

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7118951号

(P7118951)

(45)発行日 令和4年8月16日(2022.8.16)

(24)登録日 令和4年8月5日(2022.8.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/227 (2006.01)

C 0 7 D 215/227

C S P

A 6 1 K 31/4375(2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4704(2006.01)

A 6 1 K 31/4704

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 9 (全166頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-513756(P2019-513756)

(86)(22)出願日 平成29年9月11日(2017.9.11)

(65)公表番号 特表2019-526606(P2019-526606
A)

(43)公表日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/050886

(87)国際公開番号 WO2018/049296

(87)国際公開日 平成30年3月15日(2018.3.15)

審査請求日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(31)優先権主張番号 62/393,209

(32)優先日 平成28年9月12日(2016.9.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 518203962

パドロック・セラピューティクス・イン
コーポレイテッドPADLOCK THERAPEUTIC
S, INC.アメリカ合衆国08543-4000ニ
ュージャージー州プリンストン、ルート
206アンド・プロビンス・ライン・ロ
ード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

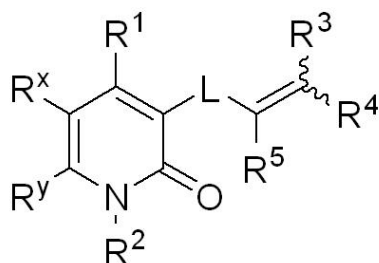
(54)【発明の名称】 PAD 4のヘテロアリアル阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

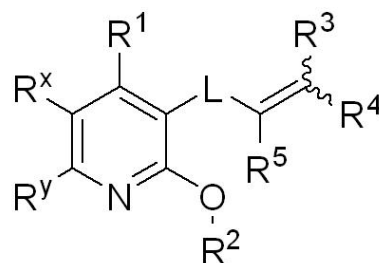
【請求項1】

式Iまたは式II:

【化1】



I

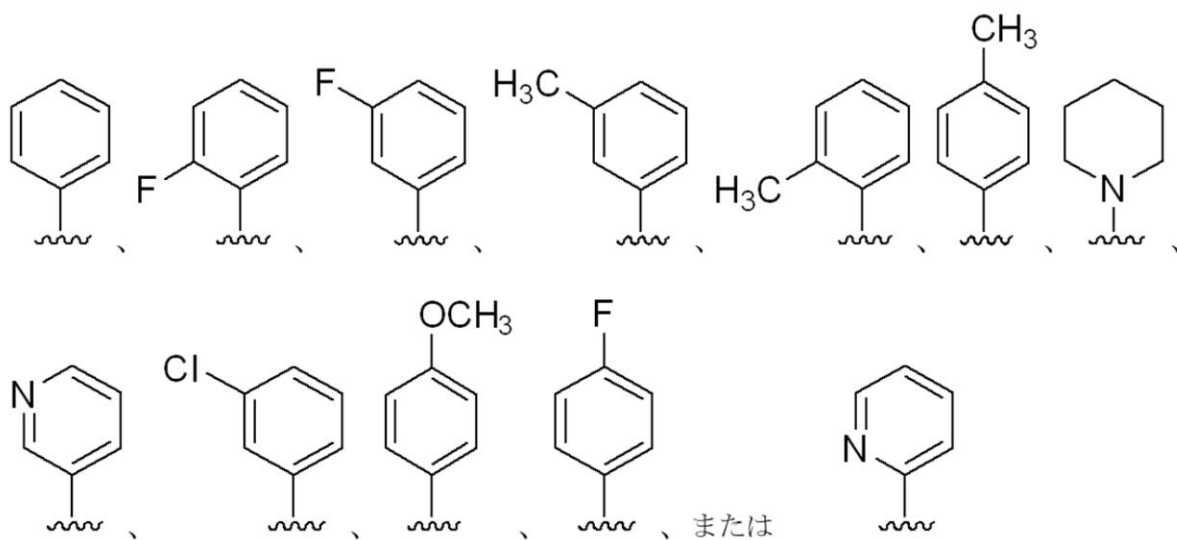


II

[式中:]

R¹は、-S(CH₃)、

【化 2】

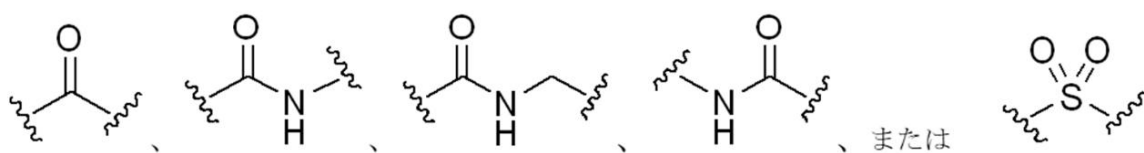


から選択され；

R² は、水素であるか、または所望により置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族であり；

L は、

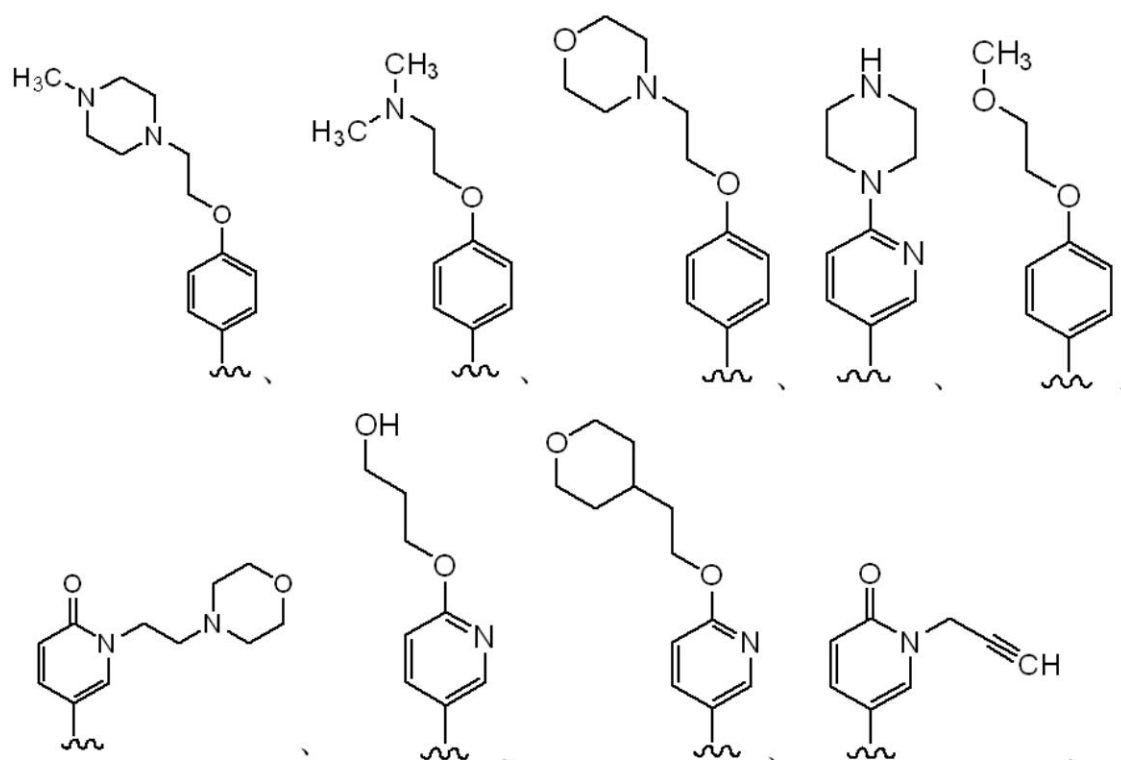
【化 3】



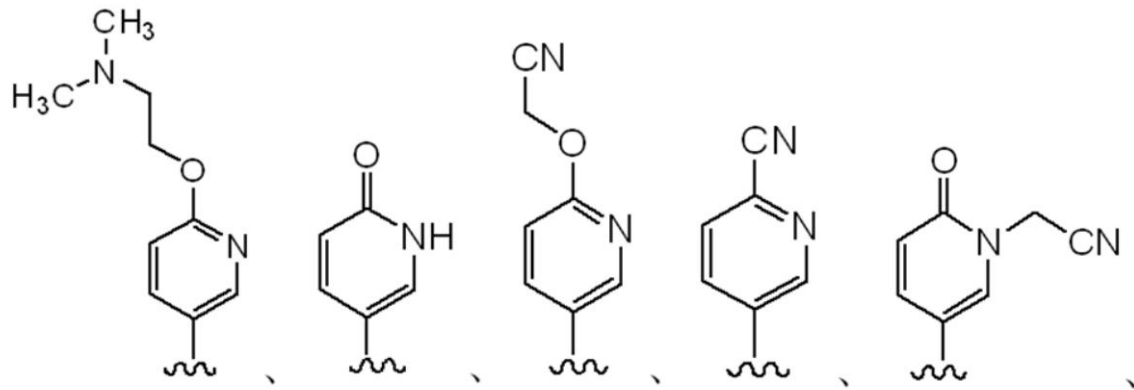
であり；

R 3 は、

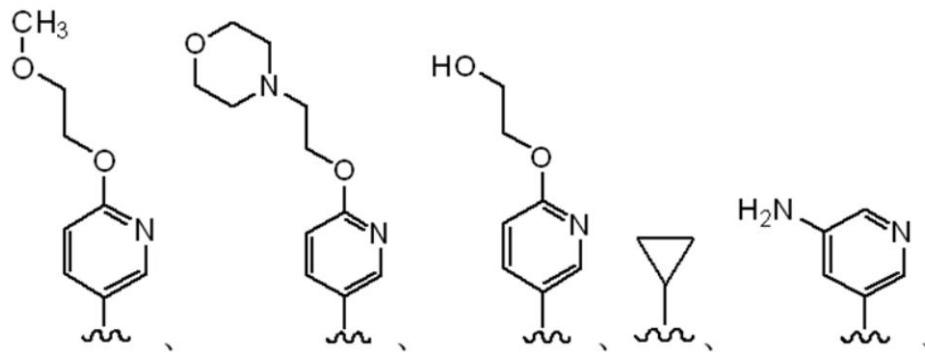
【化 4】



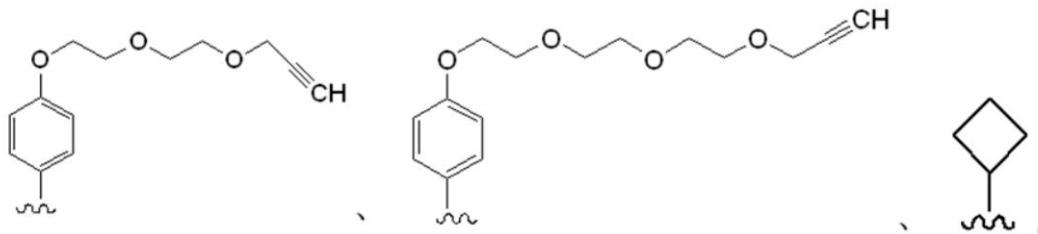
【化 5】



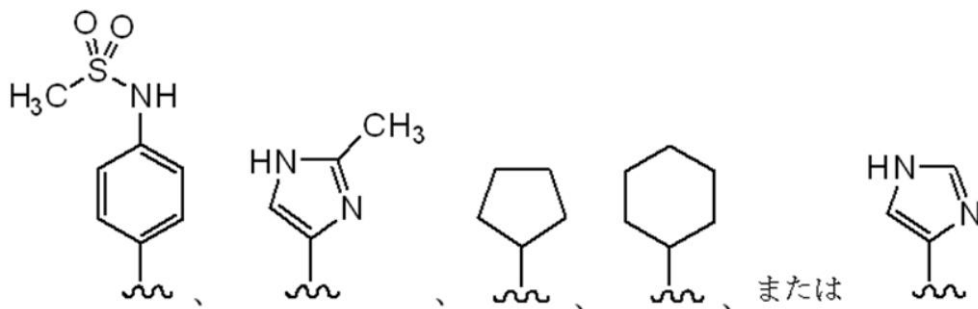
10



20



30



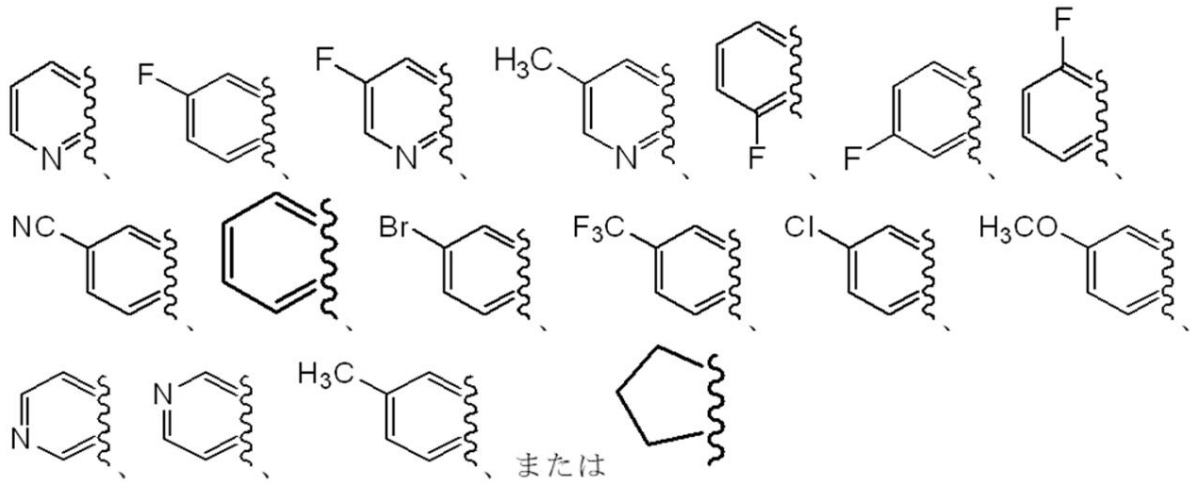
から選択され；

40

R₄ は、R または -C(O)OR であり；各 R は、独立して、水素であるか、または 1 ~ 3 個のフッ素原子で所望により置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族であり；R₅ は、水素であるか、または CN であり；R_x および R_y は、それらの間に存在する原子と一緒に、

50

【化 6】



10

を形成している]

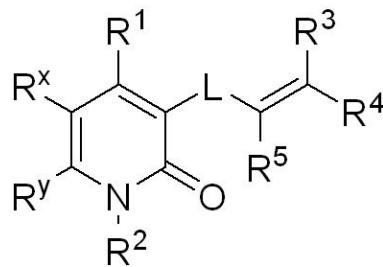
の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

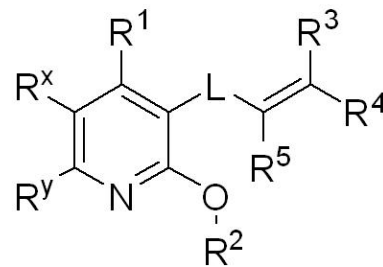
式 I - i、I - ii、II - i または II - ii :

【化 7】

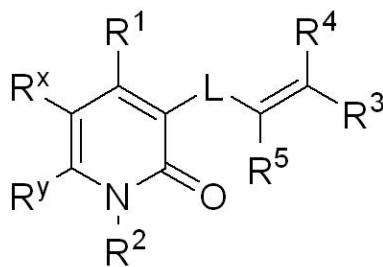
20



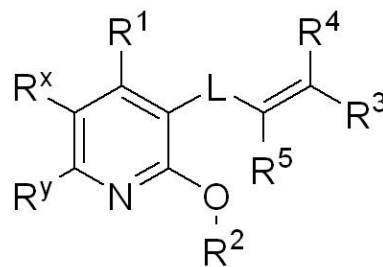
I-i



II-i



I-ii



II-ii

30

の化合物から選択される、請求項 1 記載の化合物。

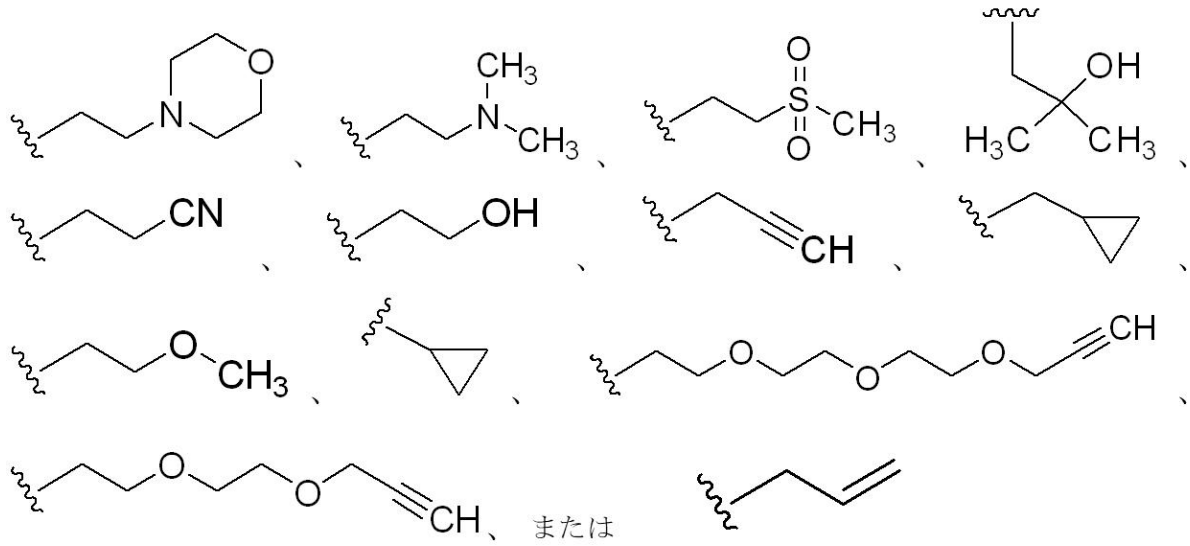
【請求項 3】

R^2 が、H、メチル、エチル、

40

50

【化 8】



である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R⁴ が、H、CH₃ または -C(O)OR である、請求項 1～3 いずれか一項記載の化合物。

20

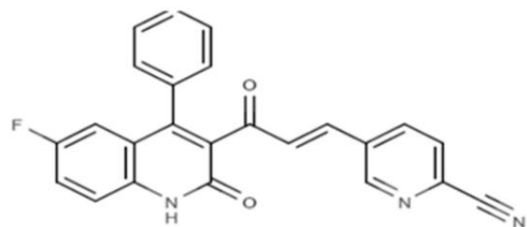
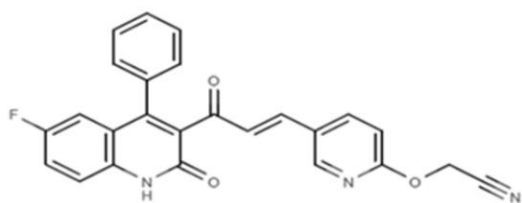
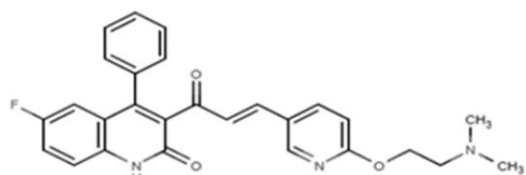
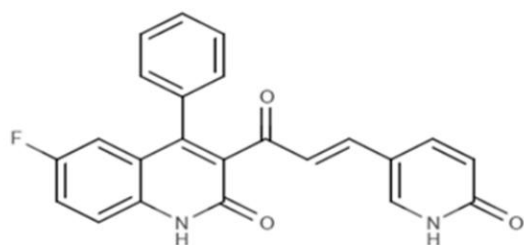
【請求項 5】

30

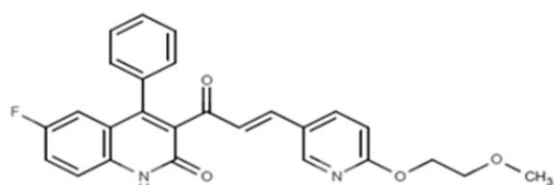
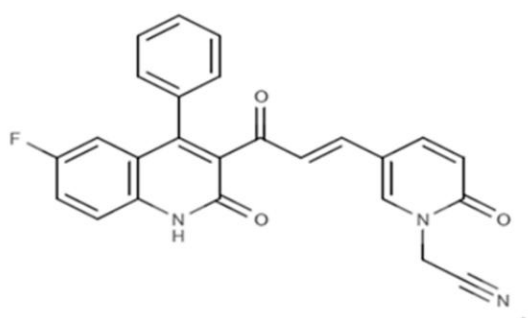
40

50

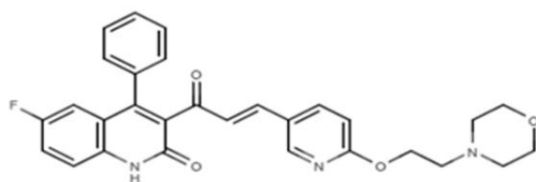
【化 9】



10



20

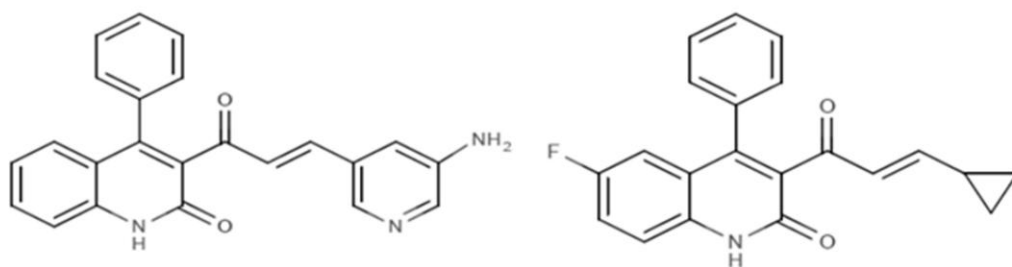


30

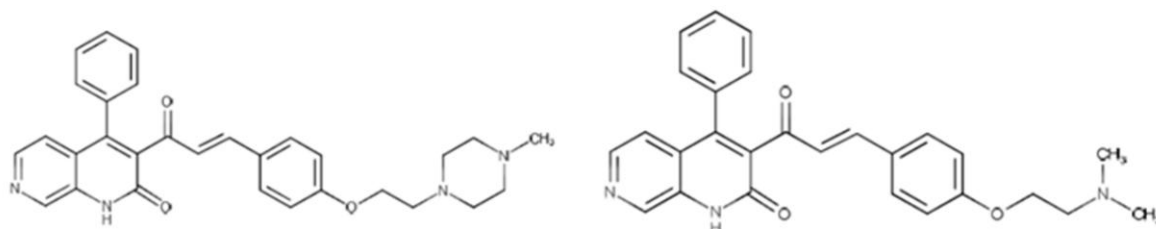
40

50

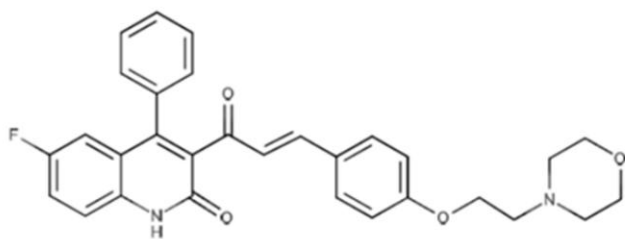
【化 10】



10



20

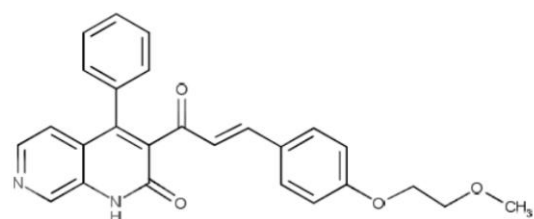
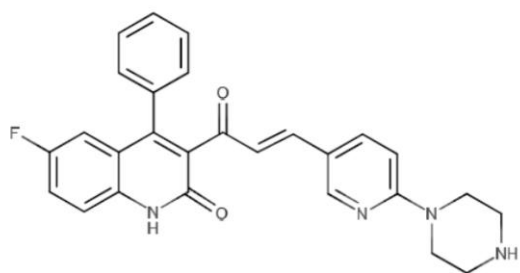


30

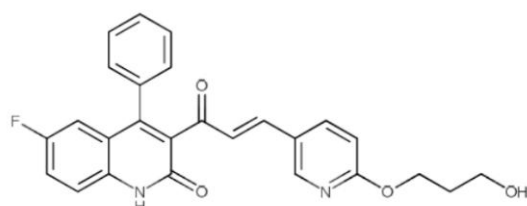
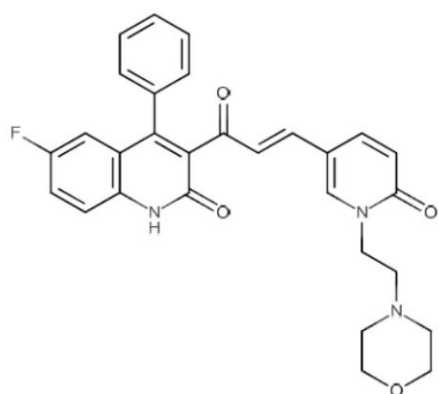
40

50

【化 1 1】



10



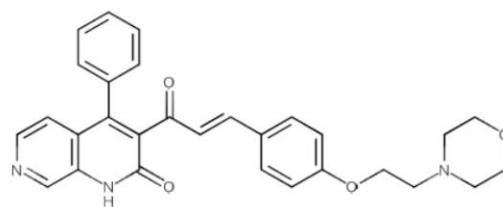
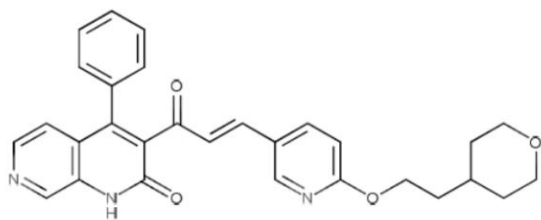
20

30

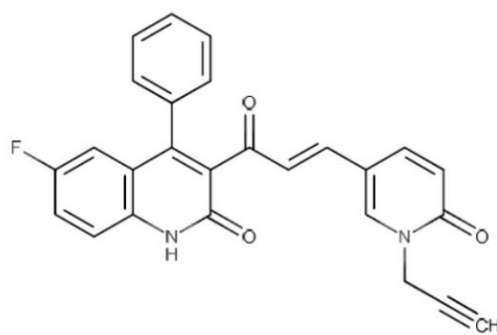
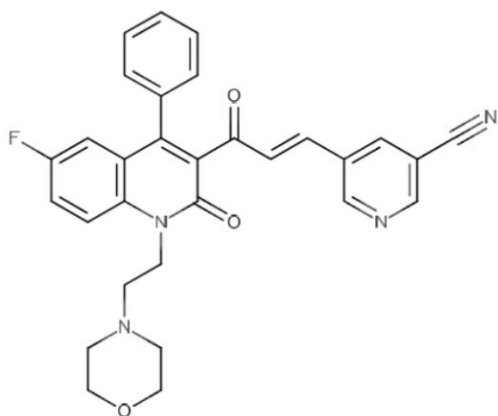
40

50

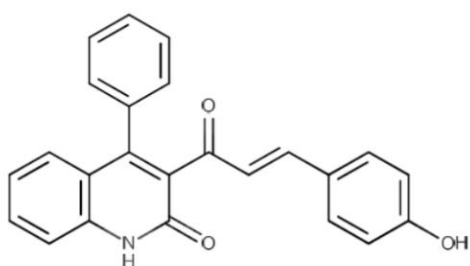
【化 1 2】



10



20

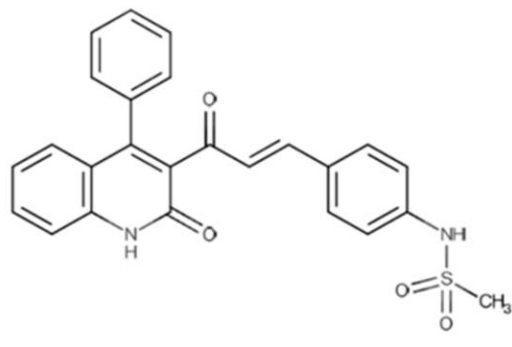
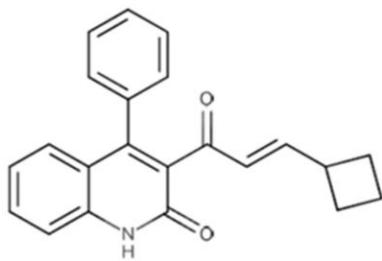
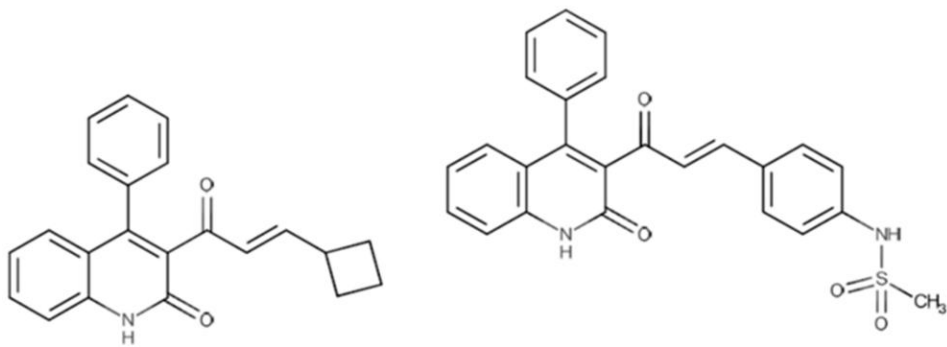
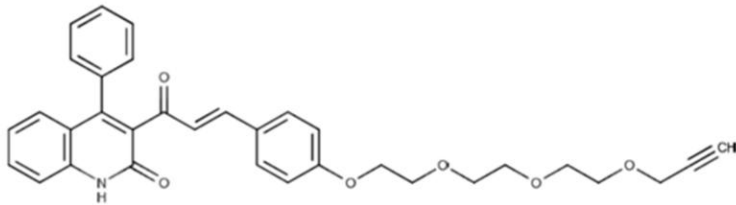
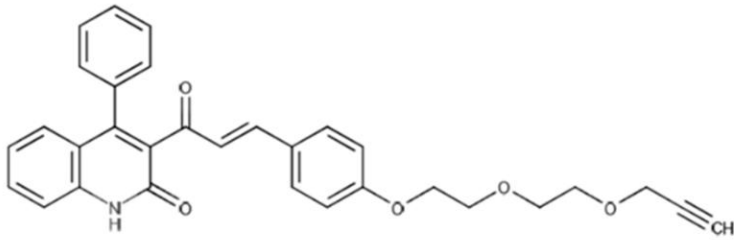


30

40

50

【化 1 3】



10

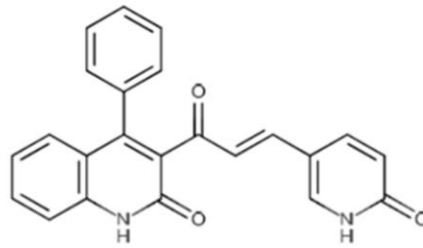
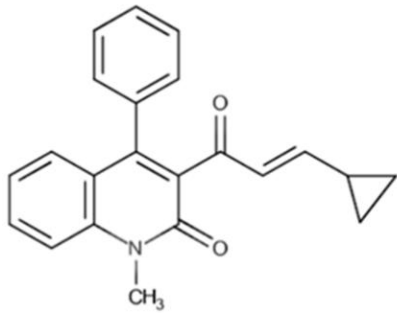
20

30

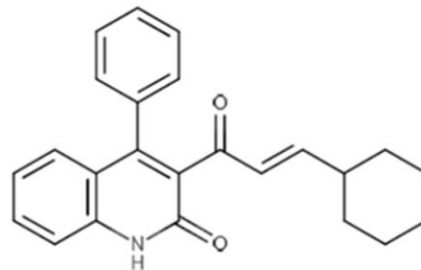
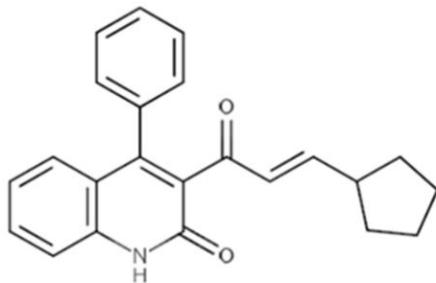
40

50

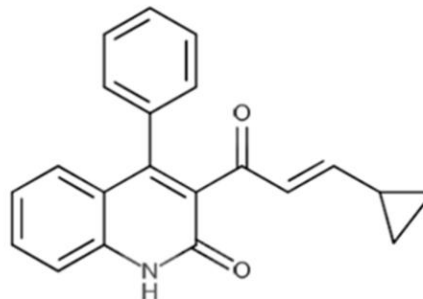
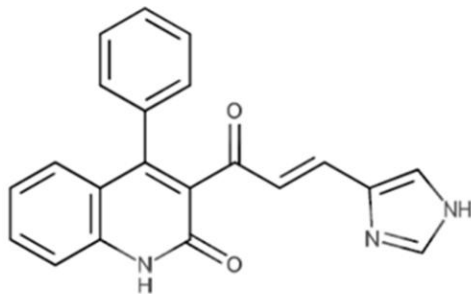
【化 1 4】



10



20



30

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 項いずれか一項記載の化合物およびその医薬的に許容される担体、アジュバンドまたはビヒクルを含む、医薬的に許容される組成物。

【請求項 7】

別の治療薬と組み合わせられる、請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

PAD4 介在性疾患、障害または症状の治療のための請求項 6 または 7 記載の組成物であって、前記 PAD4 介在性疾患、障害または症状が、酸誘発性肺傷害、ざ瘡 (PAPA)、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、アジソン病、副腎過形成、副腎皮質機能不全、老化、エイズ、アルコール性肝炎、アルコール性肝疾患、アレルギー性喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性結膜炎、脱毛症、アルツハイマー病、アミロイドーシス、筋萎縮性側索硬化症および体重減少、狭心症、血管性浮腫、無汗性外胚葉形成不全症 (AHED-ID)、強直性脊椎炎、前眼部炎症、抗リン脂質症候群、アフタ性口内炎、虫垂炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫性疾患、自己免疫性肝炎、蜂刺傷誘発炎症、ベーチェット病、ベーチェット症候群、ベル麻痺、ペリリウム中毒症、ブラウ症候群、骨痛、細気管支炎、火傷、滑液包炎、癌、心臓肥大、手根管症候群、異化障害、白内障、脳動脈瘤、化学的刺激物誘発性炎症、脈絡網膜

40

50

炎、慢性心不全、未熟児の慢性肺疾患、慢性リンパ性白血病、慢性閉塞性肺疾患、大腸炎、複合性局所疼痛症候群、膠原病、角膜潰瘍、クローン病、クリオピリン関連周期熱症候群、クリプトコッカス症、嚢胞性線維症、インターロイキン-1-受容体アンタゴニスト(D I R A)欠損症、皮膚炎、皮膚炎内毒素血症、皮膚筋炎、小児脳幹部グリオーマ、子宮内膜症、内毒素血症、上顎炎、赤芽球減少症、家族性アミロイド多発性神経障害、家族性寒冷蕁麻疹、家族性地中海熱、胎児発育遅延、緑内障、糸球体疾患、糸球体腎炎、痛風、痛風性関節炎、移植片対宿主病、消化器疾患、頭部外傷、頭痛、難聴、心臓病、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、肝炎、遺伝性周期性発熱症候群、帯状疱疹と単純ヘルペス、H I V - 1、ホジキン病、ハンチントン病、新生児呼吸窮迫症候群、高アンモニア血症、高カルシウム血症、高コレステロール血症、反復性発熱を伴う高免疫グロブリン血症 D 症候群(H I D S)、再生不良性貧血および他の貧血、特発性血小板減少性紫斑病、色素失調症、伝染性単核球症、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性神経障害、炎症性疼痛、虫刺され誘発性炎症、虹彩炎、刺激性誘発性炎症、虚血/再灌流、若年性関節リウマチ、角膜炎、腎臓病、寄生虫感染により起こる腎障害、腎臓移植拒絶反応の予防、レプトスピラ症、白血病、レフラー症候群、肺外傷、狼瘡、狼瘡性腎炎、リンパ腫、髄膜炎、中皮腫、混合型膠原病、マックルウェルズ症候群(蕁麻疹型難聴アミロイドーシス)、多発性硬化症、筋肉疲労、筋ジストロフィー、重症筋無力症、心筋炎、菌状息肉症、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、筋炎、副鼻腔炎、壊死性全腸炎、新生児期発症多臓器系炎症性疾患(N O M I D)、ネフローゼ症候群、神経炎、神経病理学的疾患、非アレルギー誘導性の喘息、肥満、眼アレルギー、視神経炎、臓器移植、骨関節炎、中耳炎、ページェット病、疼痛、膝炎、パーキンソン病、天疱瘡、心膜炎、周期性発熱、歯周炎、腹膜子宮内膜症、百日咳、咽頭炎やリンパ節炎(P F A P A 症候群)、植物刺激誘発性炎症、肺炎(pneumonia)、肺臓炎(pneumonitis)、ニューモシスチス肺炎、アメリカツタウルシ/ウルシオール油誘導性炎症、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多発性嚢胞腎疾患、多発性筋炎、乾癬、心理社会的ストレス疾患、肺疾患、肺高血圧症、肺線維症、壊疽性膿皮症、化膿性無菌性関節炎、腎疾患、網膜疾患、リウマチ性心筋炎、リウマチ性疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、脂漏症、敗血症、激痛、鎌状赤血球症、鎌状赤血球貧血、シリカ誘発性疾患、シェーグレン症候群、皮膚疾患、睡眠時無呼吸、固形腫瘍、脊髄損傷、スティーヴンス・ジョンソン症候群、卒中、クモ膜下出血、日焼け、側頭動脈炎、腱鞘炎、血小板減少症、甲状腺炎、組織移植、TNF受容体関連周期性症候群(T R A P S)、トキソプラズマ症、移植、外傷性脳損傷、結核、I 型糖尿病、II 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹、ブドウ膜炎および多発血管炎性肉芽腫症からなる群から選択される、前記組成物。

10

20

30

【請求項 9】

前記 P A D 4 介在性疾患、障害または症状が、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスおよび乾癬から選択される、請求項 8 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

40

P A D 4 は、ペプチド配列内においてアルギニンをシトルリンへのシトルリン化を触媒作用することが可能なペプチジルアルギニンデイミナーゼ(PAD:peptidylarginine deiminase)ファミリーの酵素のメンバーである。P A D 4 は、様々な疾患において多様な機能的応答を結果として生じる生体外及び生体内における様々なタンパク質の脱イミン化又はシトルリン化に関与している(Jones J.E. et. al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627)。例示的な疾患の例には、腫瘍学的適応症の他に、関節リウマチ、病因に好中球が関与している疾患(例えば、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎)が含まれる。また、P A D 4 阻害剤は、ヒトの後成的(epigenetic)機序による疾患へのツール及び治療法としてより広い適用性を有する。

【0002】

50

PAD 4の阻害剤は、関節リウマチ(RA: Rheumatoid Arthritis)に対して有用性を有する。RAは、人口の約1%が罹患している自己免疫性疾患である(Wegner N, et. al., Immunol. Rev., 233(1)(2010),34-54)。RAは、骨及び軟骨の弱質化破壊へとつながる関節(articular joints)の炎症を特徴とする。様々な個体群の研究において、不整合性はあるが、PAD 4多形性とRAに対する感受性との間に弱い遺伝的関連性が示唆されている(Kochi Y. et. al., Ann. Rheum. Dis., 70,(2011),512-515)。PAD 4は(ファミリーメンバーPAD 2と一緒に)、様々な関節タンパク質の脱イミン化に関与している滑膜組織中において検出されている。この過程は、RA関節中のフィブリノーゲン、ビメンチン及びコラーゲンなどのシトルリン化基質への、耐容性の打開及び免疫応答の開始につながると推測される。これらの抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA:anti-citrullinated protein antibodies)は、疾患の病因の一因となっており、又RAの診断検査として使用することもできる(例えば、市販のCCP 2又は環状シトルリン化タンパク質2試薬)。さらに、シトルリン化の増加は、いくつかの関節の機能及び炎症介在物質(例えば、フィブリノーゲン、抗トロンピン、複数のケモカイン)に直接影響を及ぼすその能力によって、さらなる疾患病因への直接的な関与を招く恐れもある。より小さいサブセット(亜群)のRA患者において、抗PAD 4抗体を測定することができ、高いびらん性形態の疾患と相関し得る。

【0003】

PAD 4阻害剤は、様々な疾患における病態の好中球活性の軽減にも有用であり得る。研究により、好中球細胞外トラップ(NET: Neutrophil Extracellular Trap)形成、すなわち好中球が固定化され、病原体を殺すことができる生得的防御機序の過程は、ヒストンのシトルリン化と関連しており、PAD 4ノックアウトマウスには欠乏していることが示唆される(Neeli I. et. al., J. Immunol., 180, (2008), 1895-1902 and Li P. et. al., J. Exp. Med., 207(9), (2010), 1853-1862)。従って、PAD 4阻害剤は、組織中でのNET形成が局所的損傷及び疾患病態学に関与している疾患に対して適用性を有し得る。このような疾患には、小血管血管炎(Kessenbrock K., Nat. Med., 15(6), (2009), 623-625)、全身性エリテマトーデス(Hakkim A. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(21), (2010), 9813-9818 および Villanueva E. et. al., J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52)、潰瘍性大腸炎(Savchenko A. et. al., Pathol. Int., 61(5), (2011), 290-7)、嚢胞性線維症、喘息(Dworski R. et. al., J. Allergy Clin. Immunol., 127(5), (2011), 1260-6)、深静脈血栓症(Fuchs T. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(36), (2010), 15880-5)、歯周病(Vitkov L. et. al., Ultrastructural Pathol., 34(1), (2010), 25-30)、敗血症(Clark S. R. et. al., Nat. Med., 13(4), (2007), 463-9)、虫垂炎(Brinkmann V. et. al., Science, 303, (2004), 1532-5)及び脳卒中が含まれるが、それらに限定されない。さらに、NETが、皮膚に影響を及ぼす疾患、例えば皮膚エリテマトーデスの病因(Villanueva E. et. al., J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52)および乾癬の病因(Lin A.M. et. al., J. Immunol., 187(1), (2011), 490-500)に寄与し得る証拠があり、従って、PAD 4阻害剤は、全身的経路もしくは皮膚経路で投与した場合に、NET皮膚疾患に対処する上で利点を示すことができる。PAD 4阻害剤は、好中球内のさらなる機能に影響を及ぼし、好中球関連疾患に対してより広範な適用性を示すことができる。

【0004】

研究により、コラーゲン誘発による関節炎(Willis V.C. et. al., J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404)、硫酸デキストランナトリウム(DSS: dextran sulfate sodium)誘発による実験的大腸炎(Chumanevich A. A. et. al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929-G938)、脊髄修復(Lange S. et. al., Dev. Biol., 355(2), (2011), 205-14)および実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis)を含む、多くの疾患モデル動物において、ツールとしてのPAD阻害剤(例えば、クロロアミジン(chloro-amidine))の効力が実証されている。DSS大腸炎の報告は、クロロアミジンが、生体外及び生体内の両方で炎症性細胞のアポトーシスを促進させることも実証しており、PAD 4阻害剤が、より一般的に、広範な炎症性

疾患において有効であり得ることを示唆している。

【 0 0 0 5 】

P A D 4 阻害剤は、癌の治療においても有用であり得る(Slack, J.L. et. al., Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720)。P A D 4 の過剰発現は、数多くの癌で実証されている(Chang X. et. al., BMC Cancer, 9, (2009), 40)。細胞分裂サイクル停止及びアポトーシス誘発に關与している p 2 1 などの p 5 3 標的遺伝子のプロモータ部位でのヒストンにおいて、P A D 4 がアルギニン残基をシトルリン化するという觀察から、P A D 4 阻害剤についての抗増殖的な役割が示唆されている(Li P. et. al., Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758)。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

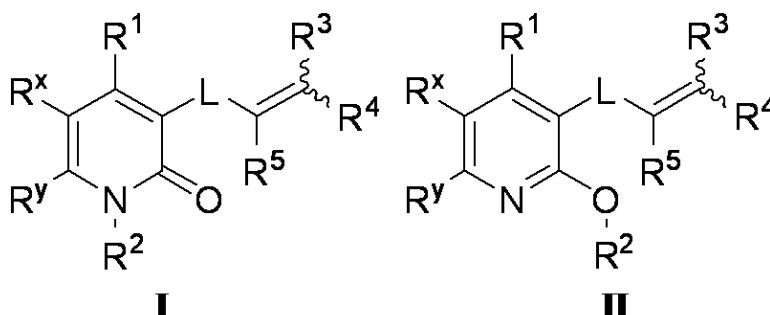
ヒストン中のアルギニン残基を脱イミン化する P A D 4 の前述の役割は、後成的遺伝子発現調節における P A D 4 の役割の指標とすることができる。P A D 4 は、核ならびに原形質中に存在することが觀察される一次 P A D ファミリーメンバーである。P A D 4 が、ヒストンデメチルイミナーゼ(histone demethyliminase)ならびにデイミナーゼとして作用し得るとの初期の証拠は首尾一貫せず、証明されていない。しかし、P A D 4 は、シトルリンへの変換によって使用できるアルギニン残基を枯渇させることにより、間接的にヒストンのアルギニンメチル化を低減させる可能性がある(即ち、この目標に関連して後成的に調節する)。従って、P A D 4 阻害剤は、さらなる疾患の状況における様々な目標遺伝子の発現に影響を及ぼす後成的ツールまたは治療法として有用であり得る。このような機構によって、P A D 4 阻害剤はまた、幹細胞におけるシトルリン化レベルの調節において有効とすることもでき、従って、胚幹細胞、神経性幹細胞、造血幹細胞及び癌幹細胞を含むが、これらに限定されない多様な幹細胞の多能性体質及び分化潜在可能性に治療的に影響を及ぼすことができる。従って、P A D 4 介在性疾患の治療のための P A D 4 阻害剤を同定かつ開発するという未解決の必要性がある。

【 0 0 0 7 】

(発明の要旨)

本発明は、式 I および II :

【 化 1 】



(式中、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^xおよびR^yは、本明細書において記述かつ規定されたとおりである)

の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、P A D 4 の阻害剤として有用であることを見出した。

【 0 0 0 8 】

ある実施態様において、本願化合物は、P A D 2 に比べて P A D 4 についての選択性を示す。本発明は、本願化合物を含んでいる医薬的に許容し得る組成物も提供する。本願化合物は、P A D 4 に関連する様々な疾患の治療に有用である。かかる疾患は、本明細書において詳述されており、例えば、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスおよび乾癬である。

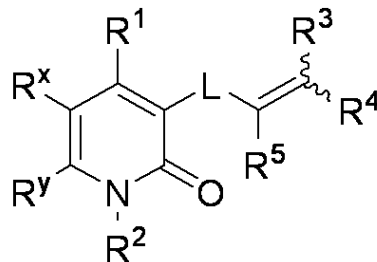
【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 9 】

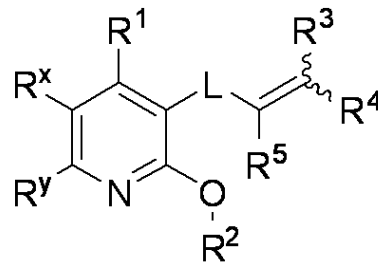
1. 本発明の幾つかの態様の一般的な記述

ある実施態様において、前記化合物は、本明細書において記述された式の化合物あるいはその医薬的に許容される塩であって、式中の各可変部は、本明細書において規定かつ実施態様に記述されたとおりである。かかる化合物は、式 I または II :

【化 2 】



I



II

10

[式中:]

R¹ は、水素であるか、あるいは脂肪族化合物、フェニル、5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する)または 4 ~ 7 員単環式飽和または部分不飽和のヘテロ環式環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する)から選択される所望により置換されていてもよい基であり;

20

R² は、水素であるか、または所望により置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族であり;

L は、共有結合であるか、または C₁ - 6 二価炭化水素鎖(ここで、L の 1 または 2 つのメチレンは、独立して、- C(O) -、- C(O)NH -、- NH C(O) - または - S(O)₂ - により所望により置換されていてもよい)であり;

R³ は、水素であるか、または環 A であり;

環 A は、3 ~ 7 員単環式飽和または部分不飽和の炭素環式環、フェニル、5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する)、4 ~ 7 員単環式飽和または部分不飽和のヘテロ環式環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する)または 8 ~ 10 員二環式ヘテロ芳香環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する)から選択される、所望により置換されていてもよい環であり;

30

R⁴ は、R または - C(O)OR であり;

各 R は、独立して、水素であるか、または 1 ~ 3 個のフッ素原子で所望により置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族であり;

R⁵ は、水素であるか、または CN であるか: あるいは

R⁵ および R⁴ は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、トリアゾール環を形成するか; または

40

R⁵ および R³ は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、トリアゾール環を形成しており; および

R^x および R^y は、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族から独立して選択されるか: または

R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、所望により置換されていてもよい 5 ~ 6 員の飽和の部分不飽和または芳香族縮合環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する)を形成している]の化合物あるいはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 1 0 】

2. 定義

50

本発明の化合物は、本明細書に概説されるものを含み、本明細書に記載の分類、下位分類および種類によりさらに説明される。特に明記されていない限り、本明細書において用いられるように以下の定義が適用される。本発明のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics、75th Edの元素周期表、CAS版に従って特定される。さらに、有機化学の一般的原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books、Sausalito:1999、and “March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York:2001に記載されており、その全ての内容は本明細書に引用される。

【0011】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書に使用されている通り、完全飽和または1以上の不飽和の単位を含有している直鎖(即ち、非分枝鎖)または分枝鎖の置換または非置換の炭化水素鎖を意味するか、あるいは完全飽和または1以上の不飽和の単位を含有しており(しかし、芳香族ではない)(本明細書において「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」としても表される)、かつ分子の残余部への1つの結合点を有する単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味する。別段の記載が無ければ、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施態様において、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。別の実施態様において、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。更に別の実施態様において、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有しており、また更に実施態様において、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施態様において、“脂環式”(または“炭素環”または“シクロアルキル”)とは、完全飽和である単環式C₃-C₆炭化水素を指すか、または分子の残余部に結合する1つの結合点を有する芳香族ではない1以上の不飽和のユニットを含有する単環式C₃-C₆炭化水素を指す。適切な脂肪族基は、直鎖または分枝鎖の置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基およびその混成物、例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルを包含するが、これらに限定するものではない。

【0012】

用語「ヘテロ原子」は、1以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはシリコン(例えば、窒素、硫黄、リンまたはシリコンのあらゆる酸化形態;あらゆる塩基性窒素の四級化形態、あるいは;ヘテロ環式環の置換され得る窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにあるような)、NH(ピロリジニルにあるような)またはNR⁺(N置換されたピロリジニルにあるような))を意味する。

【0013】

本明細書において使用されるとおりの用語「不飽和」は、基は、1以上の不飽和ユニットであることを意味する。

【0014】

本明細書において使用される通り、用語「二価C₁-8(またはC₁-6)飽和または不飽和の直鎖または分枝鎖炭化水素鎖」は、本明細書において定義される直鎖または分枝鎖である二価アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン鎖を包含する。

【0015】

用語「アルキレン」は、二価アルキル基である。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、即ち-(CH₂)_n-であり、式中、nは、整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。置換されたアルキレン鎖は、ポリメチレン基であり、1以上のメチレン水素原子は、置換基で置換されている。適切な置換基は、置換された脂肪族基について下記に述べた化合物を包含する。

【0016】

用語「アルケニレン」は、二価アルケニル基をいう。置換されたアルケニレン鎖は、1以上の水素原子は、置換基で置換される少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。適切な置換基は、置換された脂肪族基として以下に記載したものを包含する。

【0017】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0018】

単独で用いられるか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリーロキシアルキル」における大きな基の一部として用いられる、用語「アリール」は、全数5～14個の環員を有する単環式または二環環系をいい、ここで該系の少なくとも1つの環は芳香族性であり、ここで該系中の各環は、3～7つの環員を含有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。本発明のある実施態様において、「アリール」は、芳香環系(例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラアシルなどを包含するが、これらに限定するものではない)をいい、これは1以上の置換基を担持していてもよい。また、用語「アリール」の範囲に含まれるものは、それが本明細書に使用されている通り、芳香環が1以上の非芳香環と縮合している基、例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルなどである。

10

【0019】

単独で使用されるか、または大きな基の一部、例えば「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」として使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6または9個の環原子；環の配置内で共有される6、10または14の電子を有する；ならびに炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素または硫黄をいい、窒素または硫黄のあらゆる酸化形態を包含し、塩基性窒素のあらゆる四級化形態を包含する。ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルを包含するが、これに限定するものではない。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-(heteroar-)」は、本明細書において使用される通り、結合基または結合点がヘテロ芳香環上で存在する場合に、ヘテロ芳香環が、1以上のアリール、シクロ脂肪族またはヘテロサイクリル環に縮合されている基を包含するものである。ヘテロアリール基は、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンに挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「ヘテロ芳香族性」と互換的に使用され得て、これらの用語のいずれも、所望により置換されていてもよい環を包含する。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールにより置換されたアルキル基をいい、この中で該アルキルおよびヘテロアリール部分が所望により置換されていてもよい。

20

30

【0020】

本明細書に使用されるとおり、用語「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式基」および「ヘテロ環式環」は、互換的に使用され、安定な5～7員単環式をいうか、あるいは飽和または部分不飽和のいずれかであって、かつ炭素原子に加えて、上記に規定された1以上の、好ましくは1～4つのヘテロ原子を有している7～10員二環式のヘテロ環式基をいう。ヘテロサイクルの環原子に準拠して使用される場合、用語「窒素」は、置換された窒素を包含する。一例としては、飽和または部分不飽和環(酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する)において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおいて)、NH(ピロリジニルにおいて)または⁺NR(N置換ピロリジニルにおいて)であってもよい。

40

【0021】

ヘテロ環式環は、ヘテロ原子または炭素原子のいずれかにてそのペンダント基に結合しており、安定な構造をもたらし、かつ環原子のいずれかが、所望により置換されていても

50

よい。かかる飽和または部分不飽和のヘテロ環式基の例示は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルを包含するが、これに限定するものではない。用語「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロサイクリル環」、「ヘテロ環式基」、「ヘテロ環式基」および「ヘテロ環式基」は、本明細書において互換的に使用され、ヘテロサイクリル環は、1以上のアリアル、ヘテロアリアルまたはシクロ脂肪族環、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニルと縮合される基も包含する。ヘテロサイクリル基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロサイクリルアルキル」は、ヘテロサイクリルにより置換されたアルキル基をいい、該アルキルおよびヘテロサイクリル基は、独立して所望により置換されていてもよい。

10

【0022】

本明細書に使用されるとおり、用語「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を包含する環部分をいう。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部分を有する環を包含することを意図しているが、本明細書において定義されたアリアルまたはヘテロアリアル部分を包含することは意図されない。

【0023】

本明細書に述べたとおり、本発明の化合物は、「所望により置換されていてもよい」基を含有し得る。一般的には、用語「置換された」は、用語「所望により」により先行されるか、あるいはそうでないかは、指定された基の1以上の水素が、適切な置換基で置換されていることを意味している。別段の記載が無ければ、「所望により置換されていてもよい」は、各基の置換可能な位置得で適切な置換基を有し得て、およびいずれの所定構造においても1以上の位置が、特定基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、該置換基は、あらゆる位置で同一または異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定または科学的に可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書に使用される用語「安定」とは、ある実施態様において、本明細書に開示された1以上の目的のためにその回収、精製および使用を可能にする条件に付された場合に実質的に変化しない化合物をいう。

20

30

【0024】

置換可能な炭素原子上での適切な一価の置換基は、「所望により置換されていてもよい」基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_0-4R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_0-4R^\circ$ ； $-O-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4SR^\circ$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_0-4Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_0-4OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_0-4SR^\circ$ ； $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ；

40

50

- O P (O) R ° 2 ; - O P (O) (O R °) 2 ; S i R ° 3 ; - (C 1 - 4 直鎖または分岐鎖アルキレン) O - N (R °) 2 ; または - (C 1 - 4 直鎖または分岐鎖アルキレン) C (O) O - N (R °) 2 であり、ここで各々 R ° は、下記に定義されたとおりに置換されていてもよく、かつ独立して、水素、C 1 - 6 脂肪族、- C H 2 P h 、 - O (C H 2) 0 - 1 P h 、 - C H 2 - (5 ~ 6 員ヘテロアリール環) あるいは 5 ~ 6 員飽和の部分不飽和またはアリール環 (窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) であるか、あるいは上記定義した独立した 2 つの R ° は、それらの間に存在する原子 (複数もまた含まれる) と一緒になって、3 ~ 12 員飽和の部分不飽和あるいはアリール単環式または二環式環 (窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) を形成してもよく、これらは下記に定義されるように置換されていてもよい。

10

【 0 0 2 5 】

R ° (または、2 つの独立した R ° がその間に存在する原子と一緒に形成した環) 上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、- (C H 2) 0 - 2 R ° 、 - (ハロ R °) 、 - (C H 2) 0 - 2 O H 、 - (C H 2) 0 - 2 O R ° 、 - (C H 2) 0 - 2 C H (O R °) 2 、 - O (ハロ R °) 、 - C N 、 - N 3 、 - (C H 2) 0 - 2 C (O) R ° 、 - (C H 2) 0 - 2 C (O) O H 、 - (C H 2) 0 - 2 C (O) O R ° 、 - (C H 2) 0 - 2 S R ° 、 - (C H 2) 0 - 2 S H 、 - (C H 2) 0 - 2 N H 2 、 - (C H 2) 0 - 2 N H R ° 、 - (C H 2) 0 - 2 N R ° 2 、 - N O 2 、 - S i R ° 3 、 - O S i R ° 3 、 - C (O) S R ° 、 - (C 1 - 4 直鎖または分岐鎖アルキレン) C (O) O R ° または - S S R ° であり、ここで各々 R ° は、置換されていないか、または「ハロ」が前に付く場合、1 以上のハロゲンのみで置換され、独立して、C 1 - 4 脂肪族、- C H 2 P h 、 - O (C H 2) 0 - 1 P h または 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環 (窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) から選択される。R ° の飽和炭素原子上の適切な二価置換基は、= O および = S を包含する。

20

【 0 0 2 6 】

「 所望により置換された 」 基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基は、以下の基 : = O 、 = S 、 = N N R * 2 、 = N N H C (O) R * 、 = N N H C (O) O R * 、 = N N H S (O) 2 R * 、 = N R * 、 = N O R * 、 - O (C (R * 2)) 2 - 3 O - または - S (C (R * 2)) 2 - 3 S - を包含し、ここで各々独立した R * の基は、水素、C 1 - 6 脂肪族 (下記に規定した通りに置換され得る) または置換されていない 5 ~ 6 員飽和の部分不飽和またはアリール環 (窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) である。「 所望により置換されていてもよい 」 基の隣接する置換可能な炭素に結合された適切な二価の置換基は、次のものを包含する : - O (C R * 2) 2 - 3 O - (式中、各々独立した R * は、水素、C 1 - 6 脂肪族 (以下に定義され得る) あるいは非置換の 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環 (窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) から選択される。

30

【 0 0 2 7 】

R * の脂肪族基の適切な置換基には、ハロゲン、- R ° 、 - (ハロ R °) 、 - O H 、 - O R ° 、 - O (ハロ R °) 、 - C N 、 - C (O) O H 、 - C (O) O R ° 、 - N H 2 、 - N H R ° 、 - N R ° 2 または - N O 2 が挙げられ、ここで各 R ° は、置換されていないか、または「ハロ」が前に置かれた部分が 1 以上のハロゲンのみで置換されており、かつ独立して、C 1 - 4 脂肪族、- C H 2 P h 、 - O (C H 2) 0 - 1 P h または 5 ~ 6 員飽和の部分不飽和またはアリール環 (窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) である。

40

【 0 0 2 8 】

「 所望により置換されていてもよい 」 基の置換可能な窒素上の適切な置換基には、- R † 、 - N R † 2 、 - C (O) R † 、 - C (O) O R † 、 - C (O) C (O) R † 、 - C (O) C H 2 C (O) R † 、 - S (O) 2 R † 、 - S (O) 2 N R † 2 、 - C (S) N R † 2 、 - C (N H) N R † 2 または - N (R †) S (O) 2 R † が挙げられ ; ここで各 R † は、独立して、水素、C 1 - 6 脂肪族 (下記に定義した通りに置換されていてもよい) 、非置換 - O P h または非置換 5 ~

50

6員飽和の部分不飽和またはアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する)であるか、あるいは上記定義にも拘わらず、独立した2つのR[†]は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、非置換3～12員飽和の部分不飽和またはアリール単環式または二環式環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する)を形成する。

【0029】

R[†]の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂または-NO₂であり、ここで各々Rは、非置換であるか、または「ハロ」が前に置かれた部分が1以上のハロゲンのみで置換されており、かつ独立して、C₁-4脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Phまたは5～6員飽和の部分不飽和またはアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する)である。

【0030】

本明細書に用いられる、用語「医薬的に許容される塩」とは、正確な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などを伴うことなくヒトおよび下等動物の組織と接触させて用いるのに適しており、かつ、妥当なリスク・ベネフィット比に見合う塩を指す。医薬的に許容される塩は、当該分野にて周知である。例えば、S. M. Bergeらは、本明細書に引用されるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において医薬的に許容される塩を詳述している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩には、適切な無機および有機酸および塩基から得られるものが含まれる。医薬的に許容される非毒性酸付加塩の例として、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸もしくは過塩素酸または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と形成されるか、あるいは当該分野において用いられる他の方法、例えばイオン交換法を用いて形成されるアミノ基の塩がある。その他の医薬的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ビバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【0031】

適当な塩基から得られる塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN⁺(C₁-4アルキル)₄塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が含まれる。さらなる医薬的に許容される塩には、適当な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、および対イオン、例えばハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネートを用いて形成されるアミンカチオン類が含まれる。

【0032】

別段の記載が無い限り、本明細書で示される構造は、その構造の全ての異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何学(または立体配座))形態;例えば、各不斉中心についてのR型およびS型配置、Z型およびE型二重結合異性体ならびにZ型およびE型の配座異性体を含むことも意味する。そのため、本発明の化合物の1つの立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー体および幾何学体(または立体配座的)混合物は、

本発明の範囲内である。別段の記載が無い限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。さらに、別段の記載が無い限り、本明細書で示される構造は、1以上の同位体的に富化された原子が存在する点だけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換えられているもの、あるいは、炭素を ^{13}C - または ^{14}C - 富化炭素で置き換えられているものを含む、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。該化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、または本発明による治療薬として有用である。

【0033】

本明細書において使用される通り、用語「測定可能な程度の(measurably)親和性」および「測定可能な程度の(measurably)阻害」とは、PAD4、本発明の化合物またはその組成物を含有する試料ならびに前記化合物またはその組成物の非存在下におけるPAD4を含む等価の試料の間におけるPAD4活性の測定可能な程度の変化を意味する。

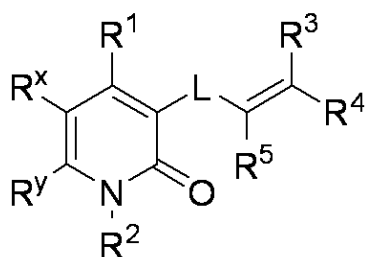
10

【0034】

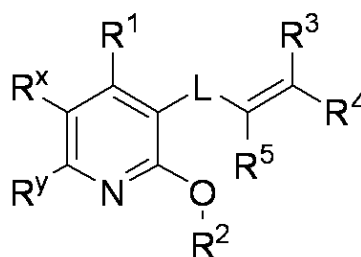
3. 例示化合物の記載

一局面に従って、本発明は、式I-i、I-ii、II-iまたはII-ii:

【化3】



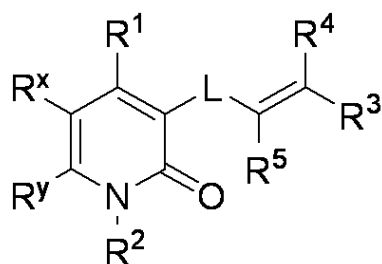
I-i



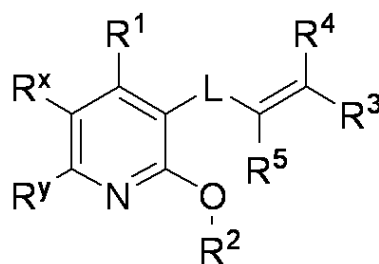
II-i

20

【化4】



I-ii



II-ii

30

(式中、各L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^x および R^y が、本明細書に定義かつ記述されるものである)

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

40

【0035】

ある実施態様において、提供される化合物は、I-69、I-76またはI-114以外である。

【0036】

ある実施態様において、式Iの提供される化合物は、以下の表2に記載した化合物以外のものである。

【0037】

上記および本明細書に記述したとおり、 R^1 は、水素であるか、または脂肪族、フェニル、5~6員単環式ヘテロアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する)あるいは4~7員単環式飽和または部分不飽和のヘテロ環式

50

環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する) から選択される所望により置換されていてもよい基である。

【 0 0 3 8 】

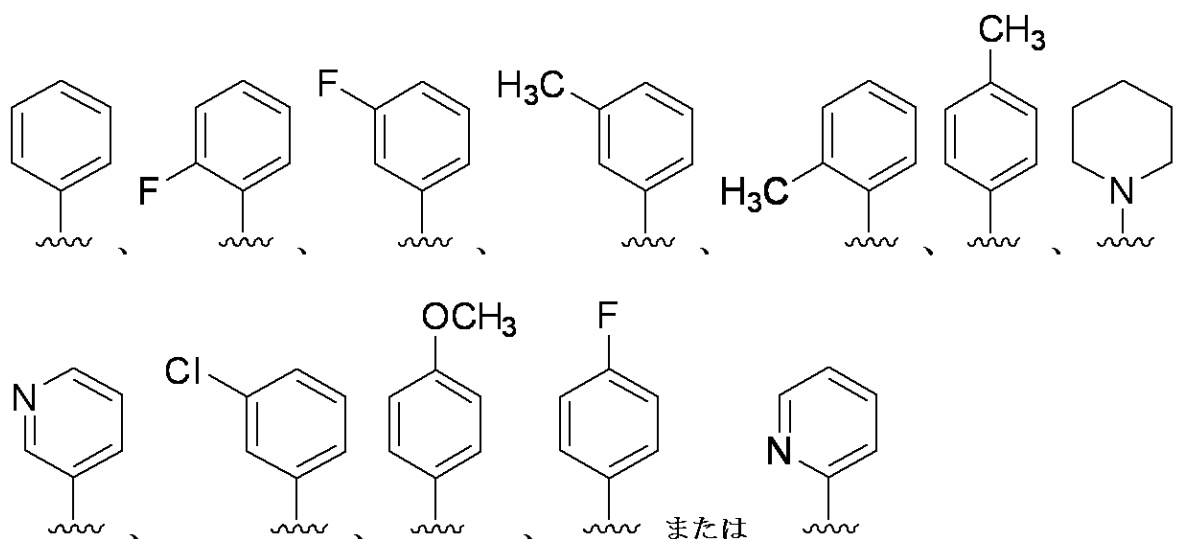
ある実施態様において、 R^1 は、水素である。ある実施態様において、 R^1 は、所望により置換されていてもよい脂肪族基である。ある実施態様において、 R^1 は、所望により置換されていてもよいフェニルである。ある実施態様において、 R^1 は、所望により置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個の原子を有する)である。ある実施態様において、 R^1 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員単環式飽和または部分不飽和のヘテロ環式環である。

10

【 0 0 3 9 】

ある実施態様において、 R^1 は、 $-S(CH_3)$ 、

【 化 5 】



20

である。

30

【 0 0 4 0 】

ある実施態様において、 R^1 は、以下の表 1 に記載したものから選択される。

【 0 0 4 1 】

上記および本明細書に記述したとおり、 R^2 は、水素であるか、または所望により置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族である。

【 0 0 4 2 】

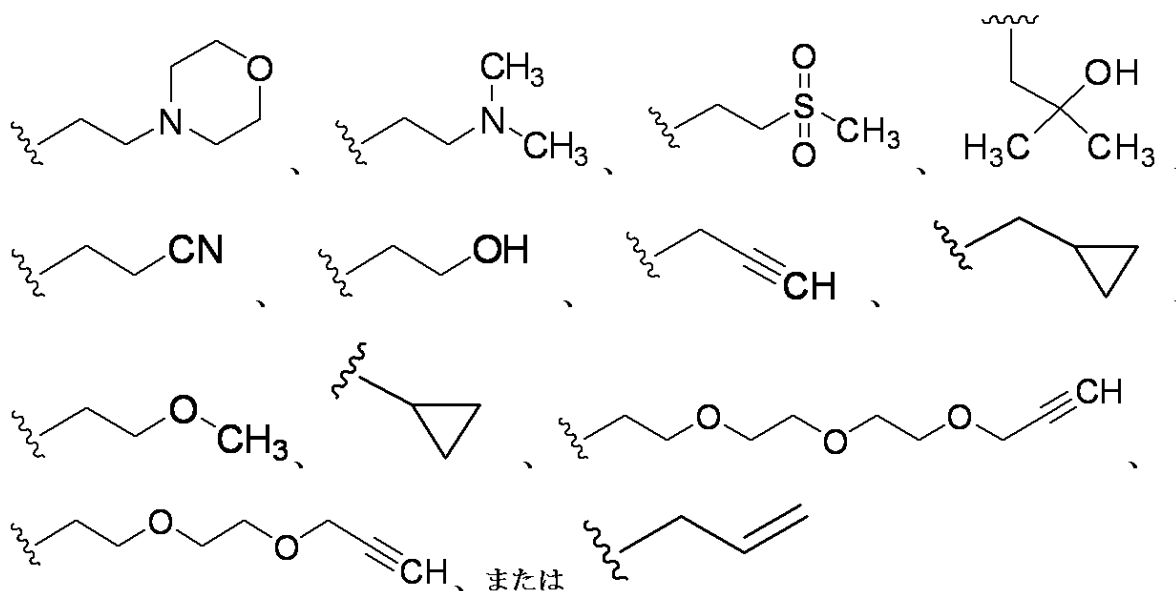
ある実施態様において、 R^2 は水素である。ある実施態様において、 R^2 は、所望により置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族である。

【 0 0 4 3 】

ある実施態様において、 R^2 は、メチル、エチル、

40

【化 6】



10

である。

【 0 0 4 4 】

20

ある実施態様において、 R^2 は、以下の表 1 に記載したものから選択される。

【 0 0 4 5 】

上記および本明細書に記述したとおり、 L は、共有結合であるか、または C_{1-6} 二価炭化水素鎖(ここで、 L の 1 または 2 つのメチレン単位は、所望により、および独立して $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH C(O)-$ または $-S(O)_2-$ により置換されていてもよい)である。

【 0 0 4 6 】

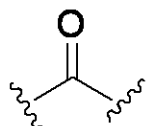
ある実施態様において、 L は共有結合である。ある実施態様において、 L は、 C_{1-6} 二価炭化水素鎖(式中、 L の 1 または 2 つのメチレン単位は、所望により、および独立して $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH C(O)-$ または $-S(O)_2-$ により独立して置換されていてもよい)である。

30

【 0 0 4 7 】

ある実施態様において、 L は、

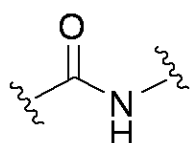
【化 7】



である。ある実施態様において、 L は、

40

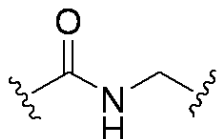
【化 8】



である。ある実施態様において、 L は、

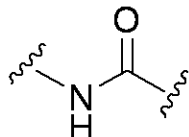
50

【化 9】



である。ある実施態様において、Lは、

【化 10】



10

である。ある実施態様において、Lは、

【化 11】



である。

20

【0048】

ある実施態様において、Lは、以下の表1に記載したものから選択される。

【0049】

上記および本明細書に記載したとおり、R³は、水素であるか、または環Aである。ある実施態様において、R³は、水素である。ある実施態様において、R³は、環Aである。

【0050】

ある実施態様において、R³は、以下の表1に記載したものから選択される。

【0051】

上記および本明細書に記載したとおり、環Aは、3～7員単環式飽和または部分不飽和炭素環式環、フェニル、5～6員単環式ヘテロアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する)、あるいは4～7員単環式飽和または部分的不飽和のヘテロ環式環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する)あるいは8～10員二環式ヘテロ芳香環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を含有する)から選択される所望により置換されていてもよい環である。

30

【0052】

ある実施態様において、環Aは、3～7員単環式飽和炭素環式環から選択される所望により置換されていてもよい環である。ある実施態様において、環Aは、所望により置換されていてもよい3～7員単環式炭素環式環である。ある実施態様において、環Aは、所望により置換されていてもよいフェニル環である。ある実施態様において、環Aは、所望により置換されていてもよい5～6員の飽和炭素環式環単環式ヘテロアリール環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択された1～3個のヘテロ原子を有する)である。ある実施態様において、環Aは、所望により置換されていてもよい4～7員単環式飽和または部分不飽和ヘテロ環式環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する)である。ある実施態様において、環Aは、8～10員二環式ヘテロ芳香環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を含有する)である。

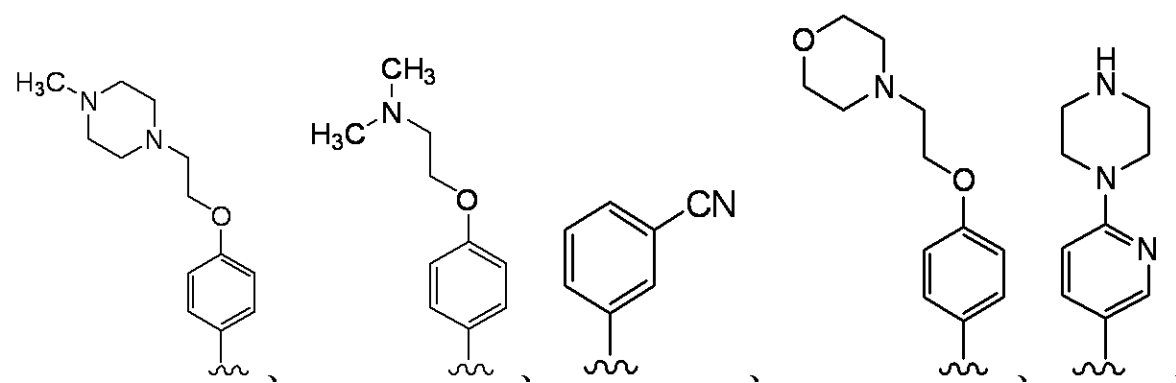
40

【0053】

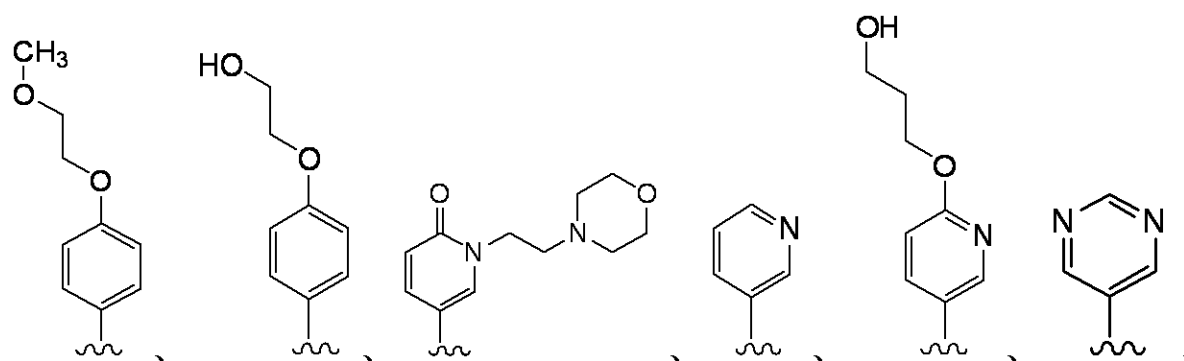
ある実施態様において、環Aは、

50

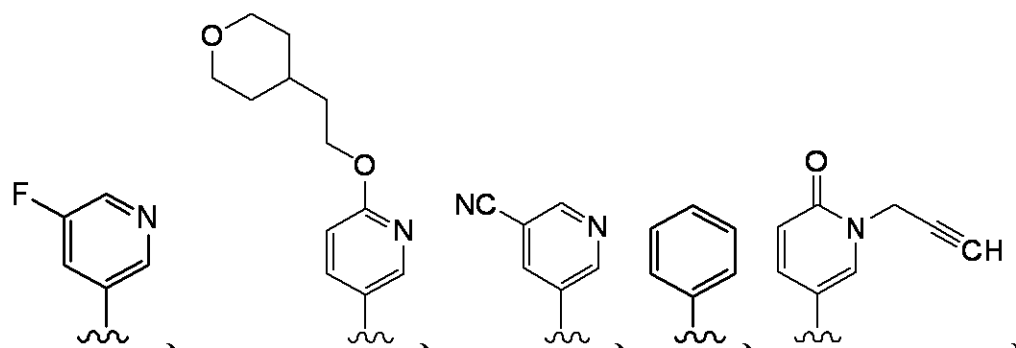
【化 1 2】



10



20

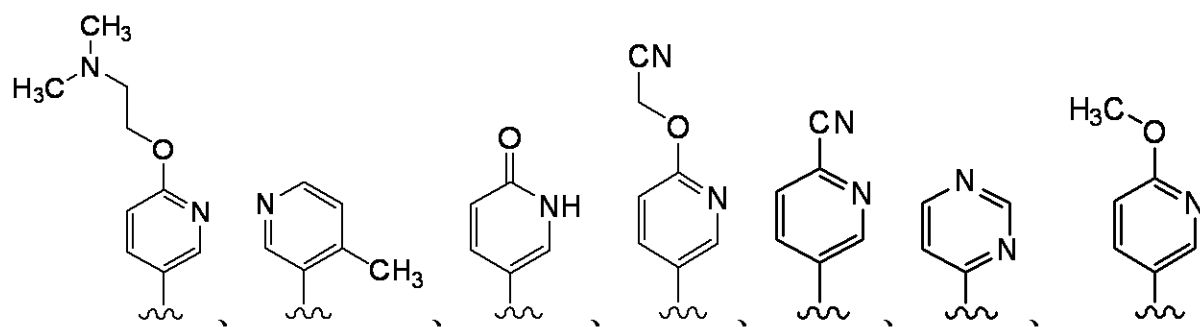


30

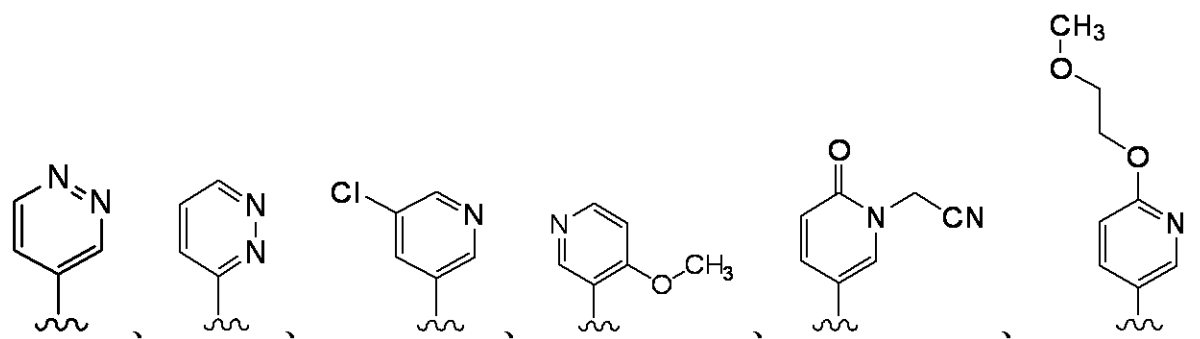
40

50

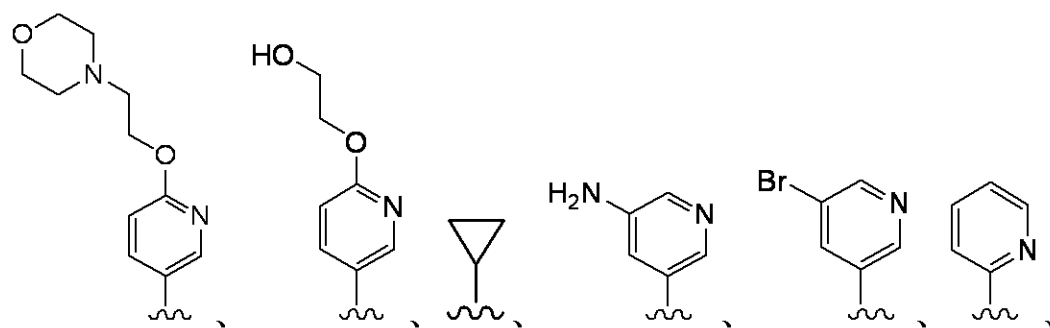
【化 1 3】



10



20

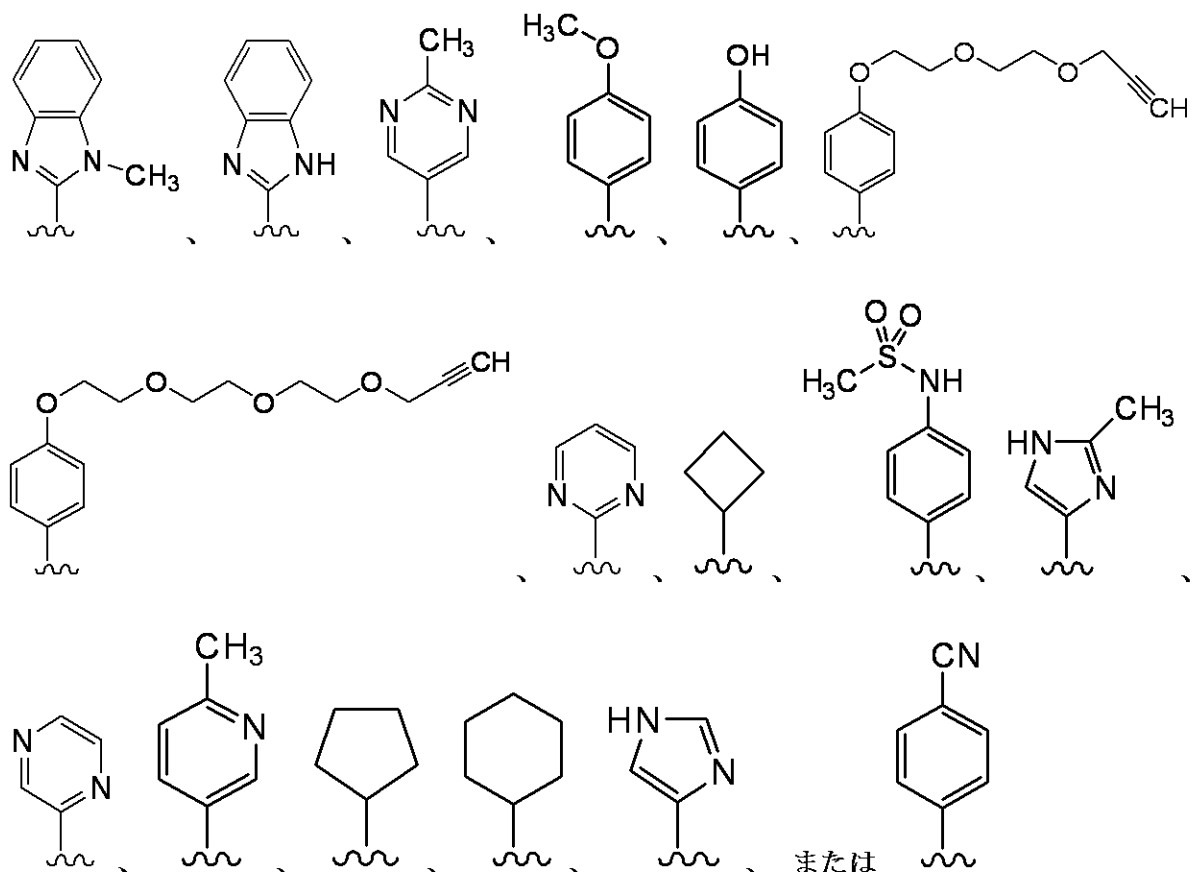


30

40

50

【化 1 4】



10

20

である。

【0054】

ある実施態様において、環 A は、以下の表 1 に記載したものから選択される。

【0055】

上記および本明細書に記載したとおり、R⁴ は、R または -C(O)OR である。

【0056】

ある実施態様において、R⁴ は R である。ある実施態様において、R⁴ は、メチルである。ある実施態様において、R⁴ は、-C(O)O である。ある実施態様において、R⁴ は、-C(O)OCH₃ である。

【0057】

ある実施態様において、R⁴ は、以下の表 1 に記載したものから選択される。

【0058】

上記および本明細書に記載したとおり、各 R は、独立して、水素であるか、または 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族である。

【0059】

ある実施態様において、各 R は、独立して、水素である。ある実施態様において、各 R は、独立して、所望により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族である。ある実施態様において、R は、メチルである。

【0060】

ある実施態様において、R は、以下の表 1 に記載したものから選択される。上記および本明細書に記載したとおり、R⁵ は、水素または CN であるか、あるいは R⁵ および R⁴ は、それらの間に存在する原子と一緒に、トリアゾール環を形成する；あるいは R⁵ および R³ は、それらの間に存在する原子と一緒に、トリアゾール環を形成する。

30

40

50

【 0 0 6 1 】

ある実施態様において、 R^5 は、水素である。ある実施態様において、 R^5 は CN である。ある実施態様において、 R^5 および R^4 は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、トリアゾール環を形成する。ある実施態様において、 R^5 および R^3 は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、トリアゾール環を形成する。

【 0 0 6 2 】

ある実施態様において、 R^5 は、以下の表 1 に記載したものから選択される。

【 0 0 6 3 】

上記および本明細書に記述したとおり、 R^x および R^y は、各々独立して、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、所望により置換されていてもよい 5 ~ 6 員の飽和、部分不飽和または芳香族縮合環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する)を形成する。

10

【 0 0 6 4 】

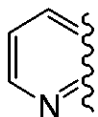
ある実施態様において、 R^x および R^y は、水素、ハロゲンまたは所望により置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族から独立して選択される。ある実施態様において、 R^x および R^y は、各々水素である。ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、所望により置換されていてもよい 5 ~ 6 員の飽和、部分不飽和または芳香族縮合環(窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する)を形成する。

20

【 0 0 6 5 】

ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 1 5 】



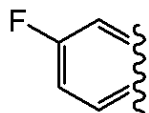
を形成する。

【 0 0 6 6 】

ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

30

【 化 1 6 】

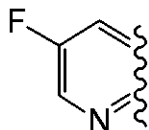


を形成する。

【 0 0 6 7 】

ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 1 7 】



40

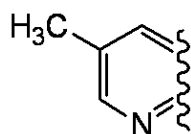
を形成する。

【 0 0 6 8 】

ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

50

【化 1 8】

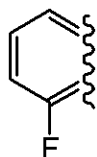


を形成する。

【 0 0 6 9】

ある実施態様において、R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【化 1 9】

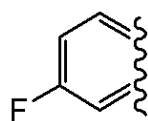


を形成する。

【 0 0 7 0】

ある実施態様において、R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【化 2 0】

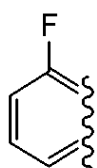


を形成する。

【 0 0 7 1】

ある実施態様において、R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【化 2 1】

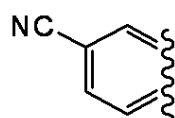


を形成する。

【 0 0 7 2】

ある実施態様において、R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【化 2 2】

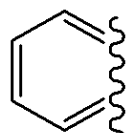


を形成する。

【 0 0 7 3】

ある実施態様において、R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【化 2 3】



10

20

30

40

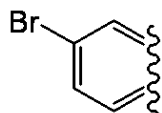
50

を形成する。

【 0 0 7 4 】

ある実施態様において、 R^X および R^Y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 2 4 】

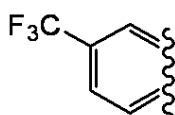


を形成する。

【 0 0 7 5 】

ある実施態様において、 R^X および R^Y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 2 5 】

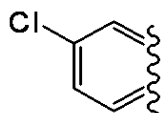


を形成する。

【 0 0 7 6 】

ある実施態様において、 R^X および R^Y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 2 6 】

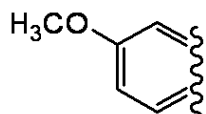


を形成する。

【 0 0 7 7 】

ある実施態様において、 R^X および R^Y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 2 7 】

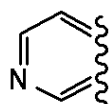


を形成する。

【 0 0 7 8 】

ある実施態様において、 R^X および R^Y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 2 8 】

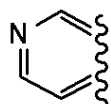


を形成する。

【 0 0 7 9 】

ある実施態様において、 R^X および R^Y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、

【 化 2 9 】



を形成する。

【 0 0 8 0 】

10

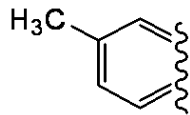
20

30

40

50

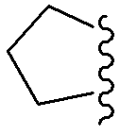
ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、
【化 3 0】



を形成する。

【 0 0 8 1】

ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、
【化 3 1】



を形成する。

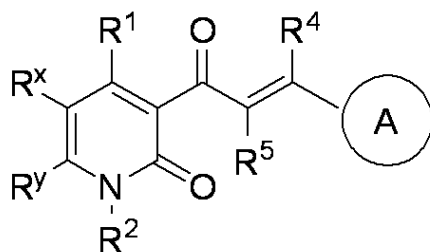
【 0 0 8 2】

ある実施態様において、 R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、以下の表 1 に記載されたものから選択される。

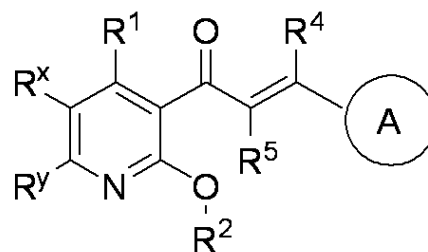
【 0 0 8 3】

特定の実施態様において、本発明は、式 I - a または II - a :

【化 3 2】



I-a



II-a

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、環 A、 R^x および R^y の各々は、1つおよび組合せの双方にて、上記規定され、かつ実施態様において述べられた通りである)
の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 8 4】

ある実施態様において、本発明は、式 III - a、III - b、III - c、III - d、III - e、III - f、III - g、III - h、IV - a、IV - b、IV - c、IV - d、IV - e、IV - f、IV - g または IV - h :

10

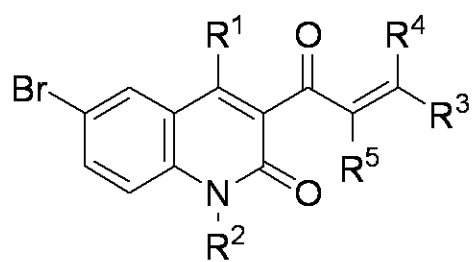
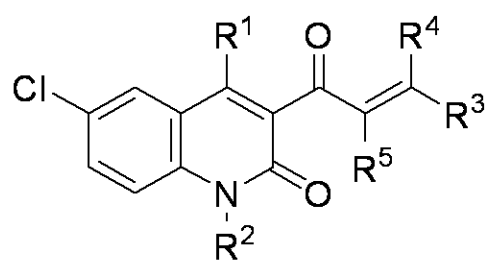
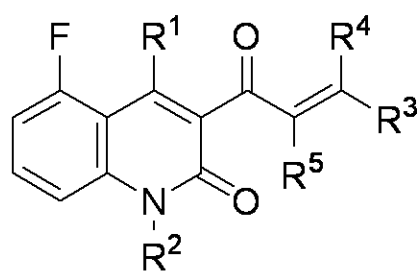
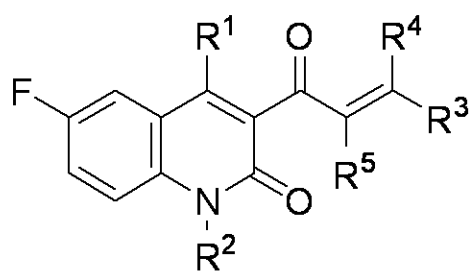
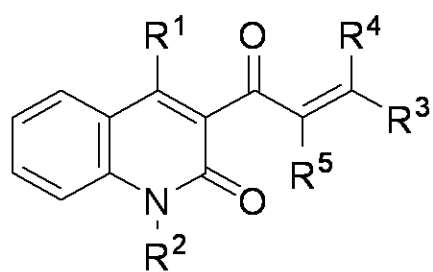
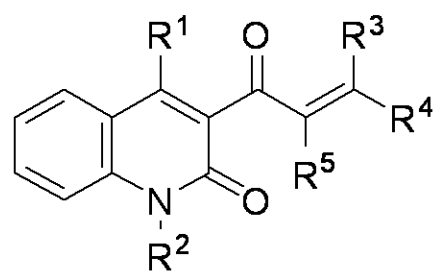
20

30

40

50

【化 3 3】

**III-a****III-b****III-c****III-d****III-e****III-f**

10

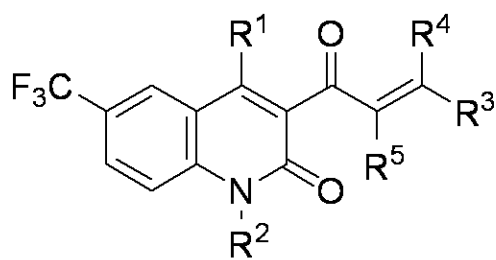
20

30

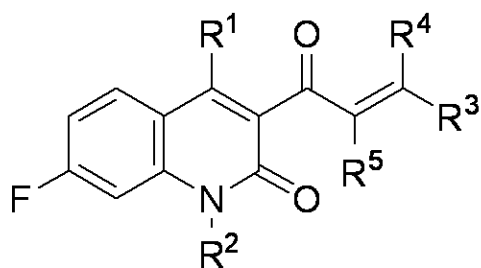
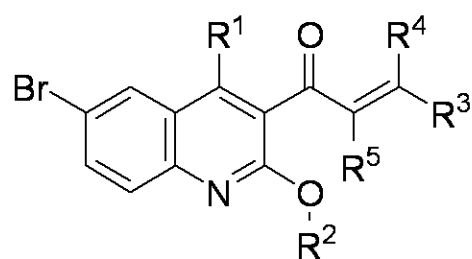
40

50

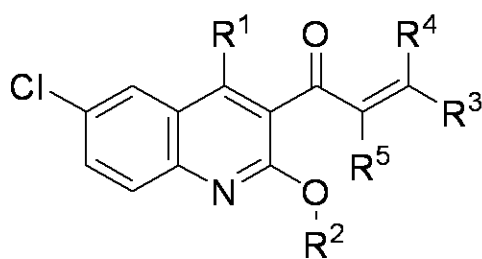
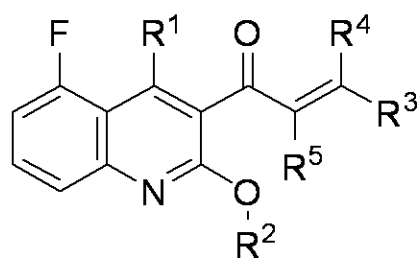
【化 3 4】

**III-g**

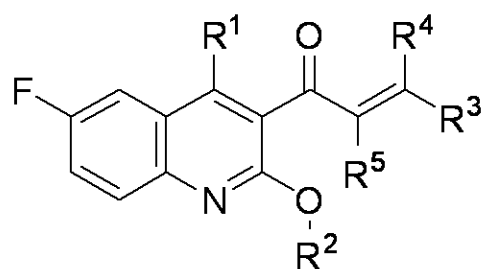
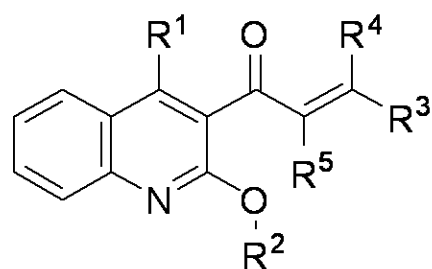
10

**III-h****IV-a**

20

**IV-b****IV-c**

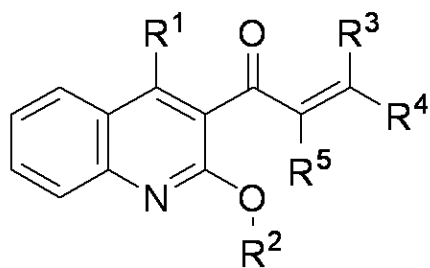
30

**IV-d****IV-e**

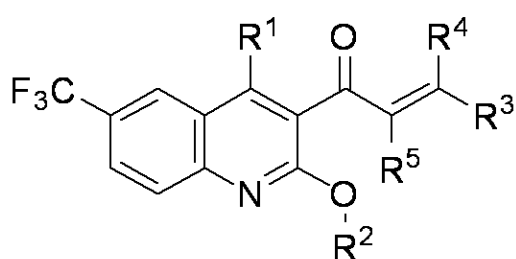
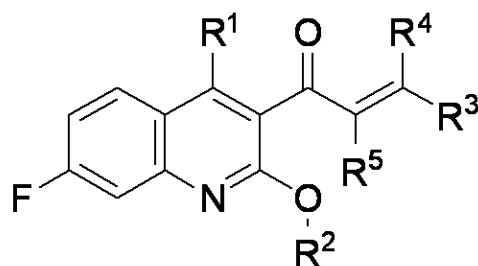
40

50

【化 3 5】

**IV-f**

10

**IV-g****IV-h**

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、1つおよび組合せの双方にて、上記規定され、かつ実施態様において述べられた通りである)
の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0085】

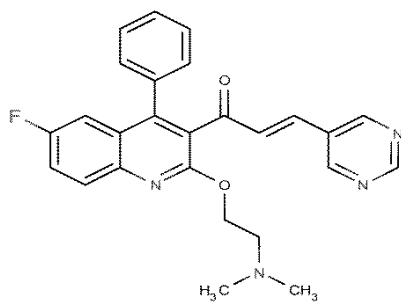
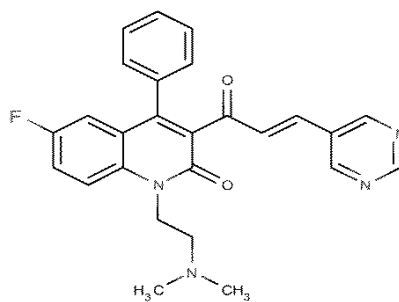
ある実施態様において、式 I の化合物は、以下の表 1 に記載されたものから選択される。
表 1 . 例示的な式 I の化合物

30

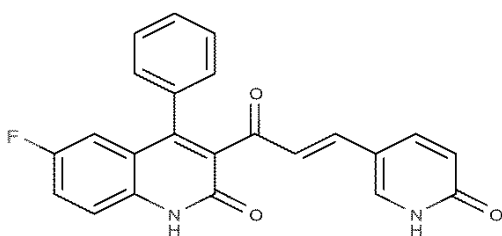
40

50

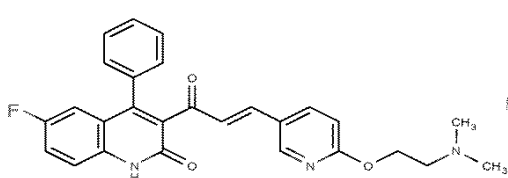
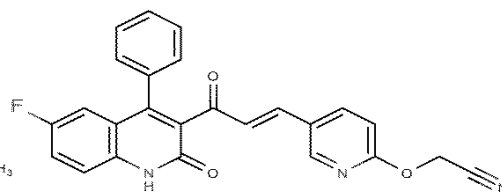
【表 1 - 1】

**I-1****I-2**

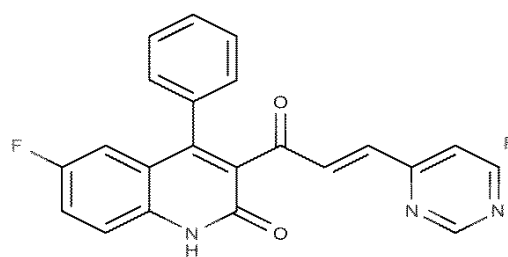
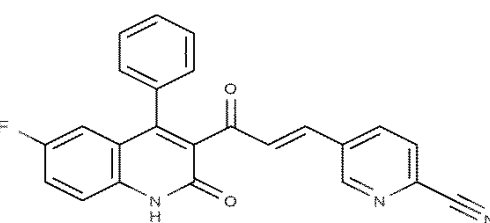
10

**I-3**

20

**I-4****I-5**

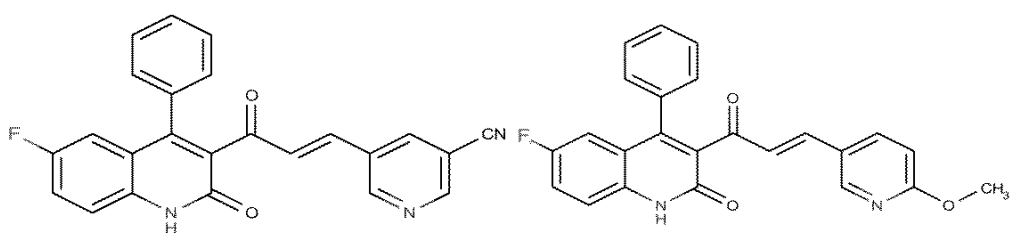
30

**I-6****I-7**

40

50

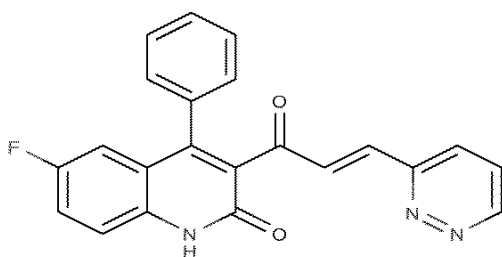
【表 1 - 2】



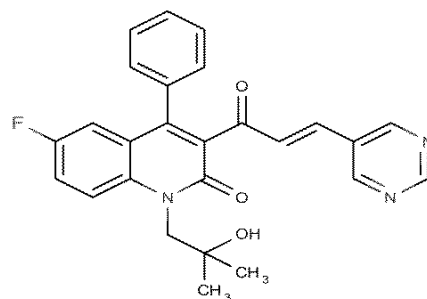
I-8

I-9

10

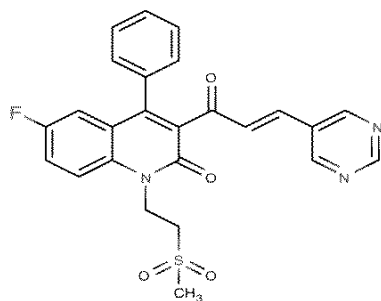


I-10

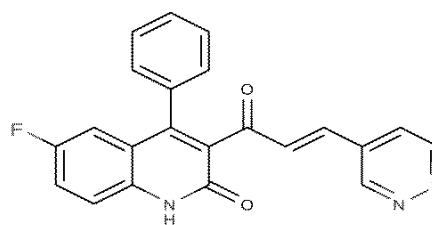


I-11

20

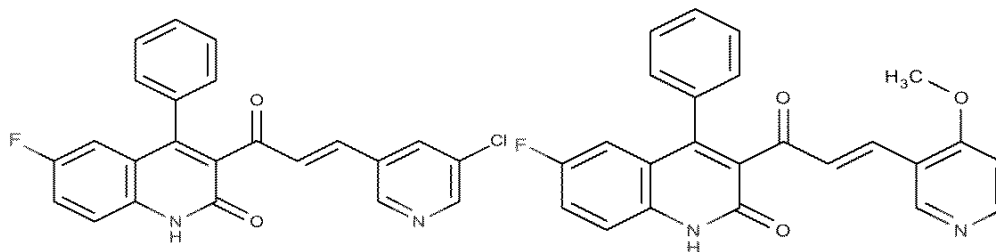


I-12



I-13

30



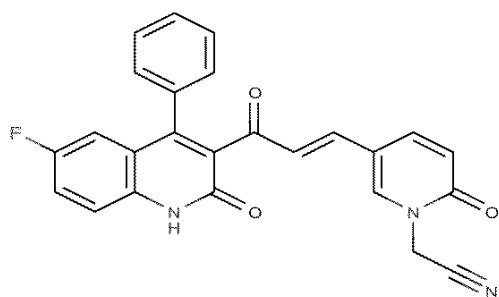
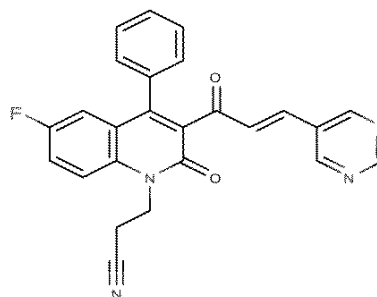
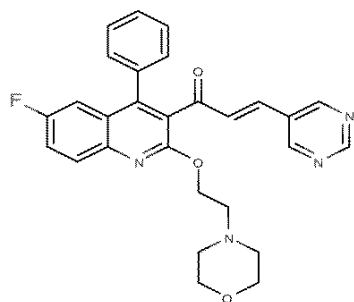
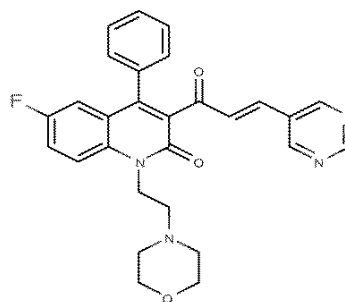
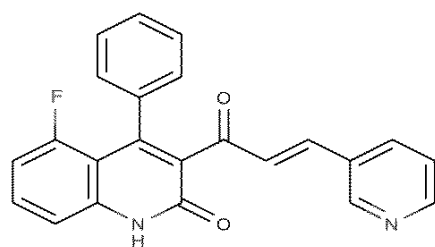
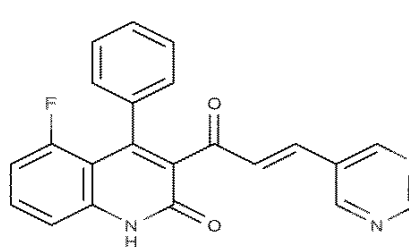
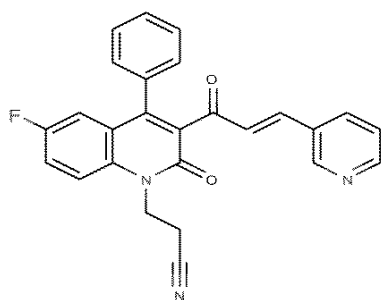
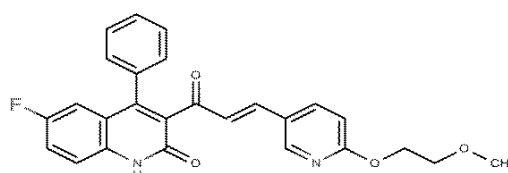
I-14

I-15

40

50

【表 1 - 3】

**I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23**

10

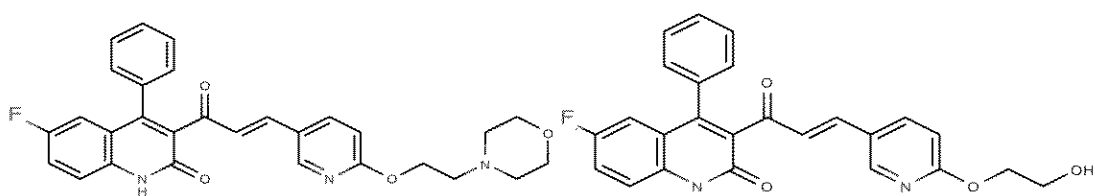
20

30

40

50

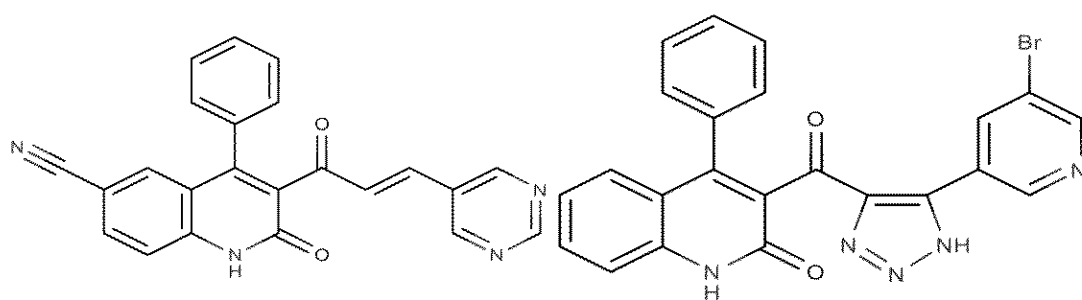
【表 1 - 4】



I-24

I-25

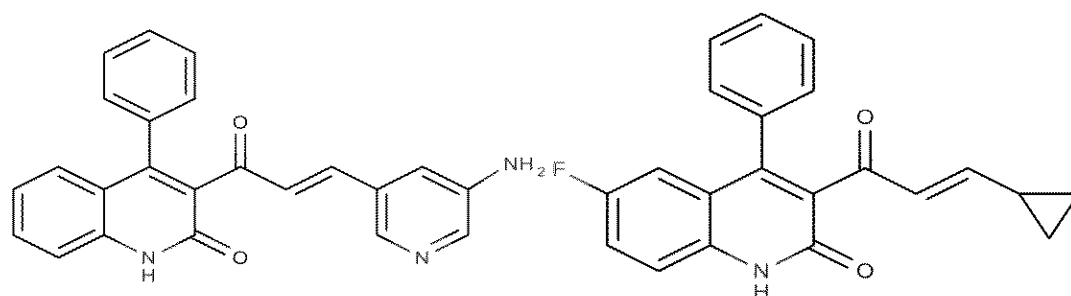
10



I-26

I-27

20



I-28

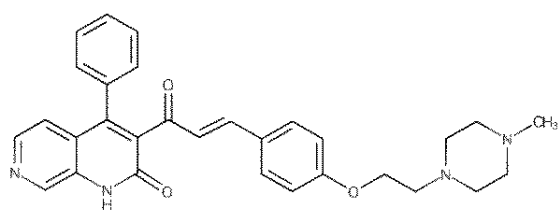
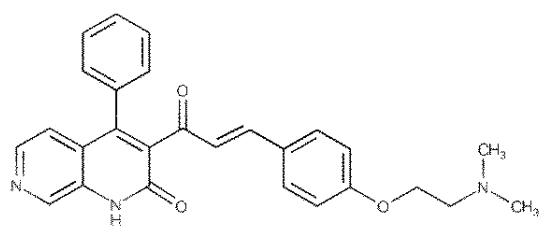
I-29

30

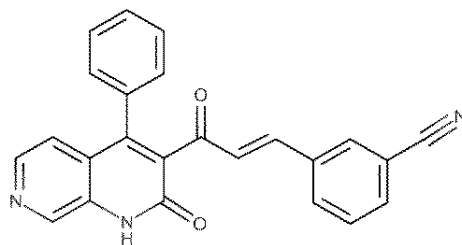
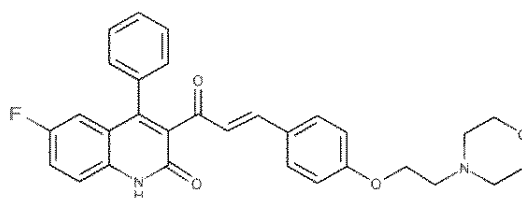
40

50

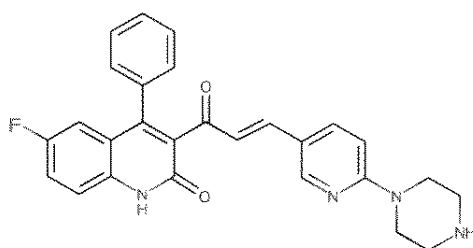
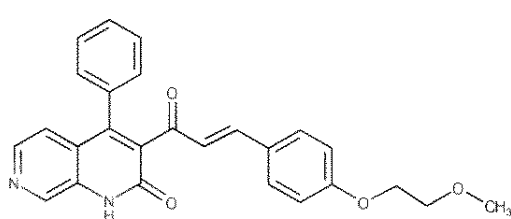
【表 1 - 5】

**I-30****I-31**

10

**I-32****I-33**

20

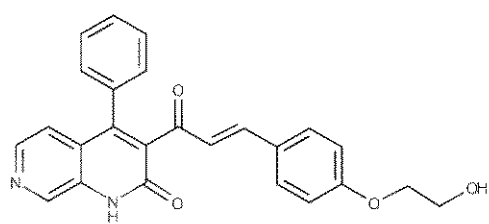
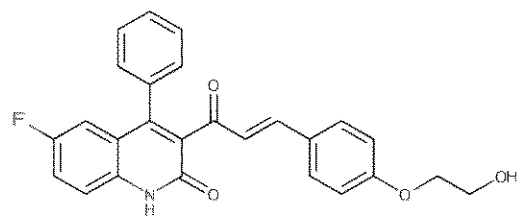
**I-34****I-35**

30

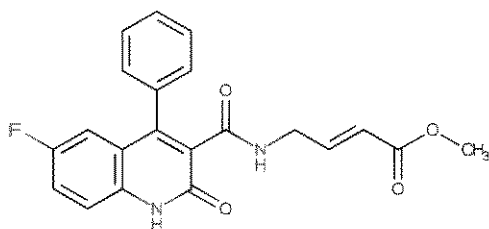
40

50

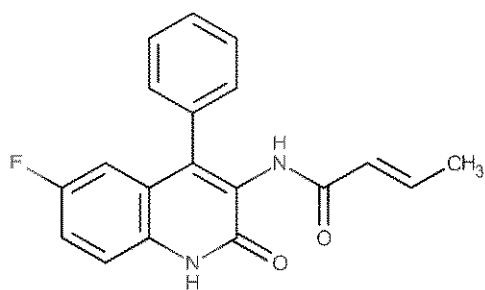
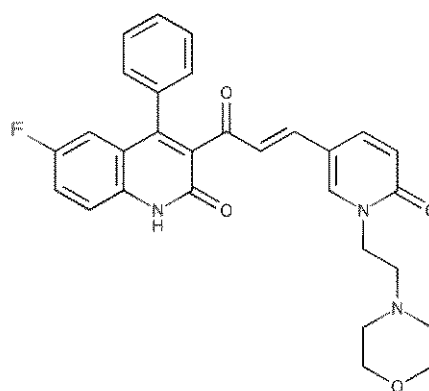
【表 1 - 6】

**I-36****I-37**

10

**I-38**

20

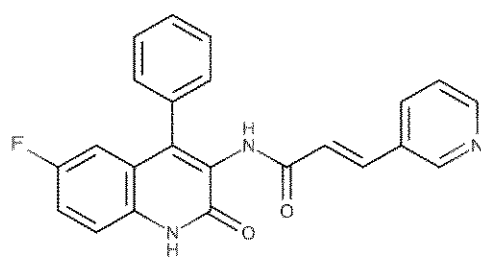
**I-40****I-41**

30

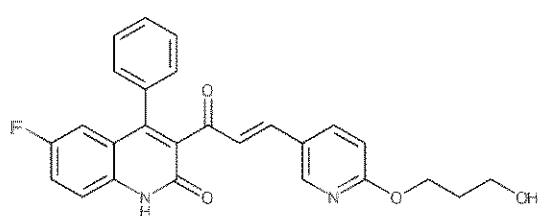
40

50

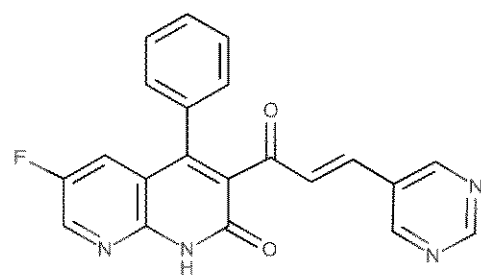
【表 1 - 7】



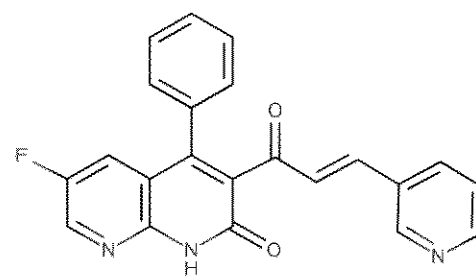
I-42



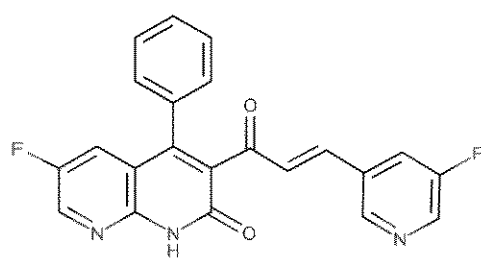
I-43



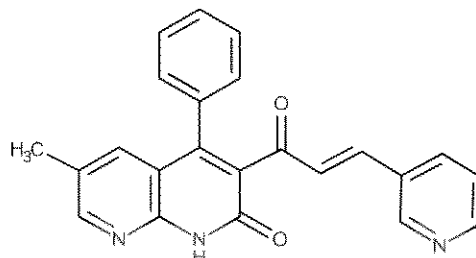
I-44



I-45



I-46



I-47

10

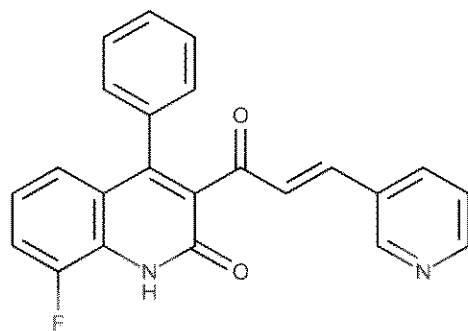
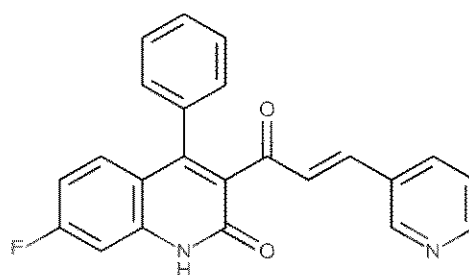
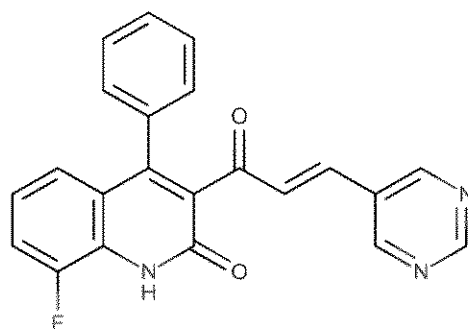
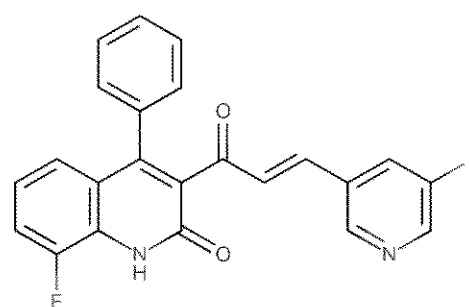
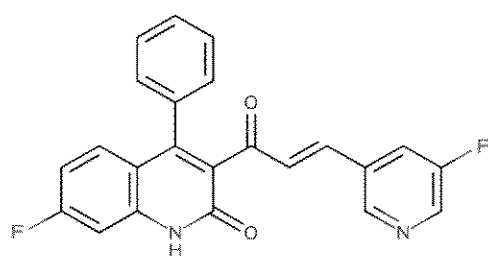
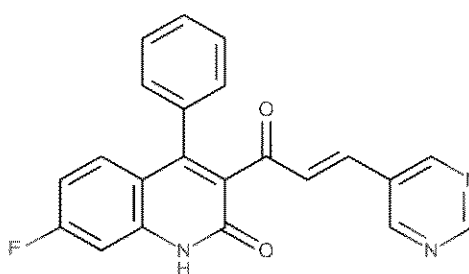
20

30

40

50

【表 1 - 8】

**I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53**

10

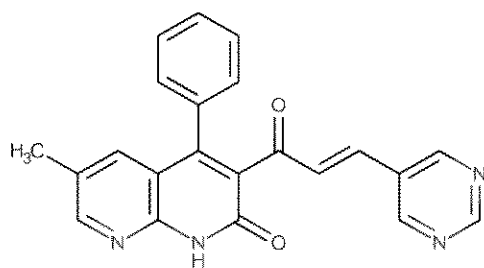
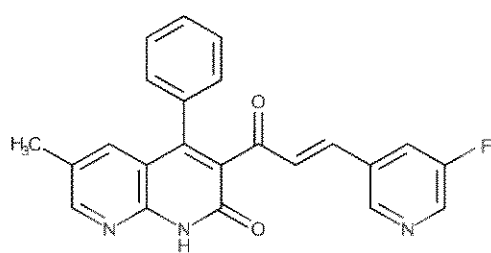
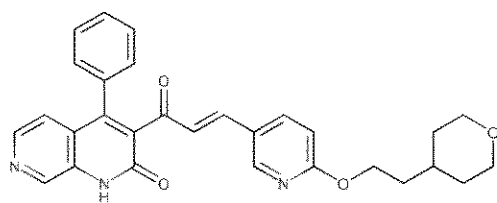
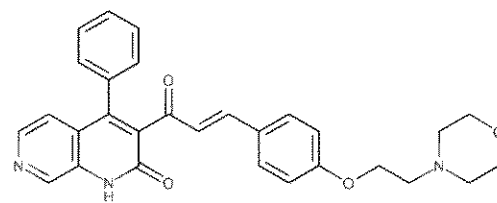
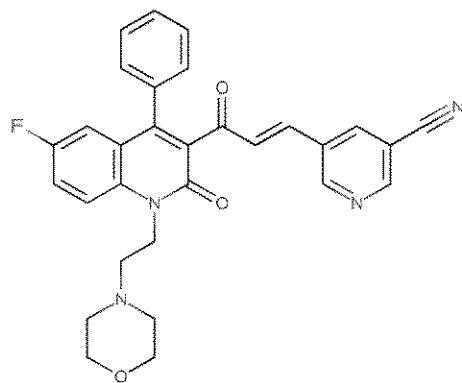
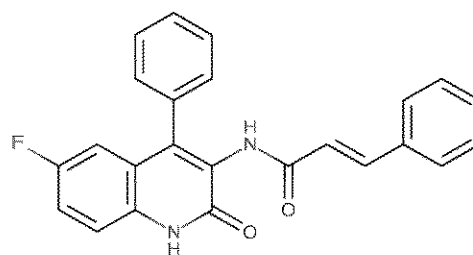
20

30

40

50

【表 1 - 9】

**I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59**

10

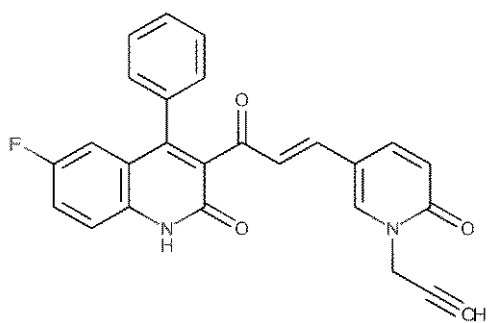
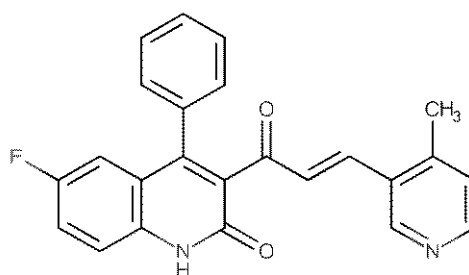
20

30

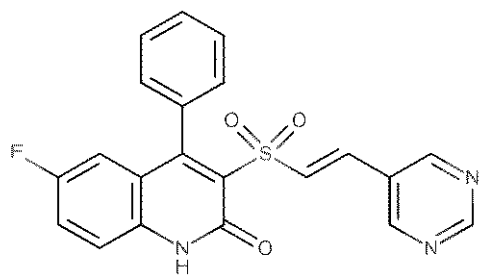
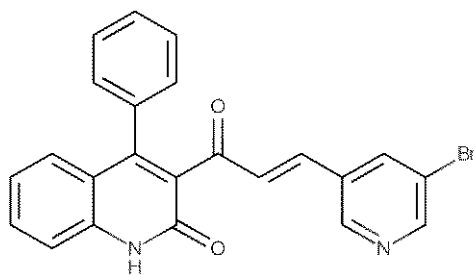
40

50

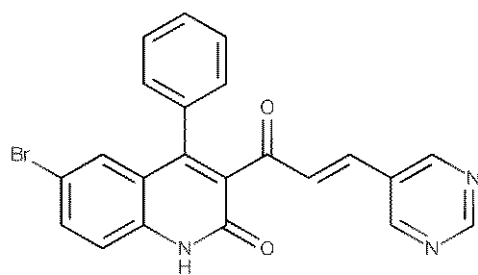
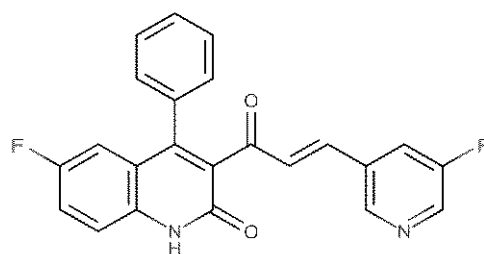
【表 1 - 10】

**I-60****I-61**

10

**I-62****I-63**

20

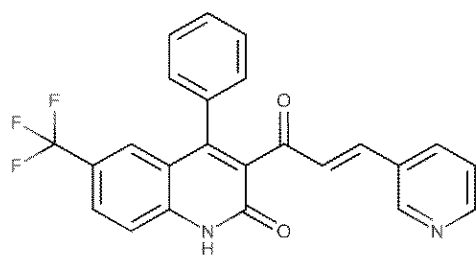
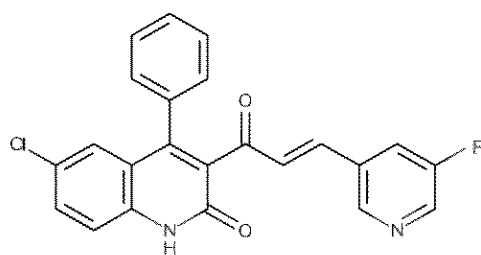
**I-64****I-65**

30

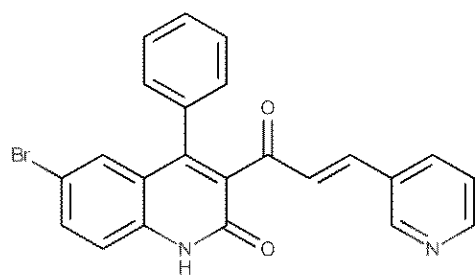
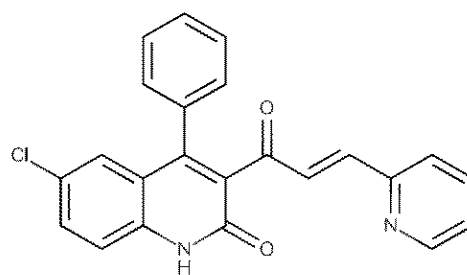
40

50

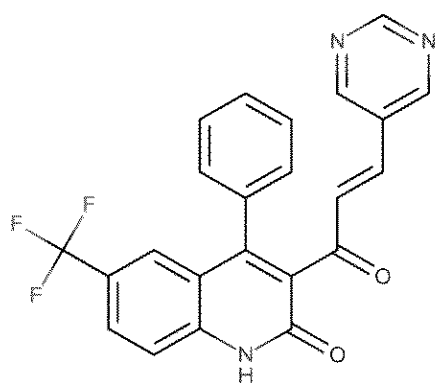
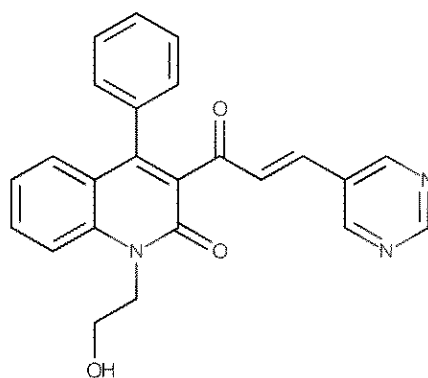
【表 1 - 1 1】

**I-66****I-67**

10

**I-68****I-69**

20

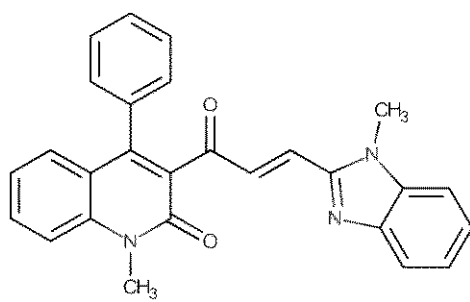
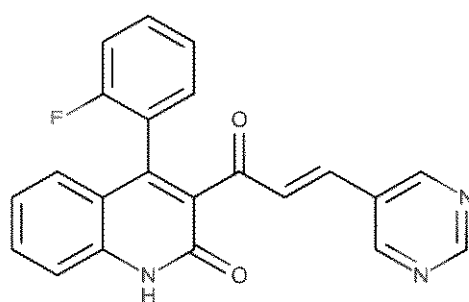
**I-70****I-71**

30

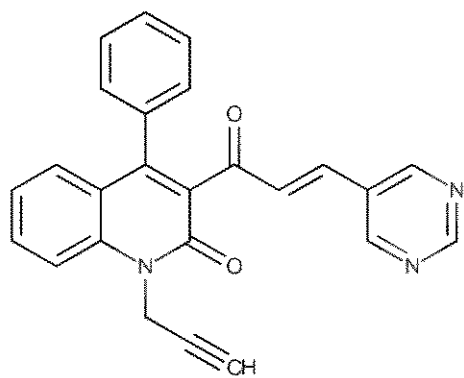
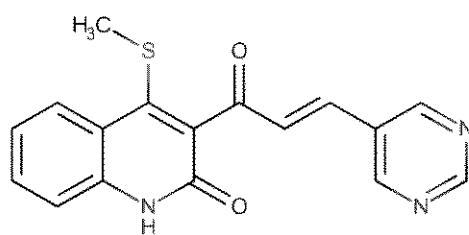
40

50

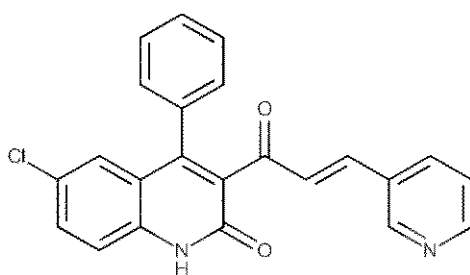
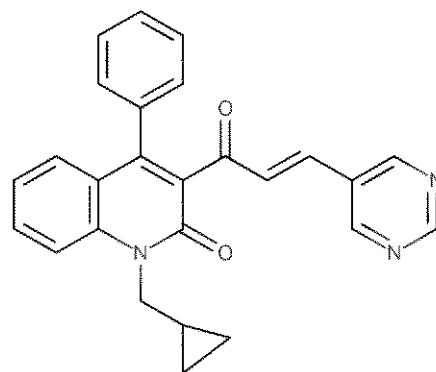
【表 1 - 1 2】

**I-72****I-73**

10

**I-74****I-75**

20

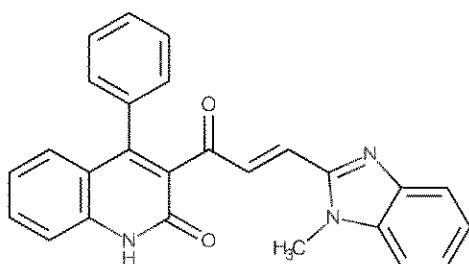
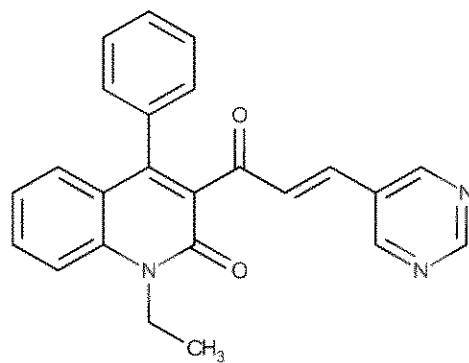
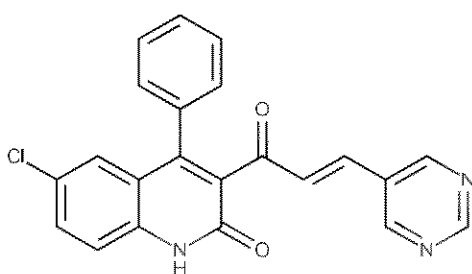
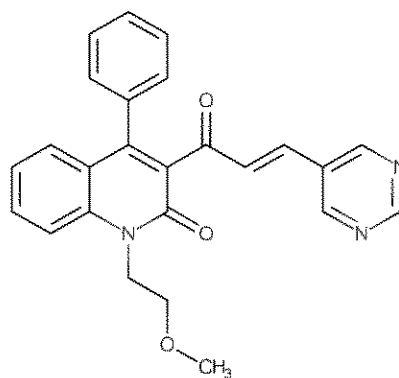
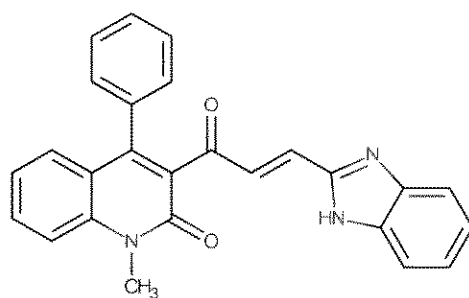
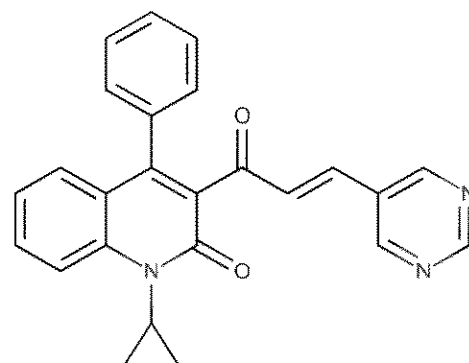
**I-76****I-77**

30

40

50

【表 1 - 13】

**I-78****I-79****I-80****I-81****I-82****I-83**

10

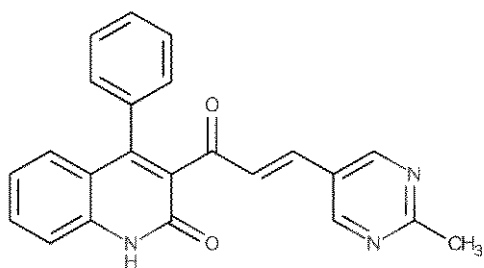
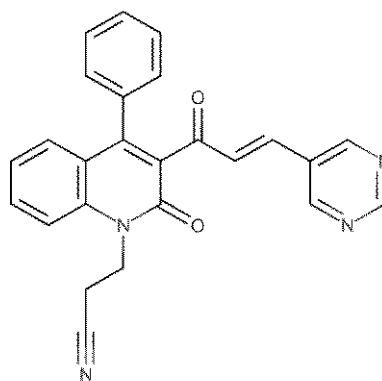
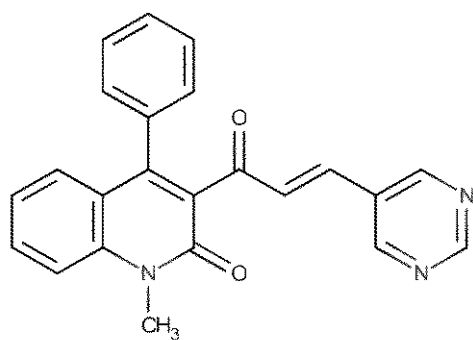
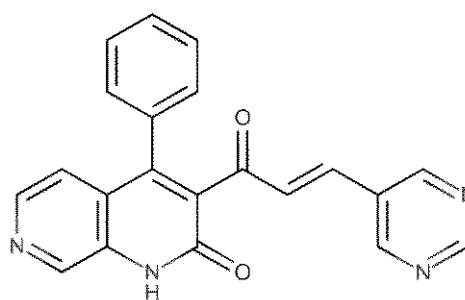
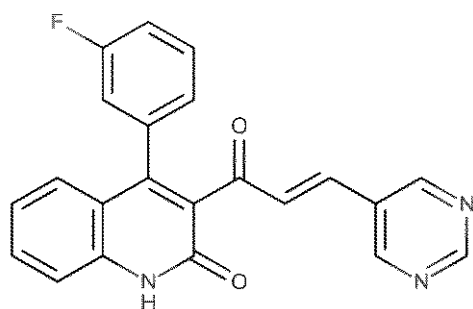
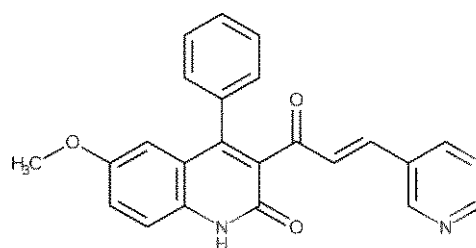
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

**I-84****I-85****I-86****I-87****I-88****I-89**

10

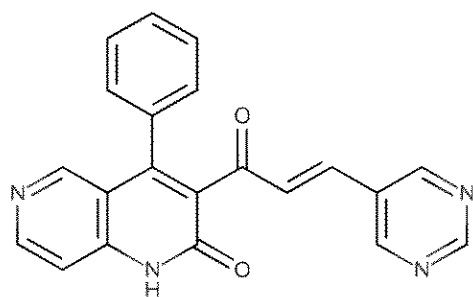
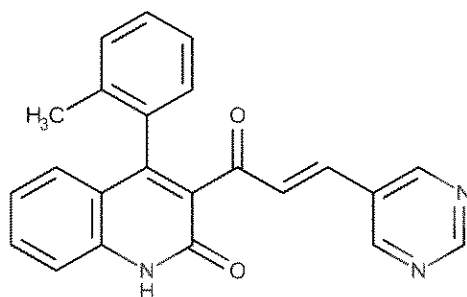
20

30

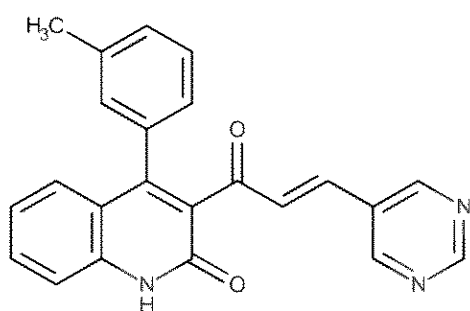
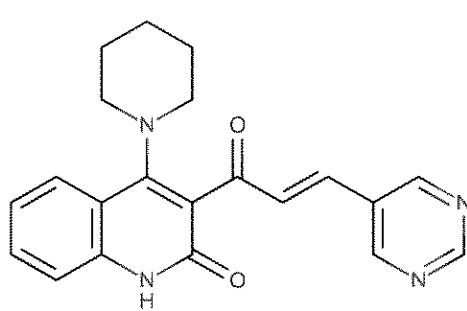
40

50

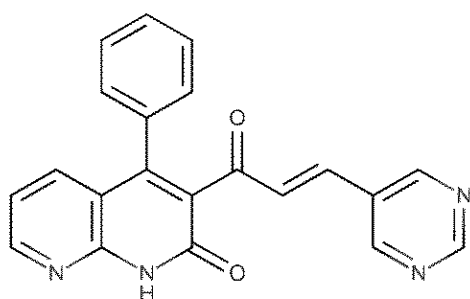
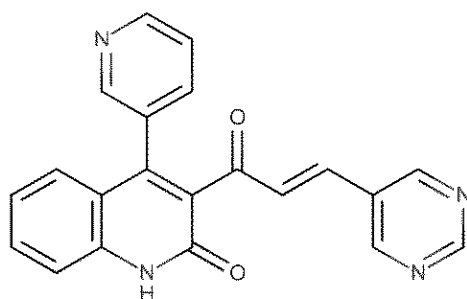
【表 1 - 15】

**I-90****I-91**

10

**I-92****I-93**

20

**I-94****I-95**

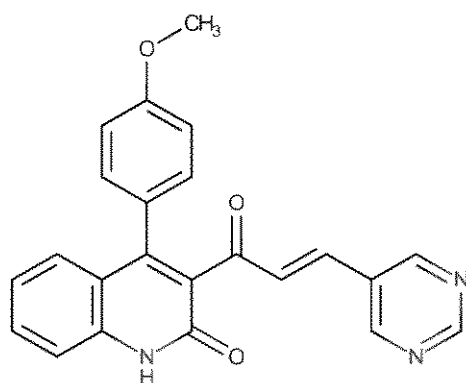
30

40

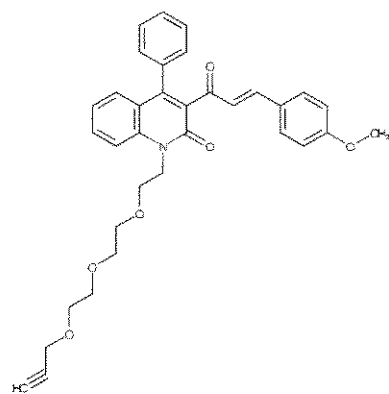
50

Cc1ccc(cc1)c2c(=O)c(=O)c3ccccc3n2C(=O)/C=C/c4ccncc4O=C1C(=C(C(=O)C=Cc2ccncc2)c3ccccc3N1)c4ccc(Cl)cc4

10

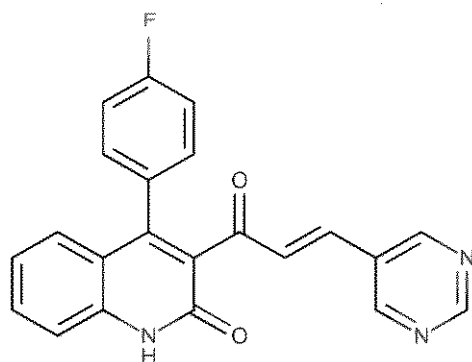
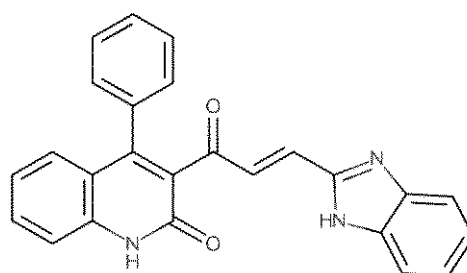
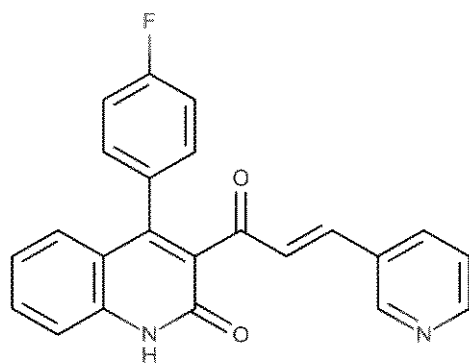
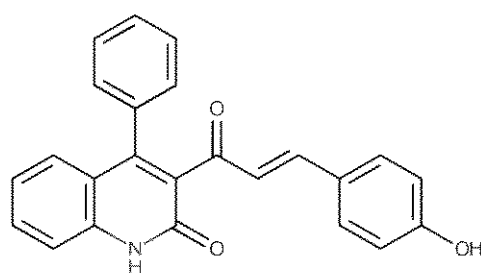
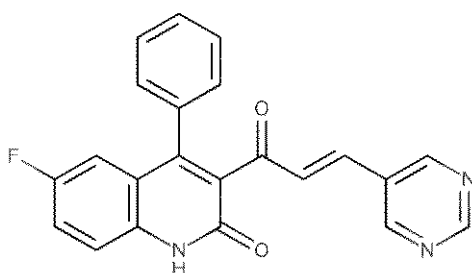
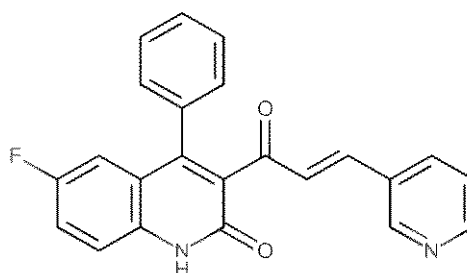


20

O=C1C(=O)N(CCOC(=O)CCOC(=O)CC#N)c2ccccc1c2

30

【表 1 - 17】

**I-102****I-103****I-104****I-105****I-106****I-107**

10

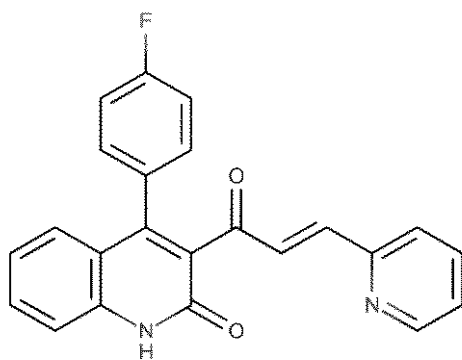
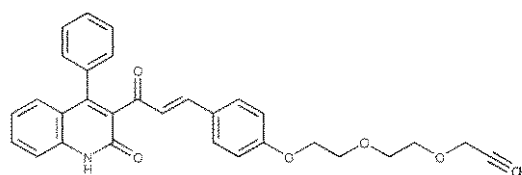
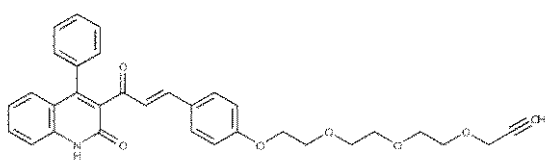
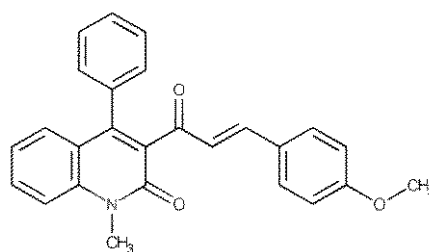
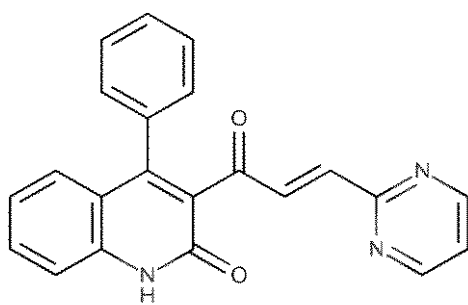
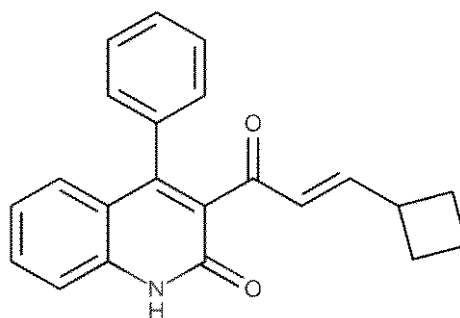
20

30

40

50

【表 1 - 18】

**I-108****I-109****I-110****I-111****I-112****I-113**

10

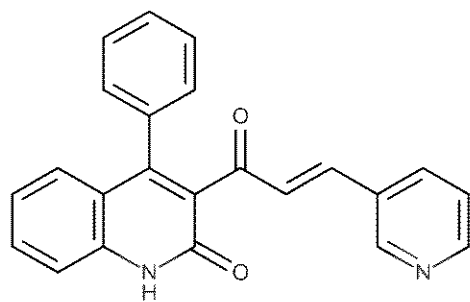
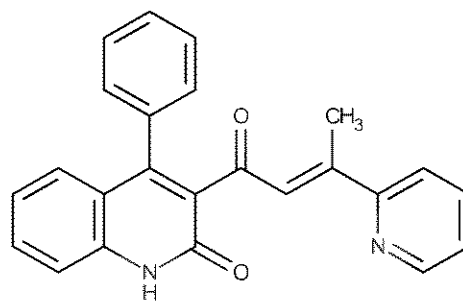
20

30

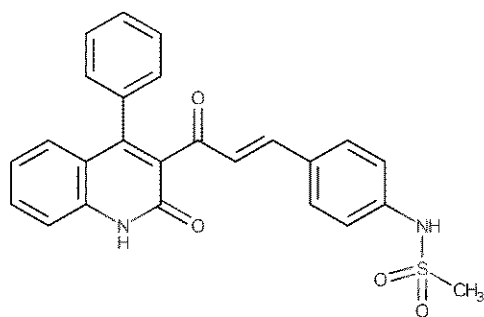
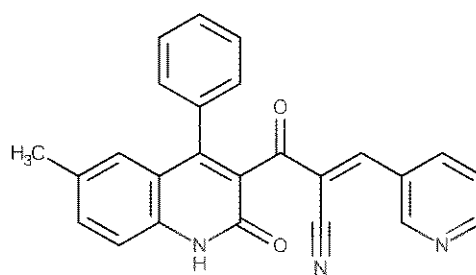
40

50

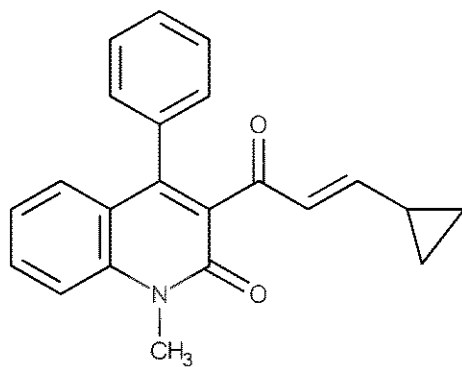
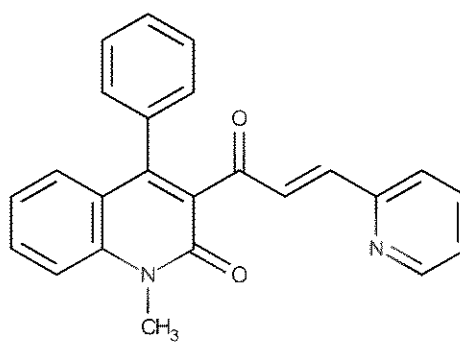
【表 1 - 19】

**I-114****I-115**

10

**I-116****I-117**

20

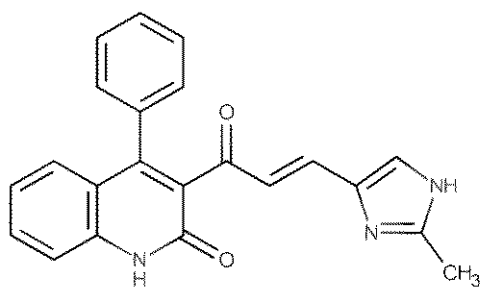
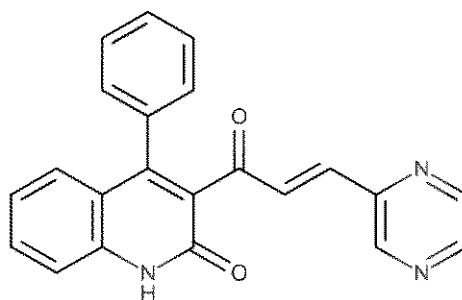
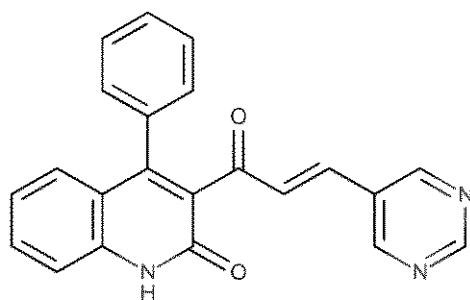
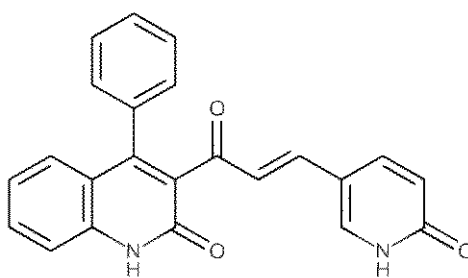
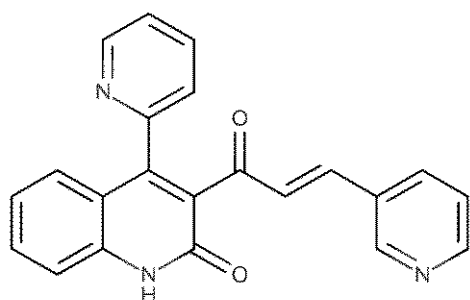
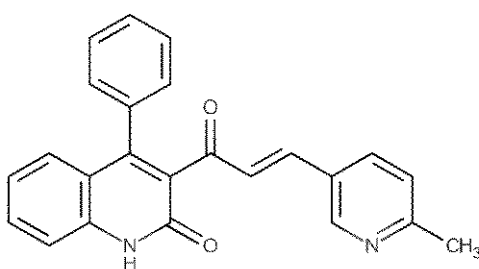
**I-118****I-119**

30

40

50

【表 1 - 20】

**I-120****I-121****I-122****I-123****I-124****I-125**

10

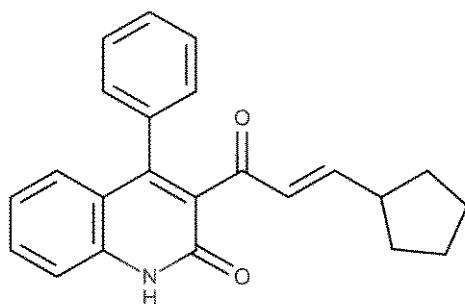
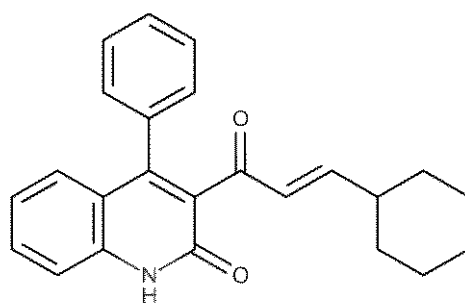
20

30

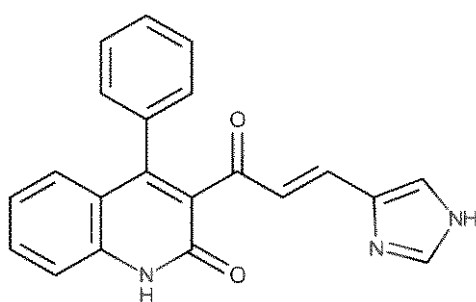
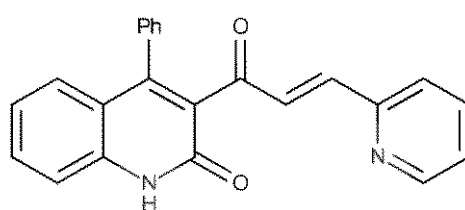
40

50

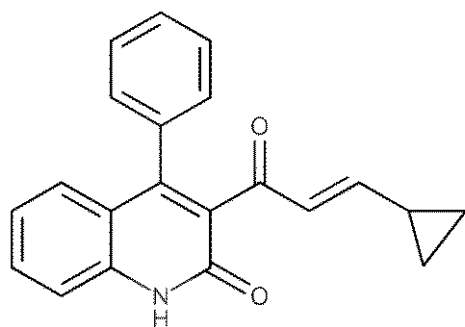
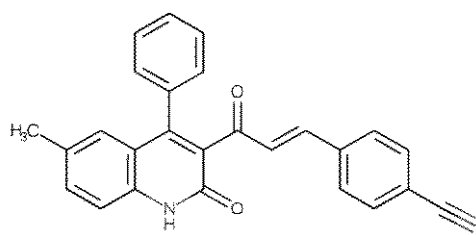
【表 1 - 2 1】

**I-126****I-127**

10

**I-128****I-129**

20

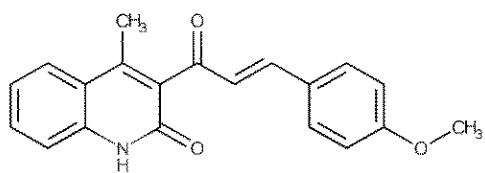
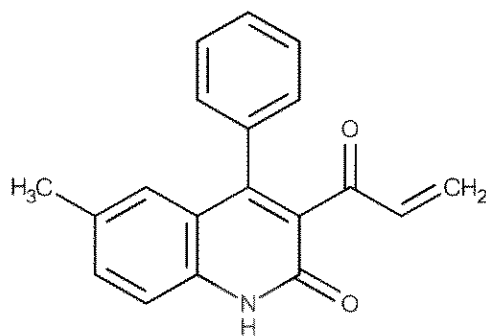
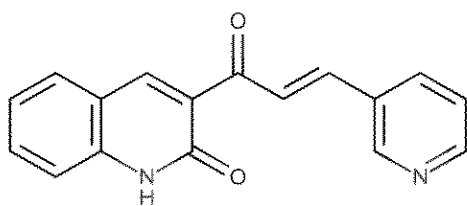
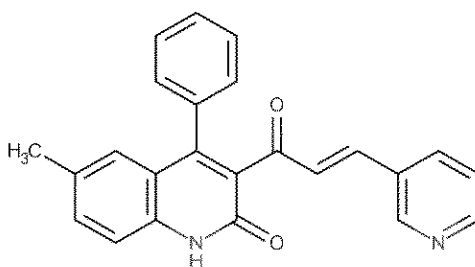
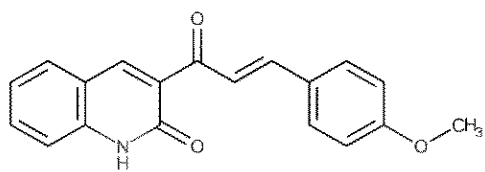
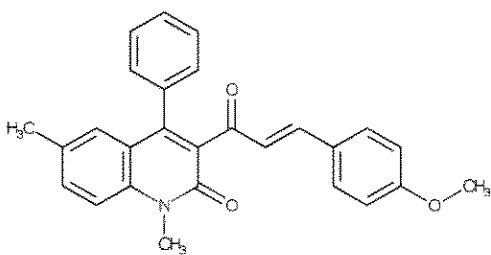
**I-130****I-131**

30

40

50

【表 1 - 2 2】

**I-132****I-133****I-134****I-135****I-136****I-137**

10

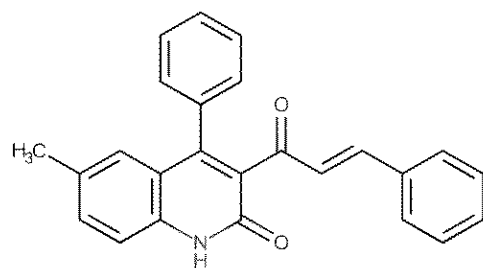
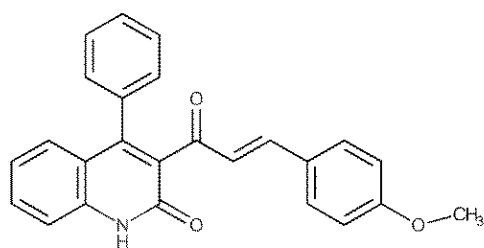
20

30

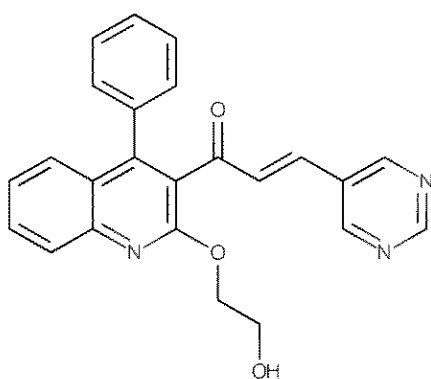
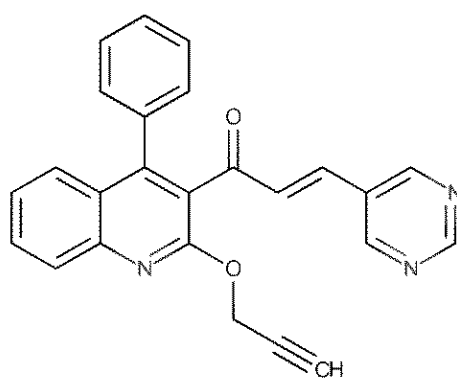
40

50

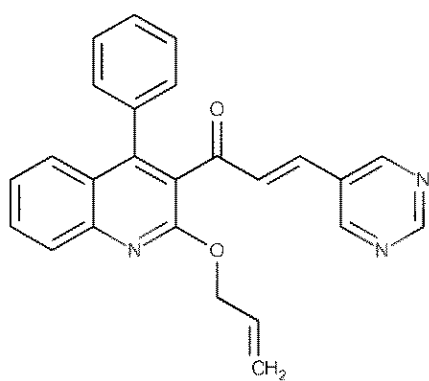
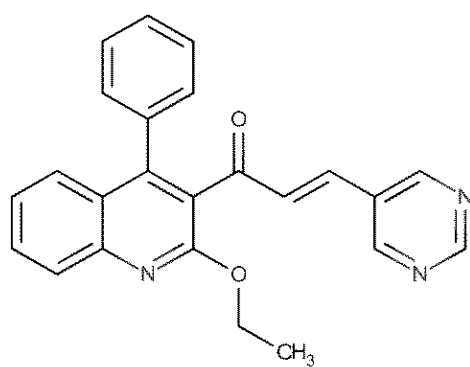
【表 1 - 2 3】

**I-138****I-139**

10

**I-140****I-141**

20

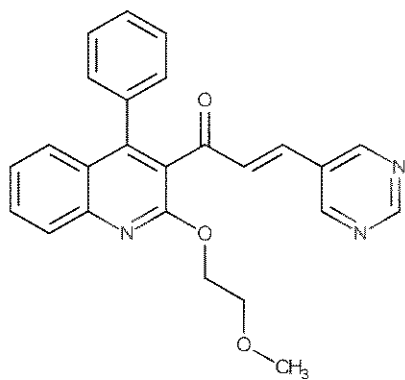
**I-142****I-143**

30

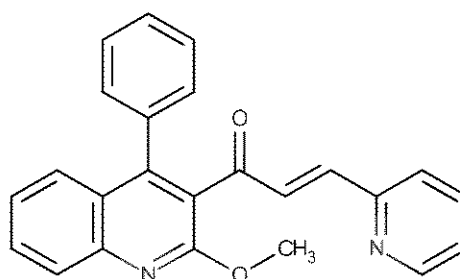
40

50

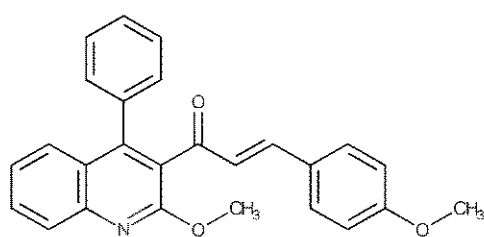
【表 1 - 2 4】



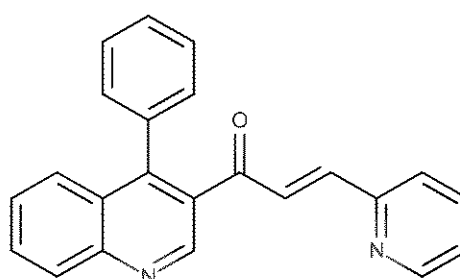
I-144



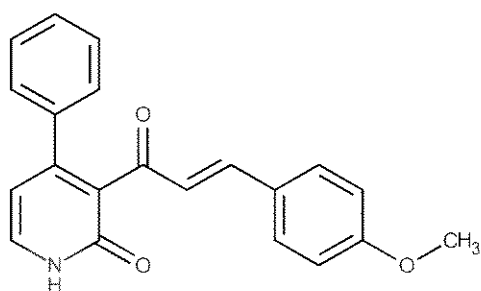
I-145



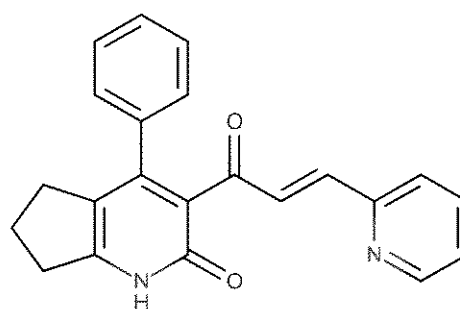
I-146



I-147

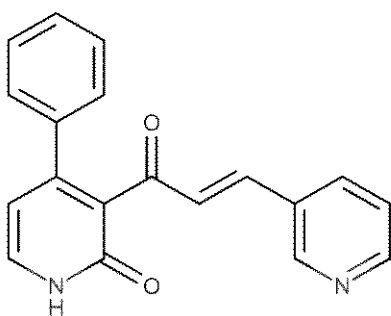


I-148

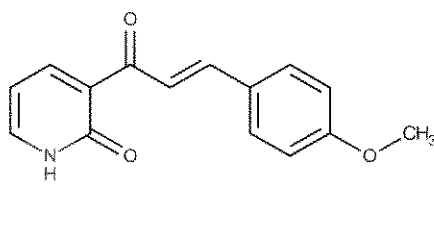


I-149

【表 1 - 2 5】



I-150



I-151

10

20

30

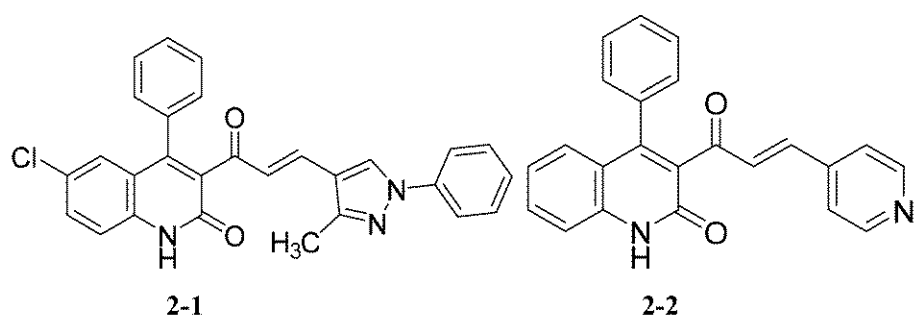
40

50

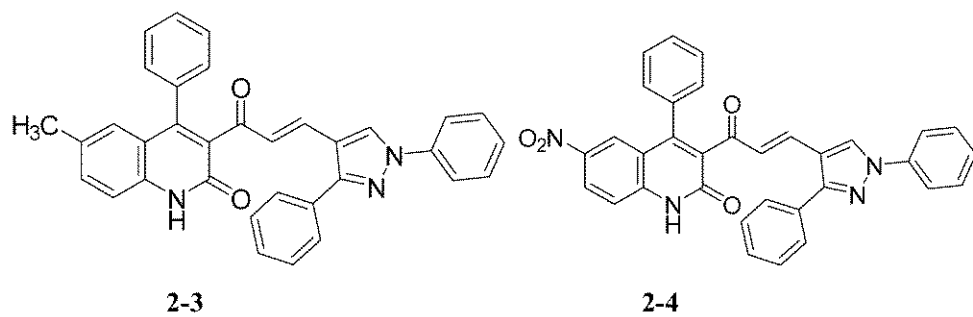
【 0 0 8 6 】

表 2 . 化合物

【 表 2 - 1 】



10



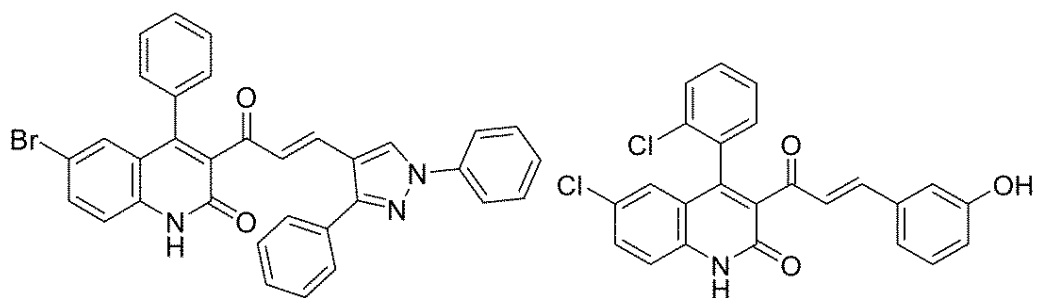
20

30

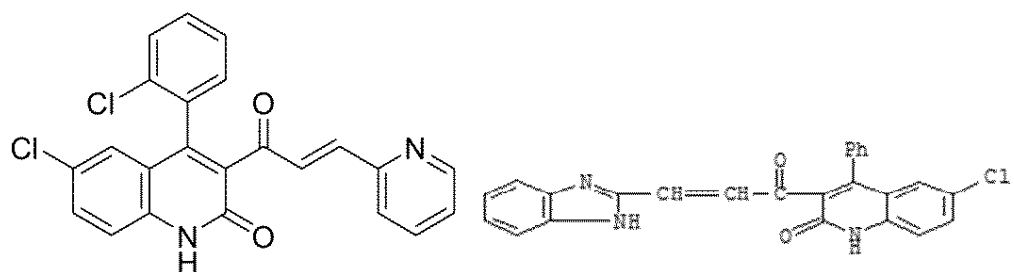
40

50

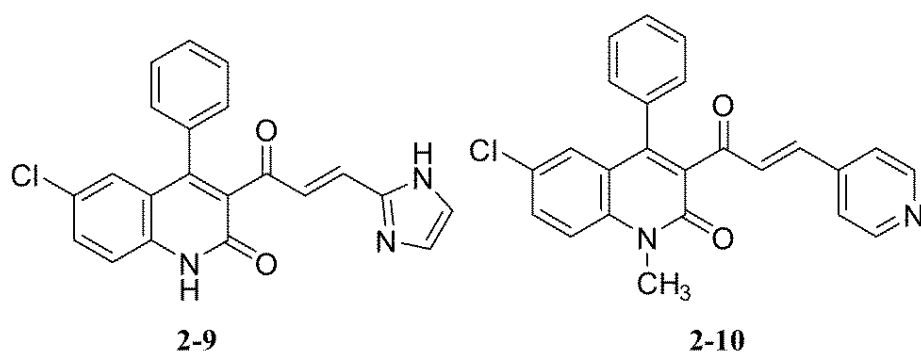
【表 2 - 2】



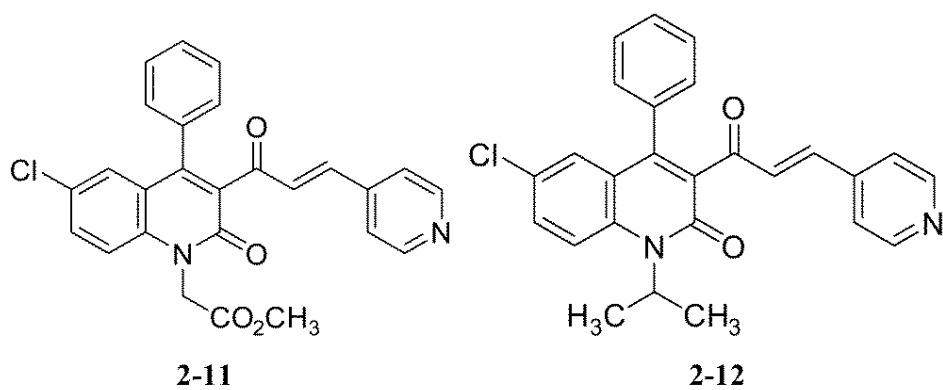
10



20



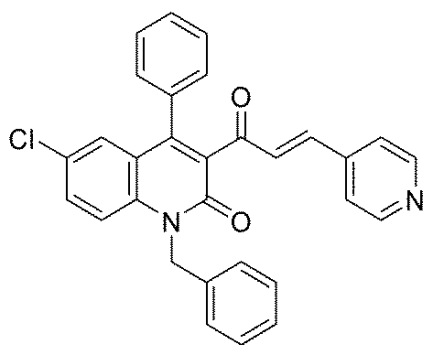
30



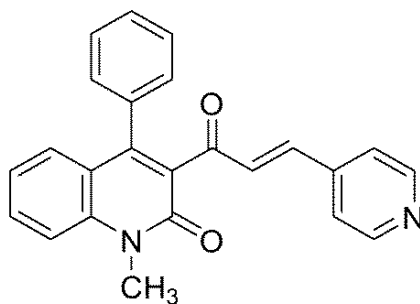
40

50

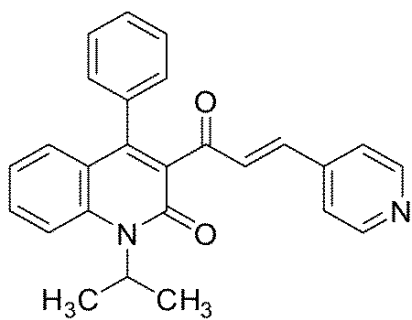
【表 2 - 3】



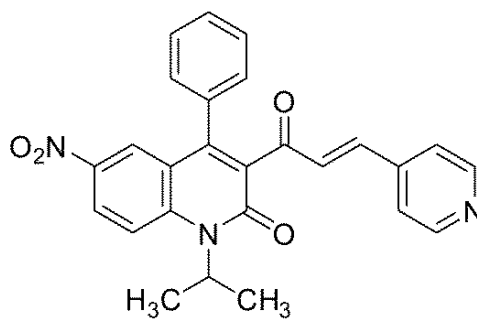
2-13



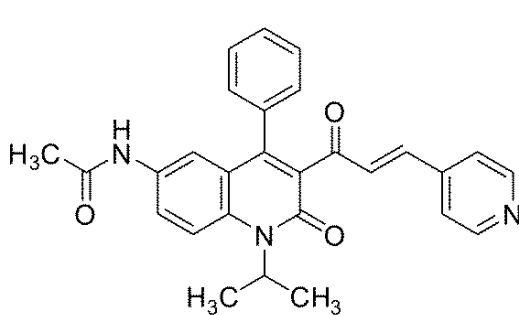
2-14



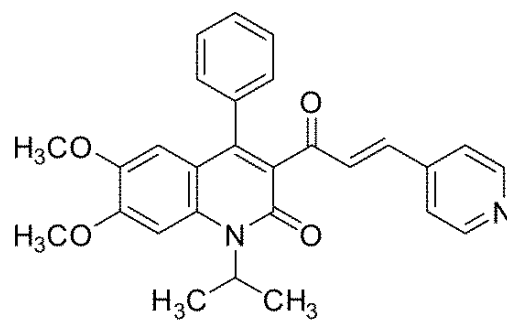
2-15



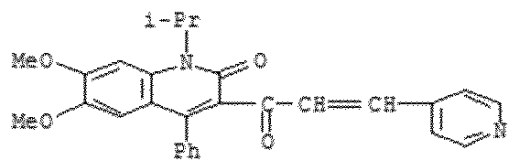
2-16



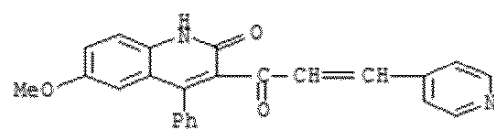
2-17



2-18



2-19



2-20

10

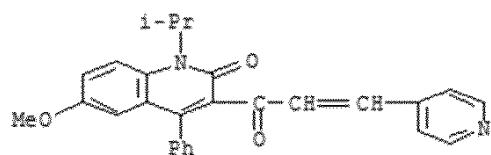
20

30

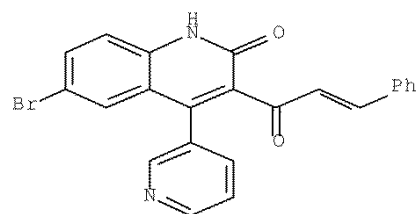
40

50

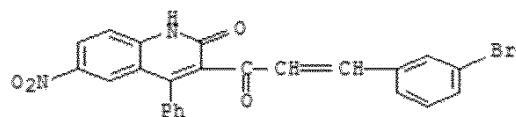
【表 2 - 4】



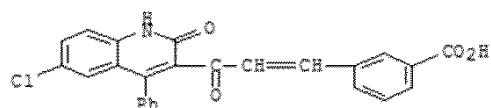
2-21



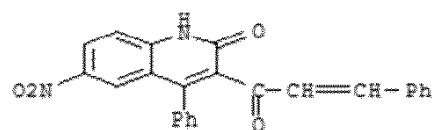
2-22



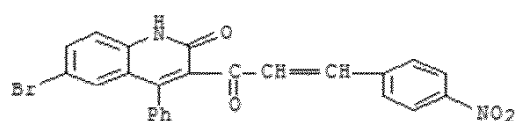
2-23



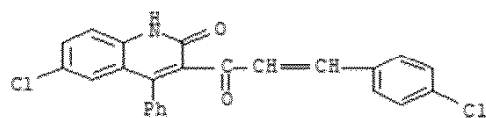
2-24



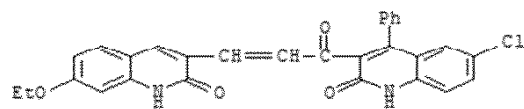
2-25



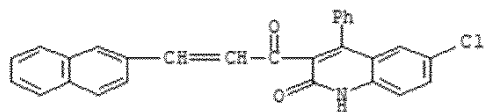
2-26



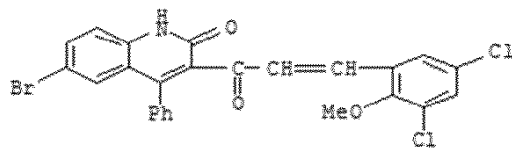
2-27



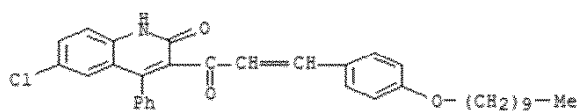
2-28



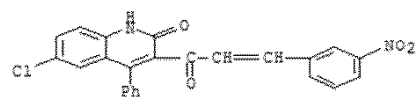
2-29



2-30



2-31



2-32

10

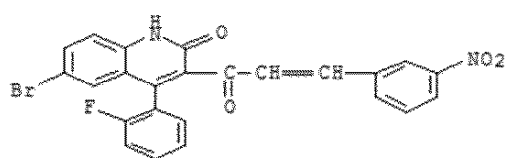
20

30

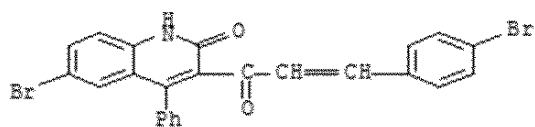
40

50

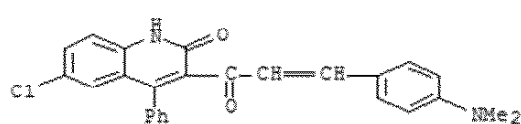
【表 2 - 5】



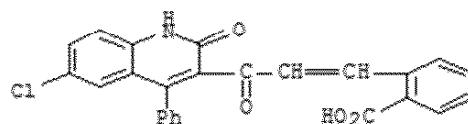
2-33



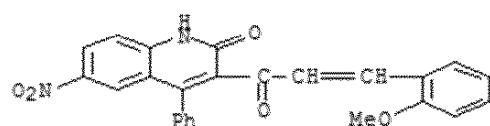
2-34



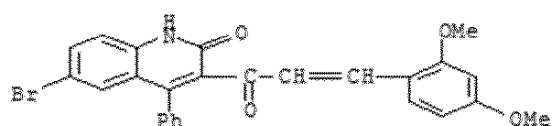
2-35



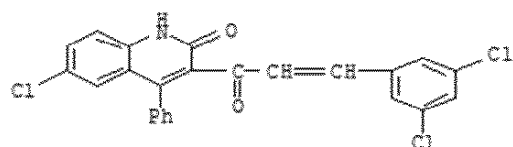
2-36



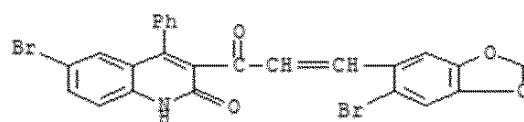
2-37



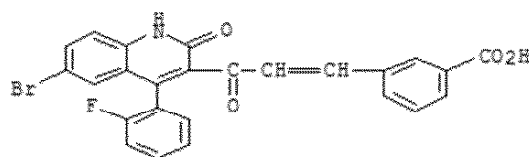
2-38



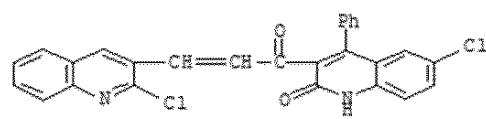
2-39



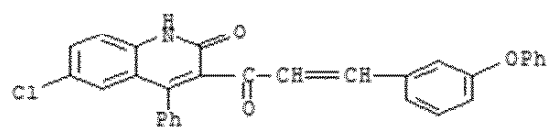
2-40



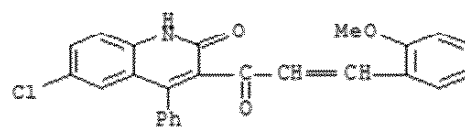
2-41



2-42



2-43



2-44

10

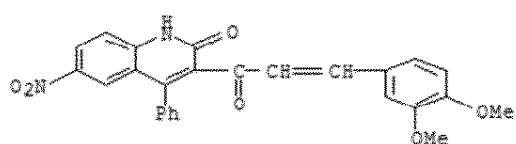
20

30

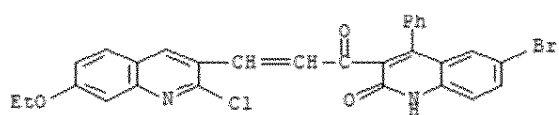
40

50

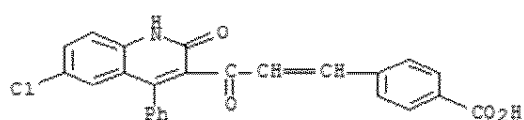
【表 2 - 6】



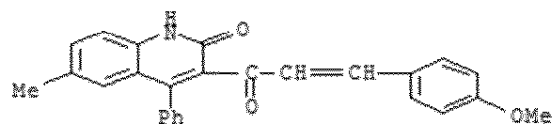
2-45



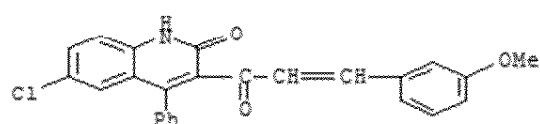
2-46



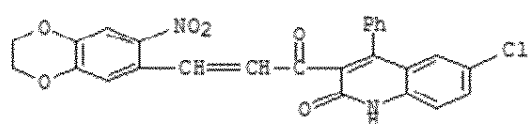
2-47



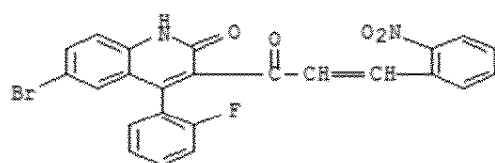
2-48



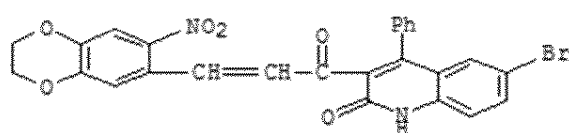
2-49



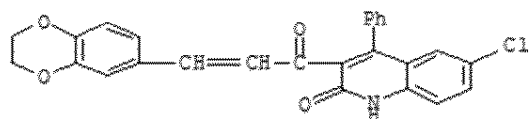
2-50



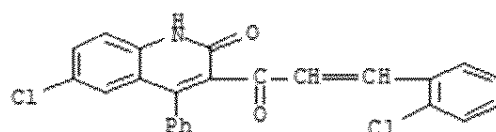
2-51



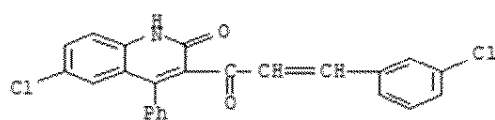
2-52



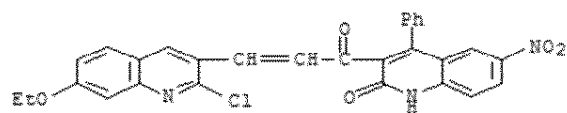
2-53



2-54



2-55



2-56

10

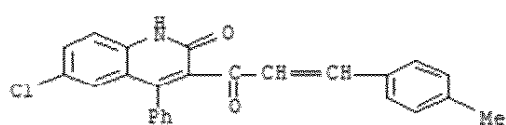
20

30

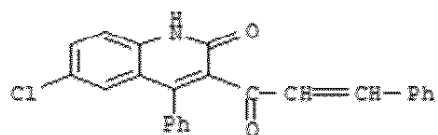
40

50

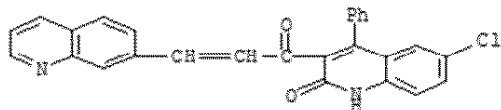
【表 2 - 7】



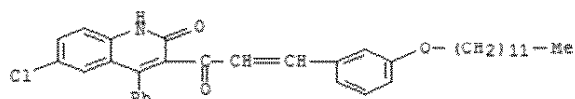
2-57



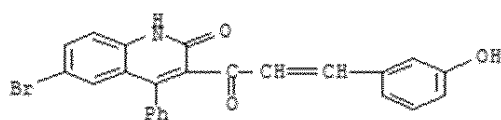
2-58



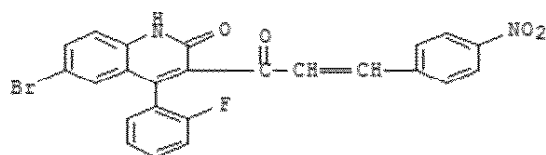
2-59



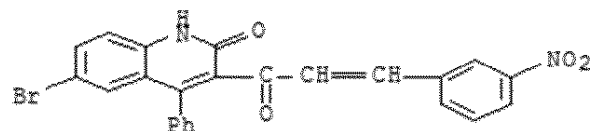
2-60



2-61



2-62



2-63

【 0 0 8 7 】

特定の実施態様において、本発明は、上記および本明細書に記載したいずれかの化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。ある実施態様において、本発明は、表 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 8 8 】

ある実施態様において、本発明は、本明細書において上記したいずれかの化合物を単離形態にて提供する。

【 0 0 8 9 】

特定の実施態様において、本発明は、システイン残基、C y s 3 1 7 (式中、C y s 3 1 7 が、P A D 4 の阻害が維持されるように、共有かつ付加逆的に阻害剤と結合している)を有する P A D 4 を含むコンジュゲートを提供する。

【 0 0 9 0 】

特定の実施態様において、本発明は、式 X :

C y s 3 1 7 - 修飾剤 - 阻害剤成分

X

(式中、C y s 3 1 7 は、P A D 4 のシステイン 3 1 7 であり；

修飾剤は、反応性基(Warhead Group)と P A D 4 の C y s 3 1 7 との共有結合をもたらす二価の基であり；

反応性基は、P A D 4 の C y s 3 1 7 と共有結合できる官能基であり；および

阻害剤成分は、P A D 4 の活性部位に結合する成分である)のコンジュゲートを提供する。

10

20

30

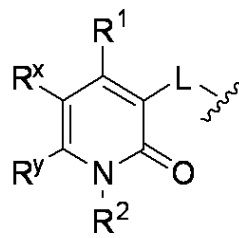
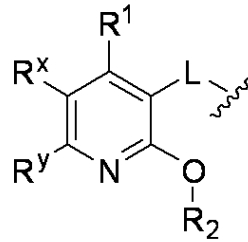
40

50

【 0 0 9 1 】

特定の実施態様において、式 X のコンジュゲートの阻害剤成分は、式 Y - a または Y - b :

【 化 3 6 】

**Y-a****Y-b**

10

(式中、波線は、修飾剤を介する式 X のコンジュゲートの C y s 3 1 7 との結合点を表して、L、R¹、R²、R^xおよびR^yの各々は、上記および本明細書において規定されている)

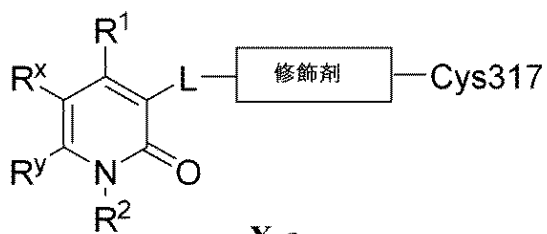
である。

【 0 0 9 2 】

ある実施態様において、本発明は、式 X - a :

20

【 化 3 7 】

**X-a**

(式中、修飾剤、C y s 3 1 7、L、R¹、R²、R^xおよびR^yの各々は、上記および本明細書において規定されている)

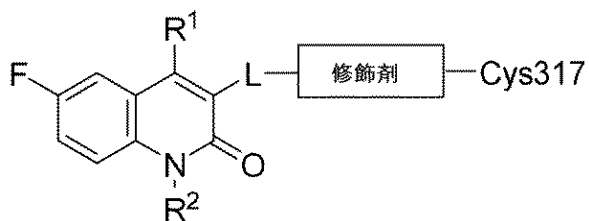
30

のコンジュゲートを提供する。

【 0 0 9 3 】

ある実施態様において、本発明は、式 X - b :

【 化 3 8 】

**X-b**

40

(式中、修飾剤、C y s 3 1 7、L、R¹およびR²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

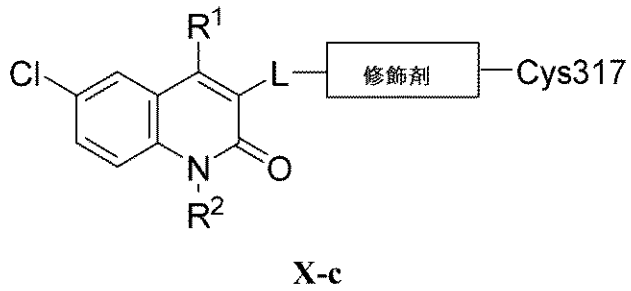
のコンジュゲートを提供する。

【 0 0 9 4 】

ある実施態様において、本発明は、式 X - c :

50

【化 3 9】



10

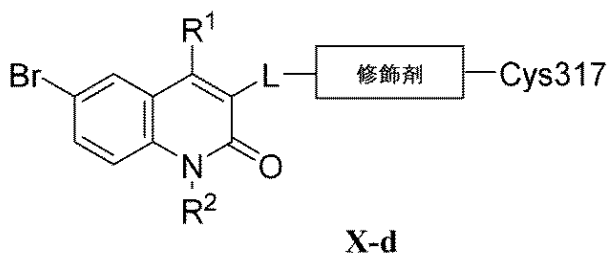
(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

のコンジュゲートを提供する。

【0095】

ある実施態様において、本発明は、式 X - d :

【化 4 0】



20

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

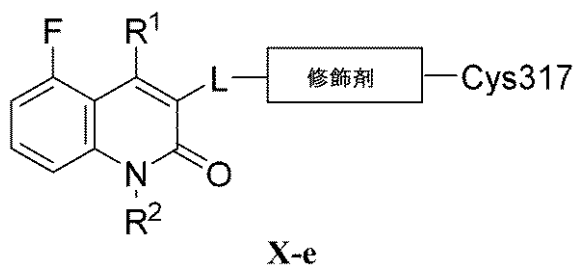
のコンジュゲートを提供する。

【0096】

ある実施態様において、本発明は、式 X - e :

30

【化 4 1】



40

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

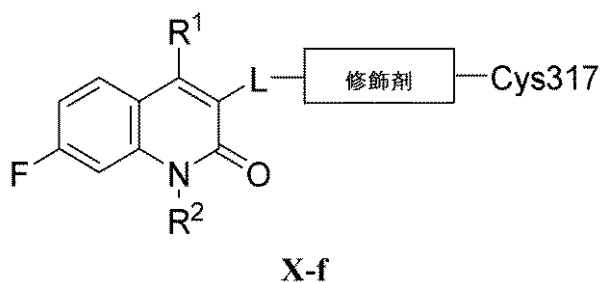
のコンジュゲートを提供する。

【0097】

ある実施態様において、本発明は、式 X - f :

50

【化 4 2】



10

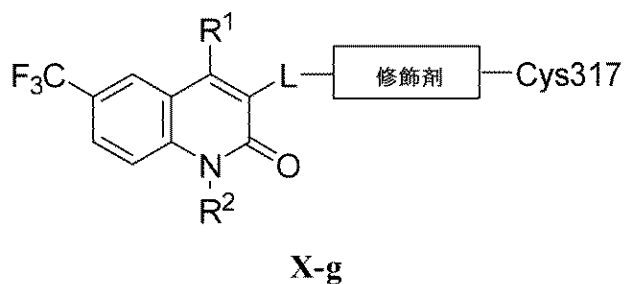
(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

のコンジュゲートを提供する。

【0098】

ある実施態様において、本発明は、式 X - g :

【化 4 3】



20

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

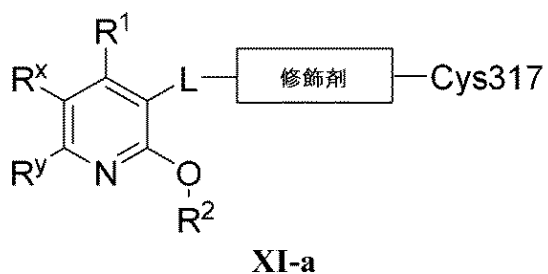
のコンジュゲートを提供する。

30

【0099】

ある実施態様において、本発明は、式 XI - a :

【化 4 4】



40

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²、RxおよびRyの各々は、上記および本明細書において規定されている)

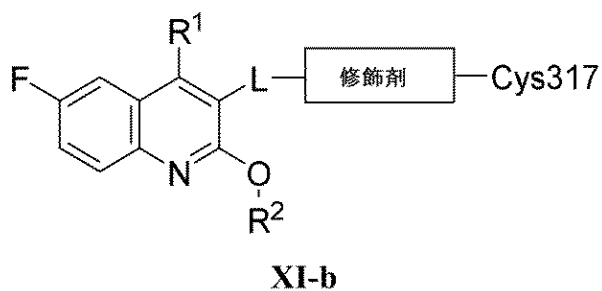
のコンジュゲートを提供する。

【0100】

ある実施態様において、本発明は、式 XI - b :

50

【化 4 5】



10

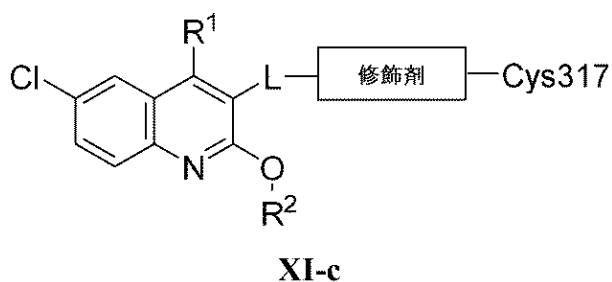
(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹およびR²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

のコンジュゲートを提供する。

【0101】

ある実施態様において、本発明は、式XI-c:

【化 4 6】



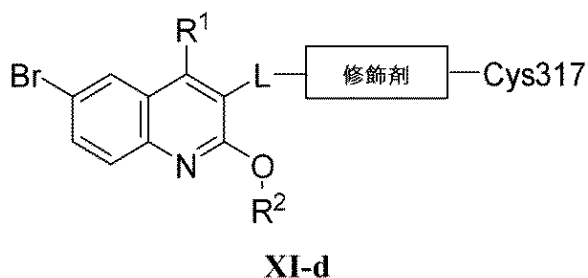
20

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)のコンジュゲートを提供する。

【0102】

ある実施態様において、本発明は、式XI-d:

【化 4 7】



40

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

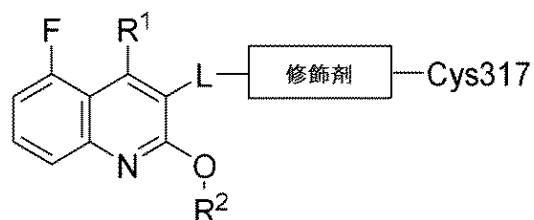
のコンジュゲートを提供する。

【0103】

ある実施態様において、本発明は、式XI-e:

50

【化 4 8】



XI-e

10

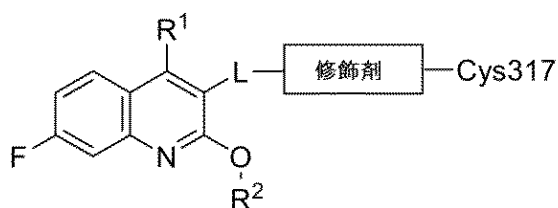
(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

のコンジュゲートを提供する。

【0104】

ある実施態様において、本発明は、式XI-f:

【化 4 9】



XI-f

20

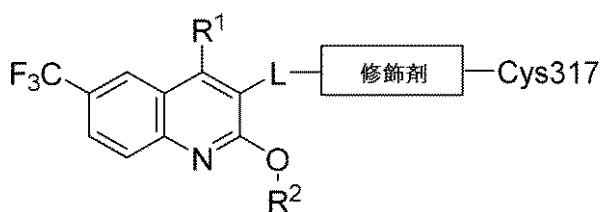
(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

のコンジュゲートを提供する。

【0105】

ある実施態様において、本発明は、式XI-g:

【化 5 0】



XI-g

40

(式中、修飾剤、Cys317、L、R¹、R²の各々は、上記および本明細書において規定されている)

のコンジュゲートを提供する。

【0106】

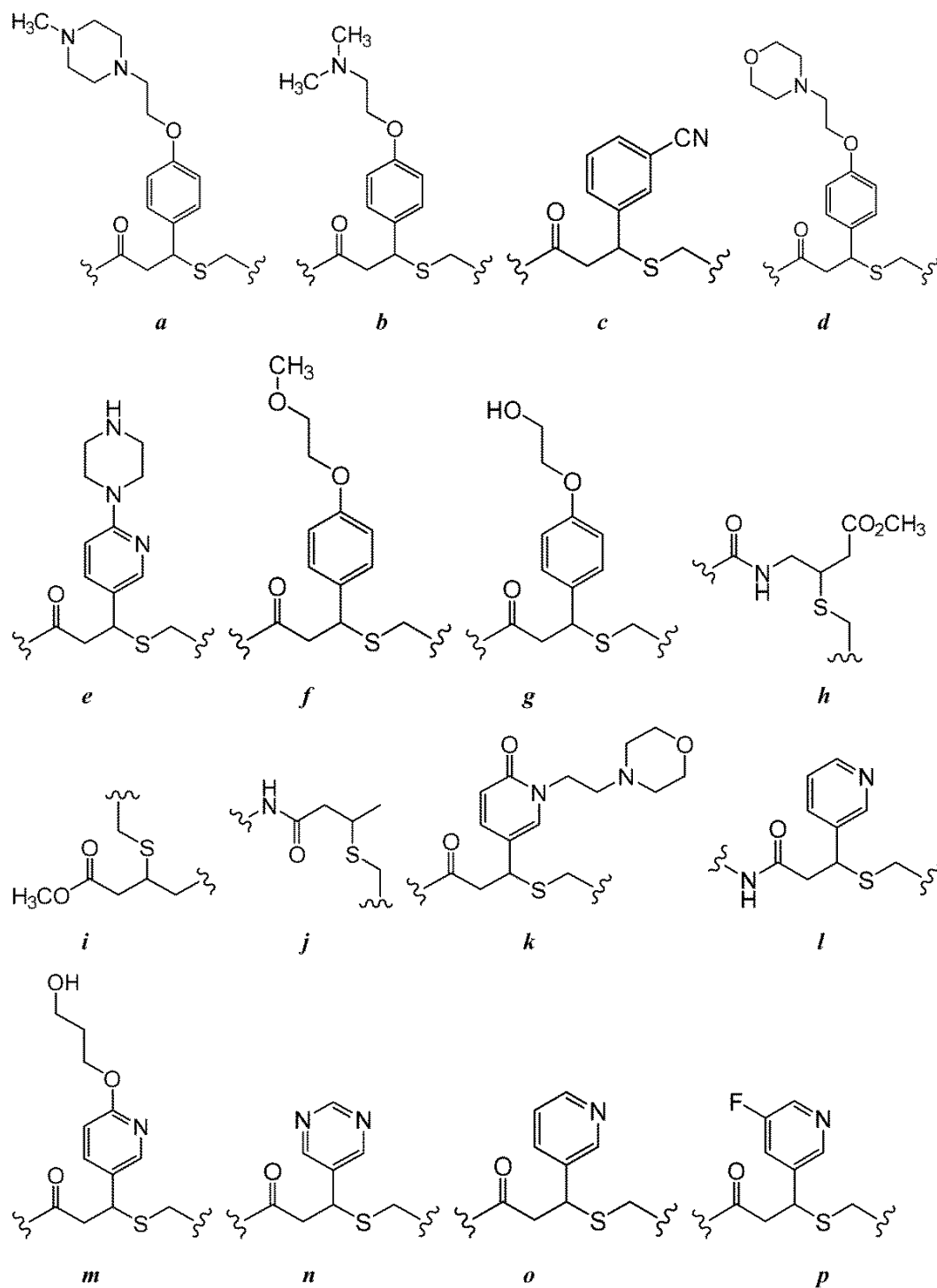
修飾剤の例には、反応性基とPAD4のCys317との共有結合をもたらすあらゆる二価の基を包含する。以下の修飾剤の例示は、Cys317のスルフヒドリルとコンジュゲートされることが理解される。

表3.

50

-L-Cys317 に結合した修飾剤の例示

【化 5 1】



10

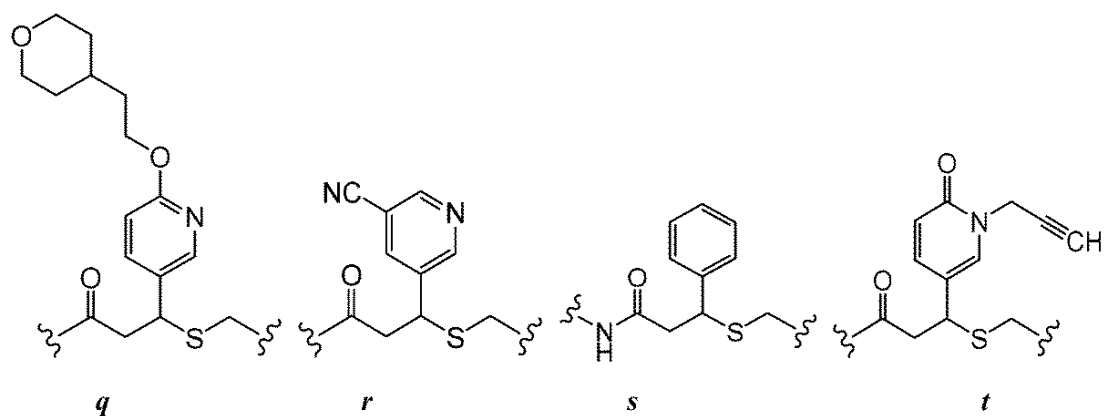
20

30

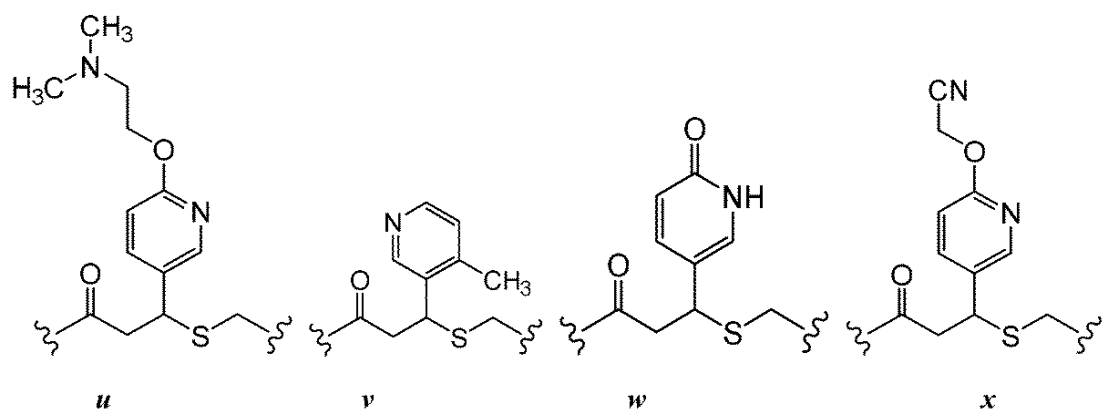
40

50

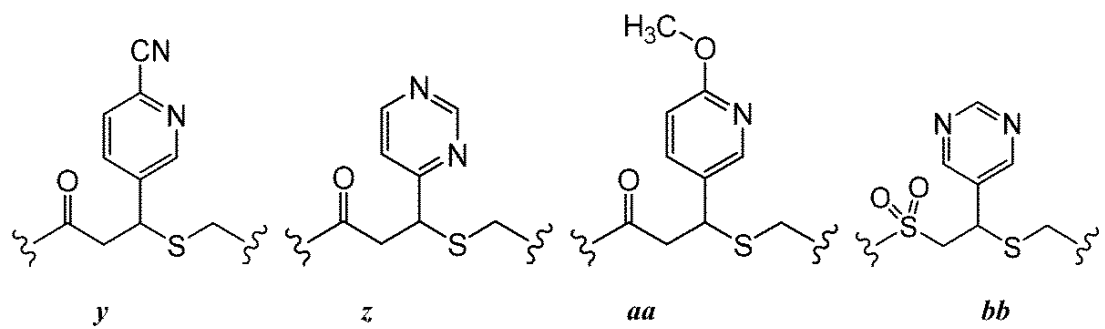
【化 5 2】



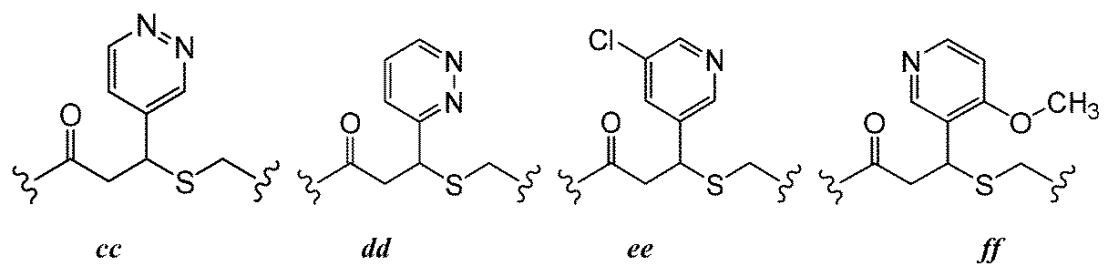
10



20



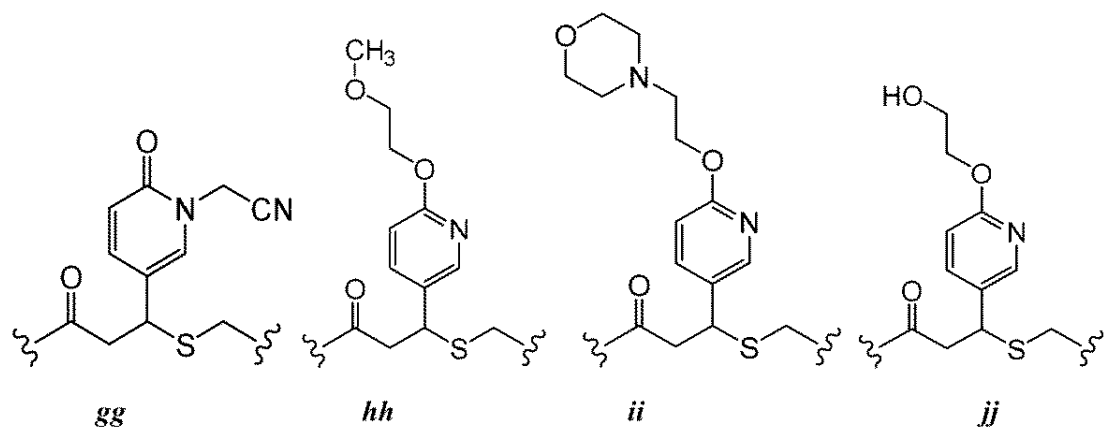
30



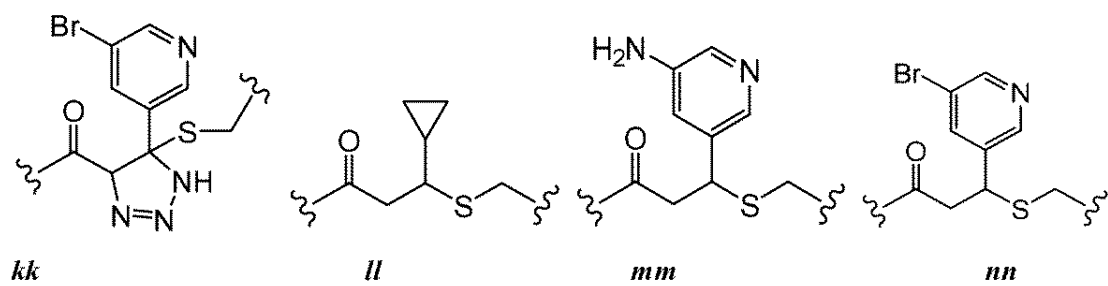
40

50

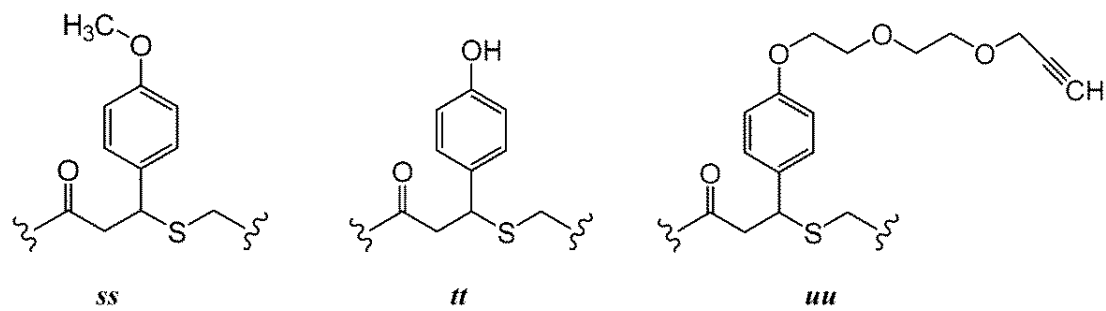
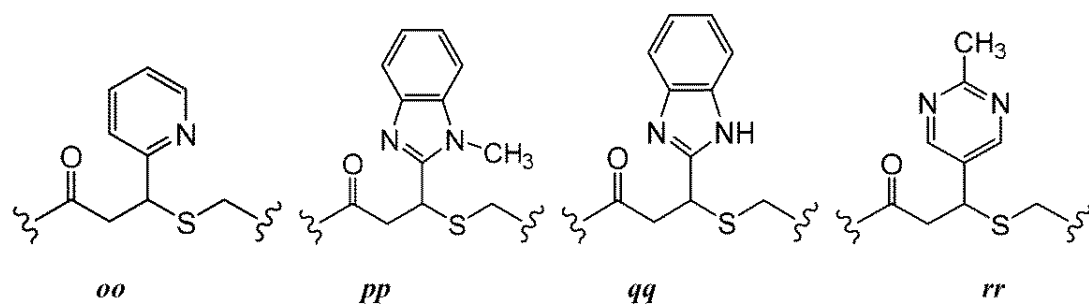
【化 5 3】



10



20

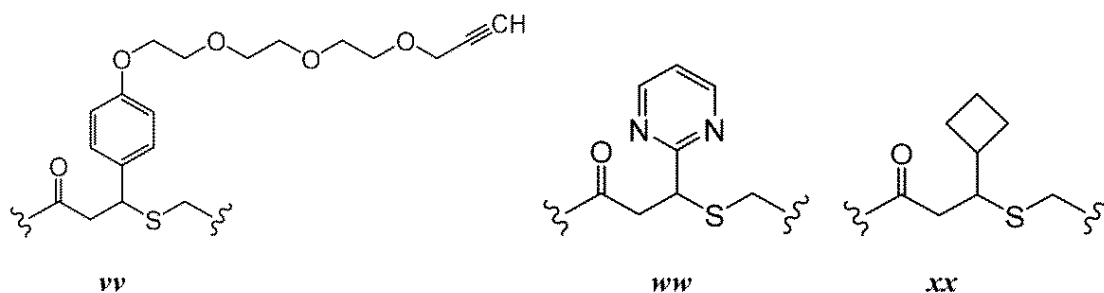


30

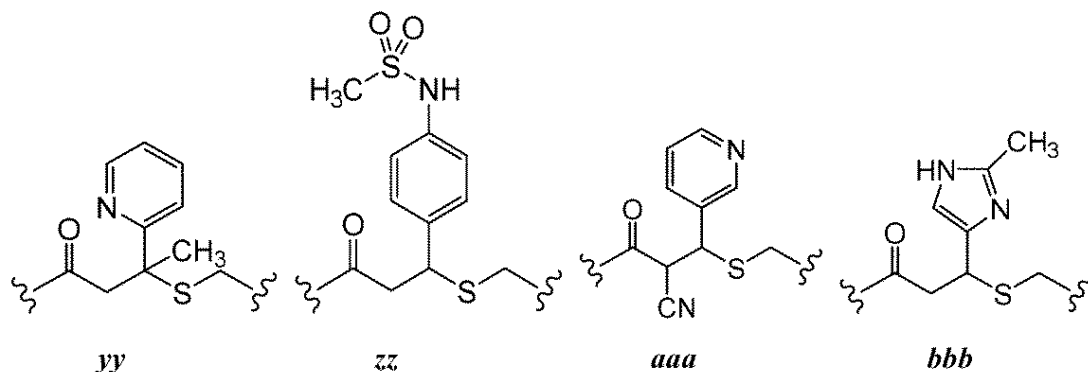
40

50

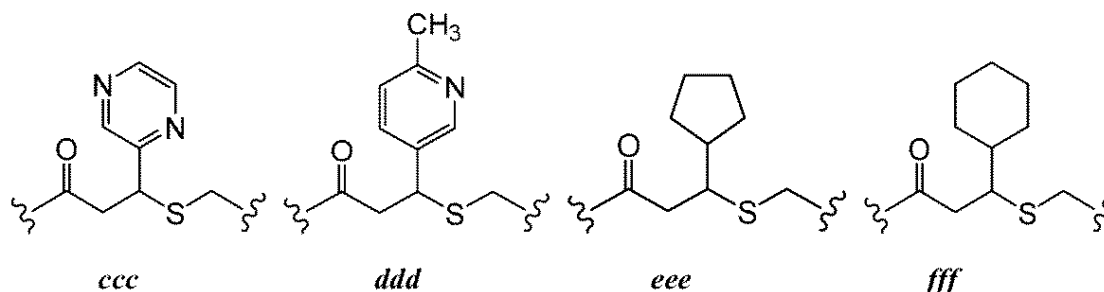
【化 5 4】



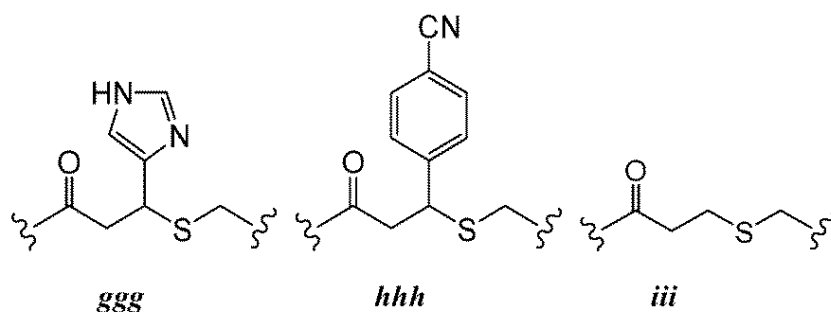
10



20



30



【 0 1 0 7 】

4. 使用、処方および投与ならびに医薬的に許容される組成物

40

別の実施態様によれば、本発明は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される誘導体、および医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物試料または患者において、PAD4を測定可能な程度に阻害するのに有効な量である。特定の実施態様において、本発明の組成物中の化合物の量は、該組成物を必要とする患者に投与するために処方される。ある実施態様において、本発明の組成物は、患者に経口投与するために処方される。

【 0 1 0 8 】

本明細書に用いられる、用語「対象」とは、用語「患者」と互換的に使用され、動物、好ましくは哺乳類を意味する。ある実施態様において、対象または患者はヒトである。別の実施態様において、対象(または患者)は、獣医学的对象(または患者)である。ある実施

50

態様において、獣医学的対象(または患者)は、イヌ、ネコまたは同等の対象である。

【0109】

用語「医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクル」とは、共に処方される化合物の薬理活性を失わせない非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルを示す。本発明の組成物中に使用してもよい医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

10

【0110】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入噴霧、局所、経直腸、経鼻、口腔、経膈または埋め込み式リザーバーにより投与してもよい。本明細書に用いられる、用語「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内または頭蓋内注射または注入技術が含まれる。好ましくは、該組成物は、経口、腹腔内または静脈内投与される。無菌注射用形態の本発明の組成物は、水性または油性懸濁剤であってもよい。これらの懸濁剤は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当該分野における公知技術にしたがって処方されうる。無菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用液剤または懸濁剤、例えば1,3-ブタンジオール溶液としてもよい。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用されている。

20

【0111】

この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含むいずれの無菌の不揮発性油も使用できる。脂肪酸、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製に有用であり、医薬的に許容される天然油、例えばオリーブ油またはヒマシ油、特にそのポリオキシエチル化されたものも同様に有用である。これらの油状液剤または懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロースまたは乳剤および懸濁剤を含む医薬的に許容される剤形を製造する際に通常用いられる同様の分散剤を含んでいてもよい。他の通常用いられる界面活性剤、例えばTweens、Spansおよび医薬的に許容される固体、液体または他の剤形を製造する際に通常用いられる他の乳化剤またはバイオアベイラビリティエンハンサーもまた、製剤の目的で用いてもよい。

30

【0112】

本発明の医薬的に許容される組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む経口的に許容される任意の剤形で経口投与してもよい。経口用錠剤の場合、通常用いられる担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムも通常加えられる。カプセル形態での経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁剤が経口使用に必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。所望により、特定の甘味剤、香味剤または着色剤も加えてもよい。

40

【0113】

あるいは、本発明の医薬的に許容される組成物は、直腸投与用坐剤の形態で投与してもよい。これらは、その薬剤と、室温では固体であるが直腸温度で液体となり、そのため直腸内では溶解して薬剤を放出するような適当な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製することができる。そのような材料には、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0114】

50

本発明の医薬的に許容される組成物は、特に、治療の標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患などの局所使用により容易に到達できる領域または器官を含む場合に、局所投与されてもよい。適当な局所製剤は、これらの各領域または器官に対して容易に調製される。

【0115】

下部腸管の局所適用は、直腸坐薬製剤(上記参照)または適当な浣腸製剤で実施することができる。局所用経皮パッチ剤を使用してもよい。

【0116】

局所適用について、提供される医薬的に許容される組成物は、1以上の担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含む適当な軟膏剤に処方することができる。本発明の化合物の局与投与用担体には、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が含まれる。あるいは、提供される医薬的に許容される組成物は、1以上の医薬的に許容される担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含む適当なローション剤またはクリーム剤に処方されてもよい。適当な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

【0117】

眼用用途のために、提供される医薬的に許容される組成物は、保存剤、例えば塩化ベンジルアルコニウムを含んで、または含まずに、等張性のpH調節済滅菌生理食塩水中の微粉末懸濁剤として、または、好ましくは等張性のpH調節済滅菌生理食塩水中の液剤として処方されてもよい。あるいは、眼科使用について、医薬的に許容される組成物は、軟膏剤、例えばワセリン中で処方してもよい。

【0118】

本発明の医薬的に許容される組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入により投与されてもよい。かかる組成物は、医薬製剤分野で周知の技法にしたがって調製され、生理食塩水中でベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを強化する吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または他の慣習的な可溶化剤または分散剤を用いて、液剤として調製され得る。

【0119】

最も好ましくは、本発明の医薬的に許容される組成物は、経口投与用に処方される。かかる製剤は、食事の有無に関わらず投与され得る。ある実施態様において、本発明の医薬的に許容される組成物は、食事を取らずに投与してもよい。他の実施態様において、本発明の医薬的に許容される組成物は、食事と一緒に投与される。

【0120】

本発明の医薬的に許容し得る組成物は、治療を受ける感染症の重篤度に応じて、経口、経直腸、非経口、嚢内、経膈、腹腔内、局所(粉末、軟膏剤または点滴剤として)、口腔、経口または経鼻スプレーなどにより、ヒトおよび他の動物に投与することができる。ある実施態様において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に対象体重当たり約0.01mg/kg~約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg~約25mg/kgの投薬レベルで、1日1回または複数回、経口または非経口投与されてもよい。

【0121】

経口投与用の液体剤形には、医薬的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当該分野にて通常用いられる不活性希釈剤、例えば水もしくはその他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、ラッカセイ油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物を含有していてもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば

湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤も含んでいてもよい。

【0122】

注射用製剤、例えば水性または油性の無菌注射用懸濁剤は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知技術にしたがって処方されうる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤、懸濁剤または乳剤、例えば1,3-ブタンジオール溶液であってもよい。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁化媒体として慣習的に使用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含めたいずれの無菌の不揮発性油も使用できる。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸は、注射剤の調製に使用される。

10

【0123】

注射用製剤は、例えば、細菌捕集フィルターで濾過することによるか、あるいは、使用前に滅菌水または滅菌注射用媒体中に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を導入することによって滅菌することができる。

【0124】

本発明の化合物の効果を持続させるために、皮下または筋肉内注射による化合物の吸収を遅らせることを望まれることが多い。これは、水への溶解性が低い結晶性または無定型の物質の液体懸濁液を使用することによって達成されうる。化合物の吸収率は、その溶解率に依存し、溶解率は結晶の大きさおよび結晶形態に依存しうる。あるいは、非経口投与される化合物形態の吸収速度を遅延させることは、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリド中に、化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって製造される。化合物とポリマーの比、および使用する特定のポリマーの特性に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤は、生体組織に適合し得るリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を取り込むことによって調製される。

20

【0125】

直腸または腔投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物と、適当な非刺激性賦形剤または担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスとを混合することによって調製可能な坐剤であり、それは室温では固体であるが体温で液体となるため、直腸または腔腔内で溶けて活性化合物を放出する。

30

【0126】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸薬、散剤および顆粒剤が含まれる。該固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1種の不活性な医薬的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムおよび/またはa)充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b)結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、c)保湿剤、例えばグリセロール、d)崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、e)溶解遅延剤、例えばパラフィン、f)吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g)湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h)吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi)滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、剤形は緩衝剤も含みうる。

40

【0127】

同種の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用されうる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーテ

50

ィングおよび医薬製剤分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは、乳白剤を所望により含有していてもよく、また活性成分(複数でも可)のみを放出するか、または腸管の特定の部位において、所望により遅延様式において活性成分を優先的に放出する組成物として存在することができる。使用可能な埋め込み型組成物の例として、高分子物質およびワックスが挙げられる。同種の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用してもよい。

【 0 1 2 8 】

活性化合物は、上記の 1 以上の賦形剤と共にマイクロカプセル化形態をとることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒剤の固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤分野において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。該固形剤形において、活性化合物は、少なくとも 1 種の不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。該剤形は、通常実施されるように、不活性希釈剤以外の追加物質、例えばステアリン酸マグネシウムおよび結晶セルロースのような錠剤化用滑沢剤および他の錠剤化用補助剤を含んでいてもよい。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、剤形は、緩衝剤も含みうる。それらは、乳白剤を所望により含有していてもよく、また、活性成分(複数でも可)のみを放出するか、または優先的に腸管の特定の部分において、所望により遅延様式において活性成分を放出する組成物として存在することができる。使用可能な埋め込み型組成物の例として、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【 0 1 2 9 】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性成分は、無菌条件下で、医薬的に許容される担体および必要に応じて保存剤または緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤もまた、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに、本発明は、身体に化合物を制御送達するというさらなる利点を有する経皮パッチ剤の使用を企図する。該剤形は、適当な媒体中に化合物を溶解または分散させて調製することができる。吸収促進剤は、皮膚を通過する化合物の流入量を増大させるためにも使用され得る。その速度は、速度制御膜を設けるか、またはポリマーマトリックスまたはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

【 0 1 3 0 】

単一剤形にて組成物を製造するために担体材料と組み合わせ得る本発明の化合物の量は、治療を受ける宿主および特定の投与方法によって変化するであろう。好ましくは、提供される組成物は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日の投薬量が、この組成物を服薬する患者に投与され得るように処方されるべきである。

【 0 1 3 1 】

本発明の化合物は、単独で、もしくは一つまたはそれ以上の他の治療化合物と組み合わせ投与することができ、可能な組み合わせ療法は、固定された組み合わせの形態をとるか、互いに独立して、時間を少しずらすかまたは所定の時間で、任意に本発明の化合物と一つまたはそれ以上の他の治療化合物を投与する形態をとるか、または固定された組み合わせと一つまたはそれ以上の治療化合物とを組み合わせた投与形態をとる。更に、あるいは加うるに、本発明の化合物は、特に、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的処置、またはこれらを組み合わせ、特に腫瘍治療のために投与することができる。長期療法は、上記に述べられているように、他の治療手段という観点からみて補助療法と同様に可能である。他の可能性のある治療とは、腫瘍の退縮後の患者の状態、または例えば、危険な状態の患者における予防的化学療法後の患者の状態を維持するための治療である。

【 0 1 3 2 】

これらの追加の薬剤は、複数の投薬レジメンの一部として、本発明の化合物を含有する

10

20

30

40

50

組成物とは別々に投与されてもよい。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中に本発明の化合物と共に混合される単一剤形の一部であってもよい。複数の投薬レジメンの一部として投与される場合、2種の活性薬剤を、同時に、逐次的に、または互いに一定時間内に、通常互いに5時間以内に提供してもよい。

【0133】

本明細書に用いられる、用語「組み合わせ」、「組み合わせた」および関連する用語とは、本発明に記載の治療剤の同時投与または逐次的投与を示す。例えば、本発明の化合物は、別々の単位剤形で同時にもしくは逐次的に、または単一の単位剤形で一緒に、別の治療剤と投与されうる。従って、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤および医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含むある単一の単位剤形を提供する。

10

【0134】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせ得る本発明の化合物および追加の治療薬(上記の追加の治療剤を含むその組成物中の)双方の量は、治療を受ける宿主および特定の投与方法によって変化するであろう。好ましくは、本発明の組成物は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日の投薬量の本発明の化合物を投与できるように処方すべきである。

【0135】

追加の治療剤を含む組成物では、その追加の治療剤と本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、該組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを使用する単剤療法で必要とされる量よりも少ない。

【0136】

20

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療薬を唯一の活性薬剤として含む組成物で通常投与される量以下となる。好ましくは、本発明に記載の組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療用活性薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲に及ぶ。

【0137】

任意の特定の患者についての、特定の投与量および治療レジメンが、様々な因子、例えば使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身健康状態、性別および食事、投与時間、排出速度、薬剤の組合せならびに担当医の判断および治療される特定疾患の重症度に依存することは理解されよう。組成物中の本発明の化合物の量は、その組成物中の特定の化合物にも依存する。

30

【0138】

化合物の使用および医薬的に許容される組成物

本明細書に記述した化合物および組成物は、一般的に、PAD4の阻害のために有用である。

【0139】

PAD4の阻害として本発明において用いられる化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞ラインにてアッセイされ得る。インビトロでのアッセイには、PAD4の阻害を測定するアッセイが挙げられる。PAD4の阻害剤として本発明において用いられる化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載したとおりである。ある実施態様において、本願化合物は、PAD2に比べて選択的にPAD4を阻害する。

40

【0140】

本明細書において使用されるとおり、用語「治療」、「治療する」および「治療すること」とは、本明細書に記載の疾患もしくは障害または1以上のその症候を回復させるか、軽減するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を阻害することをいう。ある実施態様において、治療は、1以上の症状を発症した後に投与してもよい。他の実施態様において、治療は、症状がない場合に投与されてもよい。例えば、治療は、(例えば、症状の病歴および/または遺伝的もしくは他の感受性因子を考慮して)症状の発症前に感染し易い患者に投与されてもよい。治療は、症状がなくなった後も、例えば、それらの再発を阻止または遅延させるために継続されてもよい。

【0141】

50

本願化合物は、PAD4の阻害剤であり、それ故、PAD4の活性と関連のある1以上の疾患を治療するために有用である。従って、ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る組成物を、それが必要な患者に投与する工程を特徴とする、PAD4介在性疾患を治療する方法が提供する。

【0142】

ある実施態様において、PAD4介在性疾患は、不適切なPAD4活性により媒介される疾患、症状または障害である。ある実施態様において、PAD4介在性疾患は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスおよび乾癬からなる群から選択される。さらなる実施形態において、不適切なPAD4活性により媒介される疾患は、関節リウマチである。さらなる実施形態において、不適切なPAD4活性により媒介される疾患は、全身性エリテマトーデスである。さらなる実施形態において、不適切なPAD4活性により媒介される疾患は、血管炎である。さらなる実施形態において、不適切なPAD4活性により媒介される疾患は、皮膚エリテマトーデスである。さらなる実施形態において、不適切なPAD4活性により媒介される疾患は、乾癬である。

10

【0143】

一実施形態において、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスまたは乾癬の治療方法を提供するものであって、この方法は、その必要のあるヒト対象に、治療上有効量の本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする。

20

【0144】

一実施形態において、関節リウマチの治療方法を提供するものであって、この方法は、その必要のあるヒト対象に、治療上有効量の本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする。一実施形態において、全身性エリテマトーデスの治療方法を提供するものであって、この方法は、その必要のあるヒト対象に、治療上有効量の本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする。一実施形態において、血管炎の治療方法を提供するものであって、この方法は、その必要のあるヒト対象に、治療上有効量の本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする。一実施形態において、皮膚エリテマトーデスの治療方法を提供するものであって、この方法は、その必要のあるヒト対象に、治療上有効量の本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする。一実施形態において、乾癬の治療方法を提供するものであって、この方法は、その必要のあるヒト対象に、治療上有効量の本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする。

30

【0145】

ある実施態様において、PAD4介在性疾患は、酸誘発性肺傷害、ざ瘡(PAPA)、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、アジソン病、副腎過形成、副腎皮質機能不全、老化、エイズ、アルコール性肝炎、アルコール性肝疾患、アレルギー性喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性結膜炎、脱毛症、アルツハイマー病、アミロイドーシス、筋萎縮性側索硬化症および体重減少、狭心症、血管性浮腫、無汗性外胚葉形成不全症(AHED-ID)、強直性脊椎炎、前眼部炎症(anterior segment, inflammation)、抗リン脂質症候群、アフタ性口内炎、虫垂炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫性疾患、自己免疫性肝炎、蜂刺傷誘発炎症、ベーチェット病、ベーチェット症候群、ベル麻痺、ペリリウム中毒症、プラウ症候群、骨痛、細気管支炎、火傷、滑液包炎、癌、心臓肥大、手根管症候群、異化障害、白内障、脳動脈瘤、化学的刺激物誘発性炎症、脈絡網膜炎、慢性心不全、未熟児の慢性肺疾患、慢性リンパ性白血病、慢性閉塞性肺疾患、大腸炎、複合性局所疼痛症候群、膠原病、角膜潰瘍、クローン病、クリオピリン関連周期熱症候群、クリプトコッカス症、嚢胞性線維症、インターロイキン-1-受容体アンタゴニスト(DIRA)欠損症、皮膚炎、皮膚炎内毒素血症、皮膚筋炎、小児脳幹部グリオーマ、子宮内膜症、内毒素血症、上顎炎、赤芽球減少症、家族性アミロイド多発性神経障害、家族性寒冷蕁麻疹、家族性地中海熱、胎児発育遅延、緑内

40

50

障、糸球体疾患、糸球体腎炎、痛風、痛風性関節炎、移植片対宿主病、消化器疾患、頭部外傷、頭痛、難聴、心臓病、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、肝炎、遺伝性周期性発熱症候群、帯状疱疹と単純ヘルペス、HIV-1、ホジキン病、ハンチントン病、新生児呼吸窮迫症候群(hyaline membrane disease)、高アンモニア血症、高カルシウム血症、高コレステロール血症、反復性発熱を伴う高免疫グロブリン血症D症候群(HIDS)、再生不良性貧血および他の貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、色素失調症、伝染性単核球症、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性神経障害、炎症性疼痛、虫刺さ誘発性炎症、虹彩炎、刺激性誘発性炎症、虚血/再灌流、若年性関節リウマチ、角膜炎、腎臓病、寄生虫感染により起こる腎障害、寄生虫感染を引き起こす腎障害、腎臓移植拒絶反応の予防、レプトスピラ症、白血病、レフラー症候群、肺外傷、肺外傷、狼瘡、狼瘡、狼瘡性腎炎、リンパ腫、髄膜炎、中皮腫、混合型膠原病、マッケルウェルズ症候群(蕁麻疹型難聴アミロイドーシス)、多発性硬化症、筋肉疲労、筋ジストロフィー、重症筋無力症、心筋炎、菌状息肉症、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、筋炎、鼻副鼻腔炎、壊死性全腸炎、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、ネフローゼ症候群、神経炎、神経病理学的疾患、非アレルギー誘導性の喘息、肥満、眼アレルギー、視神経炎、臓器移植、骨関節炎、中耳炎、ページェット病、疼痛、膵炎、パーキンソン病、天疱瘡、心膜炎、周期性発熱、歯周炎、腹膜子宮内膜症、百日咳、咽頭炎やリンパ節炎(PFAPA症候群)、植物刺激誘発性炎症、肺炎(pneumonia)、肺臓炎(pneumonitis)、ニューモシスチス肺炎、アメリカツタウルシ/ウルシオール油誘導性炎症、結節性多発動脈、多発軟骨炎、多発性嚢胞腎疾患、多発性筋炎、乾癬、乾癬、乾癬、乾癬、心理社会的ストレス疾患、肺疾患、肺高血圧症、肺線維症、壊疽性膿皮症、化膿性無菌性関節炎、腎疾患、網膜疾患、リウマチ性心筋炎、リウマチ性疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、脂漏症、敗血症、激痛、鎌状赤血球、鎌状赤血球貧血、シリカ誘発性疾患、シェーグレン症候群、皮膚疾患、睡眠時無呼吸、固形腫瘍、脊髄損傷、スティーヴンス・ジョンソン症候群、卒中、クモ膜下出血、日焼け、側頭動脈炎、腱鞘炎、血小板減少症、甲状腺炎、組織移植、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、トキソプラズマ症、移植、外傷性脳損傷、結核、I型糖尿病、II型糖尿病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹、ブドウ膜炎および多発血管炎性肉芽腫症からなる群から選択される。

【 0 1 4 6 】

一実施形態において、本発明は、治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、不適切なPAD4活性により媒介される疾患の治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスまたは乾癬の治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、関節リウマチの治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、全身性エリテマトーデスの治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、血管炎の治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、皮膚エリテマトーデスの治療において使用するための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、乾癬の治療において使用するために、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施形態において、本発明は、不適切なPAD4活性により媒介される疾患の治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスまたは乾癬の治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、関節リウマチの治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、全身性エリテマトーデスの治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、血管炎の治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、皮膚エリテマトーデスの治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、乾癬の治療において使用するための医薬製造における本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、不適切なPAD4活性により媒介される疾患の治療または予防のための本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚エリテマトーデスまたは乾癬の治療または予防のための、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、関節リウマチの治療または予防のための、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、全身性エリテマトーデスの治療または予防のための、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、血管炎の治療または予防のための、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、皮膚エリテマトーデスの治療または予防のための、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、乾癬の治療または予防のための、本願化合物あるいはその医薬的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。

10

20

【0147】

本発明の各態様の全ての特徴は、全ての他の態様を準用する。

【0148】

本明細書に記載された発明をより完全に理解し得るために、以下の実施例が下記に示される。これらの実施例は、説明を目的とするものであり、かついずれの様式においても本発明を限定することを意図するものではないことを理解されたい。

【0149】

例示

以下の実施例に示したとおり、ある実施態様の例示において、化合物を以下の一般方法に従って製造した。一般方法は、本発明のある特定の化合物の合成を表しているが、以下の一般方法および当業者には既知の別法が、本明細書に記載したような全ての化合物およびこれらの各化合物のサブクラスおよび系統に適用され得ることは理解されよう。

【0150】

分取HPLC方法

塩基性HPLC分取方法

カラム：XBridge™ Prep. C18 10 μm OBDTM, 30 x 100 mm

移動相：14分かけて5～95% アセトニトリル(0.2% 水酸化アンモニウム)/水(0.2% 水酸化アンモニウム)

流量：40 ml/min

UV検出：215および254 nm

【0151】

塩基性HPLC分取方法B

機器：Shimadzu LC-20AP

カラム：Phenomenex Gemini C18 250 x 50mm x 10 μm

移動相：28分かけて1～46% アセトニトリル/水(0.05% 水酸化アンモニウム)

流量：120 ml/min

UV検出：220および254 nm

30

40

50

【 0 1 5 2 】

酸性 H P L C 分取方法

カラム : Sunfire™ Prep. C18 10 um OBDTM, 30 x 100 mm

移動相 : 14 分かけて 5 ~ 95 % アセトニトリル (0.1 % 蟻酸) / 水 (0.1 % 蟻酸)

流量 : 40 ml / min

UV 検出 : 215 および 254 nm

【 0 1 5 3 】

分析 L C M S 方法 :

方法 A

MET/u-HPLC (低 pH MSQ1 7分 方法)

10

カラム : Phenomenex Kinetex-XB C18, 2.1 mm x 100 mm, 1.7 μm

流量 : 0.6 ml / min

移動相 : A ; 蟻酸 (水) 0.1 %、および B ; 蟻酸 (MeCN) 0.1 %

インジェクション量 : 3 μl

温度 : 40

検出 : 215 nm (ノミナル)

グラジエント時間 (min) - % B

0.00 ~ 5

5.30 ~ 100

5.80 ~ 100

20

5.82 ~ 5

【 0 1 5 4 】

方法 B

MET/CR/1600 (高 pH MS10 7分 方法)

カラム : Phenomenex Gemini C18, 2.0mm x 100mm, 3 μm

流量 : 0.5 ml / min

移動相 : A ; 2 mM 炭酸水素アンモニウム / H P L C グレードの水 (pH 10) , B ; H P L C グレードの MeCN

インジェクション量 : 3 μl

温度 : 50

30

検出 : 215 nm

グラジエント時間 : (分) - % B

0.0 ~ 5

5.50 ~ 100

5.90 ~ 100

5.92 ~ 5

9.00 ~ 5

【 0 1 5 5 】

方法 C

METCR 1416 (低 pH Shimadzu 7分 方法)

40

カラム : Waters Atlantis dC18, 2.1mm x 100mm, 3 μm カラム

流量 : 0.6 ml / min

移動相 : A ; 蟻酸 (水) 0.1 %、および B ; 蟻酸 (アセトニトリル) 0.1 %

インジェクション量 : 3 μl

温度 : 40

検出 : 215 nm (ノミナル)

グラジエント時間 (分) - % B

0.00 ~ 5

5.00 ~ 100

5.40 ~ 100

50

5.42 ~ 5

【0156】

方法D

METCR 1410(低pH Shimadzu 2min 方法)

カラム: Kinetex Core-Shell C18, 2.1mm x 50mm, 5 μm カラム

流量: 1.2 ml/min

移動相: A; 蟻酸(水) 0.1%、および B; 蟻酸(アセトニトリル) 0.1%

インジェクション量: 3 μl

温度: 40

検出: 215 nm(ノミナル)

10

グラジエント時間(分) - % B

0.00 ~ 5

1.20 ~ 100

1.30 ~ 100

1.31 ~ 5

【0157】

方法E

MET/u-HPLC(高pH MS16 7min 方法)

カラム: Waters UPLC CSH C18, 2.1mm x 100mm 5 μm カラム

流量: 0.6 ml/min

20

移動相: A; 2 mM 炭酸水素アンモニウム(水酸化アンモニウム(水溶液)を用いて pH 10に調整した)、および B; アセトニトリル

インジェクション量: 3 μl

温度: 40

検出: 215 nm(ノミナル)

グラジエント時間(分) - % B

0.00 ~ 5

5.30 ~ 100

5.80 ~ 100

5.82 ~ 5

30

【0158】

方法F

MET/CR/0990(高pH 3min 方法)

カラム: Phenomenex Gemini C18, 2.0mm x 100mm, 3 μm

流量: 1 ml/min

移動相: A; 2 mM 炭酸水素アンモニウム / HPLC グレード水(pH 10)

B; HPLC グレード MeCN

インジェクション量: 3 μl

温度: 60

検出: 215 nm

40

グラジエント時間: (分) - % B

0.0 ~ 1

1.80 ~ 100

2.10 ~ 100

2.30 ~ 1

【0159】

方法G

WUXIAB01.M

カラム: Agilent 5 TC-C18, 2.1 x 50mm, 5 μm

流量: 0.8 ml/min

50

移動相：A；0.0375% TFA / 水(v / v)
 B；0.01875% TFA / アセトニトリル(v / v)

温度：50

検出：DAD(220 & 254 nm)

グラジエント時間(分) - % B

0.0 ~ 1.0

0.40 ~ 1.0

3.40 ~ 10.0

3.90 ~ 10.0

3.91 ~ 1.0

4.00 ~ 1.0

4.50 ~ 1.0

【0160】

方法H

0-60AB_R_220&254.M

カラム：Chromolith@Flash RP-18E 25-2MM

流量：1.5 ml / min

移動相：A；0.0375% TFA / 水(v / v)

B；0.01875% TFA / アセトニトリル(v / v)

温度：50

検出：DAD 220 & 254 nm)

グラジエント時間(分) - % B

0.0 ~ 0

0.80 ~ 6.0

1.20 ~ 6.0

1.21 ~ 0

1.50 ~ 0

【0161】

方法I

5-95AB_R_220&254.M

カラム：Chromolith@Flash RP-18E 25-2MM

流量：1.5 ml / min

移動相：A；0.0375% TFA / 水(v / v)

B；0.01875% TFA / アセトニトリル(v / v)

温度：50

検出：DAD(220 & 254 nm)

グラジエント時間(分) - % B

0.01 ~ 5

0.80 ~ 9.5

1.2 ~ 9.5

1.21 ~ 5

1.5 ~ 5

【0162】

本発明の特定の化合物を、下記スキーム1～24に従って製造した。

【0163】

実施例1.6-メチル-4-フェニル-3-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン, I-138の合成

6-メチル-4-フェニル-3-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-138)(EOAI3435746)を、スキーム1に記述した方法に従って合成した。

10

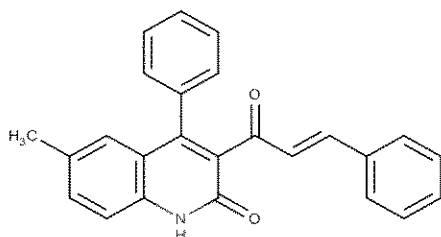
20

30

40

50

【化 5 5】



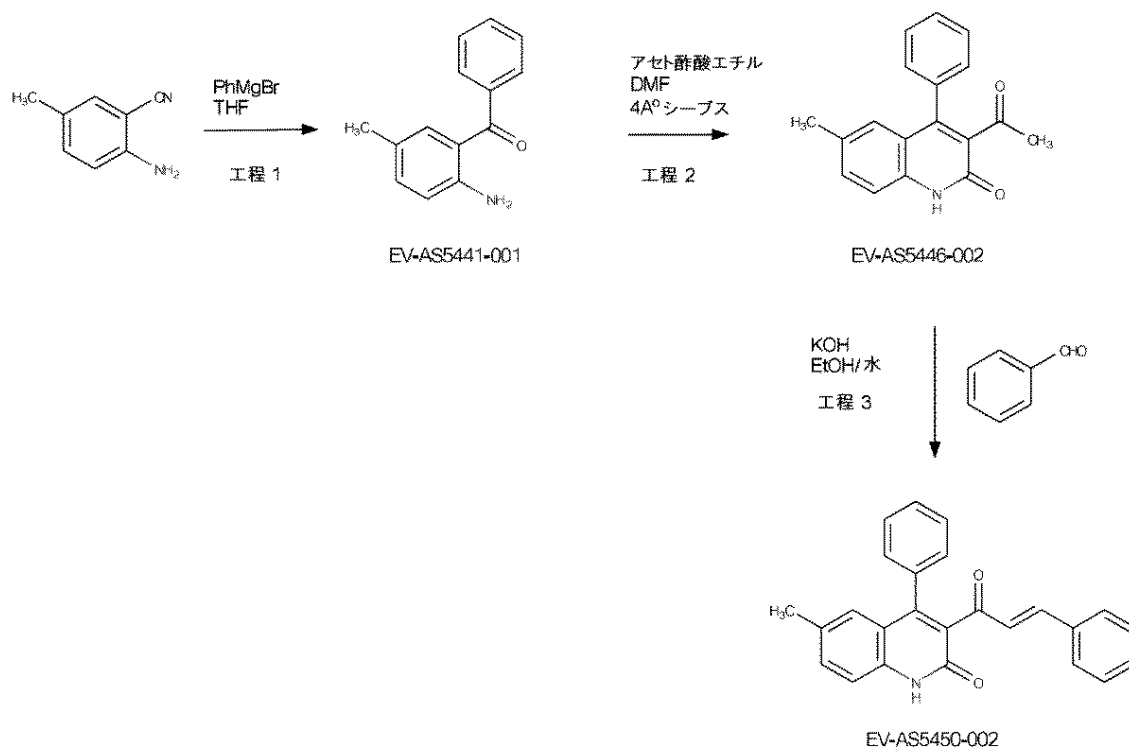
I-138

10

【 0 1 6 4】

スキーム 1

【化 5 6】



20

30

【 0 1 6 5】

2 - ベンゾイル - 4 - メチルアニリン (E V - A S 5 4 4 1 - 0 0 1) - 工程 1

フェニルマグネシウムブロミド (C B M E 中で 1.6 M, 14.2 ml, 22.7 mmol) の溶液に、0 で、2 - アミノ - 5 - メチルベンゾニトリル (1 g, 7.6 mmol) / T H F (10 ml) の溶液を加えて、この溶液を、17 時間かけてゆっくりと室温まで昇温させた。更なる臭化フェニルマグネシウム (C B M E 中で 1.6 M, 7.0 ml, 11.3 mmol) を加えて、溶液を、室温で 17 時間攪拌した。褐色溶液を、氷浴中で冷却して、H C l 水溶液 (1 M, 30 ml) で処理して、エーテル (2 x 25 ml) で抽出した。生成物は、この時点で完全に水層中に存在しているため、有機抽出物を廃棄した。水性抽出物を、飽和 N a H C O₃ 溶液を用いて中和して、E t O A c (2 x 50 ml) で抽出した。有機抽出物を、N a₂ S O₄ で乾燥して、減圧濃縮して、2 - ベンゾイル - 4 - メチルアニリン (E V - A S 5 4 4 1 - 0 0 1) (1.09 g (65%)) を、橙色の油状物として得た。L C M S (方法 D) : 保持時間 1.19 min, M / z = 211.9 (M + 1) .

40

【 0 1 6 6】

50

3 - アセチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A S 5 4 4 6 - 0 0 2) - 工程 2

2 - ベンゾイル - 4 - メチルアニリン (E V - A S 5 4 4 1 - 0 0 1, 250 mg, 1.12 mmol) / DMF (2 ml) の溶液に、エチル 3 - オキソブタノエート (213 μ l, 1.69 mmol) および 4 - モレキュラー・シーブ (60 mg) を加えて、混合物を攪拌して、マイクロウェーブ照射下において 160 で 30 分間加熱した。反応混合物を、減圧濃縮して、肌色粉末を得た。EtOAc を用いて磨砕して、Et₂O で洗い、3 - アセチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A S 5 4 4 6 - 0 0 2) [311 mg (66%)] を淡黄色粉末として得た。LCMS (方法 D) : 保持時間 1.10 min, M/z = 277.9 (M + 1).

10

【0167】

6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (I - 138) (E V - A S 5 4 5 0 - 0 0 2) - 工程 3

EtOH / 水 (2 : 1, 3 ml) 中で 3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A S 5 4 4 6 - 0 0 2, 43 mg, 0.155 mmol) の溶液に、0 で、水酸化カリウム (85%, 256 mg, 9.015 mmol) を加えて、溶液を、20 分間攪拌して、その後ベンズアルデヒド (16 μ l, 0.155 mmol) を加えて、混合物を攪拌して、室温まで 2 時間かけて昇温した。懸濁液を、酢酸 (0.25 ml) で処理して、RT で 10 分間攪拌すると、明黄色沈殿物が形成した。固体を濾取して、水で洗い、次いでエーテルで洗い、減圧下において乾燥して、6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (I - 138) (E V - A S 5 4 5 0 - 0 0 2) [46 mg (74%)] を淡黄色粉末として得た。LCMS (方法 A) : 保持時間 3.54 min, M/z = 366.1 (M + 1).

20

【0168】

スキーム 1 のための特定のケース

実施例 2 . 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 13 の合成

6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (I - 13) (EOAI3459010) を、スキーム 1.1 に従って別のアルドール条件を用いてスキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

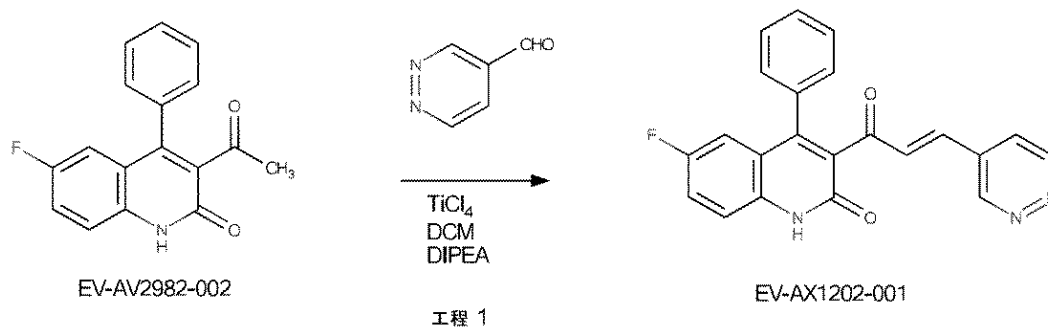
30

【0169】

スキーム 1.1

【化 57】

スキーム 1.1



40

【0170】

6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (I - 13) (E V - A X 1 2 0 2 - 0 0 1) - 工程 1

50

3 - アセチル - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV2982 - 001, 120 mg, 0.43 mmol) / 無水DCM(3 ml)の冷たい(0)懸濁液に、TiCl₄(DCM中で1 M, 469.28 μ l, 0.47 mmol)を滴加して、暗褐色溶液を得た。混合物を、0 で20分間攪拌した。次いで、DIPEA(85.46 μ l, 0.49 mmol)を、反応混合物にゆっくりと加えると、混合物が発煙し、深橙色に変わった。混合物を、0 で10分間攪拌して、次いでピリダジン - 4 - カルボアルデヒド(55.34 mg, 0.51 mmol) / 無水DCM(1 ml)の溶液を加えた。混合物を、0 で30分間攪拌して、終夜室温に昇温させた。反応混合物を、DCM(10 ml)および水(10 ml)で希釈した。有機層を回収して、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。残留物を、次いで塩基性HPLC分取方法Aにより精製して、関連する分画物を、凍結乾燥して、6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 13)(EV - AX1202 - 001)[10.3 mg (6.5%)]を黄色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.59 min, M/z = 372.1(M + 1).

【0171】

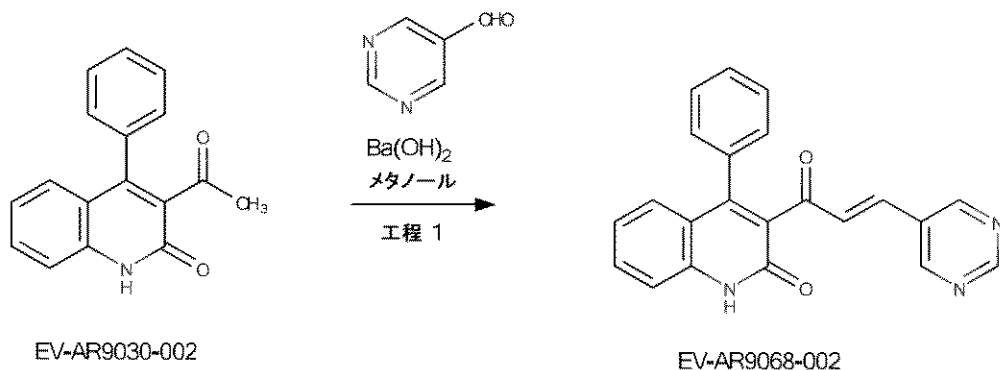
実施例3. 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 122の合成

4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 122)(EOAI3447163)を、スキーム1.2に従って別のアルドール条件を用いてスキーム1に記述した方法に従って合成した。

【0172】

【化58】

スキーム 1.2



【0173】

4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 122)(EV - AR9068 - 002) - 工程1

Ba(OH)₂(95%, 137 mg, 0.76 mmol)に、水(120 μ l)およびピリミジン - 5 - カルボアルデヒド(164.23 mg, 1.52 mmol) / メタノール(2 ml)を加えた。得られる混合物に、10分かけて3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AR9030 - 002, 200 mg, 0.76 mmol) / メタノール(6 ml)を滴加して、反応混合物を、室温で30分間攪拌した。反応を、酢酸(6 ml)でクエンチして、DCM(60 ml)で希釈して、水(30 ml)で洗った。水溶液を、DCM(2 x 60 ml)で抽出した。有機物質を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、黄色油状物として得た。粗製物質を、塩基性分取HPLC方法Aにより精製して、関連分画物を、凍結乾燥して、4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 122)(EV - AR9068 - 002)[120 mg (45%)]を黄色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.96 min, M/z = 354.2(M + 1).

【 0 1 7 4 】

実施例 4 . 3 - [(2 E) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 1 2 7 の合成

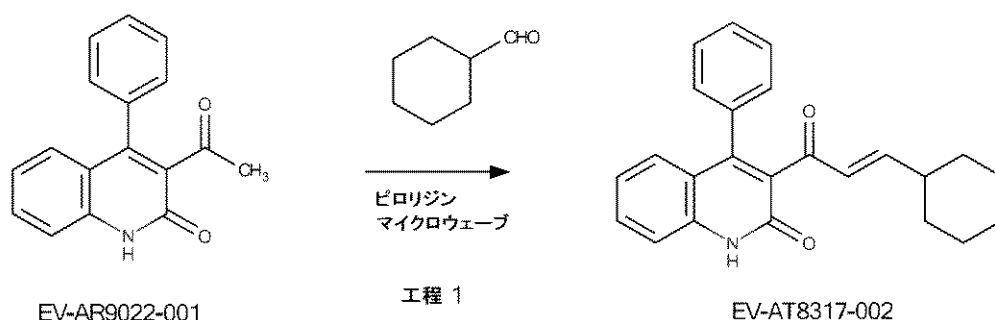
【 0 1 7 5 】

3 - [(2 E) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 1 2 7)(E O A I 3 4 4 2 1 3 0)を、スキーム 1.3 に従う別のアルドール条件を用いて、スキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

【 0 1 7 6 】

【 化 5 9 】

スキーム 1.3



【 0 1 7 7 】

3 - [(2 E) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 1 2 7)(E V - A T 8 3 1 7 - 0 0 2) - 工程 1

3 - アセチル - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(E V - A R 9 0 2 2 - 0 0 1, 1 0 0 m g , 0.3 8 m m o l) / シクロヘキサンカルボアルデヒド(2 m l , 1 6.5 1 m m o l)の溶液を、ピロリジン(1 5.6 μ l , 0.1 9 m m o l)で処理して、混合物を、マイクロウェーブ照射下において、1 5 0 で7 5 分間加熱した。更にピロリジン(1 5.6 μ l , 0.1 9 m m o l)を加えて、混合物を、1 5 0 で2 時間加熱した。褐色溶液を、酢酸で酸性化して、水で希釈して、E t O A c で2 回抽出した。抽出物を、水で洗い、次いでブラインで洗い、M g S O ₄ 上で乾燥させて、減圧濃縮して、流動性の褐色油状物を得た。この物質を、酸性分取 H P L C により精製して、関連する分画物を、凍結乾燥して、3 - [(2 E) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン[4 2 m g (3 1 %)](I - 1 2 7)(E V - A T 8 3 1 7 - 0 0 2)を桃色粉末として得た。L C M S (方法 A) : 保持時間 3.8 6 m i n , M / z = 3 5 8 . 2 (M + 1)

【 0 1 7 8 】

実施例 5 . 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - (プロパ - 2 - エノイル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 1 3 3 の合成

6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - (プロパ - 2 - エノイル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 1 3 3)(E O A I 3 4 4 0 7 3 5)を、スキーム 1.4 に従い、別のアルドール条件を用いてスキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

【 0 1 7 9 】

10

20

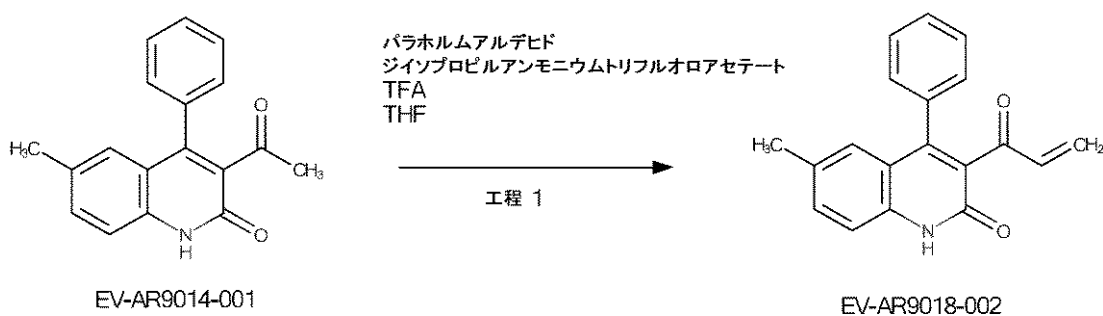
30

40

50

【化 6 0】

スキーム 1.4



10

【 0 1 8 0】

6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - (プロパ - 2 - エノイル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AR 9 0 1 8 - 0 0 2) - 工程 1

【 0 1 8 1】

3 - アセチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(100 mg, 0.36 mmol)およびパラホルムアルデヒド(43.31 mg, 1.44 mmol) / 無水THF(4 ml)の溶液に、ジイソプロピルアンモニウムトリフルオロアセテート(77.61 mg, 0.36 mmol)およびTFA(2.76 μ l, 0.04 mmol)を加えた。反応混合物に密封して、150 で30分間加熱した。この反応混合物を、2等量のパラホルムアルデヒドで再処理して、150 で更に30分間加熱した。反応混合物を、減圧濃縮して、酸性分取HPLCにより精製して、6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - (プロパ - 2 - エノイル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 133)(EV - AR 9 0 1 8 - 0 0 2)(22 mg, 20%)を白色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.93 min, $M/z = 290 (M + 1)$.

20

【 0 1 8 2】

実施例 6 . 3 - [(1E) - 3 - オキソ - 3 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 3 - イル)プロパ - 1 - エン - 1 - イル]ベンゾニトリル, I - 32の合成

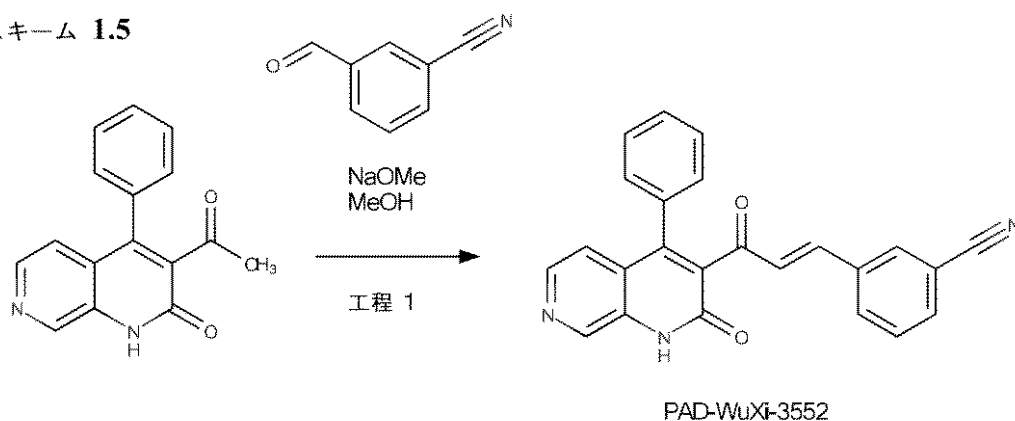
30

3 - [(1E) - 3 - オキソ - 3 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 3 - イル)プロパ - 1 - エン - 1 - イル]ベンゾニトリル(I - 32)を、スキーム 1.5 に従い別のアルドール条件を用いてスキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

【 0 1 8 3】

【化 6 1】

スキーム 1.5



40

【 0 1 8 4】

50

3 - [(1 E) - 3 - オキソ - 3 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 3 - イル)プロパ - 1 - エン - 1 - イル]ベンゾニトリル(E W 3 8 6 1 - 1 4 4) - 工程 1

3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 2 - オン(1.0 0 g , 3.7 8 m m o l) / M e O H (1 0.0 0 m l)の溶液に、3 - ホルミルベンゾニトリル(5 4 5.2 4 m g , 4.1 6 m m o l)およびナトリウムメトキシド(4 0 8.3 9 m g , 7.5 6 m m o l)を加えた。混合物を、2 0 で2時間攪拌した。飽和N H ₄ C l (5 0 m l)およびD C M (5 0 m l)を、溶液に加えて、次いでD C M (2 x 5 0 m l)で抽出した。有機層を合わせて、減圧濃縮した。残留物を、塩基性H P L C分取方法Bにより精製した。アセトニトリルを減圧除去した後に、白色沈殿物が形成した。混合物を濾過して、3 - [(1 E) - 3 - オキソ - 3 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 3 - イル)プロパ - 1 - エン - 1 - イル]ベンゾニトリル(E W 3 8 6 1 - 1 4 4)(2 1 7 m g , 1 4 %)を黄色固体として得た。L C M S (方法G) : 保持時間2.7 4 m i n , M / z = 3 7 8 (M + 1) .

10

【0185】

実施例7 . 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 2 - オン, I - 9 0 の合成

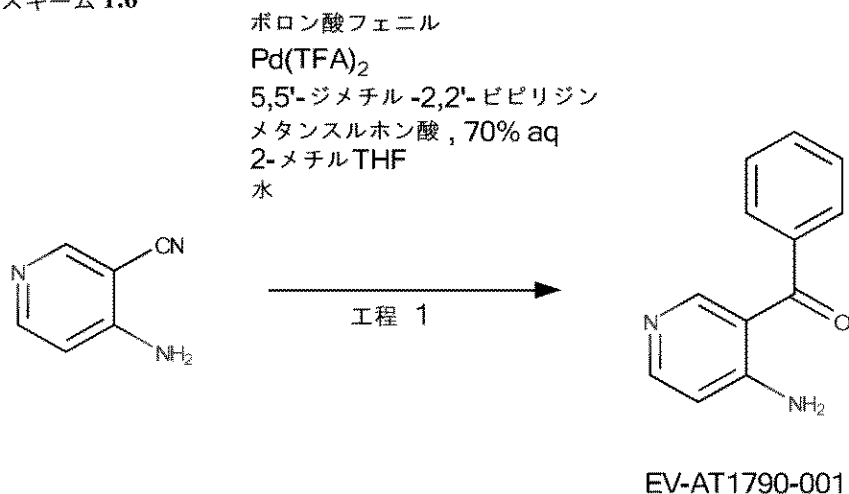
4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 2 - オン(I - 9 0)(E O A I 3 4 5 4 3 9 2)を、スキーム 1.6 に従って合成した3 - ベンゾイルピリジン - 4 - アミン(E V - A T 1 7 9 0 - 0 0 1)を用いてスキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

20

【0186】

【化62】

スキーム 1.6



30

【0187】

3 - ベンゾイルピリジン - 4 - アミン(E V - A T 1 7 9 0 - 0 0 1) - 工程 1

丸底フラスコに、4 - アミノピリジン - 3 - カルボニトリル(5 0 0 m g , 4.2 m m o l)、フェニルボロン酸(1 0 2 3.6 m g , 8.4 m m o l)、 Pd(TFA)_2 (6 9.8 m g , 0.2 m m o l)、5,5'-ジメチル - 2,2'-ビピリジン(5 8 m g , 0.3 m m o l)、メタンスルホン酸, 7 0 % 水溶液(7 0 % , 5 7 6 2.7 m g , 4 2 m m o l)、2 - メチル - T H F (1 0 m l)および水(5 m l)を加えた。混合物を、N₂下において、4時間8 0 に加熱した。混合物を、室温に冷却して、飽和N a H C O₃(水溶液)で中和して、E t O A c (2 x 3 0 m l)中で抽出した。有機層を合わせて、減圧濃縮して、粗製黄色油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(0 ~ 2 0 % M e O H / E t O A c)、

40

50

3 - ベンゾイルピリジン - 4 - アミン(EV - AT 1 7 9 0 - 0 0 1)[5 0 1 m g (6 0 %)]
を白色結晶固体として得た。LCMS(方法B): 保持時間 1.4 0 m i n , M / z = 1 9 9 .
2 (M + 1) .

【 0 1 8 8 】

実施例 8 . 4 - (4 - メチルフェニル) - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロ
パ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 9 6 の合成

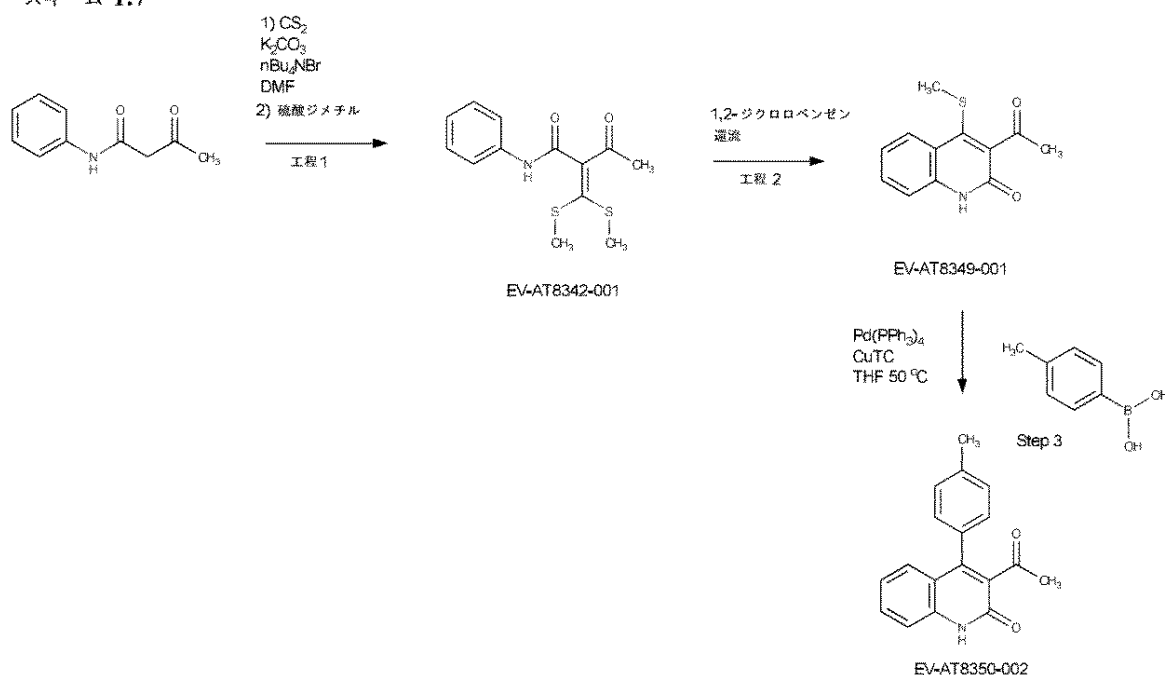
【 0 1 8 9 】

4 - (4 - メチルフェニル) - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エ
ノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 9 6)(EOAI 3 4 5 2 8 7 9)を、ス
キーム 1.7 に従って合成した3 - アセチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1,2 - ジヒドロ
キノリン - 2 - オン(EV - AT 8 3 5 0 - 0 0 2)を用いてスキーム 1.2 に記述した方法
に従って合成した。

【 0 1 9 0 】

【化 6 3】

スキーム 1.7



【 0 1 9 1 】

2 - [ビス(メチルスルファニル)メチリデン] - 3 - オキソ - N - フェニルブタンアミド(
EV - AT 8 3 4 2 - 0 0 1) - 工程 1

3 - オキソ - N - フェニルブタンアミド(CAS 1 0 2 - 0 1 - 2 , 1 8 g , 1 0 1.5
8 m m o l) / DMF(1 0 0 m l)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(4 2.1 2 g , 3 0 4.7 4
m m o l)、次いでN,N,N - トリブチルブタン - 1 - アミニウムブロミド(2.8 5 m l ,
1 0.1 6 m m o l)を加えた。懸濁液を、3 0 分間攪拌して、メタンジチオン(6.1 4 m l
1 0.1 5 8 m m o l)を一度に加えて、混合物を、室温で2 時間攪拌した。硫酸ジメチ
ル(2 1.1 9 m l , 2 2 3.4 8 m m o l)を、3 0 分かけて少量ずつ加えて、この添加が完
了してから、混合物を、室温で4 時間攪拌した。次いで、混合物を氷上に注ぎ入れて、得
られる固体を濾取して、氷冷メタノール(2 x 3 0 m l)で洗い、2 - [ビス(メチルスル
ファニル)メチリデン] - 3 - オキソ - N - フェニルブタンアミド(EV - AT 8 3 4 2 - 0 0
1)[3 1 g (q u a n t)]を白色結晶固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間 1.0 6
m i n , M / z = 2 8 2 (M + 1) .

【 0 1 9 2 】

3 - アセチル - 4 - (メチルスルファニル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV -

A T 8 3 4 9 - 0 0 1) - 工程 2

【 0 1 9 3 】

2 - [ビス(メチルスルファニル)メチリデン] - 3 - オキソ - N - フェニルブタンアミド(EV - A T 8 3 4 2 - 0 0 1, 5.0 g, 17.8 mmol) / オルトジクロロベンゼン(20 ml)の攪拌した懸濁液を、180 で4時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、固体を濾取して、Et₂Oで洗い、減圧乾燥させて、3 - アセチル - 4 - (メチルスルファニル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - A T 8 3 4 9 - 0 0 1)[3.49 g(84.2 %)]を、肌色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.88 min, M/z = 234(M + 1)。

【 0 1 9 4 】

3 - アセチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - A T 8 3 5 0 - 0 0 2) - 工程 3

【 0 1 9 5 】

3 - アセチル - 4 - (メチルスルファニル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - A T 8 3 4 9 - 0 0 1, 240 mg, 1.03 mmol)、(4 - メチルフェニル)ボロン酸(95%, 161.95 mg, 1.13 mmol)および銅(I) - チオフェン - 2 - カルボキシレート(97%, 262.91 mg, 1.34 mmol) / 無水THF(5 ml)の攪拌した懸濁液を、窒素ストリームにより脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(59.44 mg, 0.05 mmol)を加えて、混合物を、窒素ストリームにより更に脱気して、次いで50 で16時間加熱した。懸濁液を、室温に冷却して、エーテル(30 ml)およびアンモニア水溶液(10%, 30 ml)で希釈した。懸濁液を、Kieselguhrパッドを通して濾過して、EtOAcを用いて洗った。濾液層を分離して、有機層を、水溶液が無色となるまで更にアンモニア水溶液で洗った。有機層をMgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、得られる固体を、EtOAcでトリチュレートして、3 - アセチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - A T 8 3 5 0 - 0 0 2)[105 mg(36.8 %)]を黄褐色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.99 min, M/z = 278(M + 1)。

【 0 1 9 6 】

実施例 9.3 - [(2E) - 3 - (4 - メトキシフェニル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - メチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 132 の合成

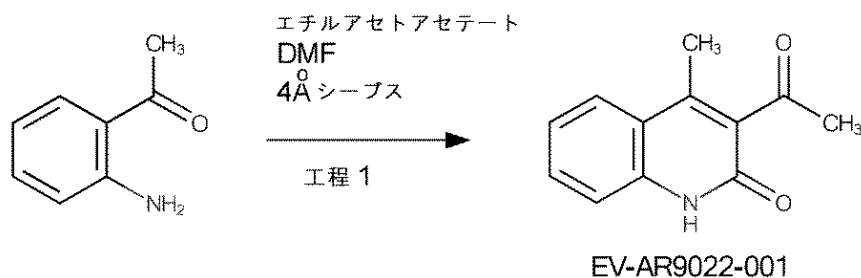
【 0 1 9 7 】

3 - [(2E) - 3 - (4 - メトキシフェニル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - メチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 132)(EOAI3440972)を、スキーム 1.8 に従って合成した3 - アセチル - 4 - メチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - A R 9 0 2 2 - 0 0 1)を用いてスキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

【 0 1 9 8 】

【 化 6 4 】

スキーム 1.8



【 0 1 9 9 】

3 - アセチル - 4 - メチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - A R 9 0 2 2 - 0 0 1) - 工程 1

【0200】

1 - (2 - アミノフェニル)エタン - 1 - オン(CAS 551 - 93 - 9, 899.28 μ l, 7.4 mmol)およびエチル 3 - オキソブタノエート(1.4 ml, 11.1 mmol)/DMF(15 ml)の混合物に、4 モレキュラー・シーブ(230 mg, 230 mmol)を加えた。反応を、マイクロウェーブにおいて180 で30分間攪拌した。追加のエチル 3 - オキソブタノエート(0.5 ml, 36.9 mmol)を加えて、この反応混合物を、マイクロウェーブにおいて180 で30分間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、固体を濾去して、水で洗った。固体を、次いで熱MeOHに溶解して、濾過した。濾液を、次いで減圧濃縮して、3 - アセチル - 4 - メチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AR 9022 - 001)[1.21 g (76.4%)]を、白色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.99 min, M/z = 202 (M + 1)。

10

【0201】

実施例10. 3 - [(2E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 134の合成

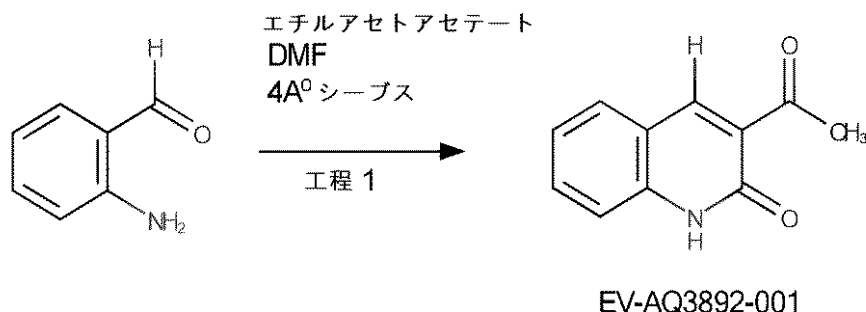
3 - [(2E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 134)(EOAI 3440972)を、スキーム1.9に従って合成した3 - アセチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AQ 3892 - 001)を用いてスキーム1に記述した方法に従って合成した。

【0202】

【化65】

20

スキーム 1.9



30

【0203】

3 - アセチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AQ 3892 - 001) - 工程1

2 - アミノベンズアルデヒド(CAS 529 - 23 - 7, 900 mg, 7.43 mmol)、エチル 3 - オキソブタノエート(1409.48 μ l, 11.14 mmol)および4 モレキュラー・シーブ(378 mg)/DMF(10 ml)の溶液を、マイクロウェーブにおいて180 で30分間攪拌した。肌色の沈殿物は、この反応中に形成した。得られる懸濁液を、エーテルで希釈して、固体を濾取して、エーテルで洗った。固体を、エーテルで洗い、減圧下で乾燥させて、3 - アセチル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AQ 3892 - 001)[1300 mg (93.5%)]を肌色の粉末として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.92 min, M/z = 188 (M + 1)。

40

【0204】

実施例11. (2E) - 1 - (4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン, I - 147の合成

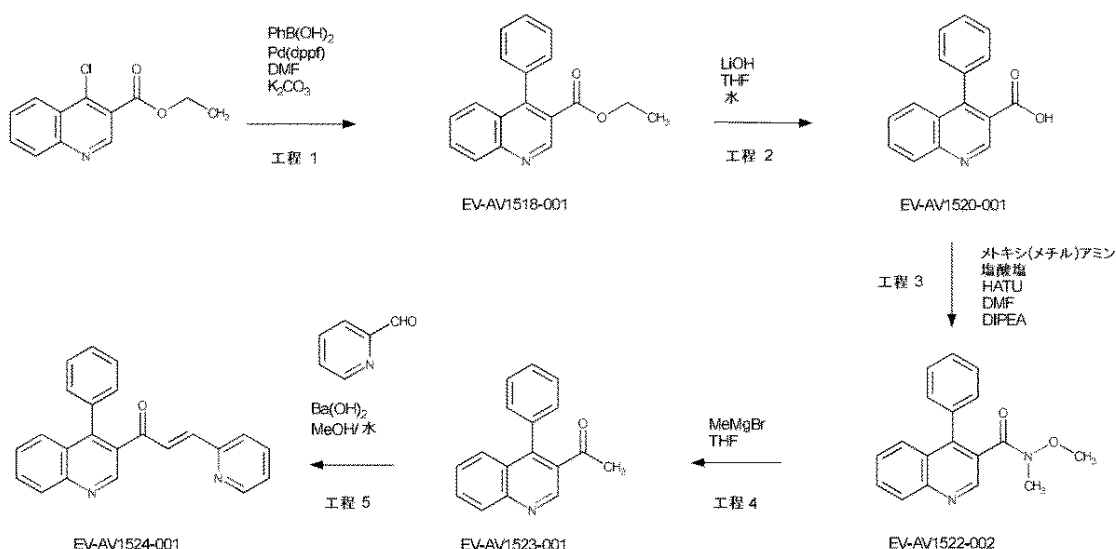
(2E) - 1 - (4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 147)(EOAI 3452072)を、スキーム1.10に従って合成した。

【0205】

50

【化 6 6】

スキーム 1.10



10

【 0 2 0 6】

20

エチル 4 - フェニルキノリン - 3 - カルボキシレート (E V - A V 1 5 1 8 - 0 0 1) - 工程 1

エチル 4 - クロロキノリン - 3 - カルボキシレート (C A S 1 3 7 2 0 - 9 4 - 0 , 4 5 0 m g , 1.9 1 m m o l)、フェニルボロン酸 (3 4 9.2 3 m g , 2.8 6 m m o l) および炭酸カリウム (7 9 1.7 m g , 5.7 3 m m o l) を D M F (1 5 m l) 中で合わせた。溶液を、窒素を用いて完全に脱気して、その後 1, 1' - ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセンジクロロパラジウム (1 : 1) (1 3 9.7 2 m g , 0.1 9 m m o l) を加えた。溶液を、1 1 0 で 5 時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、水および E t O A c で希釈して、K i e s e l g u h r パッドを通して濾過した。水相を、E t O A c で洗い、有機層を合わせて、M g S O ₄ 上で乾燥させて、減圧濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (1 2 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘプタン)、エチル 4 - フェニルキノリン - 3 - カルボキシレート (E V - A V 1 5 1 8 - 0 0 1) [3 7 0 m g (6 0.4 %)] を、淡桃色固体として得た。L C M S (方法 D) : 保持時間 1.2 5 m i n , M / z = 2 7 8 (M + 1) .

30

【 0 2 0 7】

4 - フェニルキノリン - 3 - カルボン酸 (E V - A V 1 5 2 0 - 0 0 1) - 工程 2

水酸化リチウム (2 7 0.7 0 m g , 1 1.0 8 m m o l) を、T H F (3 m l) および水 (3 m l) 中のエチル 4 - フェニルキノリン - 3 - カルボキシレート (3 2 0 m g , 1.1 0 8 m m o l) の溶液に加えた。得られる混合物を、6 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を、室温に下げて、1 M H C l 水溶液 (1 2 m l) で酸性化して、この時点で白色沈殿物が形成した。反応を、次いで減圧濃縮して、固体を減圧オープン内で 1 7 時間乾燥させて、4 - フェニルキノリン - 3 - カルボン酸 (E V - A V 1 5 2 0 - 0 0 1) [7 5 0 m g (q u a n t)] を、白色固体として得た。L C M S (方法 D) : 保持時間 0.9 8 m i n , M / z = 2 5 0 (M + 1) .

40

【 0 2 0 8】

N - メトキシ - N - メチル - 4 - フェニルキノリン - 3 - カルボキサミド (E V - A V 1 5 2 2 - 0 0 2) - 工程 3

D M F (2 m l) 中の 4 - フェニルキノリン - 3 - カルボン酸 (E V - A V 1 5 2 0 - 0 0 1 , 3 7 % , 7 5 0 m g , 1.1 1 m m o l)、H A T U (8 2 5.4 4 m g , 2.1 7 m m o l) および D I P E A (4 6 5.3 9 μ l , 2.6 7 m m o l) の攪拌溶液に、メトキシ(メチル

50

)アミン塩酸塩(179.18 mg, 1.84 mmol)を加えて、得られる混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、酸性分取HPLCにより精製して、湿性分画を部分的に減圧濃縮した。残留水性混合物を、NaHCO₃(aq)で中和して、DCM(3×10 ml)で抽出した。有機層を回収して、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、N-メトキシ-N-メチル-4-フェニルキノリン-3-カルボキサミド(EV-AV1522-002)[119 mg (36.6%)]を、白色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.06 min, M/z = 293 (M+1)。

【0209】

1-(4-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-オン(EV-AV1523-001)
)-工程4

N-メトキシ-N-メチル-4-フェニルキノリン-3-カルボキサミド(EV-AV1521-001およびEV-AV1522-002, 152 mg, 0.52 mmol)/無水THF(3 ml)の攪拌溶液に、窒素下において、0 で、3 M プロモ(メチル)マグネシウム/Et₂O(173.32 μl, 0.52 mmol)を加えた。反応混合物を、0 で1時間攪拌して、次いで3 M プロモ(メチル)マグネシウム/Et₂O(86.66 μl, 0.27 mmol)を加えた。反応混合物を、0 で1.5時間攪拌した。反応を、NaHCO₃(aq, 1 ml)でクエンチして、次いで、EtOAc(50 ml)および水(50 ml)で希釈した。水層を、EtOAc(2×15 ml)で抽出して、合わせた有機層を、ブライン(2×50 ml)で洗い、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(12~100% EtOAc/ヘプタン)、1-(4-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-オン(EV-AV1523-001)[98.9 mg (76.1%)]を、無色油状物として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.14 min, M/z = 248 (M+1)。

【0210】

(2E)-1-(4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン(I-147)(EV-AV1524-001)-工程5

ピリジン-2-カルボアルデヒド(106.02 mg, 0.99 mmol)/MeOH(1 ml)の溶液を、バリウムジヒドロキシド(95%, 71.41 mg, 0.4 mmol)/水(0.08 ml)溶液にゆっくりと加えた。1-(4-フェニルキノリン-3-イル)エタン-1-オン(98.9 mg, 0.4 mmol)/MeOH(5 ml)の溶液を、反応混合物にゆっくりと添加した。反応を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、酢酸を用いてpH 5.5に酸性化して、DCMおよび水で希釈した。水層を、DCMで抽出して、有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。粗生成物を、酸性分取HPLCにより精製して、分画物を、終夜凍結乾燥して、(2E)-1-(4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン(I-147)(EV-AV1524-001)[16.4 mg (11.6%)]を、淡黄色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.23 min, M/z = 337 (M+1)。

【0211】

実施例12. 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリミジン-5-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン, I-71および(2E)-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルキノリン-3-イル]-3-(ピリミジン-5-イル)プロパ-2-エン-1-オン, I-140の合成

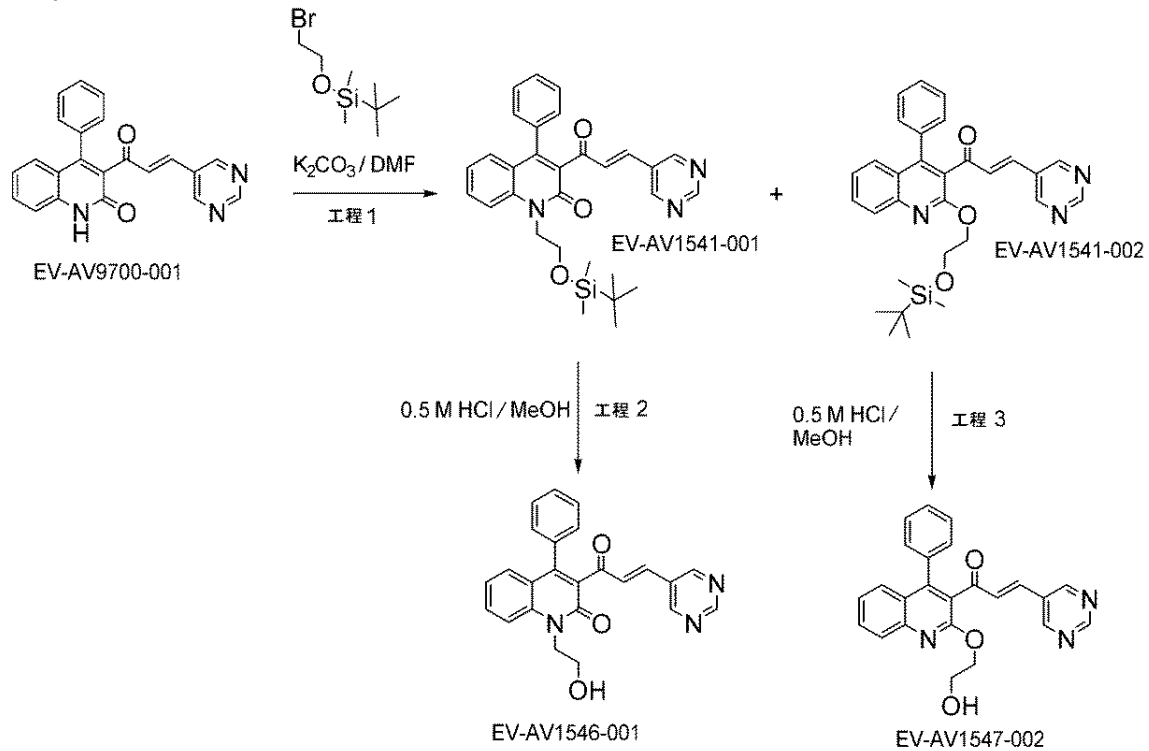
【0212】

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリミジン-5-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-71)(EOAI3454965)および(2E)-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルキノリン-3-イル]-3-(ピリミジン-5-イル)プロパ-2-エン-1-オン(I-140)(EOAI3454966)を、スキーム1.1に従って合成した4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリミジン-5-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(EV-AV9700-001)を用いてスキーム2に記述した方法に従って合成した。

【 0 2 1 3 】

【 化 6 7 】

スキーム 2



【 0 2 1 4 】

1 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル} - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (EV - AV 1 5 4 1 - 0 0 1) および (2 E) - 1 - (2 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ} - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン (EV - AV 1 5 4 1 - 0 0 2) - 工程 1

【 0 2 1 5 】

4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (EV - AV 9 7 0 0 - 0 0 1, 200 mg, 0.57 mmol) / DMF (無水, 3 ml) の溶液に、(2 - プロモエトキシ)(tert - ブチル)ジメチルシラン (145.72 μ l, 0.68 mmol) および K₂CO₃ (93.86 mg, 0.68 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 25 時間攪拌して、次いで 60 で 21 時間攪拌した。反応混合物を、水 (25 ml) で希釈して、EtOAc (25 ml) で抽出した。次いで、水層を、EtOAc (3 x 25 ml) を用いて抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (20 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン)、2 つの生成物を得た。1 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル} - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (EV - AV 1 5 4 1 - 0 0 1) [145 mg (47.1 %)] を黄色固体として得た ; LCMS (方法 D) : 保持時間 1.43 min, M/z = 512 (M + 1) および (2 E) - 1 - (2 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ} - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン (EV - AV 1 4 5 1 - 0 0 2) [38.5 mg (12.9 %)] を、白色固体として得た。LCMS (方法 D) : 保持時間 1.57 min, M/z = 512 (M + 1)。

【 0 2 1 6 】

1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 71)(EV - AV 1546 - 001) - 工程 2

【0217】

0.5 M 塩化水素 / MeOH(1500 μ l)を、1 - {2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル} - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV 1541 - 001, 130 mg, 0.239 mmol)に加えた。反応混合物を、室温で30分間攪拌した。残留物を、飽和NaHCO₃(pH 7.5に)を用いて中和して、次いで水(60 ml)およびDCM(60 ml)に分配した。有機層をMgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。次いで、物質を、アセトニトリル：水(1：1, 4 ml)に溶解して、凍結乾燥して、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 71)(EV - AV 1546 - 001)[75 mg (77.4%)]を黄色粉末として得た。LCMS(方法A)：保持時間2.53 min, M/z = 398 (M + 1)。

10

【0218】

(2 E) - 1 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 140)(EV - AV 1547 - 002) - 工程 3

【0219】

20

0.5 M 塩化水素 / MeOH(1500 μ l)を、(2 E) - 1 - (2 - {2 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ} - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(EV - AV 1541 - 002, 38 mg, 0.072 mmol)に加えた。反応混合物を、室温で30分間攪拌した。残留物を、飽和NaHCO₃(pH 7.5に)を用いて中和して、次いで水(30 ml)およびDCM(30 ml)の間に分配した。有機層をMgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。粗製物質を、塩基性HPLC分取方法Aにより精製して、分画物を凍結乾燥して、(2 E) - 1 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 140)(EV - AV 1547 - 002)[5.2 mg (52.6%)]をオフホワイトの固体として得た。LCMS(方法A)：保持時間3.06 min, M/z = 398 (M + 1)。

30

【0220】

スキーム 2 についての特別なケース

実施例 13 . 3 - {6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 1 - イル}プロパンニトリル, I - 22 の合成

【0221】

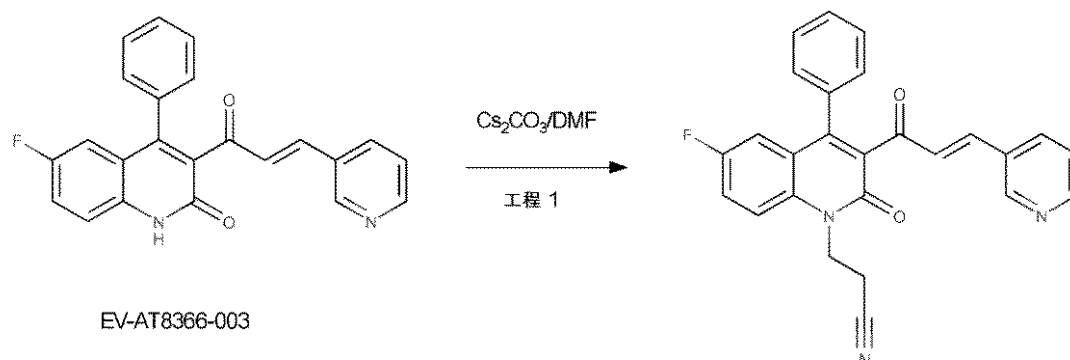
3 - {6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 1 - イル}プロパンニトリル(I - 22)(EOAI 3458671)を、スキーム 2.1 に従って別のアルキル化条件を用いてスキーム 1 に記述した方法に従って合成した。

40

【0222】

【化 6 8】

スキーム 2.1



10

【0223】

3 - { 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 1 - イル } プロパンニトリル (E V - A T 8 3 6 9 - 0 0 2) - 工程 1

炭酸セシウム(123 mg, 0.38 mmol)を、6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(E V - A T 8 3 6 6 - 0 0 3, 50 mg, 0.14 mmol) / DMF (1 ml)の溶液に加えた。混合物を、室温で60分間攪拌して、その後3 - プロモプロパンニトリル(22.47 μ l, 0.27 mmol)を加えた。反応混合物を、RTで1時間攪拌して、次いで50 で16時間攪拌した。追加の3 - プロモプロパンニトリル(11 μ l, 0.13 mmol)を加えて、この反応混合物を50 で3時間継続させた。追加の3 - プロモプロパンニトリル(11 μ l, 0.13 mmol)を加えて、混合物を、50 で16時間加熱した。反応混合物を、炭酸セシウム(62 mg, 0.19 mmol)および3 - プロモプロパンニトリル(11 μ l, 0.13 mmol)を用いて再処理して、50 で3時間加熱し続けた。混合物を、真空でエバポレートして、残留物を水で希釈して、EtOAc(x2)で抽出した。抽出物を、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、褐色残留物を得た。粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(EtOAc)、3 - { 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 1 - イル } プロパンニトリル(I - 2 2)(E V - A T 8 3 6 9 - 0 0 2)[27 mg (44%)]を黄褐色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.82 min, M/z = 424.2 (M + 1).

20

30

【0224】

実施例 14 . 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 81および(2 E) - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン, I - 144の合成

40

【0225】

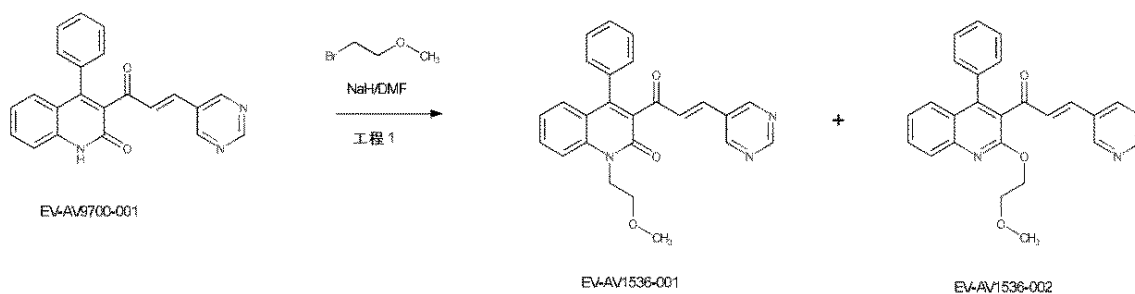
1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 81)(EOAI 3454650)および(2 E) - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 144)(EOAI 3454651)を、スキーム 1.1 に記述した方法を用いて、4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(E V - A V 9 7 0 0 - 0 0 1)を用いてスキーム 2.2 に従って合成した。

【0226】

50

【化 6 9】

スキーム 2.2



10

【0227】

1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 81)(EV - AV - 1536 - 001)および(2 E) - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 144)(EV - AV1536 - 002) - 工程 1

【0228】

NaH(16.3 mg, 0.68 mmol)を入れたフラスコに、無水DMF(3 ml)および1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン(105 μ l, 1.12 mmol)中の4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV9700 - 001, 200 mg, 0.57 mmol)溶液を加えた。反応を、RTで23時間攪拌して、水(10 ml)でクエンチして、EtOAc(3 \times 25 ml)を用いて抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、橙色の油状物を得て、これを酸性分取HPLCにより精製した。生成物を含む分画物を合わせて、減圧濃縮して、橙色の固体(EV - AV1536 - 001)およびオフホワイトの固体(EV - AV1536 - 002)を得た。生成物を、アセトニトリル/水に溶解して、凍結乾燥して、1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 81)(EV - AV1536 - 001)(87.3 mg, 36.4%)を淡桃色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.99 min, M/z = 412(M + 1)。加えて(2 E) - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 144)(EV - AV1536 - 002)(34.2 mg, 14.4%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.60 min, M/z = 412(M + 1)。

20

30

【0229】

実施例15.(2 E) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン, I - 145の合成

【0230】

(2 E) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - フェニルキノリン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 145)(EOAI3452070)を、スキーム1.2に従って合成した4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT1787 - 002)を用いてスキーム2.3に記述した方法に従って合成した。

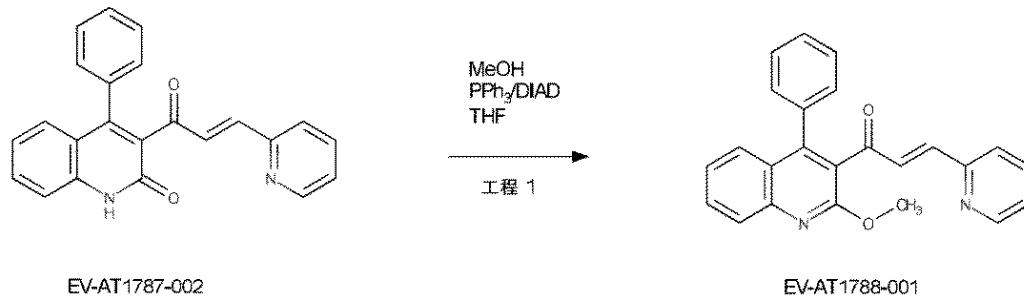
40

【0231】

50

【化 7 0】

スキーム 2.3



10

【 0 2 3 2】

(2E)-1-(2-メトキシ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン(I-145)(EV-AT1788-001)-工程1

【 0 2 3 3】

4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(100mg, 0.28mmol)/無水THF(2ml)の懸濁液に、メタノール(34.44μl, 0.85mmol)、トリフェニルホスフィン(0.22g, 0.85mmol)およびDIAD(0.17ml, 0.85mmol)を加えた。混合物を、終夜攪拌した。混合物を、水(10ml)で希釈して、DCM(2×10ml)で抽出した。有機層を合わせて、蒸発乾固して、精製を、酸性HPLC分取方法により行い、1-メチル-4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-145)(EV-AT1788-001)(17mg, 16%)を黄色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.13min, M/z = 367(M+1)。

20

【 0 2 3 4】

実施例16. 1-メチル-4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン, I-119の合成

【 0 2 3 5】

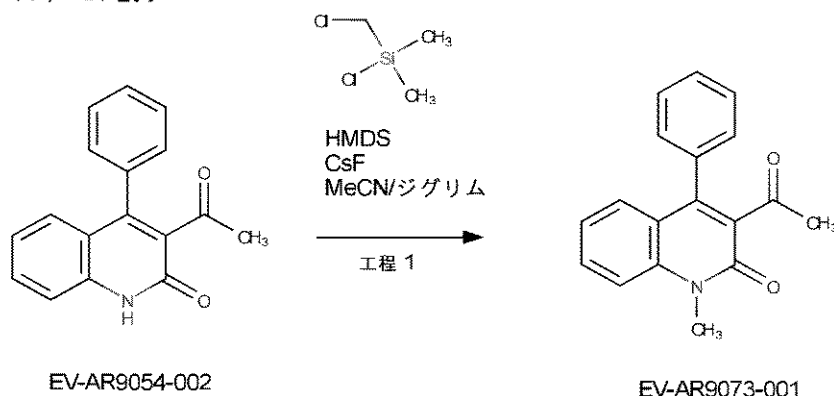
1-メチル-4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリジン-2-イル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-119)(EOAI3447733)を、スキーム2.4に従って合成した3-アセチル-1-メチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(EV-AR9073-001)を用いて、スキーム1に記述した方法に従って合成した。

30

【 0 2 3 6】

【化 7 1】

スキーム 2.4



40

50

【0237】

3 - アセチル - 1 - メチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AR9073 - 001) - 工程1

3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(1 g, 3.8 mmol) / 無水アセトニトリル(30 ml)の懸濁液に、HMDS(500 μ l, 2.39 mmol)を加えて、得られる混合物を、80 で3.5時間加熱した。反応をRTまで冷却して、クロロ(クロロメチル)ジメチルシラン(500.42 μ l, 3.8 mmol)を加えて、反応混合物を、80 で17時間加熱した。追加のクロロ(クロロメチル)ジメチルシラン(100 μ l, 0.76 mmol)をRTで加えて、反応混合物を、80 で1時間加熱した。反応混合物をRTに冷却して、減圧濃縮して、黄色固体を得た。固体を、次いで無水2 - メトキシエチル エーテル(ジグリム)(30 ml)に懸濁して、フッ化セシウム(807.72 mg, 5.32 mmol)で処理して、150 で1時間撹拌した。反応を、氷浴中で冷却して、水(100 ml)でクエンチして、終夜氷浴中に静置した。生じる固体を濾過して、水で洗い、3 - アセチル - 1 - メチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AR9073 - 001)(923 mg, 79%)を橙色の固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.09 min, M/z = 278(M+1)。

10

【0238】

実施例17. 1 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 83の合成

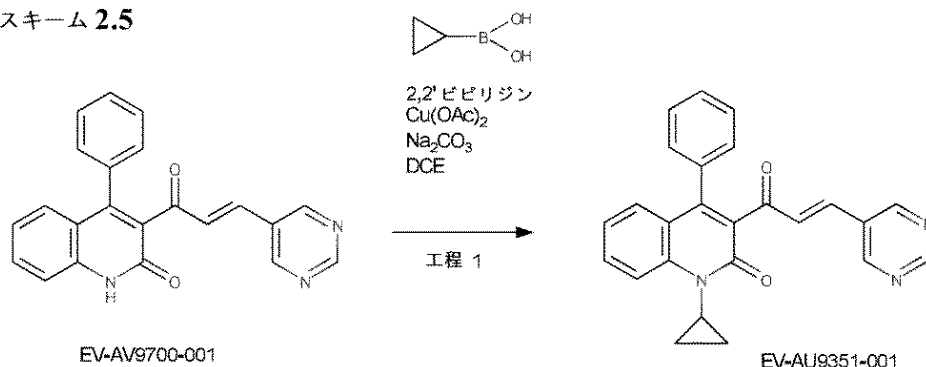
1 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 83)(EOAI3454648)を、スキーム1.1に従って合成した4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV9700 - 002)を用いて、スキーム2.5に記述した方法に従って合成した。

20

【0239】

【化72】

スキーム2.5



30

【0240】

1 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 83)(EV - AU9351 - 001) - 工程1

40

DCE(2 ml)中の4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(100 mg, 0.28 mmol)、酢酸銅(II)(55 mg, 0.3 mmol)、2,2' - ビピリジン(47.29 mg, 0.3 mmol)、Na₂CO₃(68.08 mg, 0.64 mmol)およびシクロプロピルボロン酸(54.69 mg, 0.64 mmol)混合物を、80 で4.5時間撹拌した。反応混合物を、DCM(15 ml)で希釈して、飽和NH₄Cl水溶液(10 ml)で希釈した。有機層を回収して、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残留物を、酸性HPLC分取方法により精製して、目的の分画を、減圧濃縮して、1 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 3 - [(2E)

50

- 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 83)(EV - AU9351 - 001)(54mg, 48%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.07min, $M/z = 394(M+1)$ 。

【0241】

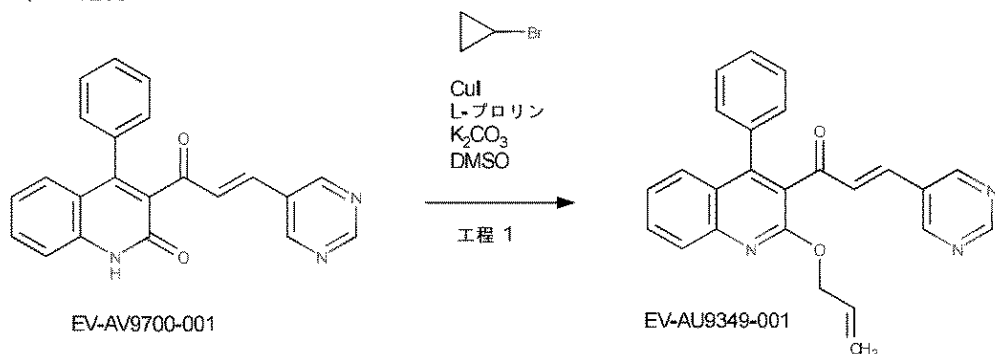
実施例18. (2E) - 1 - [4 - フェニル - 2 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)キノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン, I - 142の合成

(2E) - 1 - [4 - フェニル - 2 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)キノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 142)(EOAI3454809)を、スキーム1.1に従って合成した4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV9700 - 002)を用いて、スキーム2.6に記述した方法に従って合成した。

【0242】

【化73】

スキーム2.6



【0243】

(2E) - 1 - [4 - フェニル - 2 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)キノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 142)(EV - AU9349 - 001) - 工程1

【0244】

4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(50mg, 0.14mmol)、ヨウ化銅(5.39mg, 0.03mmol)、L - プロリン(6.52mg, 0.06mmol)および K_2CO_3 (39.11mg, 0.28mmol)を、反応容器に加えた。容器を、窒素雰囲気下に置いて、無水DMSO(1ml)を加えた。反応混合物を、90℃に加熱して、プロモシクロプロパン(22.6μl, 0.28mmol)を加えた。反応混合物を、90℃で6.5時間攪拌した。反応混合物を、室温に下げて、水(3ml)およびEtOAc(5ml)で希釈した。有機層を回収して、ブライン(3ml)で洗い、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。残留物を、次いで酸性分取HPLCにより精製して、目的の画分を減圧濃縮して、(2E) - 1 - [4 - フェニル - 2 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)キノリン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(I - 142)(EV - AU9349 - 001)(22mg, 39.5%)を淡い肌色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.95min, $M/z = 394(M+1)$ 。

【0245】

実施例19. 6 - フルオロ - 1 - (2 - メタンスルホニルエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 12の合成

【0246】

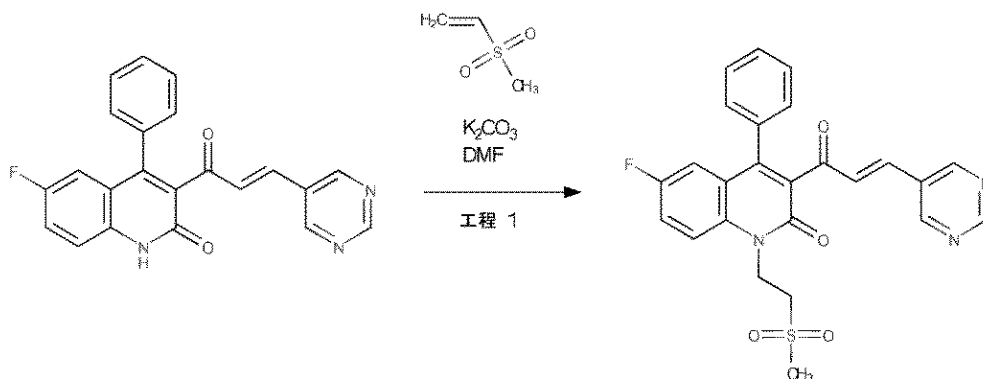
6 - フルオロ - 1 - (2 - メタンスルホニルエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (

ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 12)(EOAI3458988)を、スキーム 2.7 に従って別のアルキル化条件を用いて、スキーム 1.1 に記述した方法に従って合成した。

【0247】

【化74】

スキーム 2.7



EV-AV1589-002

【0248】

6 - フルオロ - 1 - (2 - メタンスルホニルエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 12)(EV - AV1589 - 002) - 工程 1

6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(150 mg, 0.37 mmol) / DMF (3 ml)に、(メチルスルホニル)エテン(39 μ l, 0.45 mmol)および炭酸カリウム(77 mg, 0.56 mmol)を加えた。反応混合物を、80 で2時間、次いで100 で16時間攪拌して、次いで80 まで冷却した。追加の(メチルスルホニル)エテン(20 μ l, 0.22 mmol)を加えて、反応混合物を、80 で1時間攪拌した。追加の(メチルスルホニル)エテン(20 μ l, 0.22 mmol)を加えて、この反応混合物を、80 で1時間攪拌した。追加の炭酸カリウム(38 mg, 0.28 mmol)を加えて、反応混合物を、80 で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を、水(25 ml)を用いてクエンチして、生成物を、10% MeOH / DCM(25 ml)を用いて抽出した。水相を、10% MeOH / DCM(3 x 25 ml)を用いて抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。生成物を、分取HPLCにより精製して、6 - フルオロ - 1 - (2 - メタンスルホニルエチル) - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 12)EV - AV1589 - 002(10 mg, 5%)を黄色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.80 min, M/z = 478 (M + 1)。

【0249】

実施例 20 . 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 11 の合成

【0250】

6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 11)(EOAI3458989)を、スキーム 2.8 に従う別のアルキル化条件を用いてスキーム 1.1 に記述した方法に従って合成した。

【0251】

10

20

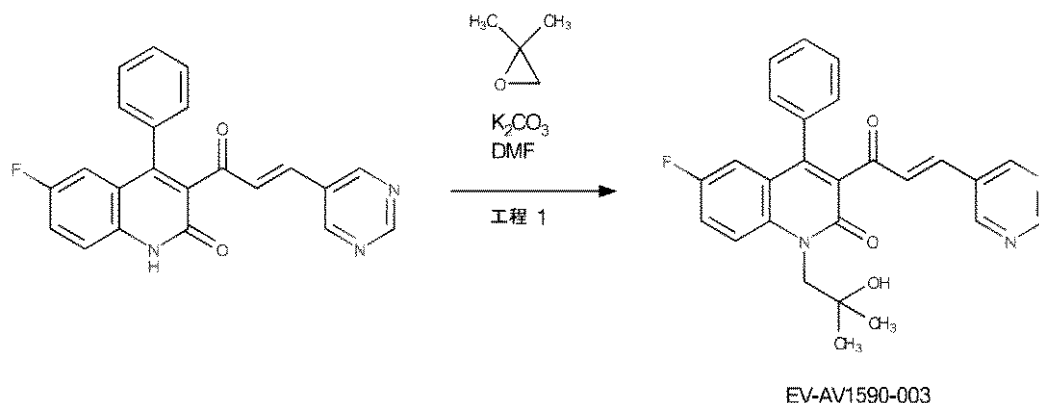
30

40

50

【化 7 5】

スキーム 2.8



10

【0252】

6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 11)(EV - AV1590 - 003) - 工程 1

20

6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(200 mg, 0.54 mmol) / DMF (3 ml)の溶液に、2,2 - ジメチルオキシラン(57.39 μ l, 0.65 mmol)および炭酸カリウム(89.32 mg, 0.65 mmol)を加えた。この反応混合物を、マイクロウェーブにおいて120 で3時間攪拌した。追加の2,2 - ジメチルオキシラン(25 μ l)を加えて、反応混合物を、マイクロウェーブにおいて、120 で30分間攪拌した。さらに2,2 - ジメチルオキシラン(25 μ l)を加えて、反応混合物を、マイクロウェーブにおいて、120 で30分間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、酸性分取HPLCを用いて精製して、6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 11)(EV - AV1590 - 003)(5.1 mg, 2%)を褐色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.94 min, M/z = 444(M+1)。

30

【0253】

実施例 21. 3 - [(2 E) - 3 - {6 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン - 3 - イル}プロパ - 2 - エノイル] - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 4 の合成

【0254】

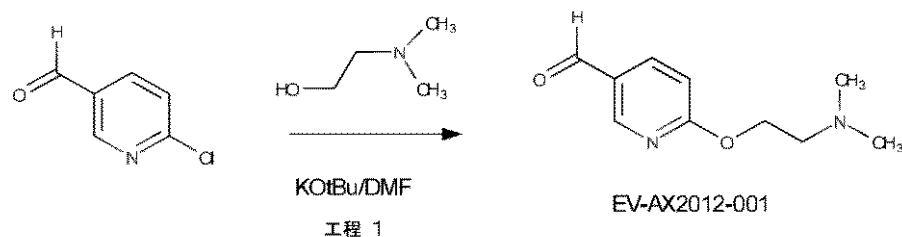
3 - [(2 E) - 3 - {6 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン - 3 - イル}プロパ - 2 - エノイル] - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 4)(EOAI3459612)を、スキーム3に従って合成した6 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン - 3 - カルボアルデヒド(EV - AX2012 - 001)を用いて、スキーム1.1に記述した方法に従って合成した。

40

【0255】

【化 7 6】

スキーム 3



10

【0 2 5 6】

6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-カルボアルデヒド(EV-AX2012-001)-工程1

2-(ジメチルアミノ)エタノール(234.54 μl, 2.33 mmol)/DMF(3 ml)の攪拌溶液に、KOtBu(285.38 mg, 2.54 mmol)を加えた。反応混合物を、RTで10分間攪拌して、6-クロロピリジン-3-カルボアルデヒド(300 mg, 2.12 mmol)を加えた。反応混合物を、RTで3時間攪拌した。溶媒を、真空濃縮により除去して、残留物をEtOAc(20 ml)および水(20 ml)に分配した。水相を、EtOAc(20 ml)で洗い、次いで有機物質を合わせて、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(50~100% EtOAc/ヘプタン、次いで5% MeOH/EtOAc)、6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-カルボアルデヒド(EV-AX2012-001)(347 mg, 67%)を黄色液体として得た。LCMSは実施していない。

20

【0 2 5 7】

実施例22. 4-フェニル-3-[(2E)-3-(4-{2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ}フェニル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン, I-109の合成

【0 2 5 8】

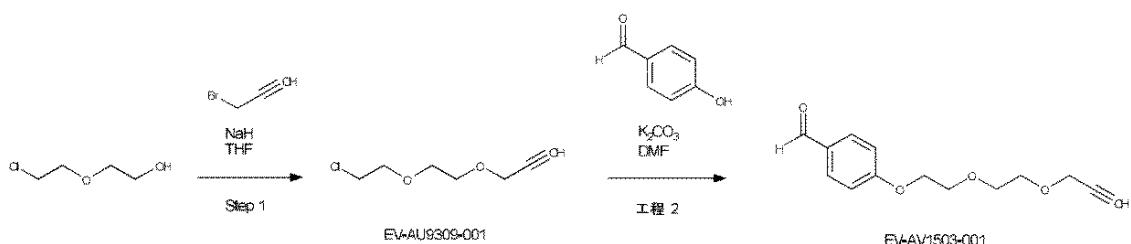
4-フェニル-3-[(2E)-3-(4-{2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ}フェニル)プロパ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-109)(EOAI3450857)を、スキーム4に従って合成した4-{2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ}ベンズアルデヒド(EV-AV1503-001)を用いて、スキーム1.2に記述した方法に従って合成した。

30

【0 2 5 9】

【化 7 7】

スキーム 4



40

【0 2 6 0】

1-クロロ-2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エタン(EV-AU9309-001)-工程1

【0 2 6 1】

水素化ナトリウム(60%, 642.17 mg, 16.06 mmol)を、THF(25 ml)

50

に懸濁して、混合物を、 -20°C に攪拌しながら冷却した。2-(2-クロロエトキシ)エタン-1-オール($847.46\mu\text{l}$, 8.03mmol)を、次いで加えて、反応混合物を、 -78°C で15分間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イン($1073.03\mu\text{l}$, 9.63mmol)を、次いで加えた。反応混合物を、室温まで昇温させて、次いで3時間還流加熱した。反応混合物を、室温に下げて、溶媒を、減圧除去した。DCM(30ml)を、残留物に加えて、水(25ml)に加えた。有機層を回収して、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮して、褐色液体を得た。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM)、1-クロロ-2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エタン(EV-AU9309-001)(630mg , 47.3%)を黄色液体として得た。LCMSは実施していない。

10

【0262】

4-{2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ}ベンズアルデヒド(EV-AV1503-001)-工程2

【0263】

K_2CO_3 (452.68mg , 3.28mmol)を、室温で、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(200mg , 1.64mmol)/DMF(1ml)の攪拌溶液に加えた。1-クロロ-2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エタン(319.58mg , 1.97mmol)を、DMF(1ml)に溶解して、次いで反応混合物に加えた。反応混合物を、 100°C で加熱して、23時間攪拌した。DMFを、減圧除去して、残留溶液を、EtOAcおよび水を用いて分離した。水相を、EtOAcで1回洗い、有機相を合わせて、減圧濃縮して、橙色の油状物を得た。精製を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより行ない、4-{2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ}ベンズアルデヒド(EV-AV1503-001)(312mg , 77%)を黄色ガム状物として得た。LCMS(方法D): 保持時間 1.03min , $M/z = 249(M+1)$ 。

20

【0264】

実施例23. 2-({5-[(1E)-3-(6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]ピリジン-2-イル}オキシ)アセトニトリル, I-5の合成

【0265】

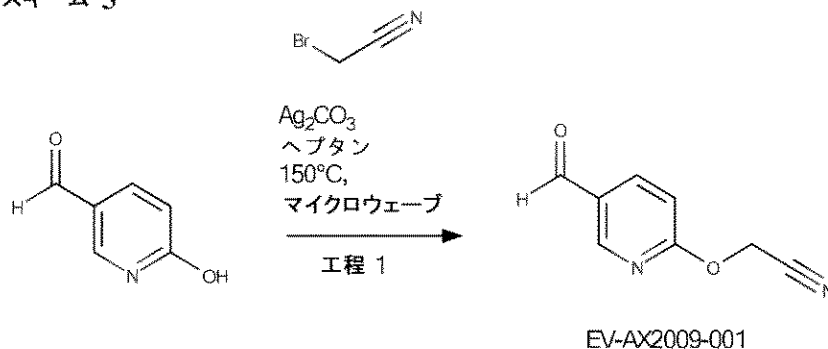
2-({5-[(1E)-3-(6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]ピリジン-2-イル}オキシ)アセトニトリル(I-5)(EOAI3459416)を、スキーム5に従って合成した2-[(5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ]アセトニトリル(EV-AX2009-001)を用いて、スキーム1.1に記述した方法に従って合成した。

30

【0266】

【化78】

スキーム5



40

【0267】

2-[(5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ]アセトニトリル(EV-AX2009-

50

001) - 工程 1

6 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボアルデヒド(300mg, 2.44mmol) / ヘプタン(10ml)の攪拌した懸濁液に、ブromoアセトニトリル(329.91 μ l, 4.87mmol)、次いで炭酸銀(806.34mg, 2.92mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロウェーブにおいて150 で70分間攪拌した。溶媒を、真空濃縮により除去して、次いで、これをKieselguhrの小さなプラグを通して濾過した。残留物を、EtOAc(2x25ml)で洗い、Kieselguhrを通して濾過した。濾液を合わせて、減圧濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(0~60% EtOAc / ヘプタン)、2 - [(5 - ホルミルピリジン - 2 - イル)オキシ]アセトニトリル(EV - AX2009 - 001)[126mg(31%)]を無色固体として得た。LCMSデータは記録しなかった。

10

【0268】

実施例24. 6 - フルオロ - 3 - [(2E) - 3 - [6 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)ピリジン - 3 - イル]プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 43の合成

【0269】

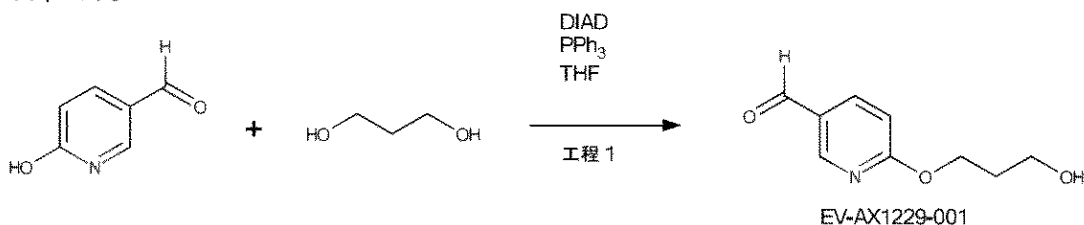
6 - フルオロ - 3 - [(2E) - 3 - [6 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)ピリジン - 3 - イル]プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 43)(EOAI3460909)を、スキーム6に従って合成した6 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)ピリジン - 3 - カルボアルデヒド(EV - AX1229 - 001)を用いて、スキーム1. 1に記述した方法に従って合成した。

20

【0270】

【化79】

スキーム6



30

【0271】

6 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)ピリジン - 3 - カルボアルデヒド(EV - AX1229 - 001) - 工程 1

THF(5ml, 無水)中の6 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボアルデヒド(200mg, 1.63mmol)、プロパン - 1,3 - ジオール(349.97 μ l, 4.87mmol)およびPPh₃(553.93mg, 2.11mmol)の冷(-20)溶液に、DIAD(415.82 μ l, 2.11mmol)を滴加した。反応混合物を、RTまで昇温して、3時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、得られる残留物を、水(50ml)およびEtOAc(50ml)に分配した。有機層を回収して、水層を、EtOAc(2x50ml)を用いて抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(20~100% EtOAc / ヘプタン)、6 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)ピリジン - 3 - カルボアルデヒド(EV - AX1229 - 001)(62mg, 8%)を、無色油状物として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.90min, M/z = 182(M+1)。

40

【0272】

実施例25. 2 - {5 - [(1E) - 3 - (6 - フルオロ - 2 - オキシ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - オキシプロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 2 - オキシ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル}アセトニトリル, I - 16の合成

50

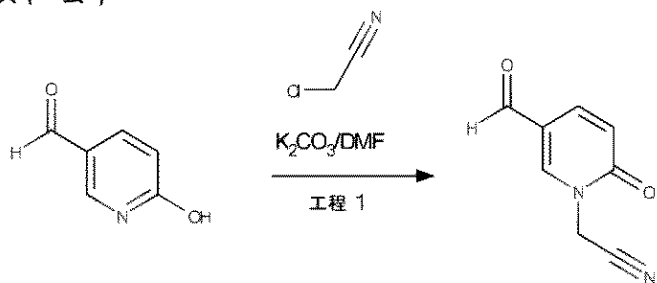
【 0 2 7 3 】

2 - { 5 - [(1 E) - 3 - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル } アセトニトリル (I - 1 6) (E O A I 3 4 5 8 8 4 2) を、スキーム 7 に従って合成した 2 - [(5 - ホルミルピリジン - 2 - イル) オキシ] アセトニトリル (E V - A U 9 3 8 8 - 0 0 1) を用いてスキーム 1. 1 に記述した方法に従って合成した。

【 0 2 7 4 】

【 化 8 0 】

スキーム 7



EV-AU9388-001

10

【 0 2 7 5 】

2 - [(5 - ホルミルピリジン - 2 - イル) オキシ] アセトニトリル (E V - A U 9 3 8 8 - 0 0 1) - 工程 1

【 0 2 7 6 】

窒素下において、6 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボアルデヒド (2 5 0 m g , 2 . 0 3 m m o l) / D M F (1 0 m l) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (5 6 1 . 3 1 m g , 4 . 0 6 m m o l) 、次いでクロロアセトニトリル (1 5 3 . 9 5 μ l , 2 . 4 4 m m o l) を加えた。得られる混合物を、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を、減圧除去して、残留物を、E t O A c (3 0 m l) と水 (2 5 m l) に分配した。水層を、E t O A c (2 × 1 5 m l) で更に抽出して、有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 6 0 % E t O A c / ヘプタン) 、2 - (5 - ホルミル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル) アセトニトリル (E V - A U 9 3 8 8 - 0 0 1) (1 6 4 m g , 4 4 . 8 %) を淡褐色油状物として得て、これは静置により固化した。L C M S (方法 D) : 保持時間 0 . 3 1 m i n , M / z = 1 6 3 (M + 1) .

【 0 2 7 7 】

実施例 2 6 . 6 - フルオロ - 3 - [(2 E) - 3 - { 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル} プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 4 1 の合成

【 0 2 7 8 】

6 - フルオロ - 3 - [(2 E) - 3 - { 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル} プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (I - 4 1) (E O A I 3 4 6 0 9 1 1) を、スキーム 8 に従って合成した 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボアルデヒド (E V - A X 2 0 3 9 - 0 0 1) を用いてスキーム 1. 1 に記述した方法に従って合成した。

【 0 2 7 9 】

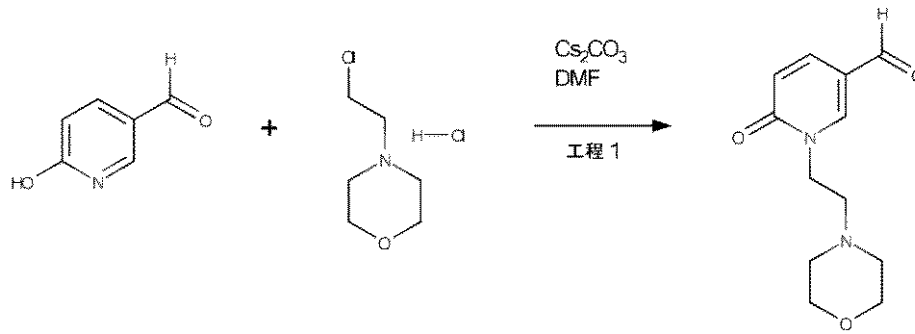
30

40

50

【化 8 1】

スキーム 8



EV-AX2039-001

【0280】

1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボアルデヒド(EV-AX2039-001)-工程1

6-ヒドロキシピリジン-3-カルボアルデヒド(250mg, 2.03mmol)/DMF(5ml)の攪拌溶液に、窒素下において、炭酸セシウム(1984.94mg, 6.09mmol)、次いで4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(1:1)(453.45mg, 2.44mmol)を加えた。反応混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc(50ml)および飽和NaHCO₃(50ml)で希釈した。水相を、EtOAc(2×50ml)で洗い、合わせた有機層を、水(50ml)で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮して、粗製淡黄色固体を得た。DCM(25ml)を加えて、黄色溶液中で無色固体を得た。この固体を濾去して、濾液を減圧濃縮して、1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボアルデヒド(EV-AX2039-001)(438mg, 64%)を黄色液体として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.22min, M/z = 237(M+1)。

【0281】

実施例27. 6-フルオロ-3-[(2E)-3-[6-オキソ-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]プロパ-2-エノイル]-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン, I-60の合成

【0282】

6-フルオロ-3-[(2E)-3-[6-オキソ-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]プロパ-2-エノイル]-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-60)(EOAI3460132)を、スキーム9に従って合成した6-オキソ-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボアルデヒド(EV-AX2024-001)を用いてスキーム1.1に記述した方法に従って合成した。

【0283】

10

20

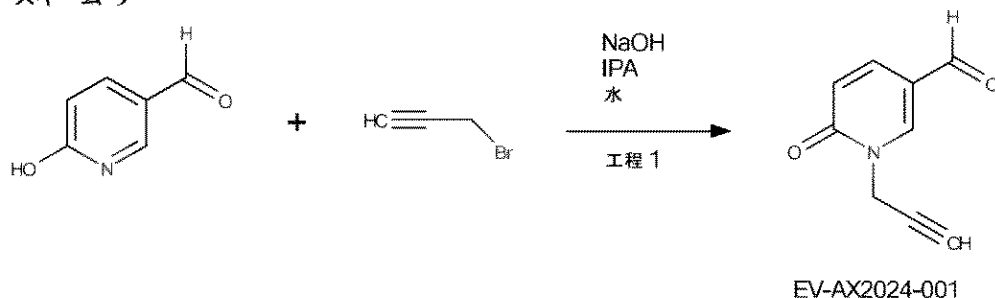
30

40

50

【化 8 2】

スキーム 9



10

6 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピリジン - 3 - カルボアルデヒド(EV - AX 2024 - 001) - 工程 1

IPA(5 ml)および水(0.5 ml)中の6 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボアルデヒド(CAS 106984 - 91 - 2, 300 mg, 3.66 mmol)およびNaOH(116.96 mg, 2.92 mmol)の溶液を、85 で30分間攪拌した。3 - プロモプロパ - 1 - イン(407.15 μ l, 3.66 mmol, トルエン中で80%)を、次いで加えて、反応混合物を、85 で2時間攪拌した。反応混合物を、室温に下げて、溶媒を、減圧除去した。残留物を、EtOAc(15 ml)および水(10 ml)に分配した。水層を、EtOAc(10 ml)で抽出して、合わせた有機層を、水(15 ml)で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(0 ~ 50% EtOAc / ヘプタン)、6 - オキシ - 1 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボアルデヒド(EV - AX 2024 - 001)[239 mg (60.9%)]を淡肌色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間0.61 min, M/z = 162 (M + 1)。

20

【0284】

実施例 28 . 3 - [(2E) - 3 - {4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 2 - オン, I - 31の合成

【0285】

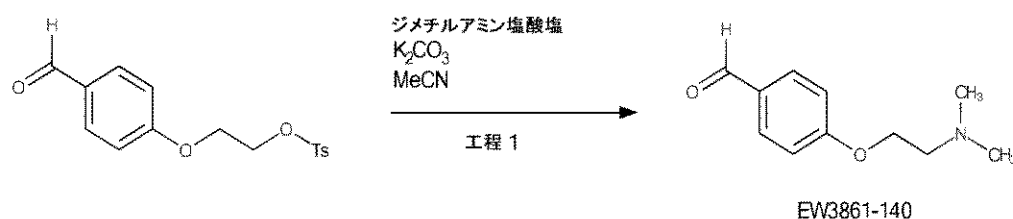
3 - [(2E) - 3 - {4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジン - 2 - オン(I - 31)を、スキーム 10に従って合成した4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド(EW 3861 - 140)を用いてスキーム 1.11に記述した方法に従って合成した。

30

【0286】

【化 8 3】

スキーム 10



40

【0287】

4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド(EW 3861 - 140) - 工程 1
化合物 3(750.00 mg, 2.34 mmol) / アセトニトリル(8.00 ml)の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩(229.07 mg, 2.81 mmol)およびK₂CO₃(1.62 g

50

, 11.70 mmol, 5.00 eq)を加えた。混合物を、90 で16時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を減圧濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE : EA = 1 : 1 ~ DCM : MeOH = 20 : 1)、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド(EW3861-140)(260 mg, 57%)を黄色油状物として得た。LCMS(方法H): 保持時間0.36 min, M/z = 194 (M+1)。

【0288】

実施例29. 3-[(2E)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]プロパ-2-エノイル]-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-2-オン, I-35の合成

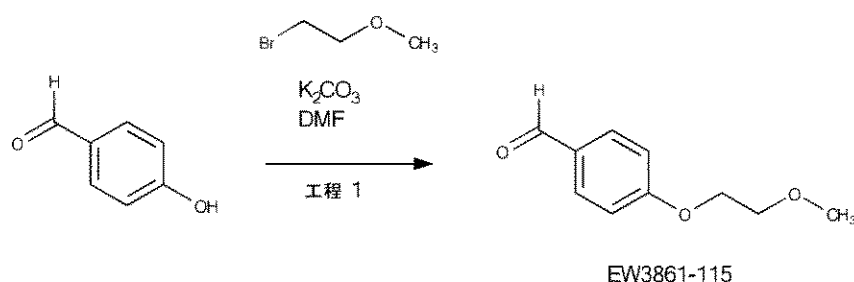
【0289】

3-[(2E)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]プロパ-2-エノイル]-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-2-オン(I-35)(EOAI3462950)を、スキーム11に従って合成した4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド(EW3861-115)を用いて、スキーム1.11に記述した方法に従って合成した。

【0290】

【化84】

スキーム11



【0291】

4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド(EW3861-115)-工程1

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(500.00 mg, 4.09 mmol) / DMF(15 ml)の溶液に、1-ブロモ-2-メトキシ-エタン(682.16 mg, 4.91 mmol, 460.92 u1)およびK₂CO₃(1.13 g, 8.18 mmol)を加えた。反応混合物を、80 で3時間攪拌した。混合物を、水(20 ml)に注いで、次いでEA(3 x 20 ml)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(3 x 20 ml)で洗い、次いで無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド(EW3861-115)(620 mg, 74%)を黄色油状物として得た。LCMS(方法I): 保持時間0.62 min, M/z = 181 (M+1)。

【0292】

実施例30. 4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリジン-2-イル)ブタ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン, I-115の合成

【0293】

4-フェニル-3-[(2E)-3-(ピリジン-2-イル)ブタ-2-エノイル]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(I-115)(EOAI3449029)を、スキーム1に従って合成した3-アセチル-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(EV-AR9057-002)を用いて、スキーム12に記述した方法に従って合成した。

【0294】

10

20

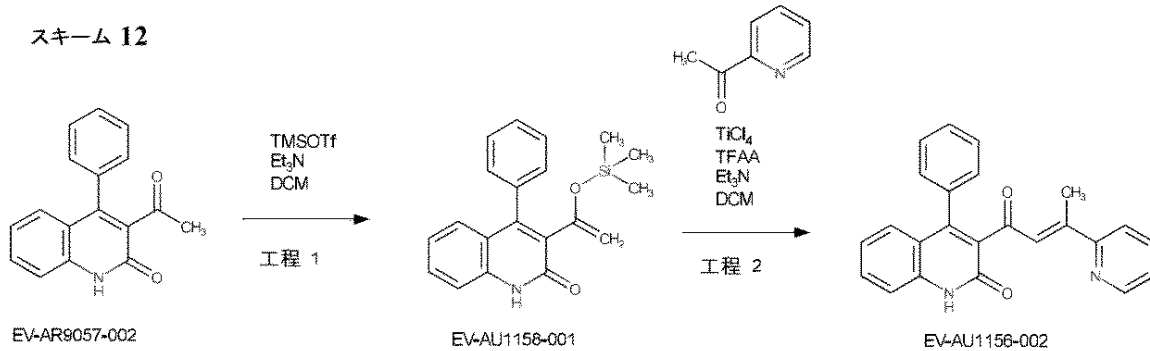
30

40

50

【化 8 5】

スキーム 12



10

【 0 2 9 5】

4 - フェニル - 3 - { 1 - [(トリメチルシリル)オキシ]エテニル} - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AU 1158 - 001) - 工程 1

3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AR 9057 - 002, 300 mg, 1.139 mmol) / 無水 DCM (5 ml) の溶液に、- 78 °C で、Et₃N (317 μl, 2.279 mmol) および TMSOTf (227 μl, 1.253 mmol) を加えた。得られる混合物を、室温で 18 時間攪拌した。更なる Et₃N (317 μl, 2.279 mmol) および TMSOTf (227 μl, 1.253 mmol) を加えて、反応混合物を、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (10 ml) で希釈して、水層を DCM (2 × 20 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧濃縮して、4 - フェニル - 3 - { 1 - [(トリメチルシリル)オキシ]エテニル} - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AU 1158 - 001) [383 mg (80.2%)] を、橙色の油状物として得た。LCMS データは記録しなかった。

20

【 0 2 9 6】

4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)ブタ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 115)(EV - AU 1156 - 002) - 工程 2

4 - フェニル - 3 - { 1 - [(トリメチルシリル)オキシ]エテニル} - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AU 1158 - 001, 80%, 382 mg, 0.911 mmol) / DCM (4 ml) の溶液に、1 M TiCl₄ (2 ml, DCM 中で)、次いで 1 - (ピリジン - 2 - イル)エタン - 1 - オン(121 mg, 1.002 mmol) を加えて、得られる混合物を室温で 1 時間攪拌した。この後に、TFAA (127 μl, 0.911 mmol) を加えて、反応混合物を、室温で 1 分間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (253 μl, 1.822 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。別の 1 - (ピリジン - 2 - イル)エタン - 1 - オン(121 mg, 1.002 mmol) を加えて、反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。更なる 1 - (ピリジン - 2 - イル)エタン - 1 - オン(121 mg, 1.002 mmol) を加えて、反応混合物を、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を、NH₄Cl (10 ml) でクエンチして、有機層を、DCM (2 × 30 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧濃縮した。粗製物質を、酸性分取 HPLC により精製して、4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)ブタ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 115)(EV - AU 1156 - 002) [28 mg (8.1%)] を橙色粉末として得た。LCMS (方法 A) : 保持時間 2.22 min, M/z = 367 (M + 1)。

30

40

【 0 2 9 7】

実施例 31. (2E) - 2 - [(E) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エンニトリル, I - 117 の合成

【 0 2 9 8】

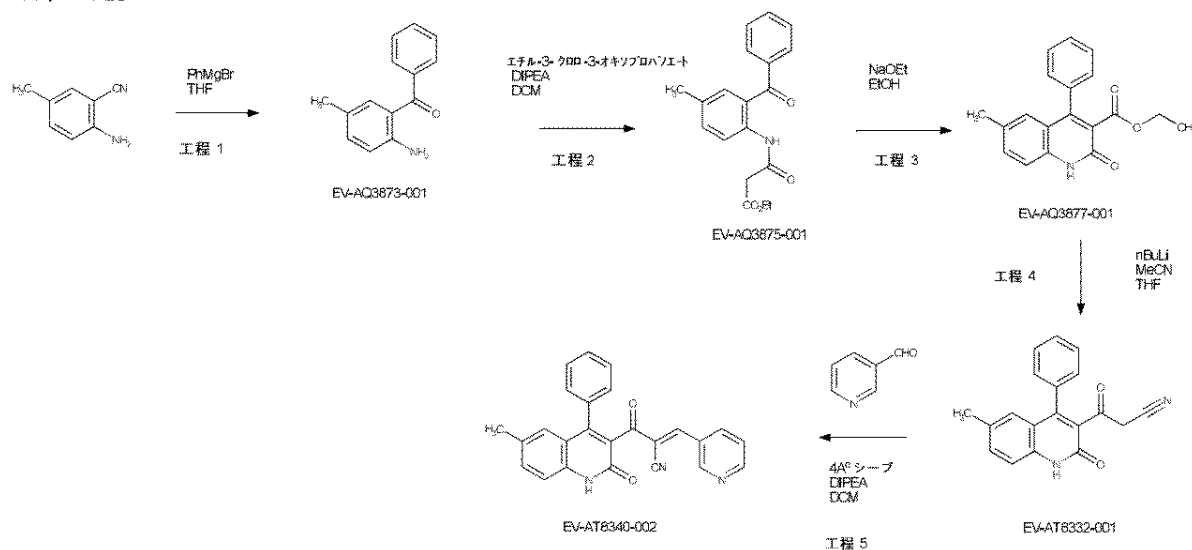
50

(2E)-2-[(E)-6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)プロパ-2-エンニトリル(I-117)(E O A I 3 4 4 7 7 3 9)を、スキーム13に従って合成した。

【0299】

【化86】

スキーム13



10

20

【0300】

2-ベンゾイル-4-メチルアニリン(EV-AQ3873-001)-工程1

3 M プロモ(フェニル)マグネシウム/Et₂O(22.7 ml)の溶液に、0.5時間かけて2-アミノ-5-メチルベンズニトリル(CAS 5925-93-9, 3 g, 22.7 mmol)/無水THF(30 ml)溶液を加えた。氷浴を外して、反応混合物を室温で17時間攪拌した。溶液混合物を、氷浴中で冷却して、1 M HCl水溶液(90 ml)を加えた。混合物を、Et₂O(4 x 100 ml)で抽出して、有機抽出物を、1 M HCl水溶液(40 ml)、水(2 x 30 ml)、飽和NaHCO₃(40 ml)およびブライン(40 ml)で洗い、次いでMgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、2-ベンゾイル-4-メチルアニリン(EV-AQ3873-001)[5008 mg(quant)]を褐色固体として得た。LCMSデータは記録しなかった。

30

【0301】

エチル 2-[(2-ベンゾイル-4-メチルフェニル)カルバモイル]アセテート(EV-AQ3875-001)-工程2

エチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエート(1.45 ml, 11.36 mmol)を、窒素雰囲気下において、DCM(15 ml)中の2-ベンゾイル-4-メチルアニリン(EV-AQ3873-001, 2 g, 9.47 mmol)およびDIPEA(1620.6 μl, 9.47 mmol)の冷溶液(0)に滴加した。得られる溶液を攪拌して、1時間かけて室温に昇温した。混合物を、水で希釈して、DCMで抽出した。有機物質を、MgSO₄上で乾燥させて、エチル 2-[(2-ベンゾイル-4-メチルフェニル)カルバモイル]アセテート(EV-AQ3875-001)[3.5 g(quant)]を暗色油状物として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.20 min, M/z = 326(M+1)。

40

【0302】

エチル 6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート EV-AQ3877-001-工程3

【0303】

エチル 2-[(2-ベンゾイル-4-メチルフェニル)カルバモイル]アセテート(EV-AQ3875-001, 3.08 g, 9.47 mmol)/EtOH(20 ml)の溶液に、エタ

50

ノーレート(95%, 898.04 mg, 18.93 mmol)で処理して、得られる懸濁液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、水でクエンチして、減圧濃縮した。残留物を、1 M HCl 水溶液を用いて pH 6 まで酸性化して、得られる固体を濾取して、水、次いでエーテルで洗い、減圧下で乾燥させて、エチル 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート(EV - AQ 3877 - 001)[2.21 g (76%) of]を、淡黄色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間 1.16 min, $M/z = 308 (M + 1)$.

【0304】

3 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル(EV - AT 8332 - 001) - 工程 4
n - ブチルリチウム(ヘキサン中で 2.5 M, 572.65 μ l, 1.43 mmol) / THF (10 ml) の冷溶液(-78 $^{\circ}$ C)を、窒素下において、アセトニトリル(74.77 μ l, 1.43 mmol)で処理して、混合物を、-78 $^{\circ}$ C で1時間攪拌して、エチル 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート(EV - AQ 3877 - 001, 194.17 μ l, 0.65 mmol) / THF (5 ml) の溶液を15分かけて滴加した。一旦添加が完了してから、混合物を、-78 $^{\circ}$ C で1時間攪拌した。混合物を、ゆっくりと室温まで温めた。混合物を、-78 $^{\circ}$ C に冷却して、n - ブチルリチウム(2.5 M, 572.65 μ l, 1.43 mmol)で処理して、冷混合物を、1時間攪拌して、その後アセトニトリル(74.77 μ l, 1.43 mmol)を加えた。攪拌を、-78 $^{\circ}$ C で1時間続けて、次いで室温まで2時間かけて昇温させた。混合物を-78 $^{\circ}$ C に冷却して、n - ブチルリチウム(2.5 M, 572.65 μ l, 1.43 mmol)で処理して、冷混合物を、30分間攪拌した後に、アセトニトリル(74.77 μ l, 1.43 mmol)を加えた。混合物を、室温まで終夜ゆっくりと昇温させた。溶液を、水でクエンチして、EtOAc で2回洗った。水溶液を、2 M HCl 水溶液を用いて pH 1 に酸性化して、沈殿物を形成させた。沈殿物を濾取して、水、次いでエーテルで洗い、30分間減圧下で乾燥させて、3 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル(EV - AT 8332 - 001)[135 mg (68.6%)]をオフホワイトの固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間 1.13 min, $M/z = 303 (M + 1)$.

【0305】

(2E) - 2 - [(E) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エンニトリル(I - 117)(EV - AT 8340 - 002) - 工程 5
3 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル(EV - AT 8332 - 001, 49 mg, 0.17 mmol) / DCM (1 ml) の溶液を、ピリジン - 3 - カルボアルデヒド(1.5 ml, 16.54 mmol)、次いでEt₃N(2.31 μ l, 0.02 mmol)および4 - モレキュラー・シーブ(49.62 mg, 0.17 mmol)で処理して、混合物を、室温で5分間攪拌した。溶液を、減圧濃縮して、粗生成物を、酸性分取HPLCにより精製して、分画物を、凍結乾燥して、(2E) - 2 - [(E) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エンニトリル(I - 117)(EV - AT 8340 - 002)[34.5 mg (53.3%)]を黄色固体として得た。LCMS(方法A): 保持時間 3.04 min, $M/z = 392 (M + 1)$.

【0306】

実施例 32. 2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル, I - 26 の合成

【0307】

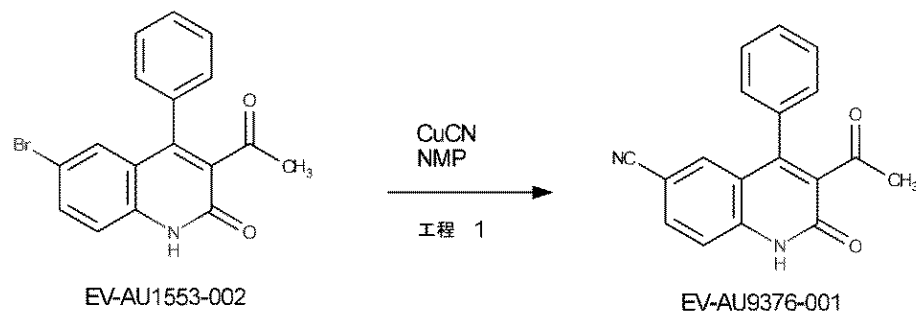
2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル(I - 26)(EOAI 3458414)を、スキーム 14 に従って合成した 3 - アセチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,

2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル(EV - AU 9 3 7 6 - 0 0 1)を用いて、スキーム 1.2 に記述した方法に従って合成した。

【0308】

【化87】

スキーム 14



10

【0309】

3 - アセチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル(EV - AU 9 3 7 6 - 0 0 1) - 工程 1

シアン化銅(26.17mg, 0.29mmol)を、3 - アセチル - 6 - ブロモ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - (EV - AU 1 5 5 3 - 0 0 2, 100mg, 0.29mmol) / NMP(1ml)の攪拌溶液に加えた。次いで、反応混合物を160℃で17時間加熱した。反応混合物を、室温に下げて、EtOAc(30ml)で希釈した。10% EDTA / 1M NaOH(aq, 30ml)溶液を加えた。混合物を、室温で30分間攪拌した。層を分離して、水層を、EtOAc(2 x 30ml)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。次いで、残留物を酸性分取HPLCにより精製して、3 - アセチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル(EV - AU 9 3 7 6 - 0 0 1)[28mg(33.2%)]を、淡黄色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.03min, M/z = 289(M+1)。

20

【0310】

実施例33. 3 - [(2E) - 3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 28および3 - [5 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボニル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 27の合成

30

【0311】

3 - [(2E) - 3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 28)(EOAI 3 4 5 5 7 8 3)および3 - [5 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボニル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 27)(EOAI 3 4 5 5 8 8 6)を、スキーム 1.1 に記述した方法により合成した3 - [(2E) - 3 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV 1 5 5 9 - 0 0 1)を用いてスキーム 1.5 に従って合成した。

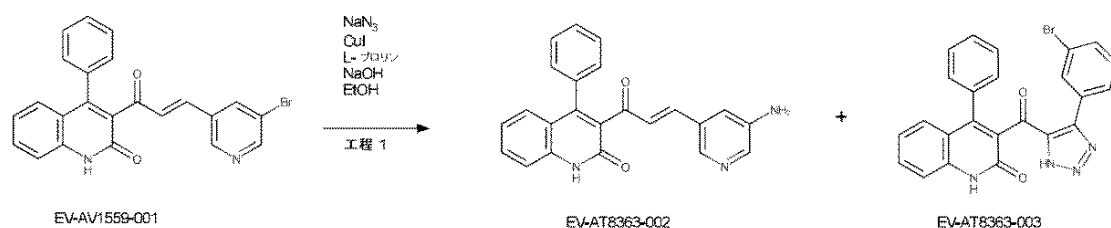
40

【0312】

50

【化 8 8】

スキーム 15



10

【0313】

3 - [(2 E) - 3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 28)(EV - AT8363 - 002)および 3 - [5 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボニル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 27)(EV - AT8363 - 003) - 工程 1

【0314】

EtOH / 水(4 ml, 7 : 3)中の 3 - [(2 E) - 3 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV1559 - 001, 200 mg, 0.46 mmol)の溶液を、L - プロリン(11.78 μ l, 0.14 mmol)、水酸化ナトリウム(2.61 μ l, 0.14 mmol)、ヨウ化銅(1+)(8.83 mg, 0.05 mmol)およびアジ化ナトリウム(32.66 μ l, 0.93 mmol)に加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下において静置して、95 で 6 時間攪拌して、次いで室温で 6 5 時間攪拌した。懸濁液を、EtOAc および水に分配して、混合物を、Kieselguhr を通して濾過して、相を分離した。有機物質を、ブラインで洗い、乾燥させて(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗製物質を、塩基性分取 HPLC 方法 A により精製して、3 - [(2 E) - 3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 28)(EV - AT8363 - 002)[11 mg (6.5 %)]を淡黄色固体として得た：LCMS (方法 A)：保持時間 1.95 min, M/z = 368 (M + 1)、そして 3 - [5 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボニル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 27)(EV - AT8363 - 003)[6 mg (2.7 %)]を無色固体として得た：LCMS (方法 A)：保持時間 2.99 min, M/z = 472 および 474 (M + 1)。

20

30

【0315】

実施例 34 . 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(E) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル)エテンスルホニル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 62 の合成

【0316】

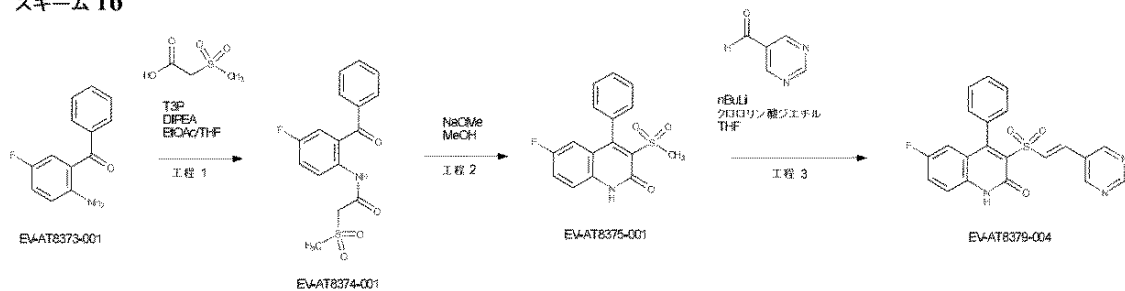
6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(E) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル)エテンスルホニル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 62)(EOAI3459236)を、スキーム 16 に従って合成した。

40

【0317】

【化 8 9】

スキーム 16



10

【0318】

N - (2 - ベンゾイル - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メタンスルホニルアセトアミド (E V - A T 8 3 7 4 - 0 0 1) - 工程 1

THF (5 ml) 中の 2 - ベンゾイル - 4 - フルオロアニリン (E V - A T 8 3 7 3 - 0 0 1, 500 mg, 2.32 mmol) および (メチルスルホニル) 酢酸 (353.02 mg, 2.56 mmol) の懸濁液を、T3P 50% / EtOAc (3.4 ml, 5.81 mmol)、次いで DIPEA (1.01 ml, 5.81 mmol) で処理して、得られる赤色の溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水で希釈して、EtOAc (× 2) で抽出した。有機物質を、ブラインで洗い、乾燥させて (MgSO₄)、減圧下でエバポレートして、N - (2 - ベンゾイル - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メタンスルホニルアセトアミド (E V - A T 8 3 7 4 - 0 0 1) [837 mg (quant)] を黄色ガム状物として得た。LCMS (方法 D) 保持時間 1.04 min, M/z = 336 (M + 1)。

20

【0319】

6 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A T 8 3 7 5 - 0 0 1) - 工程 2

N - (2 - ベンゾイル - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メタンスルホニルアセトアミド (E V - A T 8 3 7 4 - 0 0 1, 200 mg, 0.6 mmol) / 乾燥メタノール (4 ml) の溶液を、窒素雰囲気下において、ナトリウムメタノーレート (0.06 g, 1.19 mmol) で処理して、得られる黄色溶液を、室温で 1 時間攪拌した。懸濁液を、HCl (1 M, 0.6 ml, 0.6 mmol) で処理して、固体を濾取して、エーテルで洗い、減圧下で乾燥させて、6 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A T 8 3 7 5 - 0 0 1) [116 mg (61.3%)] を、白色固体として得た。LCMS (方法 D) : 保持時間 1.01 min, M/z = 318 (M + 1)。

30

【0320】

6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(E) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) エテンスルホニル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A T 8 3 7 9 - 0 0 1) - 工程 3

【0321】

6 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (E V - A T 8 3 7 5 - 0 0 1, 200 mg, 0.63 mmol) / 乾燥 THF (5 ml) の冷 (0 °) 溶液を、窒素雰囲気下において、1.6 M n - ブチリチウム (1260.5 μl) で滴加した。添加が完了すると、深赤色となり、0 ° で 10 分間攪拌した後、クロロホスホン酸ジエチル (109 μl, 0.76 mmol) を加えた。溶液を、0 ° で 10 分間攪拌した後に、それを - 78 ° に冷却して、固体としてピリミジン - 5 - カルボアルデヒド (68.1 mg, 0.63 mmol) で処理して、混合物を、室温まで終夜ゆっくりと昇温させた。溶液を、NH₄Cl を添加してクエンチして、EtOAc で 2 回抽出した。有機物質を、ブラインで洗い、乾燥させて (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、SCX-II カラム (生成物は、アンモニアメタノールで溶出した) を通して、残留物を酸性分取 HPLC により精製した。分画物を、減圧濃縮して、固体を EtOAc でトリチュレートして、減圧オープン内で乾燥させて、6 - フルオロ - 4 - フェニル - 3 - [(E) - 2 - (ピリミジン

40

50

- 5 - イル)エテンスルホニル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 62)(EV - AT8379 - 001)[11.2mg(4.4%)]を、淡黄色固体として得た。LCMS(方法A) : 保持時間2.65min, $M/z = 408(M+1)$ 。

【0322】

実施例35. 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン, I - 93の合成

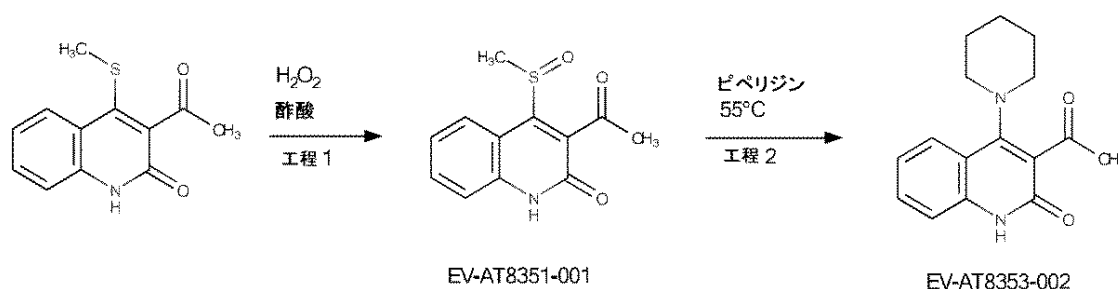
【0323】

4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(I - 93)(EOAI3454070)を、スキーム17に従って合成した4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AV9700 - 002)を用いてスキーム1.2に記述した方法に従って合成した。

【0324】

【化90】

スキーム17



【0325】

3 - アセチル - 4 - メタンスルフィニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT8351 - 001) - 工程1

【0326】

3 - アセチル - 4 - (メチルスルファニル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT8344 - 001(スキーム1.7), 500mg, 2.14mmol) / 酢酸(25ml)の懸濁液を、過酸化水素(35%, 656μl, 7.5mmol)で処理して、得られる溶液を、室温で21時間攪拌した。氷水(40ml)を加えて、反応混合物を室温で17時間継続した。反応混合物を、DCMで抽出して(3回)、有機抽出物を、飽和NaHCO₃(2回)で洗い、飽和チオ硫酸ナトリウム(2回)、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、3 - アセチル - 4 - メタンスルフィニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT8351 - 001)[300mg(56.1%)]を、肌色固体として得た。LCMS(方法D) : 保持時間0.84min, $M/z = 250(M+1)$ 。

【0327】

3 - アセチル - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT8353 - 002) - 工程2

【0328】

3 - アセチル - 4 - メタンスルフィニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT8351 - 001, 50mg, 0.2mmol) / ピペリジン(1ml)の溶液を、55で1時間攪拌した。溶液を、室温に冷却して、水で希釈して、DCMで抽出した。有機層を、MgSO₄上で乾燥した。得られるガムを、エーテル/ヘプタンでトリチュレートして、3 - アセチル - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AT8353 - 002)[38mg(70.1%)]を、肌色固体として得た。LCMS(方法D) : 保持時間0.91min, $M/z = 271(M+1)$ 。

【0329】

10

20

30

40

50

実施例 36 . 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロ
パ - 2 - エノイル] - 1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 2 - オン, I - 47 の合成
【0330】

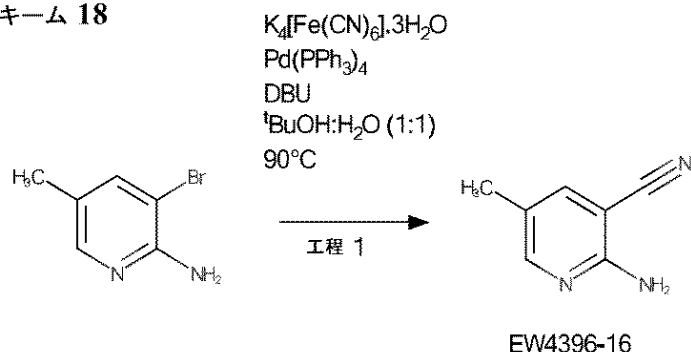
6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパ - 2 - エノ
イル] - 1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 2 - オン(I - 47)(EOAI 34588
42)を、スキーム 18 に従って合成した 2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボ
ニトリル(EW 4396 - 16 - P1A)を用いてスキーム 1.1 に記述した方法に従って合成
した。

【0331】

【化91】

10

スキーム 18



20

【0332】

2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボニトリル(EW 4396 - 16 - P1A)
- 工程 1

【0333】

t - BuOH(40.00 ml)およびH₂O(40.00 ml)中の 3 - ブロモ - 5 - メチル
- ピリジン - 2 - アミン(10.00 g, 53.46 mmol)の溶液に、N₂ 雰囲気下におい
て、K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O(27.10 g, 64.15 mmol)、DBU(4.07 g
, 26.73 mmol, 4.03 ml)およびPd(PPh₃)₄(3.09 g, 2.67 mmol)
を加えた。混合物を、90 に加熱して、16 時間攪拌した。DCM(150 ml)およびH
₂O(150 ml)を、混合物に加えて、濾過した。濾液を、DCM(3 × 50 ml)で抽出
した。有機相を、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。残留物を、フラッシ
ュカラムクロマトグラフィーにより精製して(PE : EA = 10 : 1 ~ 3 : 1)、2 - アミ
ノ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボニトリル(3.80 g, 53%)を、白色固体として得
た。LCMS データを記録しなかった。

30

【0334】

実施例 37 . 4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エノ
イル] - 1 H, 2 H, 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ[b]ピリジン - 2 - オン, I - 149 の合成
【0335】

40

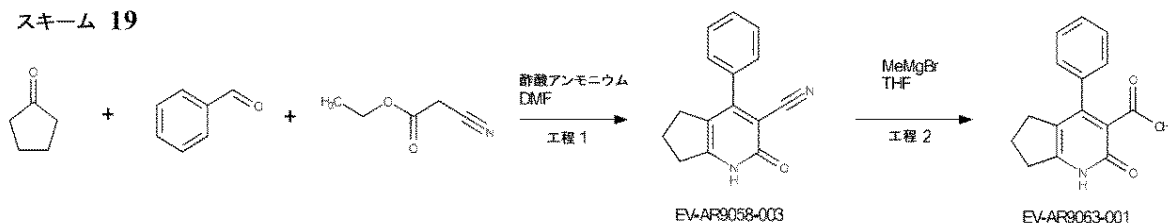
4 - フェニル - 3 - [(2 E) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エノイル] - 1 H,
2 H, 5 H, 6 H, 7 H - シクロペンタ[b]ピリジン - 2 - オン(I - 149)(EOAI 344
7589)を、スキーム 19 に従って合成した 3 - アセチル - 4 - フェニル - 1 H, 2 H, 5
H, 6 H, 7 H - シクロペンタ[b]ピリジン - 2 - オン(EV - AR 9063 - 001)を用い
て、スキーム 1.2 に記述した方法に従って合成した。

【0336】

50

【化 9 2】

スキーム 19



【0337】

2-オキソ-4-フェニル-1H,2H,5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(EV-AR9058-003)-工程1

DMF(10ml)中のシクロペンタノン(CAS120-92-3, 2.11ml, 23.78mmol)、ベンズアルデヒド(CAS100-52-7, 4.85ml, 47.55mmol)およびエチル 2-シアノアセテート(CAS105-56-6, 5.06ml, 47.55mmol)の混合物に、酢酸アンモニウム(6183.95μl, 95.11mmol)を加えた。得られる混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、水(100ml)およびDCM(200ml)で希釈した。水層を、さらにDCM(200ml)で抽出して、有機相を、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(50~100% EtOAc/ヘプタン、次いで0~4% MeOH/EtOAc)、得られる固体を、1時間減圧オープン内で乾燥させて、2-オキソ-4-フェニル-1H,2H,5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(EV-AR9058-003)(0.85g, 15%)を黄色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.01min, M/z = 237(M+1)。

【0338】

3-アセチル-4-フェニル-1H,2H,5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-オン(EV-AR9063-001)-工程2

氷浴内において2-オキソ-4-フェニル-1H,2H,5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(EV-AR9058-003, 400mg, 1.69mmol)/THF(10ml)の溶液に、10分かけて3M ブロモ(メチル)マグネシウム/ジエチルエーテル(1.13ml)を加えた。反応混合物を、17時間、室温まで昇温させた。さらに3M ブロモ(メチル)マグネシウム/ジエチルエーテル(1.13ml)を滴加して、反応混合物を室温で5時間攪拌した。さらに3M ブロモ(メチル)マグネシウム/ジエチルエーテル(1.13ml)を滴加して、反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、氷浴中で冷却して、1M HCl(30ml)でクエンチして、ジエチルエーテル(40ml)およびDCM(50ml)で希釈した。水相を、DCM(2×50ml)で抽出して、有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、3-アセチル-4-フェニル-1H,2H,5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-オン(EV-AR9063-001)(270mg, 63%)を褐色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.00min, M/z = 254(M+1)。

【0339】

実施例38. 3-[(2E)-3-(4-メトキシフェニル)プロパ-2-エノイル]-4-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン, I-148の合成

【0340】

3-[(2E)-3-(4-メトキシフェニル)プロパ-2-エノイル]-4-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(I-148)(EOAI3442255)を、スキーム20に記述した方法に従って合成した。

【0341】

10

20

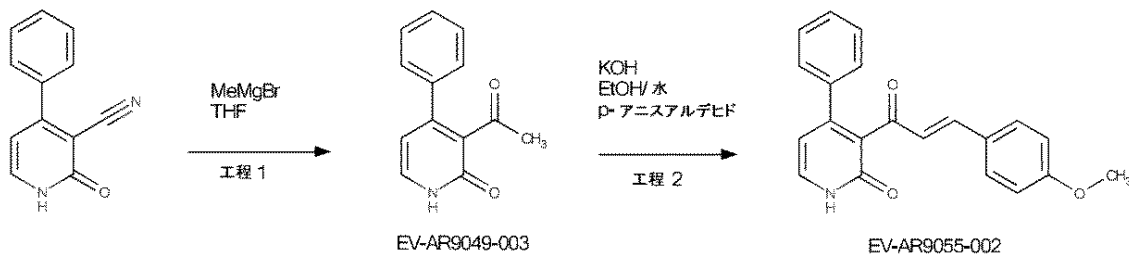
30

40

50

【化 9 3】

スキーム 20



10

【0342】

3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (EV - AR 9 0 4 9 - 0 0 3) - 工程 1

2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (CAS 14045 - 37 - 5, 500 mg, 2.55 mmol) / THF (10 ml) の溶液に、3 M ブロモ(メチル)マグネシウムイオンジエチルエーテル (1.7 ml) を 10 分かけて加えた。反応混合物を、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を、次いで、1 M HCl 水溶液 (10 ml) でクエンチして、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、次いでジエチルエーテル (4 × 100 ml) で抽出した。有機物質を、1 M HCl (100 ml)、水 (100 ml)、飽和 NaHCO₃ (100 ml) およびブライン (100 ml) で洗い、次いで MgSO₄ 上で乾燥させて、減圧濃縮した。得られる固体を、2 時間、1 : 1 の MeOH : 1 M HCl (30 ml) (酢酸 (1 ml) を含有する) 中で攪拌した。メタノールを、減圧除去して、残っている水溶液を、DCM (2 × 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させて、減圧濃縮して、3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (EV - AR 9 0 4 9 - 0 0 2) [380 mg (69.9%)] を褐色固体として得た。LCMS (方法 D) : 保持時間 0.90 min, M/z = 214 (M + 1)。水層を、NaHCO₃ (飽和) を用いて pH 7 まで中和して、DCM (200 ml) で抽出した。有機物質を、MgSO₄ 上で乾燥させて、減圧濃縮して、3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (EV - AR 9 0 4 9 - 0 0 3) (155 mg, 29%) を褐色固体として得た。LCMS (方法 D) : 保持時間 0.88 min, M/z = 214 (M + 1)。

20

30

【0343】

3 - [(2E) - 3 - (4 - メトキシフェニル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (I - 148) (EV - AR 9 0 5 5 - 0 0 2) - 工程 2

3 - アセチル - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (EV - AR 9 0 4 9 - 0 0 3, 100 mg, 0.47 mmol) / EtOH (4 ml) の懸濁液に、水酸化カリウム (85%, 123.82 mg, 1.88 mmol) / 水 (3 ml) 溶液を加えた。反応混合物を、0 で 30 分間攪拌した後に、4 - メトキシベンズアルデヒド (62.77 μl, 0.52 mmol) を添加した。得られる反応混合物を、室温で 20 時間攪拌した。さらに水酸化カリウム (85%, 650.06 mg, 9.85 mmol) を加えて、反応混合物を、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を、わずかに酸性となるまで酢酸でクエンチして、次いで沈殿が形成するまで 5 M HCl (2 ml, aq) を加えた。固体を濾去して、次いで塩基性 HPLC 分取方法 A により精製した。分画を凍結乾燥して、3 - [(2E) - 3 - (4 - メトキシフェニル)プロパ - 2 - エノイル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (I - 148) (EV - AR 9 0 5 5 - 0 0 2) (43 mg, 33%) を黄色固体として得た。LCMS (方法 A) : 保持時間 2.70 min, M/z = 332 (M + 1)。

40

【0344】

実施例 39 . 5 - [(1E) - 3 - {6 - フルオロ - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル] - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル} - 3 - オキソプロ

50

パ - 1 - エン - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボニトリル, I - 58 の合成

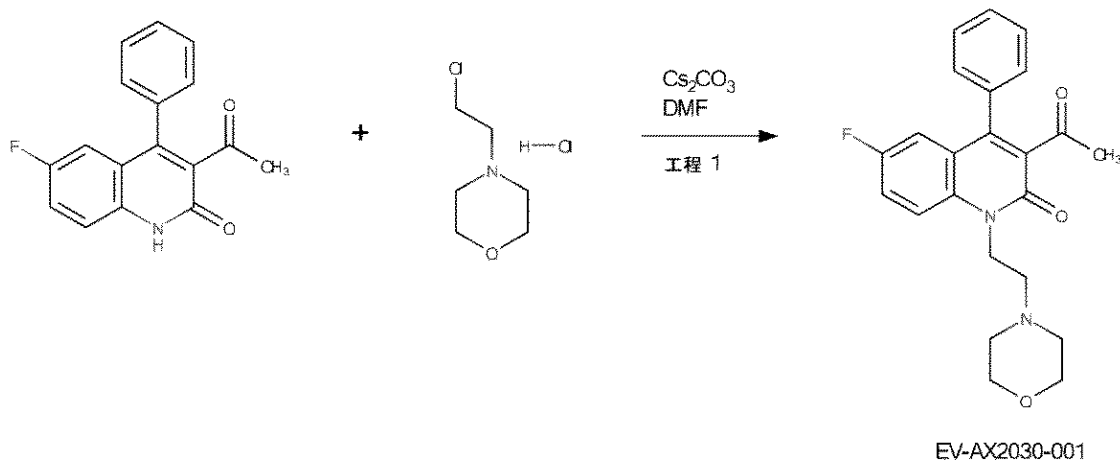
【0345】

5 - [(1E) - 3 - {6 - フルオロ - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル] - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル} - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボニトリル(I - 58)(EOAI3460299)を、スキーム21に従って合成した3 - アセチル - 6 - フルオロ - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AX2030 - 001)を用いてスキーム1.1に記述した方法に従って合成した。

【0346】

【化94】

スキーム 21



【0347】

3 - アセチル - 6 - フルオロ - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AX2030 - 001)工程 1

3 - アセチル - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AW8535 - 002, 500 mg, 1.78 mmol) / DMF (5 ml) の攪拌溶液に、炭酸セシウム(2027.1 mg, 6.22 mmol)および4 - (2 - クロロエチル)モルホリン塩酸塩(1 : 1)(496.16 mg, 2.67 mmol)を加えた。得られる混合物を、80 で2時間加熱した。追加の炭酸セシウム(868.76 mg, 2.67 mmol)を加えて、この反応を3時間続けた。反応混合物を、EtOAc(30 ml)および水(30 ml)で希釈した。水層を、EtOAc(3 × 25 ml)で洗い、合わせた有機層を、水(20 ml)で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残留物を、塩基性HPLC分取方法Aにより精製して、3 - アセチル - 6 - フルオロ - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル] - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AX2030 - 001)(338 mg, 48%)を無色固体として得た。LCMS(方法D) : 保持時間1.03 min, M/z = 395 (M + 1)。

【0348】

実施例40.(2E) - N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エンアミド, I - 59 の合成

【0349】

(2E) - N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エンアミド(I - 59)(EOAI3460298)を、スキーム22に記述した方法に従って合成した。

【0350】

10

20

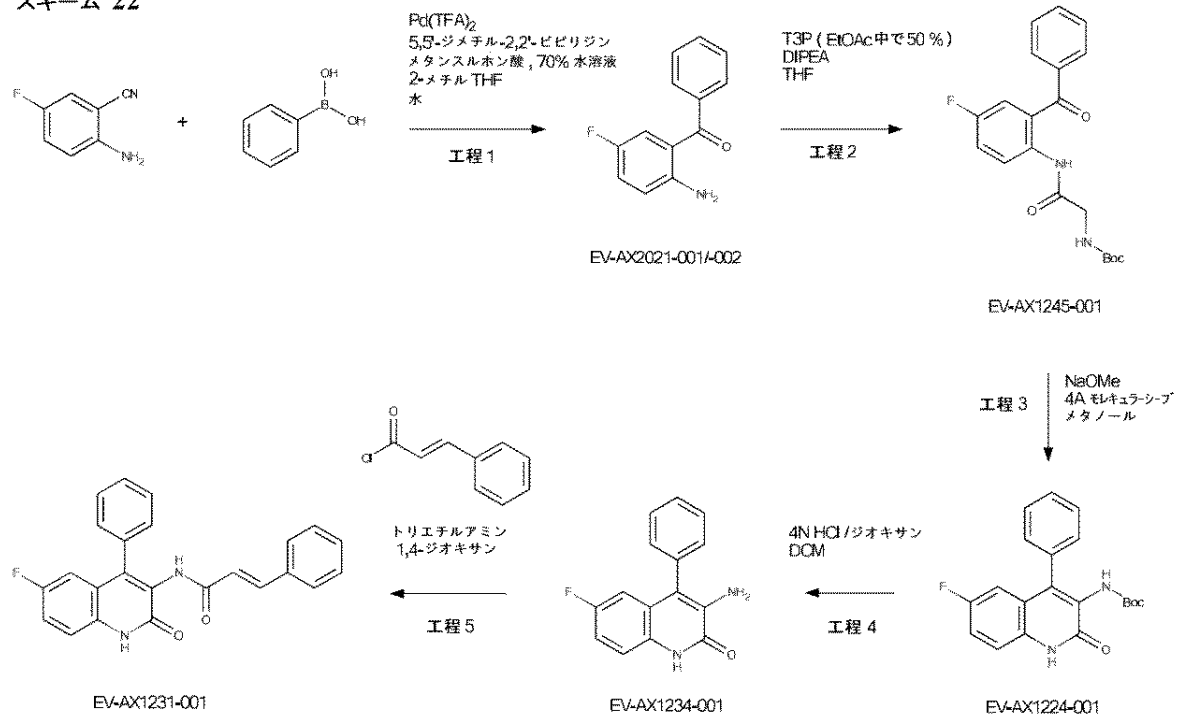
30

40

50

【化 9 5】

スキーム 22



10

20

【 0 3 5 1】

2 - ベンゾイル - 4 - フルオロアニリン (EV - AX 2 0 2 1 - 0 0 1 / - 0 0 2) - 工程 1

【 0 3 5 2】

2 - メチル - THF (2 5 m l) および水 (2 5 m l) 中の 2 - アミノ - 5 - フルオロベンズニトリル (5 0 0 0 m g , 3 6 . 7 3 m m o l)、フェニルボロン酸 (4 9 2 6 . 4 1 m g , 4 0 . 4 m m o l)、5,5'-ジメチル - 2,2'-ビピリジン (4 0 6 . 0 3 m g , 2 . 2 m m o l) およびメタンスルホン酸 (3 8 . 2 m l , 3 6 7 . 3 1 m m o l) の攪拌溶液を、窒素で 1 5 分間フラッシュした。Pd(TFA)₂ (4 8 8 . 4 4 m g , 1 . 4 7 m m o l) を、次いで加えて、混合物を、8 0 °C で 1 9 時間攪拌した。反応混合物を、pH 8 (~ 1 8 0 m l) まで飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いてクエンチして、EtOAc (2 0 0 m l) を加えた。水層を、EtOAc (3 × 7 5 m l) で抽出して、有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (0 ~ 4 0 % EtOAc / ヘプタン)、2 - ベンゾイル - 4 - フルオロアニリン (EV - AX 2 0 2 1 - 0 0 1) (2 3 0 5 m g , 2 9 %) を明黄色固体として得た。混合した分画物を、減圧濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより再度精製して (0 ~ 3 0 % EtOAc / ヘプタン)、追加の 2 - ベンゾイル - 4 - フルオロアニリン (EV - AX 2 0 2 1 - 0 0 2) (1 3 7 7 m g , 1 7 %) を明黄色固体として得た。LCMS (方法 D) : 保持時間 1 . 1 6 m i n , M / z = 2 1 6 (M + 1) .

30

40

【 0 3 5 3】

tert - ブチル N - {[(2 - ベンゾイル - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル] メチル} カルバメート (EV - AX 1 2 4 5 - 0 0 1) - 工程 2

2 - ベンゾイル - 4 - フルオロアニリン (2 0 0 m g , 0 . 9 3 m m o l) および N - (tert - ブトキシカルボニル) グリシン (1 7 9 . 0 7 m g , 1 . 0 2 m m o l) / THF (2 m l , 無水) の攪拌懸濁液に、T3P 5 0 % / EtOAc (1 3 6 8 . 8 7 μ l , 2 . 3 2 m m o l)、次いで DIPEA (4 0 4 . 6 6 μ l , 2 . 3 2 m m o l) を加えて、深橙色の溶液を得た。反応混合物を、RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水 (2 5 m l) および EtOAc (2 5 m l) で希釈した。有機相を集めて、水相を、EtOAc (2 5 m l) を用いて抽出

50

した。有機物質を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、tert-ブチル N - {[(2 - ベンゾイル - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル]メチル}カルバメート(EV - AX1245 - 001)(EV - AX1245 - 001)(450mg, 94%)を、橙色の油状物として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.29min, M/z = 395(M + 23).

【0354】

tert-ブチル N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)カルバメート(EV - AX1224 - 001) - 工程3

MeOH(25ml, 無水)中のtert-ブチル N - {[(2 - ベンゾイル - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル]メチル}カルバメート(81%, 2930mg, 6.37mmol)および4 モレキュラー・シーブの攪拌溶液に、0.5M ナトリウムメトキシド/MeOH(38.2ml)を加えた。反応混合物を、RTで19時間攪拌した。反応混合物を、塩化アンモニウムで処理して、この時点で白色沈殿物が形成した。固体を濾取して、次いで20%MeOH/DCM(100ml)に溶解した。幾らかの固体は、20%MeOH/DCMには溶解せず、またこれは生成物ではなかったので廃棄した。濾液を減圧濃縮して、tert-ブチル N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)カルバメート(EV - AX1224 - 001)(2110mg, 88%)を黄色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.14min, M/z = 377(M + 23).

【0355】

3 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AX1234 - 001) - 工程4

tert-ブチル N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)カルバメート(430mg, 1.21mmol)/DCM(8ml)の攪拌溶液に、4M HCl/ジオキサン(6067.02μl)を加えた。反応混合物を、RTで16時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、次いで残留物を、10%MeOH/DCM(25ml)と飽和NaHCO₃(25ml)に分配した。有機相を集めて、水相を、10%MeOH/DCM(25ml)を用いて抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、3 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AX1234 - 001)(282mg, 87%)を黄色固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.08min, M/z = 255(M + 1).

【0356】

(2E) - N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エンアミド(I - 59)(EV - AX1231 - 001) - 工程5

3 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(95%, 90mg, 0.34mmol)/ジオキサン(2ml)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(50.44μl, 0.37mmol)、次いで(2E) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エノイルクロリド(53.03μl, 0.37mmol)/ジオキサン(1ml)を加えた。反応混合物を、次いで40 に加熱して、1時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、次いで得られる残留物を、水(25ml)および10%MeOH/DCM(25ml)に溶解した。有機相を集めて、水相を、10%MeOH/DCM(25ml)を用いて抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。粗生成物を、酸性分取HPLCを用いて精製して、凍結乾燥して、(2E) - N - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エンアミド(I - 59)(EV - AX1231 - 001)(32.2mg, 25%)を白色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.11min, M/z = 385(M + 1).

【0357】

実施例41. メチル(2E) - 4 - [(6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)ホルムアミド]ブタ - 2 - エノエート, I - 38の合成

メチル(2E) - 4 - [(6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノ

10

20

30

40

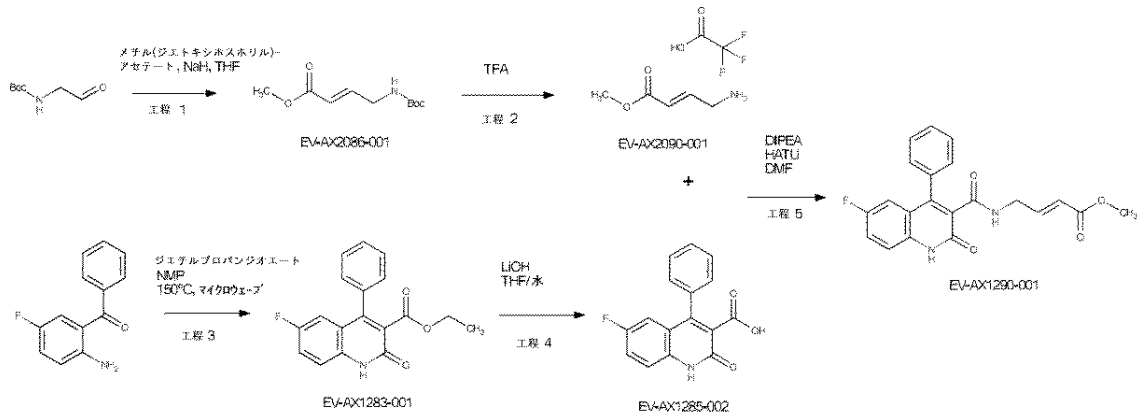
50

リン - 3 - イル)ホルムアミド]ブタ - 2 - エノエート(I - 38)(EOAI3461957)を、スキーム23に記述した方法に従って合成した。

【0358】

【化96】

スキーム23



10

【0359】

メチル(2E)-4-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブタ-2-エノエート(EV-AX2086-001)-工程1

20

水素化ナトリウム(60%, 238.7mg, 5.97mmol)/THF(30ml)を、0に冷却して、メチル(ジエトキシホスホリル)アセテート(1254.26mg, 5.97mmol)/THF(10ml)の溶液を滴加した。反応混合物を、0で10分間攪拌して、tert-ブチル(2-オキシエチル)カルバメート(95%, 1000mg, 5.97mmol)/THF(10ml)の溶液を加えた。氷浴を外して、反応混合物を、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、残留物を、EtOAc(50ml)および水(50ml)に分配した。水層を、EtOAc(30ml)で洗い、有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(10~50% EtOAc/ヘプタン)、メチル(2E)-4-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブタ-2-エノエート(EV-AX2086-001)(711mg, 53%)を黄色油状物として得た。LCMSは行なわなかった。

30

【0360】

トリフルオロ酢酸 メチル(2E)-4-アミノブタ-2-エノエート(EV-AX2090-001)-工程2

TFA(4ml)を、メチル(2E)-4-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブタ-2-エノエート(95%, 700mg, 3.09mmol)に加えて、得られる混合物を、RTで1時間攪拌した。溶媒を、減圧除去して、残留物をトルエン(2x10ml)と共沸させた。固体残留物を、高真空で2時間乾燥させて、次いでMeOH(0.5ml)に溶解して、氷冷ジエチルエーテル(10ml)に加えた。得られる固体を濾去して、40で2時間真空オーブン内において乾燥させて、トリフルオロ酢酸メチル(2E)-4-アミノブタ-2-エノエート(EV-AX2090-001)(657mg, 92%)を褐色固体として得た。LCMSは行なわなかった。

40

【0361】

エチル 6-フルオロ-2-オキシ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(EV-AX1283-001)-工程3

2-ベンゾイル-4-フルオロアニリン(450mg, 2.09mmol)およびジエチルプロパンジオエート(634.86μl, 4.18mmol)/NMP(3ml)の混合物を、150で1時間マイクロウェーブにおいて攪拌した。追加のジエチルプロパンジオエート(634.86μl, 4.18mmol)を加えて、反応混合物を、マイクロウェーブにおいて

50

、150 で1時間攪拌した。追加のDBU(46.81 μ l, 0.31 mmol)を加えて、反応混合物を攪拌して、マイクロウェーブにおいて150 で3時間攪拌した。混合物を、水で希釈して、生成物を析出させた。残留物を、焼結物を通して濾過して、ジエチルエーテルを用いて洗い、減圧オープンで乾燥させて、エチル 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート(EV - AX1283 - 001)(200 mg, 29%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.12 min, $M/z = 312 (M+1)$ 。

【0362】

6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸(EV - AX1285 - 002) - 工程4

10

エチル 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート(95%, 210 mg, 0.64 mmol)/THF(5 ml)の溶液に、LiOH(76.73 mg, 3.2 mmol)/水(1 ml)を加えた。反応混合物を、室温で72時間攪拌した。反応混合物を、50 に加熱して、3.5時間攪拌した。追加のLiOH(38.37 mg, 1.6 mmol)を加えて、反応混合物を、50 で2時間攪拌した。反応混合物を、別のLiOH(76.73 mg, 3.2 mmol)を用いて再処理して、50 で1時間攪拌した。溶媒を、真空濃縮することにより除去して、残留物を、高真空を用いて乾燥させて、リチウム(1+)イオン 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート[814 mg(98.7%)](EV - AX1285 - 001)を白色固体として得た。生成物を、遊離の酸として得たので、残留物を水に懸濁して、pH1まで酸性化した。沈殿物を、次いで濾取して、Et₂Oで洗い、6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸(EV - AX1285 - 002)(127 mg, 67%)を白色粉末として得た。LCMS(方法D): 保持時間1.04 min, $M/z = 284 (M+1)$ 。

20

【0363】

(2E) - 4 - [(6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)ホルムアミド]ブタ - 2 - エノエート(I - 38)(EV - AX1290 - 001) - 工程5

トリフルオロ酢酸メチル(2E) - 4 - アミノブタ - 2 - エノエート(95%, 85.16 mg, 0.35 mmol)/DMF(1 ml)の溶液に、6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸(100 mg, 0.35 mmol)およびDIEA(181.3 μ l, 1.06 mmol)、次いでHATU(147.66 mg, 0.39 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で15分間攪拌した。反応混合物を、トライアル反応(EV - AX1289)のものと合わせて、真空濃縮して、酸性分取HPLCを用いて精製して、凍結乾燥して、メチル(2E) - 4 - [(6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル)ホルムアミド]ブタ - 2 - エノエート(I - 38)(EV - AX1290 - 001)(77.8 mg, 48%)を白色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間2.47 min, $M/z = 381 (M+1)$ 。

30

【0364】

実施例42. メチル(2E) - 4 - (3 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 1 - イル)ブタ - 2 - エノエート, I - 39の合成

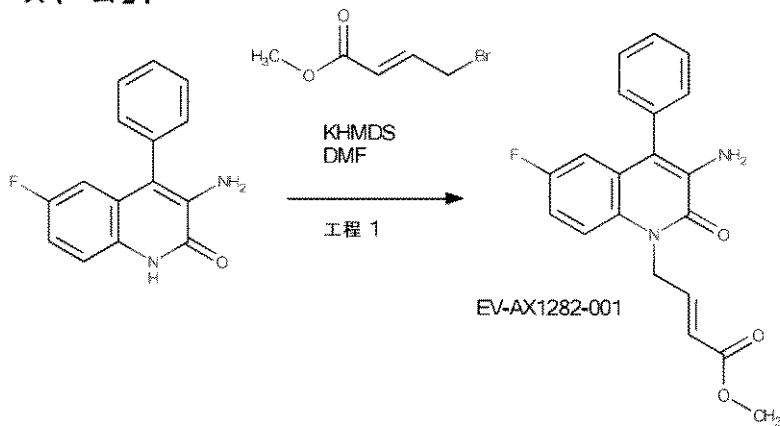
40

メチル(2E) - 4 - (3 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 1 - イル)ブタ - 2 - エノエート(I - 39)(EOAI3461695)を、スキーム22に記述したように合成した3 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - フェニル - 1,2 - ジヒドロキノリン - 2 - オン(EV - AX1234 - 001)を用いてスキーム24に記述した方法に従って合成した。

【0365】

【化 9 7】

スキーム 24



10

【0366】

メチル(2E)-4-(3-アミノ-6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブタ-2-エノエート(EV-AX1282-001)-工程1 3-アミノ-6-フルオロ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(93%, 50mg, 0.18mmol)/DMF(0.5ml)の溶液に、1M KHMDS/THF(201.17μl)を加えた。混合物を、RTで30分間攪拌した。メチル(2E)-4-ブ

ロモブタ-2-エノエート(42.96μl, 0.37mmol)を、次いで加えて、反応混合物を、RTで1時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、酸性分取HPLCを用いて精製して、凍結乾燥して、メチル(2E)-4-(3-アミノ-6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブタ-2-エノエート(I-39)(EV-AX1282-001)(10.2mg, 15.4%)を黄色粉末として得た。LCMS(方法A): 保持時間3.51min, M/z = 353(M+1)。

20

【0367】

以下の表3は、上記したLCMS方法を利用する本発明の選択された化合物のための液体クロマトグラフィー-質量スペクトル分析法(LCMS)データを示す。化合物番号は、表1および2中の化合物番号に対応する。

30

【0368】

表3. 液体クロマトグラフィー-質量スペクトル分析法(LCMS)データ

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 液体クロマトグラフィー-質量分析(LCMS)データ

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-1	442.48	3.80 min	443.2	E		
I-2	442.48	3.15 min	443.2	E		
I-3	386.38	2.40 min	386.38	A		
I-4	457.50	2.10 min	458.2	A	ギ酸	0.5
I-5	425.41	3.26 min	426.1	A		
I-6	371.36	2.78 min	372.1	A		
I-7	395.39	3.17 min	396.1	A		
I-8	395.39	3.21 min	396.1	E		
I-9	400.40	3.27 min	401.1	A		
I-10	371.36	2.63 min	372.1	A		
I-11	443.47	2.94 min	444.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-12	477.51	2.80 min	478.1	A		
I-13	371.36	2.59 min	372.1	A		
I-14	404.82	3.30 min	405.1	A		
I-15	400.40	2.08 min	401.1	A		
I-16	425.41	2.69 min	426.1	A		
I-17	424.43	2.92 min	425.1	A		
I-18	484.52	2.31 min	485.1	A		
I-19	484.52	2.00 min	485.1	A		
I-20	370.38	2.46 min	371.1	A		
I-21	371.36	2.57 min	372.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-22	423.44	2.82 min	424.2	A		
I-23	444.54	3.25 min	445.2	A		
I-24	499.53	2.11 min	500.2	A		
I-25	430.43	2.76 min	431.1	A		
I-26	378.38	2.46 min	379.1	A		
I-27	472.29	2.99 min	471.9	A		
I-28	367.40	1.95 min	368.1	A		
I-29	333.36	3.12 min	334.1	A		
I-30	494.60	2.21 min	495.2	G		
I-31	439.52	1.92 min	440.2	G		

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-32	377.40	2.74 min	378.1	G		
I-33	498.55	2.18 min	499.2	G	HCl	1
I-34	454.50	2.60 min	455.1	G	HCl	1
I-35	426.46	2.96 min	427.1	G		
I-36	412.44	2.74 min	413.1	G		
I-37	429.44	2.56 min	430.1	G		
I-38	372.35	2.25 min	373.1	G		
I-40	322.33	2.52 min	323.1	A		
I-41	499.53	1.96 min	500.1	A		
I-42	385.39	2.08 min	386.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

#	分子量	LCMS T 保持	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-43	444.45	2.88 min	445.1	A		
I-44	372.35	2.25 min	373.1	G		
I-45	371.36	2.40 min	372.1	G		
I-46	389.35	2.79 min	390.1	G		
I-47	367.40	2.43 min	368.1	G		
I-48	370.38	2.65 min	371.1	G		
I-49	370.38	2.52 min	371.1	G		
I-50	371.36	2.98 min	372.1	G		
I-51	388.37	2.76 min	389.1	G		
I-52	388.37	2.59 min	389.1	G		

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-53	371.36	3.24 min	372	G		
I-54	368.39	2.30 min	369.1	G		
I-55	385.39	2.82 min	386.1	G		
I-56	481.51	3.10 min	482.2	A		
I-57	481.54	1.72 min	482.2	A	ギ酸	0.5
I-58	508.54	3.43 min	509.2	E		
I-59	384.40	3.11 min	385.1	A		
I-60	424.42	2.79 min	425	A		
I-61	384.40	2.33 min	385.1	A		
I-62	407.42	2.65 min	408.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

#	分子量	LCMS T 保持	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-63	431.28	3.26 min	431.1	A		
I-64	432.27	2.99 min	432.2 / 434.1	A		
I-65	388.37	3.08 min	389.1	A		
I-66	420.38	3.01 min	421.2	A		
I-67	404.82	3.33 min	405.1	A		
I-68	431.28	2.91 min	431.0 / 433.0	A		
I-69	386.83	3.19 min	387.1	A	ギ酸	0.5
I-70	421.37	3.07 min	422.1	A		
I-71	397.43	2.53 min	398.2	A		
I-72	419.47	3.02 min	420.2	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

#	分子量	LCMS T 保持	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-73	371.36	2.56 min	372.1	A		
I-74	391.42	3.07 min	392.1	A		
I-75	323.37	1.93 min	324.1	A		
I-76	386.83	2.84 min	387.1	A		
I-77	407.46	3.39 min	408.2	A		
I-78	405.45	4.45 min	406.2	B		
I-79	381.43	3.06 min	382.2	A		
I-80	387.82	2.93 min	388.1	A		
I-81	411.45	2.99 min	412.2	A		
I-82	405.45	2.82 min	406.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-83	393.44	3.07 min	394.2	A		
I-84	367.40	2.65 min	368.2	A		
I-85	406.44	2.82 min	407.3	A		
I-86	367.40	3.84 min	368.1	C		
I-87	354.36	3.19 min	355.2	B		
I-88	371.36	2.13 min	372.2	A		
I-89	383.40	2.55 min	384.2	A		
I-90	354.36	1.43 min	355.2	A		
I-91	367.40	2.79 min	368.1	A		
I-92	367.40	2.25 min	368.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-93	360.41	2.09 min	361.4	A		
I-94	354.36	2.22 min	355.1	A		
I-95	354.36	1.53 min	355.1	A		
I-96	367.40	3.50 min	368.2	B		
I-97	387.82	2.36 min	388.1	A		
I-98	383.40	2.10 min	384.1	A		
I-99	370.38	2.92 min	371.1	A		
I-100	551.63	3.87 min	552.2	A		
I-101	507.58	3.89 min	508.2	A		
I-102	371.36	2.65 min	372.1	A		
I-103	391.42	2.57 min	392.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-104	370.38	2.53 min	371.1	A		
I-105	367.40	2.83 min	368.1	A		
I-106	371.36	2.68 min	372.1	A		
I-107	370.38	2.57 min	371.1	A		
I-108	370.38	2.88 min	371.1	A		
I-109	493.55	3.45 min	494.2	A		
I-110	537.60	3.43 min	538.2	A		
I-111	395.45	3.67 min	396.2	A		
I-112	353.37	2.73 min	354.1	A		
I-113	329.39	3.43 min	330.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-114	352.39	2.44 min	353.1	A		
I-115	366.41	2.22 min	367.1	A		
I-116	444.50	2.88 min	445.1	A		
I-117	391.42	3.04 min	392.2	A		
I-118	329.39	3.35 min	330.2	A		
I-119	366.41	1.84 min	367.3	A		
I-120	355.39	1.84 min	356.2	A		
I-121	353.37	2.71 min	354.2	B		
I-122	353.37	3.96 min	354.2	A		
I-123	368.38	2.68 min	369.1	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-124	353.37	3.49 min	354.2	B		
I-125	366.41	2.24 min	367.1	A		
I-126	343.42	3.62 min	344.1	A		
I-127	357.44	3.86 min	358.2	A		
I-128	341.36	1.80 min	342.1	A		
I-129	352.39	2.78 min	353.1	A		
I-130	315.37	4.40 min	316.2	B		
I-131	390.43	4.79 min	391.2	B		
I-132	319.35	2.92 min	320.0	A		
I-133	289.33	2.93 min	290.0	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

#	分子量	LCMS T _{保持}	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-134	276.29	2.61 min	277.0	A		
I-135	366.41	2.61 min	367.1	A		
I-136	305.33	2.95 min	306.1	C		
I-137	409.48	3.83 min	410.1	A		
I-138	365.42	3.54 min	366.1	A		
I-139	381.42	3.34 min	382.1	A		
I-140	397.43	3.06 min	398.2	A		
I-141	391.42	3.72 min	392.1	A		
I-142	393.44	3.95 min	394.2	A		
I-143	381.43	3.84 min	382.2	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

#	分子量	LCMS T 保持	LCMS M/z (+)	LCMS 法	塩	塩の 化学量論
I-144	411.45	3.60 min	412.2	A		
I-145	366.41	3.90 min	367.1	A		
I-146	395.45	4.35 min	396.1	A		
I-147	336.39	3.23 min	337.2	A		
I-148	331.36	2.70 min	332.1	A		
I-149	342.39	2.45 min	343.2	A		
I-150	302.33	1.67 min	303.1	A		
I-151	255.27	2.25 min	256	A		

10

20

30

【0369】

生物学的アッセイ

実施例 43 . PAD4 アッセイ

【0370】

本発明の化合物を、下記のアッセイプロトコルを用いて PAD4 の阻害剤としてアッセイした。

【0371】

化合物を、100% DMSO に溶解して、100 mM 化合物の最終濃度に到達させる。化合物のストック溶液を RT で保存した。連続希釈物を DMSO 中で調製して、20 μ L の混合容積と共に 8 回混合した。最終のアッセイ条件は以下の通りである：

反応容量：20 μ L

アッセイ緩衝液(前記の通り)：100 mM トリス - HCl (pH 7.6), 2 mM DTT, 1 mM CaCl₂

最終濃度：

- 100 nM hPAD4 酵素
- 50 μ M (8 倍 K_m 以下) 基質ペプチド
- 0.5% DMSO

40

50

全インキュベーション時間：37 で65分

停止溶液：40 μ l 5% TCA / ACN

化合物の溶液(0.25 μ L)を、アッセイ緩衝液(100 mM トリス - HCl (pH 7.6) , 2 mM DTT)中の200 nM PAD4 (10 μ L)に加えた。5分後に、緩衝液(100 mM トリス - HCl (pH 7.6) , 2 mM DTT , 2 mM CaCl₂)中の100 μ M 基質(10 μ L)を加えて、この反応溶液を、60分間、37 でインキュベートした。酵素反応を、5% TCA / ACN (1.7% TCA 最終濃度)停止溶液(40 μ l)を添加することによりクエンチした。アルギニンを含む基質およびシトルリンを含む生成物(+1 Da 質量シフト)を、Agilent RapidFire(RF) 300 System上で固相抽出に付して、定量するために複数の反応モニタリング(MRM)アプリケーションのもとで二重極、三重極、四重極Agilent 6460 QQQ質量スペクトル分析(MS)装置で検出した。

10

【0372】

以下の表4は、上記したPAD4アッセイにおいて、本発明の選択された化合物の活性を示す。化合物番号は、表1および2中の化合物番号に対応している。「A」として表される活性を示す化合物は、0.1 ~ 3 μ MのIC₅₀を提供する；「B」として表される活性を示す化合物は、3 ~ 20 μ MのIC₅₀を提供する；「C」として表される活性を示す化合物は、20 ~ 100 μ MのIC₅₀を提供する；および「D」として表される活性を示す化合物は、> 100 μ MのIC₅₀を提供する。用語pIC₅₀ = -log(IC₅₀)である。「E」として表される活性を示す化合物は、1 ~ 4のpIC₅₀を示す；「F」として表される活性を示す化合物は、4 ~ 5のpIC₅₀を提供する；「G」として表される活性を示す化合物は、> 5のpIC₅₀を提供する。「NA」は、「アッセイしていない」ことを表す。

20

【0373】

MS(質量スペクトル分析法)を用いる共有結合修飾試験

実施例44 . PAD4共有結合修飾アッセイ

質量分析法を使用して、選択された阻害剤によりタンパク質の共有結合修飾を分析した。組み換え体ヒトPAD4を、4 mg / ml (20 mM Tris (pH 7.6) , 400 mM NaClおよび5 mM TCEP中)で使用した。適用可能な場合、緩衝液に、5 mM CaCl₂を加えて、この修飾のカルシウム感受性を決定した。阻害剤を、0.2 mM ~ 5 mMの終濃度でDMSOに溶解して、分析する前に、タンパク質と共に27 で16時間インキュベートした。コントロール試験は、阻害剤の不在下において、タンパク質とDMSOと共に行った。試料を、分析する直前に室温で10,000 rpmにて15秒間遠心分離を行ない、5% ~ 80%アセトニトリル / 水(0.1%蟻酸添加)の移動相を用いるWater s LCT - Premier TOF質量分析機器で分析した。

30

【0374】

不活性化反応速度

実施例45 . PAD4不活性化反応速度

標的酵素に活性な化合物が共有結合することにより、酵素活性は時間依存的に失活へと至る。不活性化の速度は、阻害剤濃度([I])に依存しており、偽一次反応条件下([I] > [hPAD4])で定量され得る。

40

【0375】

不活性化反応速度実験を、384ウェルポリスチレンプレートにおいて37 で行なった。化合物(10 ~ 200 μ M)およびhPAD4(4 μ M)溶液を、10分間、10 mM CaCl₂および2 mM DTTを含むアッセイ緩衝液(100 mM トリス - HCl , pH 7.6)中でプレインキュベーションして、37 の温度とした。等量(10 μ l)の化合物およびhPAD4溶液を、0から70分間の種々の時点で混合した。70分の時点で、不活性化溶液を、166.7 μ M ペプチド基質(H-TSTGGRGSHH-CONH₂)、1.1 mM CaCl₂および2 mM DTTを含む酵素反応緩衝液(100 mM トリス - HCl , pH 7.6)で10倍希釈した。37 で30分間インキュベーションした後に、酵素反応を、5% TCA溶液 / ACN中で3倍希釈によりクエンチした。基質ペプチドのA

50

ルギニンのシトルリン化を、固相抽出質量分析法(SPE-MS)により決定した。HILIC(H1)カートリッジを備えたAgilent RapidFire 300を用いて、P1についてはH₂O/ACN(20/80)中の0.1%TFA溶媒、およびP2およびP3についてはH₂O/ACN(50/50)中の0.1%TFA溶媒にてサンプルを採取した。基質および生成物ペプチドを、連結したAgilent 6460 QQQおよび多重反応モニタリング(MRM)を用いて、ポジティブイオンモードで各々、トランジション562.3/969.4および562.8/541にて検出した。不活性化反応のDMSO量は1%であった。Cl-アミジン(100mM, 酵素不活性化(反応)中の終濃度)および1%DMSOを、不活性化反応のポジティブおよびネガティブコントロールとして各々使用した。

【0376】

不活性化反応の偽一次速度定数(k_{obs})は、残存hPAD4活性(A_{res})の時間依存的失活を方程式：

【数1】

$$A_{res}(t) = e^{-k_{obs} * t}$$

に当てはめて決定された。

偽一次速度定数に対する阻害剤のモル濃度をプロットすることにより、反応速度定数の決定が可能となった： k_{inact} -無限[I]での最大不活性化速度； K_I -阻害剤濃度(この濃度での不活性化速度は $1/2 k_{inact}$ に等しい)； k_{inact}/K_I 。

【0377】

本発明の特定化合物を、上記した方法に従ってアッセイして、該化合物がPAD4を共有結合的に修飾することが判った。

【0378】

下記の表4は、上記した共有結合修飾アッセイにおける本発明の選択された化合物の活性を示す。化合物番号は、表1および2の化合物番号に対応している。

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. PAD4 活性

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-1	NA	NA
I-2	B	G
I-3	B	G
I-4	A	G
I-5	A	G
I-6	B	F
I-7	B	G
I-8	B	G
I-9	A	G
I-10	B	F
I-11	B	F
I-12	B	G

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-13	B	G
I-14	B	G
I-15	B	G
I-16	NA	NA
I-17	B	G
I-18	NA	NA
I-19	B	F
I-20	A	G
I-21	B	G
I-22	A	G
I-23	NA	NA
I-24	NA	NA
I-25	NA	NA

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-26	NA	NA
I-27	C	F
I-28	B	G
I-29	C	F
I-30	NA	NA
I-31	NA	NA
I-32	NA	NA
I-33	NA	NA
I-34	A	G
I-35	NA	NA
I-36	NA	NA
I-37	NA	NA
I-38	NA	NA

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-40	C	F
I-41	B	G
I-42	C	F
I-43	B	G
I-44	B	G
I-45	B	G
I-46	B	G
I-47	B	G
I-48	B	G
I-49	A	G
I-50	B	G
I-51	C	F
I-52	B	G

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-53	A	G
I-54	B	F
I-55	B	G
I-56	B	F
I-57	C	F
I-58	B	F
I-59	C	F
I-60	A	G
I-61	A	G
I-62	C	F
I-63	B	G
I-64	B	G
I-65	B	G

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-66	A	G
I-67	B	G
I-68	A	G
I-69	B	G
I-70	B	G
I-71	B	F
I-72	D	F
I-73	B	F
I-74	B	F
I-75	C	F
I-76	A	G
I-77	C	F
I-78	C	F

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-79	C	F
I-80	A	G
I-81	C	F
I-82	C	F
I-83	C	F
I-84	C	F
I-85	C	F
I-86	B	F
I-87	C	F
I-88	C	F
I-89	C	F
I-90	D	E
I-91	C	F

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-92	C	F
I-93	C	F
I-94	C	F
I-95	D	E
I-96	C	F
I-97	C	F
I-98	C	F
I-99	B	G
I-100	C	F
I-101	C	F
I-102	C	F
I-103	C	F
I-104	B	F

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-105	B	G
I-106	B	G
I-107	A	G
I-108	D	E
I-109	D	E
I-110	C	F
I-111	C	F
I-112	C	F
I-113	C	F
I-114	B	F
I-115	C	F
I-116	B	G
I-117	C	F

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-118	C	F
I-119	C	F
I-120	B	F
I-121	C	F
I-122	B	F
I-123	B	G
I-124	D	E
I-125	B	F
I-126	C	F
I-127	C	F
I-128	C	F
I-129	B	F
I-130	B	F

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μM) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-131	B	G
I-132	C	F
I-133	C	F
I-134	C	F
I-135	B	G
I-136	C	F
I-137	B	F
I-138	B	G
I-139	B	G
I-140	C	F
I-141	C	F
I-142	C	F
I-143	C	F

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

化合物#	hPAD4-RFMS: IC50 (μ M) (平均)	hPAD4- RFMS: pIC50 (平均)
I-144	C	F
I-145	C	F
I-146	C	F
I-147	C	F
I-148	C	F
I-149	NA	NA
I-150	C	F
I-151	D	E

【 0 3 7 9 】

表 5 . 共有結合修飾試験：不活性化反応速度 *

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物 #	k_{inact} (min^{-1})	K_i (μM)	k_{inact}/K_i ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	コメント
I-3			5059	
I-4			14148	
I-5			24372	5 μM で測定
I-6			13680	5 μM で測定
I-7			18384	5 μM で測定
I-9			10150; 1453	5 μM で 双方測定
I-13			14184	
I-61			8267	
I-62			0	不活性 化合物

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物 #	k_{inact} (min^{-1})	K_i (μM)	k_{inact}/K_i ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	コメント
I-64			11160	5 μM で測定
I-65			7477; 29424	5 μM で双方測定
I-66			13344	5 μM で測定
I-67			8496	5 μM で測定
I-70			4969	5 μM で測定
I-73			2657	5 μM で測定
I-74			2587	5 μM で測定
I-76			6766	5 μM で測定

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物 #	k_{inact} (min^{-1})	K_i (μM)	k_{inact}/K_i ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	コメント
I-77			1534	5 μM で測定
I-78			200	5 μM で測定
I-79			1748	5 μM で測定
I-80			23664; 5555	5 μM で双方測定
I-81			939	5 μM で測定
I-83			994	5 μM で測定
I-84			2435	5 μM で測定
I-85			1620	5 μM で測定

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

化合物 #	k_{inact} (min^{-1})	K_i (μM)	k_{inact}/K_i ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	コメント
I-86			2508	5 μM で測定
I-87			2273	5 μM で測定
I-99	0.1098	17.56	6253	
I-104	0.1028	20.89	4921	
I-105	0.1231	53.39	2306	
I-106	0.151	8.42	17927	
I-107	0.6292	22.07	28509	複数の 濃度データ
I-112			337	得られる曲線 k_{obs} vs [L] の直線部分のみ

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

化合物 #	k_{inact} (min^{-1})	K_i (μM)	k_{inact}/K_i ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	コメント
I-115	0.2831	379.9	745	
I-116	0.0635	34.65	1832	
I-119	0.0674	25.51	2642	
I-120			1109	
I-121	0.1264	67.1	1884	飽和しない
I-122	0.2827; 0.3291	46.79; 82.69	6042; 3980	
I-123			1367	150 μM まで 飽和しない
I-125			976	150 μM まで 飽和しない

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

化合物 #	k_{inact} (min^{-1})	K_i (μM)	k_{inact}/K_i ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	コメント
I-128	0.2571	243	1058	k_{obs} vs [L] 曲線の飽和
I-130	0.0513	139	370	
I-135	0.345	35.4	9743	
I-137	0.029	127	228	
I-138	0.0666	30.99	2150	

*hPAD4 アイソフォーム； Ca^{++} 濃度 = 10 mM

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	33/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	401/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 7 1
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/06	
			C 0 7 D	401/14	
			C 0 7 D	413/12	
			C 0 7 D	413/14	
			C 0 7 D	471/04	1 1 3

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ラジェシュ・デブラジ

アメリカ合衆国 6 3 0 0 5 ミズーリ州チェスターフィールド、パロミノ・ヒル・コート 3 0 1 番

(72)発明者 グナナサンバンダム・クマラベル

アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ州レキシントン、アップルトゥリー・レイン 2 1 番

(72)発明者 クリスティーナ・レッチ

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

(72)発明者 ブイ・ローク

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

(72)発明者 ミルコ・メニコニ

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

(72)発明者 ナット・モンク

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

(72)発明者 カール・ノース

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

(72)発明者 マーク・リッジル

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

(72)発明者 ヘザー・タイ

英国オーエックス 1 4 ・ 4 アールゼット、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベ이션・ドライブ 1 1 4 番

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 1 3 2 9 4 7 (W O , A 2)

特表 2 0 0 8 - 5 0 1 8 0 4 (J P , A)

国際公開第 0 2 / 0 9 8 4 2 5 (W O , A 1)

特開 2 0 0 2 - 3 7 1 0 7 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 0 9 7 3 (W O , A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 4 2 6 8 4 (J P , A)

特開 2 0 0 6 - 1 0 4 0 6 2 (J P , A)

特開 2 0 0 6 - 2 7 3 8 4 8 (J P , A)

ATMAKURI, N et al. , SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF SOME NOVEL 2-ARY

L-PYRAN-4-ONES OF 1,8-NAPHTHYRIDIN AND ITS DERIVATIVES , WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES , 2013年 , Vol. 2, No. 5 , pp. 3929-3945
CAS REGISTRY NO. 1799272-47-1 , DATABASE REGISTRY, online , 2015年07月12日 , [2021.08.03検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1280836-69-2 , DATABASE REGISTRY, online , 2011年04月21日 , [2021.08.03検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 356580-55-7 , DATABASE REGISTRY, online , 2001年09月13日 , [2021.08.03検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1294608-53-9 , DATABASE REGISTRY, online , 2011年05月15日 , [2021.08.03検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1289392-42-2 , DATABASE REGISTRY, online , 2011年05月03日 , [2021.08.03検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1287178-45-3 , DATABASE REGISTRY, online , 2011年04月28日 , [2021.08.03検索], Retrieved from: STN

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)