

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6684516号  
(P6684516)

(45) 発行日 令和2年4月22日 (2020.4.22)

(24) 登録日 令和2年4月1日 (2020.4.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

C O 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 239/26

A 6 1 K 31/505

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/4709

C O 7 D 487/04 1 4 4

請求項の数 30 (全 151 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-559113 (P2017-559113)  
 (86) (22) 出願日 平成28年5月13日 (2016.5.13)  
 (65) 公表番号 特表2018-515531 (P2018-515531A)  
 (43) 公表日 平成30年6月14日 (2018.6.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/052773  
 (87) 国際公開番号 W02016/185342  
 (87) 国際公開日 平成28年11月24日 (2016.11.24)  
 審査請求日 令和1年5月10日 (2019.5.10)  
 (31) 優先権主張番号 2448/CHE/2015  
 (32) 優先日 平成27年5月15日 (2015.5.15)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 インド (IN)

(73) 特許権者 512332149  
 オーリジーン ディスカバリー テクノロ  
 ジーズ リミテッド  
 AURIGENE DISCOVERY  
 TECHNOLOGIES LIMITE  
 D  
 インド共和国 560 100 バンガロ  
 ール, ホスール ロード, エレクトロニッ  
 ク シティ フェーズ 11, ケーアイエ  
 ーディービー インダストリアル エリア  
 , 39-40番  
 #39-40, KIADB Indus  
 trial Area, Electro  
 nic City Phase 11,  
 Hosur Road, Bangalo  
 最終頁に続く

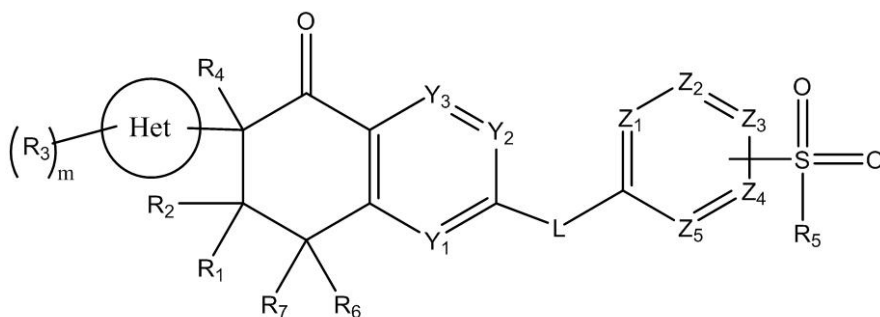
(54) 【発明の名称】 RORガンマ調節物質としての置換型テトラヒドロキノリン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体であって；

【化 1】



(I)

式中、

環 H e t はヘテロシクリルであり、

各 Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> および Y<sub>3</sub> はそれぞれ C R<sub>a</sub> または N であり、そこで Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> および Y<sub>3</sub> の 0 - 2 は N であり、各 Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> および Z<sub>5</sub> はそれぞれ C R<sub>a</sub> または N であり、そこで Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> および Z<sub>5</sub> の 0 - 3 は N であり、

L は、 $* - \text{NR}_b - \text{C}(\text{O}) - (\text{CR}_b\text{R}_c)_n -$ 、または  $* - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}_b - (\text{CR}_b\text{R}_c)_n -$  であり、そこで\*マーク付きの基は $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ および $\text{Y}_3$ を含む環へ連結され、

各 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_6$ および $\text{R}_7$ はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり、

それぞれの出現で、 $\text{R}_3$ はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、またはシクロアルキルであり、または、同炭素原子上の2つの $\text{R}_3$ はともにオキソ(=O)基を形成し、

$\text{R}_4$ は水素、アルキルまたはアルコキシであり、

$\text{R}_5$ は、アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_b\text{R}_c$ 、またはヒドロキシアルキルであり、

$\text{R}_a$ は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、またはアリールであり、

$\text{R}_b$ および $\text{R}_c$ は各々独立して、水素、アルキル、またはアルコシアリールであり、または、同原子上の $\text{R}_b$ および $\text{R}_c$ はともに環を形成し、

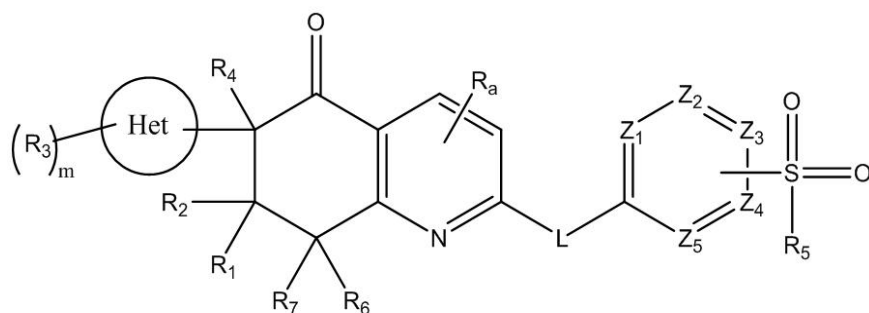
$m$ は0から3であり、

$n$ は0から3である、化合物。

【請求項2】

式(I A)の化合物；

【化2】



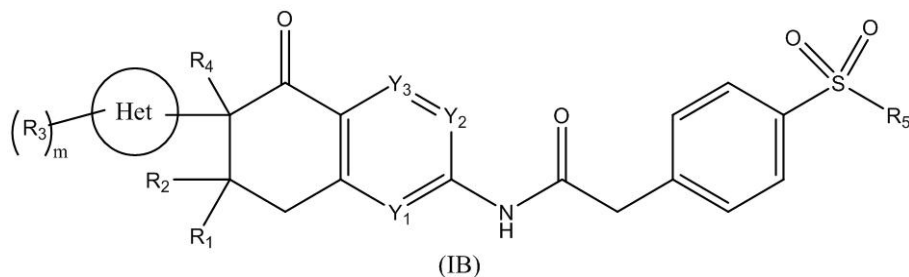
(IA)

または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(I B)の化合物；

【化3】



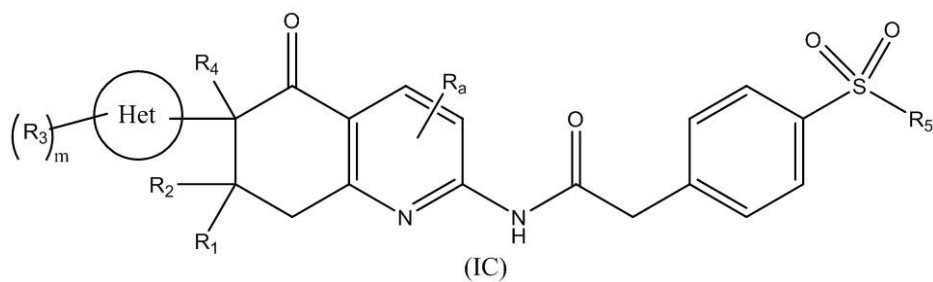
(IB)

または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式(I C)の化合物；

## 【化 4】

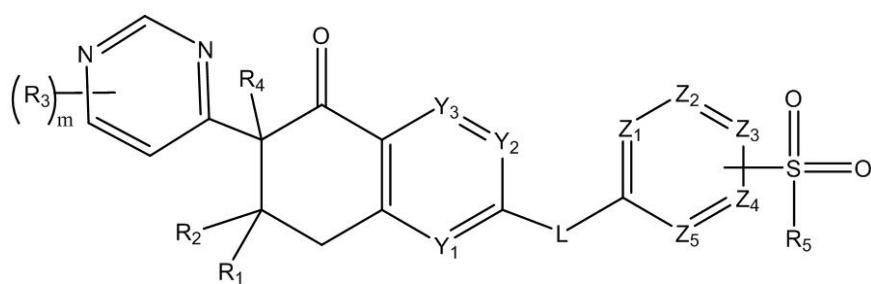


または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物 10。

## 【請求項 5】

式 ( I D ) の化合物；

## 【化 5】

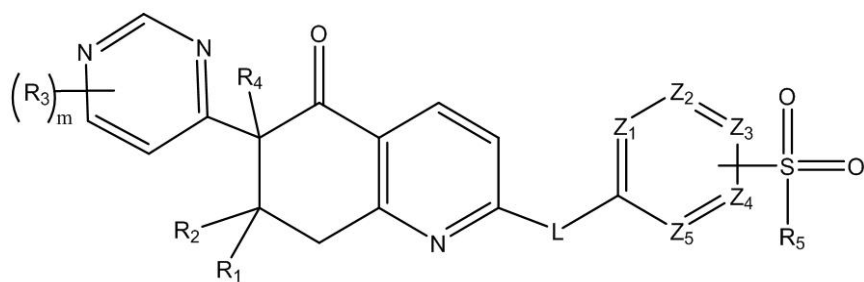


または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

式 ( I E ) の化合物；

## 【化 6】

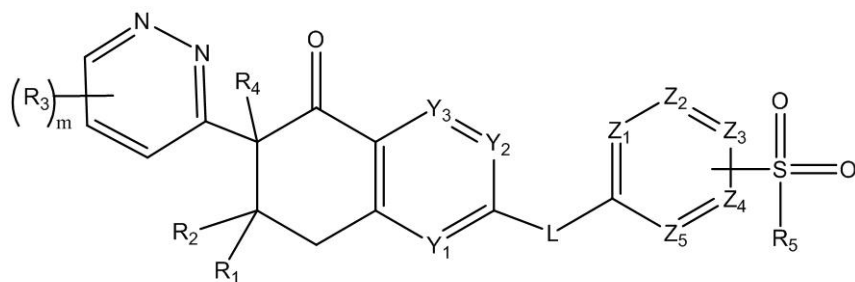


または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物。 40

## 【請求項 7】

式 ( I F ) の化合物；

## 【化 7】



(IF)

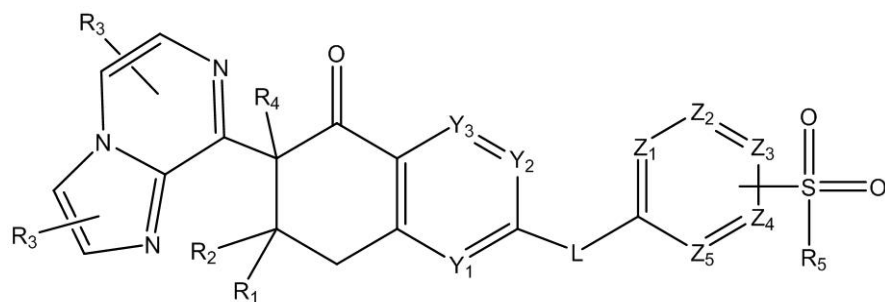
10

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

式 ( I G ) の化合物；

## 【化 8】



(IG)

20

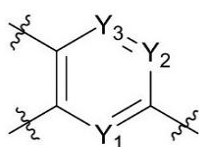
または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

環 H e t は、ピリジル、ピリダジニル、ピリダジノン、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリジリル、ピロロピラジニル、チエニル、ベンゾジオキソリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾリル、イミダゾピリダジニル、またはテトラヒドロイソキノリノニルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 10】

## 【化 9】



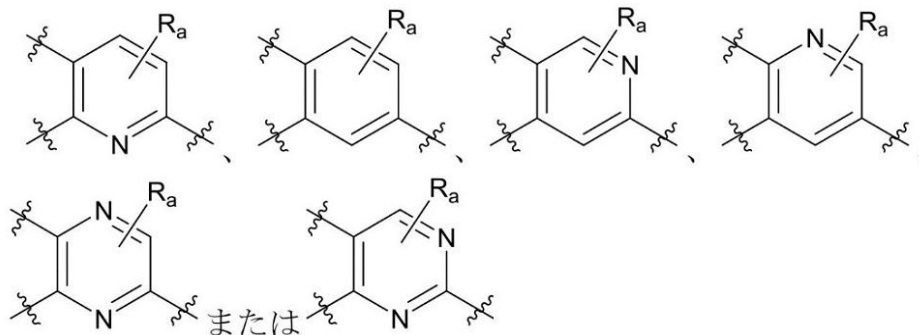
は、

30

40



## 【化 1 0】

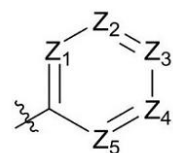


10

である、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 1 1】

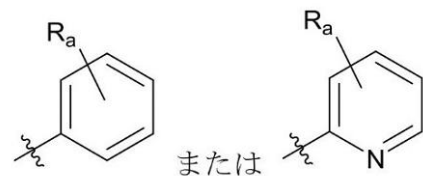
## 【化 1 1】



は、

20

## 【化 1 2】



である、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 1 2】

30

L は、 $* - \text{NHCOCH}_2 -$  または  $* - \text{CONHCH}_2 -$  であり、ここで \* マーク付きの基は  $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  を含む環に連結される、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 1 3】

各  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は水素であり、 $R_4$  はアルキルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 1 4】

$R_5$  はアルキルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 1 5】

40

$R_a$  は水素またはアルキルである、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【請求項 1 6】

以下から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体：

【表 1 - 1】

化合物番号	IUPAC名
1	N-(4,6-ジメチル-5-オキソ-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；
2	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
3	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
4	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
5	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
6	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
7	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；
8	N-(6-メチル-5-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；
9	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
10	N-(6-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；
11	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；
12	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；

10

20

30

40

【表 1 - 2】

13	N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
14	N-(6-エチル-6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
15	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
16	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
17	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
18	N-(4,6-ジメチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
19	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
20	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
21	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
22	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
23	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
24	N-(6-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	40
25	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
26	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-4	

【表 1 - 3】

	,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
27	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
28	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	10
29	N-(6-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
30	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	20
31	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
32	N-(4,6-メチル-5-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
33	N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	30
34	N-(4,6-ジメチル-6-(6-メチルピリダジン-3-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
35	N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
36	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	40
37	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	

【表 1 - 4】

38	N-(6-(5-クロロ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
39	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
40	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
41	N-(6-(6-エチルピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
42	N-(6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
43	N-(4,6-ジメチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
44	N-(4,6-ジメチル-6-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
45	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
46	N-(6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
47	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
48	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	40
49	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]	

【表 1 - 5】

	ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
50	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
51	N-(6-(2,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	10
52	N-(4,6-ジメチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
53	N-(4,6-ジメチル-5-オキソ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	20
54	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-7-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
55	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
56	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	30
57	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-イソプロポキシピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
58	2-(4-(エチルスルホニル)-2-フルオロフェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	40
59	N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	

【表 1 - 6】

60	2-(4-(エチルスルホニル) フェニル)-N-(6-(5-イソプロピルピラジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
61	2-(4-(エチルスルホニル) フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
62	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-イソプロピルピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	10
63	N-(6-(6-エチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
64	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
65	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	20
66	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
67	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-4-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	30
68	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
69	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	40
70	N-(4,6-ジメチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル) -2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	

【表 1 - 7】

71	N-(6-(3-サイクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
72	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(2-(トリフルオロメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
73	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
74	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(3-(トリフルオロメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
75	N-(4,6-ジメチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
76	N-(6-(5-シクロプロピル-6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
77	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
78	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-4-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
79	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド；	40
80	2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	



【表 1 - 8】

81	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
82	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
84	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	10
85	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
86	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	20
87	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
88	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
89	N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
90	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	30
91	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-7-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
92	N-(6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
93	N-(6-(6-クロロピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	40
94	3-(2-(2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセタミド)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-イル)-6-メトキシピリダジン 1-オキシド	

【表 1 - 9】

	；	
95	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-4-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
96	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-5-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
97	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
98	N-(6-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
99	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；	
100	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
101	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-84の異性体-1)；	30
102	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-84の異性体-2)；	
103	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-7の異性体-1)；	40
104	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-7の異性体-2)；	

【表 1 - 10】

105	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-9の異性体-1) ;	10
106	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-9の異性体-2) ;	
107	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ; (化合物-28の異性体-1) ;	20
108	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ; (化合物-28の異性体-2) ;	
109	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-31の異性体-1) ;	30
110	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-31の異性体-2) ;	
111	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-56の異性体-1) ;	40
112	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-56の異性体-2) ;	
113	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ; (化合物-49の異性体-1) ;	40
114	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトア	

【表 1 - 11】

	ミド；(化合物-49の異性体-2)；	
115	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-65の異性体-1)；	
116	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-65の異性体-2)；	10
117	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-16の異性体-1)；	
118	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-16の異性体-2)；	20
119	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-64の異性体-1)；	
120	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-64の異性体-2)；	30
121	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-74の異性体-1)；	
122	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-74の異性体-2)；	40
123	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド；(化合物-79の異性体-1)；	
124	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒ	

【表 1 - 1 2】

	ドロキノリン-2-イル)-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル) アセトアミド ; (化合物-79の異性体-2) ;	
125	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル) ベンジル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド ; (化合物-99の異性体-1) ;	
126	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル) ベンジル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド ; (化合物-99の異性体-2) ;	10
129	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
130	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	20
131	N-(6-(6-エチル-2-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
132	N-(6-(2-エチル-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	30
133	N-(6-(2,6-ジエチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
135	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
136	N-(7-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	40
137	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	

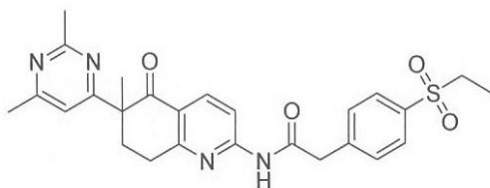
【表 1 - 1 3】

138	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
139	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-ピリミジン-4-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
140	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-7-イソプロピル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；	10
141	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-8-イソプロピル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド； そして、	
142	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-7-イソプロピル-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；	20

## 【請求項 1 7】

以下の式の化合物（化合物 1 0 4）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【化 1 3】

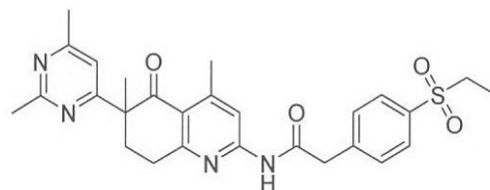


30

## 【請求項 1 8】

以下の式の化合物（化合物 1 0 7）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【化 1 4】

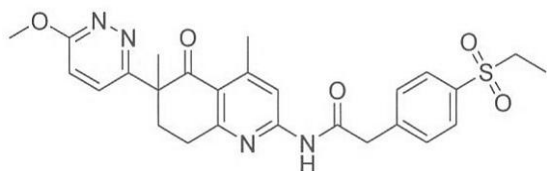


40

## 【請求項 1 9】

以下の式の化合物（化合物 1 1 0）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【化 1 5】

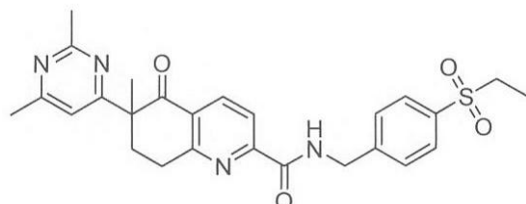


## 【請求項 2 0】

以下の式の化合物（化合物 1 2 5）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

10

## 【化 1 6】

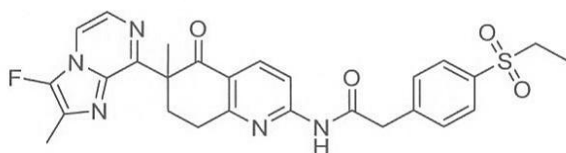


## 【請求項 2 1】

以下の式の化合物（化合物 1 2 9）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

20

## 【化 1 7】

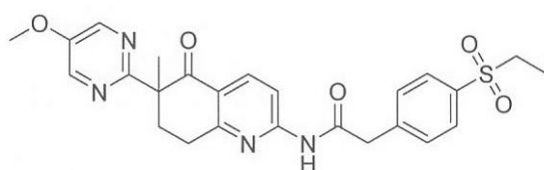


## 【請求項 2 2】

以下の式の化合物（化合物 5 6）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【化 1 8】

30

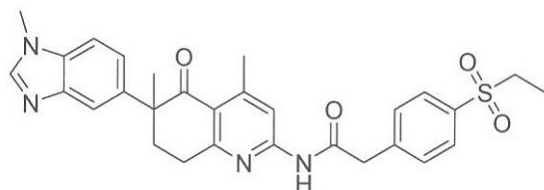


## 【請求項 2 3】

以下の式の化合物（化合物 4 3）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【化 1 9】

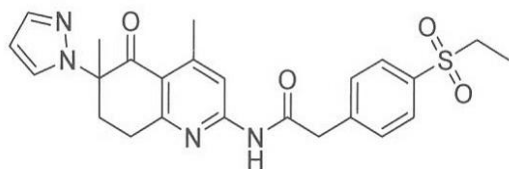
40



## 【請求項 2 4】

以下の式の化合物（化合物 4 7）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

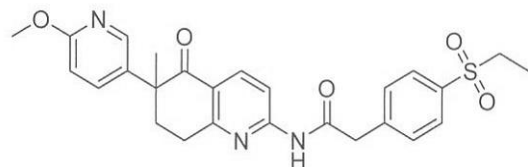
## 【化 2 0】



## 【請求項 2 5】

以下の式の化合物（化合物 2）、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体。

## 【化 2 1】



## 【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

免疫疾患または炎症性疾患の治療のための薬剤の製造における請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項の化合物の使用。

## 【請求項 2 8】

R O R により媒介される障害または疾患の処置に使用される薬剤の製造における、請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項の化合物の使用であって、R O R により媒介される障害または疾患は免疫疾患または炎症性疾患である、使用。

## 【請求項 2 9】

疾患または疾病が、関節リウマチ、乾癬症、慢性移植片対宿主疾患、急性 G V H D、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、セリアック病、特発性血小板減少性血栓性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、喘息、表皮過形成、皮膚硬化症または潰瘍性大腸炎である、請求項 2 7 または 2 8 に記載の使用。

## 【請求項 3 0】

疾患または疾病が、軟骨炎症、骨の劣化、関節炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身発症型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性 R e i t e r 症候群、S E A 症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、少関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身性慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、R e i t e r 症候群、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、血管炎、筋炎、多発性筋炎、変形性関節症、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫、動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、サルコイドーシス、硬化症、原発性胆管硬化症、硬化性胆管炎、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アテローム性動脈硬化症、ステイル病、慢性閉塞性肺疾患、ギラン・バレー病、1 型糖尿病、グレーブス病、アジソン病、レイノー現象、自己免疫性肝炎、乾癬性表皮過形成、尋常性乾癬症、滴状乾癬症、逆型乾癬症、膿疱性乾癬症、乾癬性紅皮症、または病原性リンパ球活性関連またはそれから生じる免疫疾患である、請求項 2 7 または 2 8 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本出願では、2015 年 5 月 15 日に提出のインド仮出願番号 2 4 4 8 / C H E / 2 0 1

10

20

30

40

50



5 ; の利益を主張する。その明細書は全て本出願に参照で組み込んでいる。

#### 【0002】

本発明は、RAR（レチノイン酸受容体）関連オーファン受容体（ROR）に関連する疾病や疾患治療に有効な化合物（より詳しく言及するとROR の作用を調節する化合物）に関するものである。本発明では、発明の化合物を含む薬学的に許容される医薬組成物およびROR 関連の疾病や疾患治療における同化合物の使用方法を提供する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

レチノイド関連オーファン受容体（ROR）は、ステロイドホルモンの核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子である。（Jettten & Joo、Adv . Deve 10  
lopmental Biology 16：313 - 355、2006年）。これらの受容体のリガンド同定がいまだとらえどころのないものであるか、議論の余地があるものであるため、それぞれの核内受容体はいまだオーファン受容体と特定されている。RORファミリーはRORアルファ（ROR<sub>α</sub>）、RORベータ（ROR<sub>β</sub>）およびRORガンマ（ROR<sub>γ</sub>）の3つのメンバーで構成されており、別々の遺伝子（RORA、RORBおよびRORC）が個々に符号化するものである。RORには、多数の核内受容体により共有されている4つの主要領域：N末端A/Bドメイン、DNA結合ドメイン、ヒンジドメイン、および配位子結合ドメインが含まれる。各ROR遺伝子が、N末端A/Bドメインでのみ異なる異性体をいくつか生成する。ROR の異性体が2つ存在することが確認されており、ROR<sub>1</sub>およびROR<sub>t</sub>（ROR<sub>2</sub>としても知られているもの）である 20  
。ROR は、ROR<sub>1</sub>とROR<sub>t</sub> 双方を説明するのに使用される用語である。

#### 【0004】

抗原提示細胞で活性化するにあたり、ナイーブヘルパーT細胞は、クローン性の拡大を受け、Th1とTh2のサブタイプなどのようなエフェクターT細胞を分泌するサイトカインで最終的に分化されるものである。3つ目の明瞭なエフェクターサブセットが特定されており、粘膜表面でバクテリアや菌類への免疫をもたらす重要な役割を果たすものである（Kastellein, et al., Ann. Rev. Immunol. 25：221 - 242, 2007）。IL-17A/F、IL-21、IL-22を大量生成する能力に基づき、当エフェクターヘルパーT細胞サブセットは識別出来るもので、Th17と名付けられている（Miossec、他、The New England 30  
Journal of Medicine 361：888 - 898、2009年）。

#### 【0005】

ROR<sub>t</sub>が免疫系の細胞にのみ発現する一方、ROR<sub>1</sub>は胸腺、筋肉、腎臓、肝臓などの様々な組織内に発現する。ROR<sub>t</sub>は、Th17細胞内に非常に発現するものである（He、他、Immunity 9：797 - 806、1998年）。研究によると、組織特有の自己免疫において、Th17細胞が炎症過程で重要な促進要因の1つであることが示されている（Steinman、Journal of Experimental Medicine 205：1517 - 1522、2008年；Leung、その他、Cellular & Molecular Immunology Immunol. 7：182 - 189、2010年）。Th17の細胞が疾病過程で活動的になり、目標 40  
組織で病態を調整するため、他の炎症性細胞タイプ、特に多形核白血球を組み入れる要因となるという証拠がある。（Korn、その他、Ann Nature Reviews Immunology 27：485 - 517、2009年）。さらに、Th17細胞やその生成物は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬症、クローン病、喘息を含むヒトの炎症・免疫関連疾患の様々な病理学と関連付けられている（Jettten、Nuclear Receptor Signaling Signal. 7：e003、2009；Manel他、Nature Immunology 9：641 - 649、2008年）。

#### 【0006】

非Th17・リンパ系細胞内でROR<sub>t</sub>が重要な役割を果たすことが示された。これらの研究より、Thy1、SCA-1および IL-23Rタンパク質を発現する元来のリ 50

ンパ細胞においてROR t が極めて重要なものであった。先天性のリンパ細胞に左右されるマウス大腸炎モデルでのROR 遺伝的中断は、大腸炎進行を防いだ (Buonocore、他。Nature 464:1371-1375、2010年)。さらに、ROR t は、肥満細胞のような他の非Th17細胞内で重要な役割を果たすことが示された (Hueber、他。The Journal of Immunology 184:3336-3340、2010年)。最後に、Th17型サイトカインのROR t 発現および分泌がリンパ組織誘導細胞、NK T -細胞、NK細胞 (Eberl、他。Nature Immunology 5:64-73、2004年) またガンマ - デルタT - 細胞 (Sutton、他。Nature Immunology 31:331-341、2009年; Louten、他。Journal of Allergy and Clinical Immunology Immunol. 123:1004-1011、2009年) で報告され、これは該当種の細胞内でROR t の重要機能を示唆するものである。

#### 【0007】

細胞 (Th17細胞またはTh17でない細胞) を産生するというIL - 17の役割に基づき、ROR t は疾病の発症要因において重要な媒介として確認されている (Louten、他。Journal of Allergy and Clinical Immunology Immunol. 123:1004-1011、2009年; Annunziato 他。nature REVIEWS RHEUMATOLOGY 5:325-331、2009年)。自己免疫疾病の代表的な疾病モデルをいくつか使用し、これを確認した。マウスのROR 遺伝子の遺伝除去では、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) と大腸炎のような実験的自己免疫疾病の発展を抑止した (Ivanov、他。Cell 126:1121-33、2006年; Buonocore、他。Nature 464:1371-1375、2010年)。

#### 【0008】

ROR t を阻害することで、Th17細胞と他のTh17でない細胞で重要な調整をし、関節リウマチ、乾癬症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、喘息などのアレルギー疾病などに有益な効果が現れることが期待されているが、これらに限定したものではない (Annunziato、他。Nature Reviews. Immunology 5:325-331、2009年; Louten、他。Journal of Allergy and Clinical Immunology Immunol. 123:1004-1011、2009年)。ROR t があまりないマウスでは、非常にわずかなTh17細胞しかないことが示される。さらに、ROR t の欠乏により、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) を改善する結果となった。ROR t を阻害することで、Th17細胞レベル増加や、IL - 17、IL - 22、IL - 23のようなTh17特徴的所見のサイトカインレベルが上昇する特徴のある他の疾病にも有益となる可能性がある。このような疾患の例としては、川崎病 (Jia、他。Clinical and Experimental Immunology Exp. Immunol. 162:131-137、2010年) また、橋本甲状腺炎もある (Figuerola - Vega、他。The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 95:953-62、2010年)。

#### 【0009】

ROR 逆作動薬SR2211は細胞透過性のピペラジンで、オーファン受容体 (ROR) に関連したレチノイン酸受容体に直接結合し、非常に選択的な逆作動薬として作用するビフェニル化合物を含む。それはROR 転写活性を阻害し、EL - 4・マウスのリンパ腫細胞系内のIL - 17合成を抑制すると報告されている。SR2211では、RORアルファとLXRアルファ活性上に最小限の影響のみを示し、機能的効果はRORアルファ単独で選択的に阻害するためのものであることを示唆している。

#### 【0010】

マウスモデルの癌とヒトの疾病においてTh17細胞の性質や関連性は既知のものである

(Zou 他. Nature Reviews Immunology 10、248 - 256 (2010年4月))。証拠より、エフェクターT細胞サブセットが腫瘍免疫学にも関与しており、癌治療に新しい目標への手段をもたらすことが示唆されている。

【0011】

そのため、疾病の発症要因においてROR が果たす役割の観点においては、ROR 媒介疾病の治療で使用するの出来る、ROR 活性を調整する化合物が必要である。本明細書に開示しているものは、ROR ガンマ活性の調節物質として有効な置換型テトラヒドロキノリンや関連化合物である。

【発明の概要】

【0012】

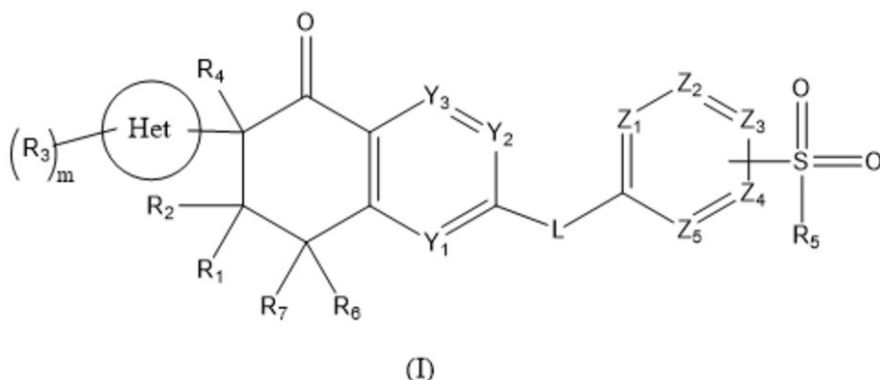
本明細書に記載しているものは、ROR 調節物質として有効な置換型テトラヒドロキノリンや関連化合物、その医薬組成物である。

【0013】

ある状態では、本発明では式(I)の化合物、

【0014】

【化1】



または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体を提供する。

そこで、

環Hetはヘテロシクリルである。

各Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> およびY<sub>3</sub> はそれぞれCR<sub>a</sub>またはNであり、そこで Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> およびY<sub>3</sub> の0 - 2はNである。

各Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> および Z<sub>5</sub> はそれぞれCR<sub>a</sub>またはNであり、そこでZ<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> およびZ<sub>5</sub> の0 - 3はNである。

Lは、\* - NR<sub>b</sub> - C(O) - (CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub> -、\* - C(O) - NR<sub>b</sub> - (CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub> -、\* - NR<sub>b</sub> - S(O)<sub>2</sub> - (CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub> - または \* - S(O)<sub>2</sub> - NR<sub>b</sub> - (CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub> - である。そこで\*マーク付きの基はY<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> およびY<sub>3</sub>を含む環へ連結するものである。

各R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub> およびR<sub>7</sub> はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-COR<sub>d</sub>または-COOR<sub>d</sub>である。

それぞれの出願で、R<sub>3</sub>はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、またはシクロアルキルであり、または、同炭素上の2つのR<sub>3</sub>はともにオキソ(=O)基を形成する。

R<sub>4</sub>は水素、アルキルまたはアルコキシである。

R<sub>5</sub>は、アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルである。

R<sub>a</sub>は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、またはアリールである。

R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は各々、水素、アルキル、またはアルコキシアルキルである。

または、同原子上のR<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はともに環を形成する。

$R_d$  は、水素、アルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである。

$m$  は 0 から 3 であり、

$n$  は 0 から 3 である。

【0015】

さらなる様態において、本発明は、式 (I) の化合物、または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体からなる医薬組成物とその組成物の調製プロセスに関連するものである。

【0016】

さらに別の様態において、本発明が、式 (I) の化合物の調製に関連する。

【0017】

本発明のさらに別の様態においては、本発明は、疾病や疾患の治療および予防に使用される置換型テトラヒドロキノリンと式 (I) の関連化合物を提供する。具体的には、ステロイドホルモンの核受容体、特に ROR で、さらに詳しく言及すると ROR の媒介疾病や疾患で使用されるものである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細説明

本発明は、RAR (レチノイン酸受容体) 関連オーファン受容体 (ROR) に関連する疾病や疾患治療に有効な化合物 (より詳しくは ROR の作用を調節する化合物) に関するものである。

【0019】

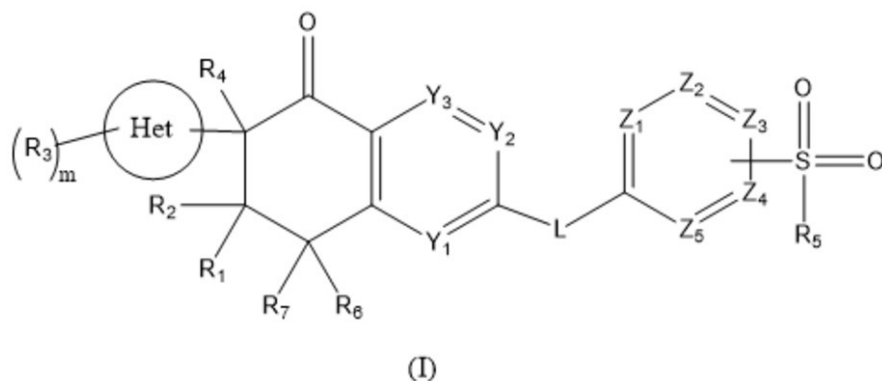
各実施様態は、発明を限定するものではなく、発明を説明し記載している。実際、当分野の熟練した研究者が理解するように、本発明の範囲や精神から離れることなく、本明細書に記載する化合物、組成物、および方法に様々な修正と変更をすることも出来る。例として、ある実施様態の一部として例示されたり説明される特徴は、更なる実施様態を得るために別の実施様態へ適用することが出来る。そのため、本発明には修正および変更、その同等物などが含まれていることを意図する。他の対象、機能、および本発明の様態は本明細書に開示され、以下の詳細説明より明白にする。一般的な当分野の熟練した研究者が理解するように、本考察は例証の様態のみの説明であり、本発明のより幅広い様態を限定する解釈ではない。

【0020】

特定の実施様態では、本発明は式 (I) の化合物、

【0021】

【化2】



または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

環 Het はヘテロシクリルである。

各  $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  はそれぞれ  $CR_a$  または N であり、そこで  $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  の 0 - 2 は N である。

各  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  はそれぞれ  $CR_a$  または N であり、そこで  $Z_1$

、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  の 0 - 3 は N である。

L は、 $* - NR_b - C(O) - (CR_b R_c)_n -$ 、 $- C(O) - NR_b - (CR_b R_c)_n -$ 、 $* - NR_b - S(O)_2 - (CR_b R_c)_n -$  または  $* - S(O)_2 - NR_b - (CR_b R_c)_n -$  である。そこで \* マーク付きの基は  $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  を含む環へ連結するものである。

各  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$  および  $R_7$  はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $- COR_d$  または  $- COOR_d$  である。

それぞれの出願で、 $R_3$  はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、またはシクロアルキルであり、または、同炭素上の 2 つの  $R_3$  はともにオキソ ( $=O$ ) 基を形成する。

$R_4$  は水素、アルキルまたはアルコキシである。

$R_5$  は、アルキル、 $-(CH_2)_n NR_b R_c$ 、ヒドロキシアアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルである。

$R_a$  は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、またはアリールである。

$R_b$  および  $R_c$  は各々、水素、アルキル、またはアルコキシアアルキルである。

また、同原子上の  $R_b$  および  $R_c$  はともに環を形成する。

$R_d$  は、水素、アルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである。

m は 0 から 3 であり、

n は 0 から 3 である。

#### 【0022】

特定実施様態では、本発明が式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、環 H e t はヘテロシクリルである。

$Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  は、それぞれ  $CR_a$  または N で、 $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  の 0 - 2 は N である。

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  は、それぞれ  $CR_a$  または N で、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  の 0 - 3 は N である。

L は、 $* - NR_b - C(O) - (CR_b R_c)_n -$  または  $* - C(O) - NR_b - (CR_b R_c)_n -$  で、そこで、\* マーク付きの基は  $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  を含む環に連結するものである。

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は、それぞれ水素、ハロまたはアルキルである。

それぞれの出願で、 $R_3$  はそれぞれ水素、ハロ、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、またはシクロアルキルで、また、同炭素上の 2 つの  $R_3$  はともにオキソ ( $=O$ ) 基を形成する。

$R_4$  は水素、アルキルまたはアルコキシである。

$R_5$  は、アルキル、 $-(CH_2)_n NR_b R_c$  またはヒドロキシアアルキルである。

$R_a$  は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、またはアリールである。

$R_b$  および  $R_c$  は、それぞれ水素またはアルキルである。

また、同原子上の  $R_b$  および  $R_c$  はともに環を形成する。

m は 0 から 3 で、

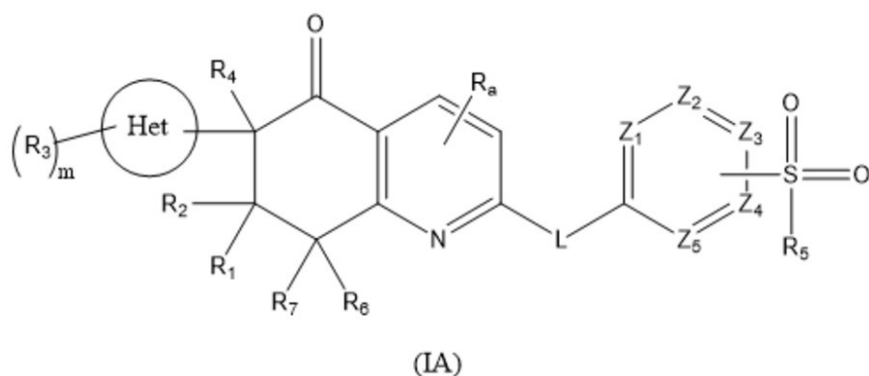
n は 0 から 3 である。

#### 【0023】

特定の実施様態では、本発明が式 (IA) の化合物、

#### 【0024】

## 【化3】



10

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

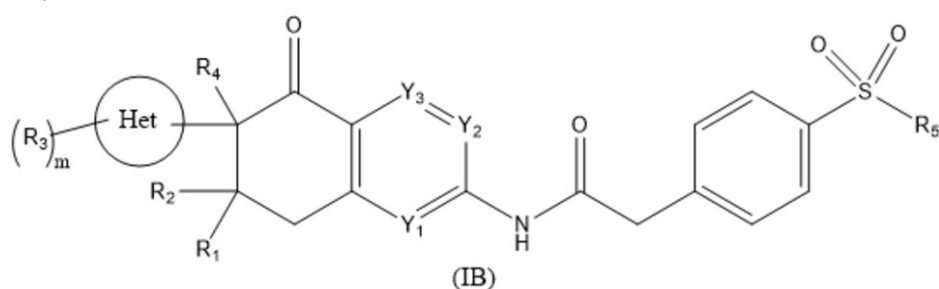
環 Het、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_a$ 、L、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  および m は式 (I) で定義されるものと同じである。

## 【0025】

特定の実施形態では、本発明が式 (IB) の化合物、

## 【0026】

## 【化4】



20

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。そこで、

環 Het、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$  および m は式 (I) に定義されるものと同じである。

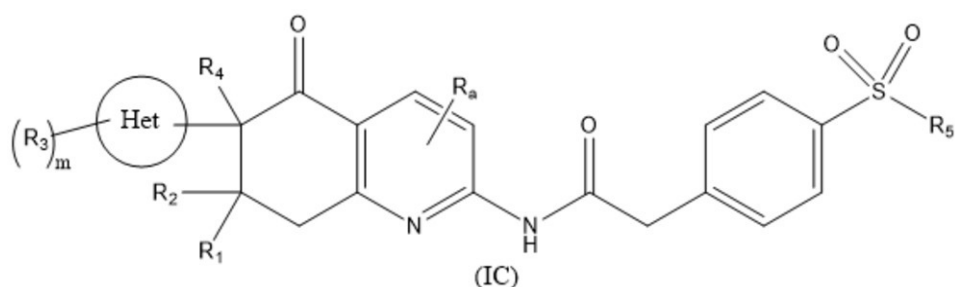
30

## 【0027】

特定の実施形態では、本発明が、式 (IC) の化合物、

## 【0028】

## 【化5】



40

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

環 Het、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_a$ 、および m は式 (I) に定義されるものと同じである。

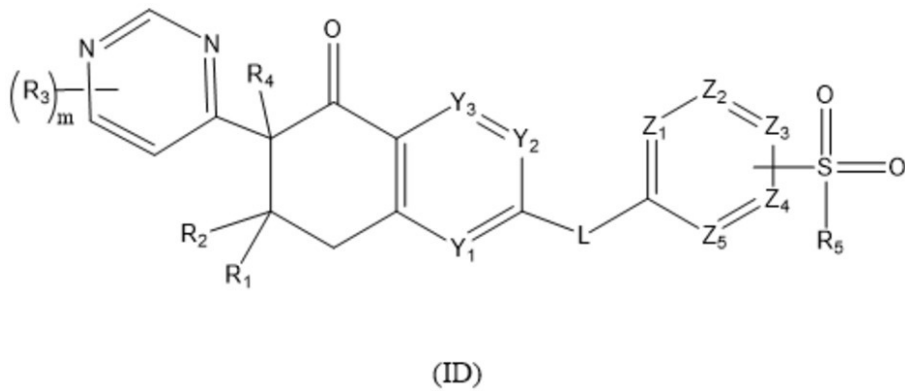
## 【0029】

特定の実施形態では、本発明が式 (ID) の化合物、

## 【0030】

50

## 【化 6】



10

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

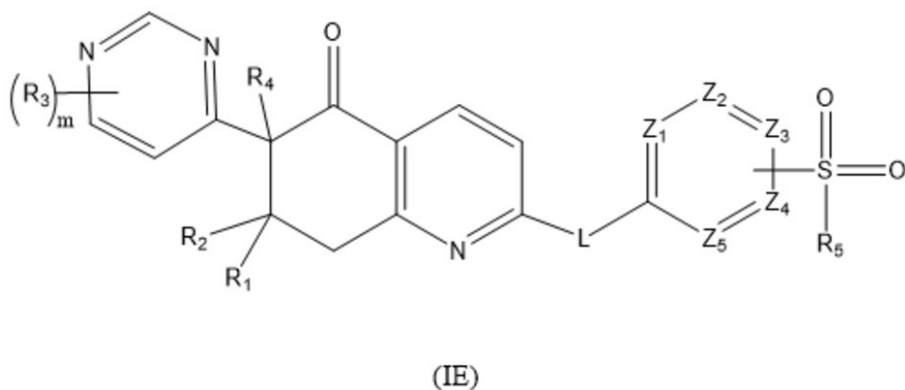
L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub> および m は、式 (I) に定義されるものと同じである。

## 【0031】

特定の実施形態では、本発明が式 (IE) の化合物、

## 【0032】

## 【化 7】



20

30

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

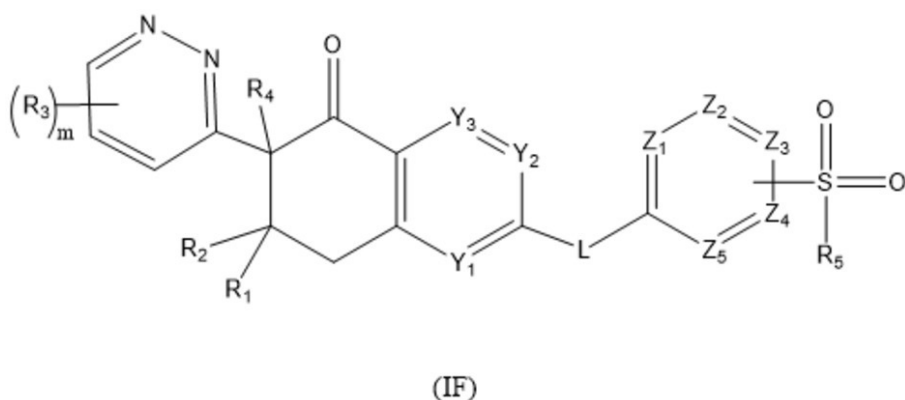
L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub> および m は、式 (I) に定義されるものと同じである。

## 【0033】

特定の実施形態では、本発明が式 (IF) の化合物、

## 【0034】

## 【化 8】



40

50

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

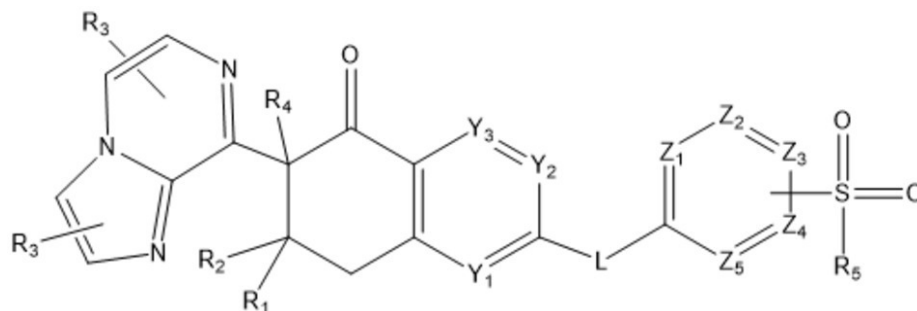
$L$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$   
 および  $m$  は、式 (I) に定義されるものと同じである。

【0035】

特定の実施形態では、本発明が式 (IG) の化合物、

【0036】

【化9】



(IG)

または、薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体に関連したものである。

そこで、

$L$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$   
 および  $Z_5$  は式 (I) に定義されるものと同じである。

【0037】

前記の実施形態のいずれかに従い、ある実施形態では、環 H e t は単環式または二環式複素環である。

【0038】

更なる実施形態では、環 H e t はピリジル、ピリダジニル、ピリダジノン、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリジル、ピロロピラジニル、チエニル、ベンゾジオキサリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾリル、イミドアゾピリダジニル、テトラヒドロイソキノリノニルである。

【0039】

なお更なる実施形態では、環 H e t はピラジニル、ピリダジノン、ピラゾリル、イミドアゾピリジル、ピロロピラジニル、チエニル、ベンゾジオキサリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロイソキノリノニルである。

【0040】

なお更なる実施形態では、環 H e t はピリジルである。

【0041】

なお更なる実施形態では、環 H e t はピリダジニルである。

【0042】

なお更なる実施形態では、環 H e t はピリミジニルである。

【0043】

なお更なる実施形態では、環 H e t はイミダゾピラジニルである。

【0044】

なお更なる実施形態では、環 H e t はその N - オキシドで構成される。

【0045】

ある実施形態では、 $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  の 0 - 2 は N である。

【0046】

なお更なる実施形態では、

【0047】

10

20

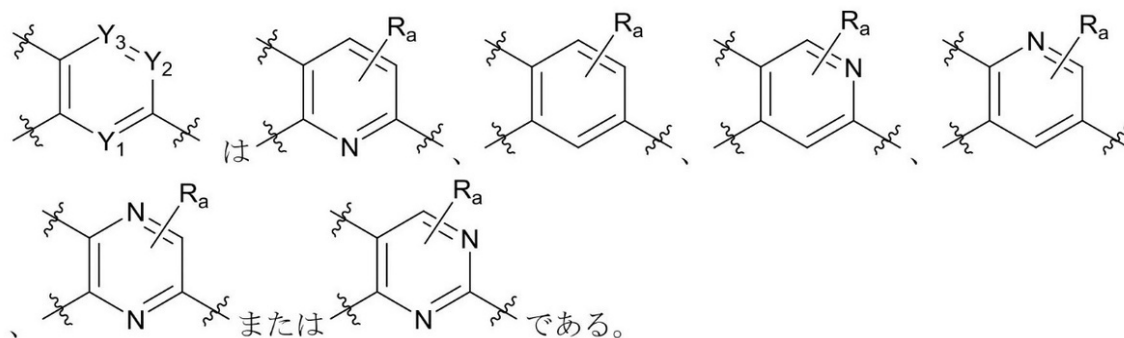
30

40

50



## 【化 1 0】



10

【 0 0 4 8 】

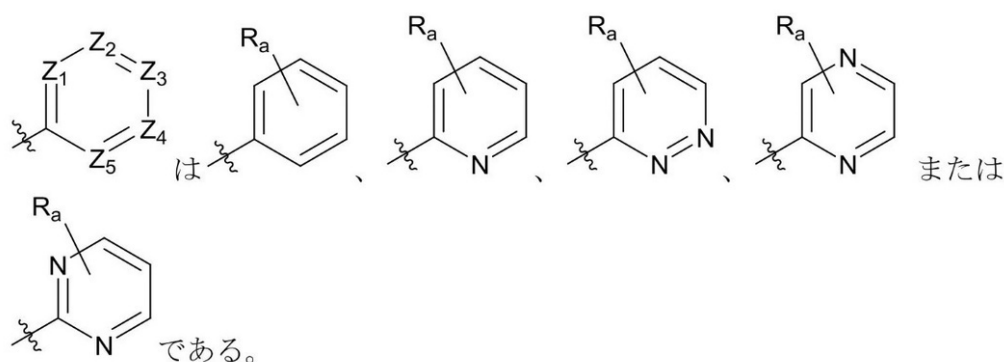
特定の実施様態では、それぞれ  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  は C H である。

【 0 0 4 9 】

なお更なる実施様態では、

【 0 0 5 0 】

## 【化 1 1】



20

【 0 0 5 1 】

なお更なる実施様態では、Lは $^*-NHCOCH_2-$ または $^*-CONHCH_2-$ であり、そこで\*マーク付きの基は $Y_1$ 、 $Y_2$  および $Y_3$ を含む環に連結するものである。

30

【 0 0 5 2 】

特定実施様態の式 ( I )、( I A )、( I B )、( I C )、( I D )、( I E )、( I F ) または ( I G ) では、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ水素である。

【 0 0 5 3 】

特定実施様態の式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) または (IG) では、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれアルキルであり、別の実施様態で、そのアルキルは  $C_1 - C_6$  アルキル (例えばメチル、エチルまたはイソプロピル) である。

【 0 0 5 4 】

特定実施様態の式 ( I )、( I A )、( I B )、( I C )、( I D )、( I E )、( I F ) または ( I G ) では、 $R_1$  は水素、 $R_2$  はアルキルであり、別の実施様態で、そのアルキルは  $C_1 - C_6$  アルキル (例えばメチル) である。

40

【 0 0 5 5 】

特定実施様態の化合物 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) または (IG) では、 $R_3$  はアルコキシであり、別の実施様態で、そのアルコキシはメトキシまたはイソプロピロキシである。

【 0 0 5 6 】

特定実施様態の式 ( I )、( I A )、( I B )、( I C )、( I D )、( I E )、( I F ) または ( I G ) では、 $R_3$  はハロアルキルであり、別の実施様態で、そのハロアルキルは  $-CF_3$  である。

50

## 【0057】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_3$  はヒドロキシである。

## 【0058】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_3$  はアルキルであり、別の実施様態で、そのアルキルは $C_1 - C_6$  アルキル(例えばメチル、エチルまたはイソプロピル)である。

## 【0059】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_3$  はハロであり、別の実施様態で、そのハロは - F または - Cl である。

10

## 【0060】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、同炭素上の2つの $R_3$  はともにオキソ(=O)基を形成する。

## 【0061】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_3$  はハロアルキルオキシであり、別の実施様態で、そのハロアルキルオキシは - OCF<sub>3</sub> である。

## 【0062】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_3$  はシクロアルキルであり、別の実施様態で、そのシクロアルキルはシクロプロピルである。

20

## 【0063】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_4$  はアルキルであり、別の実施様態で、そのアルキルは $C_1 - C_6$  アルキル(例えば - CH<sub>3</sub> または - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)である。

## 【0064】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_4$  は水素である。

## 【0065】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_5$  はアルキルであり、別の実施様態で、そのアルキルは $C_1 - C_6$  アルキル(例として - CH<sub>3</sub> または - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)である。

30

## 【0066】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_a$  は水素である。

## 【0067】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_a$  はアルキルであり、別の実施様態で、そのアルキルは $C_1 - C_6$  アルキル(例としてメチルやエチル)である。

40

## 【0068】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_a$  はハロであり、別の実施様態で、そのハロはフルオロである。

## 【0069】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、 $R_6$  および  $R_7$  はそれぞれ水素である。

## 【0070】

特定実施様態の式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)または(IG)では、mは1または2である。

50

## 【 0 0 7 1 】

ある実施形態では、本発明で以下を含むグループから選択する化合物、または、薬学的に許容されるその塩またはその立体を提供する。

## 【 0 0 7 2 】

## 【表 1 - 1】

化合物番号	IUPAC名	
1	N-(4,6-ジメチル-5-オキソ-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	10
2	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
3	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
4	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	20
5	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
6	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
7	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	30
8	N-(6-メチル-5-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
9	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
10	N-(6-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	40
11	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
12	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
13	N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	

## 【 0 0 7 3 】

【表 1 - 2】

14	N-(6-エチル-6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
15	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
16	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
17	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
18	N-(4,6-ジメチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
19	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	20
20	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
21	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
22	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
23	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
24	N-(6-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
25	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
26	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	40
27	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	

【 0 0 7 4 】

【表 1 - 3】

28	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
29	N-(6-(4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
30	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
31	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
32	N-(4, 6-メチル-5-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
33	N-(6-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
34	N-(4, 6-ジメチル-6-(6-メチルピリダジン-3-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
35	N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
36	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
37	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
38	N-(6-(5-クロロ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
39	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
40	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	40
41	N-(6-(6-エチルピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	

【 0 0 7 5 】

【表 1 - 4】

42	N-(6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
43	N-(4,6-ジメチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	10
44	N-(4,6-ジメチル-6-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
45	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
46	N-(6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	20
47	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
48	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジンを8-イル)-6,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
49	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンを8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	30
50	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
51	N-(6-(2,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンを8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
52	N-(4,6-ジメチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンを8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	40
53	N-(4,6-ジメチル-5-オキソ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジンを3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	

【表 1 - 5】

54	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-7-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
55	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
56	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
57	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-イソプロポキシピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
58	2-(4-(エチルスルホニル)-2-フルオロフェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
59	N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
60	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-イソプロピルピラジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
61	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
62	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-イソプロピルピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
63	N-(6-(6-エチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
64	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
65	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	40
66	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)	

【 0 0 7 7 】

【表 1 - 6】

	アセトアミド；	
67	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-4-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
68	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(5-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	10
69	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7, 7-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
70	N-(4, 6-ジメチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
71	N-(6-(3-サイクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
72	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(2-(トリフルオロメチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
73	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリダジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	30
74	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(3-(トリフルオロメチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
75	N-(4, 6-ジメチル-6-(2-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
76	N-(6-(5-シクロプロピル-6-メトキシピリダジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	40
77	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)	

【 0 0 7 8 】



【表 1 - 7】

	-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
78	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-4-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
79	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド ;	10
80	2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
81	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6, 7-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	20
82	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
83	N-(7-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	
84	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
85	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	30
86	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
87	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-7, 7-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	
88	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド ;	40
89	N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ;	

【 0 0 7 9 】

【表 1 - 8】

90	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
91	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-7-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
92	N-(6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	10
93	N-(6-(6-クロロピリダジン-3-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
94	3-(2-(2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセタミド)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-イル)-6-メトキシピリダジン 1-オキシド；	
95	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-4-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	20
96	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-5-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
97	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
98	N-(6-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	30
99	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；	
100	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
101	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-84の異性体-1)；	40

【 0 0 8 0 】

【表 1 - 9】

102	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-84の異性体-2)；	10
103	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-7の異性体-1)；	
104	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-7の異性体-2)；	
105	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-9の異性体-1)；	20
106	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-9の異性体-2)；	
107	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-28の異性体-1)；	30
108	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-28の異性体-2)；	
109	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-31の異性体-1)；	40
110	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-31の異性体-2)；	
111	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-56の異性体-1)；	

【 0 0 8 1 】

【表 1 - 10】

112	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-56の異性体-2)；	
113	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-49の異性体-1)；	10
114	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-49の異性体-2)；	
115	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-65の異性体-1)；	
116	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-65の異性体-2)；	20
117	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-16の異性体-1)；	
118	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-16の異性体-2)；	30
119	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-64の異性体-1)；	
120	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-64の異性体-2)；	
121	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-74の異性体-1)；	40

【0082】

【表 1 - 1 1】

122	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-5-オキソ-6-(3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；(化合物-74の異性体-2)；	
123	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド；(化合物-79の異性体-1)；	10
124	N-(6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド；(化合物-79の異性体-2)；	
125	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；(化合物-99の異性体-1)；	
126	6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；(化合物-99の異性体-2)；	20
127	N-(7-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-83の異性体-1)；	
128	N-(7-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；(化合物-83の異性体-2)；	30
129	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
130	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
131	N-(6-(6-エチル-2-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	40

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 1 2】

132	N-(6-(2-エチル-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
133	N-(6-(2, 6-ジエチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
134	7-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-7-メチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド；	10
135	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-4, 6-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
136	N-(7-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-メチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
137	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	20
138	N-(6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド；	
139	2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-メチル-6-(2-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-ピリミジン-4-イル)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド；	
140	6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-7-イソプロピル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；	30
141	6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-8-イソプロピル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド； そして、	
142	6-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(4-(エチルスルホニル)ベンジル)-7-イソプロピル-6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド；	

## 【0084】

特定実施形態では、本発明の化合物は、該当化合物を構成する 1 つ以上の原子に非天然の比率の原子同位元素を含む可能性もある。例として、本発明は同位元素にラベルが付いた本発明の変異体も包含し、ここに復唱されるものと同一のものであるが、これは化合物の 1 つ以上の原子が通常原子の性質上見つかる優勢原子量や優勢質量数とは異なる原子量や質量数を持っている原子で置き換えられるという事実のためである。本発明の化合物とその使用に関する範囲内で、明記の通り特定原子や要素の全同位体を検討する。本発明の化合物に取り入れることが可能な例示同位体には、 $^2\text{H}$ （「D」）、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{123}\text{I}$  および  $^{125}\text{I}$  などの水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、硫黄、フッ素、塩素、ヨウ素の同位体が含まれる。同位体標識された現発明の化合物は通常、同位体標識された試薬を非同位体標識された試薬用に代わりに用いることで、反応

10

20

30

40

50

式や以下例に開示されるものと類似する次の手順により調製することが出来るものである。

【0085】

本発明では、ここに記載する少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される少なくとも1つの医薬品賦形剤（薬学的に許容される担体や希釈剤）を含む医薬組成物も提供する。本明細に記載のとおり、医薬組成物は、治療有効量の少なくとも1つの化合物を含むのが好ましい。本発明に記載する化合物は、薬学的に許容される医薬品賦形剤（担体や希釈剤など）に関連するものであるか、担体で希釈されるもの、カプセル・サシェ・ペーパーや他の容器形態に出来る担体で包めるものである可能性がある。

【0086】

本発明の化合物と医薬組成物はROR 活動を調整するのに有効であり、様々な疾病状態に関連するものであると考えられている。

【0087】

本発明ではさらに、必要に応じ対象に本明細に記載する1つ以上の化合物を受容体の阻害を引き起こすための有効量で投与することで、対象のROR の機能を調整する方法をも提供する。

【0088】

本発明の化合物は医薬組成物の形で一般的に投与される。このような医薬組成物は、医薬分野では周知の手順を使用し調製することが出来、本発明の化合物の少なくとも1つを含む。本発明の医薬組成物は、ここに記載される1つ以上の化合物と1つ以上の薬学的に許容される医薬品賦形剤で構成される。通常、薬学的に許容される医薬品賦形剤は、規制当局により承認されるか、一般的にはヒトや動物使用向けに安全とみなされるものである。薬学的に許容される医薬品賦形剤には、担体、希釈剤、滑走剤、潤滑剤、防腐剤、緩衝剤、キレート剤、ポリマー、ゲル化剤、粘性付与剤、溶剤などが含まれるが、これらに限定したものではない。

【0089】

適切な担体の例には、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、乳糖、テラアルバ、ショ糖、デキストリン、炭酸マグネシウム、砂糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、低アルキルエーテルセルロース、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドとジグリセリド、脂肪酸エステルとポリオキシエチレンを含むが、これらに限定したものではない。

【0090】

医薬組成物には、薬学的に許容される1つ以上の補助剤、湿潤剤、懸濁剤、防腐剤、緩衝化剤、甘味剤、香料、着色剤、または前記の組合せが含まれる可能性もある。

【0091】

医薬組成物は従来形式で、錠剤、カプセル、溶液、注射用、局所用途製品などである。さらに、本発明の医薬組成物は、目的の放出プロフィールがもたらされるように処方される。

【0092】

純粋な形か適切な医薬組成物で、医薬組成物の投与の許容できる経路を用いて、本発明の化合物の投与を行うことが出来る。投与経路は、特許出願の活性成分を適切な又は目的的作用場所へ効率的に運ぶ経路となる。適した投与経路には、経口、経鼻、頬粘膜、皮膚、皮内、経皮、非経口、経直腸、皮下、静脈内、尿道内カテーテル、筋肉内、または局所を含むが、これらに限定したものではない。

【0093】

経口固形剤には、錠剤、カプセル（ソフトまたはハードゼラチン）、糖衣錠（粉末またはペレット状の活性成分を含む）、トローチおよび口内錠を含むが、これらに限定されたものではない。

【0094】

10

20

30

40

50

液体製剤には、シロップ、乳剤、懸濁液や溶剤のような滅菌注射液剤が含まれるが、これらに限定したものではない。

【0095】

化合物の局所用投薬形態には、軟膏、貼付状、クリーム、ローション、粉末、溶液、目薬や耳薬、浸透している包帯などを含み、防腐剤、薬剤浸透を助ける溶剤などの適切な従来の添加物を含む可能性がある。

【0096】

本特許出願の医薬組成物は、文献で知られる従来の方法で調製される。

【0097】

本明細書に記載した疾病や疾患治療使用向けの適当な化合物の用量は、当関連分野の熟練した研究者が決定することが出来る。動物研究から得られた暫定的証拠に基づき、ヒトにおける研究範囲内用量から治療用量を通常特定する。用量は、副作用を起こさず、治療上の目的のメリットをもたらすのに十分なものでなければならない。投与モード、投与形態、適切な薬学的賦形剤は、当分野の熟練した研究者が上手に使用したり調整したりもすることが出来るものである。本特許出願の範囲内で、変更や修正の全てが想定される。

10

【0098】

レチノイド関連オーファン受容体ガンマ (ROR $\gamma$ ) 活性を調整するため、本発明の化合物が特段有効である。化合物がROR $\gamma$  活性を予防、阻害、抑制したり、ROR $\gamma$  が作用を調整するのを誘導する可能性がある。このため、ROR $\gamma$  活性の阻害が必要である条件の治療において、本発明の化合物が有効である。

20

【0099】

特定の実施形態では、本発明は、対象におけるROR $\gamma$  媒介疾患や疾病を治療する方法を提供し、該方法は、必要としている本発明の化合物を対象に投与する工程を含む。

【0100】

特定の実施形態では、本発明は、一緒に第二の治療薬を対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0101】

特定の実施形態では、本発明は、対象におけるIL-17量および他のTh17細胞サイトカインエフェクター量を減少させる方法を提供し、該方法は、本発明の化合物を対象に投与する工程を含む。

30

【0102】

本発明に開示する化合物が免疫や炎症性疾患または疾病に苦しむ対象に治療のメリットをもたらすことを意図している。したがって、本発明のある実施形態は、免疫や炎症性疾患または疾病からなるグループから選択した疾患や疾病を治療する方法を提供する。該方法は、ROR $\gamma$  媒介疾患や疾病の症状を緩和するために、本発明の治療有効量の化合物をそれを必要としている対象に投与する工程を含む。

【0103】

特定の実施形態では、疾患や疾病は、免疫疾患または疾病である。

【0104】

特定の実施形態では、疾患や疾病は、炎症性疾患または疾病である。

40

【0105】

特定の実施形態では、疾患や疾病は、自己免疫疾患または疾病である。

【0106】

特定の実施形態において、疾患や疾病は、関節リウマチ、乾癬症、慢性移植片対宿主疾患、急性GVHD、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、セリアック病、特発性血小板減少性血栓性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、喘息、表皮過形成、皮膚硬化症や潰瘍性大腸炎である。

【0107】

特定の実施形態では、疾患や疾病は、軟骨炎症、骨の劣化、関節炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身発症

50



型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性Reiter症候群、SEA症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、少関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身性慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、Reiter症候群、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、血管炎、筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、変形性関節症、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫、動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、サルコイドーシス、硬化症、原発性胆管硬化症、硬化性胆管炎、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アテローム性動脈硬化症、ステイル病、慢性閉塞性肺疾患、ギラン・バレー病、1型糖尿病、グレーブス病、アジソン病、レイノー現象、自己免疫性肝炎、乾癬性表皮過形成、尋常性乾癬症、滴状乾癬症、逆型乾癬症、膿疱性乾癬症、乾癬性紅皮症、または

10

【0108】

特定実施様態では、乾癬は尋常性乾癬症、滴状乾癬症、逆型乾癬症、膿疱性乾癬症、乾癬性紅皮症である。

【0109】

特定実施様態では、疾患または疾病は関節リウマチである。

【0110】

特定実施様態では、対象は哺乳類（例えば、ヒト）である。

【0111】

特定実施様態では、本発明は薬剤としての使用のための化合物を提供する。

20

【0112】

特定実施様態では、本発明で薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0113】

特定実施様態では、本発明は免疫不全や炎症性疾患または疾病の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0114】

特定実施様態では、本発明は薬剤としての使用のための化合物を提供する。

【0115】

特定実施様態では、薬剤はROR が媒介する疾病または疾患の治療用である。

【0116】

30

特定実施様態では、本発明は免疫または炎症性の疾患または疾病の治療のための薬剤としての使用のための化合物を提供する。

【0117】

さらに、本発明の化合物がROR 活性を阻害することが出来るということを意図している。従って、本発明の別の実施様態は、ROR 活性を阻害する方法を提供する。該方法には、ROR を阻害するためにROR を有効量の本発明の化合物にさらす工程を含む。

【0118】

また、本発明の化合物が、対象においてTh17細胞のインターロイキン 17 (IL-17) と他のエフェクターサイトカインの量を減らすことが出来ると考えられている。IL-17はサイトカインの一種で、炎症誘発性反応の誘発および媒介を含む数多くの生体機能に影響を及ぼすものである。従って、本発明の別の様態は、対象のTh17細胞のIL-17と他のエフェクターサイトカインの量を減らす方法を提供する。該方法は、対象のTh17細胞のIL-17と他のエフェクターサイトカインの量を減らすために、対象へ有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

40

【0119】

特定実施様態では、化合物投与は対象のTh17細胞のIL-17と他のエフェクターサイトカインの量を減らすものである。例として、Th17細胞によって産生されたIL-17と他のエフェクターサイトカインの量の変化は、文献に記載のELISA分析や細胞内染色分析などの手順を使用し測定することが出来る。

50

## 【 0 1 2 0 】

さらに、本発明の化合物が、対象内の T h 1 7 細胞の I L - 1 7 と他のエフェクターサイトカインの合成を阻害すると考えられている。

従って、本発明の別の様態は、対象内の T h 1 7 細胞の I L - 1 7 と他のエフェクターサイトカインの合成を阻害する方法を提供する。該方法は、対象内の T h 1 7 細胞の I L - 1 7 と他のエフェクターサイトカインの合成を阻害するために、対象に本発明の有効量の化合物を投与する工程を含む。

## 【 0 1 2 1 】

特定実施様態では、対象はヒトである。

## 【 0 1 2 2 】

本特許出願の治療法には、式 ( I ) に従う安全な有効量の化合物、または薬学的に許容されるその塩をそれを必要としている患者 ( 特にヒト ) に投与する工程を含む。

## 【 0 1 2 3 】

本発明の化合物は、上記条件の治療や予防治療の双方に適応となる。言うまでもなく上記の治療用途向けの設定投与量は、採用する化合物、投与モード、目的の治療、診断の疾患または疾病により異なるものである。

## 【 0 1 2 4 】

定義および略語：

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的な用語は同じ意味を持ち、その用語の意味はそれぞれの出願で、独立しており、当分野の熟練した研究者が本明細書の内容に記載の主題を同一理解するものである。他に記載する場合を除いては、以下の定義は本明細書と特許出願全体に適用されるものである。同じ構造を記述するため、化学名、一般名、化学構造はほぼ同じ意味で使用される。化学合成物が化学構造と化学名両方を使用することを指す場合には、構造と名前の間には不明確事項が存在するため、構造を優先とする。特に明記されない限りは、用語を単独で使用するか他の用語と組み合わせるかは関係なく、これらの定義は適用される。従って、「アルキル」の定義は「アルキル」だけでなく、「アルキル」の一部の「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「- - O - アルキル」などにも適用される。

## 【 0 1 2 5 】

本明細書の実用語「化合物」は本発明に開示される化合物を含む。用語「化合物」は式 ( I ) の化合物、また薬学的に許容されるその塩またはその立体異性体を含むのが好ましい。

## 【 0 1 2 6 】

本明細書の実用語「随意に置換された」とは、指定置換基を用いた指定構造内の 1 つ以上の水素基の置換を指す。それには、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロアルキル、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、アリルアミン、アルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アミノアルキルアミン、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アシル、アラルコキシカルボニル、カルボン酸、スルホン酸、スルホニル、ホスホン酸、アリール、ヘテロアリール、複素環化合物および脂肪族化合物を含むが、これらに限定したものではない。置換基がさらに置換されることを了解事項とする。

## 【 0 1 2 7 】

本明細書の実用語「アルキル」とは、バックボーン内に単に炭素原子と水素原子のみ含む炭化水素鎖基のことを指し、不飽和がなく、単結合で残りの分子に結合するものである。アルカン基は直線状になるか分枝する可能性がある。例として、用語「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル」とは、単価で直線状か分枝の 1 から 6 の炭素原子を含む脂肪族基を指す ( 例として、メ

10

20

30

40

50

チル、エチル、n プロピル、i プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、1 メチルブチル、2 メチルブチル、3 メチルブチル、ネオペンチル、3, 3 - ジメチルプロピル、ヘキシル、2 - メチルペンチルなど）。

【0128】

本明細書の用語「アルケニル」とは、明細書で使用される通り、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」と「置換アルケニル」双方を含むことを意図し、その後者はアルケニル基の1つ以上の炭素上で水素を置換する置換基があるアルケニルの一部を指す。アルケニル基の例として、エテニル、1 - プロペニル、2 プロペニル、イソプロペニル、1 ブテニル、2 ブテニル、3 ブテニルおよびイソブテニルがあるが、それらに限定したものではない。置換基が1つ以上の炭素を発生させ、それは1つ以上の二重結合に含まれるか含まれていないものである。また、安定性が非常に高いという場合を除いては、このような置換基は、以下に説明されているようにアルキル基と考えられるもの全てを含む。例えば、1つ以上のアルキル、炭素環系、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール基によるアルケニル基置換が考えられる。

10

【0129】

本明細書の用語「アルキニル」とは、明細書で使用される通り、少なくとも1つの三重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」と「置換アルケニル」双方を含むことを意図し、その後者はアルケニル基の1つ以上の炭素上で水素を置換する置換基があるアルケニルの一部を指す。アルキニル基の例として、エチニル、プロピン 1 イルまたはプロピン 2 イルがあるが、これらに限定したものではない。置換基が1つ以上の炭素を発生させ、それは1つ以上の三重結合に含まれるか含まれていないものでもある。また、安定性が非常に高いという場合を除いては、このような置換基は、以下に説明されているようにアルキル基と考えられるもの全てを含む。例えば、1つ以上のアルキル、炭素環系、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール基によるアルケニル基置換が考えられる。

20

【0130】

本明細書の用語「アルコキシ」とは、ラジカル - O - アルキルを指し、そこでアルキルは上記定義の通りである。アルコキシの代表例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2 プロポキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシおよびヘプチルオキシを含むが、これらに限定したものではない。アルキルの一部のアルコキシは随意に置換される。

30

【0131】

本明細書の用語「アルコキシアルキル」とは、ラジカル - アルキル - O - アルキルを指し、そこでアルキル基はさらにアルコキシで置換される。アルコキシアルキルの代表例としては、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチルおよびエトキシエチルを含むが、これらに限定したものではない。

【0132】

本明細書の用語「アリール」単独や他の用語との組合せは、鎖が融合する単環もしくは多環を含む炭素環芳香族系を意味する。用語「融合する」とは、第2環が第1環と共通の近接原子を2つ持つことで結合または形成されるということの意味する。用語「融合する」とは、用語「縮合する」と同等である。特に指定がない限りは、アリール基は通常6から約14の炭素原子を持つが、その点に関して本発明では限定されることはない。用語( $C_6 - C_{12}$ )アリールは、6から12の炭素原子を持つアリール基を指す。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、インダニルなどが含まれるが、これらに限定されない。特に指定がない限り、本明細書に記載の全てのアリール基は随意に置換される。

40

【0133】

本明細書の用語「シクロアルキル」は、 $C_3 - C_{10}$ の飽和環状炭化水素環を指す。シクロアルキルは単環式で、通常3から7の炭素環原子を含むものである。単環シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれる。あるいは、シクロアルキルが多環式となるか、複数環を含む場合もある。多環式シクロアルキルの例は、ブリッジを形成し、融合したスピロ環状炭素環

50

を含む。

【0134】

本明細書の用語「ハロ」や「ハロゲン」単独または他の用語との組合せは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【0135】

本明細書の用語「ハロアルキル」は1つ以上のハロゲン原子で置換されるアルキルを意味する。そこでアルキル基は上記定義の通りである。用語「ハロ」は、ここではF、Cl、BrまたはIを意味する用語「ハロゲン」とほとんど同じ意味で使用される。「ハロアルキル」の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどが含まれるが、これらに限定したものではない。

10

【0136】

本明細書の用語「ハロアルコキシ」はラジカル - O - ハロアルキルを指し、そこでハロアルキルは上記定義の通りである。ハロアルコキシの代表例としては、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシを含むが、これらに限定したものではない。

【0137】

本明細書の用語「アミノアルキル」はアミノ基で置換されるアルキル基を指す。

【0138】

「ヒドロキシ」または「水酸基」は - OH基を指す。

【0139】

本明細書の用語「ヒドロシアルキル」は上記定義通りのアルキルを指し、水酸基置換のアルキルの1つ以上の利用出来る水素を持つ。例えば、ヒドロシアルキルには、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$  および  $-C(OH)(CH_3)(CH_3)$  を含むが、これらに限定したものではない。

20

【0140】

本明細書の用語「ヘテロシクリル」には「ヘテロシクロアルキル」と「ヘテロアリアル」の定義を含む。ヘテロシクリルは、ヘテロ原子や炭素原子の主な構造へ結合し、安定した構造の形成となる。逆に定めたり、復唱したりしない限り、本明細書に記載し出願する全ヘテロシクリル基は置換または非置換となる可能性がある。

【0141】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、NHまたはC(O)から選択する少なくとも1つのヘテロ原子やヘテロ基を持つ、非芳香族で、飽和または部分的に飽和状態の単環式または3 - 15要素の多環式の環系を指し、残っている環原子は、炭素、酸素、窒素、硫黄からなる群から独立して選択される。「ヘテロシクロアルキル」の例としては、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロイソキノリノニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルフォリニル、チオモルホリニル、1, 4-ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、アゼパニル、2-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタニル、アゾエテニル、クロマニル、キサンテニルおよびそのN-オキシドを含むが、これらに限定したものではない。ヘテロシクロアルキル基は、前記の1つ以上の適切な基で随意に置換することが出来る。

30

40

【0142】

用語「ヘテロアリアル」は、5から20の環原子、適切には単環式、またはともに融合するか共有結合するかして結びついた複数環(二環式、三環式、多環式)である5から10の環原子を含む芳香族複素環式を指す。環式は、N、OおよびSから選択する1つから5つのヘテロ原子を含む。そこで、NまたはS原子は随意酸化しているか、N原子が随意に四級化物となっている。ヘテロアリアル部分の適切環位は、共有結合で定

50

義される化学構造に関連する。ヘテロアリールの例としては、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、イソインドリル、ピロリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾイル、チエニル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリダジノン、イミダゾピラジニル、イミドアゾピリジル、ピロロピラジニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾピラニル、カルバゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、プリニル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、チアジアゾリル、インドリジニル、アクリジニル、フェナジニル、およびフタラジニルを含むが、これらに限定したものではない。逆に定めたり、復唱したりしない限り、本明細書に記載し出願する全てのヘテロアリール基は置換または非置換となる可能性がある。

10

#### 【0143】

用語「薬学的に許容される塩」には、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基と無機酸または有機酸を含む塩基や酸から調製される塩が含まれる。このような塩の例としては、アセテート、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸塩、硫酸水素塩、酒石酸水素、ホウ酸、臭素、カンシラート、炭酸、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、glycollylsanilate、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエイト、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸、メシル酸塩、メチルプロミド、硝酸メチル、硫酸メチル、ムケート、ナブシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミン・アンモニウム塩、オレイン酸、シュウ酸塩、パモン酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ポリガラクトツロ酸、サリチル酸塩、ステアレート、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル化物、トリエチルヨウ化物、吉草酸塩を含むが、これらに限定したものではない。無機塩基から得られる塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄、鉄系、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛を含むが、これらに限定したものではない。

20

#### 【0144】

本明細書の用語「薬学的に許容される担体」とはリン酸緩衝生理食塩水、水、乳濁液（例：油/水や水/油エマルジョンなど）、また様々な湿潤剤などの標準的医薬担体を指す。組成物には安定剤と防腐剤を含めることも可能である。担体の例としては、安定剤と補助剤が文献で知られている。

30

#### 【0145】

用語「立体異性体」とは、式(I)の化合物のエナンチオマー、ジアステレオ異性体や幾何異性体を指し、キラルであるならどの場所でも、または1つ以上の二重結合を生み出す時に該当する。式(I)の化合物と関連式がキラルである時、セラミ体活性形態が光学活性形態に存在可能である。本発明によると、化合物のラセミ体や立体異性体の製薬活性は異なる可能性があるため、エナンチオマーを使用するのが望ましい。これらのケースでは、当分野の熟練した研究者や該当合成過程に採用されている者に既知の化学または物理系指標により、最終製品や中間生成物は鏡像異性化合物に分けることが出来る。

40

#### 【0146】

用語「SEA症候群」とは、血清陰性腱付着部症および関節症症候群を指す。

#### 【0147】

用語、状態、疾患や症状の「治療」は以下を含む：(A)状態、疾患や症状を患ったりその傾向があるが、疾患の臨床症状や無症状徴候がまだなかったり現れていない対象内で発達する臨床症状の出現、疾患や様態を予防したり遅らせること。(b)状態、疾患や症状を阻害すること。例として、疾病や少なくとも1つのその臨床症状や無症状徴候の発達を阻止したり低減させたりすること。(c)疾病を緩和すること。例として、状態、疾患

50

や症状、少なくとも1つのその臨床症状や無症状徴候を後退させること。

【0148】

用語「対象」は、哺乳類（特にヒト）と飼育動物（猫や犬などの家屋内のペット）と飼育以外の動物（野生動物）などの他の動物を含む。

【0149】

本明細書の用語「治療有効量」とは、状態、疾患や症状の治療用に対象に投与した時、その治療に効果のある十分な化合物量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾病とその重症度、年齢、体重、身体状況、治療する対象の反応性によって異なるものである。

【0150】

本明細書の用語「含む」「～からなる」は通常、「含む」の意味、すなわち、1つ以上の機能や構成要素の存在を許可することに使われる。

10

【0151】

本明細書の用語「組成物」とは、指定量の指定成分を含む生成物だけでなく、直接的または間接的に指定量の指定成分の組合せから生成する生成物を包含することを意図する。「薬学的に許容される」とことは、担体、希釈剤や賦形剤が他の製剤成分と適合し、その受容体に有害でないことを意味する。

【0152】

本明細書の用語「含めて」だけでなく他の「含む」「含んだ」のような言い回しには限定はない。

【0153】

20

仕様全体で使用している略語は、その実際の意味とともに以下にまとめる。

キサントホス - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン。  
 $K_2CO_3$  - 炭酸カリウム。HATU - 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - ヘキサフルオロリン酸塩酸化物。  
 DIPEA - N, N - ジイソプロピルエチルアミン。 - 摂氏度。M<sup>+</sup> - 分子イオン。  
 m - 多重項。mL - ミリリットル。h - 時間。 - デルタ。Pd/C - 活性炭素上のパラジウム。  
 MS - 質量分析。DMF - N, N - ジメチルホルムアミド。RM - 反応混合物。RT - 室温。  
 RB/RBF - 丸底フラスコ。THF - テトラヒドロフラン。Conc - 濃縮。LC - MS - 液体クロマトグラフィー - 質量分析法。<sup>1</sup>H または H - プロトン。NMR - 核磁気共鳴。  
 MHz - メガヘルツ (周波数)。CDCl<sub>3</sub> - 重水素化クロロホルム。CD<sub>3</sub>OD - 重水素化メタノール。  
 Hz - ヘルツ。s - シングレット。brs - 広範なシングレット。d - ダブルレット。  
 dd - ダブル・ダブルレット。td - トリプル・ダブルレット。ddd - ダブル・ダブル・ダブルレット。  
 dt - ダブル・トリプレット。q - カルテット。t - トリプレット。J - 結合定数。  
 DMSO - d<sup>6</sup> - 重水素化ジメチルスルホキシド。% - パーセント。H<sub>2</sub> - 水素。  
 M - 容積モル濃度。N - 正常。g - グラム。min - 分。mol - モル。wt - 重量。

30

【0154】

本明細書に記載の化合物調製の方法は、以下の実施例に例示する。本スキームは、本発明を例示する目的で示しており、本発明の範囲や精神を限定するものではない。本スキームに示す開始材料は、市販供給源から取得したり、文献に記載の手順に基づき準備することが出来るものである。また、特定の酸、塩基、試薬、カップリング剤、溶剤等を記載し、他の適切な酸、塩基、試薬、カップリング剤等が使用される可能性もあり、本発明の範囲内に含まれることを了解事項とする。温度、反応時間やその組合せなど、反応条件への変更を本発明の一部として想定する。使用可能な立体異性体全てを、本発明の範囲内に想定する。

40

【0155】

合成のために必要な中間体は市販で入手可能なものであるか、あるいはこれらの中間体が文献で既知の方法を用いて準備することが出来るものである。本発明を具体例を使用し、詳しく記述する。

50

## 【0156】

他に記載のない限り、後処理には、括弧内に示す有機層と水層間の反応混合物の配分、その層の分離、硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させること、溶剤の濾過と蒸発乾燥が含まれる。他に記述のない限り、精製には、通常、その移動相として、適当な極性の酢酸エチル／ヘキサン混合物を使用し、シリカゲルクロマトグラフィー技術による精製が含まれる。別の溶離系使用は、括弧内に示す。

## 【0157】

本発明に開示される中間体の一部は、特性データなしで次のステップに使用することを意図している。

## 【0158】

以下に記載の例に示すMSデータは、次のように得られたものである。

マスペクトル：Shimadzu LCMS 2020； Agilent 1100；  
LCMSD VL および Agilent 1100； API 2000

## 【0159】

以下に記載の例に示すNMRデータは、次のように得られたものである。

<sup>1</sup>H NMR：Varian 300 および 400 MHz。

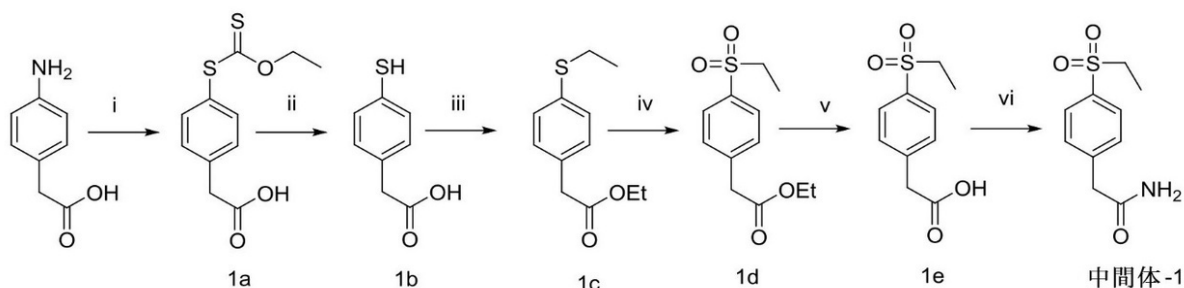
## 【0160】

中間体：

中間体 - 1：2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)アセトアミドの合成

## 【0161】

## 【化12】



## 【0162】

ステップ - 1：2 - (4 - ((エトキシカーボノチオイル)チオ)フェニル)酢酸

250 mLの丸底フラスコに、4 - アミノフェニル酢酸 (8.5 g、52.0 mmol)、水 (28 mL) を加え、濃縮した。それから塩酸 (11.5 mL) を加え、0℃まで冷却した。同じフラスコに、亜硝酸ナトリウム水溶液 (28 mLの水に3.9 g、56.2 mmol) を一滴ずつ加え、反応生成量を0℃で45分間撹拌した。結果得られた冷たいジアゾニウム塩溶液を、エチルキサントゲン酸カリウム (10.4 g、64.8 mmol)、水 (16.8 mL)、2 M炭酸ナトリウム (42 mL) の混合物に一滴ずつ加えた。反応混合物を2時間45分で放置した。反応混合物を0℃まで冷却し、濃縮でpH 1.0まで酸性化し、塩酸、そしてジエチルエーテルで抽出した。結合した有機層をブライン、それから水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濾過し蒸発乾固させ、未精製の表題化合物を得た (19 g)。精製せずに、未精製物をすぐに次のステップに使用した。

## 【0163】

ステップ - 2：2 - (4 - メルカプトフェニル)酢酸

250 mLの丸底フラスコに2 - (4 - ((エトキシカーボノチオイル)チオ)フェニル)酢酸 (19 g、74.1 mmol) とエタノール (72 mL) を加えた。同じフラスコに、水 (72 mL) に加えた水酸化カリウム (15 g、267.0 mmol) を加え、その後20時間還流させた。エタノールの主要部分を減圧下で蒸発させ、残留物を得た。残留物は濃縮でpH 2.0まで酸性化した。0℃で塩酸。水層をジエチルエーテルで抽

出した。有機層をブライン、それから水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濾過し蒸発乾固させ、未精製物を得た(7 g)。精製せずに、未精製物を次のステップに使用した。LC-MS: 166.9 [M-H]<sup>+</sup>。

【0164】

ステップ-3: エチル 2-(4-(エチルチオ)フェニル)酢酸

100 mLの丸底フラスコに2-(4-メルカプトフェニル)酢酸(7 g、41.6 mmol)、炭酸カリウム(23 g、166.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)を加えた。同じフラスコに、エチルプロマイド(13.6 g、124.8 mmol)を加え室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分離させた。有機層を分離させブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物を10%の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18 (q, J' = 7.2 Hz, J'' = 14.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (q, J' = 7.6 Hz, J'' = 14.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0165】

ステップ-4: エチル 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)酢酸

250 mLの丸底フラスコに、エチル 2-(4-(エチルチオ)フェニル)酢酸(5.5 g、24.5 mmol)とジクロロメタン(82.5 mL)を加えた。反応混合物を0℃まで冷却した。同じフラスコに、m-クロロ過安息香酸(12.6 g, 73.0 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を12時間室温で撹拌した。結果得られた液体をセライトパッドを通して濾過した。この濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液とブライン、それから水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濾過し蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物を60-120のメッシュシリカゲルと50%の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た(5.1 g, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (q, J' = 7.2 Hz, J'' = 14.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.31 (q, J' = 7.2 Hz, J'' = 14.8 Hz, 2H), 1.07 - 1.21 (m, 6H); LC-MS: 257.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0166】

ステップ-5: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)酢酸

50 mLの丸底フラスコに、エチル 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)酢酸塩(2.5 g、9.8 mmol)とエタノール(18 mL)を加えた。同じフラスコに、水に加えた水酸化ナトリウム溶液(水18 mLに1.42 g、35.5 mmol)を加え、その後12時間室温で撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を1.0 N塩酸を用いてpH 5.0まで酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離させ、ブラインで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

12.5 (brs, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.13 (q, J' = 7.2 Hz, J'' = 14.8 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0167】

ステップ-6: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド

50 mLの丸底フラスコに、2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)酢酸(0.5



g, 2.3 mmol) と塩化チオニル (5 mL) を加えた。反応混合物を 6 時間室温で攪拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、固体を得た。固体をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、室温で 12 時間アンモニア水 (5 mL) で処理した。その揮発性物質を蒸発乾固させ、未精製残留物を得た。未精製残留物を 10% メタノールのクロロホルムで抽出した。結合した有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (q, J' = 7.2 Hz, J'' = 14.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (q, J' = 7.6 Hz, J'' = 16.8 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: 228.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0168】

中間体 - 1 の合成に記載のプロトコルに従い、反応物質、反応物質質量、溶剤と反応条件に適切な変更をし、以下中間体を調製した。

## 【0169】

## 【表 2】

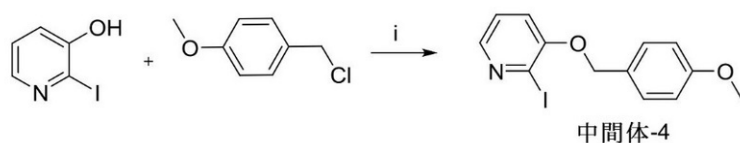
中間体番号	構造	特性データ
2		LC-MS: 214.2 [M+H] <sup>+</sup> .
3		LC-MS: 245.9 [M+H] <sup>+</sup> .

## 【0170】

中間体 - 4: 2 - ヨード - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジンの合成

## 【0171】

## 【化 13】



## 【0172】

DMF (10 mL) に加えた 2 - ヨードピリジン - 3 - オール (1.5 g, 6.7 mmol) と 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (1.27 g, 8.1 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (1.87 g, 13.5 mmol) を加え、2 時間 80 °C まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で薄め、酢酸エチル中に抽出し、有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮し、表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.98 - 7.99 (m, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 6.89 - 7.03 (m, 3H), 5.1 (s, 2H), 3.81 - 3.80 (s, 3H). LC-MS: 342.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0173】

中間体 - 4 の合成に記載のプロトコルに従い、反応物質、反応物質質量、溶

剤と反応条件に適切な変更をし、以下の中間体を調製した。

【 0 1 7 4 】

【表 3】

中間体番号	構造	特性データ
5		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.07 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 6.96 - 6.99 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.81-3.76 (s, 3H).
6		LC-MS : 264.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

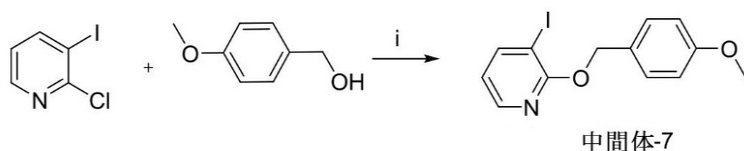
10

【 0 1 7 5 】

中間体 - 7 : 3 - ヨード - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジンの合成

【 0 1 7 6 】

【化 1 4】



20

【 0 1 7 7 】

THF (10 mL) に加えた 2 - クロロ - 3 - ヨードピリジン (1 g, 4.1 mmol) と (4 - メトキシフェニル) メタノール (0.57 g, 4.1 mmol) の混合物に、カリウム *tert* - ブトキシド (0.7 g, 6.2 mmol) を加え、それから 2 時間密封したチューブで 100 °C まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過・濃縮し、表題の化合物を得た (1.75 g)。精製することなく、これを次のステップなどで使用した。LC - MS : 342.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

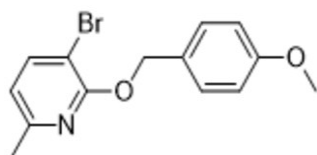
30

【 0 1 7 8 】

中間体 - 8 : 3 - ブロモ - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) - 6 - メチルピリジンの合成

【 0 1 7 9 】

【化 1 5】



40

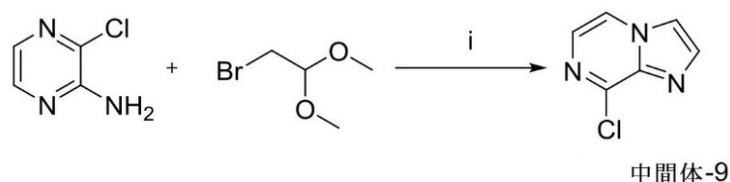
中間体 - 7 の合成に記載の同様プロトコルを使用し、この中間体を調製した。

【 0 1 8 0 】

中間体 - 9 : 8 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

【 0 1 8 1 】

## 【化 16】



## 【0182】

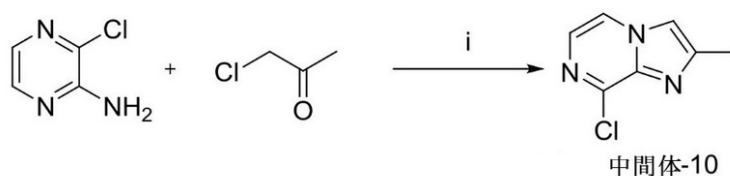
2 - プロモ - 1 , 1 - ジメトキシエタン ( 3 . 7 g , 19 . 3 mmol ) を 48 % の臭化水素酸と水 ( 0 . 5 mL + 5 mL ) の混合物に加え、1 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し酢酸エチルで抽出した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過・濃縮し残留物を得た。この残留物を 1 , 2 - ジメトキシエタン中に溶解し、3 - クロロピラジン - 2 - アミン ( 1 g , 7 . 7 mmol ) と 48 % の水の混合物へ加えた。HBr ( 0 . 15 mL ) を加え、3 時間還流した。反応混合物を冷却し、生成した暗い固体を濾過し、水で洗浄し乾燥させ、表題の化合物を得た。LC - MS : 154 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0183】

中間体 - 10 : 8 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

## 【0184】

## 【化 17】



## 【0185】

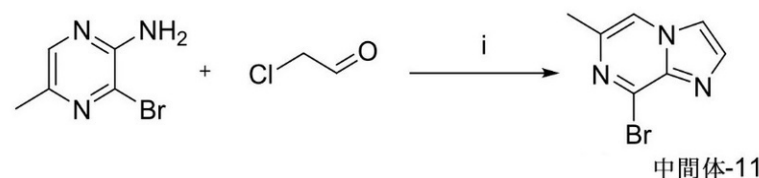
3 - クロロピラジン - 2 - アミン ( 2 g , 15 . 4 mmol ) と 1 - クロロプロパン - 2 - オン ( 4 mL ) の混合物を密閉したチューブで 16 時間 90 °C まで加熱した。反応混合物をそれから室温まで冷まし、生成した固体を濾過し、エーテルで洗浄し乾燥させ、表題の化合物を得た ( 1 . 4 g , 53 % )。LC - MS : 168 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0186】

中間体 - 11 : 8 - プロモ - 6 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

## 【0187】

## 【化 18】



## 【0188】

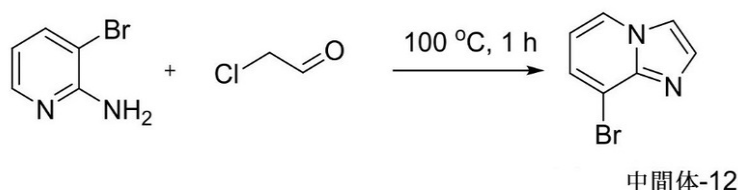
クロロアセトアルデヒド ( 5 mL ) に加えた 3 - プロモ - 5 - メチルピラジン - 2 - アミン ( 1 g , 5 . 3 mmol ) を 1 時間 100 °C まで加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し残留物を得た。残留物を 20 % の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た ( 0 . 03 g , 29 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 40 ( d , J = 0 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 02 ( d , J = 0 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 79 ( d , J = 0 . 9 Hz , 1 H ) , 2 . 37 ( s , 3 H )。

【 0 1 8 9 】

中間体 - 1 2 : 8 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジンの合成

【 0 1 9 0 】

【 化 1 9 】



10

【 0 1 9 1 】

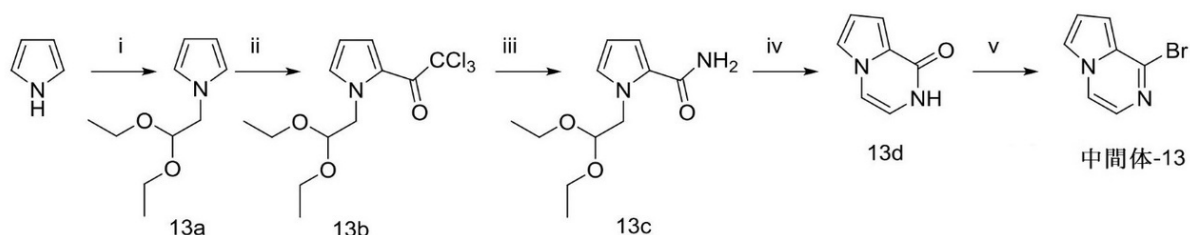
中間体 - 1 0 の合成に記載のものと同様の手順で反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、8 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジンを調製した。LC - MS : 197.2 [M]<sup>+</sup>。

【 0 1 9 2 】

中間体 - 1 3 : 1 - ブロモピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

【 0 1 9 3 】

【 化 2 0 】



20

【 0 1 9 4 】

ステップ - 1 : 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシエチル ) - 1 H - ピロールの合成

DMF ( 2 0 0 m L ) に加えた 1 H - ピロール ( 2 0 g , 2 9 8 m m o l ) の溶液に、6 0 % の水素化ナトリウム ( 1 0 . 7 g , 4 4 7 m m o l ) を 0 ° で加え、それから室温まで温め、同温で 1 0 - 1 5 分間攪拌し、また 0 ° まで冷却した。この混合物に、2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン ( 5 8 . 5 g , 2 9 8 m m o l ) を一滴ずつ加えた。反応混合物を徐々に室温まで温め、それから 6 時間 7 0 ° まで加熱した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し残留物を得た。1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物を生み出した。 ( 2 5 g , LC - MS : 1 8 4 . 0 [M + H]<sup>+</sup> )。

30

【 0 1 9 5 】

ステップ - 2 : 2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシエチル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) イーサン - 1 - オンの合成

クロロホルム ( 2 5 0 m L ) に加えた 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシエチル ) - 1 H - ピロール ( 2 5 g , 1 3 6 . 6 m m o l ) と 2 , 6 - ルチジン ( 1 6 g , 1 5 0 m m o l ) の攪拌した混合物に、6 時間かけてトリクロロアセチルクロリド ( 2 7 g , 1 5 0 m m o l ) を加えた。それから反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、未精製化合物を得た。1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物を得た ( 2 5 g , 5 6 % )。 <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>3</sub> ) : 7 . 5 4 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 6 3 - 4 . 6 6 ( m , 2 H ) , 4 . 3 9 - 4 . 4 0 ( m , 2 H ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 0 ( m , 3 H ) , 3 . 4 1 ( s , 2 H ) , 1 . 1 2 - 1 . 1 6 ( s , 3 H ) 。

40

【 0 1 9 6 】

50

### ステップ - 3 : 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシエチル ) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミドの合成

0 で、水酸化アンモニウム ( 1 2 5 m L ) と酢酸エチル ( 2 7 0 m L ) の混合物に 2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシエチル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) エタン - 1 - オン ( 2 5 g , 7 6 m m o l ) をゆっくりと加えた。それから反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し残留物を得た。3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物を得た ( 8 g , 4 6 . 2 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sup>6</sup> ) : 7 . 4 7 - 6 . 8 6 ( m , 1 H ) , 6 . 8 0 - 5 . 9 8 ( m , 2 H ) , 4 . 5 9 - 4 . 6 3 ( m , 2 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 6 0 ( m , 3 H ) , 3 . 2 9 ( s , 2 H ) , 0 . 9 1 - 0 . 0 2 ( s , 3 H ) .

10

【 0 1 9 7 】

### ステップ - 4 : ピロール [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 ( 2 H ) - オンの合成

酢酸 ( 3 0 m L ) に加えた 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシエチル ) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド ( 3 g , 1 3 . 2 m m o l ) の混合物を還流するため 6 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を蒸発乾固させ、残留物を得た。ジエチルエーテルをこれに加え、固体を得た。固体を濾過しエーテルで洗浄し、表題の純化合物を得た ( 1 . 7 g , 9 6 . 5 % ) 。L C - M S : 1 3 5 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 1 9 8 】

20

### ステップ - 5 : 1 - ブロモピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

アセトニトリル ( 2 5 m L ) に加えたピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 ( 2 H ) - オン ( 2 . 5 g , 1 8 . 6 m m o l ) の混合物に、P O B R <sub>3</sub> ( 1 0 . 5 g , 3 7 m m o l ) を加え、3 時間 8 0 まで加熱した。反応混合物を氷のように冷たい水にゆっくりと注ぎ、水性水酸化アンモニウムで中和し、酢酸エチル中に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し残留物を得た。3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物を得た ( 1 . 8 g , 5 0 % ) 。L C - M S : 1 9 8 . 9 [ M + 2 H ] <sup>+</sup> .

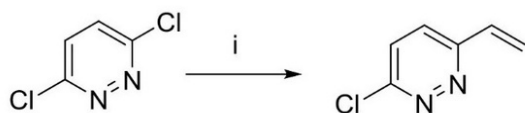
【 0 1 9 9 】

### 中間体 - 1 4 : 3 - クロロ - 6 - ビニルピリダジンの合成

30

【 0 2 0 0 】

【 化 2 1 】



中間体-14

【 0 2 0 1 】

1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m L ) と水 ( 2 0 m L ) の混合物に加えた 3 , 6 - ジクロロピリダジン ( 5 g , 3 3 . 5 m m o l ) 、ボロン酸ピナコールエステル ( 5 . 1 g , 4 0 . 3 m m o l ) と炭酸カリウム ( 1 3 . 8 g , 1 0 0 . 5 m m o l ) の撹拌した混合物を窒素ガスで 1 5 分間脱気した。それから P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 2 4 5 . 1 m g , 0 . 4 m m o l ) を加え、混合物を 3 時間 8 0 まで加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、水層を分離させた。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過・濃縮し残留物を得た。残留物を 4 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しフラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> ) で精製し、表題の化合物を得た。L C - M S : 1 4 0 . 9 [ M + H ] <sup>+</sup> .

40

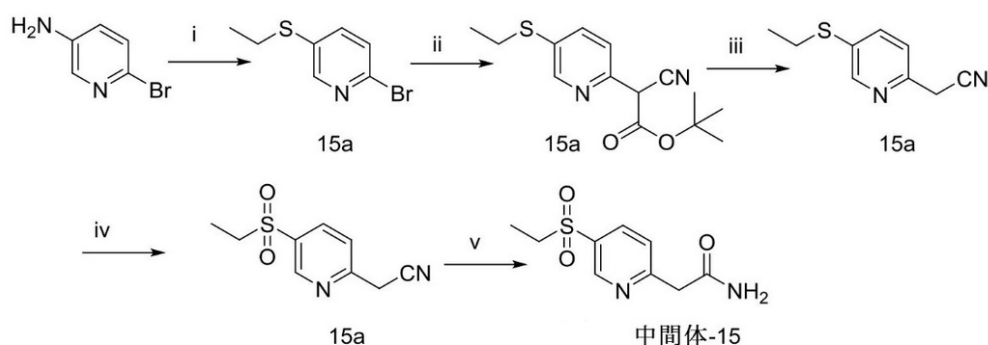
【 0 2 0 2 】

### 中間体 - 1 5 : 2 - ( 5 - ( エチルスルホニル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミドの合成

50

【 0 2 0 3 】

【 化 2 2 】



10

【 0 2 0 4 】

## ステップ - 1 : 2 - ブルモ - 5 - ( エチルチオ ) ピリジンの合成

60 で EDC ( 50 mL ) に加えた 3 - アミノ - 6 - ブロモピリジン ( 5.5 g , 31.8 mmol ) と 2 硫化ジエチル ( 5.83 g , 47.7 mmol ) の溶液に、一滴ずつ 90 % の *tert* - ブチル亜硝酸塩 ( 5.5 g , 47.7 mmol ) を加え、1時間 60 で撹拌を続けた。反応混合物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物をカラムクロマトグラフィー ( 60 - 120 メッシュシリカゲルと 0 - 12 % EtOAc のヘキサン溶液 ) で精製し、2 - ブルモ - 5 - ( エチルチオ ) ピリジンを取り出した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>3</sub> ) : 8.30 - 7.99 ( m , 1H ) , 7.47 - 7.51 ( m , 2H ) , 7.38 - 7.41 ( m , 2H ) , 2.91 - 2.98 ( m , 2H ) , 1.34 ( s , 2H ) , 3.81 - 3.80 ( s , 3H ) . 220.0 [ M + 2H ]<sup>+</sup>。

20

【 0 2 0 5 】

ステップ - 2 : *tert* - ブチル 2 - シアノ - 2 - ( 5 - ( エチルチオ ) ピリジン - 2 - イル ) 酢酸の合成

密閉したチューブでジオキサン ( 100 mL ) に加えた、2 - ブルモ - 5 - ( エチルチオ ) ピリジン ( 7.0 g , 25.1 mmol ) 、 *tert* - ブチル 2 - シアノアセテート ( 6.49 g , 50.2 mmol ) と炭酸セシウム ( 24.53 g , 75.3 mmol ) の脱気混合物に、ヨウ化銅 ( 0.96 g , 5.02 mmol ) とピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1.24 g , 10.04 mmol ) を加えた。密封したチューブにスクリュキャップをした。密封したチューブの内容物を 6 時間 110 で撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、セライトパッドを通して濾過した。ろ液を減圧下で乾くまで蒸発乾固させ、( 60 - 120 メッシュシリカゲル、10 - 30 % 酢酸エチル ) ヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーを実施し、*tert* - ブチル 2 - シアノ - 2 - ( 5 - ( エチルチオ ) ピリジン - 2 - イル ) アセテートを取り出した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>3</sub> ) : 14.02 - 7.99 ( m , 1H ) , 7.53 - 7.57 ( m , 2H ) , 7.23 - 7.24 ( m , 2H ) , 2.76 - 2.83 ( m , 3H ) , 1.53 ( s , 2H ) , 1.28 - 3.80 ( s , 3H ) . 222.9 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

40

【 0 2 0 6 】

## ステップ - 3 : 2 - ( 5 - ( エチルチオ ) ピリジン - 2 - イル ) アセトニトリルの合成

DCM ( 25 mL ) に加えた *tert* - ブチル 2 - シアノ - 2 - ( 5 - ( エチルチオ ) ピリジン - 2 - イル ) 酢酸 ( 5 g , 17.9 mmol ) の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 25 mL ) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を、水と DCM に分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物を ( 60 - 120 メッシュシリカゲルと 20 - 50 % EtOAc のヘキサン溶液を

50

使用し)カラムクロマトグラフィーで精製し、2-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)アセトニトリルを取出した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 178.8 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0207】

#### ステップ-4: 2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトニトリルの合成

0 でDCM (50 mL)に加えた2-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)アセトニトリル (1.3 g, 7.3 mmol)の溶液に、ゆっくりとm-クロロ過安息香酸 (~77%, 3.6 g, 16.1 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、室温で12時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。このろ液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物を(60-120メッシュシリカゲルと10-30% EtOAcのヘキサン溶液を使用し)カラムクロマトグラフィーで精製し、2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトニトリルを取出した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.4 - 8.27 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.15 - 3.26 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 211.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0208】

#### ステップ-5: 2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成

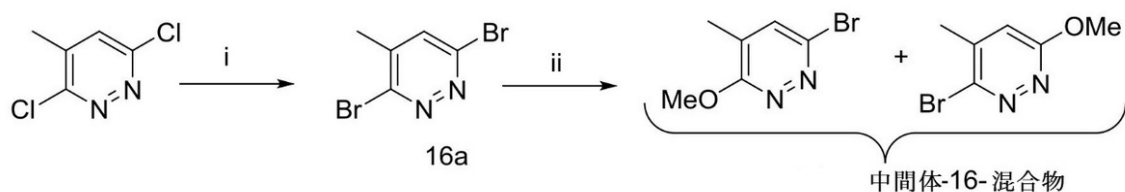
2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトニトリル (1.05 g, 5.0 mmol)と90%の水性硫酸 (5.0 mL)の混合物を70 で1時間半撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、10%のメタノールのクロロホルム溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アセトアミドを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.24 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 2H), 1.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 229.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0209】

#### 中間体-16 (混合物): 6-ブルモ-3-メトキシ-4-メチルピリダジンおよび3-ブルモ-6-メトキシ-4-メチルピリダジンの合成

#### 【0210】

#### 【化23】



#### 【0211】

#### ステップ-1: 3,6-ジブルモ-4-メチルピリダジンの合成

酢酸 (200 mL)に溶かした30-33%のHBrに3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン (10 g, 61.3 mmol)を加えた溶液を室温で24時間撹拌した。

その沈殿物を濾過し収集した。沈殿物がDCM中に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層が分離され、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、3,6-ジブromo-4-メチルピリダジンを得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.41 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H); LC-MS: 253.1  $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ 。

#### 【0212】

#### ステップ-2: 6-ジブromo-3-メトキシ-4-メチルピリダジンおよび3-ブromo-6-メトキシ-4-メチルピリダジンの合成

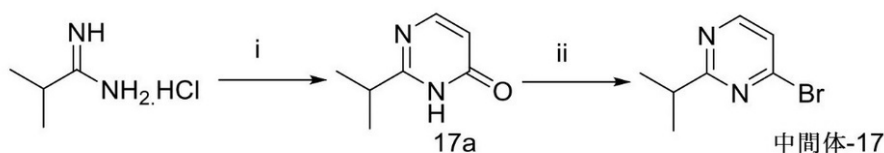
THF (25 mL) とメタノール (25 mL) に加えた 3,6-ジブromo-4-メチルピリダジン (4.7 g, 18.7 mmol) にナトリウムメトキシド (2.35 g, 37.4 mmol) を加え、25 で2時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を酢酸エチルと水に分離させた。有機層を分離させ、ブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、6-ブromo-3-メトキシ-4-メチルピリダジンおよび3-ブromo-6-メトキシ-4-メチルピリダジンの混合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.31 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.80 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 - 3.00 (m, 2H), 2.34 (t,  $J = 1.2$  Hz, 3H); LC-MS: 205.1  $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ 。

#### 【0213】

#### 中間体-17: 4-ブromo-2-イソプロピルピリミジンの合成

#### 【0214】

#### 【化24】



#### 【0215】

#### ステップ-1: 2-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの合成

エタノール (50 mL) に加えた、メチル 3-メトシアクリル酸 (4.0 g, 34.4 mmol)、イソブチルイミドアミド塩酸塩 (12.64 g, 103.2 mmol) と炭酸カリウム (15.2 g, 110.1 mmol) の混合物を 85 で10時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。ろ液を減圧下で蒸発乾固させ、2-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンを得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 12.37 (br s, 1H), 7.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.71 - 2.83 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H); LC-MS: 138.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

#### 【0216】

#### ステップ-2: 4-ブromo-2-イソプロピルピリミジンの合成

アセトニトリル (30 mL) に加えた、2-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン (2.0 g, 14.5 mmol) の溶液に、オキシ臭化リン (6.24 g, 21.75 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で6時間撹拌した。得られた透明な溶液を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を、水と酢酸エチルに分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物をカラムクロマトグラフィー (60 - 120 メッシュシリカゲルと 10 - 30% EtOAc のヘキサン溶液) で精製し、4-ブromo-2-イソプロピルピリミジンを取り出した。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.34 (d



,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.34 - 7.68$  (m,  $1\text{H}$ ),  $7.36$  (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $3.91$  (s,  $2\text{H}$ ),  $3.15 - 3.24$  (m,  $1\text{H}$ ),  $1.35$  (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $6\text{H}$ ); LC-MS:  $203.2$   $[M + 2\text{H}]^+$ .

【0217】

中間体-18: 8-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンの合成

【0218】

【化25】



10

【0219】

0 でアセトニトリル (25 mL) に加えた、8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (2.5 g,  $14.9 \text{ mmol}$ ) の溶液に、THF:水 (1:1、25 mL) に加えたセレクトフルオル (5.3 g,  $14.9 \text{ mmol}$ ) の溶液を20分間かけて加えた。反応混合物を室温で温め、室温で72時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチルと水に分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物をカラムクロマトグラフィー (60-120メッシュシリカゲルと0-30%の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用) で精製し、8-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (0.8 g, 27%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $300 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_3$ ):  $7.82$  (d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.70$  (d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $2.51$  (d,  $J = 0.9 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $2.37$  (s,  $3\text{H}$ ).  $186.2$   $[M + \text{H}]^+$

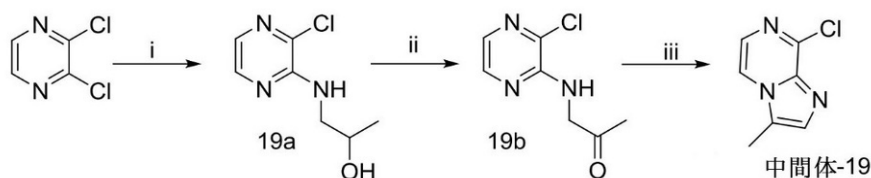
20

【0220】

中間体-19: 8-クロロ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンの合成

【0221】

【化26】



30

【0222】

ステップ-1: 1-((3-クロロピラジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール

ジオキサン (100 mL) に加えた 2,3-ジクロロピラジン (29 g,  $194 \text{ mmol}$ ) と 2-ヒドロキシ-1-プロパンアミン (29 g,  $400 \text{ mmol}$ ) の混合物を7時間窒素中で還流させ、溶媒を真空下で蒸発乾固させた。残留物をクロロホルムと水に分離させ、クロロホルム層を水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し真空下で濃縮しオイルとして1-((3-クロロピラジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オールを取出した。カラムクロマトグラフィー (230-400メッシュシリカゲル、10-30%の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用) を実施し、1-((3-クロロピラジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オールを取出した。 (29 g, 80.5%)

40

50

C - MS : 188.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0223】

ステップ - 2 : 1 - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) アミノ) プロパン - 2 - オンの合成

DCM (100 ml) に加えた塩化オキサリル (23.3 g, 140 mmol) の溶液を窒素中で 78 °C まで冷却した。78 °C で反応混合物に DMSO (28.5 g, 366 mmol) を加え、10 分間撹拌した。DCM (150 ml) に加えた 1 - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) アミノ) プロパン - 2 -オール (26.4 g, 140 mmol) の溶液を 78 °C で反応混合物に加え、45 分間撹拌した。TEA (71.0 g, 700 mmol) を加え、それから室温で 3 時間撹拌した。混合物を 300 g の氷で処理し、DCM で抽出した。DCM 抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、1 - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) アミノ) プロパン - 2 - オンを取出した。(22 g, 84%) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.34 - 3.00 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC - MS : 186.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0224】

ステップ - 3 : 8 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピラジンの合成

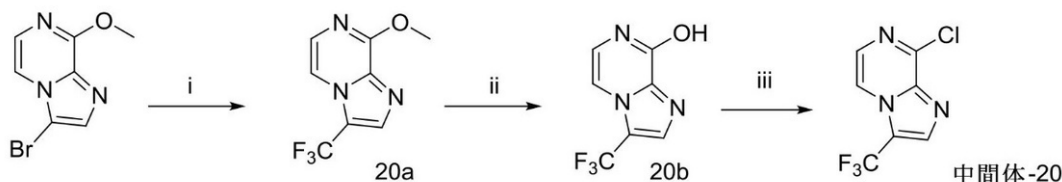
1 - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) アミノ) プロパン - 2 - オン (11 g, 59 mmol)、TFA (22.5 ml) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (35 ml) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を DCM で抽出し、DCM 抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し真空下で濃縮し、8 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピラジンを取出した (7.9 g, 80%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). 168.2 [M + H]<sup>+</sup>.

【0225】

中間体 - 20 : 8 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ[1, 2 - a]ピラジンの合成

【0226】

【化27】



【0227】

ステップ - 1 : 8 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ[1, 2 - a]ピラジンの合成

DMF (20 ml) に加えたフッ化銀 (I) (3.4 g, 26.5 mmol) のよく撹拌した溶液に、トリフルオロメチル・トリメチルシランを加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に銅 (2.4 g, 39.0 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。それから、3 - ブロモ - 8 - メトキシイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン (5.5 g, 24.1 mmol) を加え、90 °C で 5 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水に分離させた。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、未精製物を得た。未精製物をカラムクロマトグラフィー (60 - 120 メッ

シュシリカゲルと10 - 12 % EtOAcのヘキサン溶液)で精製し、8 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジンを取出した。(1.5 g, 29%) LC - MS: 218.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0228】

ステップ - 2: 3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - オールの合成

8 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン(1.5 g, 7.0 mmol)を水(10 mL)に溶かした48%のHBrに溶解させ、60℃で2時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を10%の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - オールを得た(0.85 g, 57%)。LC - MS: 204.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0229】

ステップ - 3: 8 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジンの合成

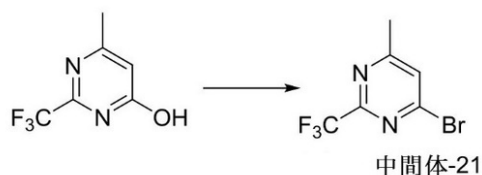
3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - オール(0.8 g, 3.9 mmol)、オキシ塩化リン(10 mL)とN, N - ジメチルアニリン(0.1 mL)の混合物を130℃で2時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を10%の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、8 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジンを得た(0.54 g, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H); LC - MS: 222.2 [M + 2H]<sup>+</sup>。

【0230】

中間体 - 21: 4 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【0231】

【化28】



【0232】

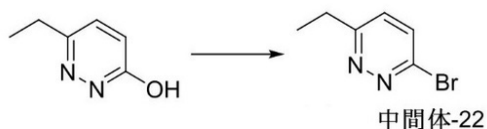
アセトニトリル(20 mL)に加えた6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - オール(0.4 g, 2.3 mmol)とオキシ臭化リン(3.9 g, 0.0138 mmol)の溶液を90℃で2時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で濃縮させ、残留物を得た。残留物を10%の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、4 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジンを得た(0.38 g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。

【0233】

中間体 - 22: 3 - ブロモ - 6 - エチルピリダジンの合成

【0234】

## 【化 29】



## 【0235】

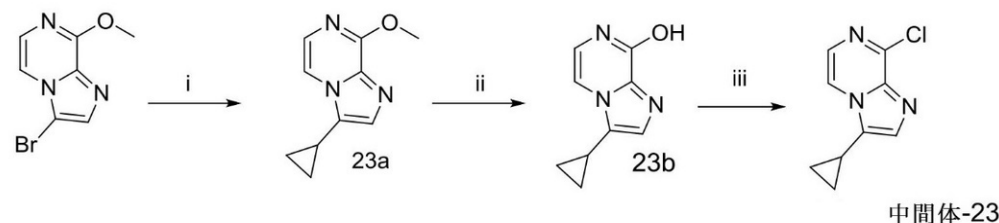
アセトニトリル (60 mL) に加えた 6-エチルピリダジン-3-オール (6.0 g, 48.3 mmol) とオキシ臭化リン (28 g, 9.7 mmol) の溶液を 90 で 2 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を 10 % の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、未精製物を得た。カラムクロマトグラフィー (230 - 400 メッシュシリカゲルと 0 - 15 % EtOAc のヘキサン溶液) で未精製物を精製し、3-プロモ-6-エチルピリダジンを取出した (3.8 g, 42 %)。LC-MS: 186.8 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0236】

中間体-23: 8-クロロ-3-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジンの合成

## 【0237】

## 【化 30】



## 【0238】

ステップ-1: 3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジンの合成

水 (5 mL) とトルエン (30 mL) に加えた 3-プロモ-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン (1.4 g, 6.2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.8 g, 9.3 mmol)、リン酸カリウム (4.6 g, 21.5 mmol) の脱気した混合物に、パラジウム (ii) アセテートとトリシクロヘキシルホスフィンを加えた。結果得られた反応混合物を 90 で 12 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水に分離させた。有機層をブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、未精製物を得た。カラムクロマトグラフィー (230 - 400 メッシュシリカゲルと 10 - 30 % EtOAc のヘキサン溶液を使用) で未精製物を精製し、3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジンを取出した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.84 - 1.83 (m, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.77 - 0.73 (m, 2H); LC-MS: 190.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0239】

ステップ-2: ステップ-2 の合成: 3-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オールの合成

水 (10 mL) に溶かした 48 % の HBr に 3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン (1.2 g, 6.0 mmol) を溶解させ、60 で 2 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物をトルエンで共沸蒸留し、3-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オールを得た (1

. 0 g, 91%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.25 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H); LC-MS: 176.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

# 【0240】

## ステップ - 3 : 8 - クロロ - 3 - シクロプロピルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

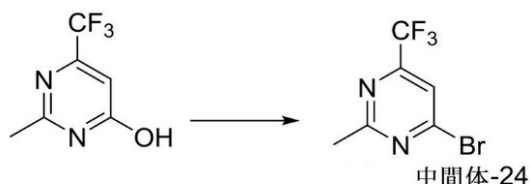
3 - シクロプロピルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - オール ( 1.0 g, 5.7 mmol ), オキシ塩化リン ( 15 mL ), N, N - ジメチルアニリン ( 0.1 mL ) の混合物を 130 で 2 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を 10 % の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、8 - クロロ - 3 - シクロプロピルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンを得た ( 0.42 g, 38 % )。LC-MS: 194.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

# 【0241】

## 中間体 - 24 : 4 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジンの合成

# 【0242】

## 【化31】



# 【0243】

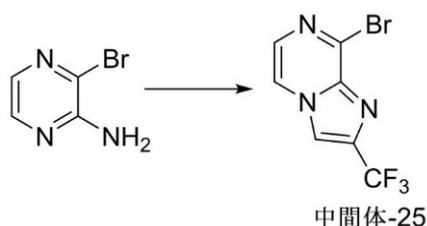
アセトニトリル ( 30 mL ) に加えた 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - オール ( 3.0 g, 16.8 mmol ) とオキシ臭化リン ( 19.3 g, 67.3 mmol ) の溶液を 80 で 6 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で濃縮させ、残留物を得た。残留物を 10 % の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、4 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジンを得た ( 2.5 g, 62.5 % )。LC-MS: 243.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

# 【0244】

## 中間体 - 25 : 8 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

# 【0245】

## 【化32】



# 【0246】

DME ( 20 mL ) に加えた 2 - アミノ - 3 - ブロモピラジン ( 2.5 g, 19.3 mmol ) の溶液に、3 - ブロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロアセトン ( 13.7 g, 72.0 mmol ) および 4 モレキュラーシーブ ( 1.0 g ) を加えた。反応混合物を 90 で 4 時間撹拌し、水 ( 25 mL ) を加え冷却した。混合物を酢酸エ

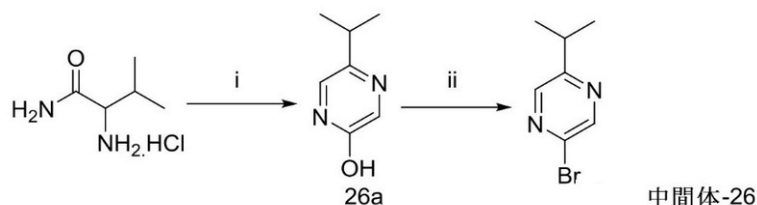
チルで抽出した。結合した有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンを得た (0.8 g, 25%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 2.68. 3.0 [M + H] $^+$ 。

【0247】

中間体 - 26 : 2 - ブロモ - 5 - イソプロピルピラジンの合成

【0248】

【化33】



10

【0249】

ステップ - 1 : 5 - イソプロピルピラジン - 2 - オールの合成

- 40 で 140 mL のメタノールと 140 mL の水に加えた 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩 (14.5 g, 95.3 mmol) の溶液に、15 mL のグリオキサール (目方で 40%) を一滴ずつ加えた。混合物を - 40 で 5 分間攪拌し、14.5 mL · 50% の水酸化ナトリウム水溶液を加えた。結果得られる混合物を室温で 18 時間攪拌し、溶液を 0 まで冷却し、21.8 g の炭酸水素ナトリウムを加えた後に 17.5 mL の濃縮塩酸を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、追加の炭酸水素ナトリウム 21.8 g を加えた。20 分間攪拌した後、混合物を濾過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、5 - ブロモ - 2 - イソプロピルピラジンを得た (4.5 g, 34%)。LC - MS : 139.0 [M + H] $^+$ 。

20

【0250】

ステップ - 2 : 2 - ブロモ - 5 - イソプロピルピラジンの合成

アセトニトリル (45 mL) に加えた 5 - イソプロピルピラジン - 2 - オール (4.5 g, 32.0 mmol) とオキシ臭化リン (27 g, 94.0 mmol) の溶液を 90 で 3 時間攪拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を 10% の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、2 - ブロモ - 5 - イソプロピルピラジンを得た (4.2 g, 64%)。LC - MS : LC - MS : 200.9 [M + H] $^+$ 。

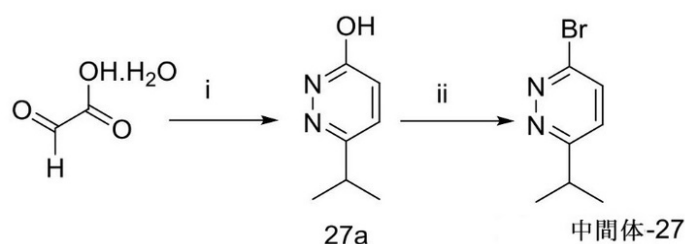
30

【0251】

中間体 - 27 : 3 - ブロモ - 6 - イソプロピルピラジンの合成

【0252】

【化34】



40

【0253】

ステップ - 1 : 6 - イソプロピルピラジン - 3 - オールの合成

50

グリオキサル酸一水和物 (15.0 g, 163.0 mmol) とメチルイソプロピルケトン (52 mL) の混合物を 120 °C まで 2 時間加熱した。反応混合物を 40 °C まで冷まし、水 60 mL とアンモニア水 100 mL を加えた。混合物を DCM で抽出した。水層をヒドラジン水和物 (8.2 g, 0.163.0 mmol) と一緒に加え、18 時間還流し、それから室温まで冷ました。反応物が DCM 中に抽出され、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た (6.5 g, 30%)。LC-MS: 139.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0254】

#### ステップ - 2: 3 - ブロモ - 6 - イソプロピルピリダジンの合成

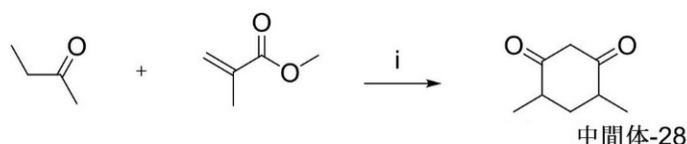
アセトニトリル (15 mL) に加えた 6 - イソプロピルピリダジン - 3 - オール (6.5 g, 47.0 mmol) とオキシ臭化リン (25 g, 87.0 mmol) の溶液を 130 °C で 2 時間撹拌した。氷のように冷たい水に注ぎ入れ、酢酸エチルを抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、3 - ブロモ - 6 - イソプロピルピリダジンを得た (2.5 g, 26.5%)。LC-MS: 203.1 [M+2H]<sup>+</sup>。

【0255】

#### 中間体 - 28: 4, 6 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオンの合成

【0256】

【化35】



【0257】

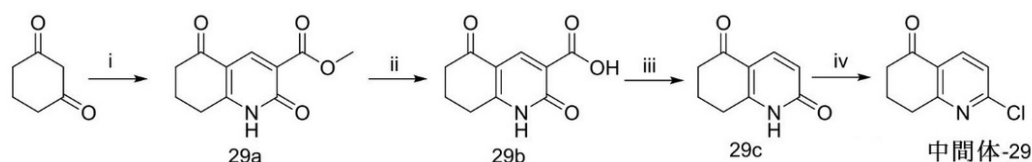
ドライ THF (500 mL) 中に加えたカリウム tert - ブトキシド (15.45 g, 13.8 mmol) を 0 °C まで冷却し、ドライ THF (テトラヒドロフラン) に加えたブタン - 2 - オン (10.0 g, 13.8 mmol) とメチルメタクリル酸 (11.6 g, 13.8 mmol) を 30 分間かけて加えた。それから反応混合物を徐々に室温まで温め 2 時間撹拌した。反応物を氷水で冷却し、2N HCl を用いて pH - を 4 まで調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、結合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、化合物を得た (8 g)。LC-MS: 141.1 [M]<sup>+</sup>。

【0258】

#### 中間体 - 29: 2 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロキノリン - 5 (6H) - オンの合成

【0259】

【化36】



【0260】

#### ステップ - 1: メチル 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキノリン - 3 - カルボン酸塩の合成

DCM (2 L) に加えたシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (200 g, 1785 mmol)、DMF - DMA (201.8 g, 1785 mmol) の溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、黄色い固体を得た。これをメタノールで溶解させ、メチル 2 - シアノアセテート (130

g, 1149 mmol)を加え、12時間還流させた。反応混合物を室温まで冷まし、生成した固体を濾過し冷たいメタノールで洗浄し、表題の化合物を得た(160 g, 54%)。LC-MS: 222.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0261】

ステップ-2: 2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

MeOH/THF(1:1)200 mlに加えた、メチル2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸塩(10 g, 45.2 mmol)の混合物に、水(100 mL)に加えた水酸化リチウム(9.4 g, 226 mmol)溶液を加えた。反応混合物を80℃まで2時間加熱し透明な溶液を得た。反応混合物を室温まで冷まし、溶剤を減圧下で蒸発乾固させた。水層を脱アセチル化反応で酸性化させた。HClをpH4まで。生成した固体を濾過し、水で洗浄し乾燥させ、表題の化合物を得た(8.5 g, 91.3%)。LC-MS: 208.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0262】

ステップ-3: 7,8-ジヒドロキノリン-2,5(1H,6H)-ジオンの合成

2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸(8.5 g, 41 mmol)を冷却器を装着したRB真空ポンプに入れ、加熱マントルで溶けるまで加熱した。それから溶けた反応混合物を室温まで冷まし、DCMに加えた10%のメタノールで溶解した。溶液を濾過し、ろ液を濃縮し表題の化合物を得た(5 g, 74.7%)。LC-MS: 164.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0263】

ステップ-4: 2-クロロ-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンの合成

アセトニトリル(50 mL)に加えた7,8-ジヒドロキノリン-2,5(1H,6H)-ジオン(5 g, 27.6 mmol)の溶液に、0℃でPOCl<sub>3</sub>(12.6 g, 82.5 mmol)を一滴ずつ加えた。冷却用溶液を取り除き、反応混合物を2時間還流した。反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、水酸化アンモニウムで中和させ、酢酸エチルで抽出した残留物を得た。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し、表題の化合物を得た(5 g, 90.9%)。LC-MS: 181.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0264】

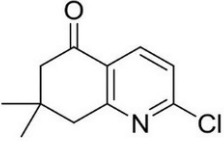
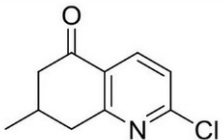
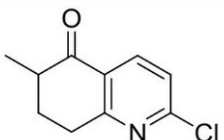
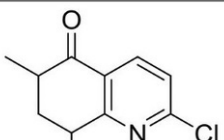
30

中間体-29の合成に記載のプロトコルに従い、反応物質、反応物質質量、溶剤と反応条件に適切な変更をし、以下の中間体を調製した。

【0265】



【表 4】

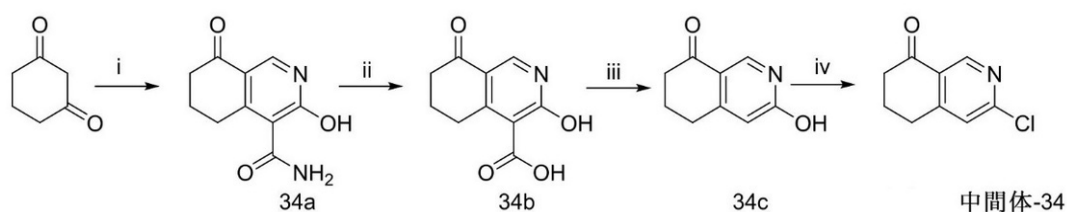
中間体番号	構造	特性データ
30		LC-MS : 210.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
31		LC-MS : 196.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
32		—
33		LC-MS : 210.0 [M] <sup>+</sup> 。

【 0 2 6 6 】

中間体 - 3 4 : 3 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロイソキノリン - 8 ( 5 H ) - オンの合成

【 0 2 6 7 】

【 化 3 7 】



【 0 2 6 8 】

ステップ - 1 : 3 - ヒドロキシ - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミドの合成

DCM ( 3 0 m L ) に加えたシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン ( 3 g , 2 6 m m o l )、DMF - DMA ( 3 . 3 5 g , 2 8 . 1 m m o l ) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を蒸発乾固させ、黄色い固体を得た。固体をエタノール ( 7 8 m L ) に溶解し、それから 2 - シアノアセトアミド ( 2 . 1 8 g , 8 4 . 0 8 m m o l )、ピペリジン ( 1 . 3 m L )、DMF ( 2 6 m L ) を加え、1 6 時間還流した。反応混合物を室温まで冷まし、生成した固体を濾過し冷たいエタノールで洗浄し、表題の化合物を得た ( 2 . 0 6 g , 3 7 . 3 % )。LC - MS : 2 0 7 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 6 9 】

ステップ - 2 : 3 - ヒドロキシ - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸の合成

濃縮 HCl ( 1 0 m L ) に加えたメチル 3 - ヒドロキシ - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ( 2 . 0 6 g , 1 . 0 m m o l ) の混合物を 1 0 0 まで 6 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、生成した固体を濾

【 0 2 7 0 】

3 - ヒドロキシ - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸 ( 8 . 5 g , 41 mmol ) を冷却器を装着した R B 真空ポンプに入れ、加熱マントルで溶けるまで加熱した。溶けた反応混合物を室温まで冷まし、粉末状にし表題の化合物を得た ( 0 . 7 g , 定量 ) 。 LC - MS : 164 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

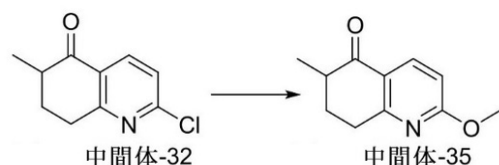
【 0 2 7 1 】

アセトニトリル ( 15 mL ) に加えた 3 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロイソキノリン - 8 ( 5 H ) - オン ( 1 g , 5.5 mmol ) の溶液に、室温で  $\text{POCl}_3$  ( 2 mL ) を加えた。反応混合物を 2 時間還流し、反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、水酸化アンモニウムで中和し酢酸エチルで希釈した残留物を得た。それから有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、表題の化合物を得た ( 0.7 g , 64 % )。LC-MS: 182.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 2 7 2 】

【 0 2 7 3 】

【化 3 8】



【 0 2 7 4 】

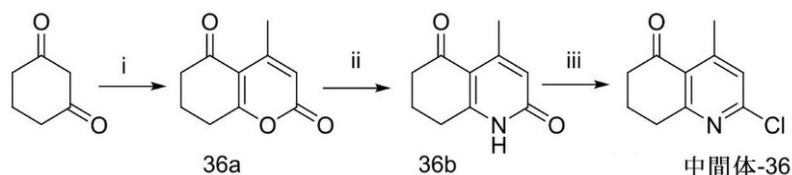
メタノール ( 25 mL ) に加えた 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 1.5 g , 7.7 mmol ) の溶液に、ナトリウムメトキシド ( 8.4 mmol ) を加え、室温で 12 時間攪拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチルで溶解し、水で洗浄した。有機層が分離され、それをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮させ、2 - メトキシ - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを得た。 ( 1.2 g , 86 % )  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.17 ( d ,  $J$  = 8.4 Hz , 1 H ) , 6.65 ( d ,  $J$  = 8.8 Hz , 1 H ) , 3.98 ( s , 3 H ) , 3.03 - 3.06 ( m , 2 H ) , 2.53 - 2.59 ( m , 1 H ) , 2.19 - 2.24 ( m , 1 H ) , 1.88 - 1.91 ( m , 1 H ) , 2.27 ( d ,  $J$  = 6.8 Hz , 3 H ) ; LC-MS : 192.0 [ M + H ]  $^+$ 。

【 0 2 7 5 】

中間体 - 36 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8  
- ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 2 7 6 】

## 【化 3 9】



## 【0 2 7 7】

ステップ - 1 : 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 , 5 ( 6 H ) - ジオンの合成

10

シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン ( 5 g , 44 mmol )、アセト酢酸エチル ( 6 . 9 g , 53 mmol )、DMA P ( 1 . 09 g , 89 mmol ) の混合物を 120 °C まで 10 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチルで溶解させ、ブラインに続き、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し残留物を得た。そこで、5 - 10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しシリカゲルカラム ( 230 - 400 メッシュ ) による精製をし、表題の化合物を取出した ( 3 . 2 g , 40 . 2 % )。LC - MS : 179 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【0 2 7 8】

ステップ - 2 : 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 2 , 5 ( 1 H , 6 H ) - ジオンの合成

20

4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 , 5 ( 6 H ) - ジオン ( 3 . 1 g , 17 . 4 mmol ) とメタノール性アンモニア ( 50 mL ) の混合物を鋼製ボンベに入れ、180 °C で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、生成物を得た ( 3 g , 97 % )。LC - MS : 178 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【0 2 7 9】

ステップ - 3 : 2 - クロロ - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

30

アセトニトリル ( 30 mL ) に加えた 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 2 , 5 ( 1 H , 6 H ) - ジオン ( 3 g , 0 . 0169 mmol ) の溶液に、オキシ塩化リン ( 12 . 9 g , 84 mmol ) を加え、75 °C まで 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。5 % の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用し 100 - 200 メッシュシリカゲルカラムで精製し、表題の化合物を得た ( 4 . 8 g , 66 . 6 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>3</sub> ) : 7 . 11 - 7 . 99 ( m , 1 H ) , 3 . 11 - 3 . 13 ( m , 2 H ) , 2 . 64 - 2 . 68 ( m , 2 H ) , 2 . 08 - 2 . 16 ( m , 3 H ) , 5 . 1 ( s , 2 H ) , 3 . 81 - 3 . 80 ( s , 3 H )。LC - MS : 196 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

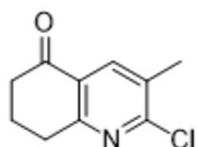
## 【0 2 8 0】

40

中間体 37 : 2 - クロロ 3 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

## 【0 2 8 1】

## 【化 4 0】



中間体 - 36 の合成に記載のプロトコルに従い、反応物質、反応物質質量、溶剤と反応条件に適切な変更をし、この中間体を調製した。

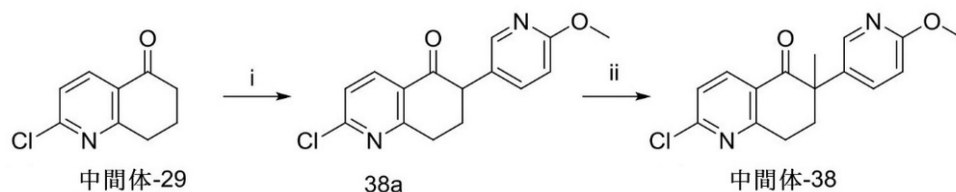
50

## 【0282】

中間体-38：2-クロロ-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オン

## 【0283】

## 【化41】



10

## 【0284】

ステップ-1：2-クロロ-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンの合成

トルエン(20 mL)に加えた、2-クロロ-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オン(0.4 g, 2.2 mmol)、5-ブromo-2-メトキシピリジン(0.45 g, 2.4 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.42 g, 4.4 mmol)の混合物を密封したチューブに入れ、窒素ガスで脱気し、室温でPd(amphos)Cl<sub>2</sub>(0.0155 g, 0.02 mmol)を加えた。その後、反応混合物を70℃まで2時間加熱し、室温まで冷まし水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、それから水で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し残留物を得た。10%の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィー(シリカ：230 400メッシュ)で精製し、表題の化合物を取出した(0.2 g, 33%)。

20

## 【0285】

ステップ-2：2-クロロ-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンの合成

DMF(10 mL)に加えた2-クロロ-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オン(0.2 g, 0.69 mmol)の溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.17 g, 0.76 mmol)を加え、10分間搅拌した。それからヨウ化メチル(0.12 g, 0.83 mmol)を加え、30分間搅拌、反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルに抽出した。有機層をブラインで洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し、残留物を得た。5%の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィー(シリカ：230 400メッシュ)で精製し、表題の化合物を得た(0.165 g, 79%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>3</sub>): 8.30 - 8.33 (m, 1H), 7.9 - 7.31 (m, 2H), 6.69 - 6.72 (m, 2H), 2.97 - 3.11 (m, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.321.51 (s, 3H)。LC-MS: 303.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

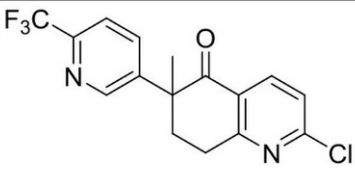
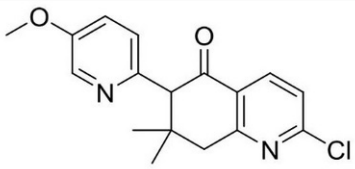
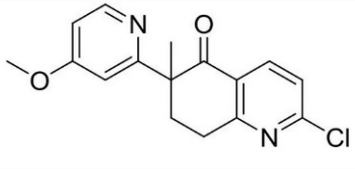
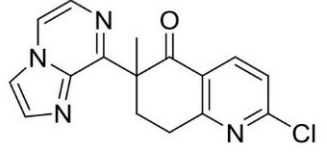
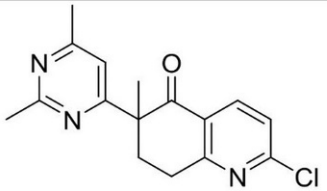
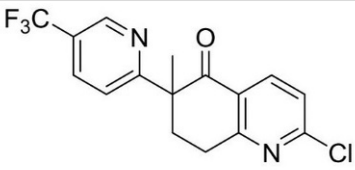
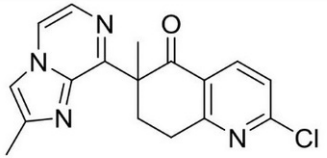

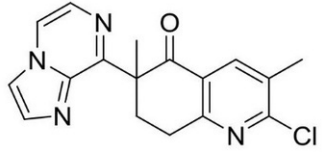
## 【0286】

中間体-38の合成に記載のプロトコルに従い、反応物質、反応物質、溶剤と反応条件に適切な変更をし、以下の中間体を調製した。

40

## 【0287】

【表 5 - 1】

中間体番号	構造	特性データ
39		LC-MS : 341.3 [M+H] <sup>+</sup> .
40		LC-MS : 317.1 [M+H] <sup>+</sup> .
41		LC-MS : 303.3 [M+H] <sup>+</sup> .
42		LC-MS : 313.2 [M+H] <sup>+</sup> .
43		LC-MS : 301.9 [M+H] <sup>+</sup> .
44		LC-MS : 341.0 [M+H] <sup>+</sup> .
45		LC-MS : 326.9 [M+H] <sup>+</sup> .
46		LC-MS : 307.0 [M+H] <sup>+</sup> .
47		LC-MS : 327.0 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 8 8 】

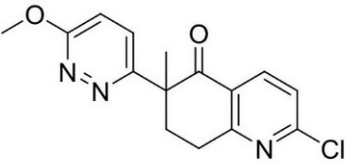
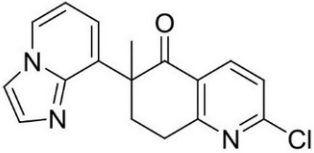
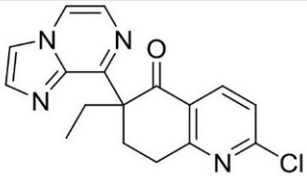
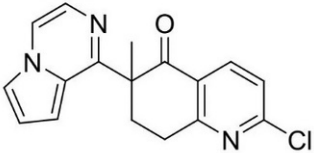
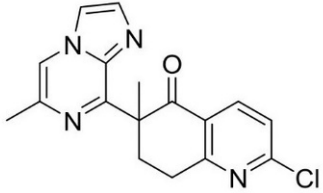
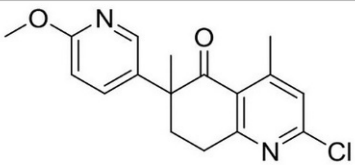
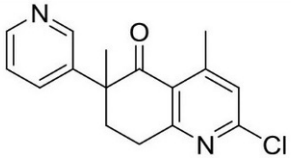
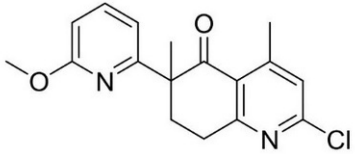
10

20

30

40

【表 5 - 2】

中間体番号	構造	特性データ
48		LC-MS : 303.9 [M+H] <sup>+</sup> 。
49		LC-MS : 312.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
50		LC-MS : 326.9 [M+H] <sup>+</sup> 。
51		LC-MS : 312.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
52		LC-MS : 327.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
53		LC-MS : 317.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
54		LC-MS : 287.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
55		LC-MS : 317.1 [M+H] <sup>+</sup> 。

【 0 2 8 9 】

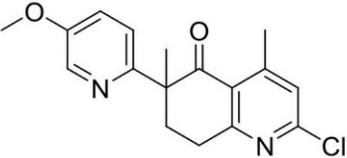
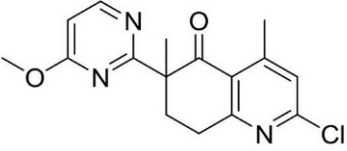
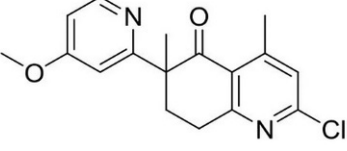
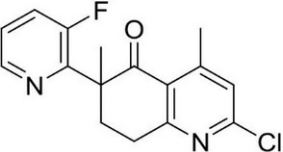
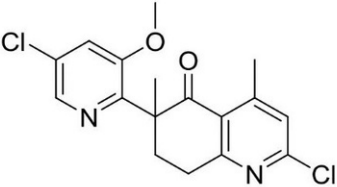
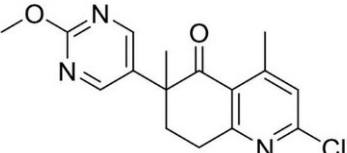
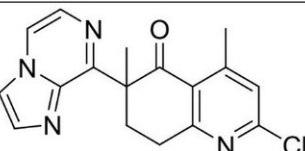
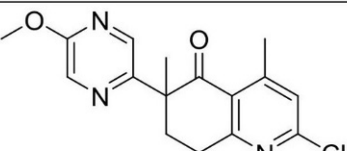
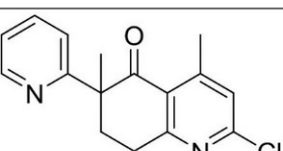
10

20

30

40

【表 5 - 3】

中間体番号	構造	特性データ
56		LC-MS : 316.9 [M+H] <sup>+</sup> .
57		LC-MS : 318.1 [M+H] <sup>+</sup> .
58		LC-MS : 317.3 [M+H] <sup>+</sup> .
59		LC-MS : 305.1 [M+H] <sup>+</sup> .
60		イオン化なし
61		LC-MS : 318.2 [M+H] <sup>+</sup> .
62		LC-MS : 327.3 [M+H] <sup>+</sup> .
63		-
64		LC-MS : 286.8 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 9 0 】

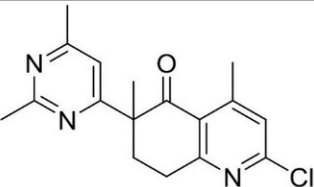
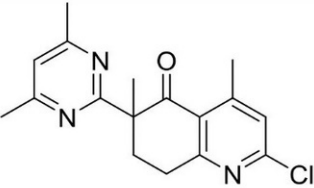
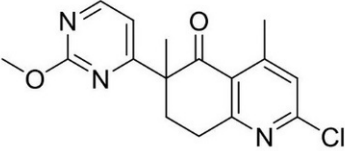
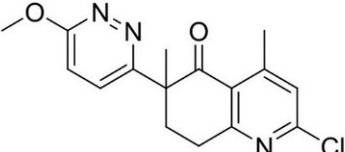
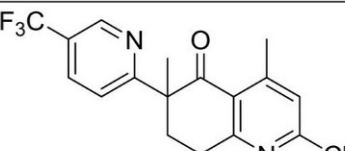
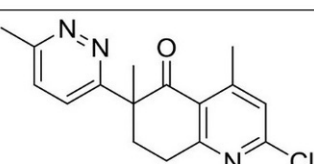
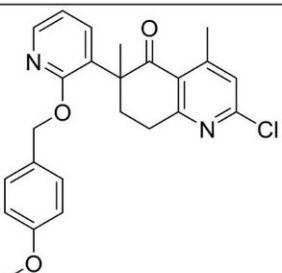
10

20

30

40

【表 5 - 4】

中間体番号	構造	特性データ
65		LC-MS : 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
66		LC-MS : 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
67		LC-MS : 317.9 [M+H] <sup>+</sup> .
68		LC-MS : 318.3 [M+H] <sup>+</sup> .
69		LC-MS : 355.1 [M+H] <sup>+</sup> .
70		LC-MS : 302.0 [M+H] <sup>+</sup> .
71		LC-MS : 423.3 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 9 1 】

10

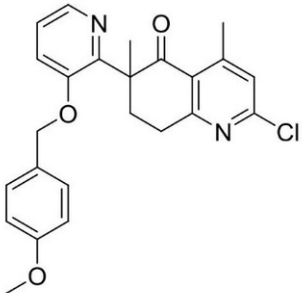
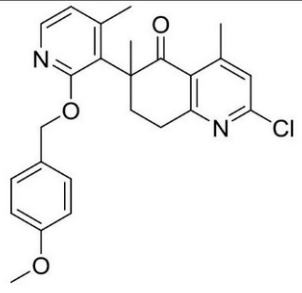
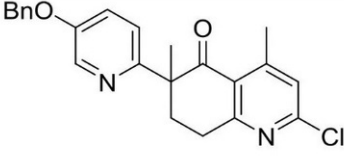
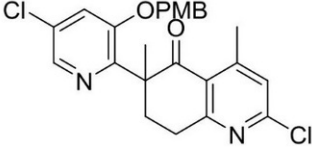
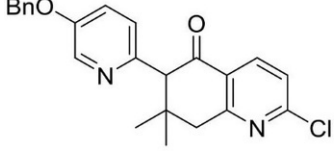
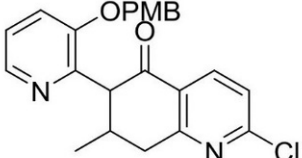
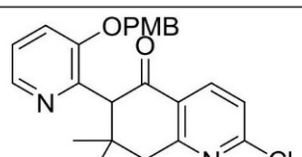
20

30

40



【表 5 - 5】

中間体番号	構造	特性データ
72		LC-MS : 423.2 [M+H] <sup>+</sup> .
73		LC-MS : 437.3 [M+H] <sup>+</sup> .
74		LC-MS : 393.3 [M+H] <sup>+</sup> .
75		LC-MS : 456.9 [M+H] <sup>+</sup> .
76		LC-MS : 393.2 [M+H] <sup>+</sup> .
77		LC-MS : 409.3 [M+H] <sup>+</sup> .
78		LC-MS : 423.3 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 9 2 】

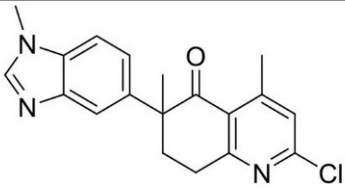
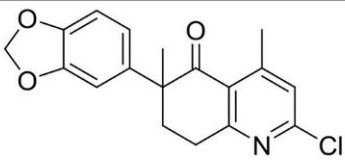
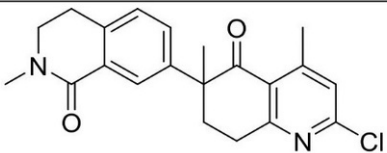
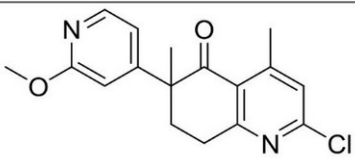
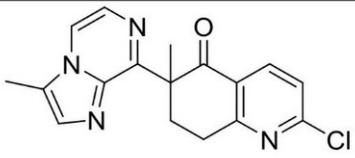
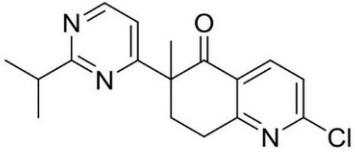
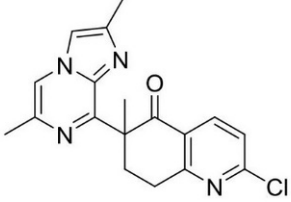
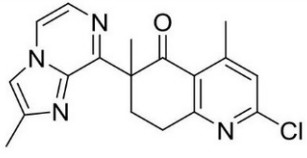
10

20

30

40

【表 5 - 6】

中間体番号	構造	特性データ
79		LC-MS : 340.3 [M+H] <sup>+</sup> .
80		LC-MS : 329.8 [M+H] <sup>+</sup> .
81		LC-MS : 369.0 [M+H] <sup>+</sup> .
82		LC-MS : 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
83		LC-MS : 327.2 [M+H] <sup>+</sup> .
84		LC-MS : 315.7 [M+H] <sup>+</sup> .
85		LC-MS : 340.9 [M+H] <sup>+</sup> .
86		LCMS: 341.0 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 9 3 】

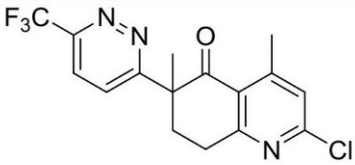
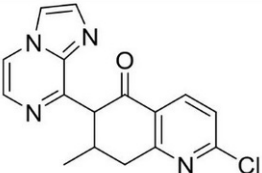
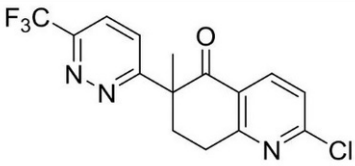
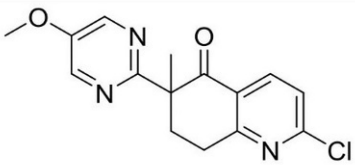
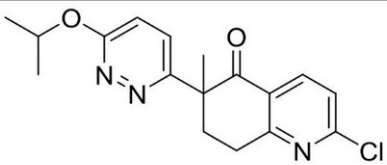
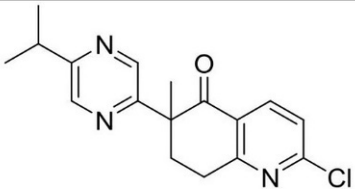
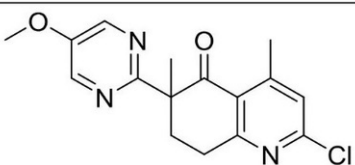
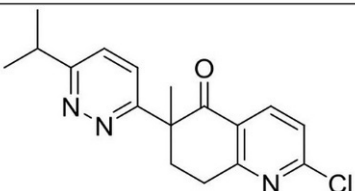
10

20

30

40

【表 5 - 7】

中間体番号	構造	特性データ
87		LCMS: 356.0 [M+H] <sup>+</sup> .
88		-
89		LCMS: 342.3 [M+H] <sup>+</sup> .
90		LC-MS : 303.6 [M+H] <sup>+</sup> .
91		LC-MS : 332.0 [M+H] <sup>+</sup> .
92		LC-MS : 317.0 [M+2H] <sup>+</sup> .
93		LC-MS : 318.0 [M+H] <sup>+</sup> .
94		LC-MS : 316.2 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 9 4 】

10

20

30

40

【表 5 - 8】

中間体番号	構造	特性データ
95		LC-MS : 316.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
96		LC-MS : 317.9 [M+H] <sup>+</sup>
97		LC-MS : 318.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
98		LC-MS : 345.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
99		LC-MS : 356.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
100		LC-MS : 327.0 [M+H] <sup>+</sup> 。
101		LC-MS : 316.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
102		LC-MS : 353.2 [M+H] <sup>+</sup> 。

【 0 2 9 5 】

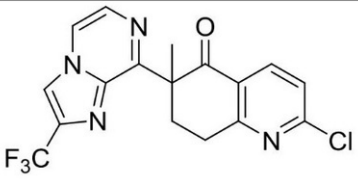
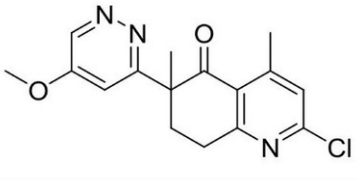
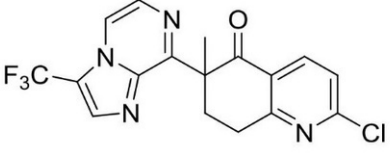
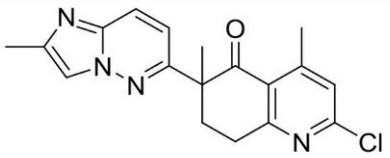
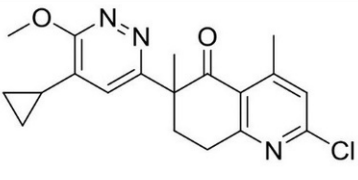
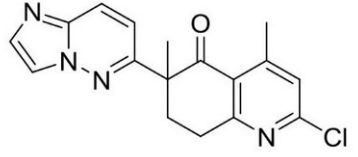
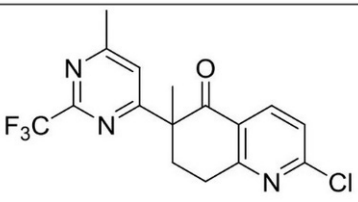
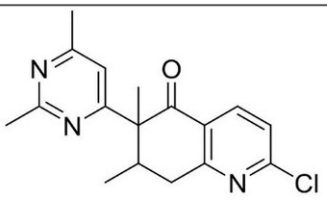
10

20

30

40

【表 5 - 9】

中間体番号	構造	特性データ
103		LC-MS : 381.3 [M+H] <sup>+</sup> .
104		LC-MS : 318.2 [M+H] <sup>+</sup> .
105		LC-MS : 381.3 [M+H] <sup>+</sup> .
106		LC-MS : 341.3 [M+H] <sup>+</sup> .
107		LC-MS : 358.4 [M+H] <sup>+</sup> .
108		LC-MS : 327.1 [M+H] <sup>+</sup> .
109		LC-MS : 356.3 [M+H] <sup>+</sup> .
110		LC-MS : 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 2 9 6 】

10

20

30

40

【表 5 - 1 0】

中間体番号	構造	特性データ
111		LC-MS : 302.2 [M+H] <sup>+</sup>
112		LC-MS : 302.3 [M+H] <sup>+</sup>

10

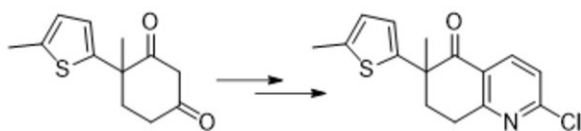
【 0 2 9 7】

中間体 - 1 1 3 : 2 - クロロ - 6 - メチル - 6 - ( 5 - メチルチオフエン - 2 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 2 9 8】

【化 4 2】

20



中間体 29 のステップ 1 からステップ 4 に記載の手順を使用し、中間体 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - ( 5 - メチルチオフエン - 2 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 中間体 - 1 1 3 ) を合成させた。LC - MS : 292.3 [M+H]<sup>+</sup>。

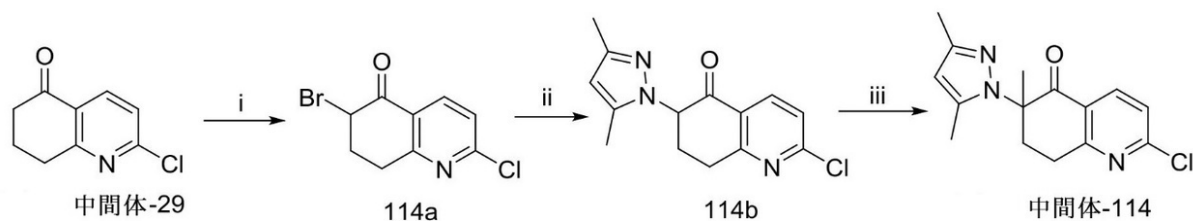
【 0 2 9 9】

中間体 - 1 1 4 : 2 - クロロ - 6 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ - 1 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

30

【 0 3 0 0】

【化 4 3】



40

【 0 3 0 1】

ステップ - 1 : 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン

HBr ( 20 mL ) に加えた 2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 2 g , 11.2 mmol ) の溶液に、DCM ( 20 mL ) に加えた Br<sub>2</sub> ( 1.79 g , 11.2 mmol ) を室温で加え、同温で 2 時間攪拌した。反応物を氷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し表題の化合物を得た ( 1.8 g , 64% )。LC - MS : 260.1 [M]<sup>+</sup> , 262.1 [M+2H]<sup>+</sup>。

【 0 3 0 2】

50

ステップ - 2 : 2 - クロロ - 6 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン

DMF ( 15 mL ) に加えた 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0.6 g , 2.32 mmol ) の溶液に、室温で 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール ( 1.13 g , 11.6 mmol ) を加え、反応混合物を 60 °C まで 6 時間加熱し、反応物を氷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し残留物を得た。30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物を得た ( 0.24 g , 37.1 % )。LC - MS : 276.2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0303 】

10

ステップ - 3 : 2 - クロロ - 6 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン

中間体 38 のステップ 2 に記載の同様プロトコルを使用し、2 - クロロ - 6 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンのアルキル化反応をし、表題の化合物を得た ( 0.16 g , 60 % )。LC - MS : 290.1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

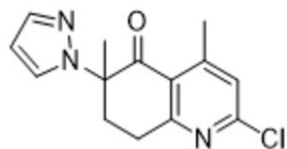
【 0304 】

中間体 - 115 : 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0305 】

20

【 化 44 】



中間体 - 114 の合成に記載の同様プロトコルを使用し、この中間体を調製した ( 0.13 g , 49.4 % )。LC - MS : 276.3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

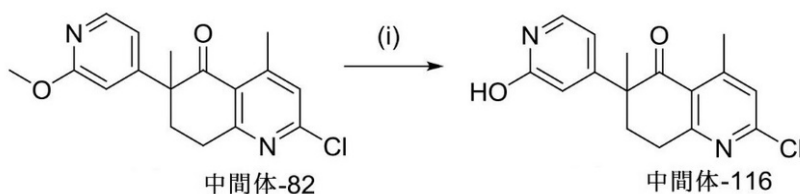
【 0306 】

中間体 - 116 : 2 - クロロ - 6 - ( 2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

30

【 0307 】

【 化 45 】



【 0308 】

40

酢酸 ( 2 mL ) に加えた 2 - クロロ - 6 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 中間体 - 82 , 0.2 g , 0.63 mmol ) と 48 % の水性 HBr ( 1 mL ) の混合物を 90 °C まで 12 時間加熱し、反応混合物を室温まで冷まし、水酸化アンモニウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過・濃縮し、表題の化合物を得た ( 0.11 g , 57.9 % )。LC - MS : 303.2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

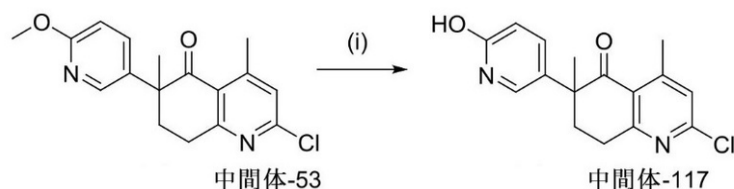
【 0309 】

中間体 - 117 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0310 】

50

## 【化 4 6】



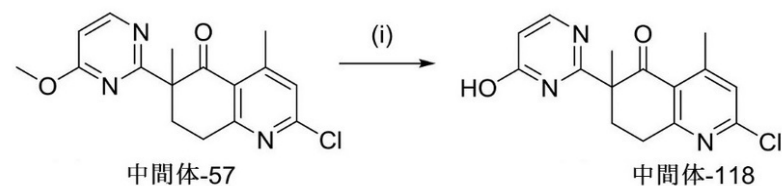
中間体 - 116 の合成に記載のプロトコルを使用し、反応物質、反応物質質量、溶剤と反応条件での適切な変更をし、2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを調製した。LC - MS : 303 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 3 1 1 】

中間体 - 118 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

## 【 0 3 1 2 】

## 【化 4 7】



## 【 0 3 1 3 】

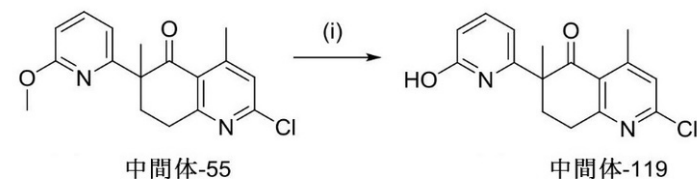
アセトニトリル ( 10 mL ) に加えた、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 中間体 - 57、0 . 45 g , 1 . 46 mmol )、ヨウ化ナトリウム ( 0 . 32 g , 2 . 12 mmol )、クロロトリメチルシラン ( 0 . 23 g , 2 . 12 mmol ) の混合物を 70 °C まで 12 時間加熱し、反応混合物を室温まで冷まし、濾過した。ろ液をクエン酸で酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、それから水で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、表題の化合物を得た ( 0 . 15 g , 35 % )。LC - MS : 304 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 3 1 4 】

中間体 - 119 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

## 【 0 3 1 5 】

## 【化 4 8】



中間体 - 118 の合成に記載のプロトコルを使用し、反応物質、反応物質質量、溶剤と反応条件に適切な変更をし、2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを調製した。LC - MS : 303 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

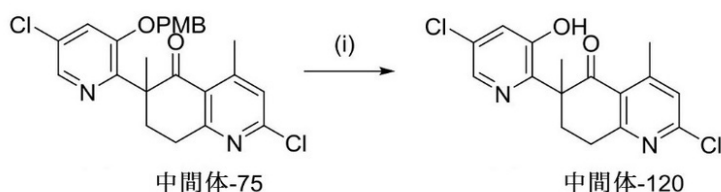
## 【 0 3 1 6 】

中間体 - 120 : 2 - クロロ - 6 - ( 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成



【 0 3 1 7 】

【 化 4 9 】



【 0 3 1 8 】

T F A に加えた 2 - クロロ - 6 - ( 5 - クロロ - 3 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 3 5 g , 0 . 7 6 m m o l ) の混合物を 1 0 0 まで 3 0 分間加熱した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、未精製物は 2 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しフラッシュクロマトグラフィーによる精製をし、表題の化合物を取出した ( 0 . 3 g , 8 5 . 6 % ) 。 L C - M S : 3 3 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

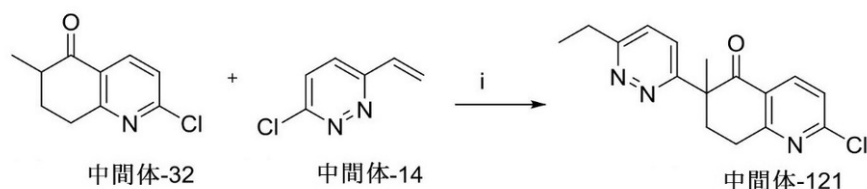
【 0 3 1 9 】

中間体 - 1 2 1 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - エチルピリダジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 3 2 0 】

【 化 5 0 】

20



中間体 - 3 8 のステップ 1 に記載の同手順を使用し、2 - クロロ - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 2 g , 1 . 1 m m o l ) を 3 - クロロ - 6 - ビニルピリダジン ( 0 . 1 8 5 g , 1 . 3 2 m m o l ) を結合させた。結合後の残留物をメタノールで溶解させ、窒素ガス中で慎重に 1 0 % の P d - C を加え、ブラダーを用いて正の水素圧力下で 3 0 分間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、ろ液を濃縮し表題化合物を未精製で得た。 ( 0 . 4 g ) L C - M S : 3 0 2 . 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

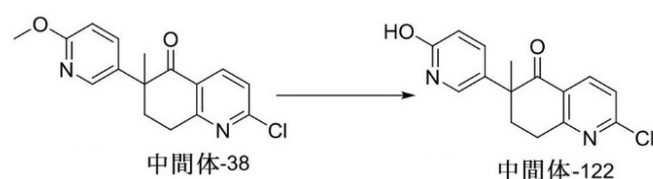
30

【 0 3 2 1 】

中間体 - 1 2 2 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 3 2 2 】

【 化 5 1 】



40

中間体 - 1 1 6 の合成に記載のプロトコルを使用し、反応物質、反応物質、溶剤と反応条件に適切な変更をし、2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを調製した。

【 0 3 2 3 】

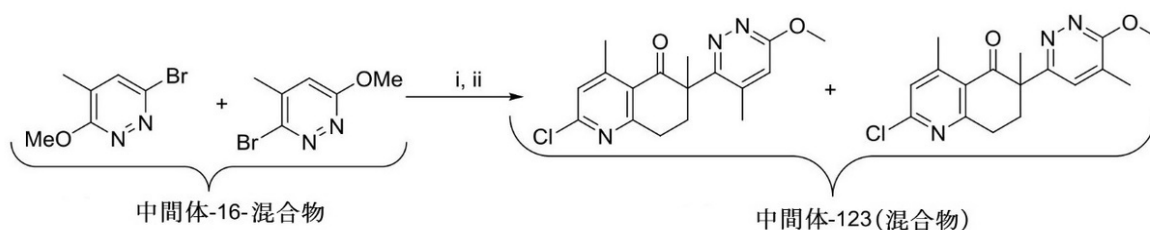
中間体 - 1 2 3 ( 混合物 ) : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - メトキシ - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン およ

50

び 2 - クロロ - 6 - ( 6 - メトキシ - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 3 2 4 】

【 化 5 2 】



10

中間体 - 3 8 の合成で説明した同プロトコルを使用し、中間体 2 - クロロ - 6 - ( 6 - メトキシ - 4 - メチルピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン および 2 - クロロ - 6 - ( 6 - メトキシ - 5 - メチルピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 混合物 ) を調製し、位置異性体の混合物として分離した。LC - MS : 3 3 2 . 2

[ M + H ] <sup>+</sup>。

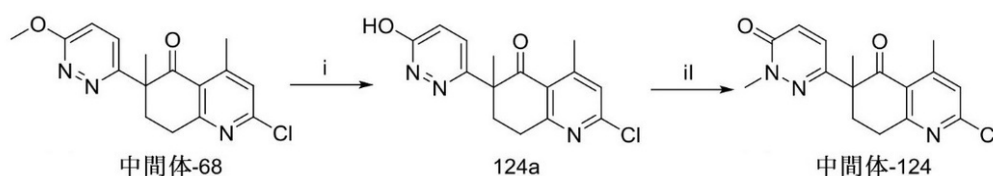
【 0 3 2 5 】

中間体 - 1 2 4 : N - ( 4 , 6 - ジメチル - 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミドの合成

20

【 0 3 2 6 】

【 化 5 3 】



30

【 0 3 2 7 】

ステップ - 1 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

2 - クロロ - 6 - ( 6 - メトキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 4 g , 1 . 2 m m o l ) および水 ( 4 m L ) に加えた 4 8 w t . % の臭化水素酸の混合物を 5 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 0 % の重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層が分離し、それをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮させ、2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを得た ( 0 . 3 g , 7 9 % )。LC - MS : 3 0 4 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

【 0 3 2 8 】

ステップ - 2 : 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

D M F ( 5 m L ) に加えた 2 - クロロ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 3 g , 0 . 9 m m o l ) の溶液に、ミネラルオイル ( 0 . 0 4 5 g , 0 . 1 8 m m o l ) に加えた 6 0 % の水酸化ナトリウムを加え、それから反応混合物を 6 0 まで加熱した。この時点で、ヨウ化メチル ( 0 . 7 g , 4 . 5 m m o l ) を加え、反応混合物を 6 0 で 1 時

50

間攪拌した。反応物の塊を氷のように冷たい水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。結合した有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮し、2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキシ 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを得た ( 0 . 2 6 g , 8 3 % ) 。 LC - MS : 3 1 7 . 9 [ M + H ] <sup>+</sup>。

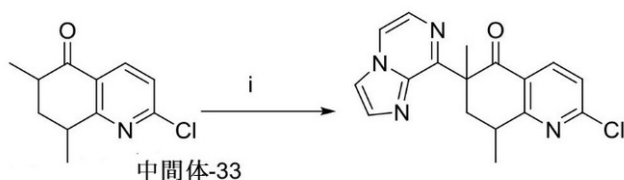
【 0 3 2 9 】

中間体 - 1 2 5 : 2 - クロロ - 6 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) - 6 , 8 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 3 3 0 】

【 化 5 4 】

10



中間体 - 3 8 のステップ 1 に記載の同手順を使用し、2 - クロロ - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 2 g , 1 . 1 m m o l ) を 3 - クロロ - 6 - ビニルピリダジン ( 0 . 1 8 5 g , 1 . 3 2 m m o l ) と結合させた。LC - MS : 3 2 7 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

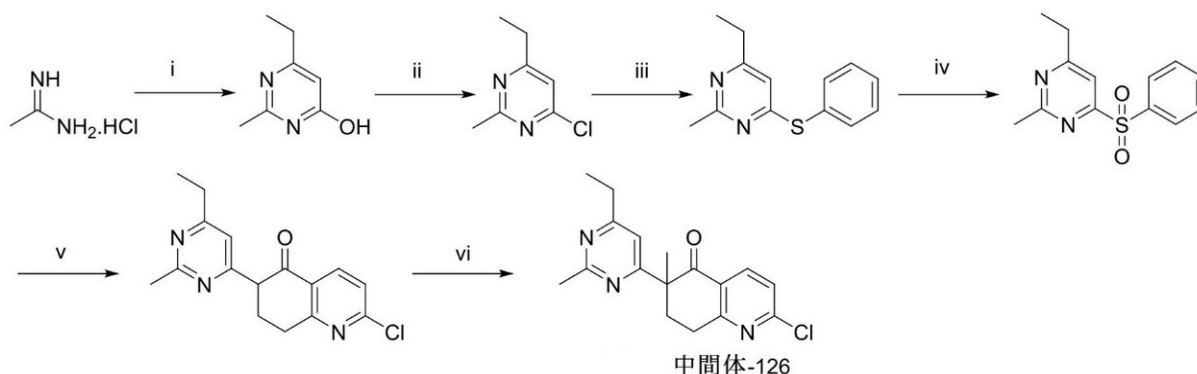
20

【 0 3 3 1 】

中間体 - 1 2 6 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【 0 3 3 2 】

【 化 5 5 】



30

【 0 3 3 3 】

ステップ - 1 : 6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - オールの合成

2 5 0 m L の丸底フラスコに、ナトリウム金属 ( 1 . 7 7 g , 7 6 . 8 4 m m o l ) を慎重に加えた後、ドライメタノール ( 1 0 0 m L ) を加え、室温で金属が溶解するまで攪拌した。メタノールに生成したナトリウムメトキシドに、塩酸アセトアミジン ( 1 0 . 0 g , 7 6 . 8 4 m m o l ) およびメチル 3 - オキシ - ペンタン酸 ( 7 . 2 7 g , 7 6 . 8 4 m m o l ) を加えた。結果得られた反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を熱いクロロホルムで抽出した。有機層を減圧下で蒸発乾固させ、6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - オールを抽出した ( 7 . 0 g , 6 6 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 9 3 ( b r s , 1 H ) , 6 . 1 6 ( s , 1 H ) , 2 . 5 1 - 2 . 5 9 ( m , 2 H ) , 2 . 4 5 ( s , 3 H ) , 1 . 2 4 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) ; LC - MS : 1 3 9 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

【 0 3 3 4 】

50

ステップ - 2 : 4 - クロロ - 6 - エチル - 2 - メチルピリミジンの合成

50 mL 丸底フラスコに入れたアセトニトリル (14 mL) に加えた、6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - オール (7.0 g, 50.7 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (14 mL) を加え、80 で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、氷冷水にゆっくりと加え、温度を0 以下に保ちアンモニア水で pH 7 - 8 まで塩基性化した。水層をジエチルエーテルで抽出した。結合した有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、4 - クロロ - 6 - エチル - 2 - メチルピリミジンを得た (6.1 g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.93 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 157.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0335】

ステップ - 3 : 4 - エチル - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ)ピリミジンの合成

250 mL 丸底フラスコにエタノール (50 mL) を加え、それから慎重にナトリウム金属 (0.97 g, 42.1 mmol) を加え、室温で金属が溶解するまで撹拌した。エタノールに生成したナトリウムエトキシドにチオフェノール (4.64 g, 42.1 mmol) を加え、30分間還流した。反応混合物に4 - クロロ - 6 - エチル - 2 - メチルピリミジン (6.6 g, 42.1 mmol) を加え2時間還流した。反応混合物に水 (2 mL) を加え、その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を20%の水性HClに溶解させ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を炭酸カリウムの固体で pH 7 - 8 まで塩基性化させ、クロロホルムで抽出した。結合した有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発乾固させ、4 - エチル - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ)ピリミジンを得た (6.1 g, 63%)。LC-MS: 231.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0336】

ステップ - 4 : 4 - エチル - 2 - メチル - 6 - (フェニルスルホニル)ピリミジンの合成

100 mL 丸底フラスコに、4 - エチル - 2 - メチル 6 - (フェニルスルホニル)ピリミジン (6.0 g, 26.1 mmol) とジクロロメタン (100 mL) を加えた。反応混合物を0 - 5 まで冷却し、77%のmCPBA (11.7 g, 52.2 mmol) を複数回に分けて加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物を0 - 5 まで冷却し、77%のmCPBA (2.33 g, 10.4 mmol) を数回に分けて加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。パッドをDCMで洗浄した。結合したろ液を30%の水性炭酸カリウム溶液で洗浄した。結合した有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物をカラムクロマトグラフィー (60 - 120メッシュシリカゲルと5 - 15%のEtOAcのヘキサン溶液を使用) で精製し、4 - エチル - 2 - メチル - 6 - (フェニルスルホニル)ピリミジンを得た (4.1 g, 60%)。LC-MS: 263.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0337】

ステップ - 5 : 2 - クロロ - 6 - (6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 (6H) - オンの合成

50 mL 丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (15 mL) を加えた。窒素ガス中で、同じフラスコに、ミネラルオイル (0.88 g, 22.0 mmol)、2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 (6H) - オン (1.0 g, 5.5 mmol) および4 - エチル - 2 - メチル - 6 - (フェニルスルホニル)ピリミジン (2.89 g, 11.0 mmol) を加え、また60%の水素化ナトリウムを加えた。反応混合物を30分間還流させ、反応混合物を氷のように冷たい水で冷却し、ジクロロメタンで抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、2 - クロロ - 6 - (6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 (6H) - オンを得た (1.65 g, 未精製物)。精製せずに、得られ

10

20

30

40

50

た未精製物を次のステップに使用した。LC-MS : 302.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0338】

ステップ - 6 : 2 - クロロ - 6 - ( 6 - エチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

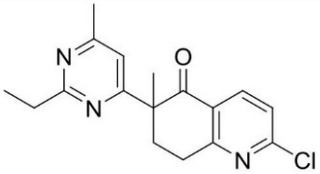
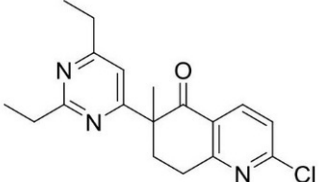
中間体 38 のステップ 2 で説明した同じプロトコルを使用し、このステップを実施した。LC-MS : 316.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0339】

中間体 126 に記載のものと同様の手順で、反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、以下の中間体 ( 127 - 128 ) を調製した。

【0340】

【表 6】

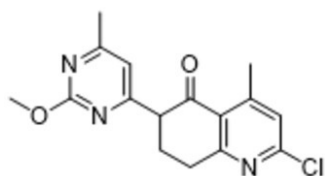
中間体番号	構造	特性データ
127		LC-MS : 316.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
128		LC-MS : 330.3 [M+H] <sup>+</sup> 。

【0341】

中間体 - 129 : 2 - クロロ - 6 - ( 2 - メトキシ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

【0342】

【化 56】



中間体 - 38 の合成で説明した同じプロトコルを使用し、この中間体を調製した。LC-MS : 318.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【実施例】

【0343】

本発明をさらに例証するが、本発明に従い化合物の調製を例示する次の事例に限定したものではない。

【0344】

実施例 - 1 : N - ( 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 6 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミドの合成 ( 化合物 - 1 )

【0345】

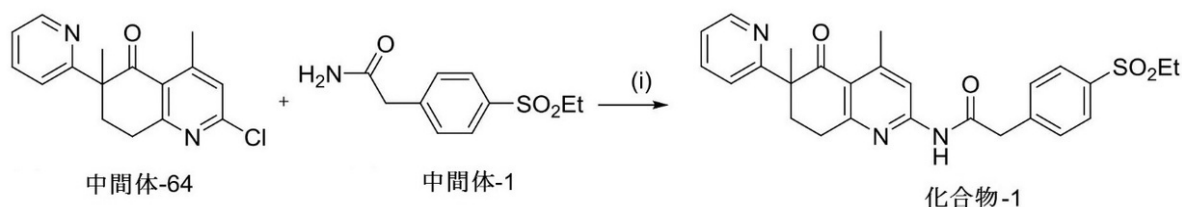
10

20

30

40

## 【化 5 7】



## 【 0 3 4 6 】

ねじ蓋で密封されたチューブに入れた 1, 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) および  $K_2CO_3$  ( 0 . 3 4 4 g , 2 . 4 9 m m o l ) に 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 2 5 g , 0 . 8 3 m m o l ) および 2 - ( 4 - (エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド ( 0 . 2 4 5 g , 1 . 0 7 m m o l ) を加え、攪拌した混合物を、アルゴンを使用しガス抜きをした。この混合物にパラジウム ( I I ) アセテート ( 0 . 0 9 3 g , 0 . 0 4 1 m m o l ) 、キサントホス ( 0 . 0 4 8 g , 0 . 0 8 m m o l ) を加え、1 1 0 まで 1 2 時間加熱した。標準物質を室温まで冷まし、酢酸エチルで希薄し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮し残留物を得た。残留物を 5 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用し、調製用薄層クロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た ( 0 . 1 2 7 g , 3 2 . 2 2 % ) 。  $^1H$  NMR ( 3 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  )

8 . 4 8 ( d ,  $J$  = 3 . 6 3 H z , 1 H ) , 7 . 8 4 - 7 . 9 6 ( m , 4 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 6 0 ( m , 3 H ) , 7 . 0 6 - 7 . 1 4 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( s , 2 H ) , 3 . 1 1 ( q ,  $J$  = 7 . 5 8 H z , 2 H ) , 2 . 8 1 - 2 . 9 5 ( m , 3 H ) , 2 . 7 1 ( s , 3 H ) , 2 . 0 8 - 2 . 2 8 ( m , 1 H ) , 1 . 5 1 ( s , 3 H ) , 1 . 2 8 ( t ,  $J$  = 7 . 4 2 H z , 3 H ) . LC - MS : 4 7 8 . 3 [ M + H ]  $^+$  .

## 【 0 3 4 7 】

実施例 - 1 に記載のものと同様の手順で反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、以下の化合物 ( 2 - 8 3 ) を調製した。

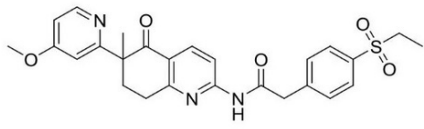
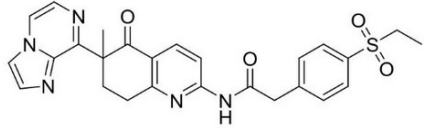
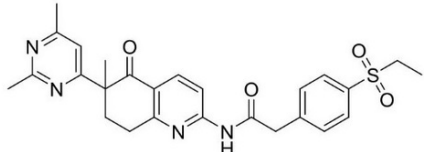
## 【 0 3 4 8 】

【表 7 - 1】

化合物番号	構造	特性データ
2		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.40 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.88 – 8.00 (m, 4H), 7.53 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (dd, $J$ = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.07 – 3.17 (m, 2H), 2.77 – 2.93 (m, 2H), 2.54 – 2.66 (m, 1H), 2.18 – 2.32 (m, 1H), 1.49 – 1.53 (m, 3H), 1.26 – 1.32 (m, 3H); LC-MS: 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
3		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.64 (br s, 1H), 8.41 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.99 (m, 3H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.12 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 2.95 (br s, 1H), 2.75 – 2.87 (m, 1H), 2.69 (d, $J$ = 14.2 Hz, 1H), 2.34 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 1.57 (br s, 3H), 1.26 – 1.32 (m, 3H); LC-MS: 532.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
4		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.32 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 8.04 – 8.22 (m, 3H), 7.93 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.06 – 7.19 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.28 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 3.13 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC-MS: 508.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 3 4 9 】

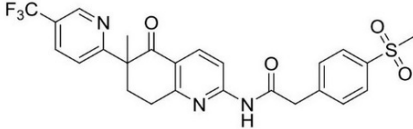
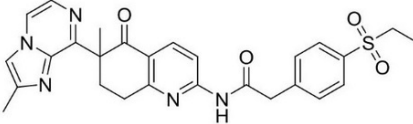
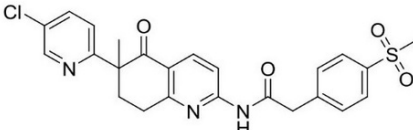
【表 7 - 2】

化合物番号	構造	特性データ
5		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.40 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 8.12 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H) 7.92–7.90 (m, 3H), 7.53 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 6.61 – 6.68 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 2.74 – 3.01 (m, 3H), 2.10 – 2.28 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
6		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.46 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 – 7.99 (m, 1H), 7.90 – 7.94 (m, 2H), 7.68 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 – 3.71 (m, 1H), 3.12 (d, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 2.96 – 3.07 (m, 1H), 2.69 – 2.81 (m, 1H), 2.12 – 2.21 (m, 1H), 1.30 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H); LC-MS: 504.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
7		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.38 (d, $J$ = 8.78 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.78 Hz, 1H), 7.89 – 7.98 (m, 3H), 7.53 (d, $J$ = 8.23 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.12 (q, $J$ = 7.32 Hz, 2H), 2.96 (d, $J$ = 4.39 Hz, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 – 2.19 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 492.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 3 5 0 】



【表 7 - 3】

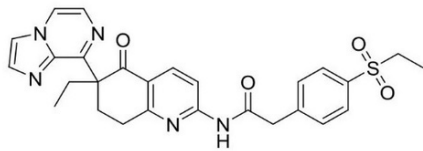
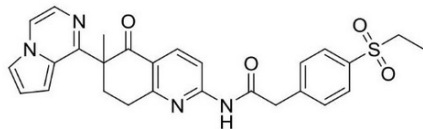
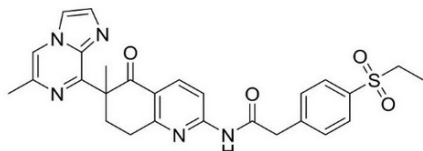
化合物番号	構造	特性データ
8		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.75 (s, 1 H), 8.38 (d, $J$ = 8.77 Hz, 1H), 8.12 (d, $J$ = 8.77 Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 8.33 Hz, 3H), 7.77 – 7.84 (m, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.33 Hz, 2H), 7.31 (d, $J$ = 8.33 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (d, $J$ = 7.02 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.78 – 2.96 (m, 3H), 2.15 – 2.27 (m, 1H), 1.15 – 1.35 (m, 2H); LC-MS: 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
9		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 11.23 (s, 1H), 8.42 (d, $J$ = 4.57 Hz, 1H), 8.26 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.08 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 3.76 Hz, 3H), 7.58 – 7.64 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.49 – 3.61 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.27 (d, $J$ = 7.52 Hz, 2H), 2.96 – 3.06 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 – 2.14 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (t, $J$ = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 517.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
10		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.45 (d, $J$ = 2.45 Hz, 1H), 8.13 (d, $J$ = 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, $J$ = 8.07 Hz, 3H), 7.51 – 7.58 (m, 3H), 7.14 (d, $J$ = 8.56 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (q, $J$ = 7.09 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 – 2.88 (m, 2H), 1.55 (s, 3H); LC-MS: 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 3 5 1 】

化合物番号	構造	特性データ
11		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, $J$ = 4.57 Hz, 1H), 7.78 – 7.88 (m, 3H), 7.67 – 7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.05 Hz, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.56 – 3.69 (m, 1H), 2.99 – 3.16 (m, 3H), 2.81 (d, $J$ = 5.12 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (dd, $J$ = 4.76, 8.14, 13.45 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); LC-MS: 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
12		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.37 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.01 – 8.18 (m, 2H), 7.91 (d, $J$ = 8.23 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.23 Hz, 2H), 7.36 (d, $J$ = 9.15 Hz, 1H), 6.92 (d, $J$ = 9.33 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.81 – 3.22 (m, 5H), 2.20 – 2.38 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.29 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 494.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
13		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.11 – 8.22 (m, 2H), 8.05 (d, $J$ = 6.77 Hz, 1H), 7.96 (d, $J$ = 8.23 Hz, 2H), 7.55 (d, $J$ = 7.14 Hz, 4H), 6.87 (d, $J$ = 6.95 Hz, 1H), 6.63 – 6.72 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.95 – 3.04 (m, 1H), 2.69 – 2.86 (m, 1H), 1.90 – 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 3H); LC-MS: 488.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

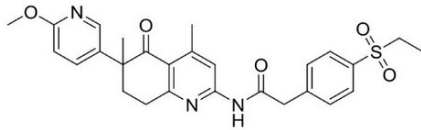
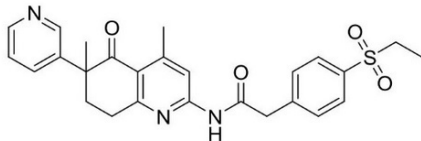
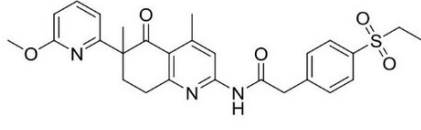
【 0 3 5 2 】

【表 7 - 5】

化合物番号	構造	特性データ
14		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 10.98 (s, 1H), 8.53 (d, $J$ = 4.39 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 8.42 Hz, 1H), 7.81 – 7.90 (m, 3H), 7.69 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (d, $J$ = 8.23 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (q, $J$ = 6.95 Hz, 2H), 3.21 – 3.28 (m, 2H), 2.82 – 3.01 (m, 4H), 1.08 (t, $J$ = 7.32 Hz, 3H), 0.98 (t, $J$ = 6.95 Hz, 3H); LC-MS: 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
15		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.37 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.11 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.67 (d, $J$ = 4.57 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.33 Hz, 2H), 7.31 – 7.37 (m, 2H), 6.72 – 6.81 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (q, $J$ = 7.43 Hz, 3H), 2.96 – 3.06 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.12 – 2.26 (m, 1H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
16		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.43 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.15 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 – 7.57 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.56 – 3.67 (m, 1H), 3.12 (q, $J$ = 7.52 Hz, 2H), 2.96 – 3.05 (m, 1H), 2.72 – 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (dd, $J$ = 5.10, 8.06, 13.43 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

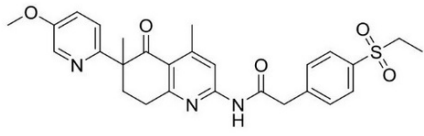
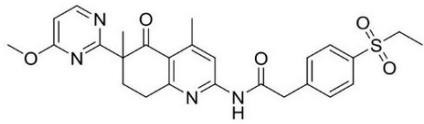
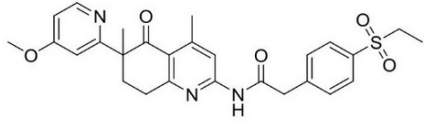
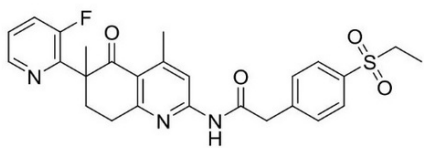
【 0 3 5 3 】

【表 7 - 6】

化合物番号	構造	特性データ
17		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.85 – 7.93 (m, 3H), 7.53 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.43 (dd, $J$ = 2.55, 8.73 Hz, 1H), 6.70 (d, $J$ = 8.87 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.07 – 3.15 (m, 2H), 2.78 – 2.98 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 – 2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (t, $J$ = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 508.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
18		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.41 – 8.50 (m, 2H), 7.87 – 7.99 (m, 3H), 7.45 – 7.56 (m, 3H), 7.22 (dd, $J$ = 4.84, 7.52 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, $J$ = 7.25 Hz, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (d, $J$ = 14.24 Hz, 1H), 2.22 – 2.32 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 477.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
19		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.82 – 7.96 (m, 4H), 7.52 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.45 (t, $J$ = 7.79 Hz, 1H), 6.69 (d, $J$ = 7.52 Hz, 1H), 6.53 (d, $J$ = 8.06 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (d, $J$ = 7.25 Hz, 2H), 2.86 (d, $J$ = 5.37 Hz, 2H), 2.74 – 2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.11 – 2.22 (m, 1H), 1.29 (t, $J$ = 7.52 Hz, 3H). LC-MS : 508.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

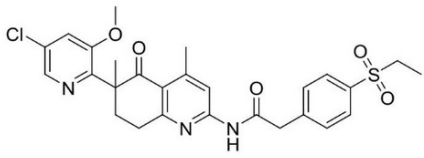
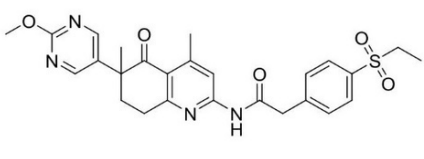
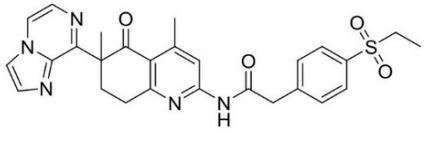
【 0 3 5 4 】

【表 7 - 7】

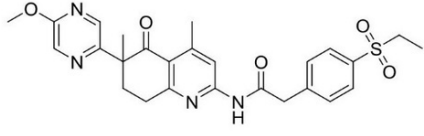
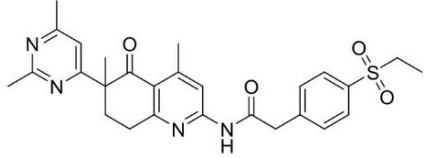
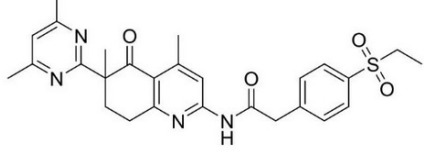
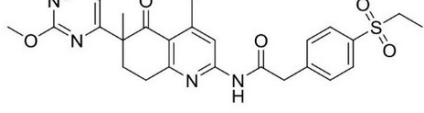
化合物番号	構造	特性データ
20		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.17 (br s, 1H), 7.83 – 7.96 (m, 4H), 7.51 (d, $J$ = 6.72 Hz, 2H), 6.94 – 7.16 (m, 2H), 3.79 (br s, 6H), 3.11 (d, $J$ = 6.72 Hz, 2H), 2.78 – 2.95 (m, 3H), 2.70 (br s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.26 – 1.30 (m, 3H); LC-MS: 508.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
21		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.31 (d, $J$ = 5.64 Hz, 1H), 7.85 – 7.97 (m, 4H), 7.53 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 6.50 (d, $J$ = 5.37 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, $J$ = 7.43 Hz, 2H), 2.86 (br s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.08 – 2.22 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27 – 1.31 (m, 3H); LC-MS: 509.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
22		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.32 (d, $J$ = 5.64 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 8.33 Hz, 4H), 7.53 (d, $J$ = 8.33 Hz, 2H), 6.58 – 6.66 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, $J$ = 7.34 Hz, 2H), 2.81 – 2.99 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.11 – 2.22 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (t, $J$ = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 509.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
23		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.30 (d, $J$ = 4.57 Hz, 1H), 7.88 – 7.98 (m, 3H), 7.54 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.28 – 7.35 (m, 1H), 7.17 (td, $J$ = 4.26, 8.40 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, $J$ = 7.52

【 0 3 5 5 】

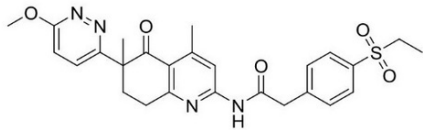
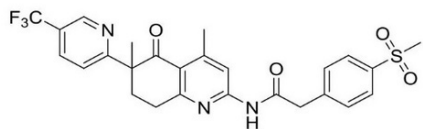
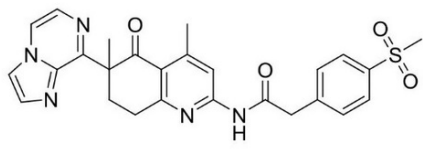
【表 7 - 8】

化合物番号	構造	特性データ
		Hz, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 496.3 [M+H] <sup>+</sup> .
24		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.07 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.90 - 3.15 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.26 - 1.30 (m, 4H); LC-MS: 542.3 [M+H] <sup>+</sup> .
25		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58 (td, J = 4.84, 14.24 Hz, 1H), 2.18 - 2.31 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
26		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 4H), 7.84 (br s, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.85 - 3.03 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 5.64, 8.87, 13.97 Hz,

【表 7 - 9】

化合物番号	構造	特性データ
		<sup>1</sup> H), 1.75 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
27		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.13 (d, J = 1.07 Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.10 - 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
28		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.05 (s, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.18 - 3.30 (m, 3H), 2.94 (d, J = 18.27 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 4.70, 14.10 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (d, J = 18.00 Hz, 6H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 506.8 [M+H] <sup>+</sup> 。
29		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.89 (d, J = 8.23 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 3.11 (q, J = 7.38 Hz, 2H), 2.78 - 2.98 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.03 - 2.19 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
30		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.39 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 7.86 - 8.00 (m, 4H),

【表 7 - 1 0】

化合物番号	構造	特性データ
		7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.50 Hz, 2H), 2.79 - 2.96 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 - 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
31		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.83 - 8.03 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.44 Hz, 3H), 2.84 - 3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
32		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.33 Hz, 3H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 1.53 (s, 3H); LC-MS: 531.9 [M+H] <sup>+</sup> .
33		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 - 8.06 (m, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 4H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 - 3.53 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.89 - 2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 5.85, 8.69, 14.00 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H); LC-MS: 504.7 [M+H] <sup>+</sup> .

10

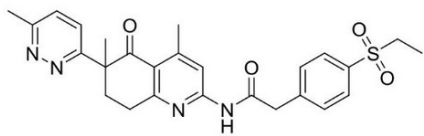
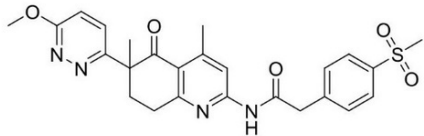
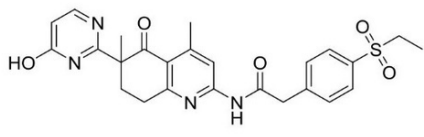
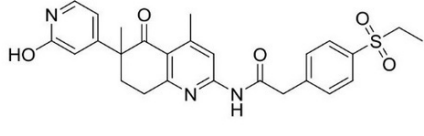
20

30

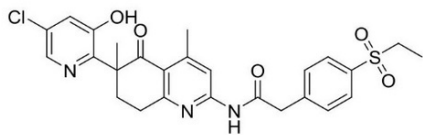
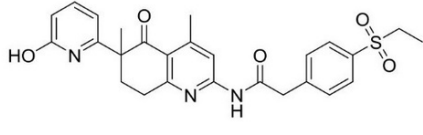
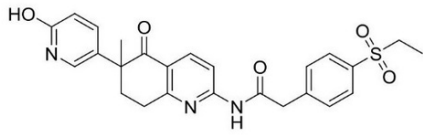
40



【表 7 - 1 1】

化合物番号	構造	特性データ	
34		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 11.03 (s, 1H), 7.78 – 7.84 (m, 3H), 7.69 (d, $J$ = 8.78 Hz, 1H), 7.53 – 7.58 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.13 – 3.29 (m, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.25 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (br s, 1H), 1.06 (t, $J$ = 7.41 Hz, 4H); LC-MS: 493.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	10
35		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.97 (d, $J$ = 8.33 Hz, 4H), 7.55 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.32 (d, $J$ = 9.13 Hz, 1H), 6.93 (d, $J$ = 9.13 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.89 – 3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); LC-MS: 494.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	20
36		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 11.11 (s, 1H), 7.80 – 7.93 (m, 3H), 7.60 (d, $J$ = 8.33 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.28 (q, $J$ = 7.34 Hz, 3H), 3.00 (d, $J$ = 18.00 Hz, 1H), 2.69 – 2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.01 – 2.16 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (t, $J$ = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 495.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	30
37		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.53 (d, $J$ = 8.33 Hz, 2H), 7.21 (d, $J$ = 6.72 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (d, $J$ = 6.98 Hz, 1H), 4.13 (d, $J$ = 6.99 Hz, 1H), 3.85 (d, $J$ = 2.69 Hz, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.89 – 3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); LC-MS: 494.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	40

【表 7 - 1 2】

化合物番号	構造	特性データ
		H), 3.13 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.89 - 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.52 Hz, 4H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
38		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.35 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.05 - 3.31 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 1.96 - 2.22 (m, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 5H); LC-MS: 528.3 [M+H] <sup>+</sup> .
39		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.1 (br s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.55 - 5.7 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.24 - 3.26 (m, 3H), 2.96 - 3.08 (m, 2H), 2.70 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 1.06 - 1.10 (m, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
40		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.24 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 2.42, 9.67 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.40 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.98 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.80 - 3.03 (m, 2H), 2.51 (d, J = 14.51 Hz, 1H).

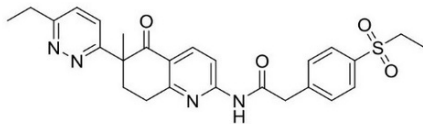
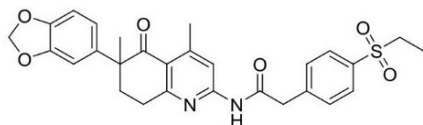
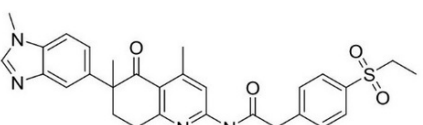
10

20

30

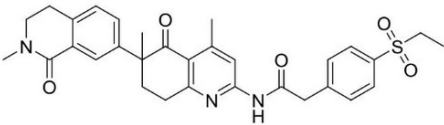
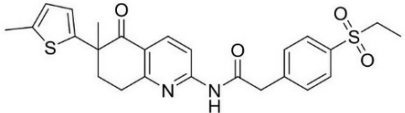
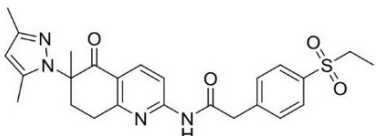
40

【表 7 - 1 3】

化合物番号	構造	特性データ
		H), 2.19 - 2.33 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.27 - 1.30 (m, 3H); LC-MS: 480.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
41		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.02 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.25 Hz, 1H), 2.99 - 3.05 (m, 2H), 2.94 (t, J = 8.33 Hz, 2H), 1.87 - 2.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
42		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 1.48, 8.19 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.96 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.79 - 2.97 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 521.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
43		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.48, 8.46 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.10 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.80 - 2.99

【 0 3 6 1 】

【表 7 - 1 4】

化合物番号	構造	特性データ
		(m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 5.64, 11.82, 14.24 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.39 Hz, 3H) LC-MS: 531.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
44		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.00 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 7.87 - 7.94 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.11 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.93 (dt, J = 2.82, 6.51 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 4.03, 8.33 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.39 Hz, 3H) LC-MS: 560.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
45		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.51 - 2.05 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 4H). LC-MS: 483.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
46		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.00 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (q, J =

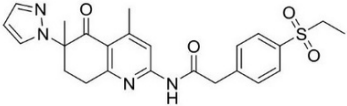
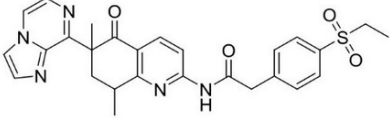
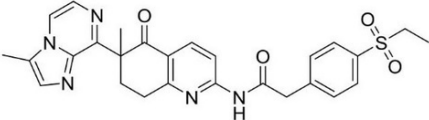
10

20

30

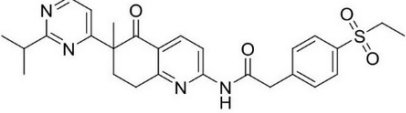
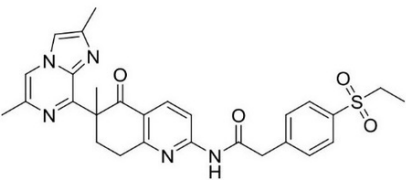
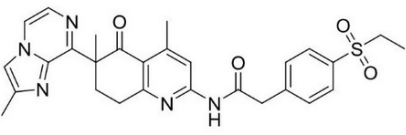
40

【表 7 - 1 5】

化合物番号	構造	特性データ
		7.25 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 8.19 Hz, 2 H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 2.24 (d, J = 12.09 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.39 Hz, 3 H); LC-MS: 481.2 [M+H] <sup>+</sup> .
47		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.80 - 7.90 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 1.34 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.62 (br s, 3H), 3.18 - 3.43 (m, 2H), 2.80 - 3.10 (m, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 467.3 [M+H] <sup>+</sup> .
48		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1 H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 1 H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 6H). LC-MS : 518.0 [M+H] <sup>+</sup> .
49		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1 H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

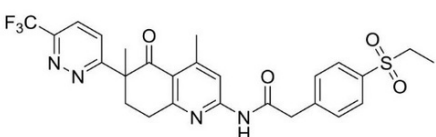
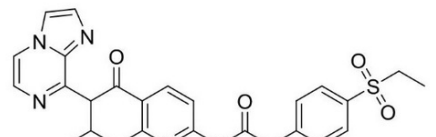
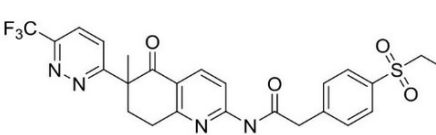
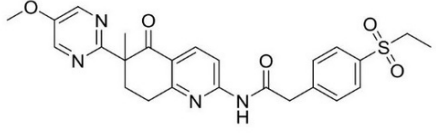
【 0 3 6 3 】

【表 7 - 1 6】

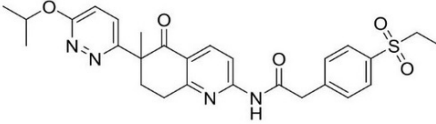
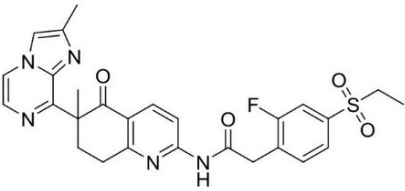
化合物番号	構造	特性データ
		LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
50		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.04–8.15 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.07 – 3.16 (m, 3H), 2.87 – 2.93 (m, 3H), 2.15 – 2.21 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.21 – 1.31 (m, 9H); LC-MS: 507.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
51		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.17–8.13 (m, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70–3.64 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.73–2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.32–1.27 (m, 3H). LC-MS : 532.0 [M+H] <sup>+</sup> 。
52		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.0 (br s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.83–7.80 (m, 4H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.34–3.23 (m, 3H), 3.00–2.96 (m, 2H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 531.9 [M+H] <sup>+</sup> 。

【 0 3 6 4 】

【表 7 - 1 7】

化合物番号	構造	特性データ
53		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 - 7.90 (m, 4H), 7.75 (d, J = 9Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.31 - 1.21 (m, 5H); LC-MS: 547 [M+H] <sup>+</sup> .
54		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.34 (d, J = 8.99 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 8.99 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 4.49 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 1.33 (t, J = 15 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS: 504.0 [M+H] <sup>+</sup> .
55		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.6 (br, 1H), 8.40 (d, J = 9Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.16-3.05 (m, 6H), 2.41 - 2.42 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 5H); LC-MS: 532 [M+H] <sup>+</sup> .
56		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.6 Hz, 2H)

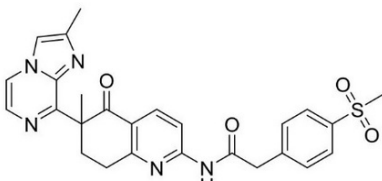
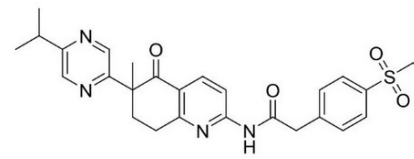
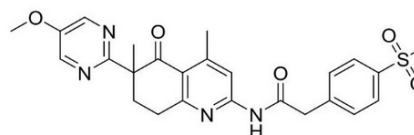
【表 7 - 1 8】

化合物番号	構造	特性データ
		), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.88 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3 H); LC-MS: 495.0 [M+H] <sup>+</sup> .
57		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 11.0 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.29-5.26 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.26-3.20 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 522.8 [M+H] <sup>+</sup> .
58		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.44 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 7.72-7.57 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.32 (t, J = 15 Hz, 3H); LC-MS : 535.9 [M+H] <sup>+</sup> .

【 0 3 6 6 】

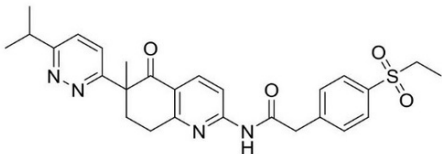
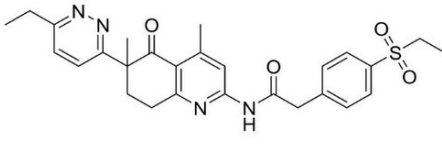
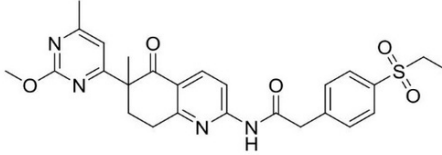
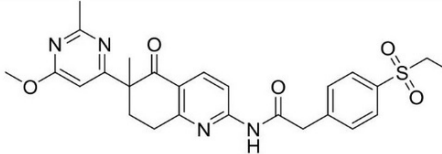


【表 7 - 1 9】

化合物番号	構造	特性データ
59		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.21 (br s, 1H), 8.42 (d, $J$ = 8.4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 3H), 7.62–7.59 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.56–3.53 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.98–2.96 (m, 1H), 2.50–2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.70 (s, 3H); LC-MS: 503.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
60		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.43–8.38 (m, 2H) 8.29 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.14 – 3.09 (m, 4H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.78 – 2.73 (m, 1H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H), 1.14 – 1.12 (m, 6H), LC-MS: 506.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
61		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.26 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.88 – 7.91 (m, 3H), 7.53 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.07 – 3.15 (m, 2H), 2.80 – 2.88 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.13 – 2.17 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 3 6 7 】

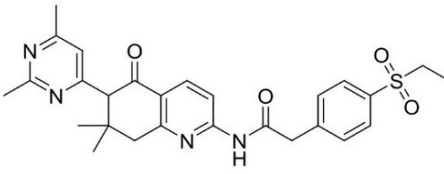
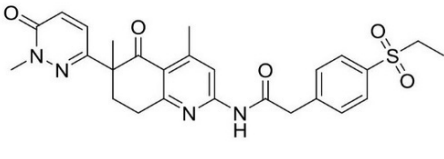
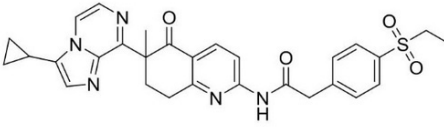
【表 7 - 2 0】

化合物番号	構造	特性データ
62		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.90–7.83 (m, 4H), 7.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 4H), 2.55 (t, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 9H), LC-MS: 507.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
63		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.92–7.89 (m, 4H), 7.53 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.30–7.23 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.50 (d, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.09 (m, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.35–1.26 (m, 6H); LC-MS: 507.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
64		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8.33 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23–3.16 (m, 2H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.93–2.79 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.28–1.18 (m, 3H). LC-MS: 509.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
65		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.38 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.91 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.0

【表 7 - 2 1】

化合物番号	構造	特性データ
		8-3.15 (m, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LC-MS: 509.3 $[M+H]^+$ 。
66		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 1H), 2.67 - 2.73 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 - 2.18 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LC-MS: 535.9 $[M+H]^+$ 。
67		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); LC-MS: 547.3 $[M+H]^+$ 。
68		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.306 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.

【表 7 - 2 2】

化合物番号	構造	特性データ
		.75-2.68 (m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LC-MS: 518.4 [M+H] <sup>+</sup> .
69		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). LC-MS : 506.9 [M+H] <sup>+</sup> .
70		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.90-7.96 (m, 4H), 7.55(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.98 -3.00 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59 - 2.64 (m, 1H), 2.12 -2.15(m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (t J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS : 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
71		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H) 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H).

10

20

30

40

【表 7 - 2 3】

化合物番号	構造	特性データ
		H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H); LC-MS: 544.6 [M+H] <sup>+</sup> .
72		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 - 2.216 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 572.1 [M+H] <sup>+</sup> .
73		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.14-3.01 (m, 4H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.23-2.01 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 3H). LC-MS: 509.5 [M+H] <sup>+</sup> .
74		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.09 -

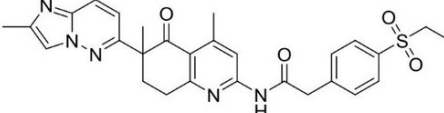
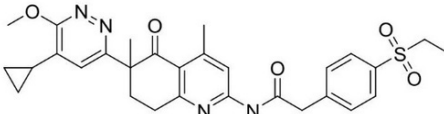
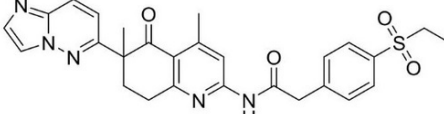
10

20

30

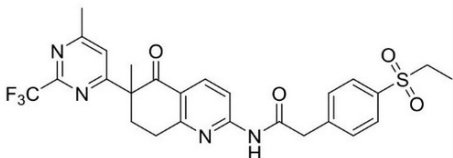
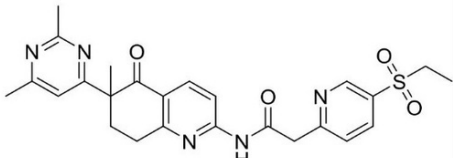
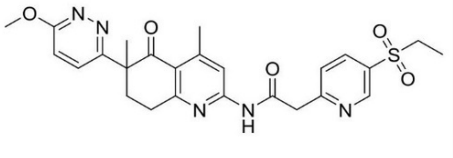
40

【表 7 - 2 4】

化合物番号	構造	特性データ
		3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
75		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 3H), 1.33-1.28 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 2H). LC-MS : 532.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
76		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.94-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 1H), 0.66-0.63 (m, 1H). LC-MS : 549.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
77		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.96-7.87 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.

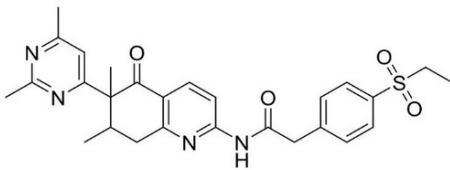
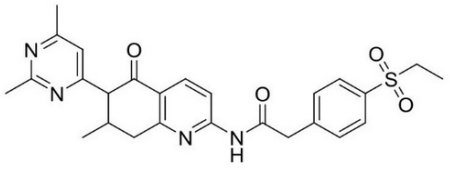
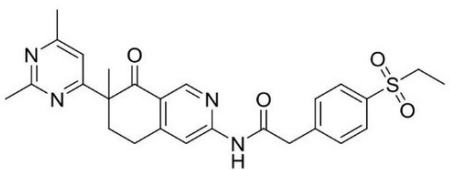
【 0 3 7 2 】

【表 7 - 2 5】

化合物番号	構造	特性データ
		30-1.26 (m, 4H). LC-MS : 518.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
78		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.13 - 3.11 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.3 (t, J = 6.4 Hz, 3H); LC-MS: 547.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
79		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.64 (br s, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] <sup>+</sup> 。
80		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.40 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.13 - 3.12 (m, 2H), 2.89 - 3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.18 - 2.20 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 510.3 [M+H] <sup>+</sup> 。

【 0 3 7 3 】

【表 7 - 2 6】

化合物番号	構造	特性データ
81		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.34 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.15–3.03 (m, 3H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.44–2.39 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.31–1.27 (m, 3H), 1.13–1.10 (m, 3H). LC-MS : 507.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
82		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.30 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 7.57–7.55 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (d, $J$ = 10.8 Hz, 1H), 3.16–3.10 (m, 3H), 2.87–2.83 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.31–1.28 (m, 3H), 0.99–0.98 (m, 2H). LC-MS: 493.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
83		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 11.1 (s, 1H), 8.26 (d, $J$ =8.7Hz, 1H), 8.06 (d, $J$ =8.7Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76–2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.1–1.05 (m, 3H). LC-MS : 493.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 3 7 4 】

実施例 - 2 : 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミドの合成 ( 化合物 - 8 4 )

【 0 3 7 5 】

10

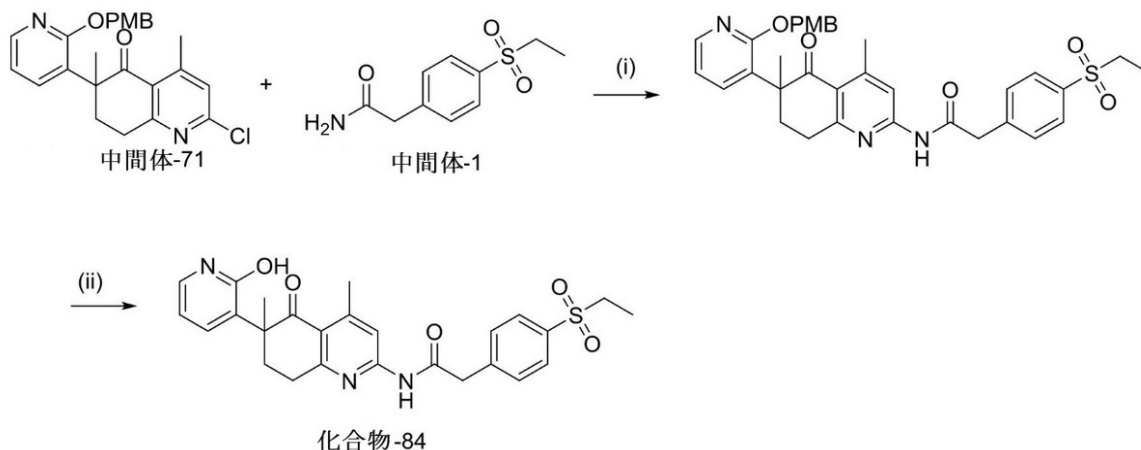
20

30

40



## 【化 5 8】



10

## 【0376】

ステップ - 1 : 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミドの合成

実施例 - 1 に記載のものと同様の手順で反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミドを調製した。LC - MS : 614.4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

## 【0377】

ステップ - 2 : 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミドの合成

メタノール / 酢酸エチル ( 3 mL / 3 mL ) に 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミド ( 0.08 g , 0.13 mmol ) を加え、攪拌した溶液に、窒素ガス中で炭素担持の 10 % パラジウム ( 0.015 g ) を加え、反応混合物をブラダーを用いて 12 時間正の水素圧力下で攪拌した。Pd - C が濾去され、ろ液を濃縮し未精製物を得た。調整用高速液体クロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を取出した ( 0.01 g , 15.6 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 11.58 - 11.71 ( m , 1H ) , 9.34 ( br s , 1H ) , 7.74 - 7.89 ( m , 3H ) , 7.44 ( d , J = 8.02 Hz , 3H ) , 7.15 ( d , J = 6.06 Hz , 1H ) , 6.29 ( t , J = 6.75 Hz , 1H ) , 3.60 - 3.82 ( m , 2H ) , 3.00 - 3.15 ( m , 3H ) , 2.82 - 2.97 ( m , 2H ) , 2.58 ( s , 3H ) , 1.70 - 1.81 ( m , 1H ) , 1.51 ( s , 3H ) , 1.24 - 1.27 ( m , 3H )。LC - MS : 494.6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

30

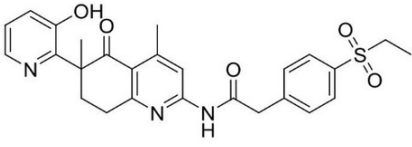
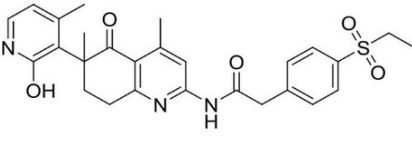
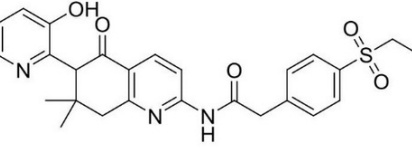
40

## 【0378】

実施例 - 2 に記載のものと同様の手順で反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、以下の化合物 ( 85 - 91 ) を調製した。

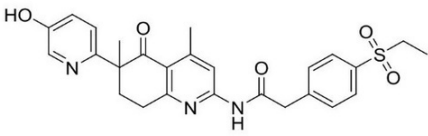
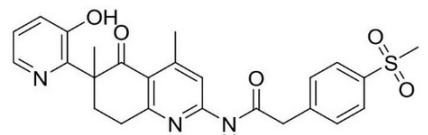
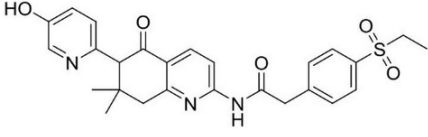
## 【0379】

【表 8 - 1】

化合物番号	化合物構造	特性データ
85		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.37 (br s, 1H), 8.02 – 8.14 (m, 2H), 7.85 – 7.96 (m, 3H), 7.51 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.03 – 7.13 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32 – 3.47 (m, 1H), 3.04 – 3.17 (m, 3H), 2.88 – 2.99 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.03 – 2.15 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.28 (t, $J$ = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
86		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 11.55 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.75 – 7.92 (m, 3H), 7.61 (d, $J$ = 8.33 Hz, 2H), 7.37 (d, $J$ = 6.98 Hz, 1H), 6.00 (d, $J$ = 6.98 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28 (q, $J$ = 7.25 Hz, 2H), 2.97 – 3.07 (m, 1H), 2.78 – 2.88 (m, 1H), 2.61 – 2.70 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.63 – 1.76 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (t, $J$ = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 508.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
87		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 11.24 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.12 – 8.18 (m, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.60 Hz, 1H), 7.83 – 7.88 (m, 2H), 7.63 (d, $J$ = 8.06 Hz, 2H), 7.22 (d, $J$ = 6.98 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.24 – 3.30 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.69 (d, $J$ = 15.85 Hz, 1H), 2.09 (s,

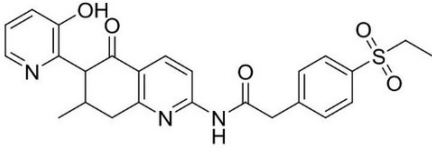
【 0 3 8 0 】

【表 8 - 2】

化合物番号	化合物構造	特性データ
		1H), 1.08 (d, J = 11.82 Hz, 5H), 0.92 (br s, 3H); LC-MS: 494.2 [M+H] <sup>+</sup> .
88		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.32 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.25 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.26 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 494.4 [M+H] <sup>+</sup> .
89		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.36 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 2.20 Hz, 2H), 7.90 - 7.99 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.05 - 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.33 - 3.47 (m, 1H), 3.12 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H); LC-MS: 480.3 [M+H] <sup>+</sup> .
90		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.57 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.25 (d, J = 17.48 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 17.15 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s,

【 0 3 8 1 】

【表 8 - 3】

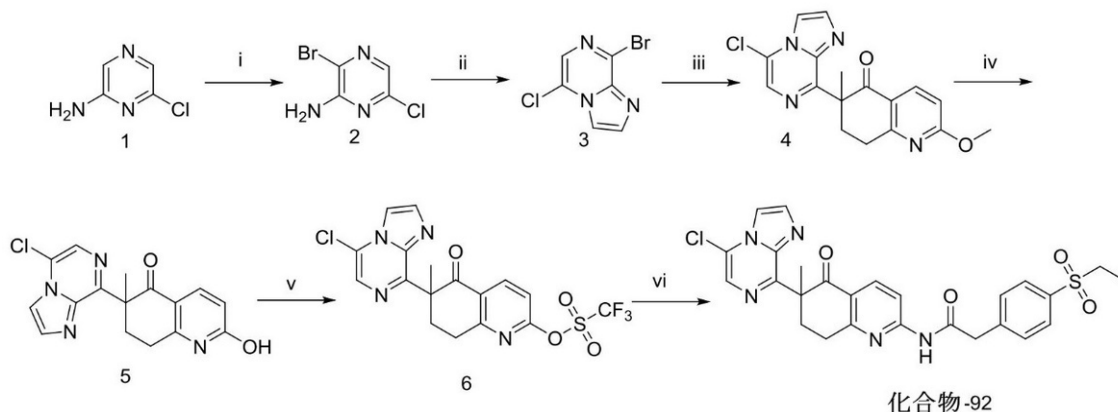
化合物番号	化合物構造	特性データ
		3H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
91		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.26 – 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.57 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.25 (d, J = 17.48 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 17.15 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); LC-MS: 479.8 [M+H] <sup>+</sup> .

【0382】

実施例 - 3 : N - ( 6 - ( 5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキシ 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミドの合成 ( 化合物 - 92 )

【0383】

【化59】



【0384】

ステップ - 1 : 3 - ブロモ - 6 - クロロピラジン - 2 - アミンの合成

DCM ( 150 mL ) に 6 - クロロピラジン - 2 - アミン ( 15 . 0 g , 115 mmol ) を加えた溶液に、 - 10 で N - ブロモ サクシニミド ( 20 . 6 g , 115 mmol ) をゆっくりと数回に分けて加え、4時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、有機層を分離させた。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮し未精製物を出した。シリカゲル ( 100 200メッシュ ) を使用し DCM で抜き取りながらカラムクロマトグラフィーで未精製物を精製し、3 - ブロモ - 6 - クロロピラジン - 2 - アミンを出した ( 7 . 5 g , 31% ) 。

【0385】

ステップ - 2 : 8 - ブロモ - 5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジンの合成

DMF ( 20 mL ) に 3 - ブロモ - 6 - クロロピラジン - 2 - アミン ( 5 g , 24 . 0 mmol ) および ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール ( 5 . 2 g , 26 .

0 mmol)を加えた混合物を50 で12時間撹拌した。その揮発性物質を高真空下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物をエタノール(20 mL)で溶解し、12時間還流した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。シリカゲル(100 200メッシュ)を使用しDCMで抜き取りながらカラムクロマトグラフィーで未精製物を精製し、8-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジンを取出した(0.35 g, 6%)。

#### 【0386】

ステップ-3: 6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-2-メトキシ-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンの合成

中間体-38の調製で説明した同じプロトコルを使用し、このステップを実施した。

10

#### 【0387】

ステップ-4: 6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンの合成

アセトニトリル(10 mL)に6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-2-メトキシ-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オン(0.12 g, 0.35 mmol)、クロロトリメチルシラン(0.041 g, 0.38 mmol) および ヨウ化ナトリウム(0.06 g, 0.38 mmol)を加えた混合物を60 で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希薄し、水で洗浄した。有機層が分離し、それをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で蒸発乾固させ、6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンを得た(0.08 g, 70%)。

20

#### 【0388】

ステップ-5: 6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル トリフルオロメタンスルホン酸の合成

0 でピリジン(10 mL)に6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オン(0.08 g, 0.24 mmol)を加えた溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.14 g, 0.48 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。その揮発性物質を反応混合物から蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチルで溶解し、水で洗浄した。有機層が分離し、それをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で蒸発乾固させ、6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル トリフルオロメタンスルホネートを得た(0.07 g, 63%)。

30

#### 【0389】

ステップ-6: N-(6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミドの合成

実施例-1に説明した同じプロトコルを使用し、6-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル トリフルオロメタンスルホン酸を結合させた。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC

50

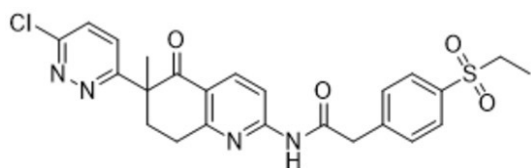
- MS : 538.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0390】

化合物 - 93 : N - ( 6 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミドの合成

【0391】

【化60】



10

実施例 - 3 に記載のものと同様の手順で反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、この化合物を調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.13 - 2.92 (m, 5H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H) LC-MS : 499.1 [M + H]<sup>+</sup>.

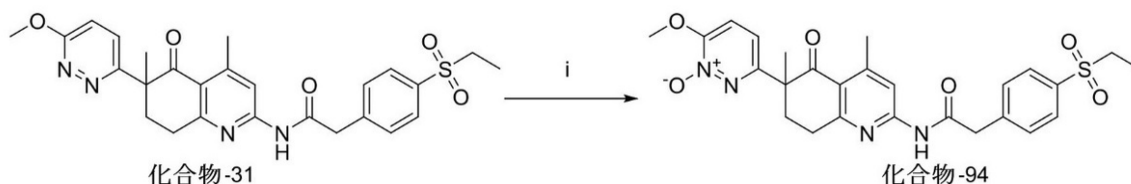
20

【0392】

実施例 - 4 : 3 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル ) - 6 - メトキシピリダジン 1 - オキシドの合成 ( 化合物 - 94 )

【0393】

【化61】



30

【0394】

ジクロロメタン ( 5 mL ) に 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 6 - メトキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミド ( 0.1 g , 0.196 mmol ) を加えた混合物に、0 で mCPBA ( 0.34 g , 0.196 mmol ) を加え、室温まで温め室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷水で急冷し、ジクロロメタンで希薄し水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、残留物を得た。残留物を 80 % の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用しフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た ( 0.03 g , 29 % )。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.31 - 1.2

50

7 (m, 3H); LC-MS: 525.3 [M+H]<sup>+</sup>.

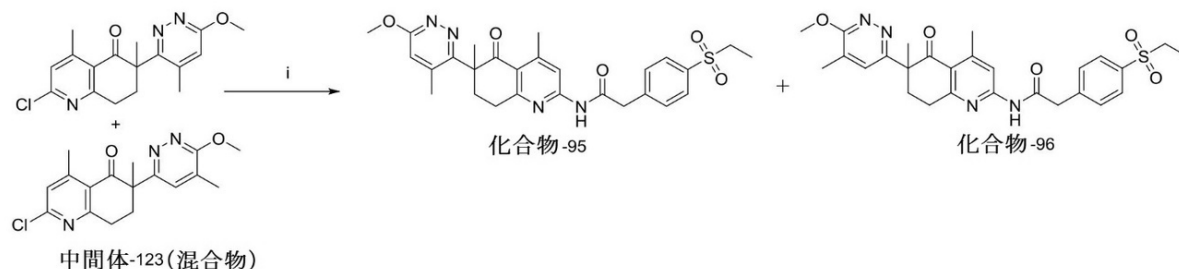
【0395】

実施例 - 5: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-4-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドの合成 (化合物-95) および 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-5-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドの合成 (化合物-96)

【0396】

【化62】

10



【0397】

実施例 1 に説明した同じプロトコルを使用し、A mixture of 2-クロロ-6-(6-メトキシ-4-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オン および 2-クロロ-6-(6-メトキシ-5-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-7,8-ジヒドロキノリン-5(6H)-オンの混合物を結合した。

20

【0398】

位置異性体の精製と分離: 未精製物に調整用 HPLC を実施し、続いてカラムクロマトグラフィー (60 120 メッシュシリカゲル、30-70% の酢酸エチルのヘキサン溶液使用) を実施した。 [カラム: Kinetex EVO C18 100 Å axia (21.2 mm X 150 mm、5 μ)。移動相: 水 および アセトニトリル: メタノール 1:1 の混合物] 速移動異性体 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-4-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド (0.042 g, 13%) および 遅移動異性体 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(6-メトキシ-5-メチルピリダジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド (0.03 g, 10%) を取出した。スペクトル・データは、それぞれ以下に記載する。

30

【0399】

化合物-95:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89-7.95 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.89-3.15 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.3 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 523.3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0400】

化合物-96:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89-7.92 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 2

50

H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.91 - 2.96 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.05 - 2.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.3 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>.

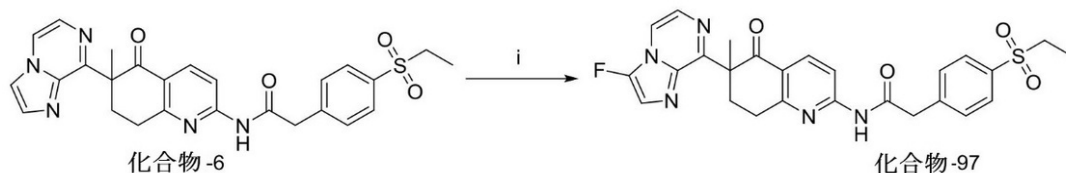
【0401】

実施例 - 6: 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (6 - (3 - フルオロイミダゾ[1,2-a]ピラジン - 8 - イル) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル)アセトアミドの合成 (化合物 - 97)

【0402】

【化63】

10



【0403】

0 でアセトニトリル (15 mL) に 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (6 - (イミダゾ[1,2-a]ピラジン - 8 - イル) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル)アセトアミド (化合物 - 6) (0.4 g, 0.8 mmol) を加えた溶液に、THF: 水 (1:1, 15 mL) に加えたセレクトフルオル溶液 (0.28 g, 0.145 mmol) を 20 分かけて加え、反応混合物を室温まで温め、室温で 48 時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチルと水に分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物を調整用 HPLC で精製し (カラム: Gemini NX C18: 1.2 mm \* 150 mm; 移動層: アセトニトリルおよび水)、2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (6 - (3 - フルオロイミダゾ[1,2-a]ピラジン - 8 - イル) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル)アセトアミドを得た (0.03 g, 7%)。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.29 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 2.79 - 2.81 (m, 1H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 522.4 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0404】

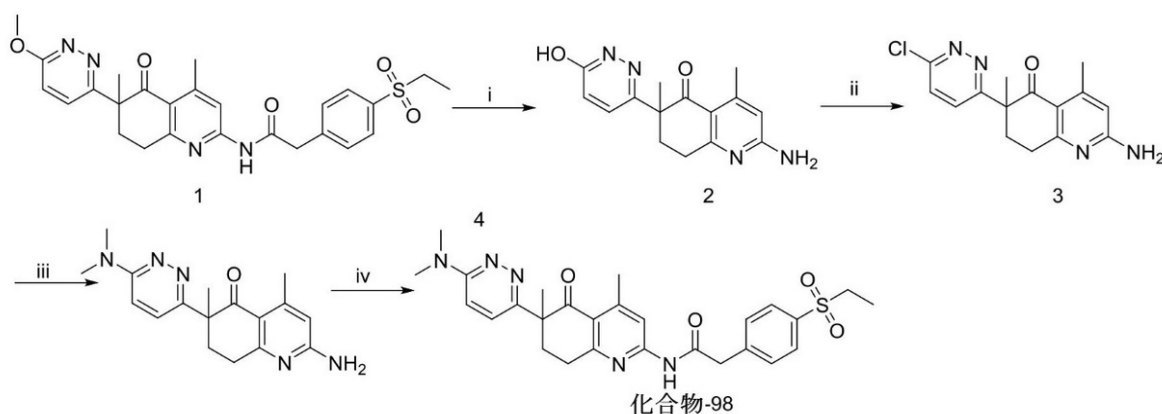
40

実施例 - 7: N - (6 - (6 - (ジメチルアミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 4,6 - ジメチル - 5 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)アセトアミドの合成 (化合物 - 98)

【0405】



## 【化 6 4】



10

## 【 0 4 0 6 】

ステップ - 1 : 2 - アミノ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - N - ( 6 - ( 6 - メトキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) アセトアミド ( 化合物 - 3 1 ) ( 0 . 5 g , 0 . 0 9 8 m m o l ) および 4 8 % H B r の水溶液 ( 1 0 m l ) の混合物を 6 0 で 3 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を 1 0 % の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、2 - アミノ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを得た。 ( 0 . 2 5 g , 8 9 % ) ,  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 2 . 7 9 ( b r s , 1 H ) , 7 . 4 5 ( d , J = 9 . 9 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 - 6 . 7 7 ( m , 3 H ) , 6 . 1 0 ( s , 1 H ) , 2 . 4 1 ( s , 3 H ) , 1 . 9 6 - 1 . 9 3 ( m , 2 H ) , 1 . 3 3 ( s , 3 H ) 1 . 2 1 - 1 . 0 6 ( m , 2 H ) ; LC - MS : 2 8 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

30

## 【 0 4 0 7 】

ステップ - 2 : 2 - アミノ - 6 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

2 - アミノ - 6 - ( 6 - ヒドロキシピラジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 2 4 g , 0 . 0 0 0 . 8 4 m m o l ) および オキシ塩化リン ( 1 5 m L ) の混合物を 1 3 0 で 3 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を 1 0 % の炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、2 - アミノ - 6 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを取出した ( 0 . 1 8 g , 7 2 % ) 。 LC - MS : 3 0 3 . 3 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

## 【 0 4 0 8 】

ステップ - 3 : 2 - アミノ - 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンの合成

2 - アミノ - 6 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 1 7 g , 0 . 5 6 m m o l ) および 4 0 % のジメチルアミン水溶液 ( 5 . 0 m l ) の混合物を密封したチューブ内で 1 0 0 で 1 2 時間撹拌し、冷却し固体を得た。濾過をし固体を収集し、2 - アミノ - 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オンを得た ( 0 . 1 g , 5 8 % ) 。 LC - MS : 3 1 2 . 2 [ M + H

50

]<sup>+</sup>。

【0409】

ステップ - 4 : N - ( 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド

ジクロロメタン ( 20 mL ) に、2 - アミノ - 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 0 . 08 g , 0 . 26 mmol )、2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) 酢酸 ( 0 . 07 g , 0 . 31 mmol ) および トリエチルアミン ( 0 . 052 g , 0 . 5 mmol ) を加えた溶液に、50 wt . % のプロピルホスホン無水物の酢酸エチル溶液 ( 0 . 245 mL , 0 . 52 mmol ) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 50 - 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液使用 ) で精製し、N - ( 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリダジン - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミドを得た ( 0 . 04 g , 30 % ) 。

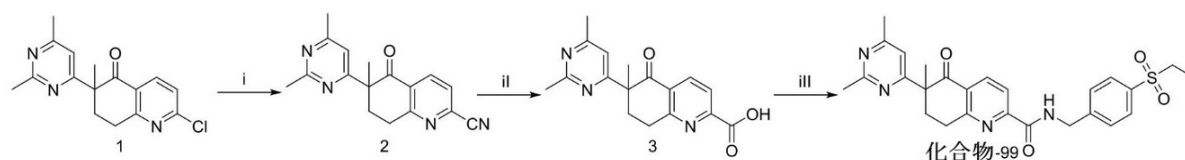
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 20 ( br s , 1 H ) 7 . 90 - 7 . 88 ( m , 3 H ) , 7 . 533 ( s , 1 H ) , 7 . 51 ( s , 1 H ) , 7 . 08 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 6 . 7 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 3 . 80 ( s , 2 H ) , 3 . 12 - 3 . 08 ( m , 5 H ) , 2 . 99 - 2 . 92 ( m , 2 H ) , 2 . 67 ( s , 3 H ) , 2 . 18 - 2 . 16 ( m , 2 H ) , 1 . 51 ( s , 3 H ) , 1 . 298 - 1 . 261 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) ; LC - MS : 522 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup> 。

【0410】

実施例 - 8 : 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( エチルスルホニル ) ベンジル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボキサミドの合成 ( 化合物 - 99 )

【0411】

【化65】



【0412】

ステップ - 1 : 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボキサミド

ジメチルアセトアミド ( 25 mL ) に2 - クロロ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキノリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 2 . 5 g , 8 . 3 mmol ) を加えた混合物に、シアン化亜鉛 ( 1 . 9 g , 17 . 7 mmol ) および テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 38 g , 0 . 33 mmol ) を加えた。結果得られた反応混合物を120 で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、セライトパッドを通して濾過した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 30 - 50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液使用 ) で未精製物を精製し、6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボキサミドを得た ( 1 . 5 g , 63 % ) 。 LC - MS : 293 . 3 [ M

+ H]<sup>+</sup>。

【0413】

ステップ - 2 : 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸

濃縮塩酸 ( 4 . 0 m L )、水 ( 6 . 0 m L ) に、6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボニトリル ( 0 . 5 g , 1 . 7 m m o l ) を加えた混合物を 100 で 6 時間撹拌した。その揮発性物質を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物をトリエチルアミンで塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。未精製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 0 - 10 % のメタノールのクロロホルム溶液使用 ) で精製し、6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸を得た ( 0 . 4 g , 75 % )。LC - MS : 312 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

【0414】

ステップ - 3 : 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( エチルスルホニル ) ベンジル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボキサミド

DMF ( 10 m L ) に、6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 22 g , 0 . 7 m m o l )、( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) メタンアミン ( 0 . 141 g , 0 . 7 m m o l ) および DIPEA ( 0 . 182 g , 1 . 4 m m o l ) を加えた溶液に、HATU ( 0 . 4 g , 1 . 0 m m o l ) を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分離させた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 0 - 2 % のメタノールのクロロホルム溶液使用 ) で未精製物を精製し、6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( エチルスルホニル ) ベンジル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボキサミドを得た ( 0 . 11 g , 32 % )。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 54 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 49 ( br s , 1 H ) , 8 . 20 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 87 ( d , J = 8 . 0 Hz , 2 H ) , 7 . 54 ( d , J = 8 . 0 Hz , 2 H ) , 6 . 80 ( s , 1 H ) , 4 . 76 ( d , J = 6 . 0 Hz , 2 H ) , 3 . 12 - 3 . 07 ( m , 2 H ) , 3 . 07 - 3 . 04 ( m , 2 H ) 2 . 97 - 2 . 94 ( m , 1 H ) , 2 . 58 ( s , 3 H ) , 2 . 41 ( s , 3 H ) , 2 . 27 - 2 . 17 ( m , 1 H ) , 1 . 57 ( s , 3 H ) , 1 . 28 ( t , J = 5 . 1 Hz , 3 H ) ; LC - MS : 493 . 4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

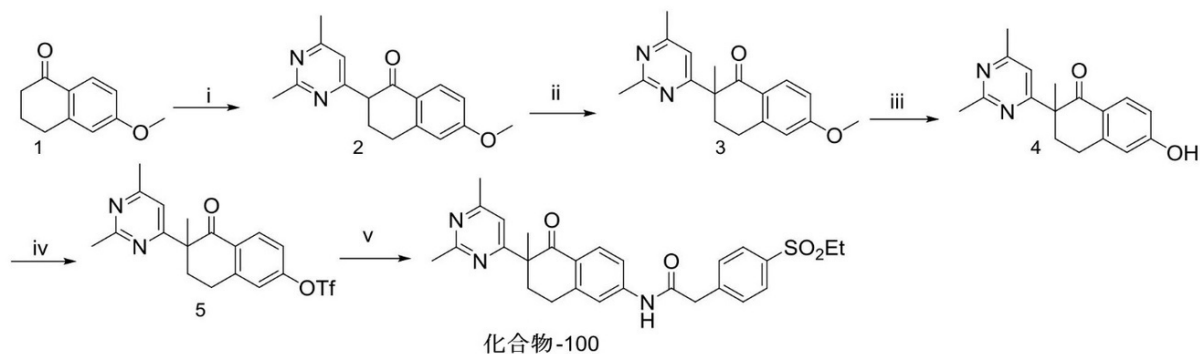
【0415】

実施例 - 9 : N - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミドの合成 ( 化合物 - 100 )

40

【0416】

## 【化 6 6】



10

## 【 0 4 1 7 】

ステップ - 1 : 2 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロナフタリン - 1 ( 2 H ) - オン の 合成

中間体 - 3 8 a の合成に記載のプロトコルに従い、本化合物を調製した。LC - MS : 283.0 [M]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 1 8 】

ステップ - 2 : 2 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロナフタリン - 1 ( 2 H ) - オン の 合成

中間体 3 8 の合成に記載のプロトコルに従い、本化合物を調製した。LC - MS : 297.02 [M]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 1 9 】

ステップ - 3 : 2 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロナフタリン - 1 ( 2 H ) - オン の 合成

30%の水性HBrの酢酸溶液(10mL)に、2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロナフタリン-1(2H)-オン(1.0g, 0.35mmol)を加えた溶液を100℃まで12時間加熱した。反応物をNH<sub>4</sub>OH溶液で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、純化合物を得た。(0.45g) LC - MS : 283.4 [M]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 4 2 0 】

ステップ - 4 : 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタリン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホン酸 の 合成

DCM(10mL)に、2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロナフタリン-1(2H)-オン(0.35g, 0.12mmol)を加えた溶液に、0℃でEt<sub>3</sub>N(0.52mL, 0.377mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.42g, 0.14mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を氷水で冷却し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、純化合物を得た(0.40g)。LC - MS : 415.3 [M]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 4 2 1 】

ステップ - 5 : N - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタリン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド の 合成

1,4-ジオキササン(10mL)に、6-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタリン-2-イルトリフルオロメタンスルホン酸(0.4g, 0.96mmol)を加えた溶液に、窒素ガス中で2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド(0.2g, 0.96mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.62g, 1.92mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.

50

0.088 g, 0.096 mmol), XantPhos (0.055 g, 0.096 mmol)を加えた。反応混合物を窒素で15分間洗浄し、それから100℃まで12時間加熱した。反応物を氷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、表題の化合物を得た(0.06 g, 12.6%)。

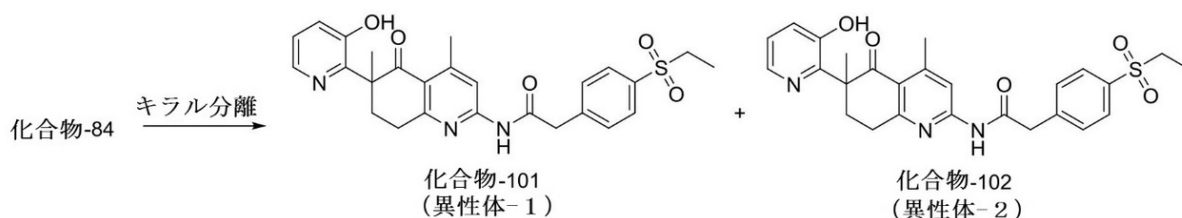
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). LC-MS: 492.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0422】

実施例 - 10: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド (化合物-101 および 102)

【0423】

【化67】



【0424】

光学特異的調整用HPLCを使用し、2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドの鏡像体混合物を分離させ、別々の2つのエナンチオマー (異性体-1、化合物-101 および 異性体-2、化合物-102)を取出した。方法: カラム: Chiralpak IA (250 mm x 10.00 mm)、5.0  $\mu$ 。ヘキサン: 0.1%のDEAのEtOH溶液: エタノール: (40:60)。流動率: 7 mL/分

【0425】

異性体-1の特性データ:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (d,  $J = 2.96$  Hz, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 8.33$  Hz, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 3H), 2.95 (td,  $J = 4.57, 18.00$  Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 1.26 - 1.32 (m, 6H). LC-MS: 493.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0426】

異性体-2の特性データ:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.28 (br s, 1H), 8.07 - 8.11 (m, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 3H), 7.52 (d,  $J = 8.33$  Hz, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 3.12 (q,  $J = 7.43$  Hz, 3H), 2.94 (td,  $J = 4.84, 18.00$  Hz, 1H)

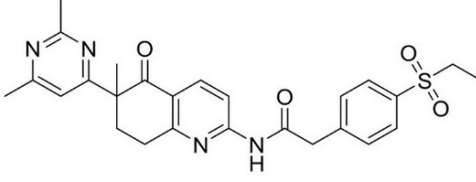
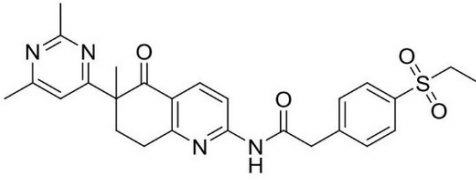
) , 2 . 6 3 ( s , 3 H ) , 2 . 0 1 - 2 . 1 7 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 ( s , 3 H ) , 1 . 2 9 ( t , J = 7 . 3 9 H z , 3 H ) . L C - M S : 4 9 4 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 4 2 7 】

実施例 - 1 0 に記載のものと同様の手順で、表に表示のとおり分離方法に適切な変更をし、以下化合物 ( 1 0 3 - 1 2 8 ) を調製した。

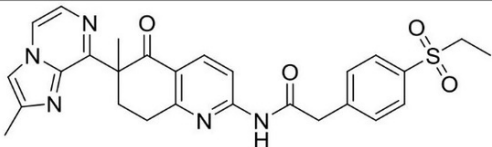
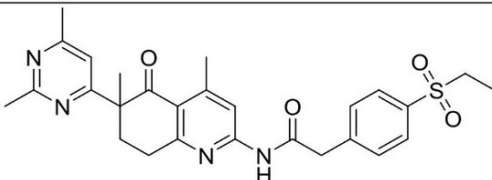
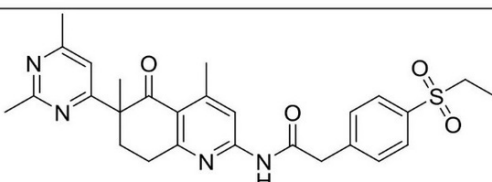
【 0 4 2 8 】

【表 9 - 1】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
103	 <p>化合物 - 7の異性体-1</p> <p>カラム：Chiral Pak IA (250mmx10 mm、5ミクロン)。移動相：n-ヘキサン(A)、IPA (B)。流速：6 mL/分。定濃度：60 : 40 (A : B)。</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.2 2 (br s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.8 3 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.8 8 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.90 -2.75 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.18-2. 16 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H); LC-MS: 493.05 [M+H] <sup>+</sup> .
104	 <p>化合物 - 7の異性体-2</p> <p>カラム：Chiral Pak IA (250mm x 10mm、5ミクロン)。移動相：n-ヘキサン(A)、IPA (B)。流速：6 mL/分。定濃度：60 : 40 (A : B)。</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.2 2 (s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 2H) , 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.90-2. 75 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.4 3 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H); LC-MS: 493.05 [M+H] <sup>+</sup> .
105	 <p>化合物 - 9の異性体-1</p> <p>カラム：CHIRALPAK IC(50*250)、移動相：ACN/MeOH (90/10)。流速：8mL/分。U. V : 300nm</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4 .0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7. 34 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3. 64 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.9 3-2.89 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, J = 7

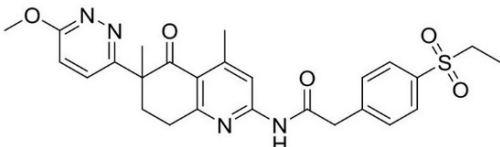
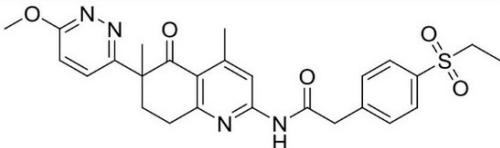
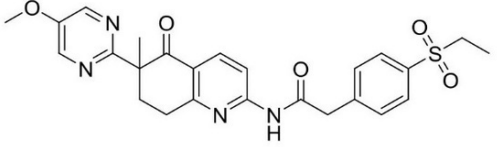
【 0 4 2 9 】

【表 9 - 2】

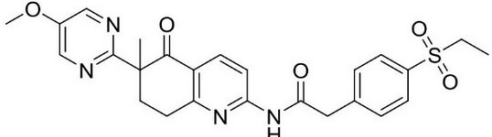
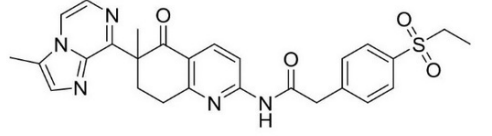
化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
		.25 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H] <sup>+</sup> .
106	 <p>化合物 - 9の異性体-2</p> <p>カラム : CHIRALPAK IC (50*250)、移動相 : ACN/MeOH (90/10)。流速 : 8mL/分。U.V : 300nm</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
107	 <p>化合物 - 28の異性体-1</p> <p>カラム : Chiral Pak IA (20mmX250 mm、5ミクロン)。移動相 : n-ヘキサン : DCM (90 : 10) (A)。IPA (B)。流速 : 14 mL/分。定濃度 : 82 : 18 (A : B)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
108	 <p>化合物 - 28の異性体-2</p> <p>カラム : Chiral Pak IA (20mmX250 mm、</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.03 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (s,</p>



【表 9 - 3】

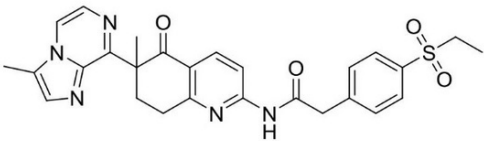
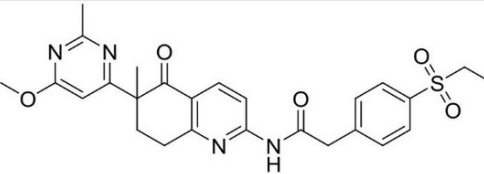
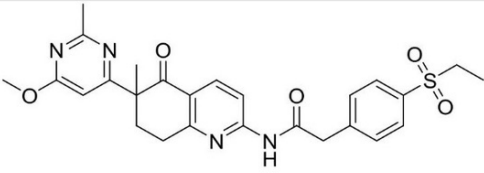
化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
	5ミクロン)。移動相：n-ヘキサン：DCM (90：10) (A)；IPA (B)。流速：14 mL/ 分。定濃度：82：18 (A：B)	2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] <sup>+</sup> 。
109	 <p>化合物 - 31の異性体-1</p> <p>カラム：Chiral Pak IC (30mm X 250mm M)。移動相：アセトニトリル；UV：300nm</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.92-7 .89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6. 92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3 H), 3.81 (s, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 2H) 2.94-2.92 (m, 2H), 2.30 - 2.2 0 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS : 508.6 [M+H] <sup>+</sup> 。
110	 <p>化合物 - 31の異性体-2</p> <p>カラム：Chiral Pak IC (30mm X 250mm M)。移動相：アセトニトリル</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8. 8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H , 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3. 12 - 3.10 (m, 2H) 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), LC -MS: 508.6 [M+H] <sup>+</sup> 。
111		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8 .14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.96 (br s

【表 9 - 4】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
	化合物 - 56の異性体-1 カラム：Chiral Pak IA (20mmX250 mm、 5ミクロン。移動相： n-ヘキサン(A) : エタノール(B)- 定濃度(45 : 55-A : B)	, 1H), 7.92 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7. 54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H ) , 3.82 ( s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H ) , 2.70 - 2.89 (m, 3H), 2.16 - 2.2 4 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H ] <sup>+</sup> .
112	 化合物 - 56の異性体-2 カラム：Chiral Pak IA (20mmX250 mm、 5ミクロン。移動相： n-ヘキサン(A) : エタノール(B)- 定濃度(45 : 55-A : B)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45 ( d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8 .14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.96 (br s , 1H), 7.91 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7. 54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H ) , 3.82 s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.89 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] <sup>+</sup> .
113	 化合物 - 49の異性体-1 カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、 5ミクロン)。移動相： ACN (A) 、EtOH (B)。流速：8 mL/分。 定濃度： 90 : 10 (A : B)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45 ( d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8 .8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 ( d , J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7. 55 ( d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m , 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H) , 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 H z, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> 。

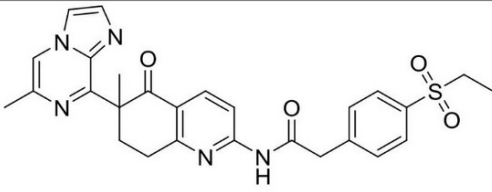
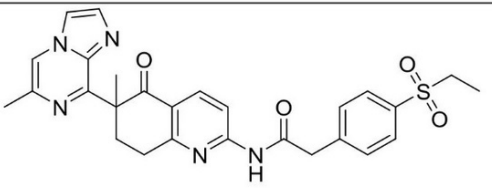
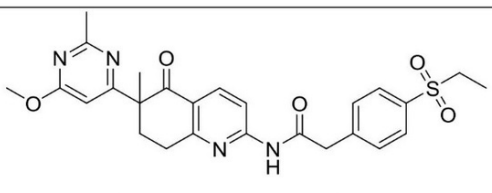
【 0 4 3 2 】

【表 9 - 5】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
114	 <p>化合物 - 49の異性体-2</p> <p>カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相：ACN (A)、EtOH (B)。流速：8 mL/分。定濃度：90 : 10 (A : B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> .
115	 <p>化合物 - 65の異性体-1</p> <p>カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相：n-ヘキサン：IPA (70 : 30)</p>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS : 509.6 [M+H] <sup>+</sup> .
116	 <p>化合物 - 65の異性体-2</p> <p>カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相：n-ヘキサン：IPA (70 : 30)</p>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.83 - 2.91 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.49 (s, 3H).

【 0 4 3 3 】

【表 9 - 6】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
		3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.6 [M+H] <sup>+</sup> .
117	 <p>化合物 - 16の異性体-1 カラム: Chiral Pak IC (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相: ACN (A)。流動: 9 mL/分。定濃度: 100 (A)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LCMS: 518.3 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
118	 <p>化合物 - 16の異性体-2 カラム: Chiral Pak IC (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相: ACN (A)。流動: 9mL/分。定濃度: 100 (A)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LCMS: 518.3 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
119	 <p>化合物 - 64の異性体-1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39-8.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.89 (s, 3H),</p>

【 0 4 3 4 】

【表 9 - 7】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
	カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、 5ミクロン)。移動相： n-ヘキサン(A)、 IPA (B) (70 : 30)。定濃度 (65 : 35-A : B)	3.84 (s, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2 .98-2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2. 21-2.1 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.3 1-1.27 (m, 3H). LC-MS : 509.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
120	<div data-bbox="373 595 861 763" data-label="Chemical-Block"> </div> 化合物 - 64の異性体-2 カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、 5ミクロン)。移動相： n-ヘキサン(A)、 IPA (B) (70 : 30)。定濃度 (65 : 35-A : B)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.37-8 .35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.13-8.09 ( m, 2H), 7.9-7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H) , 7.53-7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81(s , 2H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.12 ( m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H). LC-MS : 509.4 [M+H] <sup>+</sup> 。
121	<div data-bbox="373 1084 861 1252" data-label="Chemical-Block"> </div> 化合物 - 74の異性体-1 カラム：Chiral Pak IA (10mmX250mm、 5ミクロン)。移動相： n-ヘキサン(A) EtOH : MeOH、1 : 1 (B)。流速：8 mL/分 。 定濃度：40 : 60 (A : B)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 ( d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8 .8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H ) , 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.0 9 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.1 [M+ H] <sup>+</sup> 。
122	<div data-bbox="373 1684 861 1852" data-label="Chemical-Block"> </div> 化合物 - 74の異性体-2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 ( d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8 .8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m,

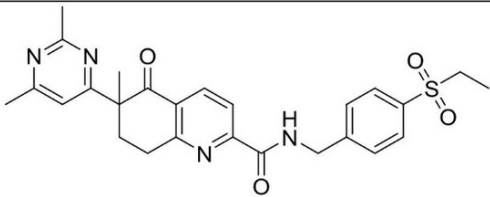
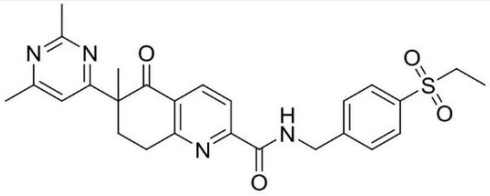
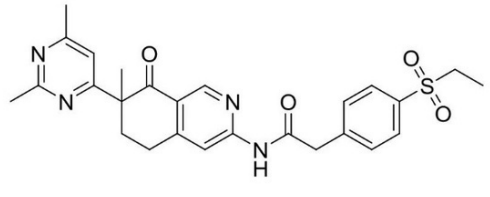
【 0 4 3 5 】

【表 9 - 8】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
	カラム： Chiral Pak IA (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相： n-ヘキサン(A)、EtOH:MeOH、1:1 (B)。流速：8mL/分。定濃度：40:60 (A:B)	4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.0 [M+H] <sup>+</sup> .
123	<div data-bbox="375 696 869 875" data-label="Chemical-Block"> </div> 化合物 - 79の異性体-1 カラム： Chiral Pak IA (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相： ACN (A); EtOH (B); 流速：9 mL/分。定濃度：95:05 (A:B)。	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] <sup>+</sup> .
124	<div data-bbox="375 1240 869 1420" data-label="Chemical-Block"> </div> 化合物 - 79の異性体-2 カラム： Chiral Pak IA(10mmX250mm、5ミクロン)。移動相： ACN (A)、EtOH (B)。流速：9 mL/分。定濃度：95:05 (A:B)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] <sup>+</sup> .

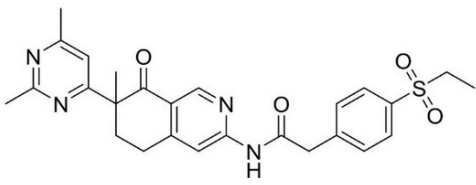
【 0 4 3 6 】

【表 9 - 9】

化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
125	 <p>化合物 - 99の異性体-1</p> <p>カラム : Chirapak-IA (20mmx250mm、5ミクロン)。移動相 : n-ヘキサン(A) ; IP A : MeOH (9 : 1) (B) ; 流速 : 20 mL/分。定濃度 : 75 : 25 (A : B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H) 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3H); LC-MS: 493.4 [M+H] <sup>+</sup> .
126	 <p>化合物 - 99の異性体-2</p> <p>カラム : Chirapak-IA (20mmx250mm、5ミクロン)。移動相 : n-ヘキサン(A) ; IP A : MeOH (9 : 1) (B) ; 流速 : 20 mL/分。定濃度 : 75 : 25 (A : B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H) 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3H); LC-MS: 493.4 [M+H] <sup>+</sup> .
127	 <p>化合物 - 83の異性体-1</p> <p>カラム : Chiral Pak IA (10mmX250mm、5ミクロン)。移動相 : ヘキサン(A)、イ</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11.2 (s, 1H), 8.25-8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.0 - 2.6 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

【 0 4 3 7 】

【表 9 - 10】

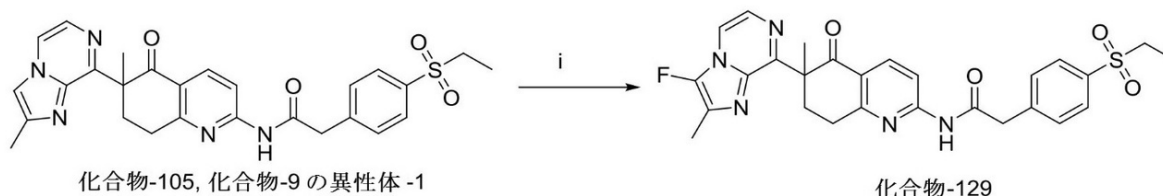
化合物 番号	構造／分離方法	特性データ
	ソプロパノール(B)。流速：8 mL/分。 定濃度：80：20 (A：B)	), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.1 0-1.05 (t, J=7.2Hz, 3H; LC-MS: 493 .3 [M+H] <sup>+</sup> 。
128	 <p>化合物 - 83の異性体-2</p> <p>カラム：Chiral Pak IA(10mmx250mm、5 ミクロン)</p> <p>移動相：ヘキサン(A)、 イソプロパノール(B)。 流速：8 mL/分。 定濃度：80：20 (A：B )</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 8.39 -8.37 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.148-8.126 (d, J = 8.8Hz, 1 H), 7.922-7.902 (d, J = 8.0 Hz, 2H ) , 7.54-7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 6. 77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.14-3. 09 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 3H), 2 .6 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.4-2.1 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30-1.26 ( t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H ] <sup>+</sup> 。

## 【0438】

実施例 - 11：2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (6 - (3 - フルオロ  
- 2 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル) - 6 - メチル - 5 - オキソ -  
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) アセトアミドの合成 (化合物 - 1  
29)

## 【0439】

## 【化68】



## 【0440】

0 でアセトニトリル(5 mL)に、2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - N -  
(6 - メチル 6 - (2 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル) - 5 - オ  
キシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) アセトアミド (化合物 - 1  
05) (0.075 g, 0.145 mol)を加えた溶液に、THF：水 (1：1  
、5 mL)に20分間入れたセレクトフルオル(0.05 g, 0.145 mol)の溶  
液を加え、反応混合物を室温まで温め、室温で48時間撹拌した。その反応混合物を減圧  
下で蒸発乾固させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチルと水に分離させた。有機層をブラ  
インで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させ、未精製物を得た  
。調整用薄層クロマトグラフィー(70：30 酢酸エチル：ヘキサン)で未精製物を精  
製し、2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メ  
チルイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル) - 6 - メチル - 5 - オキシ - 5, 6,  
7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) アセトアミドを得た。(0.025 g, 3



2 % )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); LC-MS: 536.5  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

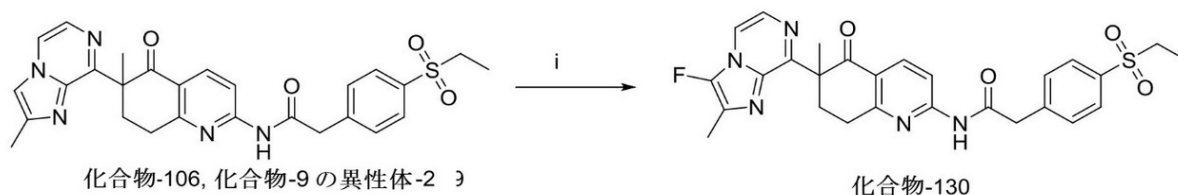
10

【0441】

化合物-130: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドの合成

【0442】

【化69】



20

化合物 126 の合成、例 9 に使用した同じプロトコルを用いて、2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドを調製した。生成率 (0.025 g, 32 %)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); LC-MS: 536.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

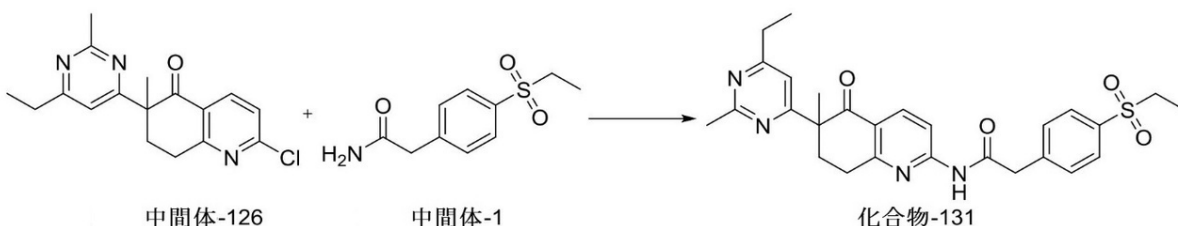
30

【0443】

化合物-131: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドの合成

【0444】

【化70】



40

【0445】

実施例-9のステップ 5 で説明した同じプロトコルを使用し、この化合物を調製した。

50

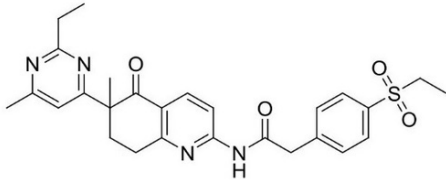
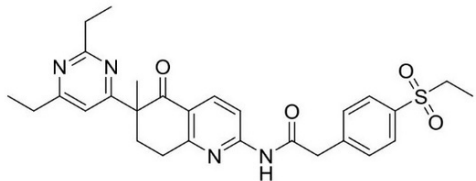
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.39 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.85 - 3.15 (m, 3H), 2.60 - 2.67 (m, 5H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 507.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0446】

(化合物 - 131 用に) 上記に記載したものと同様の手順で反応物質、反応物質、溶剤、反応条件に適切な変更をし、以下の化合物 (132 - 133) を調製した。

【0447】

【表10】

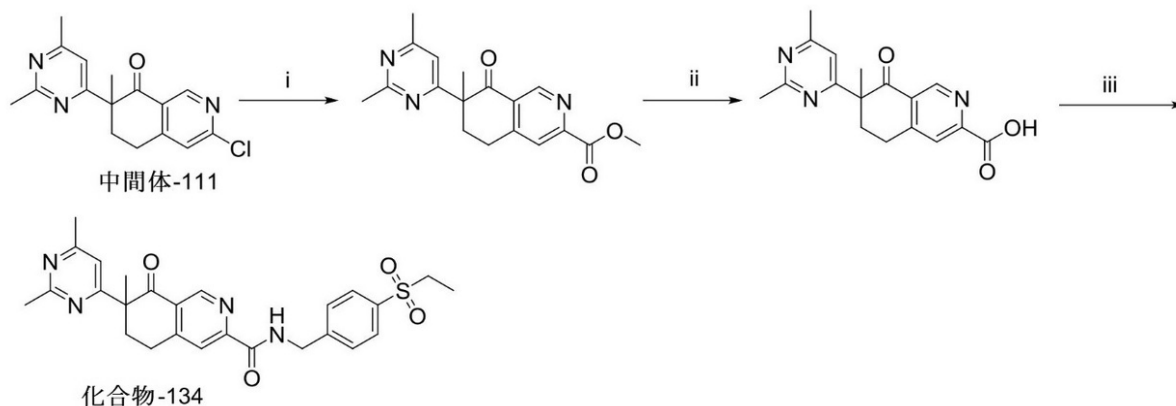
化合物番号	構造	特性データ
132		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.39 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (d, $J$ = 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 6H); LC-MS: 507.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .
133		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.39 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 5H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.17-1.30 (m, 9H); LC-MS: 521.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0448】

化合物 - 134: 7 - (2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - (エチルスルホニル)ベンジル) - 7 - メチル - 8 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミドの合成

【0449】

## 【化 7 1】



10

## 【0450】

ステップ - 1 : メチル 7 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 7 - メチル - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

ドライ MeOH ( 4 mL ) に、3 - クロロ - 7 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロイソキノリン - 8 ( 5 H ) - オン ( 0 . 1 g , 0 . 5 4 mmol ) を加えた溶液に、Et<sub>3</sub>N ( 0 . 0 1 6 g , 0 . 1 0 mmol ) 、 Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 0 . 0 4 5 g , 0 . 0 5 4 mmol ) を加えた。反応混合物を 1 5 分間窒素で洗浄し、ブラダーを使用し反応混合物を 6 0 ° で正の一酸化炭素圧力下で攪拌し、同温で 1 2 時間攪拌した。反応物を氷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し未精製化合物を得、コンビフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を取出した。LC - MS : 3 2 6 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>

20

## 【0451】

ステップ - 2 : 7 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 7 - メチル - 8 - オキソ 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸の合成

THF : エタノール : 水 ( 3 : 1 : 1 ) にメチル 7 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 7 - メチル - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 1 g , 0 . 5 4 mmol ) を加えた溶液に、室温で水酸化リチウム ( 0 . 0 6 3 g , 1 . 5 3 mmol ) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を残留物が出るまで濃縮し、クエン酸を用いて pH を pH - 4 まで調整した。この物質を 5 % のメタノールのクロロホルム溶液を使用し抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮し、表題の化合物を得た。LC - MS : 3 1 2 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>

30

## 【0452】

ステップ - 3 : 7 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( エチルスルホニル ) ペンジル ) - 7 - メチル - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミドの合成

DMF ( 5 mL ) に、7 - ( 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル ) - 7 - メチル 8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 0 . 1 g , 0 . 3 2 mmol ) を加えた溶液に、0 ° で DIPEA ( 0 . 2 g , 1 . 6 0 mmol ) 、 HATU ( 0 . 2 4 g , 0 . 6 4 mmol ) 、 ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) メタンアミン ( 0 . 0 7 7 g , 0 . 3 8 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。それから氷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過・濃縮し未精製化合物を得た。コンビフラッシュクロマトグラフィーで未精製化合物を精製し、表題の化合物を取出した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 5 4 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 4 8 ( m , 1 H ) , 8 . 1 8 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 8 7 ( d , J = 8 . 4 Hz , 2 H ) , 7 . 5 4 ( d , J = 8 .

40

50

0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 - 2.84 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.28 - 1.24 (m, 3H). LC-MS: 493.3 [M + H]<sup>+</sup>.

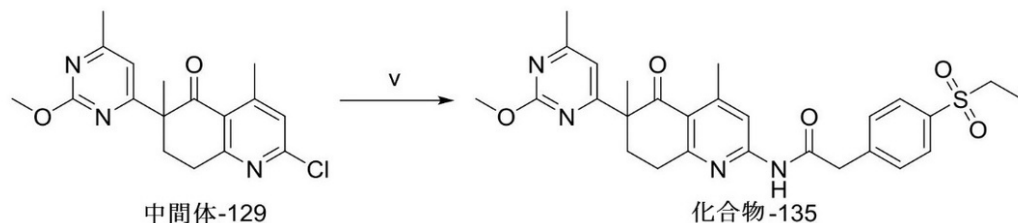
【0453】

化合物-135: 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(6-(2-メトキシ-6-メチルピリミジン-4-イル)-4,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミドの合成

【0454】

10

【化72】



実施例-1で説明した同じプロトコルを使用し、この化合物を調製した。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.94 - 7.89 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 - 2.14 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H). LC-MS: 523.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0455】

本発明は上記の特例に例示されているが、それに限定されると解釈するものではなく、むしろ本発明は先に開示されているように一般的領域を網羅しているものである。その精神とその範囲から離れることなく、様々な修正や実施形態を行うことが可能である。例として、上記の同様の手順に従い、分野の一般的な熟練した研究者には既知の適切な修正を加えることで調製することが出来る以下化合物も、本発明の該当範囲に含まれるものである。

30

【0456】

【表 1 1】

化合物番号	構造
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

10

20

30

## 【 0 4 5 7 】

40

R O R の発現および精製

R O R ( 2 4 7 - 4 9 7 アミノ酸 ) のリガンド結合領域に対応する遺伝子は、 p G E X 4 T 1 媒介にサブクローン化される。 p G E X 4 T 1 - R O R ( 2 4 7 - 4 9 7 ) を含む大腸菌 B L 2 1 ( D E 3 ) の形質転換体は、 3 7 で O D 0 . 8 まで成長し、 1 8 で 1 8 時間かけて 0 . 5 m M のイソプロピル - D - チオガラクトピラノシド ( I P T G ) で誘導された。 2 0 m M のトリス - H C l ( p H 8 . 5 ) 、 0 . 3 M の N a C l 、 1 0 % のグリセリン、 2 m M の - M e ( -メルカプトエタノール ) 、 2 m M の C H A P S 、 プロテアーゼ阻害剤、 0 . 6 m M の P M S F およびリゾチームで細胞を採取し、再懸濁した。溶解液の上澄みが、 2 0 m M のトリス - H C l ( p H 8 . 5 ) 、 0 . 3 M の N a C l 、 1 0 % のグリセロール、 2 m M の - M e を用いて予備平衡にされたグ

50

ルタチオン - セファロース 4 B アフィニティービーズ (GE health care) を通り抜けた。減少グルタチオン (3 - 20 mM) のグラジエントを使用し、ROR を溶出した。ROR タンパク質を含む分率がプールされ、濃縮され Superdex 75 ゲルろ過クロマトグラフィー (GE health care) カラムを通過し、20 mM の Na - リン酸 pH 8.0、0.2 M の NaCl、10 % のグリセリンで平衡化された。ゲルろ過カラムから得られたピーク時の分率をプールし、結合測定用に - 80 で保存した。

#### 【0458】

生体外生化学データ

ROR ガンマ 放射性リガンド結合測定

デキストラン炭末法を使用する競合置換測定で  $^3\text{H}$  25 - ヒドロキシコレステロールを用いて、ROR ガンマ放射性リガンド結合を実施した。化合物と伴用で、300 ng の ROR LBD (大腸菌での自己発現) を用いた 5 nM  $^3\text{H}$  25 - ヒドロキシコレステロールを使用し、室温で 30 分間、結合緩衝剤 (50 mM の HEPES、pH 7.5、150 mM の NaCl、0.01 % の BSA および 5 mM の  $\text{MgCl}_2$ ) で培養した。それから、デキストラン炭末混合物 (0.5 % 炭末: 0.05 % デキストラン) を分離用に使用し、上澄み液をパーキンエルマー社 TriLux マイクロベータカウンターで読取った。グラフパットプリズムソフトウェア・バージョン 5 (サンディエゴ・カリフォルニア州、アメリカ)、S 字状の用量 - 反応曲線 (変数勾配) 用の非線形の回帰曲線適合を用いて、用量反応曲線を 10 つの化合物濃縮用に作成した。

#### 【0459】

ROR ガンマ ルシフェラーゼレポーター測定:

ROR ガンマのリガンド結合ドメイン (LBD) は、pFN26A (BIND) hRluc - neo Flexi ベクター (プロメガ社) にクローニングされるのだが、酵母 GAL4 遺伝子、架橋部分、ROR ガンマリガンド結合ドメインの DNA 結合ドメインからなる融合タンパク質を発現するものである。レポーター測定用に、完全培地の 96 ウェルプレートにウェル毎に 0.02 x 10<sup>6</sup> HEK293 細胞を播種し、形質移入前に、インキュベーターで 5 % の CO<sub>2</sub> を用いて 37 で一晩低温培養した。それから、低セラム培地で、ROR ガンマの LBD および pGL4.35 [luc2P/9XGAL4 UAS/Hygro] ベクター (プロメガ社) を含む pFN26A hRluc - neo Flexi ベクターを使用し、細胞を同時形質移入した。形質移入および回復後、細胞を試験化合物で 48 時間処理した。プロメガ社・Bright - Glo ルシフェラーゼ測定システムを使用し、測定が終了した。ルミネセンスはルミネセンスリーダーを使用し測定した。ルミネセンス値は、化合物の作用強度を計算するのに使用された。

#### 【0460】

IC<sub>50</sub> 測定後、選択化合物を 1 μM / 10 μM 濃縮で抽出した。選択化合物の IC<sub>50</sub> (nM) 詳細とともに、結果を以下表 1 にまとめる。選択化合物の IC<sub>50</sub> 値 (範囲内) を以下表に定める。そこで、「A」は 150 nM 以下の IC<sub>50</sub> 値、「B」は 150 - 300 nM 範囲内の IC<sub>50</sub> 値、「C」は 300 nM 以上の IC<sub>50</sub> 値を表す。

#### 【0461】

【表 12 - 1】

表-1：ROR $\gamma$  リガンド結合測定データ

化合物番号	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： % 阻害 @1 $\mu$ M	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： % 阻害 @ 10 $\mu$ M	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： IC <sub>50</sub> (nM)
2	84	89	A
6	72	96	B
7	91	100	A
9	90	100	A
11	25	71	—
12	—	—	A
14	0	26	—
15	95	92	A
16	86	93	B
17	92	96	—
19	98	98	B
20	76	95	—
21	94	92	B
22	76	95	A
26	65	99	C
28	77	100	B
29	84	91	B
31	90	88	A
34	74	97	C
35	80	98	B
40	44	88	—
41	47	82	—
42	94	92	A
43	82	—	A
45	66	73	—
46	56	92	C

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

化合物番号	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： % 阻害 @1 $\mu$ M	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： % 阻害 @ 10 $\mu$ M	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： IC <sub>50</sub> (nM)
47	82	98	A
49	93	82	B
50	91	90	A
56	96	94	A
61	90	74	A
62	96	91	A
84	82	100	B
85	62	95	C
86	72	100	A
87	82	99	B
88	86	90	B
89	53	79	C
90	57	84	B
91	36	100	C
92	96	80	A
103	26	0	—
104	94	88	A
105	100	97	A
106	70	1	—
107	91	90	A
108	78	28	C
109	91	36	C
110	100	81	A
111	62	19	C
112	100	73	A
127	14	46	—
128	79	110	A

【 0 4 6 3 】

10

20

30

40



【表 1 2 - 3】

化合物番号	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： % 阻害 @1 $\mu$ M	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： % 阻害 @ 10 $\mu$ M	ROR $\gamma$ リガンド 結合測定： IC <sub>50</sub> (nM)
131	51	42	—
132	99	103	A
133	96	109	A
135	90	104	A

10

## 【 0 4 6 4 】

選択化合物の ROR  $\gamma$  ルシフェラーゼレポーター測定における IC<sub>50</sub> 値は、以下表 - 2 に定める。そこで、「A」は 100 nM 以下の IC<sub>50</sub> 値、「B」は 100 - 500 nM 範囲内の IC<sub>50</sub> 値、「C」は 500 nM 以上の IC<sub>50</sub> 値を表す。

## 【 0 4 6 5 】

【表 1 3】

表-2：ROR  $\gamma$  ルシフェラーゼレポーター測定データ

20

ROR $\gamma$ ルシフェラー ゼ レポーター測定： IC <sub>50</sub> (nM) (範囲内)	化合物番号
A	15, 16, 17, 21, 29, 31, 45, 51, 52, 56, 64, 65, 66, 72, 74, 81, 105, 110, 113, 115, 118, 120, 125 and 129.
B	2, 6, 7, 9, 12, 20, 22, 26, 28, 35, 49, 50, 58, 60, 68, 71, 75, 76, 77, 78, 83, 92, 96, 98, 104, 107, 112, 124 and 134.
C	11, 14, 34, 40, 41, 48, 53, 57, 59, 62, 67, 70, 73, 82, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 97, 103, 106, 108, 109, 111, 114, 116, 117, 123 and 126.

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 Q
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 5/38 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 5/38	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
	A 6 1 P 1/16	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(73)特許権者 512332149

オーリジーン ディスカバリー テクノロジーズ リミテッド

AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED

インド共和国 560 100 バンガロール, ホスール ロード, エレクトロニック シティ

フェース II, ケーアイエーディービー インダストリアル エリア, 39 - 40番

# 39 - 40, KIADB Industrial Area, Electronic Ci

ty Phase II, Hosur Road, Bangalore 560 100,  
India

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 コトラバサイア ウッジナマタダ, ラヴィ

インド共和国 560 083 バンガロール アネカル・タルク パナーガッタ・ポスト パナ  
ーガッタ - ジガニ・ロード ニサルガ・ナダナ・レイアウト ニアー・コーポレーション・パンク  
エヌ・エヌ・100

(72)発明者 パンディット, チェタン

インド共和国 560 103 バンガロール ベランダ エーケーエムイー・ハーモニー 1イ  
ー - 802

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第2014/125426(WO, A1)

国際公開第2012/027965(WO, A1)

国際公開第2013/166013(WO, A1)

特表2007-533752(JP, A)

国際公開第2013/029338(WO, A1)

国際公開第2013/169588(WO, A1)

国際公開第2015/035032(WO, A1)

国際公開第2015/017335(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)