

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-500049

(P2025-500049A)

(43)公表日 令和7年1月7日(2025.1.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 207/48 (2006.01)	C 0 7 D 207/48	4 C 0 8 6
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全106頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-537171(P2024-537171)	(71)出願人	000006677
(86)(22)出願日	令和4年12月26日(2022.12.26)		アステラス製薬株式会社
(85)翻訳文提出日	令和6年6月19日(2024.6.19)		東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
(86)国際出願番号	PCT/JP2022/047962	(74)代理人	110002000
(87)国際公開番号	WO2023/127814		弁理士法人栄光事務所
(87)国際公開日	令和5年7月6日(2023.7.6)	(72)発明者	関岡 竜一
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/141500		東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
(32)優先日	令和3年12月27日(2021.12.27)		アステラス製薬株式会社内
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	本庄 絵里子
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)		東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
	最終頁に続く	(72)発明者	大貫 圭
			東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
		(72)発明者	アステラス製薬株式会社内
		(72)発明者	小金丸 陽平
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 置換キノリン誘導体

(57)【要約】

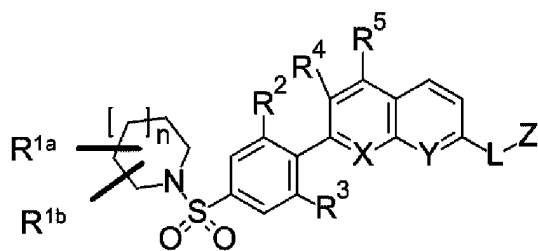
本発明者らは研究の結果、置換キノリン誘導体がアセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、神経筋疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であり得ることを見出した。本発明の置換キノリン誘導体は、神経筋疾患の予防剤及び/又は治療剤として使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその塩：

【化 1】



(I)

10

式中、

R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又は -O- (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル) であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が同一の炭素原子に結合している場合、 R^{1a} 及び R^{1b} が互いに結合して、 R^{1a} 及び R^{1b} が結合している炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルキルを形成してもよく、

20

R^2 が、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、又は -O- (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル) であり、

R^3 が H 又はハロゲンであり、

R^4 が H、メチル、又はハロゲンであり、

R^5 がメチル、エチル、又はフルオロメチルであり、

X が N 又は CR^X であり、Y が N 又は CR^Y であり、

R^X が H 又はハロゲンであり、

R^Y が H 又はハロゲンであり、

L が結合、 C_{1-6} アルキレン、-O- (C_{1-6} アルキレン)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、又は C_{4-8} シクロアルケニレンであり、

30

Z が -COOH 又は -CONR^{Z1}R^{Z2} であり、又は

L 及び Z が一体となって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、-O- (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、又は 1 ~ 2 個の窒素原子を含む 3 ~ 8 員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、

R^{Z1} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1 ~ 2 個の窒素原子を含む 3 ~ 8 員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は -SO₂-R^{Z3} であり、

R^{Z3} が C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{Z2} が H 又は C_{1-6} アルキルであり、又は

R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに 1 ~ 2 個の窒素原子を含む 3 ~ 8 員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、

40

n が 0 又は 1 である。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物又はその塩であって、

R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異なって、H、メチル、ヒドロキシメチル、フルオロ、ヒドロキシ又はメトキシであり、 R^{1a} 及び R^{1b} が同一の炭素原子に結合している場合、 R^{1a} 及び R^{1b} が一体となって、 R^{1a} と R^{1b} が結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成してもよく、

R^2 が、H、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、フルオロ、シアノ、又はメトキシであり、

R^3 が H 又はフルオロであり、

50

R^4 がH又はフルオロであり、

R^5 がメチルであり、

XがN又は CR^X であり、YがN又は CR^Y であり、

R^X がH又はフルオロであり、

R^Y がH又はフルオロであり、

Lが結合、メチレン、エチレン、 $-OCH_2-$ 、エテニレン、シクロヘキサンジイル、又はシクロヘキセンジイルであり、

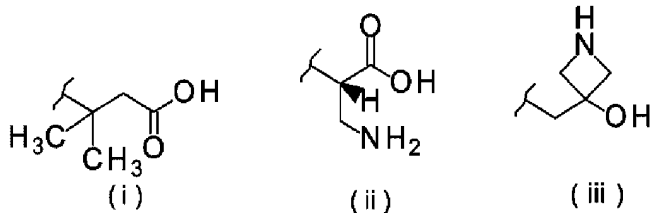
Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ 、又は

L及びZが一体となって、 $-NH_2$ 及び $-NH-$ メチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $-O-$ (ヒドロキシ及び $-NH_2$ からなる基から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル)、又はメチル及びオキソからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい1~2個の窒素原子を含む3~8員のヘテロシクロ環を形成していてもよく、

R^{Z1} が、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ メチル、 $-N$ (メチル) $_2$ 及びモルホリニルからなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、メチルで置換されてもよい1~2個の窒素原子を含む3~8員のヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、

又は、 R^{Z1} が、以下の式(i)、式(ii)及び式(iii)からなる群から選択される置換基であり、

【化2】

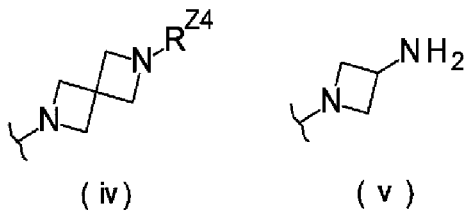


R^{Z3} がシクロプロピルであり、

R^{Z2} がH又はメチル、又は

R^{Z1} 及び R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} 及び R^{Z2} が結合している窒素原子とともに下記式(iv)又は式(v)の構造を形成しててもよく、

【化3】



R^{Z4} がH又はメチルである。

【請求項3】

式(I)の化合物又はその塩であって、

10

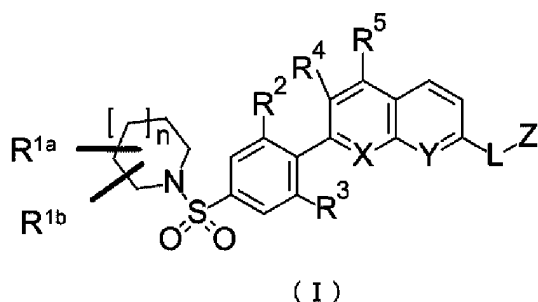
20

30

40

50

【化 4】



10

式中、

R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又は-O-(置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が同一の炭素原子に結合している場合、 R^{1a} 及び R^{1b} が互いに結合して、 R^{1a} 及び R^{1b} が結合している炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルキルを形成してもよく、

R^2 が、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、又は-O-(置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)であり、

R^3 がH又はハロゲンであり、

R^4 がH、メチル、又はハロゲンであり、

R^5 がメチル、エチル、又はフルオロメチルであり、

XがN又は CR^X であり、YがN又は CR^Y であり、但しXとYが同時に CR^X 及び CR^Y となることはなく、

R^X がH又はハロゲンであり、

R^Y がH又はハロゲンであり、

Lが結合、 C_{1-6} アルキレン、-O-(C_{1-6} アルキレン)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、又は C_{4-8} シクロアルケニレンであり、

Zが-COOH又は-CONR^{Z1}R^{Z2}であり、又は

L及びZが一体となって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、-O-(置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、又は1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、

R^{Z1} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は-SO₂-R^{Z3}であり、

R^{Z3} が C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{Z2} がH又は C_{1-6} アルキルであり、又は

R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、

nが0又は1である。

20

30

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物又はその塩であって、

R^4 がH、又はハロゲンであり、

R^5 がメチルであり、

Lが結合、 C_{1-6} アルキレン、-O-(C_{1-6} アルキレン)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、又は C_{4-8} シクロアルケニレンであり、

Zが-COOH又は-CONR^{Z1}R^{Z2}であり、又は

L及びZが一体となって、ヒドロキシ及び-NHR^{LZ}からなる基から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、-O-(ヒドロキシと-NHR^{LZ}からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、又は C_{1-6} アルキル及びオキソからなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい1~2個の

40

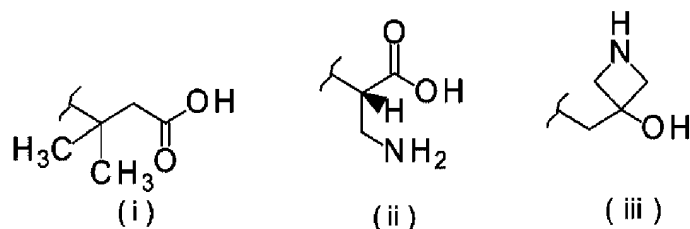
50

窒素原子を含む3～8員のヘテロシクロ環基を形成してもよく、
 R^{LZ} がH又は C_{1-6} アルキルであり、
 R^{Z1} が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1～2個の窒素原子を含む3～8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、
 R^{Z3} が C_{3-8} シクロアルキルであり、
 R^{Z2} がH又は C_{1-6} アルキルであり、又は
 R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに1～2個の窒素原子を含む3～8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよい。

【請求項5】

請求項4に記載の化合物又はその塩であって、
 R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異なって、H、メチル、ヒドロキシメチル、フルオロ、ヒドロキシ、又はメトキシであり、 R^{1a} 及び R^{1b} が同じ炭素原子に結合している場合、 R^{1a} と R^{1b} が互いに結合して、 R^{1a} と R^{1b} が結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成してもよく、
 R^2 がH、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、フルオロ、シアノ、又はメトキシであり、
 R^3 がH又はフルオロであり、
 R^4 がH又はフルオロであり、
 R^X がH又はフルオロであり、
 R^Y がH又はフルオロであり、
Lが結合、メチレン、エチレン、 $-OCH_2-$ 、エテニレン、シクロヘキサンジイル、又はシクロヘキセンジイルであり、
Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ であり、又は
L及びZが一体となって、 $-NH_2$ と $-NH-$ メチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $-O-$ (ヒドロキシ及び $-NH_2$ からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル)、又はメチル及びオキソからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい1～2個の窒素原子を含む3～8員のヘテロシクロ環を形成されてもよく、
 R^{Z1} が、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ メチル、 $-N$ (メチル) $_2$ 及びモルホリニルからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、メチルで置換されていてもよい1～2個の窒素原子を含む3～8員のヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、
又は、 R^{Z1} が、以下の式(i)、式(ii)及び式(iii)からなる群から選択される置換基であり、

【化5】



R^{Z3} がシクロプロピルであり、
 R^{Z2} がH又はメチル、又は
 R^{Z1} 及び R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} 及び R^{Z2} が結合している窒素原子とともに下記式(i v)又は式(v)の構造を形成してもよく、

10

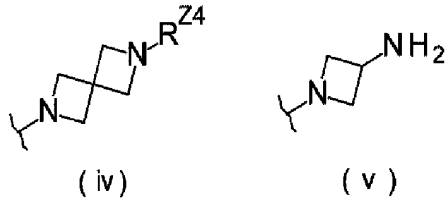
20

30

40

50

【化6】



R^{Z4} がH又はメチルである。

10

【請求項6】

請求項5に記載の化合物又はその塩であって、 R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異な

って、H又はフルオロであり、

R^2 がフルオロであり、

R^3 がフルオロであり、

XがNで、Yが CR^Y であり、

R^Y がH、

Lが結合であり、

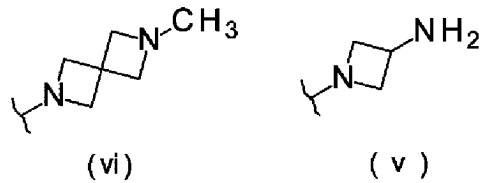
Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ あり、

R^{Z1} 及び R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} 及び R^{Z2} が結合する窒素原子とともに下記式(vi)

20

)又は式(v)の構造を形成する。

【化7】



【請求項7】

30

化合物が下記の化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその塩

。 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸ナトリウム、

{2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタン、

(3-アミノアゼチジン-1-イル){2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}メタン、

40

2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、

2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、及び

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項9】

50

神経筋疾患の予防及び / 又は治療用医薬組成物である請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

神経筋疾患の予防及び / 又は治療用医薬組成物の製造のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。

【請求項 11】

神経筋疾患の予防及び / 又は治療のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。

【請求項 12】

神経筋疾患の予防及び / 又は治療に使用するための請求項 1 に記載の化合物又はその塩

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる神経筋疾患の予防及び / 又は治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、医薬組成物、例えば、神経筋疾患の予防及び / 又は治療用の医薬組成物の有効成分として有用であると期待される置換キノリン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

神経筋接合部(NMJ)は、運動神経軸索末端と骨格筋の間に形成される化学シナプスであり、内因性神経伝達物質であるアセチルコリンを介した骨格筋の収縮を制御するために不可欠である。アセチルコリン受容体は骨格筋終板上に形成される後シナプス領域に高度に凝集しており、このような凝集は機能的なNMJ形成に重要な役割を果たす。アセチルコリン受容体の高度な凝集の不全又は破綻は、NMJ関連遺伝子の変異又は欠損による先天性筋無力症や、NMJ構成タンパク質に対する自己抗体による重症筋無力症等の神経筋疾患における骨格筋収縮機能の低下と関連していることが知られている(非特許文献1)

【0003】

骨格筋で発現されるアセチルコリン受容体は、1の2個と、1、の各1個のサブユニットが集まることで形成される5量体のリガンド依存性イオンチャネルである。なお、発達段階の胎児のような末神経支配筋のアセチルコリン受容体では、ではなくがその他のサブユニットともに5量体を形成することが分かっている。この5量体のアセチルコリン受容体が高度に凝集することで後シナプスを形成しており、後シナプス領域にはアセチルコリン受容体が周囲に比べて約1000倍の密度で存在することが知られている(非特許文献2)。

【0004】

アセチルコリン受容体の高度な凝集と維持には、運動神経軸索末端から分泌される糖タンパク質Agrinによる、骨格筋側の低密度リボ蛋白質受容体関連蛋白質4(Lrp4)を介した、同じく骨格筋側の受容体チロシンキナーゼMuSKの活性化が不可欠であることが報告されている。(非特許文献3)。MuSKの活性化の際には、Agrinの2量体がLrp4の2量体と4量体を形成することでLrp4と結合していたMuSKが同じ状態の別のMuSKに近接し、細胞質側にあるMuSKのチロシンキナーゼドメインに自己リン酸化が生じると考えられている。MuSKの活性化は、足場タンパク質として働くRapsynを含む種々のタンパク質の局在や機能の変化を導き、アセチルコリン受容体の凝集へとつながる。また、先天性筋無力症の原因遺伝子の一つとして同定されたDOK7は、個体発生時の運動神経支配以前に細胞内からのMuSKのリン酸化を促進し、筋自律的なアセチルコリン受容体の凝集を誘導することも報告されている(非特許文献4)。このように、NMJの形成と維持機構については近年様々なことが解明されているが、詳細については未解明の部分も多い。

【0005】

10

20

30

40

50

NMJを対象とした疾患の治療法の研究として、アセチルコリン受容体の高度な凝集の人為的な誘導が検討されており、複数の疾患モデル動物での病態の改善が報告されている（非特許文献5）。これまでに先天性筋無力症や重症筋無力症等の神経筋疾患モデルに加え、筋萎縮性側索硬化症や骨髄性筋萎縮症等の神経変性疾患モデル、さらには加齢に伴う骨格筋量減少を特徴とするサルコペニアのモデルにおいても治療効果を有することが報告されており（非特許文献6）、アセチルコリン受容体の凝集の誘導が、NMJ機能の低下を伴い骨格筋収縮機能の低下を呈する種々の疾患に対して治療を提供しうることを示している。

【0006】

アセチルコリン受容体の凝集の誘導を目的とした技術としては、DOK7遺伝子をアデノ随伴ウイルスにより導入し細胞内からMuSKの活性化を誘導する方法（非特許文献7、非特許文献8、及び非特許文献9）、抗体により細胞外からMuSKの2量体化を誘導する方法（特許文献1、非特許文献10、非特許文献11）、Agrinを遺伝子改変により低分子化する技術（特許文献2、非特許文献12、非特許文献13、非特許文献14）などが報告されている。

10

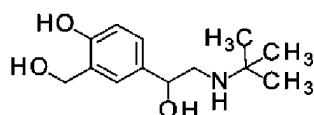
【0007】

非特許文献15には、下式に示すサルブタモールが、アセチルコリン受容体の凝集誘導作用を有することが報告されている。

【0008】

【化1】

20



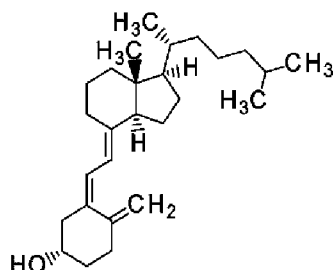
【0009】

非特許文献16には、下式で示される化合物とAgrinとの組み合わせにより、アセチルコリン受容体の凝集誘導作用が促進されることが開示されている。

30

【0010】

【化2】



40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2013/074636号

【特許文献2】国際公開第2011/026615号

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Annu. Rev. Physiol., 80, 159-188 (2018)

50

- 【非特許文献 2】J. Cell Biol., 69, 144-158 (1976)
 【非特許文献 3】Expert Opin. Ther. Targets, 21:10, 949-958 (2017)
 【非特許文献 4】Sci. Signal., 2, ra7 (2009)
 【非特許文献 5】Front. Mol. Neurosci., 13, 610964 (2020)
 【非特許文献 6】iScience, 23, 101385 (2020)
 【非特許文献 7】Science, 345, 1505-1508 (2014)
 【非特許文献 8】EMBO Mol. Med., 9, 880-889 (2017)
 【非特許文献 9】iScience, 23, 101385 (2020)
 【非特許文献 10】eLife, 7, 34375 (2018)
 【非特許文献 11】Nature, 595, 404-408 (2021)
 【非特許文献 12】PLoS One, e88739 (2014)
 【非特許文献 13】Muscle Nerve, 57, 814-820 (2018)
 【非特許文献 14】Front. Cell. Neurosci., 12, 17 (2018)
 【非特許文献 15】Journal of Neuromuscular Diseases, 5: pp231-240 (2018)
 【非特許文献 16】Biochemical and Biophysical Research Communications, 525: pp80-86 (2020)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

医薬組成物、特にアセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、神経筋疾患の予防及び / 又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される化合物を提供する。

20

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、置換キノリン誘導体がアセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、神経筋疾患の予防及び / 又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であり得ることを知見して本発明を完成した。

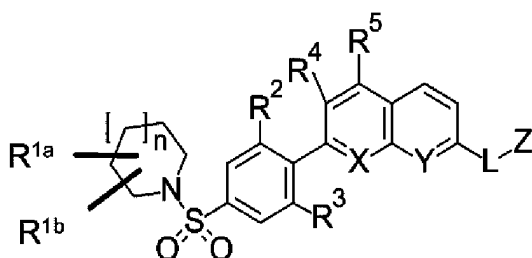
【0015】

本発明は、式(I)の化合物又はその塩、ならびに式(I)の化合物又はその塩及び1以上の賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0016】

【化3】

30



(I)

40

【0017】

式中、

R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又は-O-(置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が同一の炭素原子に結合している場合、 R^{1a} 及び R^{1b} が互いに結合して、 R^{1a} 及び R^{1b} が結合している炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルキルを形成してもよく、 R^2 が、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、又は-O-(置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)であり、

50

R^3 がH又はハロゲンであり、
 R^4 がH、メチル、又はハロゲンであり、
 R^5 がメチル、エチル、又はフルオロメチルであり、
 X がN又は CR^X であり、 Y がN又は CR^Y であり、
 R^X がH又はハロゲンであり、
 R^Y がH又はハロゲンであり、
 L が結合、 C_{1-6} アルキレン、 $-O-(C_{1-6}$ アルキレン)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、又は C_{4-8} シクロアルケニレンであり、
 Z が $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ であり、又は
 L 及び Z が一体となって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、又は1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、
 R^{Z1} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、
 R^{Z3} が C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、
 R^{Z2} がH又は C_{1-6} アルキルであり、又は
 R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、
 n が0又は1である。

10

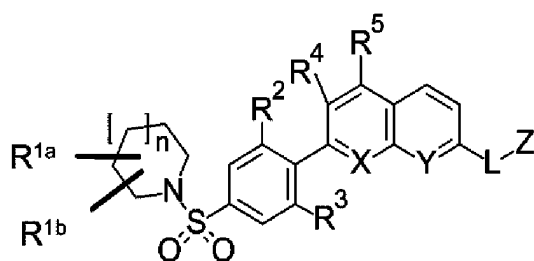
【0018】

20

本発明はまた、式(I)の化合物又はその塩、ならびに式(I)の化合物又はその塩及び1以上の賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

【0019】

【化4】



30

(I)

【0020】

式中、

R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又は $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が同一の炭素原子に結合している場合、 R^{1a} 及び R^{1b} が互いに結合して、 R^{1a} 及び R^{1b} が結合している炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルキルを形成してもよく、
 R^2 が、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、又は $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)であり、
 R^3 がH又はハロゲンであり、
 R^4 がH、メチル、又はハロゲンであり、
 R^5 がメチル、エチル、又はフルオロメチルであり、
 X がN又は CR^X であり、 Y がN又は CR^Y であり、但し X と Y が同時に CR^X 及び CR^Y となることはなく、
 R^X がH又はハロゲンであり、
 R^Y がH又はハロゲンであり、

40

50

Lが結合、C₁₋₆アルキレン、-O-(C₁₋₆アルキレン)、C₂₋₆アルケニレン、C₃₋₈シクロアルキレン、又はC₄₋₈シクロアルケニレンであり、

Zが-COOH又は-CONR^{Z1}R^{Z2}であり、又は

L及びZが一体となって、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、又は1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、

R^{Z1}が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は-SO₂-R^{Z3}であり、

R^{Z3}がC₁₋₆アルキル又はC₃₋₈シクロアルキルであり、

R^{Z2}がH又はC₁₋₆アルキルであり、又は

R^{Z1}とR^{Z2}が互いに結合して、R^{Z1}とR^{Z2}が結合している窒素原子とともに窒素原子を1~2個含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、

nが0又は1である。

本明細書において特に断らない限り、ある化学式中の記号が他の化学式でも使用される場合、同じ記号は同じ意味を示す。

【0021】

さらに本発明は、式(I)の化合物又はその塩と製薬学的に許容される賦形剤とを含有する、神経筋疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物に関する。当該医薬組成物は、式(I)の化合物又はその塩を含む神経筋疾患の予防及び/又は治療剤を含む。

【0022】

本発明は、アセチルコリン受容体凝集誘導剤である式(I)の化合物又はその塩、アセチルコリン受容体凝集誘導剤として使用するための式(I)の化合物又はその塩、式(I)の化合物又はその塩を含むアセチルコリン受容体凝集誘導剤、神経筋疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物又はその塩の使用、神経筋疾患の予防及び/又は治療のための式(I)の化合物又はその塩、並びに式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる神経筋疾患の予防及び/又は治療方法に関する。

【0023】

「対象」という用語は、ヒト又は動物を指し、ある態様ではヒトを指す。

【発明の効果】

【0024】

式(I)の化合物又はその塩は、アセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、神経筋疾患の予防及び/又は治療剤として使用できる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】図1は、実施例2の化合物によるMuSK型重症筋無力症動物モデルにおける握力低下抑制効果を評価した結果を示す。縦軸は握力測定装置により測定されたマウスの四肢の筋力(kg)を示し、平均値±標準誤差を示す。

【0026】

【図2】図2は実施例18及び実施例19の化合物によるMuSK型重症筋無力症動物モデルにおける握力低下抑制効果を評価した結果を示す。縦軸は握力測定装置により測定されたマウスの四肢の筋力(kg)を示し、平均値±標準誤差を示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書において、下記用語は特段の記載がない限り、下記に示す意味を有する。下記の定義は、定義される用語を明確にすることを目的としており、限定するものではない。本明細書で使用される用語が特に定義されていない場合、当該用語は当業者に一般的に受け入れられている意味で使用されている。

10

20

30

40

50

【0028】

本発明において、「アルキル」とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキルである。したがって、「C₁₋₆アルキル」とは、1~6個の炭素原子(以下、炭素原子数は同様に記載する。)を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、又はn-ヘキシル等である。「C₁₋₆アルキル」は、ある態様ではC₁₋₃アルキル、別の態様ではメチル、エチル又はイソプロピル、別の態様ではメチル又はエチル、さらに別の態様ではメチルである。

【0029】

「C₁₋₃アルキル」は、例えば、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルである。「C₁₋₃アルキル」は、ある態様ではメチル又はエチルであり、別の態様ではメチルである。

10

【0030】

「アルキレン」とは、上記「アルキル」から水素原子を除いてできる2価の基である。したがって、「C₁₋₆アルキレン」は、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、又は1,1,2,2-テトラメチルエチレンである。「C₁₋₆アルキレン」は、ある態様ではメチレン、エチレン又はプロピレン、別の態様ではメチレン、さらに別の態様ではエチレンである。

【0031】

「シクロアルキル」は、架橋又はスピロ環化されてもよい飽和炭化水素環基である。「C₃₋₈シクロアルキル」は、例えば、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、又はシクロオクチルである。「C₃₋₈シクロアルキル」は、ある態様ではシクロプロピルである。

20

【0032】

「シクロアルキレン」とは、上記「シクロアルキル」から水素原子を除いてできる2価の基である。したがって、「C₃₋₈シクロアルキレン」は、例えば、シクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイル、シクロヘキサジイル、シクロヘプタンジイル、又はシクロオクタンジイルである。「C₃₋₈シクロアルキレン」は、ある態様ではシクロヘキサジイルである。

30

【0033】

「アルケニル」とは、「アルキル」中に二重結合を1つ有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキルを意味する。したがって、「C₂₋₆アルケニル」は、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、又は5-ヘキセニルである。「C₂₋₆アルケニル」は、ある態様ではエテニルである。

【0034】

「アルケニレン」とは、上記「アルケニル」から水素原子を除いてできる2価の基である。したがって、「C₂₋₆アルケニレン」は、例えば、エテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、3-メチル-2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、4-メチル-3-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、又は5-ヘキセニレンである。「C₂₋₆アルケニレン」は、ある態様ではエテニレンである。

40

【0035】

「シクロアルケニル」は、不飽和炭化水素環基であり、環内に二重結合を1つ有する。従って、「C₄₋₈シクロアルケニル」は、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル又はシクロオクテニルである。

【0036】

「シクロアルケニレン」は、上記「シクロアルケニル」から水素原子を除いてできる2価

50

の基である。したがって、「 C_{4-8} シクロアルケニレン」は、例えば、シクロブテンジイル、シクロペンテンジイル、シクロヘキセンジイル、シクロヘプテンジイル又はシクロオクテンジイルである。「 C_{4-8} シクロアルケニレン」は、ある態様ではシクロヘキセンジイルである。

【0037】

「ヘテロシクロ環基」とは、 C_{1-6} アルキレンで架橋されていてもよい環構成原子として窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1~4個有し、環構成原子として窒素原子を有する3~6員のスピロ環をさらに形成していてもよく、環内に二重結合を有していてもよい環構成原子として酸化硫黄原子を有していてもよい3~8員のヘテロシクロ環基であり、具体的には、例えば、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、アゾカニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサチオラニル、オキシラニル、オキセタニル、ジオキサソラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル1,4-ジオキサニル又は2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル等が挙げられる。

10

【0038】

「ヘテロシクロ環基」のうち、「窒素原子を1~2個含む3~8員のヘテロシクロ環基」とは、窒素原子を1~2個有し、環内に二重結合を有していてもよい3~8員のヘテロシクロ環基であり、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、アゾカニル、テトラヒドロピリジル又は2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニルである。「1~2個の窒素原子を含む3~8員のヘテロシクロ環基」は、ある態様ではアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル又は2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニルであり、別の態様ではピペリジニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリジルであり、別の態様ではアゼチジニル又はピロリジニル、別の態様ではアゼチジニル又は2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、別の態様ではアゼチジニル、さらに別の態様では2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニルである。

20

【0039】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードであり、ある態様ではフルオロ、クロロ又はプロモ、別の態様ではフルオロ又はクロロ、別の態様ではフルオロ、さらに別の態様ではクロロである。

30

【0040】

本発明において、「置換されていてもよい」とは、無置換であるか、又は1つ以上の置換基で置換されていることを意味し、ある態様では1~5個の置換基で置換されていてもよく、ある態様では1~2個の置換基で置換されていてもよい。置換は、当該基において通常水素が存在する位置であれば、どこであっても良い。

【0041】

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^2 における「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」における置換基は、ある態様ではヒドロキシ又は $-O-(C_{1-6}$ アルキル)であり、別の態様ではヒドロキシ又はメトキシであり、さらに別の態様ではヒドロキシである。

40

【0042】

LとZが一体となって形成する「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」及び「 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)」の置換基は、ある態様ではヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)又は $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、別の態様では $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)又は $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、別の態様ではヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、別の態様では、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 及び $-NH-$ メチル、別の態様では、ヒドロキシ又は $-NH_2$ 、別の態様では $-NH_2$ 又は $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、さらに別の態様では、 $-NH_2$ 又は $-NH-$ メチルである。

【0043】

R^{Z1} における「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」における置換基は、ある態様で

50

は-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-COOH、又はヒドロキシで置換されてもよいヘテロシクロ環基、別の態様では、-NH₂、-NH-メチル、-N(メチル)₂、-COOH、ヒドロキシアゼチジニル又はモルホリニルである。

【0044】

「1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されてもよいヘテロシクロ環基」の置換基は、ある態様ではC₁₋₆アルキル、-NH₂、-COOH、又はオキソであり、別の態様ではメチル、-NH₂、-COOH又はオキソ、別の態様ではC₁₋₆アルキル又はオキソ、別の態様ではメチル又はオキソ、別の態様ではC₁₋₆アルキル、-NH₂又は-COOH、別の態様ではメチル、-NH₂又は-COOH、別の態様ではC₁₋₆アルキル、さらに別の態様ではメチルである。

10

【0045】

本発明において「アセチルコリン受容体凝集誘導剤」とは、アセチルコリン受容体凝集を誘導する化合物を意味する。ある態様では「アセチルコリン受容体凝集誘導剤」は、本明細書に記載の試験例1の方法において、化合物濃度30μM以下においてMax値が30%以上である化合物である。

【0046】

組み合わせが具体的に説明されていなくても、1つ又は複数の態様を別の態様と組み合わせることができる。つまり、全ての態様を自由に組み合わせることができる。

【0047】

本発明において、「神経筋疾患」とは、重症筋無力症、先天性筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、骨髄性筋萎縮症、末梢神経障害、又は加齢関連サルコペニアであり、ある態様では重症筋無力症、先天性筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、又は骨髄性筋萎縮症であり、別の態様では重症筋無力症である。

20

【0048】

本発明における式(I)の化合物又はその塩の本発明のいくつかの態様を以下に示す。
(1-1) R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ同一又は異なって、H、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又は-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)であり、R^{1a}とR^{1b}が同一の炭素原子に結合する場合、R^{1a}とR^{1b}が互いに結合して、R^{1a}とR^{1b}が結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルキルを形成してもよい化合物又はその塩。

(1-2) R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ同一又は異なって、H、メチル、ヒドロキシメチル、フルオロ、ヒドロキシ又はメトキシであり、R^{1a}及びR^{1b}が同一の炭素原子に結合している場合、R^{1a}及びR^{1b}が互いに結合してR^{1a}とR^{1b}が結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成する化合物又はその塩。

30

(1-3) R^{1a}及びR^{1b}が、同一又は異なって、H又はフルオロである化合物又はその塩。

(2-1) R²が、H、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン、シアノ、又は-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)である化合物又はその塩。

(2-2) R²が、H、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、フルオロ、シアノ、又はメトキシである化合物又はその塩。

(2-3) R²が、H又はフルオロである化合物又はその塩。

40

(2-4) R²がフルオロである化合物又はその塩。

(3-1) R³が、H又はハロゲンである化合物又はその塩。

(3-2) R³が、H又はフルオロである化合物又はその塩。

(3-3) R³がフルオロである化合物又はその塩。

(4-1) R⁴が、H、メチル又はハロゲンである化合物又はその塩。

(4-2) R⁴が、H又はハロゲンである化合物又はその塩。

(4-3) R⁴が、H又はフルオロである化合物又はその塩。

(5-1) R⁵が、メチル、エチル、又はフルオロメチルである化合物又はその塩。

(5-2) R⁵がメチルである化合物又はその塩。

(6-1) XがN又はCR^X、YがN又はCR^Yただし、XとYが同時にCR^X及びCR^Yとなるこ

50

とはない化合物又はその塩。

(6 - 2) XがNであり、Yが CR^Y である化合物又はその塩。

(6 - 3) Xが CR^X であり、YがNである化合物又はその塩。

(6 - 4) XがNであり、YがNである化合物又はその塩。

(6 - 5) XがN又は CR^X 、YがN又は CR^Y である化合物又はその塩。

(6 - 6) Xが CR^X であり、Yが CR^Y である化合物又はその塩。

(7 - 1) R^X が、H又はハロゲンである化合物又はその塩。

(7 - 2) R^X が、H又はフルオロである化合物又はその塩。

(7 - 3) R^X が、Hである化合物又はその塩。

(8 - 1) R^Y が、H又はハロゲンである化合物又はその塩。

(8 - 2) R^Y が、H又はフルオロである化合物又はその塩。

(8 - 3) R^Y がHである化合物又はその塩。

(9 - 1) Lが結合、 C_{1-6} アルキレン、 $-O-(C_{1-6}$ アルキレン)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、又は C_{4-8} シクロアルケニレンであり、Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ であり、又はL及びZが一体となって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-O-($ 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、又は1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよい化合物又はその塩。

(9 - 2) Lが結合、 C_{1-6} アルキレン、 $-O-(C_{1-6}$ アルキレン)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、又は C_{4-8} シクロアルケニレンであり、Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ であり、又は

L及びZが一体となって、ヒドロキシ及び $-NHR^{LZ}$ からなる基から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-O-($ ヒドロキシ及び $-NHR^{LZ}$ からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、又は C_{1-6} アルキル及びオキシからなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい1~2個の窒素原子を含む3~8員ヘテロシクロ環を形成してもよく、及び R^{LZ} がH又は C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(9 - 3) Lが結合、メチレン、エチレン、 $-OCH_2-$ 、エテニレン、シクロヘキサンジイル、又はシクロヘキセンジイルであり、

Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ であり、又は

L及びZが一体となって、 $-NH_2$ 及び $-NH-$ メチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $-O-($ ヒドロキシ及び $-NH_2$ からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル)、又はメチル及びオキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい1~2個の窒素原子を含む3~8員のヘテロシクロ環を形成してもよい化合物又はその塩。

(9 - 4) Lが結合であり、

Zが $-COOH$ 又は $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ である化合物又はその塩。

(9 - 5) Lが結合であり、

Zが $-COOH$ である化合物又はその塩。

(9 - 6) Lが結合であり、

Zが $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ である化合物又はその塩。

(10 - 1) R^{Z1} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、 R^{Z3} が C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^{Z2} がH又は C_{1-6} アルキルであり、又は R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに窒素原子を1~2個含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよい化合物又はその塩。

(10 - 2) R^{Z1} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1~2個の窒素原子を含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、

10

20

30

40

50

R^{Z3} が C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{Z2} がH又は C_{1-6} アルキルであるか、又は

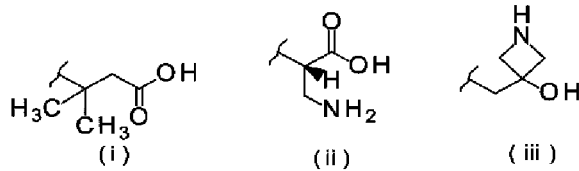
R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに窒素原子を1~2個含む3~8員の置換されていてもよいヘテロシクロ環を形成してもよい化合物又はその塩。

(10-3) R^{Z1} が $-NH_2$ 、 $-NH$ -メチル、 $-N$ (メチル) $_2$ 及びモルホリニルからなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、メチルで置換されていてもよい1~2個の窒素原子を含む3~8員のヘテロシクロ環、又は $-SO_2-R^{Z3}$ であり、又は、 R^{Z1} が、以下の式(i)、式(ii)及び式(iii)からなる群から選択される置換基であり、

10

【0049】

【化5】



【0050】

20

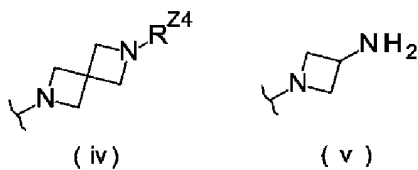
R^{Z3} がシクロプロピルであり、

R^{Z2} がH又はメチル、又は

R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに下記式(iv)又は式(v)の構造を形成してもよく、

【0051】

【化6】



30

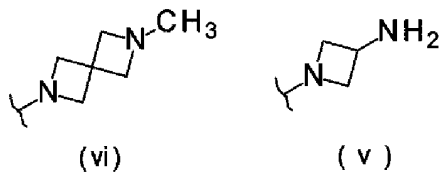
【0052】

R^{Z4} がH又はメチルである化合物又はその塩。

(10-4) R^{Z1} 及び R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} 及び R^{Z2} が結合する窒素原子とともに下記式(vi)又は式(v)の構造を形成する化合物又はその塩。

【0053】

【化7】



40

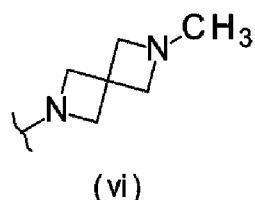
【0054】

(10-5) R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに下記式(vi)の構造を形成する化合物又はその塩。

【0055】

50

【化 8】



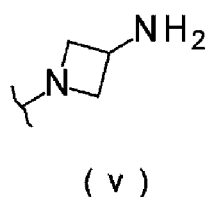
【0056】

10

(10-6) R^{Z1} と R^{Z2} が互いに結合して、 R^{Z1} と R^{Z2} が結合している窒素原子とともに下記式(v)の構造を形成する化合物又はその塩。

【0057】

【化 9】



20

【0058】

(11-1) n が0又は1である化合物又はその塩。

(11-2) n が0である化合物又はその塩。

(11-3) n が1である化合物又はその塩。

(12) 前記(1-1)～(11-3)に記載の態様のうち互いに矛盾しない2つ以上の組み合わせである化合物又はその塩。例えば以下の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

(12-1) 前記(1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-1)、(5-1)、(6-5)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)の態様の組み合わせである化合物又はその塩。

30

(12-2) 前記(1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-2)、(6-5)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-3)、(11-1)の態様の組み合わせである化合物又はその塩。

(12-3) 前記(1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-1)、(5-1)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)の態様の組み合わせである化合物又はその塩。

(12-4) 前記(1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-2)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-2)、(10-2)、(11-1)の態様の組み合わせである化合物又はその塩。

40

(12-5) 前記(1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-2)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-3)、(11-1)の態様の組み合わせである化合物又はその塩。

(12-6) 前記(1-3)、(2-4)、(3-3)、(4-3)、(5-2)、(6-2)、(8-3)、(9-4)、(10-4)、(11-1)の態様の組み合わせである化合物又はその塩。

【0059】

本発明に含まれる具体的な化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、

50

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸ナトリウム、
 {2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタノン、
 (3-アミノアゼチジン-1-イル){2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}メタノン、
 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、
 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、
 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸。

10

【0060】

本発明に含まれる具体的な化合物の例としては、ある態様において以下の化合物が挙げられる。

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、
 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸ナトリウム、
 {2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタノン、
 (3-アミノアゼチジン-1-イル){2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}メタノン、
 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、
 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、
 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸、
 からなる群から選択される化合物又はその塩。

20

30

【0061】

式(I)の化合物には、置換基の種類によって互変異性体又は幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物又はその塩が異性体の一形態のみで記載される場合があるが、本発明には、他の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、又はそれらの混合物も包含する。

【0062】

また、式(I)の化合物又はその塩は、不斉中心又は軸不斉を有することがあり、不斉中心又は軸不斉に起因するエナンチオマー(光学異性体)が存在しうる。式(I)の化合物又はその塩には、(R)体及び(S)体などの単離された個々のエナンチオマー、及びそれらの混合物(ラセミ混合物及びラセミではない混合物を含む)のいずれも包含する。ある態様では、エナンチオマーは「立体化学的に純粋」である。「立体化学的に純粋」とは、実質的に立体化学的に純粋であると当業者によって認識され得る程度の純度を意味する。別の態様では、エナンチオマーは、例えば、90%ee(エナンチオマー過剰率)以上、95%ee以上、98%ee以上、又は99%ee以上の立体化学純度を有する化合物である。

40

【0063】

さらに、本発明は、式(I)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解又は生理的条件下でアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基等に変換され得る基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる

50

【0064】

式(I)の化合物の塩は、製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類に応じて、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシンやアミノ酸誘導體等の各種アミノ酸との塩、アンモニウム塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0065】

さらに、本発明には、式(I)の化合物及びその塩の種々の水和物、溶媒和物及び結晶多形も包含する。

【0066】

本発明はまた、製薬学的に許容される、1つ以上の放射性もしくは非放射性同位体で標識された式(I)のすべての化合物、又はその塩を包含する。本発明の化合物の同位体標識に使用される適切な同位体の例としては、水素(^2H 及び ^3H 等)、炭素(^{11}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C 等)、窒素(^{13}N 、 ^{15}N 等)、酸素(^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 等)、フッ素(^{18}F 等)、塩素(^{36}Cl 等)、ヨウ素(^{123}I や ^{125}I 等)、リン(^{32}P 等)、硫黄(^{35}S 等)が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の同位体標識化合物は、薬物及び/又は基質の組織分布研究等の研究に使用しうる。たとえば、トリチウム(^3H)や炭素14(^{14}C)等の放射性同位体は、標識の容易さ及び検出の簡便さから、本目的で使用しうる。

20

【0067】

より重い同位体による置換、例えば、水素の重水素(^2H)による置換は、代謝安定性の向上により、治療上有利(例えば、生体内半減期の増加、投与量の減少、薬物相互作用の減少)となり得る。陽電子放出同位体(^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 等)による置換は、基質受容体占有率を試験するために陽電子放出断層撮影法(PET)試験で使用しうる。本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られている従来の方法により、又は未標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して実施例に記載したのと同じ方法により製造することができる。

30

【0068】

(調製方法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造や置換基の種類の特徴に基づいて、公知の種々の合成法を適用することにより製造することができる。置換基や官能基の種類によっては、出発原料から中間体へ至る段階で官能基を適切な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置換することが効果的な場合がある。このような保護基の例としては、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Edition, 2006)」に記載されている保護基が挙げられ、本明細書に記載された方法に応じて適宜選択して用いればよいが、これらに限定されない。このような方法では、保護基を導入し、反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

40

【0069】

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に出発原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入するか、式(I)の化合物を用いて化学反応を行うことにより調製することができる。この反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水等の当業者に周知の方法を用いて行うことができる。

【0070】

以下に式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各調製方法は、本明細書中に引

50

用される文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造方法は以下に示す例に限定されるものではない。

【0071】

以下の略語が本明細書で使用される場合がある。

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸、DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、THF：テトラヒドロフラン、WSC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、COMU：N-[[[[(1Z))-1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン]アミノ}オキシ](モルホリン-4-イル)メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC：N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、CDI：1,1'-カルボニルジイミダゾール、Xantphos：4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、Ruphos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシデフェニル、Xphos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル、BINAP：2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル。

10

【0072】

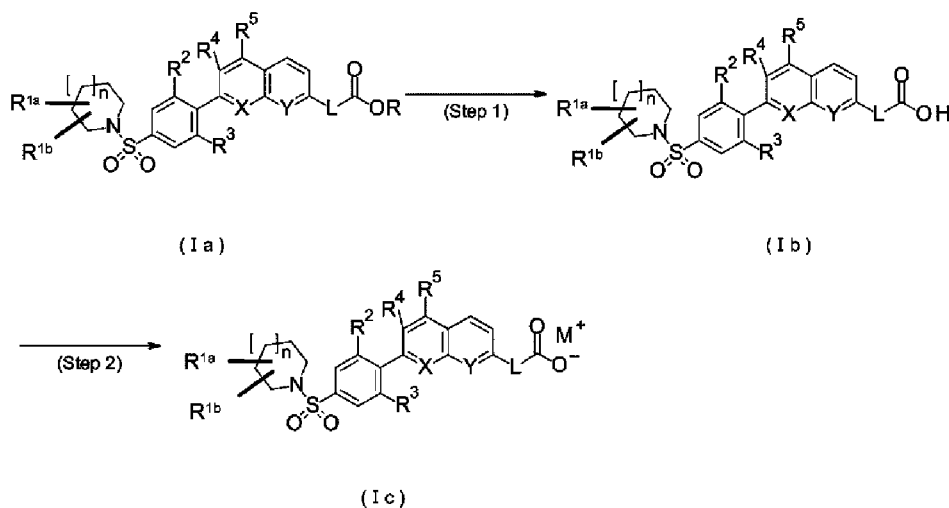
(調製方法1)

本調製方法は、式(I)の化合物のうち、Zが-COOHである式(Ib)の化合物、又はその塩である式(Ic)の化合物を製造する方法である。

【0073】

【化10】

20



30

【0074】

(式中、RはC₁₋₆アルキルを表し、M⁺は金属イオンを表し、特に限定されないが、Na⁺又はK⁺を表す。以下同じ。)

【0075】

(第一工程)

40

この工程は、式(Ia)の化合物を加水分解反応条件に付し、中和することにより式(Ib)の化合物を得るものである。

本反応は、式(Ia)の化合物と過剰量の塩基性水溶液を用い、反応に不活性な溶媒中、室温から還流条件で約1時間から約1日間攪拌することにより行われる。その後、酸性水溶液で中和処理を行う。ここで用いられる塩基性水溶液としては、特に限定されないが、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液等が挙げられる。溶媒としては、特に制限はなく、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、及びこれらの混合物等が挙げられる。ここで用いられる酸水溶液としては、特に限定されないが、例えば、塩酸水溶液等が挙げられる。

50

【0076】

(第二工程)

この工程は、式(Ib)の化合物を塩化反応条件に付すことにより式(Ic)の化合物を得るものである。

本反応は、式(Ib)の化合物と過剰量の塩基性水溶液を用い、反応に不活性な溶媒中、0 から室温で約1時間から約1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩基性水溶液としては、特に限定されないが、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が挙げられる。溶媒としては、特に制限はなく、例えば、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、トルエン、及びこれらの混合物等が挙げられる。

10

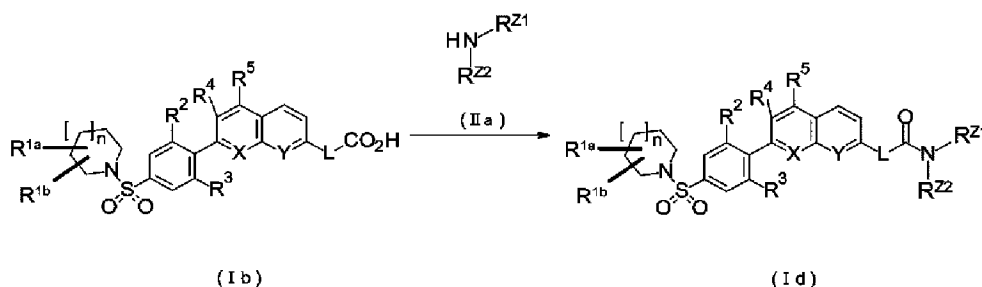
【0077】

(調製方法2)

本調製方法は、式(I)の化合物のうち、Zが $-\text{CONR}^{\text{Z1}}\text{R}^{\text{Z2}}$ である式(Id)の化合物を製造する方法である。

【0078】

【化11】



20

【0079】

この調製方法では、式(Ib)の化合物と式(IIa)の化合物を縮合反応条件に付すことにより、式(Id)の化合物が得られる。

【0080】

本反応は、調製方法1で得られた式(Ib)の化合物と式(IIa)の化合物を当量又は一方を過剰量用い、これに縮合剤及び塩基を加え、反応に不活性な溶媒中、室温で約1時間から約1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる縮合剤としては、特に限定されないが、例えば、HATU、WSC又はその塩酸塩、DCC、CDI、COMU等が挙げられる。塩基としては、特に限定されないが、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、DMF、及びそれらの混合物等が挙げられる。縮合反応により得られた化合物が保護基を有する場合、得られた化合物を当該縮合反応に続けて脱保護反応条件に付すことにより式(Id)の化合物を得ることができる。

30

40

【0081】

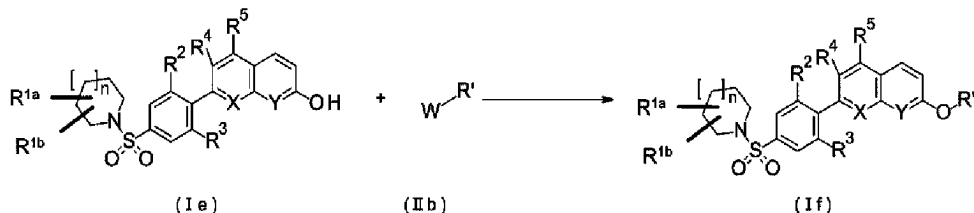
(調製方法3)

本調製方法は、式(I)の化合物のうち、LとZが一体となって-O-(置換基されていてもよいC₁₋₆アルキル)を形成する式(I f)の化合物を製造する方法である。

【0082】

50

【化12】



【0083】

10

(式中、R'は置換されていてもよいC₁-6アルキルを示し、Wはハロゲンを示す。以下同じ。)

【0084】

この調製方法では、式(Ie)の化合物をアルキル化反応条件に付すことにより、式(If)の化合物が得るものである。

本反応は、式(Ie)の化合物と式(Iib)の化合物を当量又は一方を過剰量使い、これらの混合物に塩基を加え、反応に不活性な溶媒中、室温から約100℃、好ましくは約60℃から約100℃で還流下で約1時間から約1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩基としては、特に限定されないが、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒としては特に制限はなく、例えば、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、DMF等が挙げられる。前記アルキル化反応により得られる化合物が保護基を有する場合、得られた化合物を該アルキル化反応後の脱保護反応条件に付すことにより式(If)の化合物を得ることができる。

20

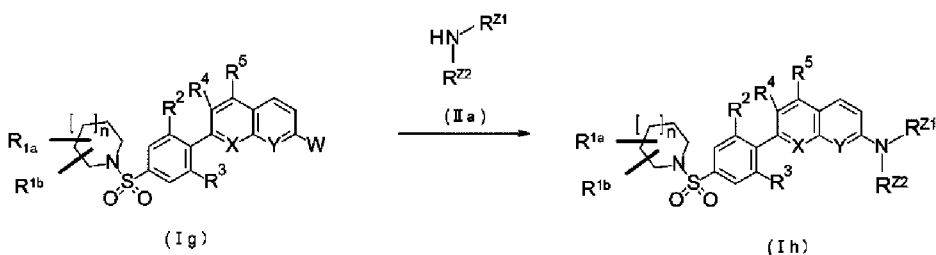
【0085】

(調製方法4)

本調製方法は、式(I)の化合物のうち、Lが結合であり、Zが-NR^{Z1}R^{Z2}である式(Ih)の化合物を製造する方法である。

【0086】

【化13】



30

【0087】

(式中、Wはハロゲンを表す。以下同じ。)

【0088】

40

この調製方法では、式(Ig)の化合物を炭素-窒素結合形成反応条件に付すことにより、式(Ih)の化合物を得るものである。

本反応は、式(Ig)の化合物と式(IIa)の化合物を当量又は一方を過剰量使い、この混合物に金属触媒、配位子、塩基を加えて反応に不活性な溶媒中、約80℃から約100℃で還流下、約1時間から約1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる金属触媒としては、特に限定されないが、例えば、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(I)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物等が挙げられる。リガンドとしては、特に限定されないが、例えば、Xantphos、Ruphos、Xphos、BINAP等が挙げられる。塩基としては、特に限定

50

されないが、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、1,4-ジオキサン、トルエン、DMF、及びこれらの混合物等が挙げられる。また、この反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。炭素-窒素結合形成反応により得られた化合物が保護基を有する場合、得られた化合物を該炭素-窒素結合形成反応に続けて脱保護反応条件に付すことにより式(I h)の化合物を得ることができる。

【0089】

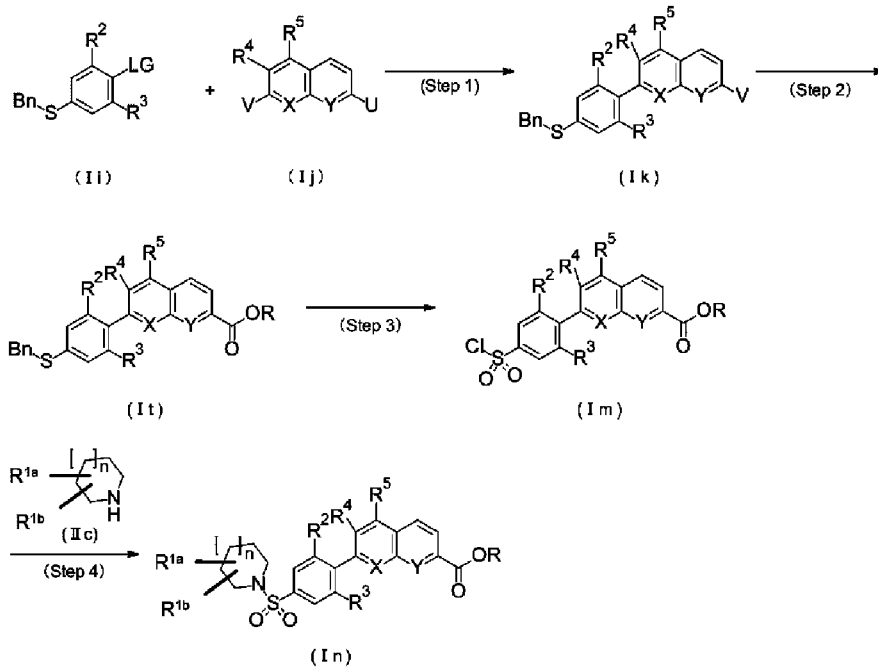
(原料合成1)

本調製方法は、調製方法1の原料である式(I a)の代表的な化合物であって、Lが結合である式(I n)の化合物を製造する方法である。

10

【0090】

【化14】



20

30

【0091】

(式中、LGはボロン酸残基、ボロン酸エステル残基又はトリフルオロボレートカリウム残基を示す。Vはハロゲン又はトリフルオロメタンスルホン酸残基を示す。Uはハロゲン又はヒドロキシを示す。以下同じ。)

【0092】

(第一工程-1)

この工程は、式(I i)の化合物と式(I j)の化合物を炭素-炭素結合形成反応条件に付すことにより式(I k)の化合物を得る工程である。

40

本反応は、式(I i)の化合物と式(I j)の化合物を当量又は一方を過剰量使い、金属触媒と塩基を混合物に添加し、反応に不活性な溶媒中、室温から約100℃、好ましくは約80℃から約100℃で還流下、約1時間から約1日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる金属触媒としては、特に限定されないが、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物等が挙げられる。塩基としては、特に限定されないが、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、特に制

50

限はなく、例えば、1,4-ジオキサン、THF等のエーテル類、エタノール、メタノール等のアルコール類、トルエン、DMF、水、及びこれらの混合物等が挙げられる。また、この反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

(第一工程 - 2)

Uが水酸基の場合、式(I k)の化合物は、該化合物を前記炭素-炭素結合形成反応後に以下に示すトリフラート化反応条件に付すことにより得られる。

本反応は、該炭素-炭素結合形成反応で得られた化合物に当量以上のトリフラート化試薬と塩基を加え、反応に不活性な溶媒中、0 から室温で約30分から約2時間攪拌することにより行われる。ここで用いられるトリフラート化試薬としては、特に限定されないが、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)等が挙げられる。塩基としては、特に限定されないが、例えば、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等が挙げられる。

10

【0093】

(第二工程)

この工程は、式(I k)の化合物を一酸化炭素挿入反応条件に付すことによって式(I t)の化合物を得る工程である。

本反応は、式(I k)の化合物、金属触媒、配位子、塩基、アルコールを用い、一酸化炭素ガスを該混合物中に吹き込み、反応に不活性な溶媒中、一酸化炭素雰囲気下、約90 から還流下、約2時間から約6時間攪拌することにより行われる。ここで用いられる金属触媒としては、特に限定されないが、例えば、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物等が挙げられる。配位子としては、特に限定されないが、例えば、1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパンビス(テトラフルオロボレート)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。塩基としては、特に限定されないが、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。アルコールとしては、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、DMF、ジメチルスルホキシド、トルエン等が挙げられる。

20

30

【0094】

(第三工程)

この工程は、式(I t)の化合物を塩素化反応条件に付すことにより式(I m)の化合物を得る工程である。

本反応は、式(I t)の化合物と過剰量の塩素化試薬を用い、反応に不活性な溶媒中、約0 から室温、好ましくは室温で約1時間から3時間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩素化試薬としては、特に限定されないが、例えば、N-クロロコハク酸イミド、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン、塩化スルフリル等が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、酢酸、水、アセトン、アセトニトリル、及びこれらの混合物等が挙げられる。

40

【0095】

(第四工程)

この工程は、式(I m)の化合物と式(I I c)の化合物をスルホンアミド化反応条件に付すことにより、式(I n)の化合物を得る工程である。

本反応は、式(I m)の化合物と式(I I c)の化合物を当量又は一方を過剰量用い、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、約0 から室温、好ましくは室温で約1時間から約3時間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩基としては、特に限定されな

50

いが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、水、アセトニトリル、トルエン、及びそれらの混合物等が挙げられる。

【0096】

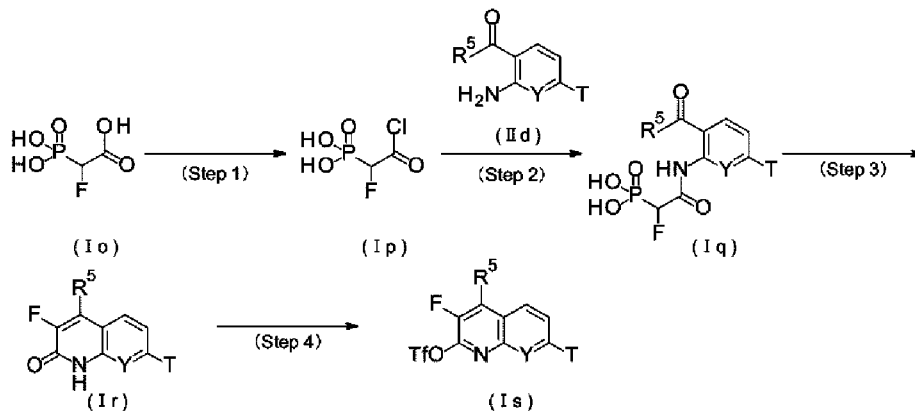
(原料合成2)

本調製方法は、原料合成1で用いた式(Ij)の代表的な化合物である、R⁴がフルオロ、Vがトリフルオロメタンスルホン酸、XがNである式(Is)の化合物を製造する方法である。

10

【0097】

【化15】



20

【0098】

(式中、Tはハロゲンを示す。TfOはトリフルオロメタンスルホネートを示す。以下同じ。)

【0099】

(第一工程)

この工程は、式(Io)の化合物を塩素化反応条件に付すことにより式(Ip)の化合物を得る工程である。

30

本反応は、式(Io)の化合物と当量又は過剰量の塩素化試薬を用い、反応に不活性な溶媒中、約0 から室温、好ましくは室温で約12時間から約1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩素化試薬としては、特に限定されないが、例えば、塩化オキサリル、塩化チオニル等が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、DMF等が挙げられる。

【0100】

(第二工程)

本工程は、式(Ip)の化合物と式(IId)の化合物をアシル化反応条件に付すことにより式(Iq)の化合物を得る工程である。

40

本反応は、式(Ip)の化合物と式(IId)の化合物を当量又は一方を過剰量用い、これに塩基を加え、反応に不活性な溶媒中で約0 から室温、好ましくは室温で、約30分から約1時間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩基としては、特に限定されないが、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系

50

溶媒、トルエン、DMF等が挙げられる。

【0101】

(第三工程)

この工程は、式(Iq)の化合物を環化反応条件に付すことにより式(Ir)の化合物を得る工程である。

本反応は、式(Iq)の化合物を塩基と共に反応に不活性な溶媒中、約0 から室温、好ましくは室温で約1時間から約3時間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩基としては、特に限定されないが、例えば、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒としては特に限定されないが、例えば、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等が挙げられる。

10

【0102】

(第四工程)

この工程は、式(Ir)の化合物をトリフラート化反応条件に付すことによって式(Is)の化合物を得る工程である。

この反応は、式(Ir)の化合物をトリフラート化試薬及び塩基と共に、反応に不活性な溶媒中で約0 から室温、好ましくは室温で、約30分から約2時間攪拌することにより行われる。ここで用いられるトリフラート化試薬としては、特に限定されないが、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)等が挙げられる。塩基としては、特に限定されないが、例えば、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等が挙げられる。

20

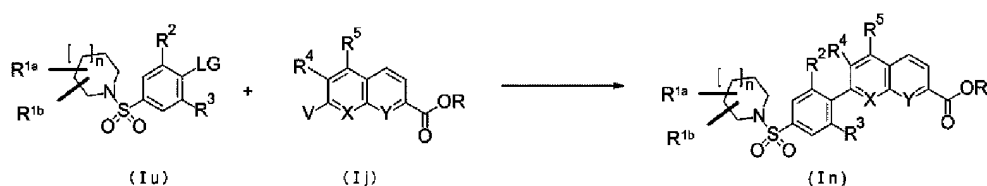
【0103】

(原料合成3)

本調製方法は、調製方法1において原料として用いた式(Ia)の代表的な化合物であって、Lが結合である式(In)の化合物を製造する別の方法である。

【0104】

【化16】



30

【0105】

(式中、RはC₁₋₆アルキルを示す。以下同じ。)

【0106】

(第一工程)

化合物式(Iu)及び(Ij)から、原料合成1の第一工程-1と同様の反応条件により、式(In)の化合物が得られる。

40

【0107】

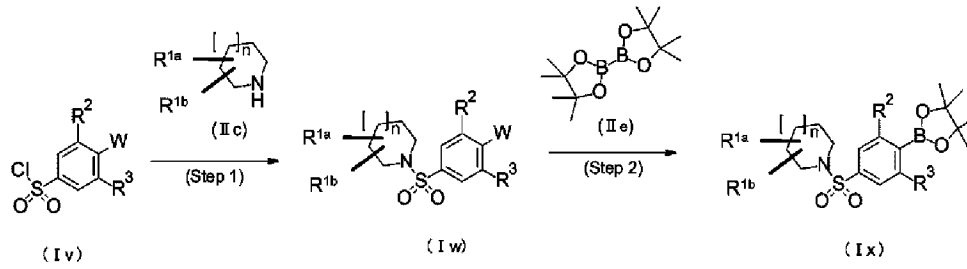
(原料合成4)

本調製方法は、原料合成3において原料として用いた式(Iu)の代表的な化合物である、LGがボロン酸エステルである式(Ix)の化合物を製造する方法である。

【0108】

50

【化 17】



10

【0109】

(第一工程)

この工程は、式(Iv)の化合物及び対応するアミン(IIc)をスルホンアミド化反応条件に付すことによって式(Iw)の化合物を得る工程である。原料合成1の第四工程と同様の反応条件により、化合物式(Iv)から式(Iw)の化合物が得られる。

【0110】

(第二工程)

この工程は、式(Iw)の化合物及び式(IIe)の化合物を炭素-ホウ素結合形成反応条件に付すことによって式(Ix)の化合物を得る工程である。

20

本反応は、式(Iw)の化合物と式(IIe)の化合物を当量又は一方を過剰量用い、これらの混合物に金属触媒及び塩基を加え、反応に不活性な溶媒中で約60 から約100、好ましくは約80 から約100 で、還流条件下で約1時間から約1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる金属触媒としては、特に限定されないが、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物などが挙げられる。塩基としては、特に限定されないが、例えば、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒としては、特に限定されないが、例えば、1,4-ジオキサン、THF等のエーテル類、水、及びそれらの混合物等が挙げられる。また、この反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

30

【0111】

式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、遊離化合物もしくはその塩の水和物、遊離化合物もしくはその塩の溶媒和物、又は遊離化合物もしくはその塩の結晶多形として単離及び精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の塩化反応に付すことによって製造することができる。単離と精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用することによって行われる。適切な原料化合物を選択したり、異性体の物理化学的性質の違いを利用して分離することにより、様々な異性体を製造することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割方法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラムなどを用いたクロマトグラフィーなど)によって得ることができ、あるいは、適切な光学活性な原料化合物から製造できる。

40

【0112】

式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験又は当業者に周知の改良試験によって確認することができる。

【0113】

本明細書の下記試験例において、下記略号を用いることがある。

ATCC：アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関、DAPI：4',6'-ジアミジノ-2-フェニルインドール、DMEM：ダルベッコ改変イーグル培地、PBS：リン酸緩衝液、PFA：パラホルムアルデヒド、FBS：ウシ胎児血清

【0114】

50

試験例 1 : マウス筋芽細胞 C2C12 細胞におけるアセチルコリン受容体凝集誘導作用の評価

試験化合物によるアセチルコリン受容体凝集誘導作用は、筋芽細胞から筋管への分化によって誘導されるアセチルコリン受容体凝集領域を蛍光標識した Bungarotoxin を用いて画像化・定量化し、面積の変化を測定することで評価した。以下の試験方法は、FEBS Let., 586, 3111-3116 (2012) などの各種報告書を参考に最適化された。横軸に被験化合物の対数濃度、縦軸にアセチルコリン受容体凝集領域の面積比をプロットした濃度応答曲線を得ることで、被験化合物の誘導作用を求めることができる。

【0115】

(試験方法)

マウス C2C12 細胞における被験化合物のアセチルコリン受容体凝集誘導作用を指標とした濃度応答曲線を作成した。

I型コラーゲンでコーティングした 384 ウェルプレート (354667; Corning) に、C2C12 細胞 (ATCC 番号: CRL-1772) を約 5000 細胞/ウェルで播種し、DMEM + 20% FBS + 1% ペニシリン/ストレプトマイシン培地中で 37 °C で一晩インキュベートした。翌日、培地を除去し、DMEM + 2% FBS + 1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含む分化培地と交換し、37 °C で 4 日間インキュベートした。被験化合物を DMSO に溶解し、最終濃度が 0.0015 ~ 30 μM (3 倍段階希釈) 又は 0.00017 ~ 3.3 μM (3 倍段階希釈) となるように、0.1 ng/mL の Agrin (550-AG-100; R&D Systems) を含む分化培地に添加した。DMSO の最終濃度は 0.3% とした。4 日間のインキュベーション後、分化培地を、被験化合物及び 0.1 ng/mL の Agrin を含む分化培地、又は 0.1 ng/mL の Agrin もしくは 10 ng/mL の Agrin のみを含む分化培地と交換し、37 °C で一晩インキュベートした。翌日、Bungarotoxin-Alexa488 (B13422; Life technologies 社) を含む DMEM 10 μl を、被験化合物及び Agrin 及び Agrin のみを含む分化培地に、Bungarotoxin-Alexa488 の最終濃度が 1 μg/mL となるように添加し、37 °C で 1 時間インキュベートして、アセチルコリン受容体を標識した。すべての培地を除去した後、4% PFA を各ウェルに加え、室温で 10 分間インキュベートし、その後 PBS で洗浄し、5% ヤギ血清及び 0.3% Triton X-100 を含む PBS 中で室温で 30 分間インキュベートした。PBS 溶液を除去した後、Anti-Myosin Heavy Chain eFluor (登録商標) 660 (50-6503-82; eBioscience) と DAPI (340-07971; Dojindo) を含む PBS-Tween20 (28352; Thermo fisher scientific) を各ウェルに添加し、室温で 1 時間インキュベートして筋管と核を標識した。PBS-Tween20 で 3 回洗浄した後、IN Cell Analyzer 6000 (GEヘルスケア社) を用いて蛍光を画像化した。対照群には被験化合物を含まず、(1) 最終濃度 0.1 ng/mL の Agrin、及び (2) 最終濃度 10 ng/mL の Agrin を加えた。対照群 (1) の反応を 0%、対照群 (2) の反応を 100% とした。定量の際、非特異的な蛍光を除くため筋管上に存在するアセチルコリン受容体のシグナルのみを用いた。

【0116】

(活性の評価)

被験化合物のアセチルコリン受容体凝集誘導作用を定量的に評価するために、活性の指標として EC₅₀ 及び Max 値を使用した。EC₅₀ 値は、濃度応答曲線におけるアセチルコリン受容体凝集領域の面積を 10 ng/mL Agrin 凝集領域の面積 (100% とした) と比較したときに 50% を示す被験化合物濃度である。EC₅₀ は、被験化合物の凝集領域の面積を指標として、濃度応答曲線から非線形回帰分析により算出した。最大値は最大応答値である。Max 値は、10 ng/mL の Agrin (100% とした) と比較した、アセチルコリン受容体凝集領域の面積で被験化合物の最大応答をパーセンテージで示した。

【0117】

本発明の実施例化合物の結果 (EC₅₀ 及び Max 値) を以下の表 1 及び表 2 に示す。表 1 及び表 2 において、Ex は後述する実施例番号を示す。実施例 12、15、16、52、53、56、57、60、61、63、64 の EC₅₀ は、一塩酸塩としての分子量を用いて計算した。実施例 10、13、17、58、59、62 の EC₅₀ は二塩酸塩として分子

10

20

30

40

50

量を計算した。他のEx番号のEC₅₀は遊離化合物としての分子量を用いて計算した。

【 0 1 1 8 】

【 表 1 】

Ex	EC ₅₀ (μ M)	Max(%)	Ex	EC ₅₀ (μ M)	Max(%)
1	0.064	91.9	35	0.020	99.5
3	0.002	91.8	36	0.392	80.2
4	0.013	81.0	37	3.224	70.1
5	0.095	86.8	38	0.724	78.5
6	1.819	76.3	39	2.574	78.2
7	1.851	78.4	40	0.177	80.0
8	0.045	88.2	41	0.052	87.0
9	34.9% at 1.1 μ M	34.9	42	0.019	78.1
10	0.016	96.7	43	0.021	91.6
11	0.303	80.2	44	0.005	81.8
12	0.268	69.7	45	0.009	86.1
13	0.003	117.1	46	0.043	80.9
14	0.021	83.5	47	0.428	102.3
15	0.002	105.2	48	3.748	74.0

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

【表 2】

Ex	EC ₅₀ (μ M)	Max(%)	Ex	EC ₅₀ (μ M)	Max(%)
16	0.045	91.1	49	1.090	81.9
17	0.065	78.7	50	3.518	70.5
18	0.003	99.8	51	0.159	77.8
19	0.016	108.3	52	0.033	94.2
20	0.013	86.5	53	0.096	77.9
21	0.147	97.3	54	1.486	60.8
22	1.903	84.8	55	7.165	38.9
23	0.069	85.9	56	0.053	97.0
24	0.011	92.3	57	0.089	87.0
25	0.182	104.8	58	0.033	89.6
26	0.019	99.8	59	0.049	95.8
27	0.103	94.6	60	0.011	99.2
28	4.028	74.2	61	0.026	92.4
29	46.2% at 30 μ M	46.2	62	0.001	86.4
30	1.121	94.7	63	0.165	103.7
31	48.8% at 30 μ M	48.8	64	0.024	107.0
32	38.8% at 30 μ M	38.8	65	0.053	84.0
33	0.065	86.1	66	0.010	88.4
34	0.016	94.1	67	0.015	94.3

10

20

30

【0120】

表1及び表2に示すように、本発明のいくつかの実施例化合物について、凝集領域の面積を指標として濃度応答曲線が得られた。以上より、式(I)の化合物はアセチルコリン受容体凝集誘導作用を有することが明らかとなった。

【0121】

試験例2：MuSK型重症筋無力症動物モデルにおける筋力低下抑制作用

ヒト組換えMuSKタンパク質の免疫により内因性MuSKに対する自己抗体の産生を誘導したMuSK型重症筋無力症動物モデルにおいて、握力の低下を病態指標として評価した。被験化合物の投与による握力低下抑制作用は、当該被験化合物が治療効果を有すると判定した。

40

(実験装置)

握力測定装置(GPM-100B;メルクエスト社製)は四肢の握力を測定するために用いた。

(試験方法)

MuSK型重症筋無力症動物モデルにおける被験化合物の毎日の反復経口投与は下記のように実施した。

Freund's Complete Adjuvant(263810; Becton, Dickinson and Company)で調製したヒトMuSK組換えタンパク質(9810-MK; R&D Systems)7.5 μ gを、

50

8週齢の雌性DBA/2 マウス（日本チャールズリバー社）の尾部皮内投与した。2週間後、Freund's Incomplete Adjuvant（263910; Becton, Dickinson and Company）で調製したヒトMuSK組換えタンパク質7.5 µgを尾部皮内投与し、重症筋無力症マウスを作製した。1週間後、血清中のヒトMuSKに対する抗体価と握力試験による握力を測定し、抗体価に基づいて各群6個体の群に分けて被験化合物の投与試験に供した。治療群のマウスに被験化合物を経口投与（3、10、及び30 mg/kg、0.5%メチルセルロースに懸濁させて1日2回）し、対照群のマウスには被験化合物の代わりにVehicle（0.5%メチルセルロース）を用いた。正常群として、ヒト組換えMuSKタンパク質で免疫していない同週齢、同性、同系統のマウスを用いた。5日目の朝の投薬後に握力試験を行った。
（データ分析）

10

正常群と対照群との有意性検定は、Student-t検定（*p 0.05）で行った。さらに、対照群と被験化合物群の間でダネット多重比較検定（#p 0.05）を用いて検定を行った。すべての検定において危険率5%未満を有意とした。

図1に示すように、実施例2の化合物は、10 mg/kg及び30 mg/kgで握力低下抑制作用が認められた。

【0122】

試験例3：MuSK型重症筋無力症動物モデルにおける筋力低下抑制作用

ヒト組換えMuSKタンパク質の免疫により内因性MuSKに対する自己抗体の産生を誘導したMuSK型重症筋無力症動物モデルにおいて、握力の低下を病態指標として評価した。被験化合物の投与による握力低下抑制作用は、当該被験化合物が治療効果を有すると判定した。

20

（実験装置）

握力測定装置（GPM-100B;メルクエスト社製）を四肢の握力の測定に用いた。

（試験方法）

MuSK型重症筋無力症動物モデルにおける被験化合物の連日経口投与は下記のように実施した。

Freund's Complete Adjuvant（263810; Becton, Dickinson and Company）で調製したヒトMuSK組換えタンパク質（9810-MK; R&D Systems）7.5 µgを、8週齢の雌性DBA/2マウス（日本チャールズリバー社）の尾部皮内投与した。2週間後、Freund's Incomplete Adjuvant（263910; Becton, Dickinson and Company）を用いて調製したヒトMuSK組換えタンパク質7.5 µgを尾部皮内投与し、重症筋無力症マウスを作製した。1週間後、血清中のヒトMuSKに対する抗体価と握力試験による握力を測定し、各群6個体の群に分けて被験化合物の投与試験に供した。治療群のマウスには被験化合物を経口投与（3及び10 mg/kg、0.5%メチルセルロースに懸濁させて1日2回）し、対照群のマウスには被験化合物の代わりにVehicle（0.5%メチルセルロース）を用いた。正常群として、ヒト組換えMuSKタンパク質で免疫していない同週齢、同性、同系統のマウスを用いた。4日目の朝の投薬後に握力試験を行った。

30

（データ分析）

正常群と対照群との間の有意性検定は、Student-t検定（*p 0.05）で行った。さらに、対照群と被験化合物群の間でダネット多重比較検定（#p 0.05）を用いて検定を行った。すべての検定において危険率5%未満を有意とした。

40

図2に示すように、実施例18の化合物は、3 mg/kg及び10 mg/kgで握力低下抑制作用が認められ、実施例19の化合物は、10 mg/kgで握力低下抑制作用が認められた。

【0123】

以上のことから、式（I）の化合物又はその塩は、神経筋疾患の予防及び/又は治療に使用できることが期待できる。

【0124】

式（I）の化合物又はその塩の1種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当該技術分野で通常用いられている賦形剤、すなわち、薬剤用賦形剤、薬剤用担体などを用いて、周知の方法によって調製することができる。

50

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、座剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与等のいずれの形態であってもよい。

【0125】

経口投与用の固体組成物としては、特に錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物では、1つ以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、例えば滑沢剤、崩壊剤、安定剤、可溶化剤等の不活性添加剤を含有してもよい。錠剤、粉末、顆粒、又は丸剤は、必要に応じて、ワックス、糖衣、又は胃溶性物質又は腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

10

経口投与用の液体組成物は、薬学的に許容される乳濁液、溶液剤、懸濁液、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、精製水又はエタノール等の一般的に使用される不活性希釈剤を含む。当該液体組成物は、不活性希釈剤に加えて、可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、及び防腐剤等の補助剤を含有してもよい。

【0126】

非経口投与用の注射剤は、滅菌水性又は非水性溶液、懸濁液、又は乳濁液を含有する。水性溶媒としては、注射用蒸留水、生理食塩水等が挙げられるが、これらに限定されない。非水溶媒としては、エタノール等のアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。このような組成物は、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、又は可溶化剤をさらに含んでもよい。これらは、例えば細菌保持フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は放射線照射によって無菌化される。さらに、使用前に滅菌水又は滅菌注射用溶媒に溶解又は懸濁される滅菌固体組成物も本明細書で想定される。

20

【0127】

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、湿布剤、スプレー剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等が挙げられ、一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁液、乳濁液等が挙げられる。

【0128】

吸入剤、経鼻剤等の経粘膜剤は、固体、液体、半固体状のものが用いられ、公知の方法に従って製造することができる。例えば、公知の賦形剤、さらにはpH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤、増粘剤等を適宜添加してもよい。

30

【0129】

経口投与の場合、通常1日投与量は約0.001~100 mg/kg体重、好ましくは約0.1~約30 mg/kg体重、より好ましくは約0.1~約10 mg/kg体重であり、1日1回から4回に分けて投与する。静脈内投与する場合、適切な1日投与量は約0.0001~10 mg/kg体重であり、1日1回から複数回に分けて投与する。

【0130】

投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は、有効成分として1種以上の式(I)の化合物又はその塩を0.01~100重量%、ある態様では0.01~50重量%で含有する。

【0131】

式(I)の化合物は、式(I)の化合物が有効である疾患を治療及び/又は予防のために様々な薬剤と併用することができる。この組み合わせは、同時に又は別個に連続して、又は所望の時間間隔で投与してもよい。同時に投与される製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されてもよい。

40

【実施例】

【0132】

以下、実施例に基づいて式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。本発明は以下の実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料の調製方法を調製例として示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示す具体例の調製方法に限定されるものではなく、これらの調製方法及び/又は当業者に自明である方法を組み合わせる

50

ことにより、式 (I) の化合物を製造することもできる。

【 0 1 3 3 】

なお、以下の実施例、調製例及び表においては、以下の略号を用いることがある。

PEX : 調製例番号、Ex : 実施例番号、PSyn : 同じ方法で製造した調製例番号、Syn : 同じ方法で製造した実施例番号、Str : 化学構造式、DAT : 物理化学データ、ESI+ : 質量分析における m/z 値 (イオン化法 ESI、断りのない限り [M+H]⁺)、APCI/ESI+:APCI/ESI-MS (大気圧化学イオン化法 APCI、APCI/ESIは、APCIとESIの同時測定を意味する。断りのない限り、[M+H]⁺)、API-ES+: API-ES MS (大気圧イオン化エレクトロスプレー法、断りのない限り [M+H]⁺)、J: 結合定数、s: 一重線、d: 二重線、dd: 二重二重線、t: 三重線、br: 幅広線 (例: brs)、m: 多重線、rac: ラセミ混合物を示す。

10

【 0 1 3 4 】

便宜上、濃度 mol/L を M として表す。たとえば、1 M 水酸化ナトリウム水溶液は 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を意味する。

【 0 1 3 5 】

調製例 1

2-ブロモ-1,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゼン (15 g) を 1,4-ジオキサン (150 mL) に溶解し、次にフェニルメタンチオール (5.7 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2.2 g)、キサントホス (2.7 g) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (16 mL) を混合物に加え、アルゴン雰囲気下、90 ° で一晩撹拌した。室温まで放冷した後、氷冷下、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、24 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。得られた残渣にクロロホルム及び塩基性シリカゲルを加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、クロロホルムで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、5-(ベンジルスルファニル)-2-ブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン (13 g) を油状物として得た。

20

【 0 1 3 6 】

調製例 2

メチル 3-フルオロ-4-メチル-2-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]キノリン-7-カルボキシレート (410 mg)、[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]ボロン酸 (380 mg)、トリエチルアミン (0.47 mL) 及び 1,4-ジオキサン (9 mL) の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (130 mg) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、100 ° で 24 時間撹拌した。混合物を室温まで放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、メチル 2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート (260 mg) を固体として得た。

30

【 0 1 3 7 】

調製例 3

7-ブロモ-2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン (350 mg)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (330 mg)、炭酸ナトリウム (110 mg)、1,4-ジオキサン (8 mL)、及び水 (2 mL) の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (51 mg) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、100 ° で 24 時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、粗生成物を得た。粗 tert-ブチル 4-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (440 mg) にジイソプロピルエーテル (9 mL) を加え、混合物を室温で 0.5 時間撹拌した後、固体を濾取し、減圧乾燥して tert-ブチル 4-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-

40

50

フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(380 mg)を固体として得た。

【0138】

調製例 4

(3S)-1-(4-ブromo-3,5-ジフルオロベンゼン-1-スルホニル)-3-フルオロピロリジン(50 mg)、1,4-ジオキサソ(6 mL)、及び水(0.8 mL)の混合物に[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(12 mg)、tert-ブチル{2-[8-フルオロ-5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2-カルボキサミド]エチル}(メチル)カルバメート(60 mg)及び炭酸カリウム(50 mg)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、100 で12時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、水とクロロホルムを加えて抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル[2-(7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-8-フルオロ-5-メチルキノリン-2-カルボキサミド)エチル](メチル)カルバメート(11 mg)を油状物として得た。

10

【0139】

調製例 5

1-(4-ブromo-3-フルオロベンゼン-1-スルホニル)-4-フルオロピペリジン(800 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(720 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(86 mg)、酢酸カリウム(280 mg)、及び1,4-ジオキサソ(8 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、100 で1時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、セライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-フルオロ-1-[3-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)ベンゼン-1-スルホニル]ピペリジン(810 mg)を固体として得た。

20

【0140】

調製例 6

tert-ブチル 4-(7-ブromo-5-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30 mg)と1,4-ジオキサソ(2 mL)の混合物に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(20 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(8.0 mg)及び酢酸カリウム(22 mg)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、100 で一晩攪拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで水及び酢酸エチルを加え、混合物をセライトを通して濾過した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶性物質を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル 4-[5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(18 mg)を油状物として得た。

30

【0141】

調製例 7

5-(ベンジルスルファニル)-2-ブromo-1,3-ジフルオロベンゼン(8.4 g)を1,4-ジオキサソ(50 mL)に溶解し、これに4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(16 g)、[1,1'-ビス(ジフェニル)ホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(3.9 g)、及び酢酸カリウム(6.3 g)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、100 で8時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(4.1 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.0 g)及び酢酸カリウム(1.6 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100 で16時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、2-クロロ-4-メチルキノリン-7-オール(10 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.5 g)、炭酸カリウム(5.5 g)、及び水(9 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、100 で24時間

40

50

攪拌した。混合物を室温まで放冷後、クロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール、クロロホルム/酢酸エチル、ヘキサン/酢酸エチル：いずれも中性シリカゲルを使用）で精製し、2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-オール(2.4 g)固体として、2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-オール(9.7 g)を油状物として得た。

【0142】

調製例 8

メチル3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシレート(440 mg)、2,6-ルチジン(0.44 mL)、及びジクロロメタン(9 mL)の混合物に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.48 mL)を加え、混合物を同温度で1.5時間攪拌した。混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、メチル3-フルオロ-4-メチル-2-[(トリフルオロメタンスルホンニル)オキシ]キノリン-7-カルボキシレート(410 mg)を固体として得た。

【0143】

調製例 9

2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-オール(2.4 g)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、次に氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.1 mL)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.5 mL)を混合物に加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物にクロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.8 g)を固体として得た。

【0144】

調製例 10

2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.8 g)をDMF(18 mL)及びメタノール(9 mL)に溶解し、次に、混合物に酢酸パラジウム(II)(77 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(190 mg)、及びトリエチルアミン(0.96 mL)を加えた。この混合物に一酸化炭素を5分間吹き込み、次いで混合物を一酸化炭素雰囲気下、90℃で3時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、水及び酢酸エチルを加え、混合物を10分間攪拌した。その後、不溶物をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水：水=1：1で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、クロロホルム：いずれも中性シリカゲルを使用）で精製し、メチル2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(440 mg)を油状物として得た。

【0145】

調製例 11

3-プロモ-2-フルオロ-5-メチルアニリン(700 mg)とジクロロメタン(10 mL)の混合物に、氷冷下、ピリジン(0.54 mL)及び(2E)-3-エトキシプロパ-2-エノイルクロライド(0.61 mL)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一晩攪拌した。混合物に1M塩酸と水を加え、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、(2E)-N-(3-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-エトキシプロパ-2-エンアミド(700 mg)を固体として

得た。

【0146】

調製例 1 2

4-ブromo-3,5-ジフルオロベンゼン-1-スルホニルクロライド(11 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(15 mL)及びジクロロメタン(110 mL)の混合物に、氷冷下、4-フルオロピペリジニウム塩酸塩(5.1 g)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣にクロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルとクロロホルムに溶解し、溶液にシリカゲルを加えた。不溶物をセライトで濾去し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル(25 mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。得られた固体を濾取後乾燥させて、1-(4-ブromo-3,5-ジフルオロベンゼン-1-スルホニル)-4-フルオロピペリジン(10 g)を固体として得た。

10

【0147】

調製例 1 3

メチル 2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(510 mg)を酢酸(8 mL)及び水(2 mL)に懸濁し、次いで氷冷下、N-クロロコハク酸イミド(0.62 g)を加え、混合物を室温で55分間攪拌した。混合物に室温で氷を加え、氷が溶解するまで攪拌し、次いで固体を濾取した。この固体をクロロホルムに溶解して抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン(7.5 mL)及びトリエチルアミン(0.47 mL)を加え、混合物に(3S)-3-フルオロピロリジニウム塩酸塩(0.15 g)を加え、混合物を室温で40分間攪拌した。混合物に水を加え、水層と有機層の2層に分離し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、クロロホルム/メタノール：いずれも中性シリカゲル使用)で精製し、メチル 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(340 mg)を固体として得た。

20

【0148】

調製例 1 4

1-(4-ブromo-3,5-ジフルオロベンゼン-1-スルホニル)-4-フルオロピペリジン(11 g)を脱水THF(100 mL)に溶解し、次に混合物にアルゴン雰囲気下、ドライアイス/アセトン冷却下、n-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液、20 mL)を加え、混合物を同温度で15分間攪拌した。混合物に塩化亜鉛(4.2 g)を加え、混合物を同温度で0.5時間攪拌した後、室温まで昇温し、さらに0.5時間攪拌した。混合物にメチル 2-クロロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(6 g)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3 g)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、60 °Cで5時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、1M塩酸を加えた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル 2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(8.4 g)を固体として得た。

30

40

【0149】

調製例 1 5

2-クロロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(20 g)をDMF(100 mL)に溶解し、混合物に氷冷下、炭酸カリウム(17 g)とヨードメタン(9 mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。さらにDMF(50 mL)を混合物に加え、室温で5時間攪拌した。混合物を氷冷し、混合物に氷水(200 mL)を加え、固体を濾取し、水で洗浄し、減圧乾燥した。得られた固体にアセトニトリル(200 mL)を加え、混合物を0.5時間攪拌した。その後、固体を濾取し、減圧乾燥することにより、メチル 2-クロロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(15 g)を固体として得た。

【0150】

50

調製例 16

5-(ベンジルスルファニル)-2-ブromo-1,3-ジフルオロベンゼン(13 g)をTHF(130 mL)に溶解し、次いで、混合物にアルゴン雰囲気下、ドライアイス/メタノール冷却下でn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液、31 mL)を加えて、混合物を同温度で30分間攪拌した。混合物に同温度でトリメチルボレート(6.8 mL)を加えた後、混合物を室温まで昇温し、2時間攪拌した。混合物に氷冷下、1M塩酸(180 mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶性物質を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にアセトニトリルを加え、固体を濾取し、減圧乾燥して[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]ボロン酸(6.5 g)を固体として得た。

10

【0151】

調製例 17

(ジエトキシホスホリル)(フルオロ)酢酸(6.5 g)、塩化オキサリル(10 mL)及びジクロロメタン(60 mL)の混合物に氷冷下DMF(0.04 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した後、トルエンを加え、混合物を再度減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣とジクロロメタン(30 mL)の混合物を、氷冷下、メチル4-アセチル-3-アミノベンゾエート(4.1 g)、ピリジン(4 mL)及びジクロロメタン(30 mL)の混合物に滴下した。その後、混合物を室温に昇温して攪拌した。氷冷下、混合物に1M塩酸(50 mL)を加えた後、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(50 mL)を加えて摩砕した後、混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して、メチル4-アセチル-3-[2-(ジエトキシホスホリル)-2-フルオロアセトアミド]ベンゾエート(6.6 g)を固体として得た。

20

【0152】

調製例 18

メチル4-アセチル-3-[2-(ジエトキシホスホリル)-2-フルオロアセトアミド]ベンゾエート(1.0 g)及びTHF(20 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、水冷しながら水素化ナトリウム(60%油状、220 mg)とTHF(10 mL)の混合物に3分間かけて加え、次いで室温で1.5時間攪拌した。混合物に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、混合物を減圧濃縮した。得られた残渣にTHFを加えた後、混合物を氷冷下45分間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して、メチル3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシレート(440 mg)を固体として得た。

30

【0153】

調製例 19

メチル2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(380 mg)をTHF(6 mL)に懸濁し、混合物をアルゴン雰囲気下で氷冷した。水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液、3 mL)を混合物に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、混合物に1M酒石酸カリウムナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルを加えた後、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に酒石酸カリウムナトリウム、水、酢酸エチルを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)メタノール(350 mg)を固体として得た。

40

【0154】

調製例 20

3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)プロパニトリル(110 mg)とジクロロメタン(4 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下で氷冷し、次いで水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液、350 µL)を加え、混合物を氷冷下で40分間攪拌した。混合物に氷冷下

50

、水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液、250 μL)を加え、混合物を氷冷下で30分間攪拌した。混合物に氷冷下、10%クエン酸水溶液、水、酢酸エチルを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)プロパナル(61 mg)を固体として得た。

【0155】

調製例 2 1

(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)メタノール(350 mg)をジクロロメタン(7.5 mL)に懸濁し混合物に、氷冷下、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン(500 mg)を加え、氷下1時間攪拌した。混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルバルデヒド(330 mg)を固体として得た。

10

【0156】

調製例 2 2

水素化ナトリウム(60%油状、63 mg)及びTHF(3 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下氷冷し、混合物にジエチルシアノメチルホスホネート(260 μL)を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を氷冷し、2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルバルデヒド(330 mg)及びTHF(9 mL)の混合物を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に氷冷下、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(2E)-3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)プロパ-2-エンニトリル(360 mg)を固体として得た。

20

30

【0157】

調製例 2 3

(2E)-3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)プロパ-2-エンニトリル(210 mg)をTHF(3 mL)及びエタノール(3 mL)に溶解し、次いで10%パラジウム炭素(含水率50%、49 mg)をアルゴン雰囲気下で混合物に加えた。アルゴンを水素に置換した後、混合物を常圧下、室温で3時間攪拌した。混合物にセライトを添加し、不溶性物質を濾去した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)プロパンニトリル(220 mg)を固体として得た。

40

【0158】

調製例 2 4

反応は2つのバッチで実施した。7-プロモ-8-フルオロ-2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン(150 mg)及びtert-ブチル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(120 mg)の混合物の1,4-ジオキサン(3 mL)溶液に炭酸セシウム(200 mg)、キサントホス(36 mg)及び酢酸パラジウム(10 mg)を加え、窒素で2分間バブリングし、チューブに密封した。混合物をマイクロ波で140に35分間加熱した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製して粗生成物を得た。粗生

50

成物を分取薄層クロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）でさらに精製して、tert-ブチル 4-(8-フルオロ-2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート(70 mg)を油状物として得た。

【0159】

調製例 25

2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-オール(1.0 g)及びDMF(10 mL)の混合物に、tert-ブチル-N-(2-ブロモエチル)カルバメート(740 mg)及び炭酸カリウム(700 mg)を加え、100 で3時間撹拌した。混合物にtert-ブチル-N-(2-ブロモエチル)カルバメート(170 mg)を加え、100 で6時間撹拌した。混合物を室温まで放冷後、酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、クロロホルム／メタノール：いずれも中性シリカゲル使用）で精製し、tert-ブチル {2-[(2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-イル)オキシ]エチル}カルバメート(930 mg)を固体として得た。

10

【0160】

調製例 26

{2-ブロモ-5-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}メタノール(0.21 g)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(100 µL)、ピリジニウムp-トルエンスルホネートの混合物(15 mg)及びジクロロメタン(3 mL)の混合物を室温で3時間撹拌した。混合物に水を加え、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(3S)-1-(4-ブロモ-3-[(オキサン-2-イル)オキシ]メチル}ベンゼン-1-スルホニル)-3-フルオロピロリジン(0.24 g)を固体として得た。

20

【0161】

調製例 27

メチル2-(4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]-2-[(オキサン-2-イル)オキシ]メチル}フェニル)-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(180 mg)、THF(2 mL)及びメタノール(2 mL)の混合物に1M塩酸(1 mL)を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮してメチル 2-{4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(150 mg)を固体として得た。

30

【0162】

調製例 28

2-ブロモ-5-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]安息香酸(440 mg)及びTHF(10 mL)の混合物に、氷冷下、ボラン-THF錯体(0.91M THF溶液、4 mL)を加え、混合物を室温まで昇温して一晩撹拌した。反応混合物に氷冷下、水及び1M塩酸を加えて撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、{2-ブロモ-5-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}メタノール(270 mg)を固体として得た。

40

【0163】

調製例 29

7-ブロモ-2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン(200 mg)、1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテン(0.18 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(38 mg)、トリ-tert-ブチルホスフィン(0.02 mL)、トリエチルアミン(0.12 mL)、及びDMF(2 mL)の混合物をマイクロ波照射下、120 で0.5時間撹拌した。混合物を室温まで放冷した後

50

、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル：塩基性シリカゲル使用）で精製し、メチル(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-イル)アセテート(65 mg)を油状物として得た。

【0164】

調製例30

7-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-カルボニトリル(3.7 g)をメタノール(30 mL)に懸濁し、次にナトリウムメトキシド(5Mメタノール溶液、4.4 mL)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物に氷冷下、6M塩酸(8.8 mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、ジエチルエーテル(5 mL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。生じた固体を濾取し、減圧乾燥してメチル7-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-カルボキシレート(3.6 g)を固体として得た。

10

【0165】

調製例31

2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-7-クロロ-4-メチル-1,8-ナフチリジン(5.9 g)及びDMF(60 mL)の混合物にシアン化亜鉛(3.5 g)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.7 g)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、120 °Cで1.5時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、減圧濃縮した。得られた残渣の混合物に塩基性シリカゲル(120 mL)及びクロロホルム(120 mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。不溶物を濾別し、クロロホルムで洗浄し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して粗生成物を得た。得られた粗7-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-カルボニトリル(5.8 g)に酢酸エチル(35 mL)を加えて、混合物を室温で4時間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して7-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-カルボニトリル(3.7 g)を固体として得た。

20

30

【0166】

調製例32

tert-ブチル3-[6-クロロ-2-(2,2-ジメチルプロパンアミド)ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシブタノエート(27 g)をTHF(160 mL)に溶解し、次いで混合物に3M塩酸(160 mL)を加え、90 °Cで2日間攪拌した。混合物に3M塩酸(80 mL)を加え、混合物を90 °Cで2時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、混合物を氷冷下0.5時間攪拌した。固体を濾過により収集し、減圧乾燥させた。得られた固体をアセトニトリルに懸濁し、洗浄した。固体を濾取し、減圧乾燥して7-クロロ-4-メチル-1,8-ナフチリジン-2-オール(11 g)を固体として得た。

40

【0167】

調製例33

アルゴン雰囲気下、ドライアイス/アセトン冷却下でリチウムヘキサメチルジシラジド(1.3M THF溶液、140 mL)及びTHF(150 mL)の混合物に酢酸tert-ブチル(24 mL)を滴下し、混合物を同じ温度で1時間攪拌した。混合物にN-(3-アセチル-6-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(21 g)とTHF(50 mL)の混合物を滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に氷冷下、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し

50

、tert-ブチル 3-[6-クロロ-2-(2,2-ジメチルプロパンアミド)ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシブタノエート(27 g)を固体として得た。

【0168】

調製例 3 4

N-(6-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(13 g)をTHF(100 mL)に溶解し、次いで溶液にアルゴン雰囲気下、-50 でn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液、100 mL)を滴下し、混合物を氷塩水冷却下で2時間撹拌した。混合物に-40

でN-メトキシ-N-メチルアセトアミド(13 mL)及びTHF(20 mL)の混合物を滴下し、混合物を同温度で1.5時間撹拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、N-(3-アセチル-6-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(12 g)を固体として得た。

10

【0169】

調製例 3 5

7-クロロ-2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチル-1,8-ナフチリジン(150 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(32 mg)、5-(ジ-tert-ブチルホスファニル)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ビピラゾール(35 mg)、及びトルエン(3 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、90 で5分間撹拌した。この混合物に、tert-ブチル-2-ヒドロキシ酢酸(140 µL)及び炭酸セシウム(340 mg)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、90 で3時間撹拌した。混合物を室温まで放冷後、それに酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル：中性シリカゲル使用、ヘキサン/酢酸エチル：塩基性シリカゲル使用)で精製し、tert-ブチル [(7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ]酢酸(120 mg)を固体として得た。

20

【0170】

調製例 3 6

7-クロロ-2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチル-1,8-ナフチリジン(200 mg)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(290 mg)、SPhos Pd G4 (18 mg、CAS番号：1599466-87-1、Sigma-Aldrich)、フッ化セシウム(210 mg)、及び1,4-ジオキササン(3 mL)の混合物をマイクロ波照射下、100

30

で3時間撹拌した。それに酢酸エチル及び水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル：中性シリカゲル使用、ヘキサン/酢酸エチル：塩基性シリカゲル使用)で精製し、tert-ブチル 4-(7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(170 mg)を油状物として得た。

40

【0171】

調製例 3 7

7-プロモ-2-クロロ-5-メチルキノリン(100 mg)をトルエン(4 mL)に溶解し、次いでtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(150 mg)を加え、混合物をマイクロ波照射下、140 で2時間撹拌した。tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(150 mg)を混合物に加え、混合物をマイクロ波照射下、140 で2時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、tert-ブチル 4-(7-プロモ-5-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(31 mg)を油状物として得た。

【0172】

50

調製例 3 8

7-ブromo-2-ヨード-5-メチルキノリン(100 mg)を1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解し、次に、混合物にシアン化銅(I)(35 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(15 mg)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(9 mg)を加え、マイクロ波照射下、120 で4時間撹拌した。混合物を室温まで放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブromo-5-メチルキノリン-2-カルボニトリル(33 mg)を固体として得た。

【0173】

調製例 3 9

7-ブromo-8-フルオロ-5-メチルキノリン-2(1H)-オン(300 mg)と塩化ホスホリル(1.3 mL)の混合物に室温でN,N-ジエチルアニリン(0.1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下で100 で一晩撹拌した。混合物を室温まで放冷後、氷水に注ぎ、混合物を室温で1時間撹拌した。得られた混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-5-メチルキノリン(300 mg)を固体として得た。

10

【0174】

調製例 4 0

7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-5-メチルキノリン(290 mg)とアセトニトリル(7 mL)の混合物に室温でヨウ化ナトリウム(1.6 g)と塩化アセチル(0.23 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、80 で6時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮して7-ブromo-8-フルオロ-2-ヨード-5-メチルキノリン(400 mg)を固体として得た。

20

【0175】

調製例 4 1

メチル 2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(440 mg)を酢酸(7 mL)と水(1.8 mL)に溶解し、次に氷冷下、N-クロロコハク酸イミド(810 mg)を加え、混合物を室温で3時間撹拌した。混合物に氷冷下冷水を加え、固体を濾取した。この固体をクロロホルムに溶解した後、冷水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣(200 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、(3S)-3-フルオロピロリジン-塩酸塩(91 mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17 mL)を加え、混合物を室温で0.5時間撹拌した。混合物にジクロロメタンと水を加え、混合物を室温で5分間撹拌し、抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(90 mg)を固体として得た。

30

【0176】

調製例 4 2

メチル 2-[4-(ベンジルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(500 mg)を酢酸(8 mL)と水(2 mL)に懸濁した。この混合物に氷冷下、N-クロロスクシンイミド(590 mg)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物に室温で氷を加え、氷が溶けるまで撹拌し、固体を濾取した。この固体をクロロホルムに溶解して抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン(12 mL)及びトリエチルアミン(0.46 mL)を加えた後、それに4-フルオロピペリジン-塩酸塩(170 mg)を加えて、混合物を室温で15分間撹拌した。混合物にクロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル 2-[2

40

50

,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(380 mg)を固体として得た。

【0177】

調製例110

メチル 2-{4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(90 mg)をDMF(2 mL)に溶解し、次に、それに氷冷下、水素化ナトリウム(60%油状、16 mg)及びヨードメタン(30 µL)を加え、混合物を室温で4時間撹拌した。混合物に水を加えた後、それに酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル 2-{4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]-2-(メトキシメチル)フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(110 mg)を固体として得た。

10

【0178】

調製例120

(2E)-N-(3-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-エトキシプロパ-2-エンアミド(700 mg)及び濃硫酸(6 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。混合物を氷に注ぎ、混合物を室温で1時間撹拌した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、減圧乾燥させた。得られた固体を酢酸エチルに懸濁した。固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて、7-ブromo-8-フルオロ-5-メチルキノリン-2(1H)-オン(550 mg)を固体として得た。

20

【0179】

調製例123

ジエチル(2,2-ジエトキシエチル)プロパンジオアート(0.47 g)及びTHF(5 mL)の混合物に、アルゴン雰囲気下、氷冷下で水素化ナトリウム(60%油状、82 mg)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。1-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-メトキシベンゼン(0.50 g)のTHF(3 mL)溶液を加え、混合物を室温で4時間撹拌した。メタノール(3 mL)及び3 M水酸化カリウム水溶液(3 mL)を加え、混合物をマイクロ波照射下、混合物を120 °Cで1時間撹拌した。混合物を減圧濃縮した。得られた残渣にDMF(3 mL)及びヨードメタン(0.3 mL)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物に氷冷下、1 M塩酸(9 mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶性物質を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル2-[(3-ブromo-5-メトキシフェニル)メチル]-4,4-ジエトキシブタノエート(0.48 g)を油状物として得た。

30

【0180】

調製例124

4,5-ジクロロ-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボニトリル(0.27 g)及び80%硫酸(3.9 mL)の混合物に、氷冷下、メチル2-[(3-ブromo-5-メトキシフェニル)メチル]-4,4-ジエトキシブタノエート(0.39 g)のメタノール(3.9 mL)溶液を加え、混合物を室温で0.5時間撹拌した。混合物に氷冷下、水を加えた後、固体を濾取した。固体を酢酸エチルに溶解し、次いで有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶性物質を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル5-ブromo-7-メトキシナフタレン-2-カルボキシレート(0.12 g)を固体として得た。

40

【0181】

調製例125

メチル5-ブromo-7-メトキシナフタレン-2-カルボキシレート(0.12 g)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(180 µL)、SPhos Pd G4 (31 mg、CAS番号: 1599466-87-1、Sigma-Aldrich)、炭酸セシウム(0.38 g)、1,4-ジオキサン(4 mL)及び水(0.4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで0.5時間撹拌した。酢酸エチルを加え、混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリ

50

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、メチル7-メトキシ-5-メチルナフタレン-2-カルボキシレート(80 mg)を固体として得た。

【0182】

調製例126

メチル7-メトキシ-5-メチルナフタレン-2-カルボキシレート(43 mg)及びジクロロメタン(1.3 mL)の混合物に、アルゴン雰囲気下、氷冷下でトリプロモボラン(1Mジクロロメタン溶液、0.51 mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物に氷冷下、メタノールを加え、混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、メチル7-ヒドロキシ-5-メチルナフタレン-2-カルボキシレート(27 mg)を固体として得た。

10

【0183】

調製例127

5-メチル-7-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ナフタレン-2-カルボン酸メチル(35 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(35 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(17 mg)、酢酸カリウム(30 mg)及び1,4-ジオキササン(1 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、100 で3時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、(3S)-1-(4-ブromo-3,5-ジフルオロベンゼン-1-スルホニル)-3-フルオロピロリジン(56 mg)、炭酸カリウム(40 mg)、及び水(0.2 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、100 で一晩攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、混合物にクロロホルムを加え、セライト濾過し、クロロホルムで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、メチル7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-5-メチルナフタレン-2-カルボキシレート(34 mg)を固体として得た。

20

【0184】

〔実施例1〕

メチル2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(90 mg)をTHF(1 mL)及びエタノール(1 mL)に溶解した後、1M水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に1M塩酸(1 mL)を加えた後、それにクロロホルム及び飽和食塩水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶性物質を濾去し、濾液を濃縮し、次いでジエチルエーテル(2 mL)を残渣に加えた。得られた固体を濾取し、減圧乾燥して2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(80 mg)を固体として得た。

30

【0185】

〔実施例2〕

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(3.0 g)をTHF(61 mL)に溶解し、次に、混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(6.8 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、エタノールを加えて混合物を再度濃縮した。混合物にエタノール(30 mL)を加え、混合物を氷冷下攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して、2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸ナトリウム(2.7 g)を固体として得た。

40

【0186】

〔実施例3〕

2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(290 mg)、2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン二塩酸塩(72 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL)、HATU(150 mg)及びジクロロメタン(3 mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル：塩基性シリカゲル使用、クロロホルム/メタノール：中

50

性シリカゲル使用)で精製し、{2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタノン(170 mg)を固体として得た。

【0187】

〔実施例4〕

2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(200 mg)、tert-ブチル (アゼチジン-3-イル)カルバメート塩酸塩(140 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35 mL)、HATU(340 mg)及びジクロロメタン(6 mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた生成物をジクロロメタン(6 mL)に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、(3-アミノアゼチジン-1-イル){2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}メタノン(160 mg)を固体として得た。

10

【0188】

〔実施例5〕

メチル 2-[2-フルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(400 mg)をメタノール(4 mL)及びTHF(4 mL)に懸濁し、室温で1M水酸化ナトリウム水溶液(1.7 mL)を加え、混合物を75 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、混合物に1M塩酸を加え、反応混合物を減圧濃縮し、水及びクロロホルムを加えて抽出した。有機層を減圧濃縮し、2-[2-フルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(370 mg)を固体として得た。

20

【0189】

〔実施例6〕

tert-ブチル [(7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ]アセテート(120 mg)をメタノール(1 mL)に溶解し、次いで塩化水素(4M 1,4-ジオキサン溶液、1 mL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール(1 mL)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に1M塩酸を加えて中和し、混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、[(7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ]酢酸(85 mg)を固体として得た。

30

【0190】

〔実施例7〕

反応は2つのバッチで実施した。7-プロモ-8-フルオロ-2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン(280 mg)、炭酸カリウム(160 mg)及びジシクロヘキシル(3-ジシクロヘキシルホスファニウムイルプロピル)ホスホニウム;ジテトラフルオロボレート(69 mg)のDMF(5.5 mL)溶液の混合物に酢酸パラジウム(13 mg)を加えた。混合物を脱気し、COで3回パージし、次いで、CO雰囲気下、115 °Cで12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。粗生成物をBi otageフラッシュ逆相C-18カラムクロマトグラフィー(メタノール/水、0.1%酢酸条件)によって精製して、8-フルオロ-2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(70 mg)を固体として得た。

40

【0191】

〔実施例8〕

50

7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-5-メチルキノリン-2-カルボニトリル(20 mg)をメタノール(1 mL)に懸濁し、次にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.03 mL)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。さらにナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.02 mL)を混合物に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物に氷冷下、1M塩酸(0.11 mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた残渣をTHF(0.3 mL)及びメタノール(0.3 mL)に溶解し、水(0.3 mL)及び水酸化リチウム(3 mg)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.1 mL)を加え、室温で3時間攪拌し、次いで50 で一晩攪拌した。混合物を1M塩酸で中和し、クロロホルム/2-プロパノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え、固体を濾取し、減圧乾燥して7-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]-6-メトキシフェニル}-5-メチルキノリン-2-カルボン酸(4.4 mg)を固体として得た。

10

【0192】

〔実施例9〕

2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(30 mg)及びシクロプロパンスルホンアミド(17 mg)をジクロロメタン(3 mL)に懸濁し、4-ジメチルアミノピリジン(10 mg)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21 mg)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物にクロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、N-(シクロプロパンスルホニル)-2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキサミド(32 mg)を固体として得た。

20

【0193】

〔実施例10〕

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(50 mg)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-1,2-エチレンジアミン(40 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06 mL)、HATU(64 mg)、及びジクロロメタン(1 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、得られた生成物(72 mg)を酢酸エチル(1 mL)に溶解し、塩化水素(4M酢酸エチル溶液、1 mL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮し、次いで酢酸エチルを加え、混合物を摩砕した。固体を濾取し、減圧乾燥して、2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]キノリン-7-カルボキサミド塩酸塩(55 mg)を固体として得た。

30

【0194】

〔実施例11〕

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(60 mg)、エチル 3-メチルアゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩(31 mg)及びジクロロメタン(2 mL)の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(67 mg)及びHATU(98 mg)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物にDMF(1 mL)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10滴)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をTHF(1.5 mL)及びメタノール(1.5 mL)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.75 mL)を加え、混合物を室温で1.

40

50

5時間撈拌した。混合物に1M塩酸(2 mL)を加え、混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル:ODSシリカゲル使用)で精製し、粗生成物を得た。粗1-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボン酸(55 mg)をジイソプロピルエーテル(2 mL)及びヘキサン(3 mL)に加え、固体を濾取し、ヘキサンので洗浄し、減圧乾燥して1-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボン酸(36 mg)を固体として得た。

【0195】

〔実施例12〕

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(60 mg)、メチル(2S)-2-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸一塩酸塩(69 mg)及びジクロロメタン(2 mL)の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(140 µL)及びHATU(100 mg)を加え、室温で17時間撈拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をTHF(1.5 mL)及びメタノール(1.5 mL)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.75 mL)を加え、混合物を室温で1.5時間撈拌した。混合物に1M塩酸(2 mL)を加えて混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル:ODSシリカゲル使用)で精製した。得られた生成物(38 mg)をTHF(2 mL)に溶解し、塩化水素(4M 1,4-ジオキサソラン溶液、8 mL)を加え、混合物を室温で1時間撈拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル:ODSシリカゲル使用)で精製し、粗生成物を得た。得られた粗(2S)-3-アミノ-2-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(30 mg)をジイソプロピルエーテル(3 mL)に加え、固体を濾取し、減圧乾燥して、(2S)-3-アミノ-2-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(26 mg)を固体として得た。

【0196】

〔実施例13〕

tert-ブチル{2-[(2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-イル)オキシ]エチル}カルバメート(5.7 g)をクロロホルム(40 mL)及びメタノール(20 mL)に溶解し、次いで塩化水素(4M 1,4-ジオキサソラン溶液、20 mL)を加え、混合物を室温で5時間撈拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え固体を濾取し、減圧乾燥して2-[(2-{2-フルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチルキノリン-7-イル)オキシ]エタン-1-アミン塩酸塩(5.0 g)を固体として得た。

【0197】

〔実施例14〕

tert-ブチル 6-{2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボニル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(150 mg)及びジクロロメタン(3 mL)の混合物にトリフルオロ酢酸(3 mL)を加え、室温で0.5時間撈拌した。混合物を濃縮し、次いでクロロホルム及び1M水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣にジクロロメタンとヘキサンを加え、固体を濾取し、ヘキサンので洗浄して、(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル){2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-イル}メタノン(68 mg)を固体として得た。

【0198】

〔実施例15〕

tert-ブチル [2-(7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]

10

20

30

40

50

フェニル}-8-フルオロ-5-メチルキノリン-2-カルボキサミド)エチル](メチル)カルバメート(11 mg)及びジクロロメタン(1 mL)の混合物にトリフルオロ酢酸(0.05 mL)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール:塩基性シリカゲル使用)で精製し、濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(0.5 mL)を加え、次いで塩化水素(4M酢酸エチル溶液、0.01 mL)を加え、混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に2-プロパノールとトルエンを加えて混合物を摩砕し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン及びヘキサンで摩砕し、減圧濃縮後、減圧乾燥して7-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-8-フルオロ-5-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩(6.6 mg)を固体として得た。

10

【0199】

〔実施例16〕

3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)プロパノール(60 mg)、メチルアミン(2M THF溶液、0.62 mL)及びジクロロメタン(1.5 mL)の混合物を室温で10分間攪拌した。混合物に氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(50 mg)を加え、混合物を2時間かけて室温まで昇温し、室温で1時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール:塩基性シリカゲルを使用)で精製し、粗生成物を得た。得られた粗3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン(38 mg)及び酢酸エチル(3 mL)の混合物に塩化水素(4M酢酸エチル溶液、0.038 mL)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥させて、3-(2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-イル)-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩(34 mg)を固体として得た。

20

【0200】

〔実施例17〕

2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチル-7-(ピペリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン塩酸塩(35 mg)、ホルムアルデヒド(36%水溶液、0.05 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(26 mg)、酢酸(0.01 mL)、ジクロロメタン(2 mL)及びメタノール(0.2 mL)の混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:塩基性シリカゲル使用)で精製した。得られた固体をメタノール(1 mL)に溶解し、塩化水素(4M 1,4-ジオキサン溶液、0.2 mL)を加え、混合物を減圧濃縮して、2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-4-メチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン塩酸塩(30 mg)を固体として得た。

30

【0201】

〔実施例18〕

メチル2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(0.38 g)及びTHF(4 mL)の混合物に、氷冷下、1M水酸化ナトリウム水溶液(2.5 mL)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に氷冷下1M塩酸(2.5 mL)を加え、室温で0.5時間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して、2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(0.33 g)を固体として得た。

40

【0202】

〔実施例19〕

メチル2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メ

50

チルキノリン-7-カルボキシレート(8.4 g)をTHF(150 mL)に懸濁して、1M酸化ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を氷冷し、1M塩酸を加えて中和し、混合物を減圧濃縮してTHFの大部分を除去し、一晩攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、得られた固体をクロロホルムで洗浄した。固体を濾取し、減圧乾燥して2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(4.8 g)を固体として得た。さらに濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(0.7 g)を固体として得た。得られた2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸の固体(4.8 g及び0.7 g)を混合し、クロロホルム、メタノール及びアセトンを加えて固体を溶解し、次に、それに活性炭を加え、混合物を15分間攪拌し、その後セライトを通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた固体にアセトン(160 mL)を加えて混合物を攪拌した後、水(18 mL)を加えて混合物を65℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、水(140 mL)を30分間かけて加え、混合物を室温で30分間攪拌し、さらに氷冷下で1時間攪拌した。得られた固体を濾取し、氷冷したアセトンと水(1:1)で洗浄し、減圧乾燥して2-[2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-スルホニル)フェニル]-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(4.8 g)を固体として得た。

10

【0203】

〔実施例20〕

20

メチル 2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボキシレート(200 mg)をTHF(3 mL)及びエタノール(3 mL)に懸濁し、1M水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(2 mL)を加えた後、水(20 mL)を加え、混合物を氷冷下5分間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥させて、2-{2,6-ジフルオロ-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニル]フェニル}-3-フルオロ-4-メチルキノリン-7-カルボン酸(170 mg)を固体として得た。

【0204】

以下の表に示す調製例及び実施例の化合物は、上記調製例又は実施例と同様の方法で製造した。表3~28及び35~51中、「y HCl」は化合物が遊離体又は一塩酸塩であることを意味し、「m HCl」は化合物が遊離体、一塩酸塩又は二塩酸塩であることを意味する。表3~28及び35~51において「*」を付した化合物はラセミ混合物である。

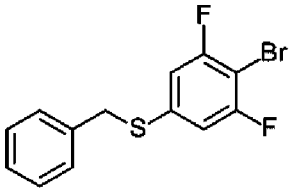
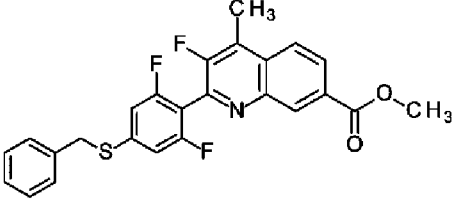
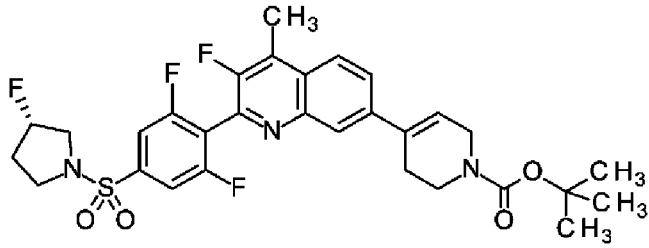
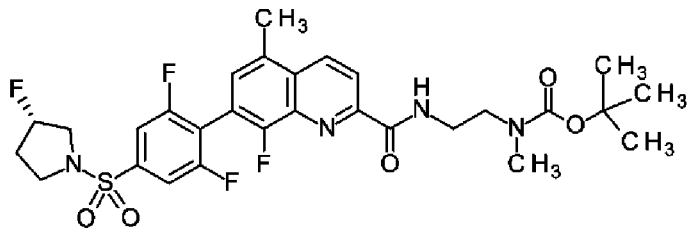
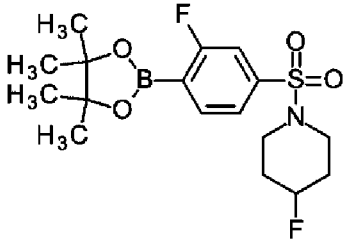
30

【0205】

40

50

【表 3】

PEx	Str
1	
2	
3	
4	
5	

10

20

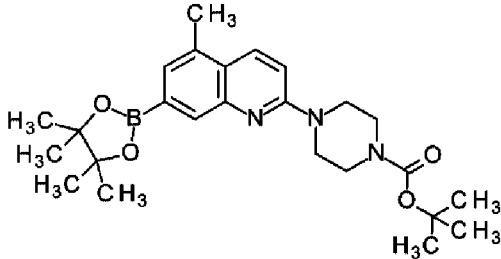
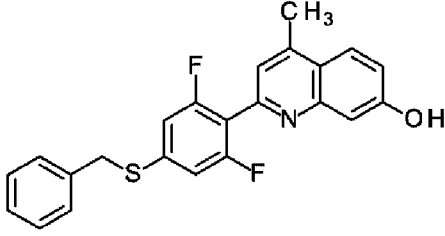
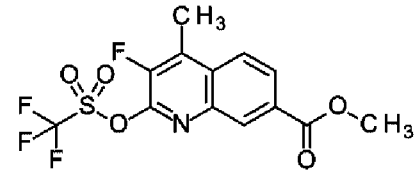
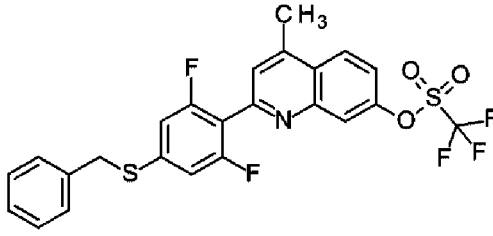
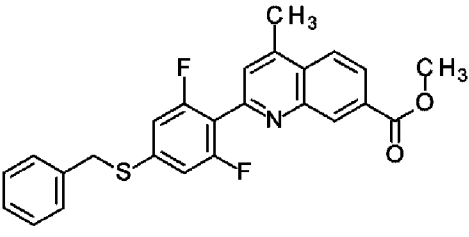
30

40

【 0 2 0 6 】

50

【表 4】

PEx	Str
6	
7	
8	
9	
10	

10

20

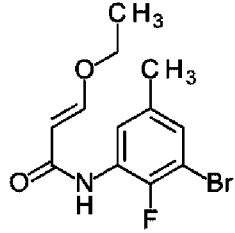
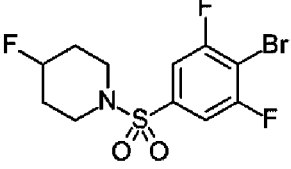
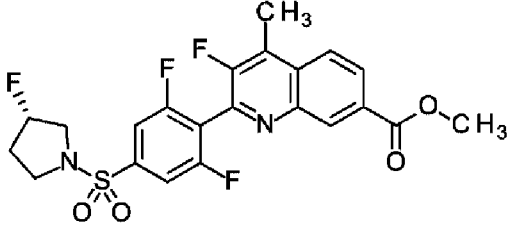
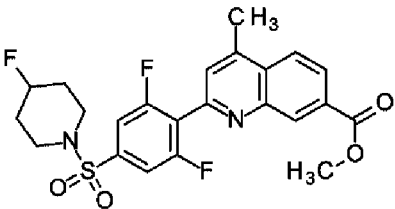
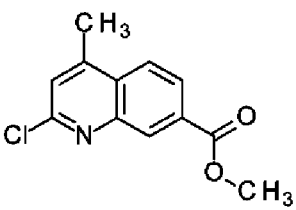
30

40

【 0 2 0 7 】

50

【表 5】

PEx	Str
11	
12	
13	
14	
15	

10

20

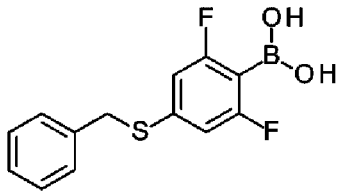
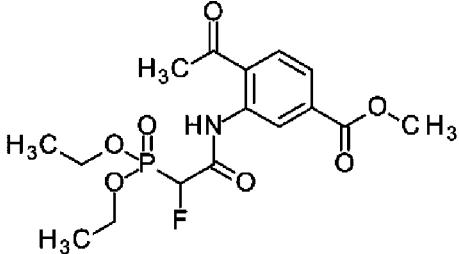
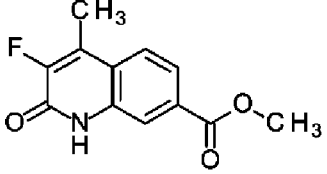
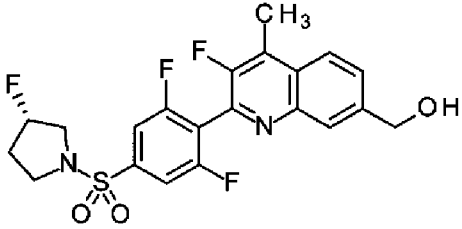
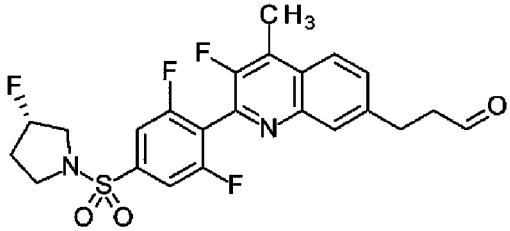
30

40

【 0 2 0 8 】

50

【表 6】

PEx	Str
16	
17	
18	
19	
20	

10

20

30

【 0 2 0 9 】

40

50

【表 7】

PEx	Str
21	
22	
23	
24	
25	

10

20

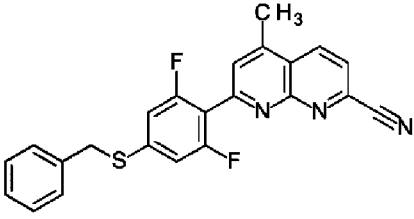
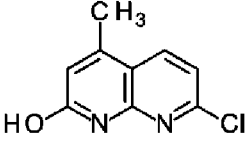
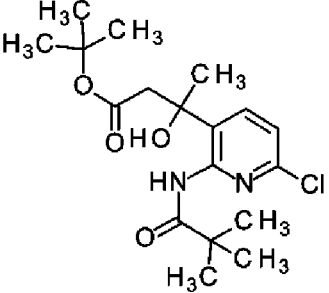
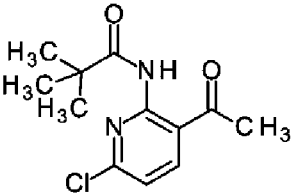
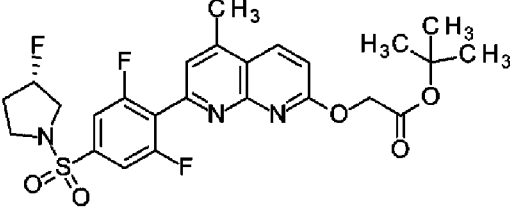
30

40

【 0 2 1 0 】

50

【表 9】

PEx	Str
31	
32	
33	
34	
35	

10

20

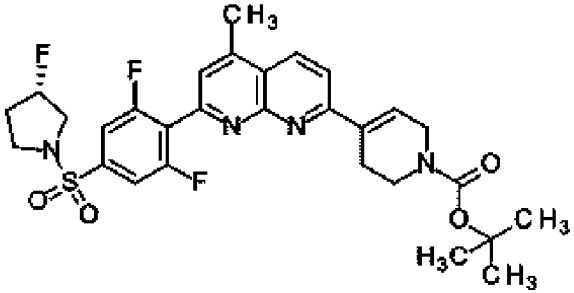
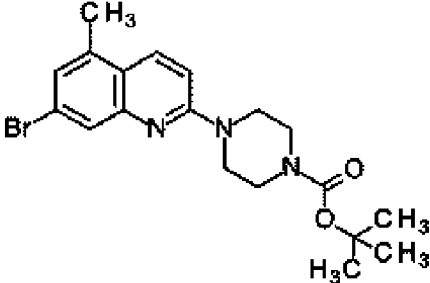
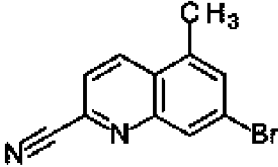
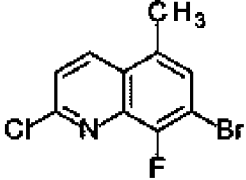
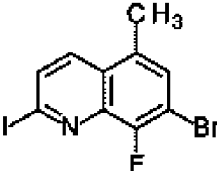
30

40

【 0 2 1 2 】

50

【表 1 0】

PEx	Str
36	
37	
38	
39	
40	

10

20

30

【 0 2 1 3】

40

50

【表 1 1】

PEx	Str
41	
42	
44	
45	
46	

10

20

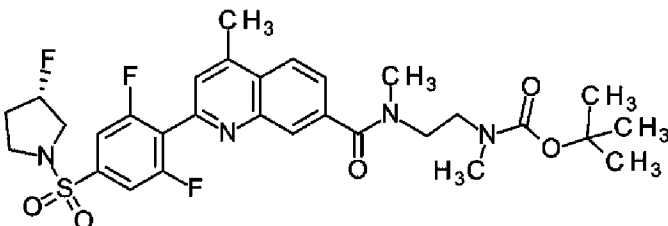
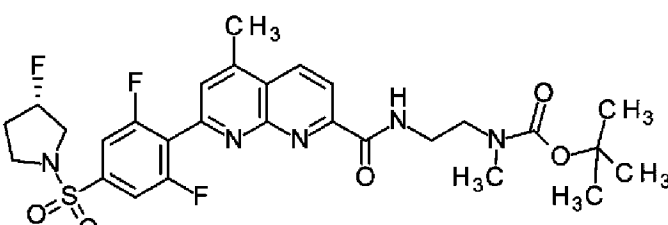
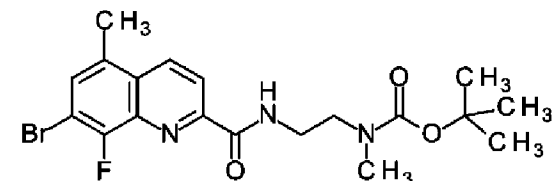
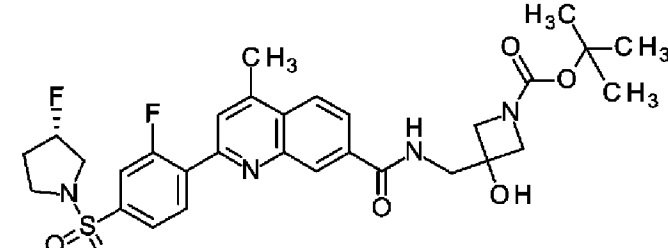
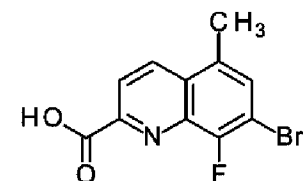
30

40

【 0 2 1 4 】

50

【表 1 2】

PEx	Str
47	
48	
49	
50	
51	

10

20

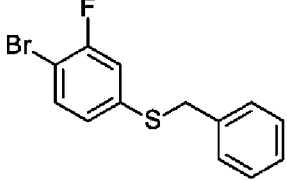
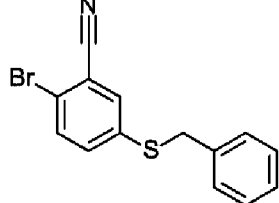
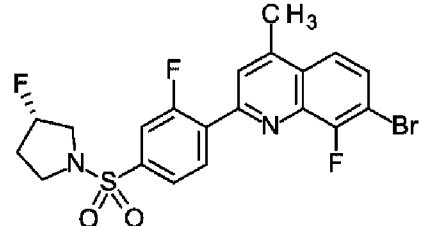
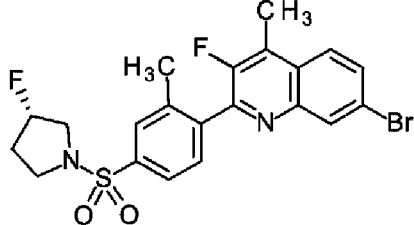
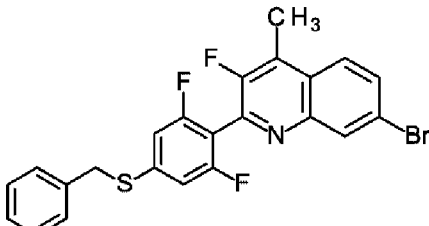
30

40

【 0 2 1 5 】

50

【表 1 3】

PEx	Str
52	
53	
54	
55	
56	

10

20

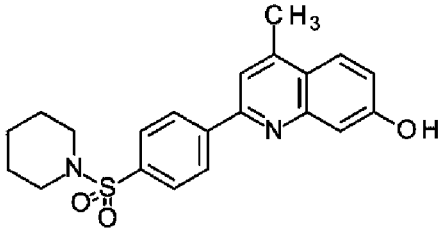
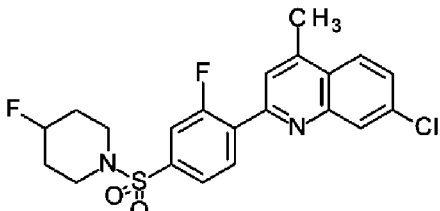
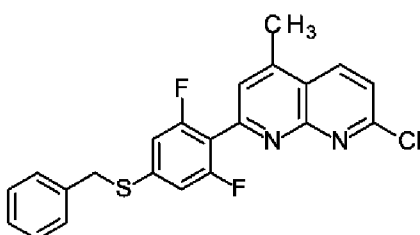
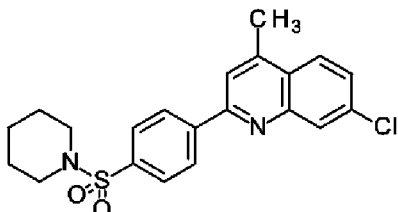
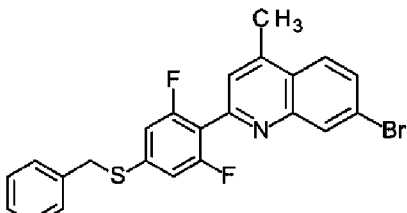
30

【 0 2 1 6 】

40

50

【表 1 4】

PEx	Str
57	
58	
59	
60	
61	

10

20

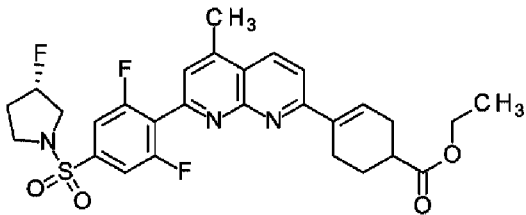
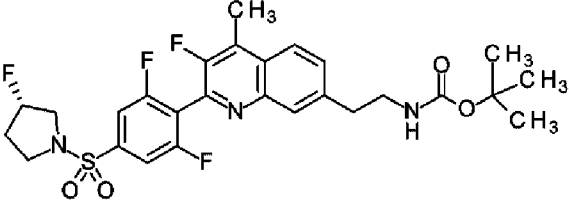
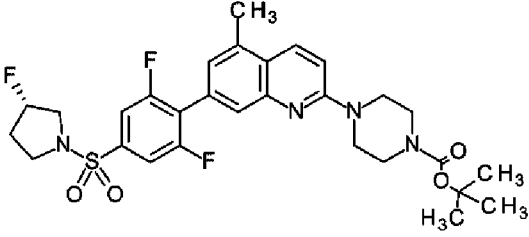
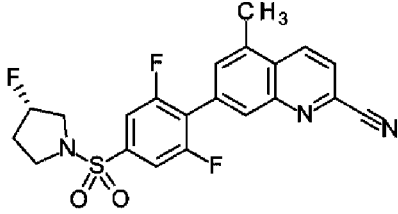
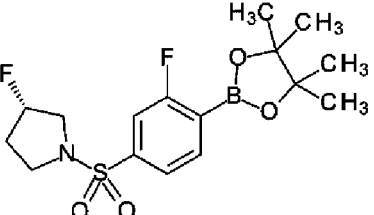
30

40

50

【 0 2 1 7 】

【表 1 5】

PEX	Str
62	
63	
64	
65	
66	

10

20

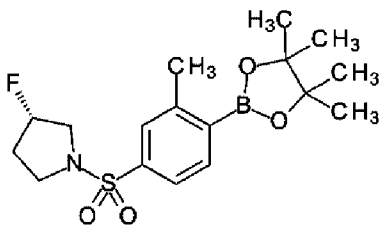
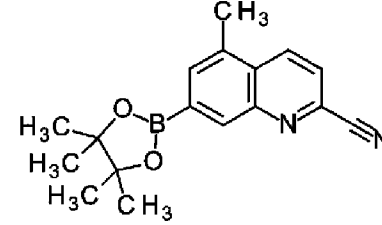
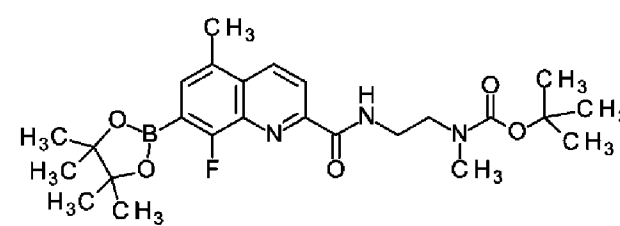
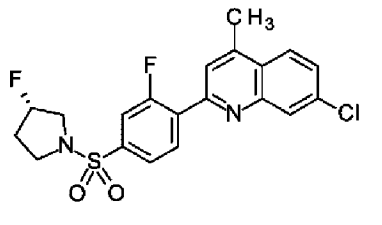
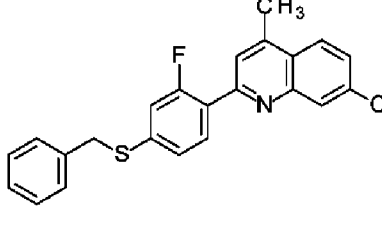
30

【 0 2 1 8 】

40

50

【表 1 6】

PEx	Str
67	
68	
69	
70	
71	

10

20

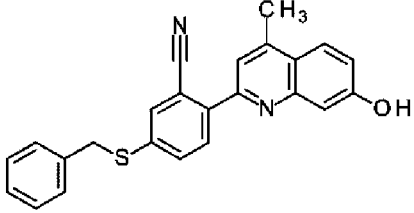
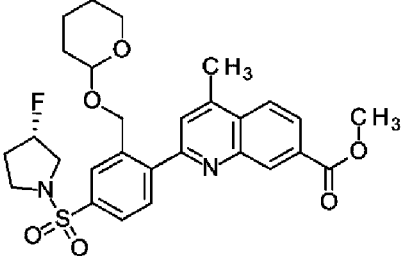
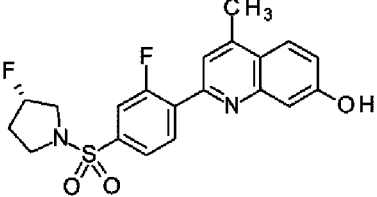
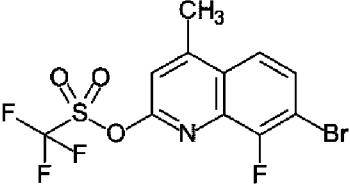
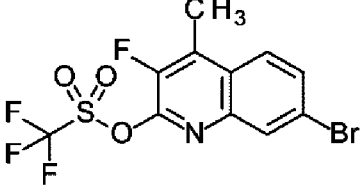
30

【 0 2 1 9 】

40

50

【表 17】

PEx	Str
72	
73	
74	
75	
76	

10

20

30

40

【0220】

50

【表 1 8】

PEx	Str
77	
78	
79	
80	
81	

10

20

30

40

【 0 2 2 1 】

50

【表 19】

PEx	Str
82	
83	
84	
85	
86	

10

20

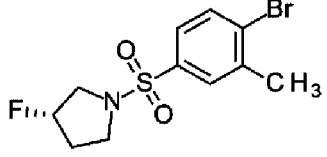
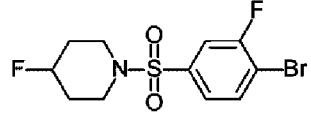
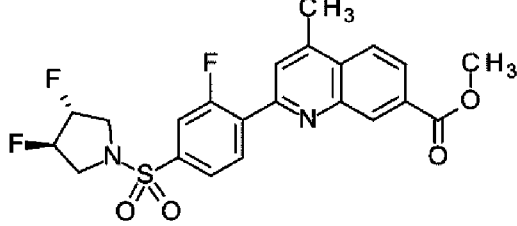
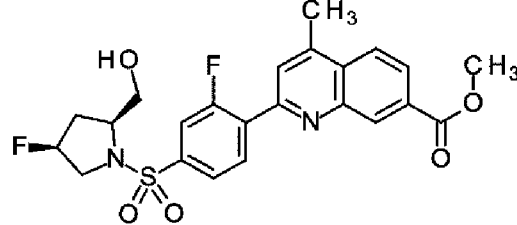
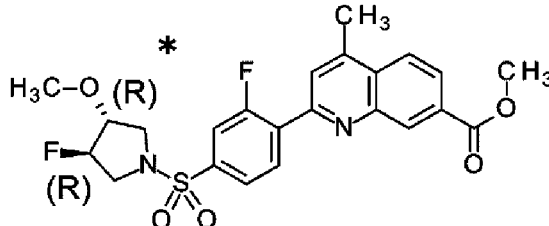
30

【0222】

40

50

【表 2 0】

PEx	Str
87	
88	
89	
90	
91	

10

20

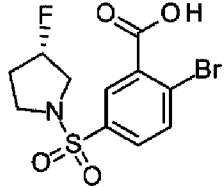
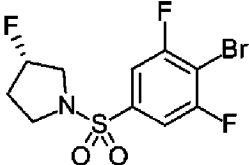
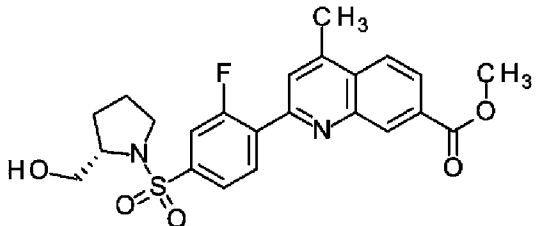
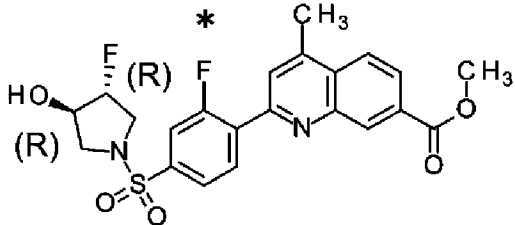
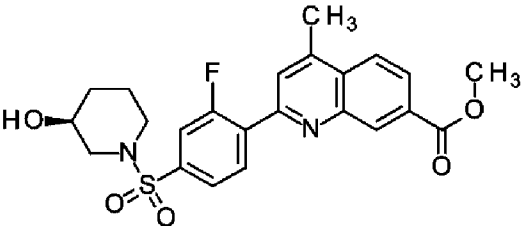
30

【 0 2 2 3】

40

50

【表 2 1】

PEx	Str
92	
93	
94	
95	
96	

10

20

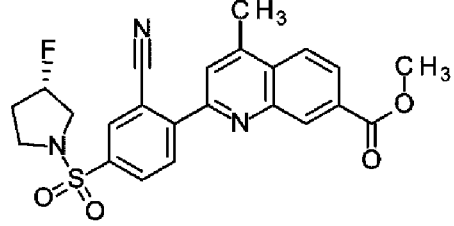
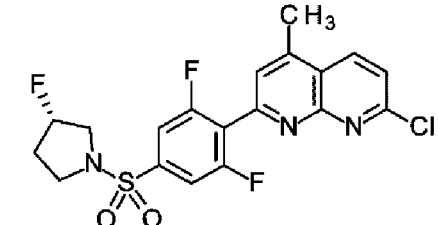
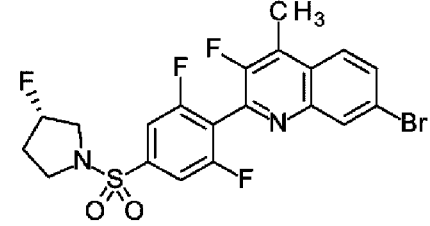
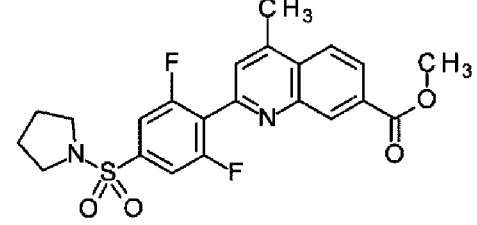
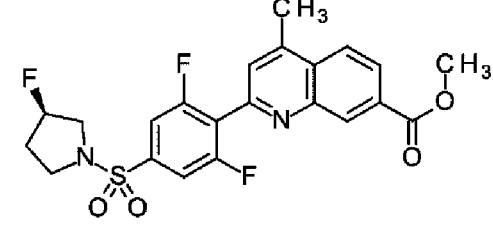
30

【 0 2 2 4】

40

50

【表 2 2】

PEx	Str
97	
98	
99	
100	
101	

10

20

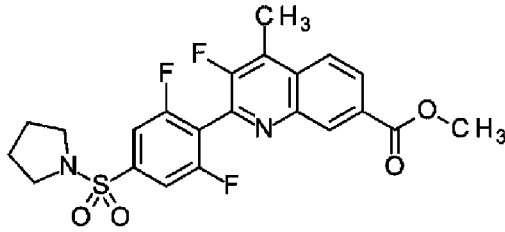
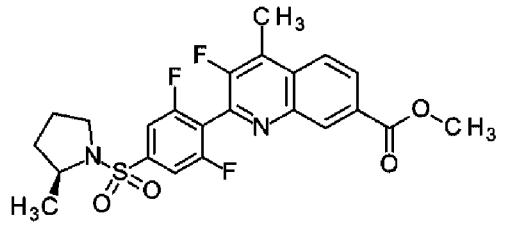
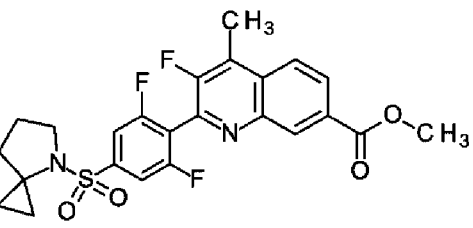
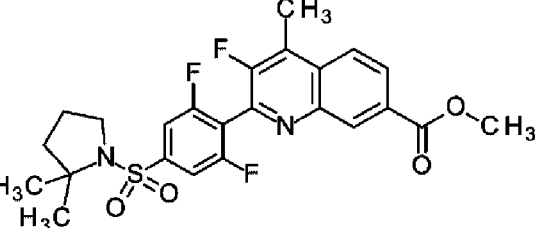
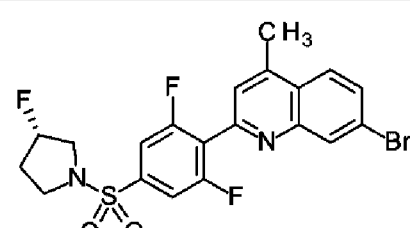
30

【 0 2 2 5】

40

50

【表 2 3】

PEx	Str
102	
103	
104	
105	
106	

10

20

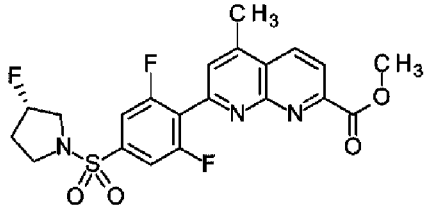
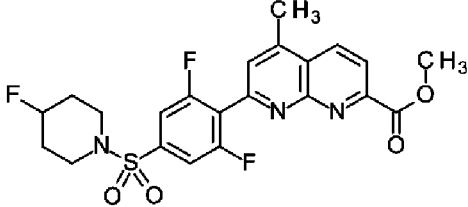
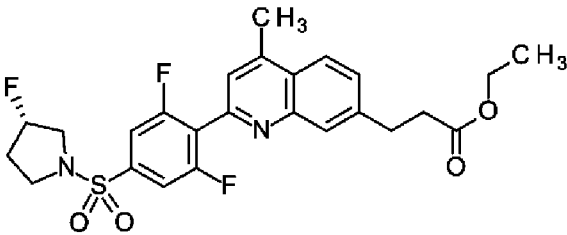
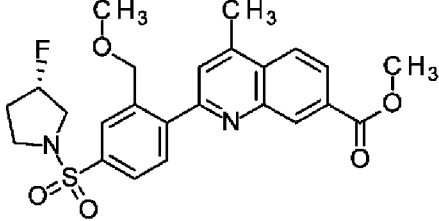
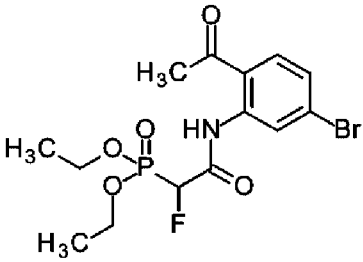
30

【 0 2 2 6 】

40

50

【表 2 4】

PEx	Str
107	
108	
109	
110	
111	

10

20

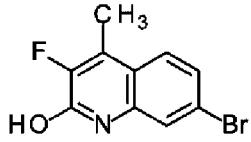
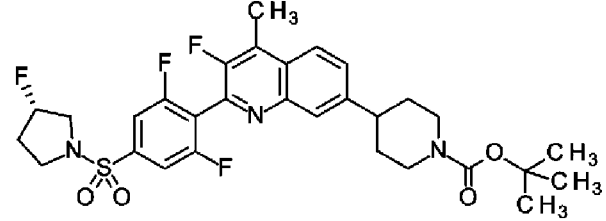
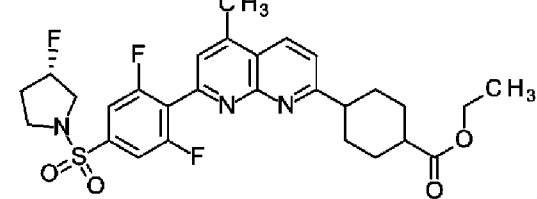
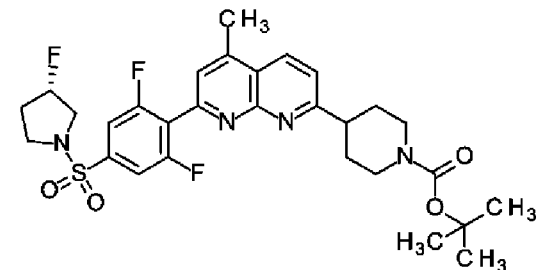
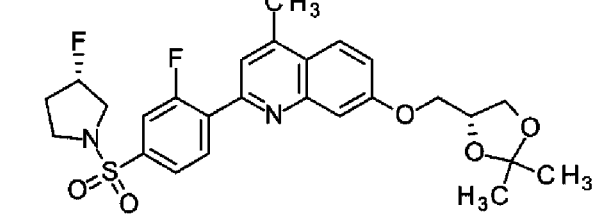
30

【 0 2 2 7 】

40

50

【表 2 5】

PEx	Str
112	
113	
114	
115	
116	

10

20

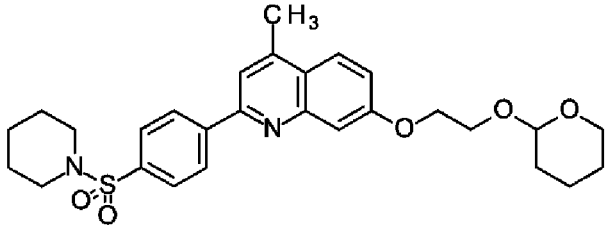
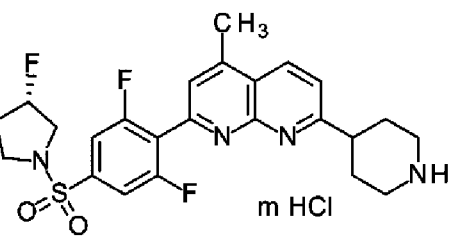
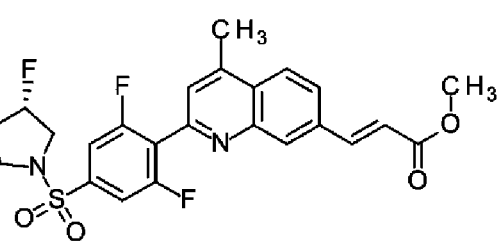
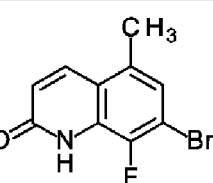
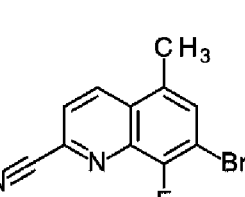
30

【 0 2 2 8 】

40

50

【表 2 6】

PEx	Str
117	
118	
119	
120	
121	

10

20

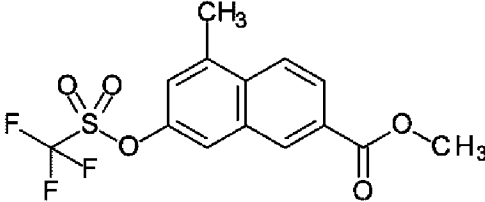
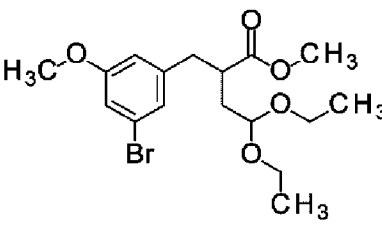
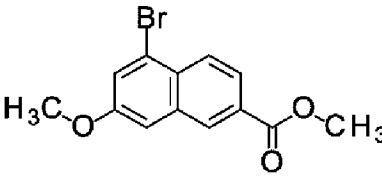
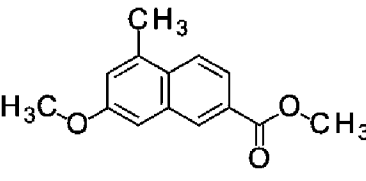
30

40

50

【 0 2 2 9 】

【表 2 7】

PEx	Str
122	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)cc(C)c(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c2</chem>
123	 <chem>COC(=O)C(COC)C(COC)Cc1c(Br)cc(OC)c1</chem>
124	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)cc(Br)cc2OC</chem>
125	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)cc(C)c(OC)c2</chem>

10

20

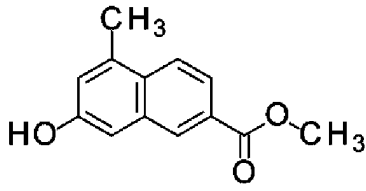
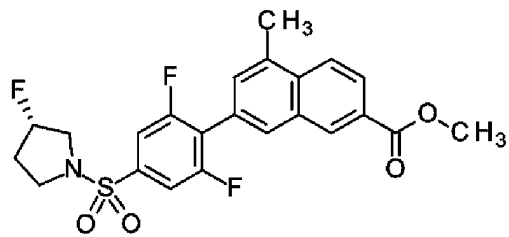
30

【 0 2 3 0 】

40

50

【表 2 8】

PEx	Str
126	 <chem>CC(=O)Oc1ccc2c(c1)c(O)c(C)c2</chem>
127	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(C)c(F)c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CC[C@H](F)C4</chem>

10

【 0 2 3 1 】

20

30

40

50

【表 2 9】

PE _x	PSyn	DAT
1	P1	ESI-; 313.1
2	P2	ESI+; 454.1
3	P3	ESI+; 606.2
4	P4	ESI+; 625.3
5	P5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (12H, s), 1.73–1.99 (4H, m), 2.93–2.99 (2H, m), 3.05–3.12 (2H, m), 4.66–4.83 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.4, 1.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.7, 1.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.0, 5.8 Hz).
6	P6	ESI+; 454.3
7	P7	ESI+; 394.2
8	P8	ESI+; 368.1
9	P9	ESI+; 526.2
10	P10	ESI+; 436.2
11	P11	ESI+; 304.0
12	P12	ESI+; 358.0
13	P13	ESI+; 483.1
14	P14	ESI+; 479.2
15	P15	ESI+; 236.1
16	P16	ESI+; 303.0 [M+Na] ⁺
17	P17	ESI+; 390.1
18	P18	ESI+; 236.1
19	P19	ESI+; 455.1
20	P20	ESI+; 481.1
21	P21	ESI+; 453.1
22	P22	ESI+; 476.1

10

20

30

【 0 2 3 2 】

40

50

【表 3 0】

PEx	PSyn	DAT
23	P23	ESI+; 478.2
24	P24	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.53 (9H, s), 1.89–2.08 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.33–3.45 (2H, m), 3.50–3.68 (4H, m), 3.80–3.95 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.11–5.28 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.8, 6.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.84–7.90 (2H, m), 8.35 (1H, t, J = 7.6 Hz).
25	P25	ESI+; 548.3
26	P26	ESI+; 444.1, 446.1 [M+Na] +
27	P27	ESI+; 459.2
28	P28	ESI+; 338.0
29	P29	ESI+; 479.2
30	P30	ESI+; 437.2
31	P31	ESI+; 404.1
32	P32	ESI+; 195.0
33	P33	ESI+; 371.2, 373.2
34	P34	ESI+; 255.1
35	P35	ESI+; 538.2
36	P36	ESI+; 589.3
37	P37	ESI+; 408.2
38	P38	ESI+; 249.0
39	P39	ESI+; 273.9, 275.8
40	P40	ESI+; 365.9
41	P41	ESI+; 465.3
42	P42	ESI+; 497.1
44	E3	ESI+; 645.6
45	E3	ESI+; 621.3

10

20

30

【 0 2 3 3】

40

50

【表 3 1】

PEx	PSyn	DAT
46	E3	ESI+; 622.3
47	E3	ESI+; 621.2
48	E3	ESI+; 608.4
49	E3	ESI+; 440.2
50	E3	ESI+; 617.4
51	E8	ESI+; 284.0
52	P1	ESI-; 295.0
53	P1	ESI-; 301.9, 303.9
54	P2	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.93–2.10 (1H, m), 2.16–2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.34–3.45 (1H, m), 3.50–3.70 (3H, m), 5.10–5.30 (1H, m), 7.68–7.74 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.36 (1H, t, J = 8.0 Hz).
55	P2	ESI+; 482.9
56	P2	ESI+; 474.1, 476.1
57	P2	ESI+; 383.3
58	P2	ESI+; 437.1, 439.1
59	P2	ESI+; 413.1, 415.1
60	P2	ESI+; 401.2, 403.2
61	P2	ESI+; 458.1
62	P3	ESI+; 560.3
63	P3	ESI+; 568.3
64	P4	ESI+; 591.2
65	P4	ESI+; 432.2

10

20

30

【 0 2 3 4 】

40

50

【表 3 2】

PEx	PSyn	DAT
66	P5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38 (12H, s), 1.89 - 2.04 (1H, m), 2.07 - 2.25 (1H, m), 3.25 - 3.32 (1H, m), 3.44 - 3.57 (3H, m), 5.05 - 5.28 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz).
67	P5	ESI+; 370.2
68	P6	ESI+; 295.1
69	P6	ESI+; 488.3
70	P7	ESI+; 423.2, 425.2
71	P7	ESI+; 376.2
72	P7	ESI+; 383.2
73	P7	ESI+; 543.3
74	P7	ESI+; 405.1
75	P8	ESI+; 389.8
76	P8	ESI+; 388.0
77	P8	ESI+; 372.0
78	P8	ESI+; 327.0
79	P9	ESI+; 508.1
80	P9	ESI+; 515.2
81	P10	ESI+; 447.3
82	P10	ESI+; 425.2
83	P10	ESI+; 461.3
84	P10	ESI+; 418.2
85	P10	ESI+; 425.2
86	P12	ESI+; 328.0
87	P12	ESI+; 324.0
88	P12	ESI+; 342.0

10

20

30

【 0 2 3 5 】

40

50

【表 3 3】

PEx	PSyn	DAT
89	P13	ESI+; 465.2
90	P13	ESI+; 477.2
91	P13	ESI+; 477.2
92	P12	ESI+; 352.1
93	P12	ESI+; 346.0
94	P13	ESI+; 459.2
95	P13	ESI+; 463.2
96	P13	ESI+; 459.2
97	P13	ESI+; 454.3
98	P13	ESI+; 442.1, 444.0
99	P13	ESI+; 503.0, 505.0
100	P13	ESI+; 447.2
101	P13	ESI+; 465.3
102	P13	ESI+; 465.2
103	P13	ESI+; 479.1
104	P13	ESI+; 491.2
105	P13	ESI+; 493.2
106	P13	ESI+; 487.0
107	P13	ESI+; 466.1
108	P13	ESI+; 480.2
109	P14	ESI+; 507.2
110	P110	ESI+; 473.2
111	P17	ESI+; 412.0
112	P18	ESI+; 258.0
113	P23	ESI+; 608.3
114	P23	ESI+; 562.3

10

20

30

【 0 2 3 6 】

40

50

【表 3 4】

PEx	PSyn	DAT
115	P23	ESI+; 591.3
116	P25	ESI+; 519.3
117	P25	ESI+; 511.4
118	E13	ESI+; 491.2
119	P29	ESI+; 491.2
120	P120	ESI+; 256.0
121	P38	ESI+; 265.0
122	P8	ESI+; 349.3
123	P123	ESI+; 413.2 [M+Na] +
124	P124	ESI+; 295.1, 297.1
125	P125	ESI+; 231.2
126	P126	ESI+; 217.2
127	P127	ESI+; 464.4

10

20

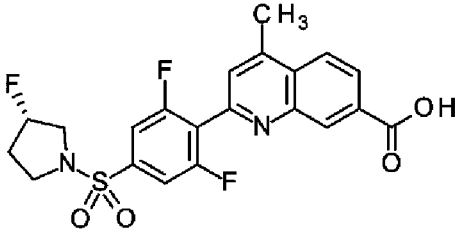
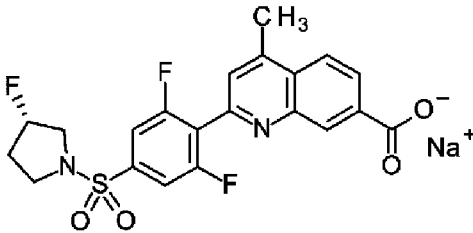
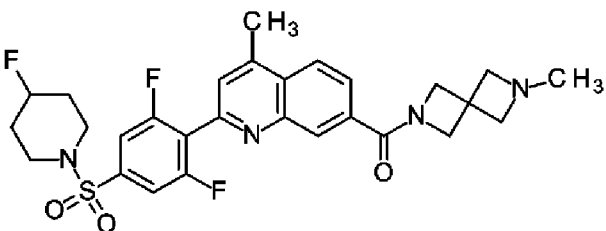
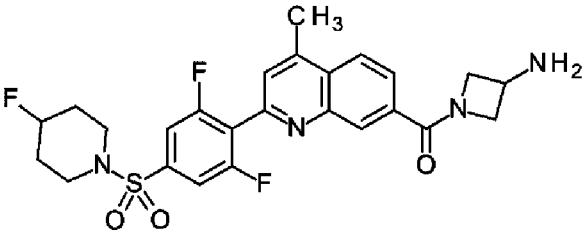
【 0 2 3 7 】

30

40

50

【表 3 5】

Ex	Str
1	
2	
3	
4	

10

20

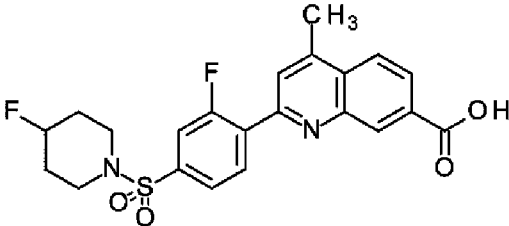
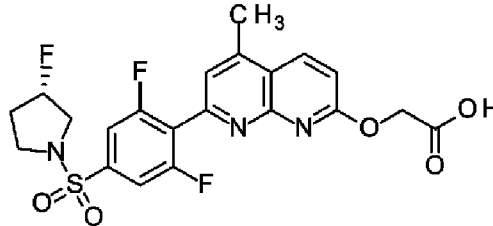
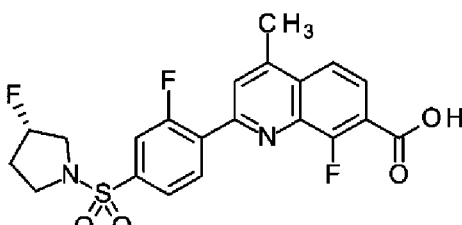
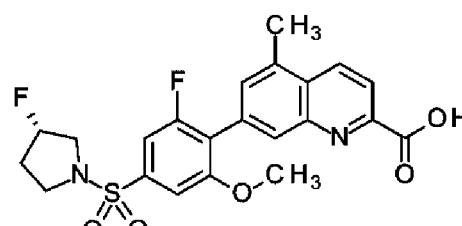
30

40

50

【 0 2 3 8 】

【表 3 6】

Ex	Str
5	
6	
7	
8	

10

20

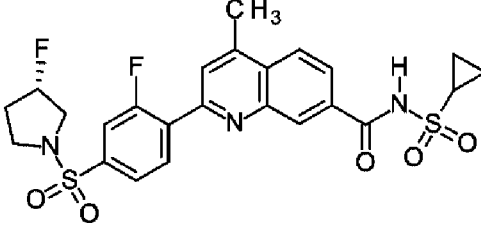
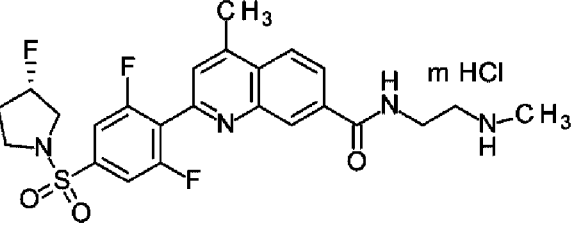
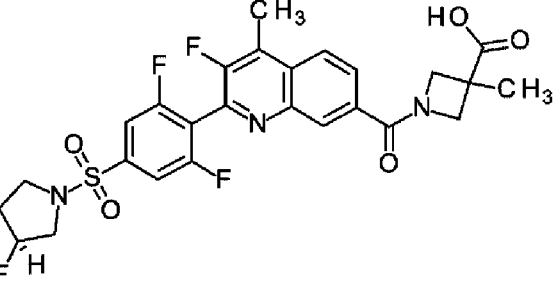
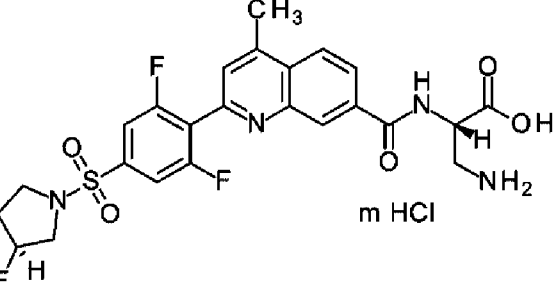
30

【 0 2 3 9 】

40

50

【表 3 7】

Ex	Str
9	
10	
11	
12	

10

20

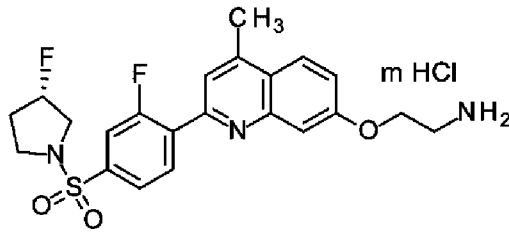
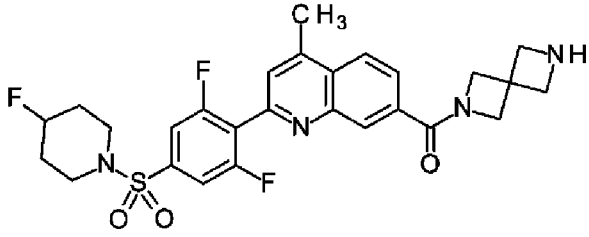
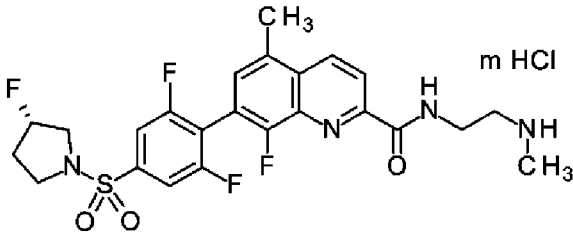
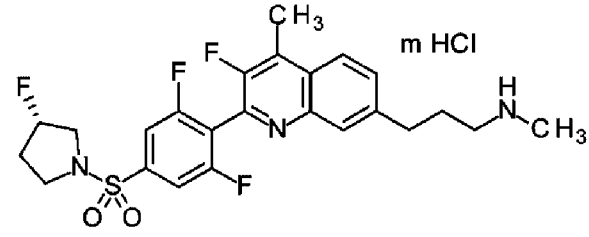
30

【 0 2 4 0 】

40

50

【表 3 8】

Ex	Str
13	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>
14	
15	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>
16	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>

10

20

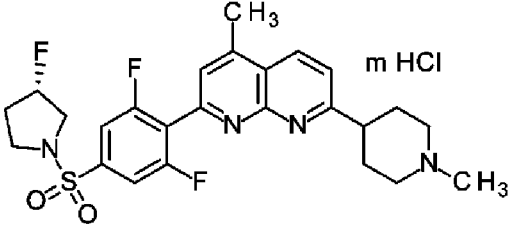
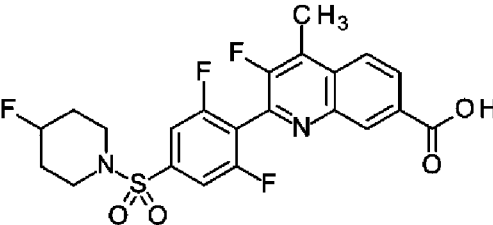
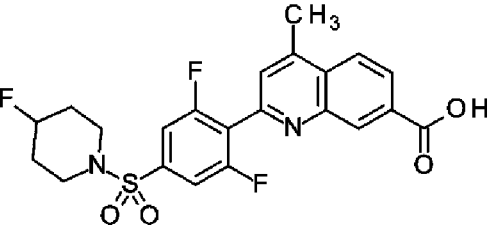
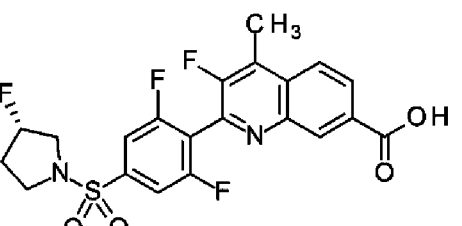
30

【 0 2 4 1 】

40

50

【表 3 9】

Ex	Str
17	
18	
19	
20	

10

20

30

【 0 2 4 2 】

40

50

【表 4 0】

Ex	Str
21	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N=C(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C(F)=C3)S(=O)(=O)N4CCCC4</chem>
22	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N=C(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C(F)=C3)S(=O)(=O)N4C(F)CCC4</chem>
23	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N=C(C2)C(F)=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C(F)=C3)S(=O)(=O)N4CCCC4</chem>
24	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N=C(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C(F)=C3)S(=O)(=O)N4C(C)CCC4</chem>

10

20

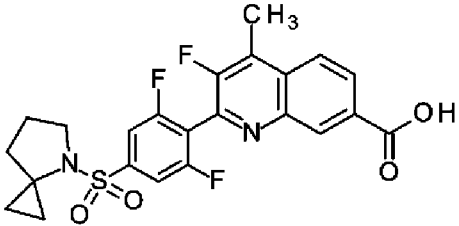
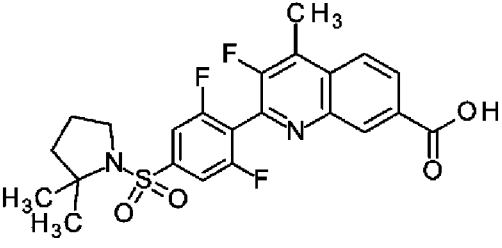
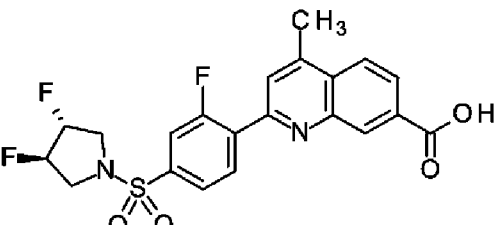
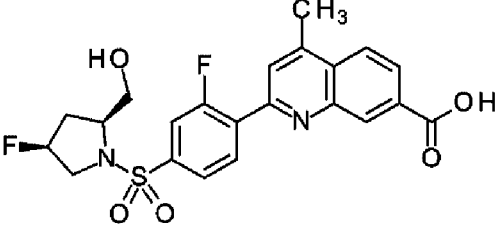
30

【 0 2 4 3】

40

50

【表 4 1】

Ex	Str
25	
26	
27	
28	

10

20

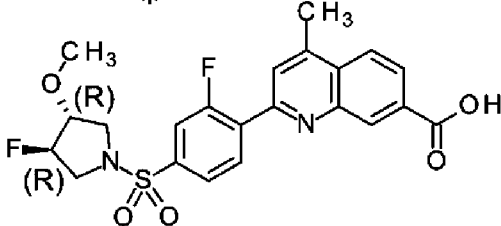
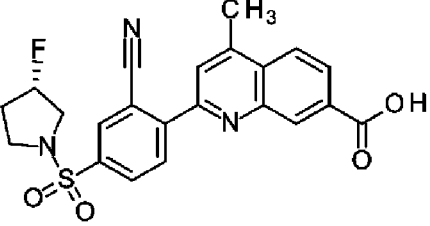
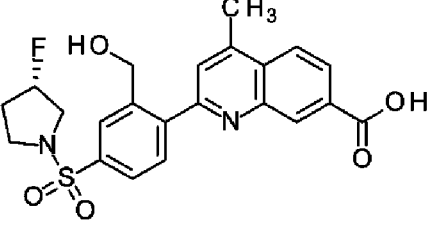
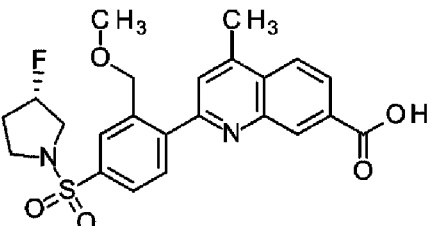
30

40

50

【 0 2 4 4 】

【表 4 2】

Ex	Str
29	<p style="text-align: center;">*</p> 
30	
31	
32	

10

20

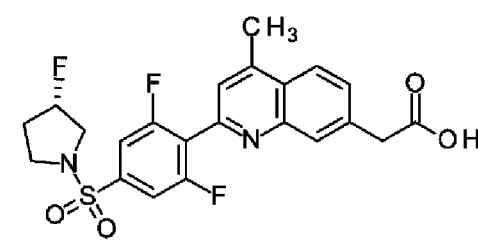
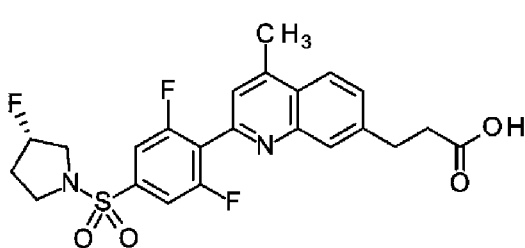
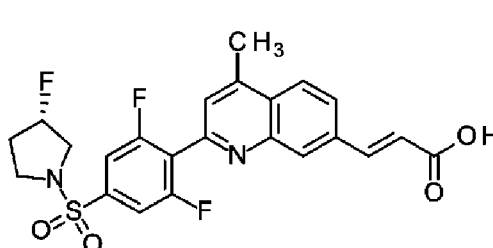
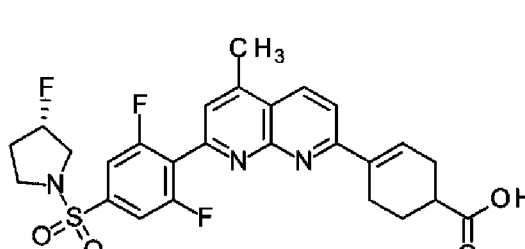
30

【 0 2 4 5 】

40

50

【表 4 3】

Ex	Str
33	
34	
35	
36	

10

20

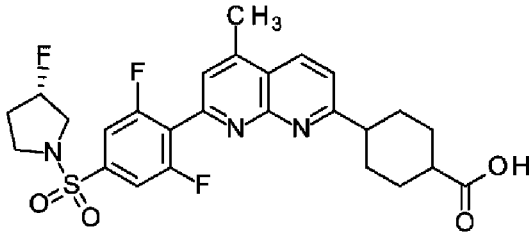
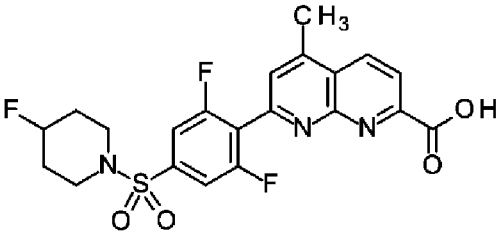
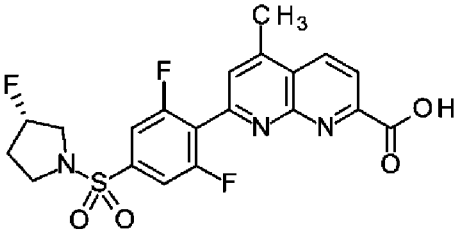
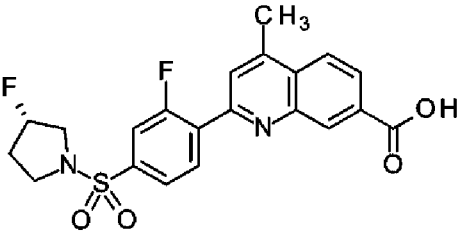
30

【 0 2 4 6 】

40

50

【表 4 4】

Ex	Str
37	
38	
39	
40	

10

20

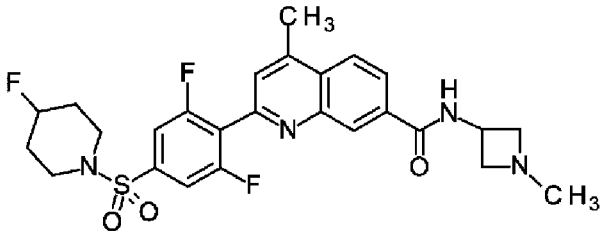
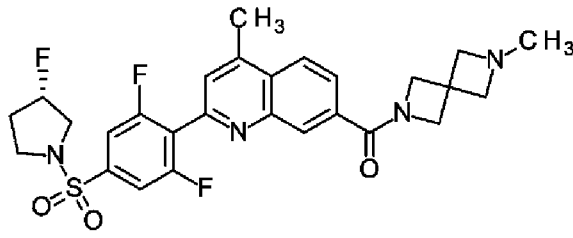
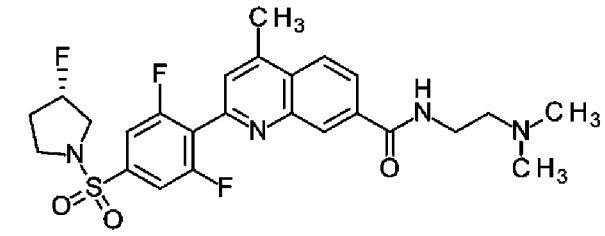
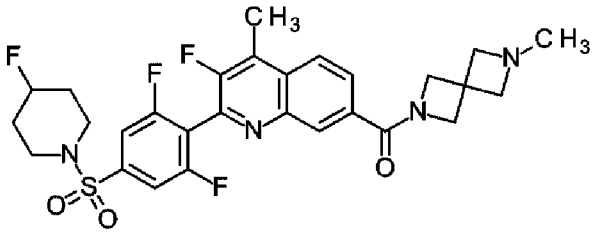
30

【 0 2 4 7 】

40

50

【表 4 5】

Ex	Str
41	
42	
43	
44	

10

20

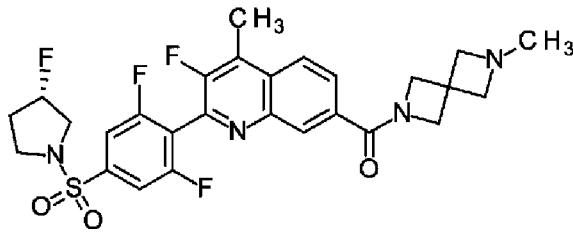
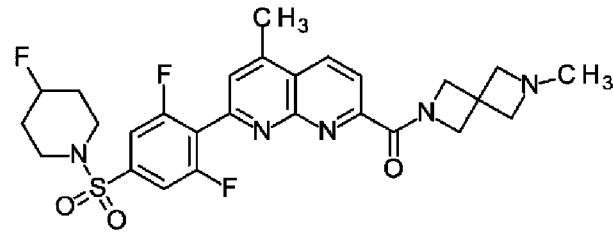
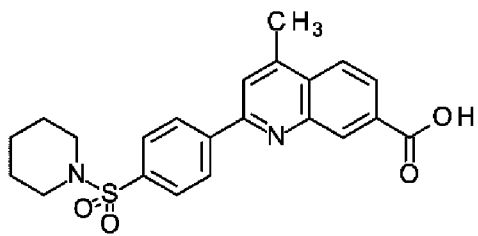
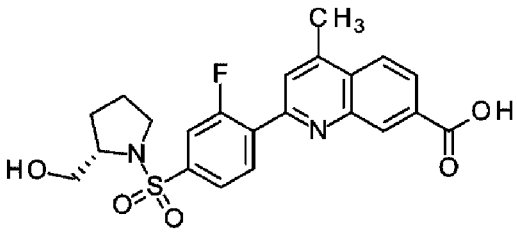
30

【 0 2 4 8 】

40

50

【表 4 6】

Ex	Str
45	
46	
47	
48	

10

20

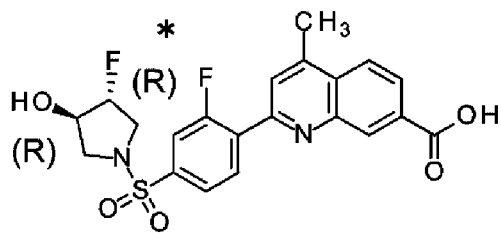
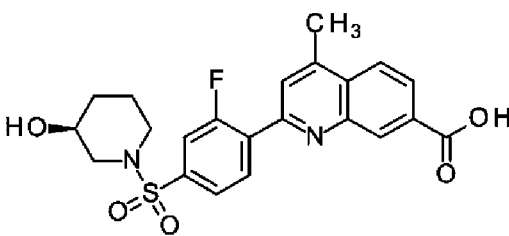
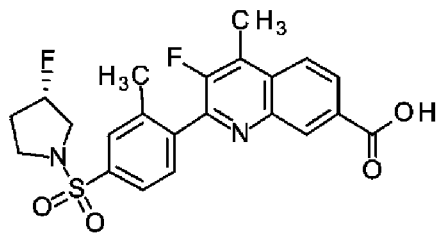
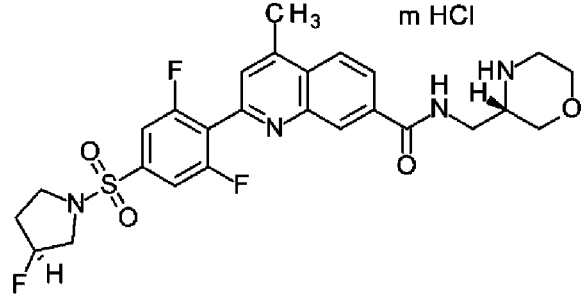
30

【 0 2 4 9 】

40

50

【表 4 7】

Ex	Str
49	
50	
51	
52	

10

20

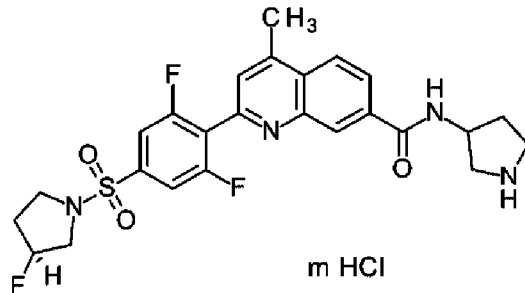
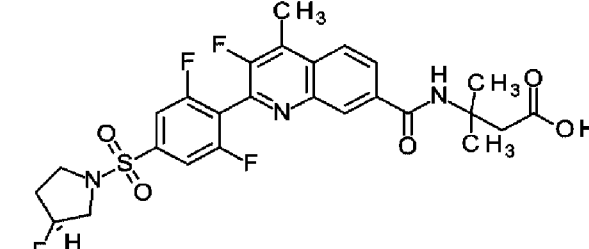
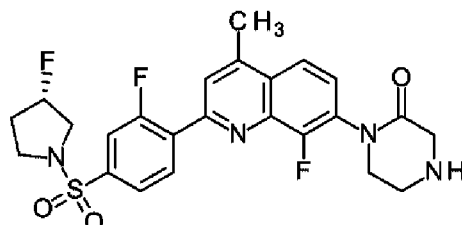
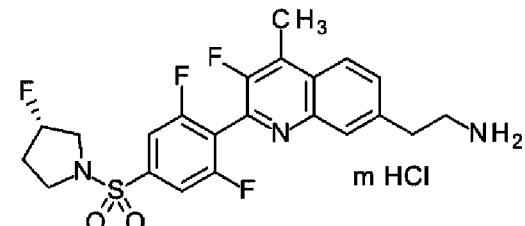
30

40

50

【 0 2 5 0 】

【表 4 8】

Ex	Str
53	 <p style="text-align: center;">m HCl</p>
54	
55	
56	 <p style="text-align: center;">m HCl</p>

10

20

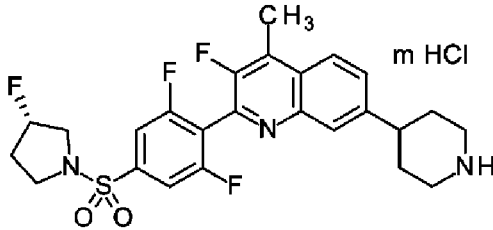
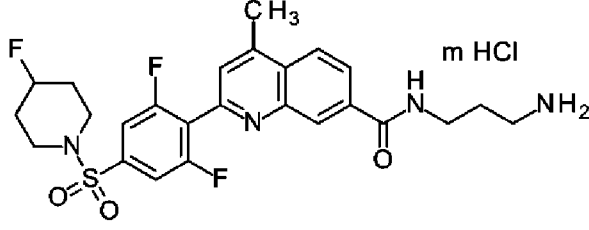
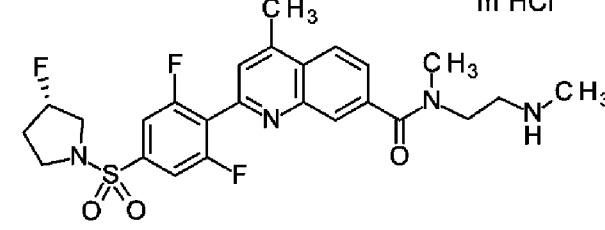
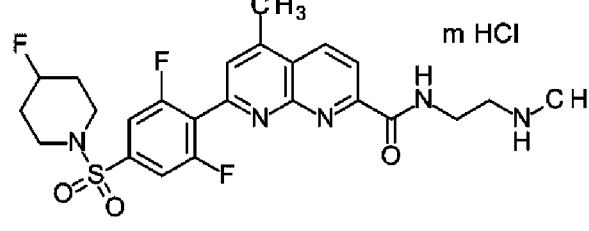
30

【 0 2 5 1 】

40

50

【表 4 9】

Ex	Str
57	
58	
59	
60	

10

20

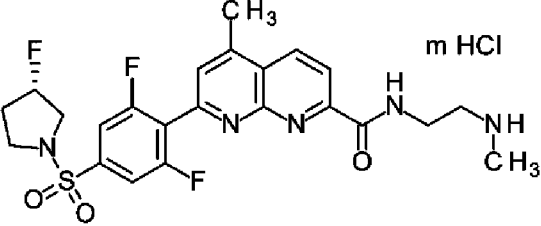
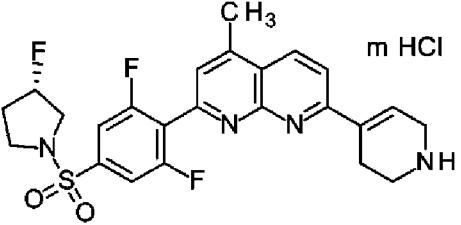
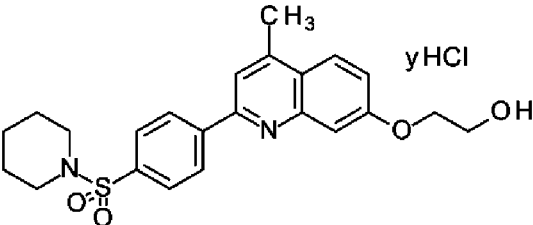
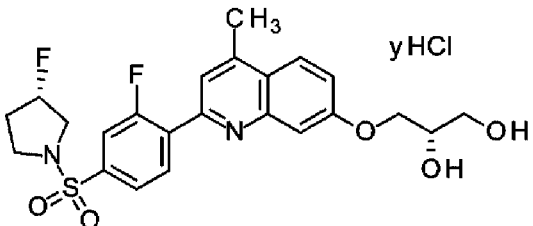
30

【 0 2 5 2 】

40

50

【表 5 0】

Ex	Str
61	
62	
63	
64	

10

20

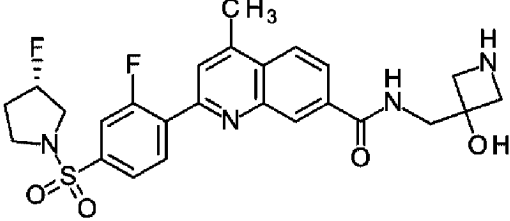
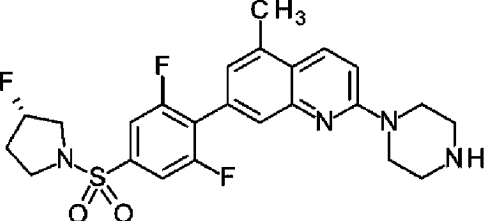
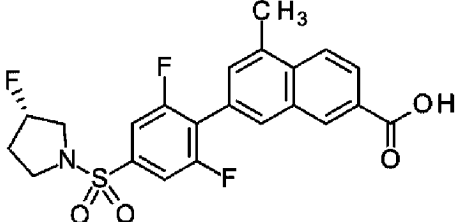
30

40

50

【 0 2 5 3】

【表 5 1】

Ex	Str
65	
66	
67	

10

20

【 0 2 5 4 】

30

40

50

【表 5 2】

Ex	Syn	DAT
1	E1	ESI+; 451.3 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95–2.20 (2H, m), 2.77–2.82 (3H, m), 3.15–3.72 (4H, m), 5.21–5.36 (1H, m), 7.73–7.82 (3H, m), 8.18 (1H, dd, <i>J</i> =8.7, 1.8 Hz), 8.25–8.32 (1H, m), 8.58 (1H, s), 13.15–13.64 (1H, m)
2	E2	ESI+; 451.1 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95–2.21 (2H, m), 2.73–2.76 (3H, m), 3.19–3.41 (1H, m), 3.41–3.58 (2H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 5.20–5.37 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.71–7.81 (2H, m), 8.03 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 8.18 (1H, dd, <i>J</i> =8.6, 1.5 Hz), 8.41 (1H, d, <i>J</i> =1.1 Hz)
3	E3	ESI+; 559.4 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.78–1.89 (2H, m), 1.89–2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.76–2.81 (3H, m), 3.05–3.44 (8H, m), 4.17 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.72–4.90 (1H, m), 7.70–7.77 (3H, m), 7.91 (1H, dd, <i>J</i> =8.7, 1.7 Hz), 8.23 (1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz), 8.26 (1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz)
4	E4	ESI+; 519.3 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.74–2.04 (4H, m), 2.04–2.30 (2H, m), 2.74–2.83 (3H, m), 3.06–3.37 (4H, m), 3.68–3.81 (2H, m), 3.91–4.03 (1H, m), 4.19–4.34 (1H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 4.73–4.88 (1H, m), 7.67–7.80 (3H, m), 7.91 (1H, dd, <i>J</i> =8.7, 1.7 Hz), 8.21 (1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz), 8.26 (1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz)
5	E5	ESI+; 447.2
6	E6	ESI+; 482.1
7	E7	ESI+; 451.2
8	E8	ESI+; 463.1
9	E9	ESI+; 536.2
10	E10	ESI+; 507.2

10

20

30

【 0 2 5 5 】

40

50

【表 5 3】

Ex	Syn	DAT
11	E11	ESI+; 566.2
12	E12	ESI+; 537.2
13	E13	ESI+; 448.2
14	E14	ESI+; 545.2
15	E15	ESI+; 525.2
16	E16	ESI+; 496.2
17	E17	ESI+; 505.3
18	E18	ESI+; 483.1 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.76–1.89 (2H, m), 1.89–2.05 (2H, m), 2.73 (3H, d, J=2.1 Hz), 3.09–3.52 (4H, m), 4.71–4.91 (1H, m), 7.77 - 7.84 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.62 (1H, d, J=1.4 Hz), 13.48 (1H, brs)
19	E19	ESI+; 465.2 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.77–1.89 (2H, m), 1.89–2.04 (2H, m), 2.75–2.86 (3H, m), 3.02–3.54 (4H, m), 4.71–4.91 (1H, m), 7.70–7.76 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=8.7, 1.7 Hz), 8.28–8.34 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=1.5 Hz), 12.83 - 13.95 (1H, m)
20	E20	ESI+; 469.2 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.95–2.20 (2H, m), 2.73 (3H, d, J=2.1 Hz), 3.19–3.44 (1H, m), 3.44–3.59 (2H, m), 3.62–3.76 (1H, m), 5.19–5.38 (1H, m), 7.86 (2H, d, J=6.6 Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.7, 1.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.61 (1H, d, J=1.4 Hz), 13.47 (1H, brs)
21	E1	ESI+; 433.3
22	E1	ESI+; 451.2
23	E1	ESI+; 451.2
24	E1	ESI+; 465.2

10

20

30

【 0 2 5 6 】

40

50

【表 5 4】

Ex	Syn	DAT
25	E1	ESI+; 477.2
26	E1	ESI+; 479.2
27	E1	ESI+; 451.2
28	E1	ESI+; 463.2
29	E1	ESI+; 463.2
30	E1	ESI+; 440.3
31	E1	ESI+; 445.2
32	E1	ESI+; 459.2
33	E1	ESI+; 465.2
34	E1	ESI+; 479.2
35	E1	ESI+; 477.2
36	E1	ESI+; 532.4
37	E1	ESI+; 534.2
38	E1	ESI+; 466.2
39	E1	ESI+; 452.2
40	E5	ESI+; 433.2
41	E3	ESI+; 533.4
42	E3	ESI+; 545.3
43	E3	ESI+; 521.3
44	E3	ESI+; 577.3
45	E3	ESI+; 563.3
46	E3	ESI+; 560.2
47	E5	ESI+; 411.2
48	E5	ESI+; 445.2
49	E5	ESI+; 449.2
50	E5	ESI+; 445.2

10

20

30

【 0 2 5 7 】

40

50

【表 5 5】

Ex	Syn	DAT
51	E7	ESI+; 447.2
52	E10	ESI+; 549.2
53	E10	ESI+; 519.2
54	E11	ESI+; 568.3
55	E13	ESI+; 505.3
56	E13	ESI+; 468.2
57	E13	ESI+; 508.2
58	E13	ESI+; 521.2
59	E13	ESI+; 521.2
60	E13	ESI+; 522.3
61	E13	ESI+; 508.2
62	E13	ESI+; 489.2
63	E13	ESI+; 427.3
64	E13	ESI+; 479.3
65	E14	ESI+; 517.3
66	E14	ESI+; 491.2
67	E1	ESI+; 450.3

10

20

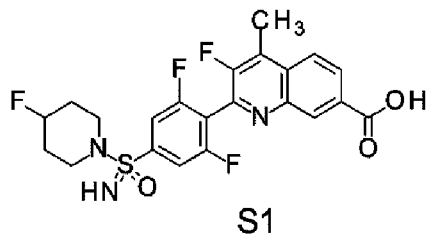
【0258】

本発明に加えて、下記化合物 S 1 は、上記の製造法や実施例、スルホンイミド化合物の合成法に記載の方法 (Organic Letters, 22: pp2702-2706(2020))、当業者にとって自明の方法、又はこれらの改変方法を利用して製造することができ、アセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、神経筋疾患の予防及び/又は治療に使用できることが期待できる。

30

【0259】

【化 1 8】



40

【0260】

本発明をその特定の態様を参照して詳細に説明したが、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく様々な変更及び修正を加えることができることは当業者には明らかである。本明細書に引用されるすべての参考文献は、その全体に組み込まれる。本出願は、2021

50

年12月27日に出願された国際出願番号PCT/CN2021/141500に基づくものであり、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

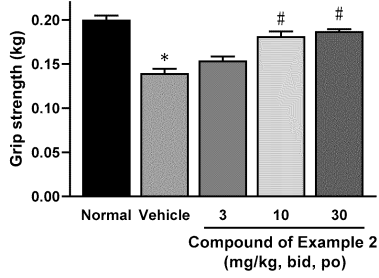
【産業上の利用可能性】

【0261】

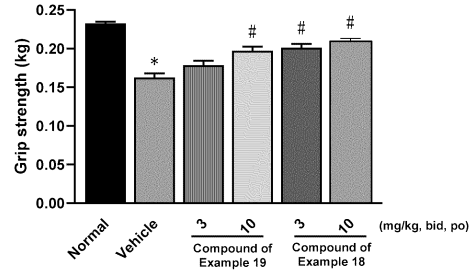
式(I)の化合物又はその塩は、アセチルコリン受容体凝集誘導作用を有し、神経筋疾患の予防及び/又は治療剤として使用できることが期待される。

【図面】

【図1】



【図2】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/047962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p><i>C07D 471/04</i>(2006.01); <i>A61K 31/4375</i>(2006.01); <i>A61K 31/4704</i>(2006.01); <i>A61P 21/04</i>(2006.01); <i>C07D 215/16</i>(2006.01); <i>C07D 215/22</i>(2006.01); FI: C07D471/04 114A; A61K31/4375; A61K31/4704; A61P21/04; C07D215/16; C07D215/22</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D471/04; A61K31/4375; A61K31/4704; A61P21/04; C07D215/16; C07D215/22</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN), PubMed</p>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAROFALO, A. W. et al., Discovery of 4-alkylamino-7-aryl-3-cyanoquinoline LRRK2 kinase inhibitors, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2013, Vol. 23, No. 7, pp. 1974-1977 Compound 18	1-13
A	WO 2012/064642 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 18 May 2012 (2012-05-18) Claims, Examples 1, 4-12, 29-33, 37-40, 88, 110-115, 119, 132, 134, 142-143	1-13
A	US 2018/0009816 A1 (INCYTE CORPORATION) 11 January 2018 (2018-01-11) Claims, Examples 51, 119, 147, 149-152, 157, 196-197, 199-200, 207, 347, 510	1-13
A	WO 2009/019504 A1 (SUMMIT CORPORATION PLC) 12 February 2009 (2009-02-12) Claims, Example 516	1-13
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 February 2023		07 March 2023
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		NAKAJIMA, Yoshito 4P 2587
		Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3443

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/047962

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2012/064642	A1	18 May 2012	JP 2013-542960 A Claims, Examples 1, 4-12, 29-33, 37-40, 88, 110-115, 119, 132, 134, 142-143	
				US 2013/0237535 A1	
				EP 2637660 A1	
US	2018/0009816	A1	11 January 2018	WO 2017/223414 A1 Claims, Examples 51, 119, 147, 149-152, 157, 196-197, 199-200, 207, 347, 510	
WO	2009/019504	A1	12 February 2009	JP 2010-535708 A Claims, Example 516	
				US 2011/0195932 A1	
				EP 3251694 A1	
				CN 101678107 A	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 215/48 (2006.01)	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 215/20 (2006.01)	C 0 7 D 215/20	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4375(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD, MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV, SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 鷺尾 卓哉

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 森川 綾香

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 根来 賢二

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 佐藤 翔太

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 三好 貞徳

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 鈴木 隆雄

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 , シャンハイ , チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレ
ード ゾーン , フーテ ゾン ロード 2 8 8 , ビルディング 1 , ウーシー アップテック (シャン
ハイ) コーポレーション

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC28 BC50 BC73 CB02 CB09 GA07
GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA20 ZA94