-メトキシイミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(43mg、79.25μmol、1当量)をDCM(1mL)に溶解し、その後、0℃に冷却し、TFA(308.00mg、2.70mmol、0.2mL、34.08当量)を添加した。冷却バスを除去し、混合物を22℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、生成物TFA塩(44mg、99%)を得た。LCMS[M+H]⁺=443; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.02(s、3H)、4.29-4.43(m、4H)、4.45-4.57(m、1H)、5.95(s、2H)、6.95(d、J=8.21Hz、1H)、7.15-7.22(m、2H)、7.64(s、2H)、7.70(t、J=7.91Hz、1H)、8.42(d、J=8.79Hz、1H)、8.98-9.15(m、1H)、9.51(s、1H)。

【0225】

実施例76

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(86)

【化54】



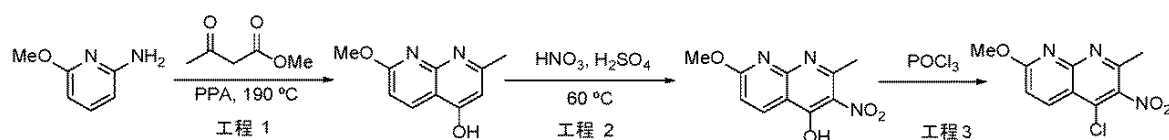
4-[[2-(アゼチジン-3-イル)-7-メトキシイミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル]メチル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(19.1mg、34.32 μmol 、1当量、TFA)をDMF(0.34mL)に溶解し、その後0℃に冷却した。混合物にEt₃N(2M、17.16 μL 、1当量)を添加し、その後MsCl(2M、17.16 μL 、1当量)を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を22℃まで昇温させ、1.5時間攪拌した。0℃まで冷却し、さらなるEt₃N(2M、17.16 μL 、1当量)およびMsCl(2M、17.16 μL 、1当量)を添加し、0℃で30分間攪拌した。混合物を22℃で18時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(1.7mg、10%)を得た。LCMS[M+H]⁺=521。

【0226】

実施例77

中間体4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-3-ニトロ-1,8-ナフチリジン

【化55】



工程1. 6-メトキシ-2-アミノピリジン(5g、40.3mmol、1当量)およびアセト酢酸メチル(43mL、400.3mmol、10当量)にPPA(13g)を添加した。混合物を190℃で3時間加熱した。完了後、混合物を22℃に冷却し、水で希釈し、その後EtOAc(2×50mL)で洗浄し、過剰のアセト酢酸エチルを除去した。水層にEtOAc(100mL)を添加し、2M NaOHを用いて、攪拌しながらpHを8に調整した。得られたpptをろ過し、乾燥させ、生成物(2.7g、35%)を得た。

【0227】

工程2. 7-メトキシ-2-メチル-1,8-ナフチリジン-4-オール(1g、5.26mmol、1当量)を硫酸(50mL)に溶解し、その後0℃に冷却した。0℃で、混合物に発煙硝酸(3.70g、58.72mmol、2.5mL、11.17当量)をゆっくりと滴下添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。冷却バスを除去し、混合物を22℃で18時間攪拌した。混合物を60℃で5時間加熱した。完了後、混合物を22℃まで冷却し、その後、攪拌中の氷水に注いだ。得られたpptをろ過し、乾燥させ、生成物(432mg、34%)を得た。

【0228】

工程3. 7-メトキシ-2-メチル-3-ニトロ-1, 8-ナフチリジン-4-オール(423mg、1.80mmol、1当量)を POCl_3 (5.94g、38.74mmol、3.6mL、21.54当量)に懸濁し、80℃で1.5時間加熱した。完了後、混合物を濃縮し、DCMに溶解した。有機層を飽和 NaHCO_3 (3×10mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、生成物(447mg、98%)を得た。

【0229】

化合物39の製造と同様の方法で、中間体4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-3-ニトロ-1, 8-ナフチリジンから化合物87および88を製造した。

【0230】

実施例78

6-((7-メトキシ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(87)を11.9mg製造した。LCMS $[M+H]^+=385$; ^1H NMR(300MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.86(s、3H)、3.94(s、3H)、6.14(s、2H)、6.94(d、 $J=8.79\text{Hz}$ 、1H)、7.43(d、 $J=8.21\text{Hz}$ 、1H)、7.48-7.60(m、2H)、8.10-8.15(m、1H)、8.31(d、 $J=8.79\text{Hz}$ 、1H)、8.50(s、1H)、8.79(d、 $J=2.34\text{Hz}$ 、1H)。

【0231】

実施例79

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(88)を7mg製造した。LCMS $[M+H]^+=370$; ^1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) δ ppm 3.94(s、3H)、6.16(s、2H)、7.30-7.37(m、5H)、7.79(d、 $J=8.39\text{Hz}$ 、2H)、8.66(s、1H)、9.10-9.17(m、1H)。

化合物39の製造と同様の方法で、オルトギ酸エチルを用いて、中間体4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-3-ニトロ-1, 8-ナフチリジンから化合物89および90を製造した。

【0232】

実施例80

6-((7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(89)を1.4mg製造した。LCMS $[M+H]^+=399$; ^1H NMR(300MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.69(s、3H)、4.06(s、3H)、6.19(s、2H)、7.17-7.29(m、1H)、7.57(s、2H)、7.68-7.78(m、1H)、8.17-8.26(m、1H)、8.58-8.67(m、1H)、8.70(d、 $J=2.34\text{Hz}$ 、1H)。

【0233】

実施例81

2, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(90)を12.1mg製造した。LCMS $[M+H]^+=434$; ^1H NMR(300MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.68(s、3H)、3.04(s、3H)、4.08(s、3H)、6.08(s、2H)、6.85-6.95(m、1H)、7.28(d、 $J=8.79\text{Hz}$ 、1H)、7.66(dd、 $J=9.08$ 、 5.57Hz 、1H)、7.80(s、2H)、8.56(d、 $J=8.79\text{Hz}$ 、1H)。

【0234】

実施例82

2-((7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-5-スルホンアミド(91a)および2-((6-クロロ-7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-

10

20

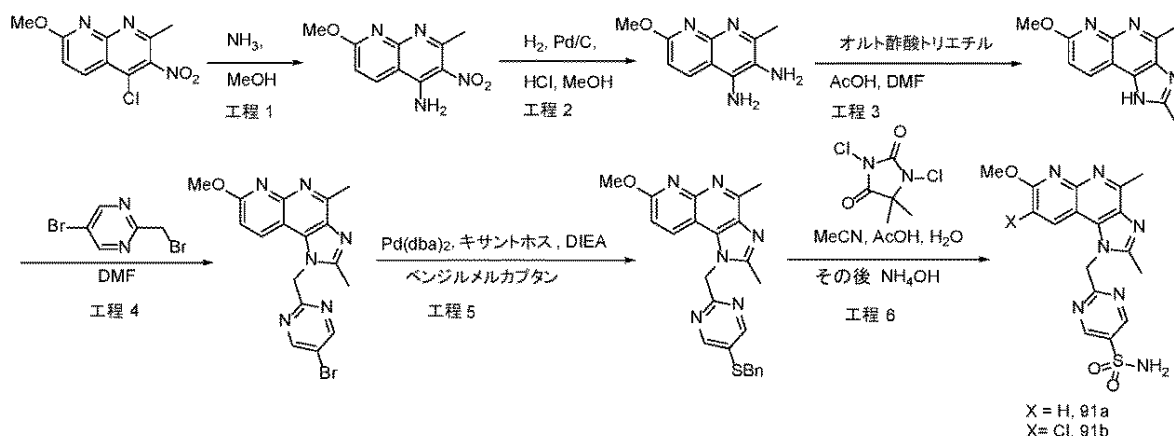
30

40

50

1-((5-ブロモピリミジン-2-イル)メチル)ナフチリジン-7-メトキシ-2,4-ジメチルイミダゾ[4,5-c][1,8]

【化56】



10

工程 1. 4-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-3-ニトロ-1,8-ナフチリジン (200 mg、788.51 μmol、1 当量) を NH₃-MeOH 溶液 (2 M、8 mL、20.29 当量) に溶解し、22℃ で 3 日間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、得られた沈殿を水で磨砕した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させ、生成物 (184 mg、99%) を得た。

【0235】

20

工程 2. 7-メトキシ-2-メチル-3-ニトロ-1,8-ナフチリジン-4-アミン (184 mg、785.62 μmol、1 当量) を MeOH (8 mL) に懸濁し、その後 10% パラジウム-炭素 (184 mg、172.84 μmol、0.22 当量) および HCl (12 M、65.47 μL、1 当量) を添加した。混合物を水素 (3 サイクル) でパージし、水素風船下、22℃ で 3 時間攪拌した。完了後、混合物をセライトのパッドでろ過した。ケーキを MeOH/Et₃N (90%/10%) で洗浄し、ろ液を濃縮し、生成物 (160 mg、99%) を得た。

【0236】

工程 3. 7-メトキシ-2-メチル-1,8-ナフチリジン-3,4-ジアミン (157 mg、768.75 μmol、1 当量) を DMF (8 mL) に溶解し、その後 オルト酢酸トリエチル (3.47 g、21.41 mmol、3.92 mL、27.85 当量) および酢酸 (55.40 mg、922.50 μmol、52.76 μL、1.2 当量) を添加した。バイアルを密封し、80℃ で 8 時間加熱した。完了後、混合物を濃縮した。得られた残渣を飽和 NaHCO₃ で磨砕し、褐色沈殿をろ過した。水層を 22℃ で 2 時間静置し、明黄色固体が析出し始め、これを乾燥させ、生成物 (48 mg、27%) を得た。

【0237】

30

工程 4. 7-メトキシ-2,4-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン (44 mg、192.77 μmol、1 当量) および 5-ブロモ-2-(プロモメチル)ピリミジン (58.27 mg、231.33 μmol、1.2 当量) を DMF (1 mL) に溶解した。バイアルを密封し、50℃ で 4 時間加熱した。さらなる 5-ブロモ-2-(プロモメチル)ピリミジン (58.27 mg、231.33 μmol、1.2 当量) を添加し、50℃ で 2 時間加熱した。さらなる 5-ブロモ-2-(プロモメチル)ピリミジン (58.27 mg、231.33 μmol、1.2 当量) を添加し、50℃ で 時間攪拌した。完了後、混合物に TFA を 3 滴添加した。混合物を水/MeCN (0.1% TFA) 勾配を用いて Biotage C18 Duo 12 g カラムにより精製した。生成物フラクションを合わせ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、生成物 (33 mg、43%) を得た。

40

【0238】

工程 5. 1-((5-ブロモピリミジン-2-イル)メチル)-7-メトキシ-2,4-ジメチルイミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン (33 mg、82.66 μmol、1 当

50

量)、 Pd(dba)_2 (4.75 mg、8.27 μmol 、0.1 当量)、キサントホス (4.78 mg、8.27 μmol 、0.1 当量) および DIEA (32.05 mg、247.97 μmol 、43.19 μL 、3 当量) をジオキサン (0.8 mL) に溶解した。混合物を窒素で 20 秒間パージし、密封した。80 °C で 30 秒間加熱し、22 °C まで冷却した。混合物にベンジルメルカプタン (11.29 mg、90.92 μmol 、10.65 μL 、1.1 当量) を添加し、混合物を窒素で 20 秒間パージした。バイアルを密封し、80 °C で 1 時間加熱した。完了後、混合物を水で希釈し、EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。DCM/MeOH (100 % / 0 % ~ 80 % / 20 %) 勾配を用いた Biotage Sfar 5 g シリカカラムを用いて、粗製物を FCC により精製し、生成物 (21.3 mg、58 %) を得た。

10

【0239】

工程 6. 1 - ((5 - ベンジルスルファニルピリミジン - 2 - イル) メチル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジメチル - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 8] ナフチリジン (21.3 mg、48.13 μmol 、1 当量) を MeCN (0.5 mL) に溶解し、 H_2O (12.14 mg、673.85 μmol 、12.14 μL 、14 当量) および AcOH (20.23 mg、336.92 μmol 、19.27 μL 、7 当量) を添加し、その後、0 °C に冷却した。1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (13.28 mg、67.38 μmol 、1.4 当量) を添加し、0 °C で 1 時間攪拌した。さらなる 1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (13.28 mg、67.38 μmol 、1.4 当量) を添加し、0 °C で 10 分間攪拌した。0 °C で、混合物を NH_4OH (0.5 mL) に添加し、10 分間攪拌した。2 M HCl を用いて、得られた混合物の pH を 8 に調整した。混合物を濃縮した。粗製物を水/MeCN (0.1 % TFA) 勾配を用いて分取 HPLC により精製し、91a (3.3 mg、13 %) を得た。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 400$; 91b、LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 434$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (s、3 H)、3.39 (br s、3 H)、3.70 (s、3 H)、5.77 (s、2 H)、6.59 (br s、2 H)、7.53 (d、 $J = 9.00 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.78 (s、2 H)。

20

【0240】

化合物 94 の製造と同様の方法で、化合物 92 ~ 93 を製造した。

【0241】

実施例 83

4 - ((2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 8] ナフチリジン - 1 - イル) メチル) - 2, 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド (92) を 23.1 mg 製造した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 477$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.93 (br s、6 H)、3.03 - 3.05 (m、3 H)、4.04 (s、3 H)、4.81 (br s、2 H)、6.10 (s、2 H)、6.85 (dd、 $J = 9.67$ 、5.57 Hz、1 H)、7.20 (d、 $J = 9.38 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.67 (dd、 $J = 9.38$ 、5.86 Hz、1 H)、7.82 (s、2 H)、8.39 (d、 $J = 9.38 \text{ Hz}$ 、1 H)。

30

【0242】

実施例 84

2, 5 - ジフルオロ - 4 - ((7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] [1, 8] ナフチリジン - 1 - イル) メチル) ベンゼンスルホンアミド (93) を 18.8 mg 製造した。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 478$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 3.06 (s、3 H)、3.14 (s、3 H)、3.76 - 3.80 (m、2 H)、4.08 (s、3 H)、6.13 (s、2 H)、6.72 - 6.84 (m、1 H)、7.28 (d、 $J = 9.38 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.62 - 7.72 (m、1 H)、7.80 (s、2 H)、8.51 (d、 $J = 8.79 \text{ Hz}$ 、1 H)。

40

【0243】

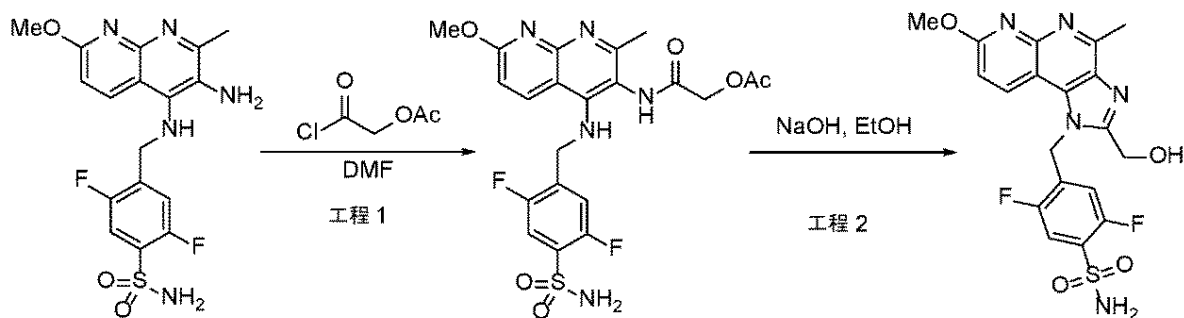
実施例 85

2, 5 - ジフルオロ - 4 - ((2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H

50

－イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン－1－イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(94)

【化57】



工程1．4-[[[(3-アミノ-7-メトキシ-2-メチル-1, 8-ナフチリジン-4-イル)アミノ]メチル]-2, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(25mg、61.06 μmol 、1当量)をDMF(0.6mL)に溶解し、その後0℃に冷却し、(2-クロロ-2-オキソ-エチル) アセテート(8.34mg、61.06 μmol 、6.56 μL 、1当量)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。完了後、0℃で、混合物を水でクエンチし、飽和NaHCO₃を添加した。水層をEtOAc(3×2mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、生成物を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0244】

工程2．(2-((4-((2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)メチルアミノ)-7-メトキシ-2-メチル-1, 8-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソ-エチル) アセテート(31mg、60.85 μmol 、1当量)をEtOH(1.2mL)に溶解し、その後NaOH(2M、45.63 μL 、1.5当量)を添加した。バイアルを密封し、60℃で1.5時間加熱した。完了後、混合物を22℃まで冷却し、2M HCl(46 μL)を用いて中和した。混合物を濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(19.5mg、57%)を得た。LCMS[M+H]⁺=450; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.06-3.07(m, 3H)、4.08(s, 3H)、4.88(s, 2H)、6.16(s, 2H)、6.69(dd、J=9.96、5.86 Hz、1H)、7.28(d、J=8.79 Hz、1H)、7.66(dd、J=9.08、5.57 Hz、1H)、7.79(s, 2H)、8.44(d、J=9.38 Hz、1H)。

【0245】

化合物38の合成に従って、次の化合物を製造した。

【0246】

実施例86

2, 3-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(95)を16.1mg製造した。LCMS[M+H]⁺=422。

【0247】

実施例87

5-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-スルホンアミド(96)を0.8mg製造した。LCMS[M+H]⁺=387。 ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.93(s, 3H)、5.54(s, 2H)、6.99(d、J=9.00 Hz、1H)、7.11-7.21(m, 2H)、7.60(dd、J=9.39、5.48 Hz、1H)、7.78(s, 2H)、8.19(d、J=9.00 Hz、1H)、8.63(s, 1H)、11.72(s, 1H)。

。

【0248】

実施例 88

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(98)を34.5mg製造した。LCMS[M+H]⁺=404。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.88-3.94(m, 3H)、5.54(s, 2H)、6.95(d, J=9.00Hz, 1H)、7.08(dd, J=8.02, 1.37Hz, 1H)、7.34(d, J=11.04Hz, 1H)、7.61(s, 2H)、7.68(t, J=8.02Hz, 1H)、8.14(d, J=9.39Hz, 1H)、8.63(s, 1H)、11.73(brs, 1H)。

【0249】

実施例 89

6-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(99)を26mg製造した。LCMS[M+H]⁺=387。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.95(s, 3H)、5.69(s, 2H)、7.02(d, J=9.39Hz, 1H)、7.55(s, 2H)、7.62(d, J=8.22Hz, 1H)、8.14(dd, J=8.41, 2.15Hz, 1H)、8.32(d, J=9.00Hz, 1H)、8.67(s, 1H)、8.74(d, J=2.35Hz, 1H)、11.95(brs, 1H)。

【0250】

実施例 90

2,6-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(100)を37.3mg製造した。LCMS[M+H]⁺=422;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.92(s, 3H)、5.51(s, 2H)、6.99(d, J=9.00Hz, 1H)、7.16-7.21(m, 2H)、7.95(s, 2H)、8.13(d, J=9.00Hz, 1H)、8.64(s, 1H)。

【0251】

実施例 91

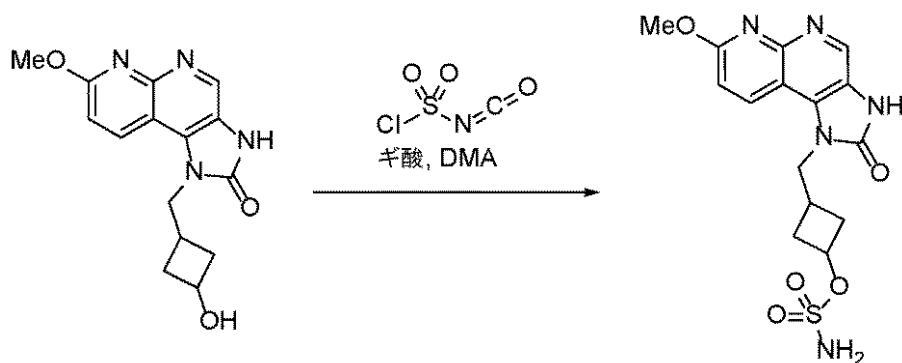
(R)-4-(1-(7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(101)を58mg製造した。LCMS[M+H]⁺=400;¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)δ ppm 1.84-1.87(m, 3H)、3.87-3.88(m, 3H)、6.19-6.25(m, 1H)、6.56-6.69(m, 1H)、7.07-7.15(m, 1H)、7.16-7.23(m, 1H)、7.43-7.45(m, 2H)、7.74-7.77(m, 2H)、8.43-8.51(m, 1H)。

【0252】

実施例 92

3-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)シクロブチル スルファメート(97)

【化58】



10

20

30

40

50

0℃で、クロロスルホニル イソシアネート(15.08mg、106.56μmol、9.25μL、2当量)にギ酸(4.90mg、106.56μmol、4.02μL、2当量)を滴下添加した。得られた混合物を18時間攪拌し、スルファモイルクロライドを形成させた。0℃で、1-((3-ヒドロキシシクロブチル)メチル)-7-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c][1,8]-ナフチリジン-2-オン(16mg、0.053mmol、1当量、化合物38の製造法に従って得た)の混合物のDMA(0.5mL)溶液にスルファモイルクロライドを滴下添加した。反応混合物を22℃まで昇温させ、3時間攪拌した。完了後、溶液を水/MeCN(0.1% TFA)を用いた分取HPLCに供し、生成物(1.9mg、9%)を得た。LCMS[M+H]⁺=380。

【0253】

10

実施例93

3-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(102)を32.7mg製造した。LCMS[M+H]⁺=404。

【0254】

実施例94

3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(103)を8.4mg製造した。LCMS[M+H]⁺=422; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.93(s, 3H)、5.58(s, 2H)、6.99(d, J=9.00Hz, 1H)、7.43(d, J=6.95Hz, 2H)、8.54-8.57(m, 2H)。

20

【0255】

実施例95

2,3,5-トリフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド(112)を21.9mg製造した。LCMS[M+H]⁺=440; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.06(s, 3H)、5.70(s, 2H)、7.23-7.31(m, 1H)、7.39-7.50(m, 1H)、8.01(s, 2H)、8.67-8.77(m, 1H)、8.82-8.87(m, 1H)。

【0256】

30

実施例96

3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(113)を12.4mg製造した。LCMS[M+H]⁺=436; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 2.61(s, 3H)、3.91-3.98(m, 3H)、5.56-5.68(m, 2H)、6.92-7.08(m, 1H)、7.43-7.56(m, 2H)、7.56-7.64(m, 2H)、8.47-8.62(m, 1H)。

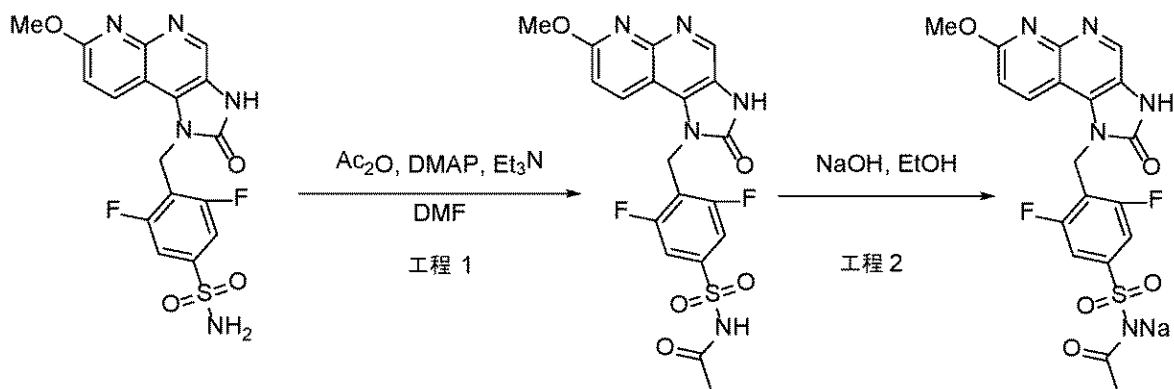
【0257】

実施例97

ナトリウム アセチル((3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニル)アミド(104)

40

【化 59】



工程 1. 3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-3H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(50 mg、118.66 μmol、1当量)をDMF(0.6 mL)に溶解し、Et₃N(30.02 mg、296.65 μmol、41.29 μL、2.5当量)、DMAP(1.45 mg、11.87 μmol、0.1当量)および無水酢酸(30.28 mg、296.65 μmol、27.78 μL、2.5当量)を添加した。混合物を22℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、MeOHに溶解した。2M NaOH(5当量)を添加し、5分間攪拌した。2M HClを用いて、混合物のpHを4に調整した。得られた沈殿をろ過した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製した。生成物フラクションを合わせ、pHを4に調整し、その後、EtOH/CHCl₃(3:1)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、生成物(31 mg、56%)を得た。

【0258】

工程 2. N-(3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-3H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニルアセトアミド(30 mg、64.74 μmol、1当量)をMeOH(1 mL)に懸濁し、その後NaOH(0.2 M、323.68 μL、1当量)を添加した。混合物が均一化し、これを22℃で5分間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、生成物(30.6 mg、97%)を得た。LCMS[M+H]⁺=464; LCMS[M+H]⁺=422; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.62-1.67(m、3H)、3.96(s、3H)、5.56(s、2H)、6.97-7.09(m、1H)、7.32(d、J=8.21 Hz、2H)、8.56-8.62(m、2H)、11.51-11.62(m、1H)。

【0259】

実施例 98

化合物104の合成法に従って、ナトリウム((3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニル)(プロピオニル)アミド(105)を16.6 mg製造した。LCMS[M+H]⁺=478; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.80(t、J=7.62 Hz、3H)、1.88(q、J=7.62 Hz、2H)、3.95(s、3H)、5.54(s、2H)、6.95-7.07(m、1H)、7.28(d、J=8.21 Hz、2H)、8.53-8.60(m、2H)。

【0260】

実施例 99

化合物104の合成法に従って、ナトリウム ブチリル((3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)スルホニル)アミド(106)を25.6 mg製造した。LCMS[M+H]⁺=492; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.70(t、J=7.33 Hz、3H)、1.25-1.39(m、2H)、1.81-1.87(m、2H)、3.94(s、3H)、5.53(s、2H)、6.92-7.02(m、1H)、7.25-

7.30 (m, 2 H)、8.49–8.56 (m, 2 H)。

【0261】

実施例100

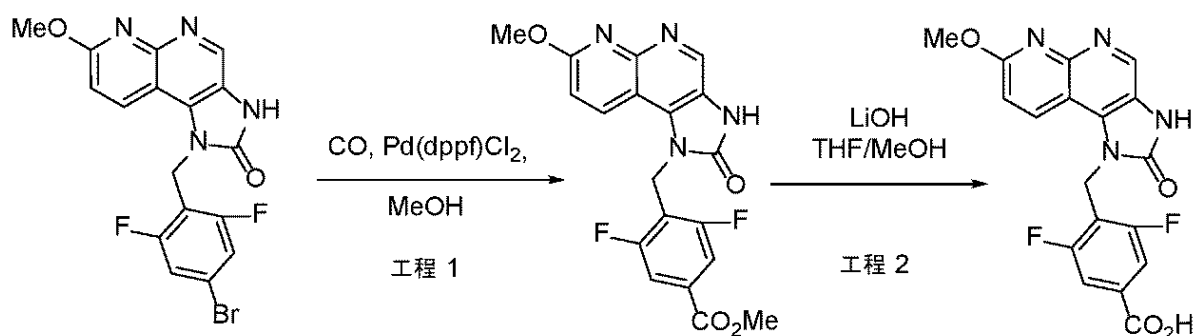
化合物38の製造に従って、3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(107)を2mg製造した。LCMS[M+H]⁺=436; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 2.76(s, 3H)、3.75–3.81(m, 3H)、6.48–6.58(m, 2H)、7.43–7.50(m, 1H)、7.72–7.81(m, 2H)、8.77–8.86(m, 1H)、9.02–9.09(m, 2H)。

【0262】

実施例101

3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)安息香酸(108)

【化60】



工程1. 22℃で、1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジル)-7-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(84mg、198μmol、1当量)のMeOH(1mL)溶液の混合物にEt₃N(60.23mg、595.23μmol、82.85μL、3当量)およびPd(dppf)Cl₂(14.52mg、19.84μmol、0.1当量)を一回で添加した。混合物をCO風船により脱気し、65℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いたBiotage C18 Duo 12gカラムを用いて粗製物をFCCにより精製し、生成物(62mg、78%)を得た。LCMS[M+H]⁺=401。

【0263】

工程2. 22℃で、メチル 3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)安息香酸塩(62mg、155μmol、1当量)の混合物のTHF/MeOH(2mL)溶液にLiOH(1M、1.62mL、10当量)を一回で添加した。混合物を55℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いたBiotage C18 Duo 12gカラムを用いて、粗製物をFCCにより精製し、化合物108(2.4mg、4%)を得た。LCMS[M+H]⁺=387。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.04(s, 3H)、5.69(s, 2H)、7.24(d, J=9.38Hz, 1H)、7.51–7.58(m, 2H)、8.71(s, 1H)、8.77(d, J=9.38Hz, 1H)、12.15(b r s, 1H)。

【0264】

実施例102

3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-ベンズアミド(109)

10

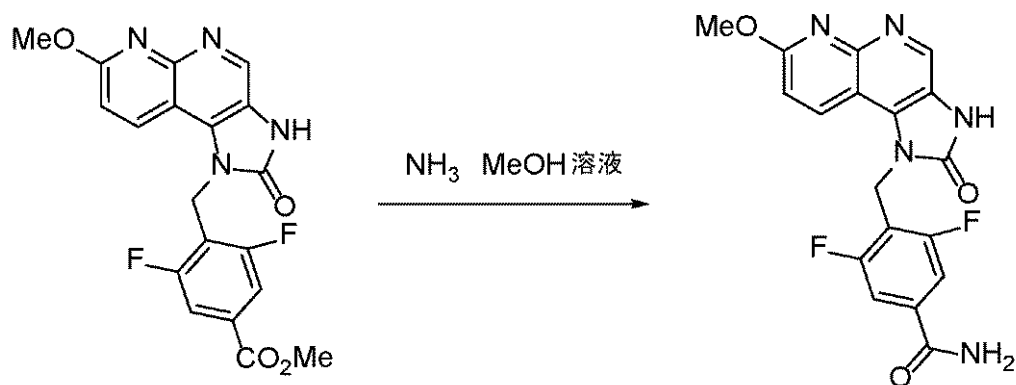
20

30

40

50

【化61】



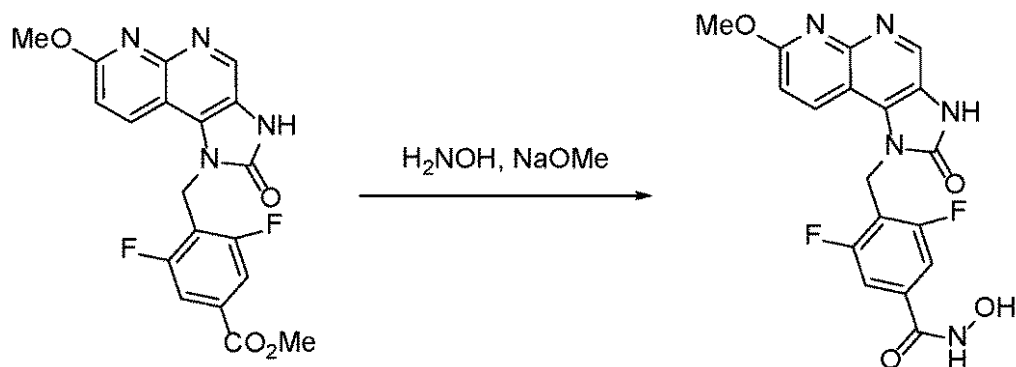
メチル 3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)安息香酸塩(50 mg、124.90 μmol、1当量)を、NH₃のMeOH(2 M、2.50 mL、40当量)溶液に溶解した。バイアルを密封し、65℃で2時間加熱した。さらにNH₃のMeOH(2 M、2.50 mL、40当量)溶液を添加し、65℃で18時間加熱した。完了後、混合物を濃縮した。得られた沈殿を飽和NaHCO₃で摩砕した。沈殿をろ過した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、化合物109(9.3 mg、15%)を得た。LCMS[M+H]⁺=386; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 4.05(s, 3H)、5.68(s, 2H)、7.27(d, J=9.38 Hz、1H)、7.54(d, J=8.79 Hz、2H)、7.63(b r s、1H)、8.07(b r s、1H)、8.72(s、1H)、8.80(d, J=9.38 Hz、1H)、12.23(b r s、1H)。

【0265】

実施例103

3,5-ジフルオロ-N-ヒドロキシ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド(110)

【化62】



メチル 3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)安息香酸塩(50 mg、124.90 μmol、1当量)をMeOH(2.5 mL)に溶解し、その後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(86.79 mg、1.25 mmol、10当量)を添加した。ヒドロキシルアミンが溶解するまで混合物を超音波処理し、その後0℃に冷却した。混合物にNaOMe(4.4 M、369.01 μL、13当量)を一回で添加した。混合物を22℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を-20℃で18時間保存した。混合物をセライトのパッドでろ過し、ろ液を濃縮した。粗製物を飽和NaHCO₃で磨砕し、得られた沈殿をろ過した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、化合物110(29.4 mg、46

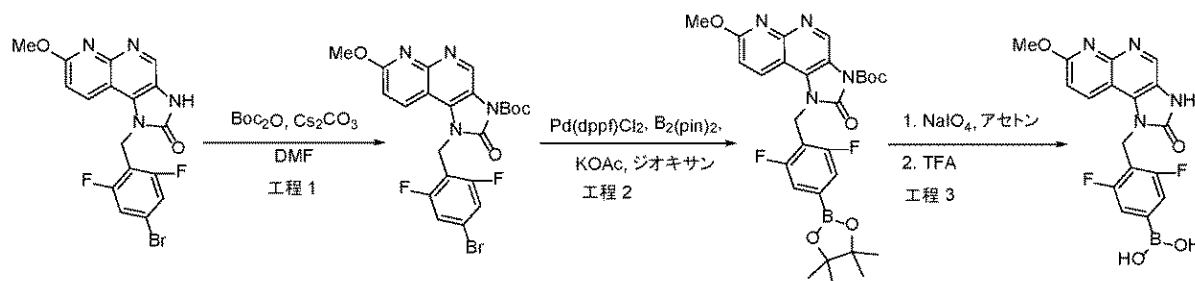
%)を得た。LCMS $[M+H]^+ = 402$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.04 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.77 (br d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 11.24–11.50 (m, 1H), 12.02–12.28 (m, 1H)。LCMS $[M+H]^+ = 387$ 。

【0266】

実施例104

(3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸(111)

【化63】



工程1. 1-((4-ブromo-2, 6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-2-オン(400mg、949.68 μ mol、1当量)をDMF(2.5mL)に溶解し、その後、Boc₂O(298.46mg、1.37mmol、314.17 μ L、1.44当量)およびCs₂CO₃(464.13mg、1.42mmol、1.5当量)を添加した。混合物を22℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を水に添加し、得られた沈殿をろ過し、乾燥させ、生成物(463mg、94%)を得た。

【0267】

工程2. tert-ブチル 1-((4-ブromo-2, 6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-2-オキソ-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシレート(260mg、498.74 μ mol、1当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(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, 3, 2-ジオキサボロラン(151.98mg、598.49 μ mol、1.2当量)、KOAc(146.84mg、1.50mmol、3当量)およびPd(dppf)Cl₂ DCM錯体(40.73mg、49.87 μ mol、0.1当量)をジオキサン(2.5mL)に懸濁した。混合物を窒素で30秒間パージし、密封した。混合物を80℃で2時間加熱した。完了後、混合物を22℃まで冷却し、水で希釈した。混合物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。DCM/MeOH(100%/0%~80%/20%)勾配を用いたBiotage Sfar 5gシリカカラムを用いて、粗製物をFCCにより精製し、生成物(198mg、70%)を得た。

【0268】

工程3. tert-ブチル 1-((2, 6-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メチル)-7-メトキシ-2-オキソ-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシレート(50mg、87.97 μ mol、1当量)をアセトン(1.35mL)およびH₂O(0.9mL)に溶解し、その後、NaIO₄(56.45mg、263.91 μ mol、14.62 μ L、3当量)およびNH₄OAc(20.34mg、263.91 μ mol、3当量)を添加した。混合物を22℃で4時間攪拌した。完了後、混合物をセライトのパッドでろ過し、濃縮した。残渣を1:1 DCM:TFA(2mL)に懸濁し、22℃で10分間攪拌した。混合物を濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いた分取HPLCにより精製し、化合物111(23.6mg、54%)を得た。LCMS $[M+H]^+ = 387$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.04 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 7.25 (

10

20

30

40

50

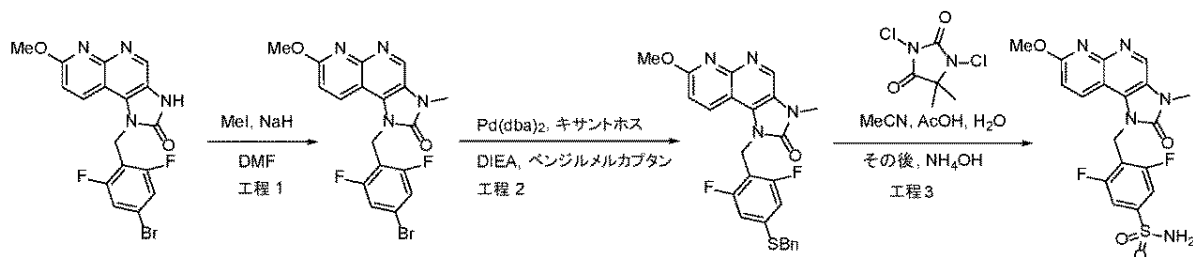
d、 $J=8.79\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.35 (d、 $J=8.79\text{ Hz}$ 、 2 H)、 8.41 (br s、 1 H)、 $8.71-8.76$ (m、 2 H)、 12.21 (br s、 1 H)。

【0269】

実施例105

3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(114)

【化64】



10

工程1. 0°C で、1-((4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(110mg、 $261.16\text{ }\mu\text{mol}$ 、1当量)の混合物のDMF(2.5ml)にMeI(44.48mg、 $313.39\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $19.51\text{ }\mu\text{L}$ 、1.2当量)およびNaH(12.54mg、 $313.39\text{ }\mu\text{mol}$ 、純度60%、1.2当量)を一回で添加した。混合物を 0°C で1時間撹拌した。完了後、反応混合物に水(10ml)を添加した。水層をEtOH/CHCl₃=1:3により抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物をDCM/EtOAcを用いてBiotage Sfar 10gシリカカラムにより精製し、生成物(28mg、25%)を得た。

20

【0270】

工程2. N₂下、 22°C で、1-((4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(70mg、 $160.84\text{ }\mu\text{mol}$ 、1当量)の混合物のDMF(2ml)にDIEA(74.83mg、 $579.02\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $100.85\text{ }\mu\text{L}$ 、3.6当量)、キサントホス(9.31mg、 $16.08\text{ }\mu\text{mol}$ 、0.1当量)およびPd(dba)₂(9.25mg、 $16.08\text{ }\mu\text{mol}$ 、0.1当量)を一回で添加した。混合物を 80°C で10分間撹拌した。反応物にベンジルメルカプタン(23.97mg、 $193.01\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $22.61\text{ }\mu\text{L}$ 、1.2当量)を添加し、 80°C で2時間加熱した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物をDCM/MeOHを用いてBiotage Sfar 5gシリカカラムにより精製し、生成物(60mg、78%)を得た。

30

【0271】

工程3. 0°C で、1-((4-ベンジルスルファニル-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(30mg、 $62.69\text{ }\mu\text{mol}$ 、1当量)の混合物のTHF(2ml)およびMeCN(1ml)溶液にAcOH(26.35mg、 $438.86\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $25.10\text{ }\mu\text{L}$ 、7当量)およびH₂O(15.82mg、 $877.72\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $15.82\text{ }\mu\text{L}$ 、14当量)を一回で添加した。その後、 0°C で、反応混合物に1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン(17.29mg、 $87.77\text{ }\mu\text{mol}$ 、1.4当量)を添加した。混合物を 0°C で2時間撹拌した。NH₄OH(659.15mg、 18.81 mmol 、 $724.34\text{ }\mu\text{L}$ 、300当量)を 0°C に冷却した。反応混合物をNH₄OH(659.15mg、 18.81 mmol 、 $724.34\text{ }\mu\text{L}$ 、300当量)に滴下添加し、 0°C で1時間撹拌した。完了後、混合物をpH=1に酸性化し、濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)を用いてBiotage C18 Duo 12gカラムにより精製し、生成物(28.6mg、83%)を得た。LCMS[M+H]⁺=436; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.5

40

50

1(b r s、3 H)、4.08(s、3 H)、5.72(s、2 H)、7.31(d、J=9.38 Hz、1 H)、7.45-7.54(m、2 H)、7.63(s、2 H)、8.93(d、J=9.38 Hz、1 H)、9.05(s、1 H)。

【0272】

化合物114の製造に従って、次の化合物を製造した。

【0273】

実施例106

化合物114の合成法に従って、3,5-ジフルオロ-4-((3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(115)を9.9 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=466。

10

【0274】

実施例107

化合物114の合成法に従って、3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(131)を29.5 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=504; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.99(s、3 H)、5.00(d、J=9.00 Hz、2 H)、5.71(s、2 H)、7.17-7.20(m、1 H)、7.46(d、J=7.43 Hz、2 H)、7.61(s、2 H)、8.74(d、J=9.00 Hz、1 H)、9.04(s、1 H)。

20

【0275】

実施例108

化合物114の合成法に従って、3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(132)を30 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=480; ¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 3.21-3.22(m、3 H)、3.63-3.67(m、2 H)、4.02-4.10(m、3 H)、4.18-4.24(m、2 H)、5.69-5.77(m、2 H)、7.23-7.33(m、1 H)、7.46-7.53(m、2 H)、7.61-7.68(m、2 H)、8.82-8.90(m、1 H)、8.99-9.05(m、1 H)。

30

【0276】

実施例109

化合物114の合成法に従って、3,5-ジフルオロ-4-((3-(3-ヒドロキシプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(133)を29.5 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=480; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.82(t、J=6.85 Hz、2 H)、3.41-3.42(m、2 H)、4.02-4.07(m、5 H)、5.69-5.73(m、2 H)、7.20-7.28(m、1 H)、7.47(d、J=7.43 Hz、2 H)、7.62(s、2 H)、8.76-8.85(m、1 H)、9.01(s、1 H)。

40

【0277】

実施例110

化合物114の合成法に従って、3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-3-(オキセタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(139)を6.6 mg 製造した。LCMS[M+H]⁺=478。

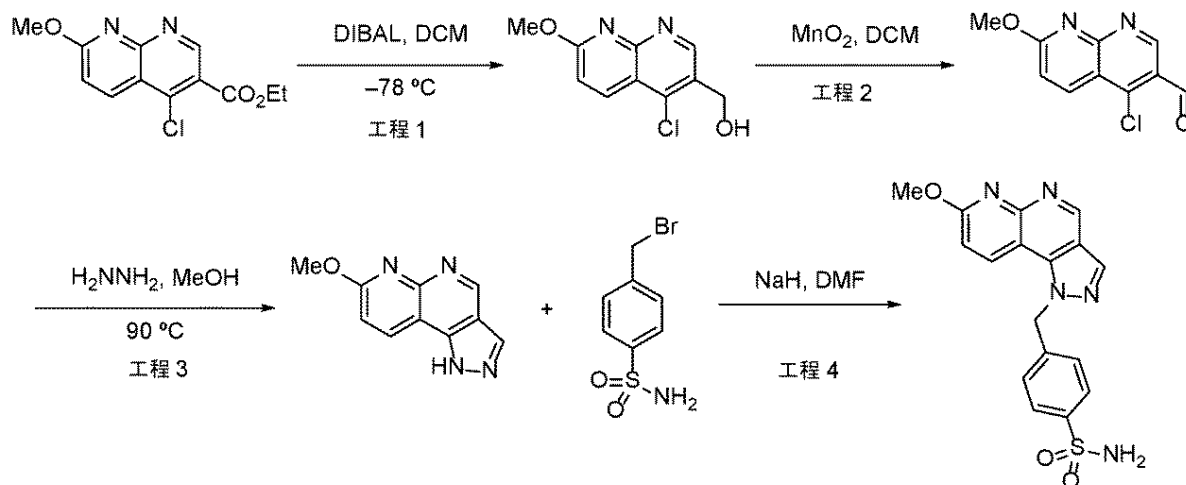
【0278】

実施例111

4-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(116)

50

【化 6 5】



10

工程 1. エチル 4-クロロ-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(276mg、1.03mmol、1当量)をDCM(10mL、0.1M)に溶解し、その後、 -78°C に冷却した。1M DIBAL-シクロヘキサン溶液(2.4mL、2.4mmol、2.4当量)を混合物に添加した。完了後、混合物を 0°C まで昇温させ、飽和 NH_4Cl でクエンチした。水層をEtOAc($3 \times 20\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0279】

工程 2. 前工程からの(4-クロロ-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)メタノールをDCM(10mL)に溶解し、その後、 MnO_2 (870mg、10mmol、10当量)を添加した。混合物を 22°C で2時間攪拌した。完了後、混合物をセライトのベッドでろ過し、ろ液を濃縮し、生成物(132mg、2工程、59%)を得た。

【0280】

工程 3. 4-クロロ-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボアルデヒド(122mg、0.55mmol、1当量)をMeOH(11mL、0.05M)に溶解し、その後、ヒドラジン-水和物($32\mu\text{L}$ 、0.66mmol、1.2当量)を添加した。バイアルを密封し、 90°C で24時間加熱した。完了後、混合物を 22°C に冷却し、濃縮した。粗製物をEtOAcに溶解し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。水層をEtOAc($2 \times 20\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、生成物(100mg、91%)を得た。

30

【0281】

工程 4. 7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン(20mg、0.1mmol、1当量)をDMF(1mL、0.1M)に溶解し、その後、60% NaH (5mg、0.12mmol、1.2当量)および4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホンアミド(30mg、0.12mmol、1.2当量)を添加した。混合物を 22°C で3時間攪拌し、 40°C で1時間攪拌した。混合物を水/MeCN(0.1% TFA)を用いた分取HPLCにより精製し、生成物(7.3mg、20%)を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370$; ^1H NMR (300MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.98(s, 3H)、6.26(s, 2H)、7.34(s, 2H)、7.61(d, $J = 8.79\text{Hz}$, 3H)、7.75–7.79(m, 3H)、7.99–8.11(m, 1H)、8.90(d, $J = 8.79\text{Hz}$, 1H)、10.29(s, 1H)。

40

【0282】

実施例 112

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(122a)および2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-2-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(122b)：4-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフ

50

チリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成法に従って、2つの生成物を収率35%で、それぞれ66mgおよび10mg製造した。122a: LCMS[M+H]⁺=388; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.06(s、3H)、5.93(s、2H)、7.29(brd、J=8.79Hz、1H)、7.33(brd、J=8.21Hz、1H)、7.43(brd、J=11.14Hz、1H)、7.65(s、2H)、7.77-7.83(m、1H)、8.74(d、J=8.79Hz、1H)、9.33(s、1H)、9.70(s、1H); 122b: LCMS[M+H]⁺=388; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.95(s、3H)、6.25(s、2H)、7.58(d、J=8.79Hz、1H)、7.75(t、J=7.91Hz、1H)、7.84-7.93(m、1H)、7.93-7.98(m、2H)、8.07-8.13(m、1H)、8.67-8.72(m、1H)、8.91(d、J=8.79Hz、1H)、10.26(s、1H)。

【0283】

実施例113

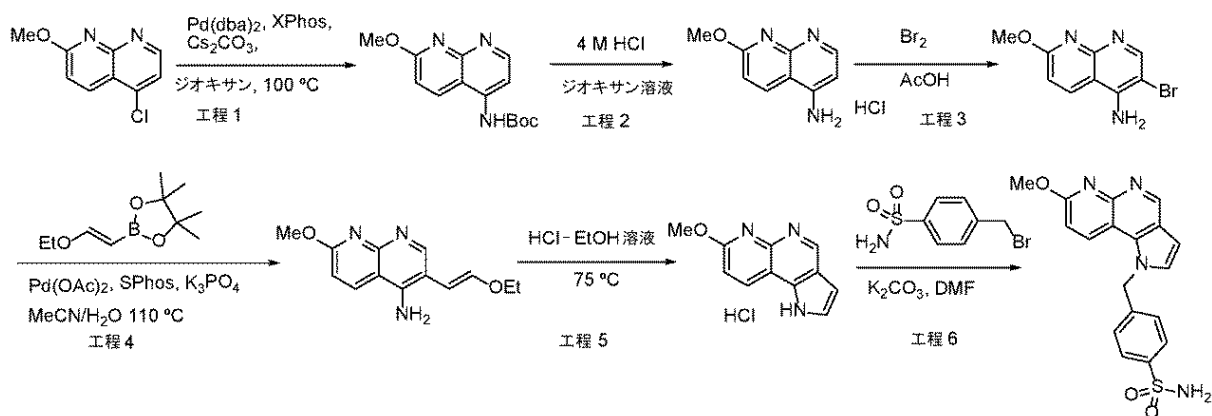
6-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(135a)および6-((7-メトキシ-2H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-2-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(135b): 4-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成に従って、生成物をそれぞれ4.8mgおよび2.6mg製造した。135a: LCMS[M+H]⁺=371; 135b: LCMS[M+H]⁺=371。

【0284】

実施例114

4-((7-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(117)

【化66】



工程1. 5-クロロ-2-メトキシ-1,8-ナフチリジン(527mg、2.7mmol、1当量)、tert-ブチルカルバメート(380mg、3.25mmol、1.2当量)、Pd(dba)₂(78mg、0.135mmol、0.05当量)、XPhos(129mg、0.27mmol、0.1当量)およびCs₂CO₃(1.76g、5.4mmol、2当量)をジオキサン(14mL、0.2M)に懸濁した。混合物を窒素で1時間パージし、窒素雰囲気下、100°Cで5時間加熱した。完了後、混合物を22°Cに冷却し、水に注いだ。得られた沈殿をろ過し、乾燥させた。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0285】

工程2. 前工程からの(7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメートをDCM(5.4mL、0.5M)に溶解し、その後、0°Cに冷却し、4M HCl-ジオキサン溶液(2.7mL)を添加した。全ての出発物質が消費されるまで、混合物を22°Cで撹拌した。完了後、混合物を濃縮し、生成物を得た。生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0286】

工程3. 7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-4-アミン HClをAcOH(14 mL、0.2 M)に溶解し、その後、0℃に冷却した。臭素(153 μ L、2.97 mmol、1.1当量)を混合物に添加した。LCMS上で出発物質が観測されなくなるまで、混合物を22℃で攪拌した。完了後、混合物を水に注いだ。得られた沈殿をろ過し、乾燥させ、生成物(459 mg、3工程、67%)を得た。

【0287】

工程4. 3-ブromo-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-4-アミン(455 mg、1.79 mmol、1当量)、(E)-2-(2-エトキシビニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(709 mg、3.58 mmol、2当量)、Pd(OAc)₂(12 mg、0.05 mmol、0.03当量)、SPhos(55 mg、0.133、0.075当量)およびK₃PO₄(760 mg、3.58 mmol、2当量)を4:1 MeCN/H₂O(10 mL、0.18 M)に溶解した。混合物を窒素で1時間パージし、110℃で加熱した。完了後、混合物を22℃に冷却し、飽和NH₄Clに注いだ。水層をEtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物をDCM/MeOHを用いてFCCにより精製し、生成物(280 mg、64%)を得た。

【0288】

工程5. (E)-3-(2-エトキシビニル)-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-4-アミン(280 mg、1.14 mmol、1当量)を1.25 M HCl-EtOH溶液(14 mL)に溶解した。混合物を75℃に加熱した。完了後、混合物を22℃に冷却し、濃縮し、生成物(259 mg、97%)を得た。

【0289】

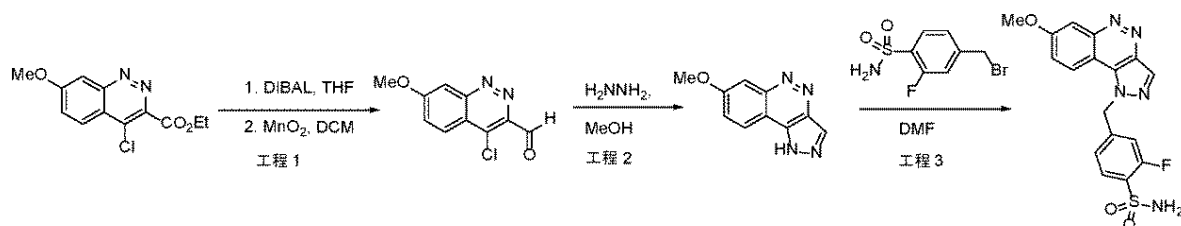
工程6. 7-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c][1, 8]ナフチリジン HCl(50 mg、0.212 mmol、1当量)をDMF(3 mL)に溶解し、その後、4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホンアミド(64 mg、0.255 mmol、1.2当量)およびK₂CO₃(88 mg、0.64 mmol、3当量)を添加した。混合物を60℃に加熱した。完了後、混合物を22℃に冷却し、濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)を用いた分取HPLCにより精製し、生成物(22.7 mg、22%)を得た。LCMS[M+H]⁺=369; ¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.99(s, 3H)、6.08(s, 2H)、6.93-6.97(m, 1H)、7.21(br d, J=9.35 Hz, 2H)、7.59(s, 2H)、7.65(t, J=7.89 Hz, 1H)、8.43(d, J=9.17 Hz, 1H)、8.75(s, 1H)、9.52(s, 1H)。

【0290】

実施例115

2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]シンノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(118)

【化67】



工程1. -78℃で、エチル 4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボキシレート(300 mg、1.12 mmol、1当量)のTHF(10 mL)溶液にDIBAL(1 M、3.37 mL、3当量)を滴下添加した。-78℃混合物を-78℃で3時間攪拌した。完了後、飽和NaHCO₃、酒石酸カリウムナトリウム、EtOAcを反応混合物に添加し22℃で18時間攪拌した。水層をEtOAc(3×20 mL)。有機層を合わせ、Na

2 SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物の残渣をDCM(10 mL)に溶解した。22℃で、MnO₂(978.03 mg、11.25 mmol、10当量)を反応混合物に添加した。反応物を22℃で3時間撹拌した。完了後、反応物をセライトのパッドによりろ過し、濃縮した。粗製物をFCCにより精製し、生成物(156 mg、63%)を得た

【0291】

工程2. 22℃で、4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボアルデヒド(156 mg、700.72 μmol、1当量)の混合物のMeOH(15 mL)溶液にヒドラジン(40.42 mg、1.26 mmol、45.63 μL、1.8当量)を一回で添加した。混合物を65℃で18時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物をFCCにより精製し、生成物(87 mg、62%)を得た

【0292】

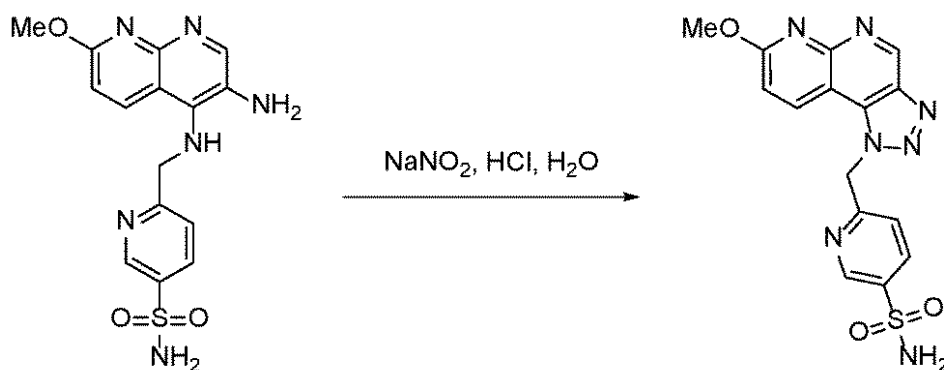
工程3. 22℃で、7-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-c]シンノリン(35 mg、174.83 μmol、1当量)の混合物のDMF(1 mL)溶液にNaH(8.39 mg、209.79 μmol、純度60%、1.2当量)を一回で添加した。混合物を22℃で5分間撹拌した。4-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド(56.25 μg、0.21 μmol、1.20e-3当量)を反応混合物に添加し、2時間撹拌した。完了後、反応物を1N HCl(2 mL)によりクエンチした。溶液から固体を析出させた。沈殿をろ過した。ろ液を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(3.8 mg、5.6%)を得た。LCMS[M+H]⁺=388; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.96(s, 3H)、6.25(s, 2H)、7.41-7.53(m, 2H)、7.58(brd, J=7.62 Hz, 1H)、7.63(s, 2H)、7.75(brt, J=7.91 Hz, 1H)、7.93(brs, 1H)、8.91(d, J=8.79 Hz, 1H)、10.25(s, 1H)。

【0293】

実施例116

6-((7-メトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(119)

【化68】



NaNO₂(4.82 mg、69.92 μmol、1.2当量)を水(0.1 mL)に溶解した。0℃で、6-(((3-アミノ-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(21 mg、58.27 μmol、1当量)の混合物のHCl(2M、291.35 μL、10当量)溶液にNaNO₂(4.82 mg、69.92 μmol、1.2当量)溶液を一回で添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。完了後、溶液を水/MeCN(0.1% TFA)を用いた分取HPLCに供し、生成物(6.2 mg、29%)。LCMS[M+H]⁺=372; ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 4.02(s, 3H)、6.60(s, 2H)、7.19(d, J=8.79 Hz, 1H)、7.53(s, 2H)、7.64(d, J=8.21 Hz, 1H)、8.19(dd, J=8.21、2.34 Hz, 1H)、8.61(d, J=8.79 Hz, 1H)、8.71(d, J=2.34 Hz, 1H)、9.66(s, 1H)。

【0294】

実施例117

化合物119の合成に従って、2-フルオロ-4-((7-メトキシ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(120)を3.9mg製造した。LCMS[M+H]⁺=389; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.00(s, 3H)、6.46(s, 2H)、6.97(dd、J=8.22、1.57Hz、1H)、7.22(d、J=8.61Hz、1H)、7.32(d、J=10.62Hz、1H)、7.64(s, 2H)、7.68(t、J=8.02Hz、1H)、8.58(d、J=9.00Hz、1H)、9.67(s, 1H)。

【0295】

実施例118

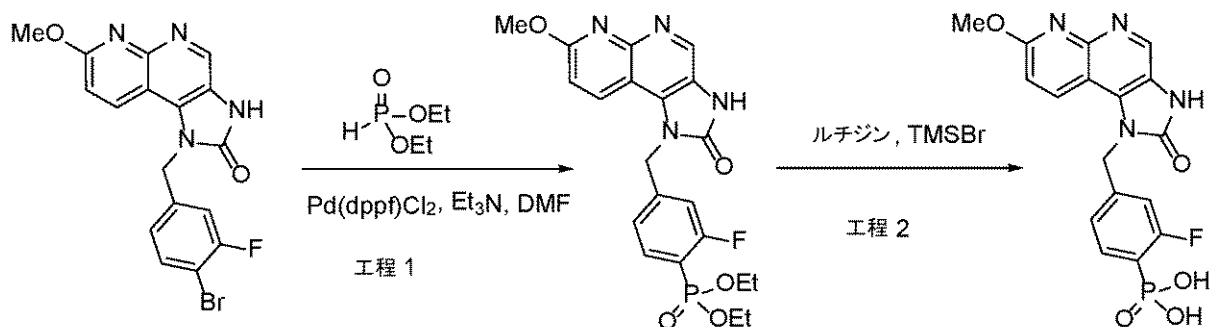
化合物119の合成に従って、6-((7-メトキシ-4-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-スルホンアミド(136)を3.2mg製造した。LCMS[M+H]⁺=386; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.00(s, 3H)、4.00(s, 3H)、6.57(s, 2H)、7.09(d、J=8.79Hz、1H)、7.53(s, 2H)、7.61(d、J=8.21Hz、1H)、8.18(d、J=8.21Hz、1H)、8.50-8.56(m, 1H)、8.71-8.75(m, 1H)。

【0296】

実施例119

(2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ホスホン酸(121)

【化69】



工程1. N₂下、22℃で、1-エトキシホスホノイルオキシエタン(82.20mg、595.23μmol、76.82μL、6当量)および1-((4-ブロモ-3-フルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(40mg、99.21μmol、1当量)の混合物のDMF(1.2mL)にEt₃N(30.12mg、297.62μmol、41.42μL、3当量)およびPd(dppf)Cl₂(7.26mg、9.92μmol、0.1当量)を一回で添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物をDCM/MeOHを用いたBiotage Sfar 5gシリカカラムにより精製し、生成物(44mg、96%)を得た。

【0297】

工程2. 22℃で、1-((4-ジエトキシホスホリル-3-フルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(96mg、208.52μmol、1当量)の混合物のDCM(10mL)溶液に2,6-ルチジン(379.82mg、3.54mmol、412.85μL、17当量)を一回で添加した。混合物を0℃に冷却し、TMSBr(1.60g、10.43mmol、1.35mL、50当量)を反応混合物に滴下添加した。反応混合物を22℃で5時間攪拌した。完了後、MeOH(20mL)を反応混合物に添加し、30分間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(30mg、36%)

を得た。LCMS $[M+H]^+ = 405$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.92 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.93–7.04 (m, 2H), 7.08–7.18 (m, 1H), 7.51–7.63 (m, 1H), 8.12–8.21 (m, 1H), 8.61–8.68 (m, 1H)。

【0298】

化合物121の製造方法に従って、化合物124～127を製造した。

【0299】

実施例120

化合物121の製造方法に従って、(3, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)-フェニル)ホスホン酸(124)を9.1 mg 製造した。LCMS $[M+H]^+ = 423$ 。

【0300】

実施例121

(2, 5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ホスホン酸(125): LCMS $[M+H]^+ = 421$ 。

【0301】

実施例122

(6-((7-メトキシ-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ホスホン酸(126): LCMS $[M+H]^+ = 400$ 。

【0302】

実施例123

化合物121の製造方法に従って、メチル 水素(2-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)フェニル)ホスホン酸水素メチル(127)を8.1 mg 製造した。LCMS $[M+H]^+ = 419$ 。

【0303】

実施例124

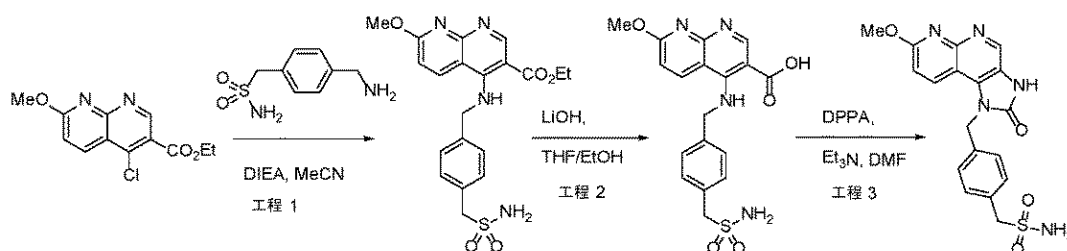
化合物38の製造に従って、3-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]シンノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(123)を14.6 mg 製造した。LCMS $[M+H]^+ = 404$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.95–3.97 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.51 (br d, $J = 1.76$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 9.96$, 1.76 Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.38$ Hz, 1H)。

【0304】

実施例125

4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]シンノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(128)

【化70】



10

20

30

40

50

工程 1. 22℃で、エチル 4-クロロ-7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(77mg、288.74 μmol、1当量)および(4-(アミノメチル)フェニル)メタンスルホンアミド(109.36mg、461.98 μmol、1.6当量、HCl)の混合物のMeCN(5mL)溶液にDIEA(373.16mg、2.89mmol、502.91 μL、10当量)を一回で添加した。混合物を65℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。得られた残渣をEtOAcで磨砕し、生成物(112mg、90%)を得た。

【0305】

工程 2. 22℃で、エチル 7-メトキシ-4-[[4-(スルファモイルメチル)フェニル]メチルアミノ]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(112mg、260.18 μmol、1当量)の混合物のEtOH/THF(2.6mL)溶液にLiOH(1M、2.60mL、10当量)を一回で添加した。混合物を50℃で1時間撹拌した。完了後、有機溶媒を減圧下で除去し、その後、pH=4に酸性化した。水層をEtOH/CHCl₃=1:3により酸性化した。水および有機層の両方に生成物が含まれる。全ての溶媒を合わせ、その後、濃縮した。得られた白色固体をEtOHで抽出し、ろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0306】

工程 3. 22℃で、この粗生成物の混合物のDMF(3mL)溶液にDPPA(171.84mg、624.42 μmol、135.31 μL、2.4当量)、Et₃N(263.27mg、2.60mmol、362.13 μL、10当量)を一回で添加した。混合物を80℃で3時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。粗製物をDCM/MeOHにより精製し、生成物(17mg、16%)を得た。LCMS[M+H]⁺=400; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 4.01(s、3H)、4.19(s、2H)、5.56(s、2H)、6.79(s、2H)、7.17(d、J=9.00Hz、1H)、7.22-7.25(m、2H)、7.27-7.30(m、2H)、8.40(d、J=9.00Hz、1H)、8.76(s、1H)、12.16-12.50(m、1H)。

【0307】

実施例 126

化合物 38 の製造に従って、3-クロロ-5-フルオロ-4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(134)を16.8mg製造した。LCMS[M+H]⁺=438。

【0308】

実施例 127

化合物 38 の製造に従って、エチル 4-ヒドロキシ-7-メトキシシンノリン-3-カルボキシレートから4-((7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]シンノリン-1-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(137)を11mg製造した。LCMS[M+H]⁺=386; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ ppm 3.93-3.96(m、3H)、5.62(s、2H)、7.32(s、2H)、7.36(dd、J=9.67、2.64Hz、1H)、7.45(d、J=2.34Hz、1H)、7.50(d、J=8.21Hz、2H)、7.75(d、J=8.21Hz、2H)、7.91(d、J=9.38Hz、1H)。

【0309】

実施例 128

3, 5-ジフルオロ-4-(7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 8]ナフチリジン-1-イル)メチル)ベンゼンスルファミド(138)

10

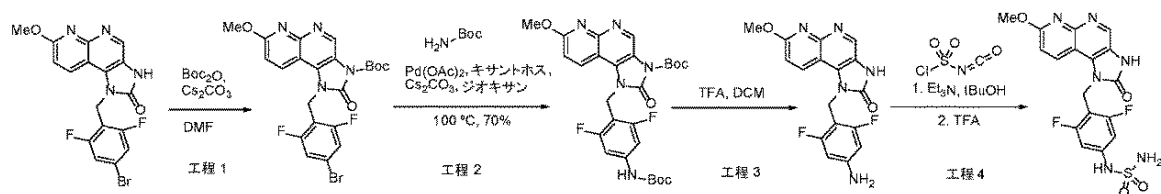
20

30

40

50

【化 7 1】



工程 1. 1-((4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(400mg、949.68 μ mol、1当量)をDMF(2.5mL)に溶解し、その後、Boc₂O(298.46mg、1.37mmol、314.17 μ L、1.44当量)およびCs₂CO₃(464.13mg、1.42mmol、1.5当量)を添加した。混合物を22℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を水に添加し、得られた沈殿をろ過し、生成物(463mg、94%)を得た。

【0310】

工程 2. tert-ブチル 1-((4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-2-オキソイミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-3-カルボキシレート(60mg、115.09 μ mol、1当量)、Pd(OAc)₂(1.29mg、5.75 μ mol、0.05当量)、キサントホス(3.33mg、5.75 μ mol、0.05当量)、Cs₂CO₃(112.50mg、345.28 μ mol、3当量)およびtert-ブチルカルバメート(26.97mg、230.19 μ mol、2当量)をジオキサン(0.8mL)に溶解した。混合物を窒素で30秒間パージし、密封した。混合物を100℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を22℃まで冷却し、水で希釈した。得られた沈殿をろ過し、乾燥させ、生成物(55.5mg、60%)を得た。

【0311】

工程 3. tert-ブチル 1-((4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-2-オキソイミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-3-カルボキシレート(108mg、193.71 μ mol、1当量)をDCM(0.5mL)に溶解し、その後、TFA(770.00mg、6.75mmol、0.5mL、34.86当量)を添加した。混合物を22℃で1.5時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、その後DCMに溶解した。飽和NaHCO₃を用いて粗製物を遊離塩基とし、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いてBiotope C18 Duo 12gカラムにより精製し、生成物(24mg、35%)を得た。

【0312】

工程 4. 1-((4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-2-オン(24mg、67.17 μ mol、1当量)をDMA(0.7mL)に溶解し、その後、スルファモイルクロライド(77.61mg、671.68 μ mol、10当量)を添加した。混合物を22℃で2時間攪拌した。Et₃N(135.93mg、1.34mmol、186.98 μ L、20当量)を添加し、22℃で18時間攪拌した。完了後、混合物を水/MeCN(0.1% TFA)勾配を用いて分取HPLCにより精製し、生成物(28.1mg、76%)を得た。LCMS[M+H]⁺=437。

【0313】

生物学の実施例

実施例 B1: p-ニトロフェニル-5'-TMPを基質として用いたENPP1活性アッセイ

ENPP1は、ヌクレオチドおよびヌクレオチド誘導体を加水分解してヌクレオチド-5'-モノホスフェートを形成する膜貫通糖タンパク質である。ENPP1は人工リン酸エステルチミジン5'-モノホスフェート p-ニトロフェニル エステル(TMP-pNP)を

10

20

30

40

50

、ヌクレオチド-5'-モノホスフェートおよび発色生成物であるp-ニトロフェノールに加水分解する。形成されたp-ニトロフェノール生成物の量を405nmでの吸光度を用いて測定し、これは酵素活性に直接比例する。

【0314】

IC₅₀値の決定について、8点の異なる濃度の各阻害剤を、250mM NaClを含む50mM トリス緩衝液(pH 9.5)を用いて、1000nMから開始する最終アッセイ濃度で調製した。20ngのヒト可溶性ENPP1の50μL溶液をウェルに充填し、25μLの阻害剤溶液(4×最終濃度)と室温で30分間インキュベートした。その後、25μLの2mM TMP溶液(2×最終濃度)をウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。405nmでのOD値を読み取ることにより、p-ニトロフェノールの放出量を測定した。

10

【0315】

各化合物のパーセント阻害を次のとおり計算した： $\% \text{阻害} = (\text{OD}_{\text{MAX}} - \text{OD}_{\text{化合物}}) / (\text{OD}_{\text{MAX}} - \text{OD}_{\text{MIN}}) * 100$ (ENPP1阻害剤対照なし、MIN：ブランク対照)。

【0316】

パーセント阻害対化合物濃度についてのIC₅₀値は、GraphPad Prism(登録商標)8で4パラメーター複合法面モデルを用いて阻害曲線と一致させることにより決定される。決定されたIC₅₀値を表2に列挙する。

【0317】

実施例B2：p-ニトロフェニル-5'-AMPを基質として用いたENPP1 活性アッセイ。

20

【0318】

いくつかの場合において、ENPP-1阻害剤は、ATPの加水分解を最小限にしか阻害せず、2'-3'-cGAMPの加水分解を選択的に阻害することができる。したがって、ATPアナログであるp-ニトロフェニル 5'-アデノシン モノホスフェート(AMP-pNP)は、種々のクラスのENPP1阻害剤による天然ATPの加水分解を正確に反映することが示された。AMP-pNPは、ENPP-1の基質として使用され得る。その加水分解生成物は、ヌクレオチド-5'-モノホスフェートおよび発色生成物でもあるp-ニトロフェノールであった。形成されたp-ニトロフェノール生成物の量を405nmでの吸光度を用いて測定し、これはENPP-1の酵素活性に直接比例する。

30

【0319】

IC₅₀値の決定について、12点の異なる濃度の各阻害剤を、250mM NaClを含む50mM トリス緩衝液(pH 9.5)を用いて、9000nMから開始して3×連続希釈する最終アッセイ濃度で調製した。35ngのヒト可溶性ENPP1の50μL溶液をウェルに充填し、25μLの阻害剤溶液(4×最終濃度)と室温で30分間インキュベートし、その後、25μLの3mM TMP溶液(2×最終濃度)をウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。405nmでのOD値を読み取ることにより、p-ニトロフェノールの放出量を測定した。

【0320】

各化合物のパーセント阻害を次のとおり計算した： $\% \text{阻害} = (\text{OD}_{\text{MAX}} - \text{OD}_{\text{化合物}}) / (\text{OD}_{\text{MAX}} - \text{OD}_{\text{MIN}}) * 100$ (MAX：NPP1阻害剤対照なし、MIN：ブランク対照)。

40

【0321】

パーセント阻害対化合物濃度についてのIC₅₀値は、GraphPad Prism(登録商標)8で4パラメーター複合法面モデルを用いて阻害曲線と適合させることにより決定される。決定されたIC₅₀値を表2に列挙する。

【表 2 - 1】

表 2

化合物ID	TMP-pNP(IC ₅₀ , nM)	AMP-pNP(IC ₅₀ , nM)
PF-QS1*	10	37
MV0000658**	6.2	237
1	1.7	5.9
2	10	—
8	0.30	—
10	1.1	27
11a	0.88	2.5
11b	196	—
12	1.2	3.9
13	4.3	33
17	—	—
32	7.7	—
35	0.37	35
36	3.1	36
37	165	—
38	0.31	0.75
39	0.25	0.42
40	0.15	0.23
41	0.21	0.9
44	65	—
46	5.2	—
47	1.0	—
48	0.29	0.44
49	1.9	4.8
50	28	—
51	884	—
52	0.54	2.2
54	0.53	1.8
60	0.31	1.51
61	0.53	1.9
62	0.1	1.5
64	2.8	8.9
65	3.0	8.7
66	3.0	13
67	2.3	8.6
68	0.49	1.7
69	0.67	2.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

70	0.64	1.2
71	1.0	2.9
72	0.58	1.2
73	0.36	0.96
74	0.09	0.12
75	0.24	0.68
76	13	26
77	8.6	15
78	1.7	7.2
79	2.1	9.2
80	1.8	6.4
81	6.9	23
82	0.8	2.4
83	3.2	7.7
84	3.5	8.4
85	2.0	5.2
86	0.81	3.2
87	1.3	4.0
88	4.0	12
89	0.52	2.1
90	2.4	7.7
91a	83	323
91b	62	199
92	9.3	29
93	3.7	13
94	3.4	8.8
95	1.4	4.6
96	1.7	5.4
97	0.56	1.1
98	0.60	3.0
99	0.27	0.79
100	8.8	—
101	0.67	1.1
102	0.51	0.74
103	0.090	0.06
104	8.9	11
105	21	19
107	43	79
108	16	66
110	0.60	2.6

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

111	7.4	21
112	0.30	0.99
113	1.1	5.0
114	0.27	0.23
115	0.11	0.32
116	0.38	1.8
117	8.1	34
118	2.9	8.2
119	0.70	1.1
120	1.78	4.4
121	9.4	31
122a	1.6	4.3
123	0.61	2.4
124	19	56
125	7.2	21
129	0.10	0.19
130	0.16	0.16
131	0.040	0.19
132	0.33	0.74
135a	0.66	1.4
136	7.4	21
137	1.1	2.4
138	38	141

* PF-QS1は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) 3339-3343, S nahel D. Patel et alに記載の化合物 1 であり；

** MV0000658は、国際公開2019/046778号A1, Gallatin, W. M et alの代表化合物である

【0322】

実施例 B 3：2'3'-cGAMP加水分解の定量化

ENPP-1が2'3'-cGAMPを基質として使用するとき、5'-GMPおよび5'-AMPの加水分解生成物が形成される。いくつかの場合において、2'3'-cGAMP基質を用いたENPP1活性は、5'-AMPの産生を定量化するためのAMP-GloTM アッセイキット(Promega社)を用いて測定される。AMP-GloTM アッセイキットは、連続して添加される2種の試薬を含む。試薬Iは反応において生成した5'-AMPを5'ADPへ変換する。試薬IIは5'-ADPを5'-ATPへ変換し、5'-ATPをルシ 40
フェラーゼ／ルシフェリン対と反応させ、発光シグナルを生成する。

【0323】

2'3'-cGAMP基質を用いたENPP1アッセイを250mM NaClを含む50mM トリス緩衝液(pH 9.5)中で実施する。12点の異なる濃度の各阻害剤を、9000nMから開始して3×連続希釈する最終アッセイ濃度で調製する。デュプリケートのウェルを各阻害剤濃度で調製する。9μLの阻害剤溶液、4.5μLのヒト組み換えENPP-1タンパク質(20ng／ウェル)および4.5μLの2', 3'-cGAMPを20μMの最終濃度で含む384白色アッセイプレートにおいて、最終アッセイ体積は1ウェルあたり18μLである。基質の添加によりアッセイを開始し、室温で2時間インキュベートした後、5μLを取り出して5μLの試薬Iと混合し、反応を停止させる。その後、10 50

μLの試薬IIを添加し、ウェルを再び室温でさらに60分間インキュベートする。ルミノメーターを備えたプレートリーダーを用いて発光シグナルを測定する。

【0324】

各化合物のパーセント阻害を次のとおり計算した： $\% \text{阻害} = (RLU_{MAX} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{MAX} - RLU_{MIN}) * 100$ (MAX：ENPP1阻害剤対照なし、MIN：ブランク対照)。

【0325】

実施例B4：TMP-pNPを基質として用いたENPP-1阻害剤の細胞酵素アッセイ

ENPP-1は、それが2'3'-cGAMPを加水分解して5'-GMPと5'-AMPを形成する場合、細胞膜表面で主に発現する。ENPP-1はまた、人工リン酸エステルTMP-pNPをヌクレオチド-5'-モノホスフェートと着色した生成物であるp-ニトロフェノールに加水分解する能力を有する。したがって、培養したMDA-MB-231、HEK293および／またはSaos-2細胞において、ENPP1の酵素活性を反映する基質としてTMP-pNPを使用した。形成されたp-ニトロフェノール生成物の量を405nmでの吸光度を用いて測定し、これはENPP-1の酵素活性に直接比例する。405でのOD値が低いほど、ENPP-1阻害剤の効果が高い。

【0326】

8点の異なる濃度の各阻害剤を、20μMで開始する最終アッセイ濃度で調製した。FBSを含まないDMEM培地による3×連続希釈を適用した。阻害剤を添加する前に、DMEM中、1ウェルあたり75000細胞を37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした。上清培地を除去した後、50μLの阻害剤溶液を培養した細胞とともに各ウェルに添加し、37℃、5%CO₂で60分間インキュベートした。その後、4mM(2×最終濃度)TMP-pNP溶液を各ウェル中で阻害剤と5時間混合した後、プレートリーダーを用いて405nmでのOD値を読み取った。

【0327】

パーセント阻害対化合物濃度についてのIC₅₀値は、GraphPad Prism(登録商標)8で4パラメーター複合法面モデルを用いて阻害曲線と一致させることにより決定される。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3 - 1 MDA-MB-231

化合物 I D	相对 I C ₅₀ (μ M)	%阻害(20 μ M)
P F-Q S 1	1.8	50
M v 0000658	—	57
1	2.9	50
12	0.55	79
11a	0.60	79
35	1.5	73
36	1.5	66
39	0.40	82
40	0.065	85
41	0.31	81
46	1.6	75
47	3.4	72
48	0.55	80
49	6.0	67
50	—	—
52	1.3	79
54	0.9	82
60	0.49	83
61	0.78	80
62	0.045	89
64	4.7	68
65	1.6	75
66	3.4	71
67	1.3	80
68	0.61	86
69	0.51	79
70	0.29	85
71	1.1	76
72	0.34	81
73	0.27	81
74	0.085	81
75	0.31	81
76	6.9	51
77	4.8	65
79	1.9	74
80	1.8	75
81	4.9	63
82	0.56	82
83	1.2	83
84	2.5	76

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

8 5	0.9 0	7 9
8 6	0.6 2	8 0
8 7	0.3 6	8 5
8 8	2.2	8 1
8 9	0.4 1	7 8
9 0	0.9 8	7 4
9 1 a	> 6.7	5 3
9 2	4.1	6 8
9 3	2.2	7 4
9 4	2.7	7 4
9 5	1.4	7 5
9 6	1 1	5 7
9 7	0.8 1	7 8
9 8	3.8	6 2
9 9	0.6 0	7 7
1 0 1	2.4	7 6
1 0 2	0.4 3	8 6
1 0 3	0.0 3 4	8 7
1 0 4	3.4	7 2
1 0 5	> 6.7	6 7
1 0 6	> 6.7	5 7
1 0 8	5.7	6 4
1 0 9	> 2 0	1 1
1 1 0	0.1 5	8 6
1 1 1	0.0 0 0 3 1	8 0
1 1 2	0.0 7	8 0
1 1 3	0.2 5	7 2
1 1 4	0.0 8	7 7
1 1 5	0.0 5 6	7 8
1 1 6	1.8	6 8
1 1 7	1 6	1 6
1 1 8	2.0	7 0
1 1 9	0.1 2	8 3
1 2 0	1.1	7 9
1 2 1	0.0 0 8 2	9 1
1 2 2 a	1.7	7 4
1 2 3	1.8	6 6
1 2 4	0.0 0 9 6	8 6
1 2 5	0.0 0 2 7	8 2
1 2 6	0.4 8	8 0
1 2 7	0.0 8 1	7 8
1 2 8	2 0	8 2
1 3 1	0.0 8	8 8
1 3 2	—	8 7
1 3 5 a	0.0 8	8 8
1 3 6	0.0 0 0 3 1	8 0
1 3 7	1.8	5 9

10

20

30

40

50

【表 4】

表 3-2 HEK293

化合物 I D	相対 I C ₅₀ (μ M)	%阻害(20 μ M)
P F-Q S 1	—	4 1
M v 0 0 0 0 6 5 8	—	2 9
1	—	1 9
1 1 a	2.1	8 4
1 2	2.3	8 5
3 5	3.4	5 1
3 6	5.0	5 7
3 9	0.7 3	9 4
4 0	0.1 3	9 6
4 1	0.6 6	9 6
4 6	2.4	8 5
4 7	5.0	7 7
4 8	0.6 7	9 5
4 9	1 0	6 7

10

20

【表 5】

表 3-3 S a o s - 2

化合物 I D	相対 I C ₅₀ (μ M)	%阻害(@ 20 μ M)
P F-Q S 1	—	5 0
M v 0 0 0 0 6 5 8	—	5 2
1	—	3 2
1 1 a	1.2	8 7
1 2	1.0	8 7
3 5	5.6	7 6
3 6	2.0	4 8

30

【0328】

実施例 B 5 : c G A M P 活性化 T H P - 1 細胞に対する E N P P 1 阻害剤スクリーニング
 バルク培養物由来の T H P - 1 細胞をカウントし、 5.5×10^6 細胞/mL の濃度で、
 R P M I 1 6 4 0、20% F B S、2.5 mM の L - アラニル - L - グルタミン中で懸
 濁した。その後、T H P - 1 細胞を 96 ウェル丸底プレートに 180 μ L / ウェル (1 ウェ
 ルあたり 1×10^6 細胞) で播種し、37 °C、5% C O₂ で 1 時間インキュベートした。

40

【0329】

10 μ M の最終濃度で、試験化合物を T H P - 1 細胞に対してトリPLICATE でスクリ
 ーニングした。希釈標準溶液は 0.2 mM であった。各ウェルは 180 μ L の T H P - 1 細
 胞懸濁液、10 μ L (30 μ M、40 μ M または 50 μ M) の 2' 3' - c G A M P (I n v
 i v o G e n、カタログ番号 t l r l - n a c g a 2 3) 溶液 (600 μ M、800 μ M ま
 たは 1000 μ M) および 10 μ L の試験化合物作業溶液を含む。1 時間インキュベートし
 た。

【0330】

ビークル対照ウェルは、いずれの試験化合物も含まない 30 μ M および 50 μ M の濃度
 の 2' 3' - c G A M P を含む。陽性対照、2' 3' - c G A M P または 2' , 3' - c G A M (50

S)2(Rp/Sp)(InvivoGen、カタログ番号tlrl-nacga2srs)は、40 μMおよび80 μM(最終濃度)である。

【0331】

最終アッセイ体積は200 μL/ウェルであり、これは1)THP-1細胞s=180 μL、2)試験化合物=10 μL、3)2',3'-cGAMPまたは2',3'-cGAM(PS)2(Rp/Sp)またはビークル対照=10 μLを含む。

【0332】

37℃、5% CO₂で24時間インキュベートした後、上清を200×gで10分間回収した。その後、細胞培養物上清を清浄なプレートに移し、IFN-βレベルの分析の準備まで-80℃で保管した。製造者の指示に従って、ELISAキット(PBL Assay Science、カタログ番号41410)により細胞培養物上清におけるIFN-βレベルを決定した。

【0333】

未処理細胞と比較して、試験化合物12、48、89、103および121で処理した細胞におけるIFN-βについて測定された%増加を試験した(図1A~1Eに示す)。試験化合物は、極めて濃度でIFN-βレベルを強力に増加させた。

【0334】

実施例B6：肝臓ミクロソーム安定性

I~VIの代謝安定性を評価するために、肝臓ミクロソームアッセイを使用した。1 μMの濃度の試験物質を共因子としてのNADPHおよびUDPGAの存在下、0.5 mg/mLの肝臓ミクロソームと0分間、15分間、30分間、45分間および60分間インキュベートした。5% CO₂および飽和湿度で、37℃でインキュベートした。試験物質の消失をLC/MS/MSによりモニタリングした。消失半減期($t_{1/2}$)、内因性クリアランスおよび肝除去率を決定した。

【表6】

表4. 肝臓ミクロソームにおける選択された化合物の安定性

化合物	半減期 $t_{1/2}$ (分)	内因性クリアランス Cl'_{int} 、(μL/分 /mgタンパク質)	肝除去率比
マウス肝臓ミクロソーム			
1	∞	0	0
12	237	5.9	0.20
11a	11	131	0.85
35	∞	0	0
36	49	28	0.55
ヒト肝臓ミクロソーム			
10	∞	0	0
12	496	2.8	0.14
35	∞	0	0

【0335】

実施例B6：マウスにおける薬物動態

試験サンプルの投与溶液を、5% DMSO/40% PEG400/55% 水中で1.0 mg/mLで調製し、雄性CD-1マウス(4~6週齢、20~30グラム、各群に3匹の動物)に静脈内(IV)ボラスにより1 mg/kgで、および強制経口投与(PO)で5 mg/kgで投与した。IV投与後0.033時間、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間および24時間ならびにPO投与後0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間および24時間に、血液サンプル(各時点で約0.03 mL)を頸静脈を介して、抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを

含有するチューブに収集した。その後、血液サンプルを4℃に冷却した遠心分離機で5分間遠心分離した。得られた血漿サンプルをLC/MS/MSを用いて分析し、試験サンプルの濃度を決定した。WinNonlin(PhoenixTM、バージョン8.0)ソフトウェアを備えたノンコンパートメントモデルを使用し、薬物動態(PK)パラメーターを計算した。PK結果を表5に列挙する。化合物12のキノリンアナログと比較して、ナフチリジンアナログの大半は、クリアランス、AUC、半減期および経口バイオアベイラビリティの点で顕著な改善を示した。

【表7】

表5. 雄性CD-1マウスにおける薬物動態パラメーター(1mg/kg、iv)

化合物	T _{1/2} (h)	Cl (ml/分/kg)	AUC (h*ng/mL)	Vdss (L/kg)	%F
12	0.25	180	93	2.9	0%
38	1.9	45	370	3.3	NT
39	0.33	115	115	3.1	NT
40	2.7	70	241	7.3	NT
41	1.2	74	227	4.0	NT
48	0.33	70	239	1.7	NT
52	0.35	103	179	1.1	NT
60	2.5	78	215	1.1	NT
61	1.4	62	271	4.5	NT
62	4.9	105	163	3.9	NT
65	0.72	92	185	3.1	NT
70	2.6	26	668	4.3	NT
71	0.74	60	288	2.8	NT
72	1.4	56	303	2.9	NT
73	0.60	63	267	1.6	NT
74	1.4	123	138	1.4	NT
80	0.13	107	158	1.0	NT
82	0.86	66	253	2.2	NT
89	0.54	26	656	0.80	NT
102	5.1	26	657	5.2	8.4%
114	3.9	37	454	1.2	33%
119	1.4	56	301	4.5	NT
120	2.0	65	260	8.9	NT
122a	0.33	100	170	2.0	NT
137	1.2	39	429	1.6	NT

*NT：未試験

【0336】

特定の実施態様および態様の変形が実施され、依然として添付の特許請求の範囲内に含まれ得るため、本発明は上記の開示の特定の実施態様および態様に限定されるものではないと理解されるべきである。ここで引用されるまたは言及される全ての文献は、参照により明示的に包含させる。

【図面】
【図 1 A】

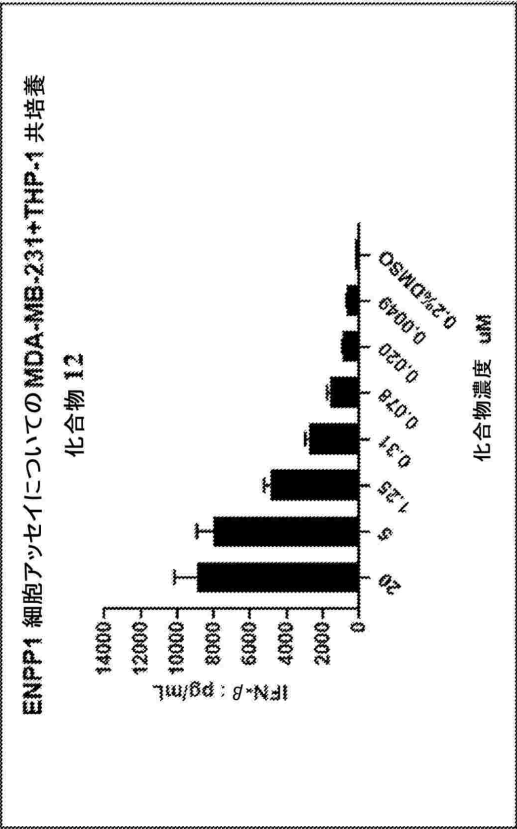


FIG. 1A

【図 1 B】

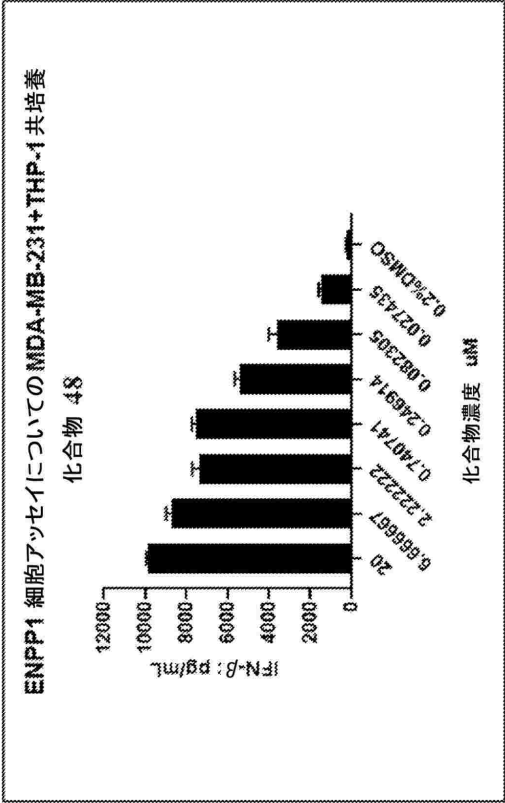


FIG. 1B

【図 1 C】

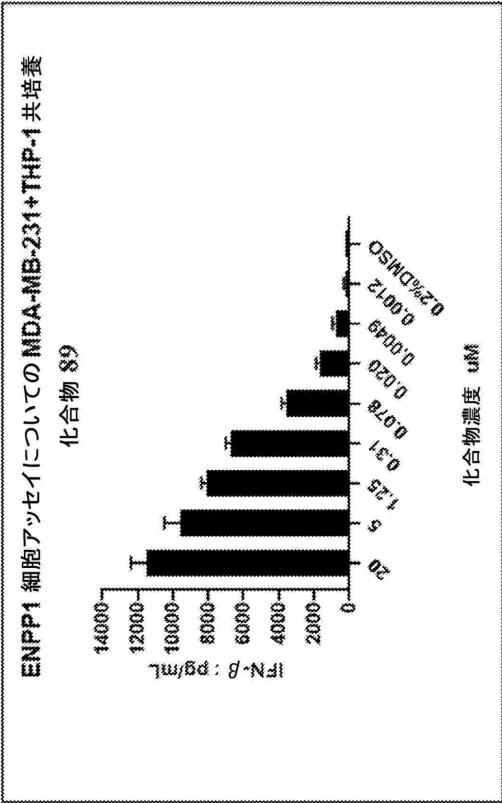


FIG. 1C

【図 1 D】

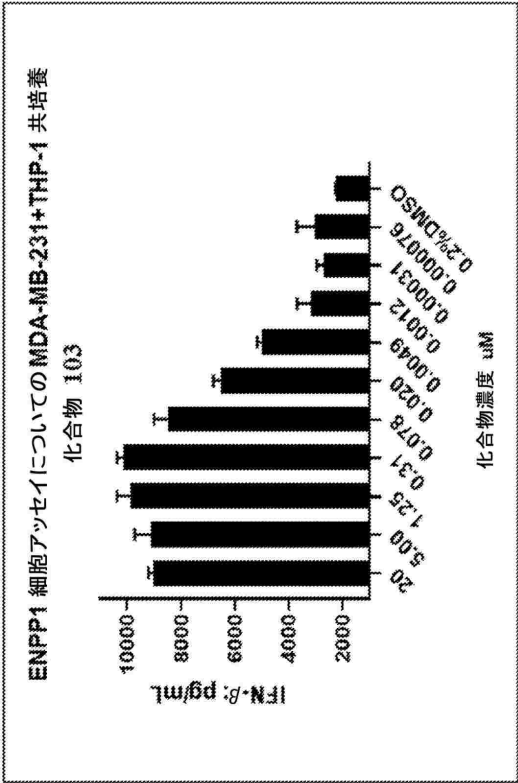


FIG. 1D

10

20

30

40

50

【図 1 E】

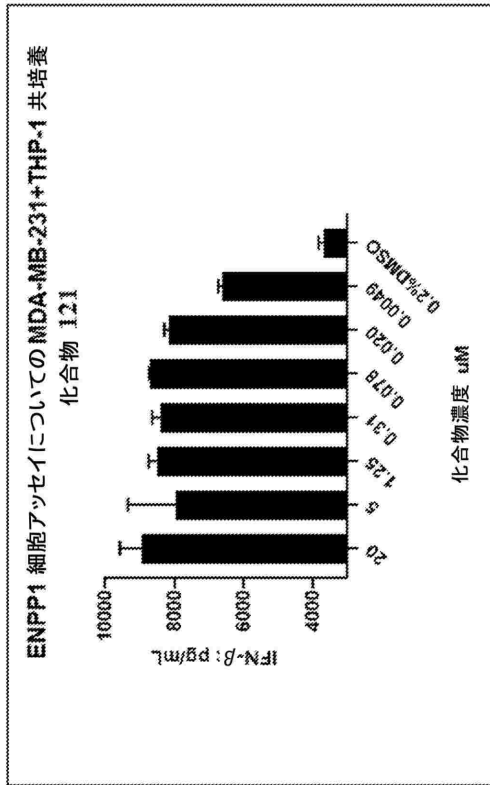


FIG. 1E

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
C 0 7 D	471/14 (2006.01)	C 0 7 D	471/14	1 0 2
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5 C
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 0 1
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 2
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 5
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 1
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/69 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
		A 6 1 K	31/444	
		A 6 1 K	31/5377	
		A 6 1 K	31/506	
		A 6 1 K	31/4725	
		A 6 1 K	31/69	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ック・コート 6 3 7

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 9 / 1 7 7 9 7 1 (WO, A 1)
 特表 2 0 0 9 - 5 1 4 9 5 3 (JP, A)
 中国特許出願公開第 1 0 3 0 1 2 3 9 8 (CN, A)
 特表 2 0 1 2 - 5 2 8 8 2 8 (JP, A)
 国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 3 2 7 3 (WO, A 1)
 中国特許出願公開第 1 0 2 8 2 7 1 6 0 (CN, A)
 特表 2 0 0 8 - 5 0 3 4 8 4 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)