

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514712
(P2025-514712A)

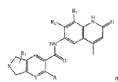
(43)公表日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 0 4 H 4 C 0 8 6	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)		C 0 7 D 491/048		C S P	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00		3 0 1	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12			
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全133頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-560880(P2024-560880)	(71)出願人	503470104		
(86)(22)出願日	令和5年4月19日(2023.4.19)		ヌエヴォリユーション・アクティーゼル		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月12日(2024.12.12)		スカブ		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/019121		NUEVOLUT ION A/S		
(87)国際公開番号	WO2023/205251		デンマーク、デーコーー 2 1 0 0 コペン		
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)		ハーゲン・エ、レンネギヤーゼ 8 番、5		
(31)優先権主張番号	2250473-2		フロアー		
(32)優先日	令和4年4月19日(2022.4.19)	(74)代理人	110001173		
(33)優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)		弁理士法人川口国際特許事務所		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(72)発明者	スミス, ギャリック・ポール		
	最終頁に続く		デンマーク国、2 1 0 0 ・コペンハーゲン、レンネギヤーゼ・8		
		(72)発明者	ラスト, スラフコ		
			デンマーク国、2 1 0 0 ・コペンハーゲン、レンネギヤーゼ・8		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ブロモドメインに対して活性な化合物

(57)【要約】

ブロモドメインを調節する式 (I) の化合物、前記化合物を含有する医薬組成物、及び前記化合物の治療における使用が開示される。

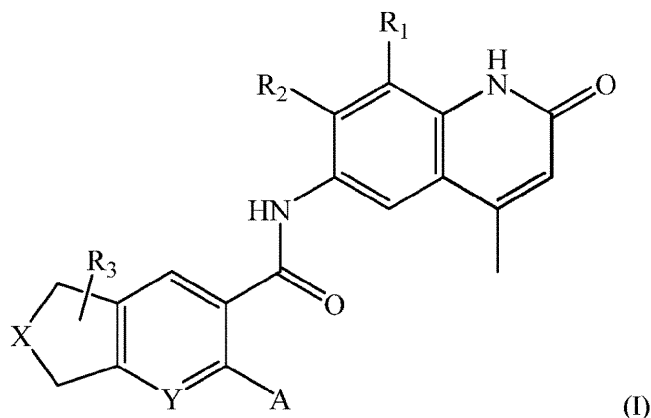


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) による化合物

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体

〔式中、

X は、 $-C(R_4 R_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、及び $-N(R_6)-$ からなる群から選択され；

20

Y は、 $-N-$ 又は $-C(R_7)-$ であり、 R_7 は、水素、及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され；

A は、非置換又は置換非置換又は置換 5 又は 6 員脂環式環系；非置換又は置換非置換又は置換 5 ～ 10 員ヘテロ脂環式環系；及び $-NR_8 R_9$ からなる群から選択され；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及び非置換又は置換 $-O-R_{10}$ からなる群から選択され、 R_{10} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロアリシクリル、及び $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から選択され；

30

但し、 R_1 及び R_2 は、水素から同時に選択することはできず、或いは、

R_1 、 R_2 及びそれらが結合している炭素原子が一緒になって環を形成し；

R_3 は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し得、存在する場合、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

R_4 及び R_5 は、独立して、水素、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキニル、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、及び $-CN$ からなる群から選択され；

R_6 は、水素、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び非置換又は置換 $C_2 \sim 6$ ヘテロアリシクリルからなる群から選択され；

R_8 及び R_9 は、独立して、水素、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択され、但し、 R_8 及び R_9 の少なくとも 1 つは、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される〕。

40

【請求項 2】

X は、 $C(R_4 R_5)-$ であり、 R_4 及び R_5 は、独立して、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 3】

R_4 及び R_5 はいずれも水素である、請求項 2 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

50

【請求項 4】

X は、 $-N(R_6)-$ であり、 R_6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び 4 又は 5 員ヘテロアリシクリルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 5】

R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフランからなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 6】

R_6 は、水素、メチル又はエチルである、請求項 4 又は 5 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

10

【請求項 7】

X は、 $-O-$ である、請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 8】

Y は、 $-N-$ である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 9】

R_1 は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシプロポキシ、ブトキシ、 $-O$ -アゼチジニル、 $-O-CH_2CH_2OH$ 、 $-O-CH_2CH_2NHCH_3$ からなる群から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

20

【請求項 10】

R_1 は、メチル、メトキシ又はエトキシである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 11】

R_1 は、メトキシである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 12】

30

R_2 は、水素、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、エトキシプロポキシ、及びブトキシからなる群から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 13】

R_2 は、水素である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 14】

R_1 、 R_2 及びそれらが結合している炭素原子が一緒になって 1 つ以上の酸素原子を含む 5 又は 6 員環系を形成している、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

40

【請求項 15】

R_1 、 R_2 及びそれらが結合している炭素原子が一緒になって 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン又は 2, 3-ジヒドロフランを形成している、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。組成物。

【請求項 16】

R_3 は、存在しないか、又はメチルである、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 17】

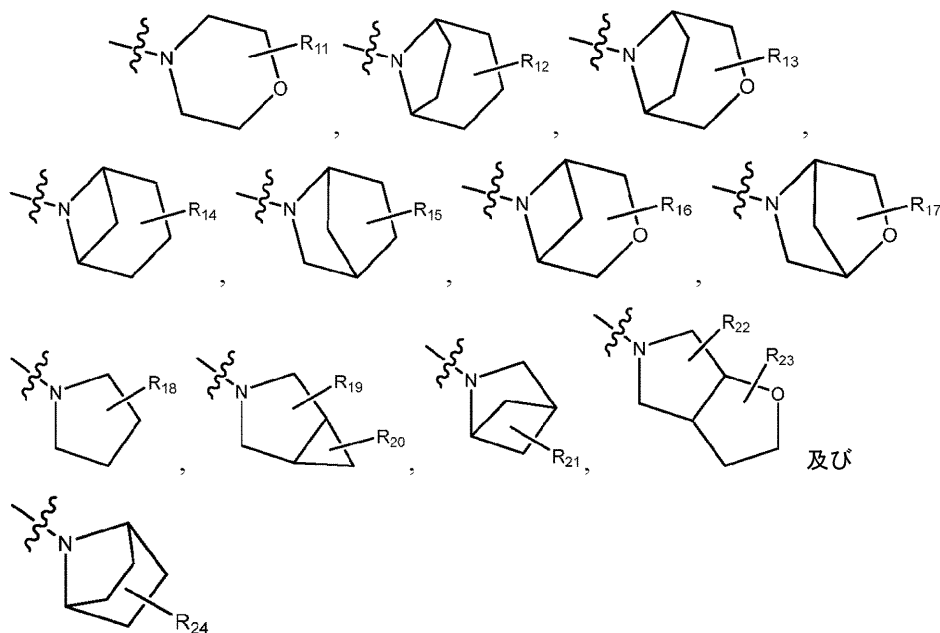
50

A は、非置換又は置換モルホリン、非置換又は置換モルホリン誘導体、及び非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体以外の非置換又は置換 5 ～ 10 員ヘテロ脂環式環系からなる群から選択される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 18】

A は、

【化 2】



10

20

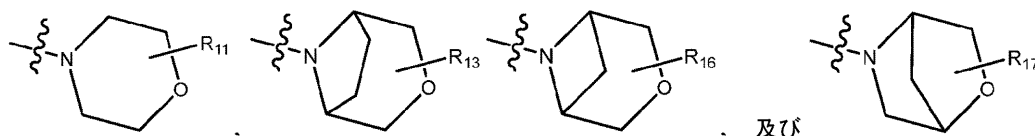
(式中、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃及びR₂₄は、独立して、存在しないか、又は1つ、2つ若しくは3つ存在し、存在する場合、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4アルキル、及びC₁～4アルコキシからなる群から選択される) からなる群から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

30

【請求項 19】

前記非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体は、

【化 3】



40

からなる群から選択される、請求項 17 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 20】

R₁₁、R₁₃、R₁₆、及びR₁₇は、存在しないか、又は1つ若しくは2つ存在し得、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される、請求項 19 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 21】

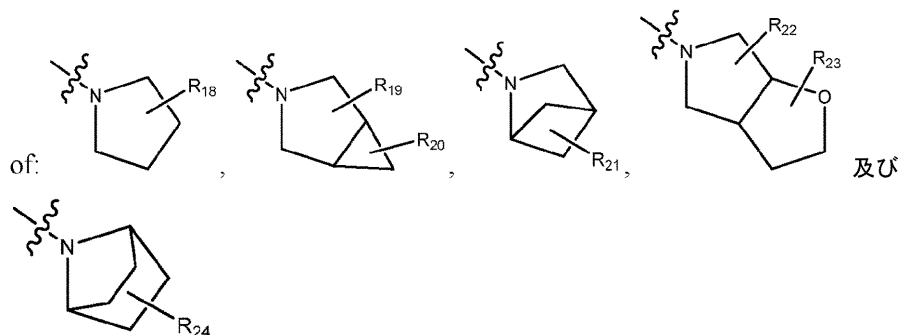
R₁₁、R₁₃、R₁₆、及びR₁₇は、存在しない、請求項 20 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

50

【請求項 22】

非置換若しくは置換モルホリン又は非置換又は置換モルホリン誘導体以外の前記 5 ～ 10 員ヘテロ脂環式環系は、

【化 4】



10

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 23】

R18、R19、R20、R21、R22、R23 及び R24 は、独立して、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される、請求項 22 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

20

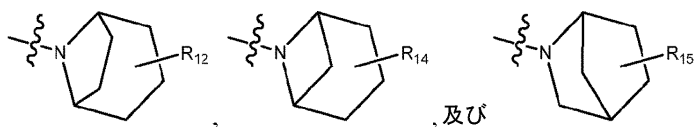
【請求項 24】

R18、R19、R20、R21、R22、R23 及び R24 は、1 つ存在し、フルオロ及びメチルからなる群から独立して選択される、請求項 23 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 25】

非置換若しくは置換モルホリン又は非置換又は置換モルホリン誘導体以外の前記 5 ～ 10 員ヘテロ脂環式環系は、

【化 5】



30

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 26】

R12、R14、及び R15 は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される、請求項 25 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

40

【請求項 27】

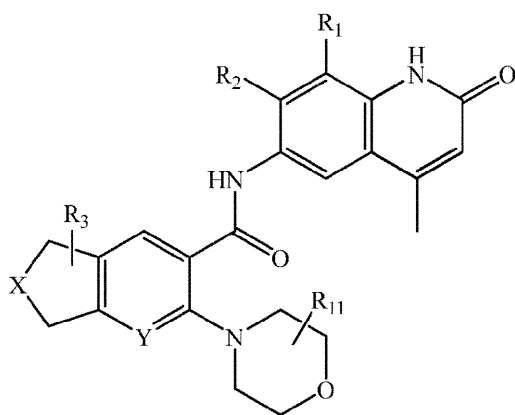
R12、R14、及び R15 は、1 つ存在し、ヒドロキシ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される、請求項 25 に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項 28】

以下の式 (III)

50

【化 6】



10

【式中、 R_1 は、 C_{1-4} アルコキシであり； R_2 は、水素であり； R_3 は、存在しないか、又は1つ存在し、存在する場合、メチルから選択され； R_{11} は、存在せず； Y は、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり； X は、 $-O-$ 又は $N(R_6)$ であり、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びオキセタニルからなる群から選択される】を有する、請求項1に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項29】

20

R_1 はメトキシであり、 R_3 は存在せず、 Y は $-N-$ であり、 X は $-O-$ である、請求項28に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項30】

R_1 はメトキシであり、 R_3 は存在せず、 Y は $-CH-$ であり、 X は $-O-$ である、請求項28に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項31】

A は、 $-NR_8R_9$ から選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、及びシクロプロピルメチルからなる群から選択され、 R_8 及び R_9 の少なくとも1つは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、及びシクロプロピルメチルからなる群から選択される、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

30

【請求項32】

R_8 及び R_9 は、独立して、メチル又はシクロプロピルメチルである、請求項31に記載の化合物、薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体。

【請求項33】

前記化合物は、

$N-(8\text{-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル})-2\text{-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ}[3,4-b]\text{ピリジン-3-カルボキサミド}$ 、

$N-(8\text{-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル})-2\text{-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ}[b]\text{ピリジン-3-カルボキサミド}$

40

、
 $N-(8\text{-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル})-5\text{-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ}[3,4-b]\text{ピリジン-3-カルボキサミド}$ 、

$N-(8\text{-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル})-2\text{-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ}[3,4-b]\text{ピリジン-3-カルボキサミド}$ 、

$(5R)-N-(8\text{-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル})-5\text{-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ}[3,4-b]\text{ピリジン-3-カルボキサミド}$ 、

50

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - [(1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル] - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (4, 8 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (6 - メチル - 8 - オキソ - 3, 9 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3, 2 - h] キノリン - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [8 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [8 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (7 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (7 - メチル - 9 - オキソ - 3, 10 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - h] キノリン - 5 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (4, 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - [(1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル] - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - エトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - メチル - 8 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

2 - モルホリノ - N - (4, 7, 8 - トリメチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (7 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 6 - (オキセタン - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - エチル - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - イソプロピル - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

2 - (ジメチルアミノ) - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノ

10

20

30

40

50

リン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-(ジエチルアミノ)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-[エチル(イソプロピル)アミノ]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

10

2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-(シクロペンタン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

20

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-(2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-(1-メチル-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-(1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

30

2-(8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

40

2-(7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド、

2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b]

50

ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3S, 4S)-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、及び

2-(6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項34】

請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項35】

全身若しくは組織の炎症、感染若しくは感染性生物の産物に対する炎症反応、又は低酸素症、自己免疫及びアレルギープロセス、細胞の活性化及び増殖、癌、代謝、線維症からなる群から選択されるか又はそれに関連する疾患又は病態の治療、並びにウイルス感染の予防及び治療に使用するための、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物又は請求項34に記載の組成物。

20

【請求項36】

関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸炎、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、強直性脊椎炎、エリテマトーデス、橋本病、膵炎、自己免疫性眼疾患、シェーグレン病、視神経炎、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、グレーブス病、脱毛症、白斑、水疱性皮膚病、腎炎、脈管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、アジソン病、I型糖尿病、及び移植臓器の急性拒絶反応などの疾患又は病態の治療；或いは

30

急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器障害を伴う血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、高安動脈炎、臓器障害を伴う血管炎、及び移植臓器の急性拒絶反応などの疾患又は病態の治療；或いは

敗血症、敗血症症候群、敗血性ショック、内毒素血症、多臓器性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺損傷、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性膵炎、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、並びにインフルエンザ、带状疱疹、単純ヘルペス、及びコロナウイルスなどのウイルス感染に関連するSIRSの治療；或いは

40

虚血再灌流障害、心筋梗塞、脳血管虚血（脳卒中）、急性冠症候群、腎再灌流障害、臓器移植、冠動脈バイパス術、心配バイパス手術、肺、腎、肝、胃腸又は末梢四肢の塞栓症の治療；或いは

高コレステロール血症、動脈硬化症、及びアルツハイマー病などの疾患又は病態の治療；或いは

特発性肺線維症、肺線維症、腸線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変、腎線維症、術後狭窄、骨髄線維症、ケロイド形成、皮膚線維症、手の繊維症、全身性硬化症、強皮症、及び心臓線維症などの疾患又は病態の治療；或いは

ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、アデノウイルス及びポックスウイルスなどのウイルス感染症の治療又は予防；或いは

50

結腸癌、正中線癌、肉腫、間葉、肝臓、腎臓及び神経性腫瘍；急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病／リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、乳癌、脳癌、バーキットリンパ腫、上皮性癌、骨髄性肉腫、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、濾胞性リンパ腫、消化管癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、中皮腫、リンパ腫、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体部腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵臓癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、皮膚癌、脊髄腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、甲状腺癌、咽頭癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、膣癌、又はウィルムス腫瘍の治療；或いは

10

癌の治療に関連する肥満、又は糖尿病及び心肥大に関連する肥満などの肥満の治療に使用するための、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物又は請求項34に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、プロモドメインに対して活性な化合物、該化合物を含む医薬組成物、及び該化合物を用いて疾患又は障害を治療する方法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

プロモドメインは、例えば、転写因子複合体の構成要素及びエピジェネティックメモリーの決定因子として、生物学的及び薬学的に関心のあるタンパク質ドメインである。ヒトゲノムは、46のヒトタンパク質中に存在し、一次配列保存に基づいて8つの異なるプロモドメインファミリーに分類され得る61のプロモドメインをコードする(Nat Rev Drug Discov. 2014 May; 13(5): 337-56)。そのようなファミリーの一つ、BETファミリー、又はプロモドメイン及びエクストラ末端ドメインファミリーには、BRD2、BRD3、BRD4及びBRDTが含まれ、これらは全てヒトで見出される。プロモドメインは、ヒストン及び他のタンパク質中のアセチル化リシン残基を認識することができる。BETファミリーは、高レベルの配列保存を示す2つのアミノ末端プロモドメインと、より分岐したカルボキシ末端動員ドメインを特徴とする共通ドメイン構造を有する(Filippakopoulos, P. et al., Nature 2010, 468, 1067-1073)。BETタンパク質の2つのプロモドメインは典型的にはBD1及びBD2と呼ばれ、ここで、BD1は2つのプロモドメインの最もN末端のプロモドメインを指す。BRD2及びBRD3は活発に転写される遺伝子と共にヒストンと会合することが報告されており、転写伸長の促進に関与している可能性がある(Leroy et al., Mol. Cell. 2008, 30, 51-60)。BRD4又はBRD3は、NUT(精巣中の核タンパク質)と融合して、NUT正中線癌と呼ばれる悪性度の非常に高い上皮内新生物の新しい融合癌遺伝子を形成し得ることも報告されている。BRD-NUT融合タンパク質が発癌に寄与することが示唆されている(Oncogene 2008, 27, 2237-2242)。BRDTは、精巣及び卵巣において独自に発現される。

30

40

【0003】

全てのBETファミリーメンバーは、細胞周期に何らかの関与を有することが報告されている。さらに、ウイルスの中には、これらのタンパク質を利用して、ウイルス複製のプロセスの一部として、ゲノムを宿主細胞クロマチンにつなぎ止めるものがある(You et al., Cell 2004 117, 349-60)。BRD4は、RNAポリメラーゼのリン酸化及び転写出力の増加をもたらす誘導遺伝子へのpTEF-P複合体の動員に関与しているようである(Hargreaves et al., Cell 2009 138, 129-145)。国際公開第2009/084693号パンフレット、国際公

50

開第2012/075383号パンフレット、国際公開第2011/054553号パンフレット、国際公開第2011/054841号パンフレット、国際公開第2011/054844号パンフレット、国際公開第2011/054845号パンフレット、国際公開第2011/054846号パンフレット、国際公開第2011/054848号パンフレット、国際公開第2011/143669号パンフレット、国際公開第2011/161031号パンフレット、国際公開第2013/027168号パンフレット、国際公開第2014/095774号パンフレット、国際公開第2014/095775及び国際公開第2016/016316号パンフレットは、プロモドメイン及びそのモジュレータに関する。

【0004】

プロモドメインの機能を調節する分子の分野の進歩にもかかわらず、忍容性が改善され、副作用が低減されたさらなるプロモドメイン阻害剤が必要とされている。いくつかの知られたプロモドメインモジュレータの特に懸念される副作用は、ホスホジエステラーゼ3 (PDE3) 阻害活性である。哺乳動物におけるPDE3ファミリーは、2つのメンバー、PDE3A及びPDE3Bからなる。PDE3Aは主に心血管機能に関与しており、PDE3阻害剤による慢性治療が心不全患者の死亡率を増加させることはよく知られている。PDE3阻害剤の最も一般的で重度の副作用は、生命を脅かし得る心室性不整脈である。PDE3阻害剤は、その強力な心臓刺激作用のため、心不全を有する患者における長期使用は一般に推奨されない。良好な忍容性を有し、ホスホジエステラーゼ3の阻害による心血管の副作用を伴わないプロモドメイン阻害剤が明らかに必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

- 【特許文献1】国際公開第2009/084693号パンフレット
- 【特許文献2】国際公開第2012/075383号パンフレット
- 【特許文献3】国際公開第2011/054553号パンフレット
- 【特許文献4】国際公開第2011/054841号パンフレット
- 【特許文献5】国際公開第2011/054844号パンフレット
- 【特許文献6】国際公開第2011/054845号パンフレット
- 【特許文献7】国際公開第2011/054846号パンフレット
- 【特許文献8】国際公開第2011/054848号パンフレット
- 【特許文献9】国際公開第2011/143669号パンフレット
- 【特許文献10】国際公開第2011/161031号パンフレット
- 【特許文献11】国際公開第2013/027168号パンフレット
- 【特許文献12】国際公開第2014/095774号パンフレット
- 【特許文献13】国際公開第2014/095775号パンフレット
- 【特許文献14】国際公開第2016/016316号パンフレット

【非特許文献】

【0006】

- 【非特許文献1】Nat Rev Drug Discov. 2014 May; 13 (5): 337-56
- 【非特許文献2】Filippakopoulos P. et al., Nature 2010, 468, 1067-1073
- 【非特許文献3】Leroy et al, Mol. Cell. 2008, 30, 51-60
- 【非特許文献4】Oncogene 2008, 27, 2237-2242
- 【非特許文献5】You et al. Cell 2004 117, 349-60
- 【非特許文献6】Hargreaves et al, Cell 2009 138, 129-145

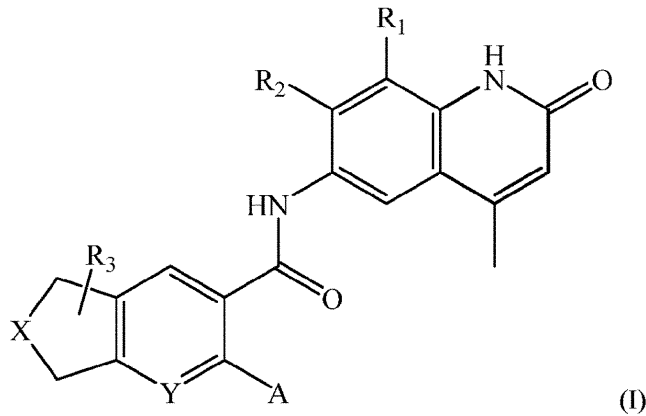
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書に開示される態様は、式（I）の化合物

【化1】



10

又はその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体に関し、ここで、Xは、 $-C(R_4R_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、及び $N(R_6)-$ からなる群から選択され；Yは、 $-N-$ 又は $C(R_7)-$ であり（ここで、 R_7 は、水素、及び $C_1\sim 4$ アルキルからなる群から選択される）；Aは、非置換又は置換5又は6員脂環式環系；非置換又は置換5～10員ヘテロ脂環式環系；及び NR_8R_9 からなる群から選択され； R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルコキシ、及び非置換又は置換 $-O-R_{10}$ からなる群から選択され（ここで、 R_{10} は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロアリシクリル、及び $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される）； R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群から選択され；但し、 R_1 及び R_2 は、水素から同時に選択することはできない；或いは、 R_1 、 R_2 及びそれらが結合している炭素原子が一緒になって環を形成し； R_3 は、存在しないか、又は1つ若しくは2つ存在し得、存在する場合、 $C_1\sim 4$ アルキルであり； R_4 及び R_5 は独立して、水素、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルキニル、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、及び CN からなる群から選択され； R_6 は、水素、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非置換又は置換 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び非置換又は置換 $C_2\sim 6$ ヘテロアリシクリルからなる群から選択され； R_8 及び R_9 は独立して、水素、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_3\sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択され、但し、 R_8 及び R_9 の少なくとも1つは、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_3\sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

20

30

【0008】

別の態様では、式（I）、（II）及び（III）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体は、活性プロモドメイン阻害剤であり、ホスホジエステラーゼ酵素3（PDE3）の活性は阻害しない。

40

【0009】

別の態様では、式（I）、（II）及び（III）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体、並びに少なくとも1種の薬学的に許容され賦形剤は、医薬組成物に含まれる。

【0010】

別の態様では、本明細書に開示される式（I）、（II）及び（III）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体は、全身又は組織の炎症に関連する疾患又は病態、感染又は感染性生物の産物に対する炎症反応、或いは低酸素症、自己免疫及びアレルギープロセス、細胞の活性化及び増殖、癌、代謝、線維症を治

50

療するために、並びにウイルス感染の予防及び治療において使用される。

【0011】

別の態様では、全身又は組織の炎症に関連する疾患又は病態、感染又は感染性生物の産物に対する炎症反応、或いは低酸素症、自己免疫及びアレルギープロセス、細胞の活性化及び増殖、癌、代謝、線維症の治療、並びにウイルス感染の予防及び治療で使用するための組成物に含まれる、式（I）、（II）及び（III）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体が、本明細書において開示される。

【0012】

一態様において、疾患又は病態は、関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸炎、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、強直性脊椎炎、エリテマトーデス、橋本病、脾炎、自己免疫性眼疾患、シェーグレン病、視神経炎、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、グレーブス病、脱毛症、白斑、水疱性皮膚病、腎炎、脈管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、アジソン病、I型糖尿病、移植臓器の急性拒絶反応、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器障害を伴う血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、高安動脈炎などであり；又は、

敗血症、敗血症症候群、敗血性ショック、内毒素血症、多臓器性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺損傷、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性脾炎、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、及びインフルエンザ、带状疱疹、単純ヘルペス、コロナウイルスなどのウイルス感染に関連するSIRSの治療；又は

虚血再灌流障害、心筋梗塞、脳血管虚血（脳卒中）、急性冠症候群、腎再灌流障害、臓器移植、冠動脈バイパス術、心配バイパス手術、肺、腎、肝、胃腸若しくは末梢四肢の塞栓症の治療；又は

高コレステロール血症、動脈硬化症、及びアルツハイマー病などの疾患若しくは病態の治療；又は

特発性肺線維症、肺線維症、腸線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変、腎線維症、術後狭窄、骨髄線維症、ケロイド形成、皮膚線維症、手の繊維症、全身性硬化症、強皮症、及び心臓線維症などの疾患若しくは病態の治療；又は

ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、アデノウイルス及びポックスウイルスなどのウイルス感染症の治療若しくは予防；又は

結腸癌、正中線癌、肉腫、間葉、肝臓、腎臓及び神経性腫瘍；急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病／リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、乳癌、脳癌、バーキットリンパ腫、上皮性癌、骨髄性肉腫、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、濾胞性リンパ腫、消化管癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、中皮腫、リンパ腫、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体部腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、脾臓癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、皮膚癌、脊髄腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、甲状腺癌、咽頭癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、陰癌、若しくはウィルムス腫瘍の治療；又は癌の治療に関連する肥満、若しくは糖尿病及び心肥大に関連する肥満などの肥満の治療。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

10

20

30

40

50

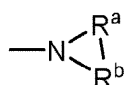
別段の定義がない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開された出願及び他の文献は、全体として参照により組み込まれる。本明細書中の用語に複数の定義がある場合は、別段の記載がない限り、本節の定義が優先される。

【0014】

本明細書で使用する場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} など（これらに限定されない）の任意の「R」基は、指定された原子に結合され得る置換基を表す。R基の非限定的なリストには、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリシクリルが挙げられるが、これらに限定されない。2つの「R」基が、同じ原子又は隣接している原子に共有結合される場合、それらは、本明細書に定義されるとおりに「一緒になって」又は「組み合わされて」、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロアリシクリル基を形成する。例えば、限定されないが、 NR_aR_b 基の R_a 及び R_b が、「一緒になって」又は「組み合わされて」と示される場合、それらは、それらの末端原子で互いに共有結合されて、窒素を含む環を形成することを意味する。

10

【化2】



20

【0015】

基が「非置換又は置換」又は「置換又は非置換」と記載される場合は常に、置換される場合、置換基（1、2、3又は4など、1つ以上存在し得る）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から独立して選択される。基が「非置換又は置換」、例えば $C_1 \sim 4$ アルキルとして定義されない場合は常に、前記基は非置換である。

30

【0016】

置換基が「置換されている」とみなされる場合、置換基自体が置換されている。参照される置換基が置換される場合、それは、参照される置換基上の1つ以上の水素原子が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から個別に且つ独立して選択される基で置換され得ることを意味する。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は当業者に知られており、文献Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999において見出すことができ、この文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

50

【0017】

本明細書で使用する場合、「 $C_m \sim C_n$ (C_m to C_n)」、「 $C_m \sim C_n$ ($C_m - C_n$)」又は「 $C_m \sim n$ ($C_m - n$)」(「 m 」及び「 n 」は整数である)は、該当する基における炭素原子の数を指す。すなわち、基は、「 m 」個から「 n 」個までの炭素原子を含有し得る。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」基は、1～4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $CH_3CH(CH_3)CH_2-$ 及び $(CH_3)_3C-$ を指す。基に関して「 m 」及び「 n 」が指定されていない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定されることになる。

10

【0018】

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、完全に飽和した(二重結合又は三重結合がない)直鎖状又は分岐状炭化水素鎖基を指す。アルキル基は、1～20個の炭素原子を有し得る(それが本明細書で現れる場合は常に、「1～20」などの数値の範囲は、所与の範囲における各整数を指す;例えば、「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大20個(20個を含む)の炭素原子からなり得るが、本定義はまた、数値範囲が指定されない用語「アルキル」の存在を包含する)。アルキル基はまた、「 $C_1 \sim 6$ 」などの1～10個の炭素原子を有する中程度のサイズのアルキルであり得る。アルキル基はまた、1～4個の炭素原子を有する低級アルキルである可能性もある。化合物のアルキル基は、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」、「 $C_1 \sim 4$ アルキル」又は同様の名称として指定され得る。単に例としてあるが、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」又は「 $C_1 \sim 4$ アルキル」は、アルキル鎖において1～4個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、決してこれらに限定されるものではない。置換される場合、置換基は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から個別に且つ独立して選択される1つ以上の基である。

20

30

【0019】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」は、直鎖状又は分岐状炭化水素鎖において1つ以上の二重結合を含有するアルキル基を指す。2つ以上の二重結合が存在する場合、二重結合は、共役であっても、共役でなくてもよい。アルケニル基は、2～20個の炭素原子を有し得る(それが本明細書で現れる場合は常に、「2～20」などの数値の範囲は、所与の範囲における各整数を指す;例えば、「2～20個の炭素原子」は、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子など、最大20個(20個を含む)の炭素原子からなり得るが、本定義はまた、数値範囲が指定されない用語「アルケニル」の存在を包含する)。置換される場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、ス

40

50

ルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から個別に且つ独立して選択される1つ以上の基である。

【0020】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」は、直鎖状又は分岐状炭化水素鎖において1つ以上の三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニル基は、2～20個の炭素原子を有し得る（それが本明細書で現れる場合は常に、「2～20」などの数値の範囲は、所与の範囲における各整数を指す；例えば、「2～20個の炭素原子」は、アルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子など、最大20個（20個を含む）の炭素原子からなり得るが、本定義はまた、数値範囲が指定されない用語「アルキニル」の存在を包含する）。アルキニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。置換される場合、置換基は、アルケニル基置換に関して上に開示した同じ基から選択され得る。

10

【0021】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ」は、基に結合し得、1つ以上の炭素原子を指し、結合した基における関連する水素原子は、窒素、酸素、リン及び硫黄から選択される同じ又は異なるヘテロ原子で独立して置き換えられている。

【0022】

本明細書で使用する場合、単独又は別の用語との組合せにおける「ヘテロアルキル」は、指定された数の炭素原子からなる直鎖状又は分岐状アルキル基を指し、1個以上の炭素原子、例えば1、2、3又は4個の炭素原子、及び関連する水素原子が、窒素、酸素及び硫黄から選択される同じ又は異なるヘテロ原子で独立して置き換えられている。置き換えられている炭素原子は、アルキル基の中間又は末端に存在し得る。ヘテロアルキルの例としては、 $-S-$ アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-NH-$ アルキル、アルキル $-O-$ アルキルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0023】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、完全に非局在化した π 電子系を有する炭素環式（全て炭素）環又は2つ以上の縮合環（2つの隣接炭素原子を共有する環）を指す。アリール基は、6～10個の炭素原子の範囲であり得る（ C_{6-10} アリール）。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の炭素原子を含む（ C_6 アリール）。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていてもよい。置換される場合、水素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、 $O-$ カルボキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、 $C-$ アミド、 $N-$ アミド、 $S-$ スルホンアミド、 $N-$ スルホンアミド、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から独立して選択される1つ以上の基である置換基によって置き換えられる。置換される場合、アリール基上の置換基は、アリール基に縮合された非芳香環、例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、及びヘテロシクリルを形成し得る。

30

40

【0024】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」は、単環式又は多環式芳香環系（完全に非局在化した π 電子系を有する環系）を指し、この環系における原子の少なくとも1つは、ヘテロ原子、すなわち炭素以外の元素、例えば窒素、酸素及び硫黄（これらに限定されない）である。ヘテロアリール基は、5～10個の原子の範囲であり得、1、2、3又は4個の原子などの1個以上の原子は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される。いく

50

つかの実施形態では、ヘテロアリール基は5～7個の原子を含む。「ヘテロアリール」の例としては、フラン、チオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールは、置換されていてもよい。置換される場合、水素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から独立して選択される1つ以上の基である置換基によって置き換えられる。置換される場合、ヘテロアリール基上の置換基は、アリール基に縮合された非芳香環、例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、及びヘテロシクリルを形成し得る。

10

【0025】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して連結されたアリール基である。アラルキルのアルキレン及びアリール基は、置換されていてもよい。例としては、ベンジル、置換ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、及びナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。ある場合には、アルキレン基は、低級アルキレン基である。ある場合には、アリール基は、C₆アリールである。

20

【0026】

「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して連結されたヘテロアリール基である。ヘテロアラルキルのアルキレン及びヘテロアリール基は、置換されていてもよい。例としては、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソキサゾリルアルキル、ピラゾリルアルキル及びイミダゾリルアルキル、並びにそれらの置換及びベンゾ縮合アナログが挙げられるが、これらに限定されない。ある場合には、アルキレン基は、低級アルキレン基であり、ある場合には、アルキレン基は、-CH₂-又は-CH₂CH₂-である。

30

【0027】

「アルキレン」は、末端炭素原子を介して分子断片を連結する結合を形成する係留基である。アルキレンは、1～20個の炭素原子を有し得る。アルキレンはまた、「C₁～6」などの1～10個の炭素原子を有する中程度のサイズのアルキレンであり得る。アルキレンはまた、1～4個の炭素原子を有する低級アルキレンである可能性もある。アルキレンは、「C₁～C₄アルキレン」、「C₁～4アルキレン」又は同様の名称として指定され得る。非限定的な例としては、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)及びブチレン(-(CH₂)₄-)基が挙げられる。メチレンの場合、連結された2つの断片は、同じ炭素原子に連結される。低級アルキレン基は、例えば低級アルキルで置換されていてもよい。

40

【0028】

本明細書で使用する場合、単独又は別の用語との組合せにおける「ヘテロアルキレン」は、指定された数の炭素原子からなるアルキレン基を指し、1個以上の炭素原子、例えば1、2、3又は4個の炭素原子が、酸素、硫黄及び窒素から選択される同じ又は異なるヘテロ原子で独立して置き換えられる。ヘテロアルキレンの例としては、-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-CH₂

50

—、—O—CH₂—CH₂—O—CH₂—CH₂—O—、—O—CH₂—CH₂—O—C
H₂—CH₂—などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

本明細書で使用する場合、「アルキリデン」は、=CR'R'などの二価の基を指し、これは、二重結合を形成する、別の基の1つの炭素に結合される。アルキリデン基としては、メチリデン(=CH₂)及びエチリデン(=CHCH₃)が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、「アリールアルキリデン」は、R'又はR'がアリール基であるアルキリデン基を指す。アルキリデン基は、置換されていてもよい。

【0030】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、Rがアルキルである基—OR、例えばメ
トキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、シクロプ
ロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ア
モキシ、*tert*-アモキシなどを指す。アルコキシは、置換されていてもよい。

10

【0031】

本明細書で使用する場合、「アルキルチオ」は、Rが上に定義されるとおりのアルキル
である式—SR、例えばメチルメルカプト、エチルメルカプト、*n*-プロピルメルカプト
、1-メチルエチルメルカプト(イソプロピルメルカプト)、*n*-ブチルメルカプト、イ
ソブチルメルカプト、*sec*-ブチルメルカプト、*tert*-ブチルメルカプトなどを
指す。アルキルチオは、置換されていてもよい。

【0032】

本明細書で使用する場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」は、Rが上に定義
されるとおりのアリールであるRO—及びRS—、例えばフェノキシ、ナフタレニルオキ
シ、アズレニルオキシ、アントラセニルオキシ、ナフタレニルチオ、フェニルチオなどを
指す。アリールオキシ及びアリールチオはいずれも、置換されていてもよい。

20

【0033】

本明細書で使用する場合、「アルケニルオキシ」は、Rが上に定義されるとおりのアル
ケニルである式—OR、例えばビニルオキシ、プロペニルオキシ、*n*-ブテニルオキシ、
イソブテニルオキシ、*sec*-ペンテニルオキシ、*tert*-ペンテニルオキシなどを
指す。アルケニルオキシは、置換されていてもよい。

【0034】

本明細書で使用する場合、「アシル」は、置換基としてカルボニル基を介して連結され
た水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールを指す。例としては、ホルミ
ル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。アシルは、置換
されていてもよい。

30

【0035】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した(二重結合がない)
単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環で構成される場合、環は、縮合、架
橋又はスピロ結合の様式で結合され得る。シクロアルキル基は、C₃~C₁₀の範囲であ
り得、他の実施形態では、C₃~C₆の範囲であり得る。シクロアルキル基は、置換され
ていなくても、置換されていてもよい。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロ
ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられるが、決してこれ
らに限定されない。置換される場合、置換基は、アルキル、又は別段の指示がない限り、
アルキル基の置換に関して上に示したのから選択され得る。置換される場合、シクロア
ルキル基上の置換基は、シクロアルキル基に縮合した芳香環、例えばアリール及びヘテロ
アリールを形成し得る。

40

【0036】

本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」は、環中に1つ以上の二重結合を含む
シクロアルキル基を指すが、2つ以上ある場合、それらは、環中に完全に非局在化し
たパイ電子系を形成できない(そうでない場合は、基は、本明細書で定義される「アリール」
であろう)。2つ以上の環で構成される場合、環は、縮合、架橋又はスピロ結合の様

50

式で連結され得る。シクロアルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。置換される場合、置換基は、アルキル、又は別段の指示がない限り、アルキル基置換に関して上に開示された基から選択され得る。置換される場合、シクロアルケニル基上の置換基は、シクロアルケニル基に縮合した芳香環、例えばアリール及びヘテロアリールを形成し得る。

【0037】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキニル」は、環中に1つ以上の三重結合を含有するシクロアルキル基を指す。2つ以上の環で構成される場合、環は、縮合、架橋又はスピロ結合の様式で結合され得る。シクロアルキニル基は、 $C_3 \sim C_{10}$ の範囲であり得る。シクロアルキニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。置換される場合、置換基は、アルキル、又は別段の指示がない限り、アルキル基置換に関して上に開示された基から選択され得る。置換される場合、シクロアルキニル基上の置換基は、シクロアルキニル基に縮合した芳香環、例えばアリール及びヘテロアリールを形成し得る。

10

【0038】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル」は、炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子からなる3～18員環を指す。ヘテロ脂環又はヘテロアリシクリル基は、 $C_2 \sim C_{10}$ の範囲であり得、他の実施形態では、 $C_2 \sim C_9$ の範囲であり得、他の実施形態では、 $C_2 \sim C_8$ の範囲であり得る。「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル」は、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であり得、これらは、縮合、架橋又はスピロ結合様式で結合され得；「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル」中の窒素、炭素及び硫黄原子は酸化されていてもよく；窒素は四級化されていてもよく；環はまた、1つ以上の二重結合を、それらが全ての環にわたって完全に非局在化されたパイ電子系を形成しない限り、含有してもよい。ヘテロアリシクリル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。置換される場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体からなる群から独立して選択される1つ以上の基であり得る。そのような「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル」の例としては、アゼピニル、アゼチジニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリノリル、モルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル及び4-ピペリジニル)、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル及び3-ピロリジニル)、ピペラジニル、ピラニル、4-ピペリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリジニル、2-オキシピロリジニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、及びチアモルホリニルスルホンが挙げられるが、これらに限定されない。置換される場合、シクロアルキル基上の置換は、シクロアルキル基に縮合した芳香環、例えばアリール及びヘテロアリールを形成し得る。

20

30

40

【0039】

「(シクロアルキル)アルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して連結されたシクロアルキル基である。(シクロアルキル)アルキルのアルキレン及びシクロアルキルは、置換されていてもよい。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

50

ある場合には、アルキレン基は、低級アルキレン基（ $C_1 \sim 4$ アルキレン）である。

【0040】

「（シクロアルケニル）アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルケニル基である。（シクロアルケニル）アルキルのアルキレン及びシクロアルケニルは、置換されていてもよい。ある場合には、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

【0041】

「（シクロアルキニル）アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルキニル基である。（シクロアルキニル）アルキルのアルキレン及びシクロアルキニルは、置換されていてもよい。ある場合には、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

10

【0042】

本明細書で使用する場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、F（フルオロ）、Cl（クロロ）、Br（ブロモ）又はI（ヨード）を指す。

【0043】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、水素原子の1つ以上がハロゲンにより置き換えられているアルキル基を指す。ハロアルキルの例は、1個以上の水素原子がハロゲン、例えばフルオロで置き換えられている $C_1 \sim 3$ アルキルである。このような基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び1-クロロ-2-フルオロメチル、2-フルオロイソブチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されていてもよい。

20

【0044】

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」は、Rがハロアルキル基である $RO-$ 基を指す。このような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-クロロ-2-フルオロメトキシ及び2-フルオロイソブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されていてもよい。

【0045】

「O-カルボキシ」基は、Rが、本明細書に定義されるとおり、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル又は（ヘテロアリシクリル）アルキルであり得る「 $RC(=O)O-$ 」基を指す。O-カルボキシは、置換されていてもよい。

30

【0046】

「C-カルボキシ」基は、Rが、O-カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「 $-C(=O)OR$ 」基を指す。C-カルボキシは、置換されていてもよい。

【0047】

「トリハロメタンスルホニル」基は、Xがハロゲンである「 X_3CSO_2- 」基を指す。

【0048】

破線—は、結合を形成する原子間の任意選択の不飽和を表す。この結合は、不飽和（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、 $C=O$ ）又は飽和（例えば、 $C-C$ 、 $C-N$ 、 $C-O$ ）であり得る。破線の結合は、芳香環系の部分を形成し得る環系において存在する。

40

【0049】

「ニトロ」基は、「 $-NO_2$ 」基を指す。

【0050】

「シアノ」基は、「 $-CN$ 」基を指す。

【0051】

「シアナト」基は、「 $-OCN$ 」基を指す。

【0052】

50

「イソシアナト」基は、「 —NCO 」基を指す。

【0053】

「チオシアナト」基は、「 —SCN 」基を指す。

【0054】

「カルボニル」基は、「 —C(=O)— 」基を指す。

【0055】

「チオカルボニル」基は、「 —C(=S)— 」基を指す。

【0056】

「オキソ」基は、「 =O 」基を指す。

【0057】

「イソチオシアナト」基は、「 —NCS 」基を指す。

【0058】

「スルフィニル」基は、 R が、 O —カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「 —S(=O)—R 」基を指す。スルフィニルは、置換されていてもよい。

【0059】

「スルホニル」基は、 R が、 O —カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「 SO_2R 」基を指す。スルホニルは、置換されていてもよい。

【0060】

「 S —スルホンアミド」基は、 R_A 及び R_B は互いに独立して、 O —カルボキシで定義された R 基に関して定義されたものと同じであるか、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換ヘテロアリシクリル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成するように組み合わせられ得る「 $\text{—SO}_2\text{NR}_A\text{R}_B$ 」基を指す。 S —スルホンアミドは、置換されていてもよい。

【0061】

「 N —スルホンアミド」基は、 R 及び R_A の互いに独立して、 O —カルボキシで定義された R 基に関して定義されたものと同じであり得る「 $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)—}$ 」を指す。 N —スルホンアミドは、置換されていてもよい。

【0062】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、ハロゲンとしての X を有する「 $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{N(R)—}$ 」基を指し、 R は、 O —カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る。トリハロメタンスルホンアミドは、置換されていてもよい。

【0063】

「アミド」基は、「 C —アミド」基、すなわち「 $\text{—C(=O)NR}_A\text{R}_B$ 」基（式中、 R_A 及び R_B は互いに独立して、 O —カルボキシで定義された R 基に関して定義されたものと同じであるか、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換ヘテロアリシクリル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成するように組み合わせられ得る）を指す。「 C —アミド」基は置換されていてもよい；或いは「アミド」基は、「 N —アミド」基、すなわち「 RC(=O)NR_A —」基（式中、 R 及び R_A は互いに独立して、 O —カルボキシで定義されたとおりの R 基に関して定義されたものと同じであり得る）を指す。 N —アミドは、置換されていてもよい。

【0064】

「エステル」は、 R が、 O —カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「 —C(=O)OR 」基を指す。エステルは、置換されていてもよい。

【0065】

低級アルコキシアルキルは、低級アルキレン基を介して連結されたアルコキシ基を指す。低級アルコキシアルキルは、置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0066】

「アミノ」は、「 RNH_2 」（第一級アミン）、「 R_2NH 」（第二級アミン）、及び「 R_3N 」（第三級アミン）（ここで、各Rは独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、又は（ヘテロアリシクリル）アルキルから選択され得る）を指す。アミノ基は、置換されていてもよい。

【0067】

アミノアルキルは、アルキレン基を介して連結されたアミノ基を指す。アミノアルキルは、置換されていてもよい。

【0068】

「環」及び「環系」という用語は、本開示全体を通して互換的に使用される。

【0069】

本明細書の化合物における非置換又は一置換アミン基は、当業者によく知られる技術を使用して、アミドに変換することができ、ヒドロキシル基は、エステルに変換することができ、またカルボキシル基は、アミド又はエステルに変換することができる（例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999を参照）。

【0070】

本明細書で使用する場合、保護基、アミノ酸及び他の化合物に関する略称は、別段の指示がない限り、それらの一般的な使用、認められた略称、又はIUPAC-IUB生化学命名委員会（IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature）に従う（Biochem. 11:942-944 (1972)を参照）。

【0071】

本明細書で使用する場合、以下の用語は、化学文献において認められている意味を有する。

【0072】

【表1】

AcOH	酢酸
BrettPhos	ジシクロヘキシル-[3,6-ジメトキシ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン
CHAPS	3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート水和物
CS_2CO_3	炭酸セシウム、99%
DCM	塩化メチレン、ジクロロメタン
DIC	(3-ジメチルアミノ-プロピル)-エチル-カルボジイミド
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン

【0073】

10

20

30

40

50

【表 2】

DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf	ジフェニルホスフィノフェロセン
EDC	(3-ジメチルアミノ-プロピル)-エチル-カルボジイミド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fe	鉄
H ₂	水素
H ₂ SO ₄	硫酸
HCl	塩酸
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)
HOAt	[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール
HOBt	1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LiI	ヨウ化リチウム
LiOH	水酸化リチウム
mAb	モノクローナル抗体
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム、無水
NaBH(OAc) ₃	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム

10

20

30

40

【 0 0 7 4 】

50

【表 3】

NaOH	水酸化ナトリウム
NaOtBu	ナトリウム-tert-ブチレート
NH ₃ -aq	水酸化アンモニウム
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン
NT	テストしていない
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
Pd(dppf)Cl ₂	1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd/C	パラジウム-活性炭素
PtO ₂	酸化白金(IV)
Rt	室温
RuPhos	ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン
t-BuOH	Tert-ブタノール
t-But-phos-pd(o)	パラジウム(0) 及びトリ-tert-ブチルホスフィン。
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
TPP	トリフェニルホスフィン
TrixiePhos	ジ-tert-ブチル-[1-(1-ナフチル)-2-ナフチル]ホスファン
Zn(CN) ₂	シアン化亜鉛

10

20

30

【0075】

本明細書で開示される1つ以上のキラル中心を有する任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されていない場合、各中心は、独立して、R配置若しくはS配置、又はそれらの混合物であり得ることが理解される。本明細書で使用される「R」及び「S」という用語は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30で定義された配置である。本開示は様々な立体異性体及びその混合物を企図しており、これらは本開示の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体としては、エナンチオマー及びジアステレオマー、並びにエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物が挙げられる。本開示の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心若しくはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に、又はラセミ混合物を調製し、つづいて当業者によく知られた分割方法によって調製することができる。こ

40

50

これらの分割方法としては、(1) Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, 「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」, 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載されるように、エナンチオマーの混合物をキラル補助剤に結合させ、再結晶又はクロマトグラフィーにより得られたジアステレオマーの混合物を分離し、任意選択で補助剤からの光学的に純粋な生成物を遊離させる方法、或いは(2) キラルクロマトグラフィーカラムで、光学的エナンチオマーの混合物を直接分離する方法、或いは(3) 部分再結晶化法が例示される。さらに、本明細書で提供される化合物は、スケールミック混合物であってもよい。加えて、E又はZとして定義され得る幾何異性体を生成する1つ以上の二重結合を有する任意の化合物において、各二重結合は独立して、E若しくはZ又はこれらの混合物であり得ることが理解される。同様に、全ての互変異性形態もまた含まれることが意図されている。

10

【0076】

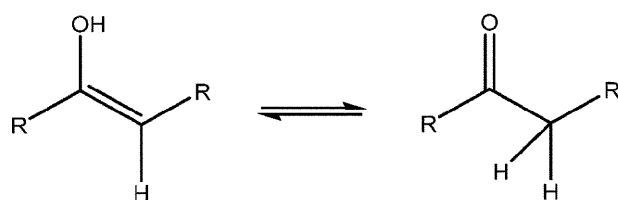
本明細書に開示される化合物は、シス又はトランス異性体として存在することができ、環上の置換基は、それらが互いに環の同じ側(シス)にあるか、又は互いに環の反対側(トランス)にあるように結合することができる。例えば、シクロブタンは、シス又はトランス配置で存在することができ、単一の異性体又はシス及びトランス異性体の混合物として存在することができる。本明細書に開示される化合物の個々のシス又はトランス異性体は、選択的有機変換を用いて市販の出発物質から合成的に調製するか、又はシス及びトランス異性体の混合物を精製することによって単一異性体形態で調製し得る。このような方法は当業者によく知られており、再結晶又はクロマトグラフィーによる異性体の分離を挙げることができる。

20

【0077】

「互変異性体」は、水素原子及び電子の置換が変化する特定の化合物構造の交換可能な形態である化合物を指し、典型的な例は、「エノール」-「ケト」型である。

【化3】



30

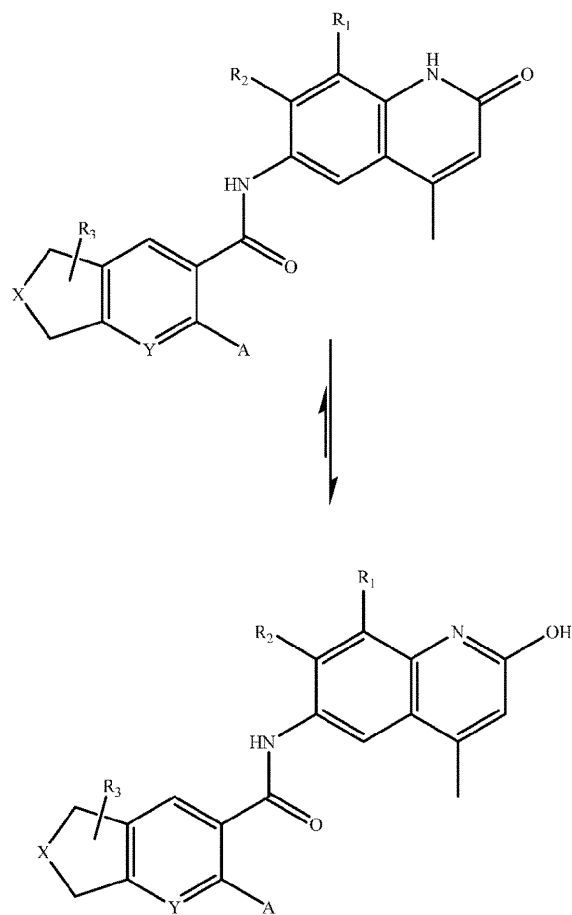
【0078】

「エノール」-「ケト」互変異性は、式I及びその互変異性型によって例示することができる。

40

50

【化 4】



10

20

【0079】

互変異性体のさらなる非限定的な例としては、イミン-エナミン互変異性体 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{NH}$ 及び $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}_2$)、又はピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールなどの環 $-\text{NH}-$ 部分及び環 $=\text{N}-$ 部分の両方に結合した環原子を含有するヘテロアリアル基の互変異性型が挙げられる。

30

【0080】

本明細書に記載される化合物において同位体が存在し得ることが理解される。化合物構造において表されるとおりの各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含み得る。例えば、本明細書に記載される化合物において、水素原子は、水素-1 (プロチウム) 及び水素-2 (ジウテリウム) を含むがこれらに限定されない、水素の任意の同位体であり得る。したがって、本明細書において、化合物への言及は、文脈から明らかに指示されない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

【0081】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、化合物の生物活性及び特性を損なわない化合物の塩を指す。薬学的な塩は、本明細書に開示される化合物と酸又は塩基との反応によって得ることができる。塩基で形成される塩としては、アンモニウム塩 (NH_4^+)；ナトリウム又はカリウムなど（これらに限定されない）のアルカリ金属塩；カルシウム又はマグネシウムなど（これらに限定されない）のアルカリ土類塩；ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、ピペラジン、メチルピペラジン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミンなど（これらに限定されない）の有機塩基の塩；並びにアルギニン及びリシンなど（これらに限定されない）のアミノ酸のアミノ基による塩が挙げられるが、これらに限定されない。有用な酸に基づく塩としては、酢酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、カプリン酸塩、カプロン酸塩、カプ

40

50

リル酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、ヘキサン酸塩、ラウリン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、オクタン酸塩、プロパン酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、及びトシル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0082】

薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は、化合物と、1以上の溶媒若しくは水分子、又は1～約100、又は1～約10、又は1～約2、3若しくは4の溶媒若しくは水分子との複合体である。

【0083】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」は、薬学的に活性ではない場合があるが、インビボ投与時に活性薬物に変換される化合物を指す。プロドラッグは、薬物の代謝安定性若しくは輸送特性を変えるか、副作用若しくは毒性を隠すか、薬物の香味を改善するか、又は薬物の他の特性若しくは性質を変えるように設計され得る。プロドラッグは、親薬物より容易に投与され得るため、有用である場合が多い。例えば、それらは、経口投与によって生体利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、医薬組成物中の活性な親薬物より良好な溶解性を有し得る。プロドラッグの非限定的な例は、本明細書で開示される化合物であり、これは、水溶性が移動性に有害な細胞膜を介する吸収を促進するため、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、水溶性が有利である細胞内部に入ると代謝によりカルボン酸（活性の実体）に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合させた短いペプチド（ポリアミノ酸）であってもよく、ペプチドは、インビボで代謝されて、活性な親化合物を放出する。薬力学的プロセス及びインビボでの薬物代謝の知識により、当業者は、薬学的に活性な化合物が判明すると、化合物のプロドラッグを設計することができる（例えば、Nogrady（1985）*Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392を参照）。

【0084】

本明細書で使用する場合、プロモドメイン又はプロモドメイン含有タンパク質の機能を「調節する」ことは、それが見出される特定の環境において測定される基底レベルを超えてその細胞機能を増大させるか、又はそれが見出される環境において測定される基底レベル未満にその細胞機能を低減し、且つ／若しくはその細胞機能がまったく働かないようにすることを意味する。

【0085】

「アゴニスト」は、受容体の基底の活性（すなわち、受容体により媒介されるシグナル伝達）を増大させる化合物として定義される。

【0086】

本明細書で使用する場合、「部分的アゴニスト」は、受容体に親和性を有する化合物を指すが、アゴニストとは異なり、受容体に結合し、たとえ多数の受容体はその化合物で占有されたとしても、その受容体に通常関連する薬理学的反応のほんの一部を誘発するだけである。

【0087】

「インバースアゴニスト」は、化合物が、技術的にはアンタゴニストではないが、どちらかといえば負の内在的な活性を有するアゴニストであるように、受容体の基底の活性を低減又は抑制する化合物として定義される。

【0088】

本明細書で使用する場合、「アンタゴニスト」は、受容体に結合しても、あたかも受容体が占有されていないかのように、いかなる反応も引き起こさない複合体を形成する化合物を指す。アンタゴニストは、受容体上のアゴニストの作用を減弱化する。アンタゴニス

10

20

30

40

50

トは、可逆的又は不可逆的に結合する可能性があり、受容体の活性を、恒久的に、又は少なくともアンタゴニストが代謝されるか若しくは解離するか、又は物理的若しくは生物学的プロセスによって除去されるまで効果的に排除する。

【0089】

本明細書で使用する場合、「対象」は、治療、観察又は実験の客体である動物を指す。

「動物」には、鳥類、魚類、甲殻類、爬虫類、及び特に哺乳類などの冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物が含まれる。「哺乳類」としては、マウス；ラット；ウサギ；モルモット；イヌ；ネコ；ヒツジ；ヤギ；雌ウシ；ウマ；サル、チンパンジー及び類人猿などの霊長類、並びに特にヒトが挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

本明細書で使用する場合、「患者」は、特定の疾患若しくは障害の影響を治療させるか若しくは少なくとも改善させる、又は疾患若しくは障害の最初の発生を防ぐために、M.D.又はD.V.Mなどの医療従事者によって治療されている対象を指す。

【0091】

「受容体」は、それがリガンドによって阻害されるか又は刺激されたときに細胞の生理機能に影響し得る、細胞の内部又は表面に存在する任意の分子を含むものとする。一般に、受容体は、リガンド結合特性を有する細胞外ドメイン、細胞膜に受容体を固定する膜貫通ドメイン、及びリガンド結合に応答して細胞シグナルを生成する（「シグナル伝達」）細胞質ドメインを含む。受容体はまた、結合に応答してシグナルを生成する任意の細胞内分子を含む。受容体はまた、受容体の特徴的な構造を有するが、同定可能なリガンドを有さない任意の分子を含む。さらに、受容体は、切断され、改変され、変異した受容体、又は受容体の配列の一部又は全部を含む任意の分子を含む。「リガンド」は、プロモドメイン又はプロモドメイン含有タンパク質に結合するか又はそれらと相互作用する物質を含むものとする。

【0092】

「選択的」又は「選択性」は、他のタンパク質又は他のドメインよりも特定のタンパク質又はタンパク質の特定のドメインに優先的に結合するか又はそれを阻害する化合物の能力として定義される。プロモドメイン結合化合物又は阻害剤の「選択的」又は「選択性」は、非BETファミリープロモドメイン含有タンパク質よりもBETファミリーのプロモドメインに優先的に結合することができる化合物を指し得る。それはまた、C末端プロモドメインよりもBETファミリータンパク質のN末端プロモドメインに優先的に結合することができる化合物、又はN末端ドメインよりもC末端プロモドメインに優先的に結合することができる化合物を指し得る。

【0093】

本明細書で使用する場合、薬理学的に活性な化合物の「同時投与」は、インビトロであるかインビボであるかにかかわらず、2種以上の別々の化学的実体の送達を指す。同時投与は、別々の薬剤の同時の送達；薬剤の混合物の同時の送達；及び1つの薬剤の送達の後第2の薬剤又は追加の薬剤の送達を意味する。同時投与される薬剤は通常、互いに組み合わせて働くものとする。

【0094】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、研究者、獣医、医学博士又はその他の臨床医によって求められる、組織、系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的応答（治療されている疾患の症状の軽減又は緩和を含む）を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【0095】

化合物

本明細書に開示される実施形態は、式（I）の化合物

10

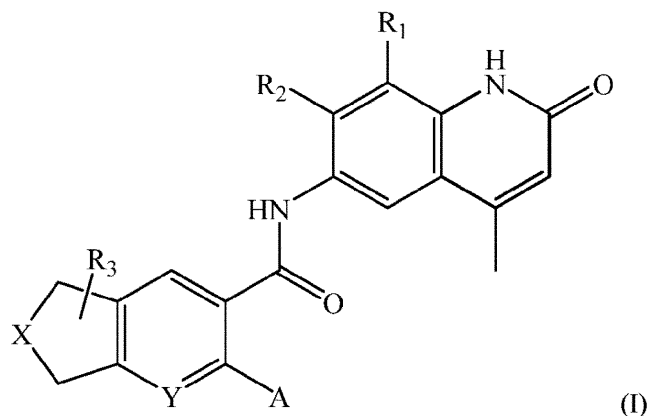
20

30

40

50

【化 5】



10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体に関し、ここで、
 Xは、 $-C(R_4R_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、及び $N(R_6)-$ からなる群から選択され
 ；Yは、 $-N-$ 又は $C(R_7)-$ であり（ここで、 R_7 は、水素、及び $C_1\sim 4$ アルキル
 からなる群から選択される）；Aは、非置換又は置換5又は6員脂環式環系；非置換又は
 置換5～10員ヘテロ脂環式環系；及び NR_8R_9 からなる群から選択され； R_1 は、水
 素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_1\sim 4$
 アルコキシ、及び非置換又は置換 $-O-R_{10}$ からなる群から選択され（ここで、 R_{10}
 は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロアリシクリル、及び $C_1\sim 4$ ヒドロキシアル
 キルからなる群から選択される）； R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は
 置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群から選択され
 ；但し、 R_1 及び R_2 は、水素から同時に選択することはできない；或いは、 R_1 、 R_2
 及びそれらが結合している炭素原子が一緒になって環を形成し； R_3 は、存在しないか、
 又は1つ若しくは2つ存在し得、存在する場合、 $C_1\sim 4$ アルキルであり； R_4 及び R_5
 は独立して、水素、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルケニ
 ル、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルキニル、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、
 及び CN からなる群から選択され； R_6 は、水素、非置換又は置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非
 置換又は置換 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及び非置換又は置換 $C_2\sim 6$ ヘテロアリシクリル
 からなる群から選択され； R_8 、及び R_9 は独立して、水素、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ ア
 ルキル、及び非置換又は置換 $C_3\sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択され；但し、 R_8
 及び R_9 の少なくとも1つは、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換
 $C_3\sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又は薬学的に許容される塩、多形体、立
 体異性体、及び互変異性体は、Xが $-C(R_4R_5)-$ 、 $-O-$ 、及び $N(R_6)-$ から
 なる群から選択されることに関する。他の実施形態では、Xは、 $-C(R_4R_5)-$ であ
 り、ここで、 R_4 及び R_5 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ
 からなる群から独立して選択され、例えば水素又はメチルである。いくつかの実施形態で
 は、 R_4 及び R_5 はいずれも水素であり、他の実施形態では、 R_4 は水素であり、 R_5 は
 メチルであり、別の実施形態では、 R_4 及び R_5 はいずれもメチルである。他の実施形態
 では、Xは、 $-O-$ である。他の実施形態では、Xは、 $-N(R_6)-$ であり、ここで、
 R_6 は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、及び4又は5員ヘテロアリシ
 クリル、例えば水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロ
 フラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである。

【0097】

式（I）のいくつかの実施形態では、Yは、 $-N-$ 又は $C(R_7)-$ であり、ここで、
 R_7 は、水素又は $C_1\sim 4$ アルキル、例えば水素である。

【0098】

式 (I) のいくつかの実施形態では、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-CH_2-$ である。

【0099】

式 (I) のいくつかの実施形態では、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-O-$ である。

【0100】

式 (I) のいくつかの実施形態では、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-N(R_6)-$ であり、ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである。

【0101】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、5 又は 6 員脂環式環系；5～10 員ヘテロ脂環式環系；及び NR_8R_9 からなる群から選択され、ここで、各環系は非置換であるか又は置換されている。いくつかの実施形態では、環系、例えば 5～10 員ヘテロ脂環式環系は非置換であり、ここで、 R_8 及び R_9 は独立して、水素、非置換若しくは置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換若しくは置換 $C_3\sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択され、但し、 R_8 及び R_9 の少なくとも 1 つは、置換 $C_1\sim 4$ アルキル、又は非置換若しくは置換 $C_3\sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択される。

10

【0102】

式 (I) のいくつかの実施形態では、環系、例えば 5～10 員ヘテロ脂環式環系は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群から選択される置換基によって置換されている。

【0103】

20

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 5 員ヘテロ脂環式環系、少なくとも 1 つの窒素原子又は酸素原子を含む 6 員ヘテロ脂環式環系、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 7 員ヘテロ脂環式環系、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 8 員ヘテロ脂環式環系（これらは全て非置換であっても置換されていてもよく、置換基が存在する場合は常に 1 つ、2 つ又は 3 つ存在し、メチル、エチル、プロピル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され得る）からなる群から選択される非置換又は置換 5～10 員ヘテロ脂環式環系である。

【0104】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体である。

30

【0105】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、Y は、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり、X は、 $-C(R_4R_5)-$ である（ここで、 R_4 及び R_5 は独立して、水素又は $C_1\sim 4$ アルキル、例えば水素又はメチルである）か、又は X は、 $-N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである）か、又は X は、 $-O-$ である。

【0106】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-CH_2-$ であるか、又は X は、 $-N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである）か、又は X は、 $-O-$ である。

40

【0107】

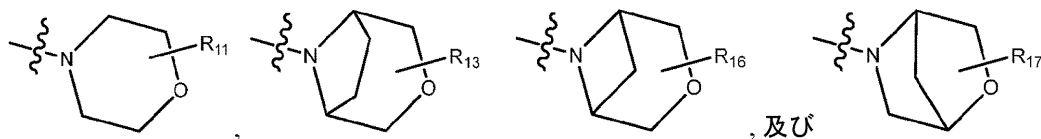
式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-CH_2-$ であるか、又は X は、 $-N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである）。

【0108】

50

式 (I) のいくつかの実施形態では、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-C(R_4 R_5)-$ である (ここで、 R_4 及び R_5 は独立して、水素又は $C_{1\sim 4}$ アルキル、例えば水素又はメチルである) か、又は X は、 $-N(R_6)-$ である (ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフランイルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである) か、又は X は、 $-O-$ であり、A は、

【化 6】



10

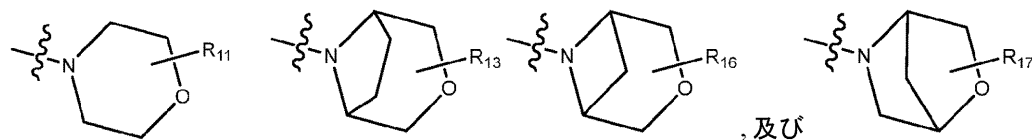
からなる群から選択される非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体である (ここで、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される)。他の実施形態では、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しない。他の実施形態では、A は、非置換モルホリンである

【0109】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-O-$ であり、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体は、

20

【化 7】



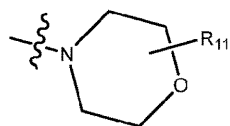
からなる群から選択される (ここで、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される)。他の実施形態では、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しない。他の実施形態では、A は、非置換モルホリンである。

30

【0110】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-O-$ であり、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体は、

【化 8】



40

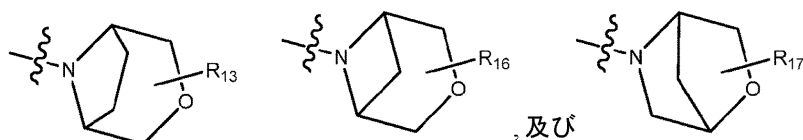
からなる群から選択される (ここで、 R_{11} は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される)。他の実施形態では、 R_{11} は、存在しない。

【0111】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、Y は、 $-N-$ であり、X は、 $-O-$ であり、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体は、

50

【化 9】



からなる群から選択される（ここで、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しないか、又は1つ若しくは2つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される）。他の実施形態では、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しない。

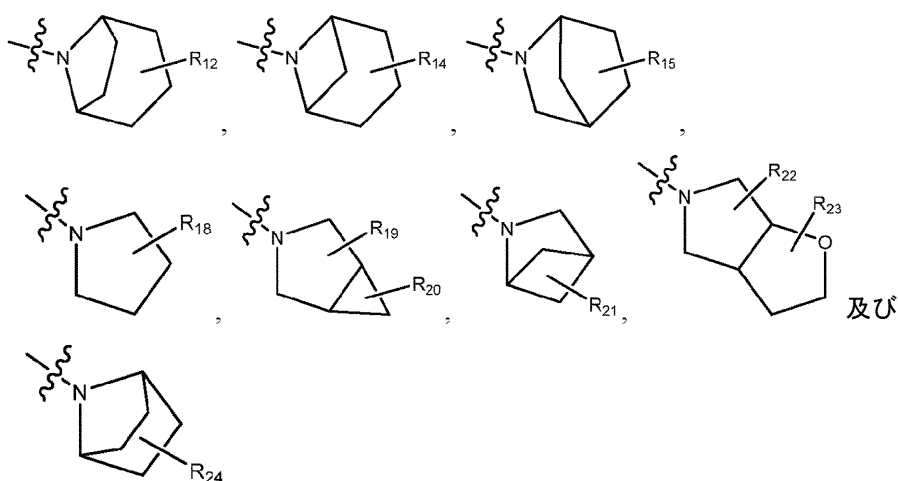
10

【0112】

式(I)のいくつかの実施形態では、Yは、 $-N-$ であり、Xは、 $-C(R_4R_5)-$ である（ここで、 R_4 及び R_5 は独立して、水素、ヒドロキシル、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群から選択され、例えばいずれも水素である）か、又はXは、 $-N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフランからなる群から選択され、例えば水素、メチル、又はエチルである）か、又はXは、 $-O-$ であり、Aは、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体以外の非置換又は置換5～10員ヘテロ脂環式環系であり、このような基の非限定的な例は、

20

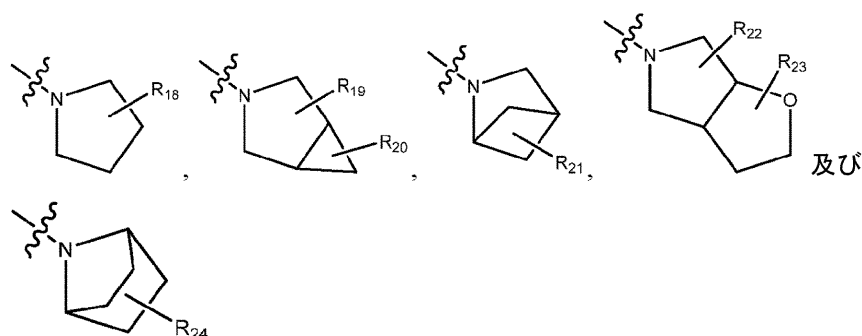
【化 10】



30

である（ここで、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は独立して、存在しないか、又は1つ、2つ若しくは3つ存在し、存在する場合、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群から選択される）。他の実施形態では、Aは、

【化 11】



40

からなる群から選択される（ここで、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及

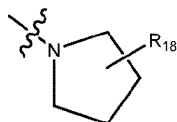
50

び R_{24} は独立して、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル及びプロピルからなる群から独立して選択される)。他の実施形態では、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、1 つ存在し、ヒドロキシ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される。他の実施形態では、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は 2 つ存在し、フルオロ及びメチルからなる群から選択される。

【0113】

式 (I) の他の実施形態では、A は、

【化 12】

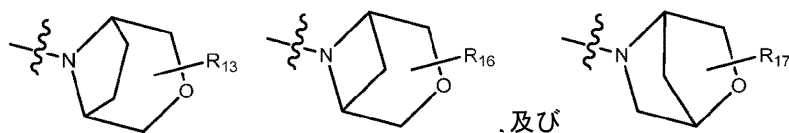


からなる群から選択される（ここで、 R_{18} は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、フルオロ及びメチルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R_{18} は、1 つ存在する。

【0114】

いくつかの実施形態では、A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体（架橋モルホリン誘導体を含む）以外の非置換又は置換 5 ～ 10 員ヘテロ脂環式環系であり、これは、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体以外（すなわち、それらではない場合）のヘテロ脂環式環を意味する。非置換又は置換モルホリン誘導体は、モルホリン足場を含むと理解され、例は、

【化 13】

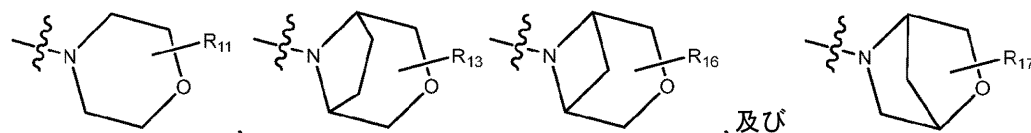


である。

【0115】

いくつかの実施形態では、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体以外の非置換若しくは置換の 5 ～ 10 員ヘテロ脂環式環系は、以下のものの以外のヘテロ脂環式環を意味する。

【化 14】



【0116】

式 (I) のいくつかの実施形態では、Y は $-N-$ であり、X は、 $-CH_2-$ であるか、又は X は、 $-N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフランからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである）か、又は X は、 $-O-$ であり、A は、5 又は 6 員脂環式環系である。

【0117】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 R_3 は、存在しない（これは、X に隣接する炭素原子が非置換であることを示す）場合があるか、又は R_3 は、1 又は 2 つ存在し、同じ又は異なる炭素原子に連結され、 R_3 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態で

は、 R_3 は、メチルである。

【0118】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 R_3 は、メチルであり、 A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、 Y は、 $-N-$ 又は $-C(R_7)-$ であり（ここで、 R_7 は、水素である）、 X は、 $-CH_2-$ であるか、又は X は、 $N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである）か、又は X は、 $-O-$ である。

【0119】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 R_3 は、存在せず、 A は、非置換若しくは置換モルホリン又は非置換若しくは置換モルホリン誘導体であり、 Y は、 $-N-$ 又は $-C(R_7)-$ であり（ここで、 R_7 は、水素である）、 X は、 $-CH_2-$ であるか、又は X は、 $N(R_6)-$ である（ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、例えば水素、メチル又はエチルである）か、又は X は、 $-O-$ である。

10

【0120】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 A は、 $-NR_8R_9$ から選択される（ここで、 R_8 及び R_9 は独立して、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、及びシクロプロピルメチルからなる群から選択される）。いくつかの実施形態では、 R_8 及び R_9 は独立して、メチル又はシクロプロピルメチルである。

20

【0121】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 A は、 $-NR_8R_9$ から選択され（ここで、 R_8 及び R_9 は独立して、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、及びシクロプロピルメチルからなる群から選択され、但し、 R_8 及び R_9 の少なくとも1つは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、及びシクロプロピルメチルからなる群から選択される）、 X は、 $-O-$ であり、 Y は、 $-N-$ である。

【0122】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又は薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体、及び互変異性体は、 R_1 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及び非置換又は置換 $-O-R_{10}$ （ここで、 R_{10} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロアリシクリル、及び $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキルから選択される）からなる群から選択されることに関する。

30

【0123】

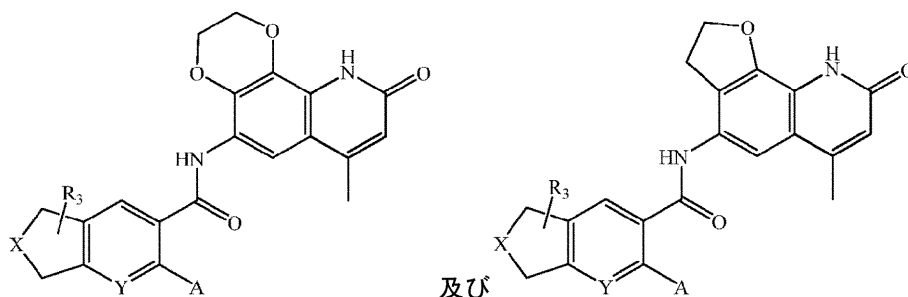
式 (I) のいくつかの実施形態では、 R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から選択され、但し、 R_1 及び R_2 は、同時に水素から選択され得ない。

【0124】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又は薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体、及び互変異性体は、 R_1 、 R_2 及びそれらが結合している炭素原子が一緒になって環を形成している。環の特定の例は、ヘテロ脂環式環、例えば1つ以上のヘテロ原子（例えば、1つ以上の三粗原子）を含む5及び6員環である。いくつかの例は、

40

【化 1 5】



10

である。

【0125】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_1 は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、エトキシプロポキシ、ブトキシ、 $-O-Az$ チジニル、 $-O-CH_2CH_2OH$ 、 $-O-CH_2CH_2NHCH_3$ からなる群から選択される。

【0126】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_1 は、メチル、メトキシ、及びエトキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R_1 は、メトキシである。

20

【0127】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_2 は、水素、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R_2 は、水素である。

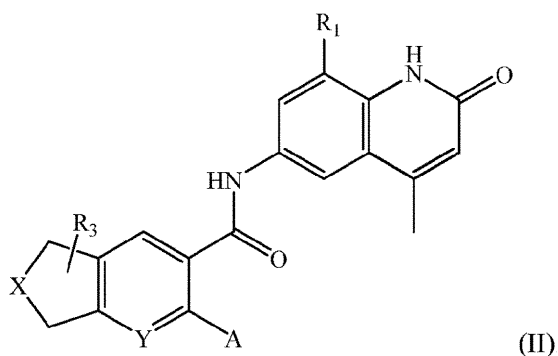
【0128】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_1 は、メトキシであり、 R_2 は、水素である。

【0129】

いくつかの実施形態において、以下の式（II）で表される化合物、又は薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体：

【化 1 6】



30

40

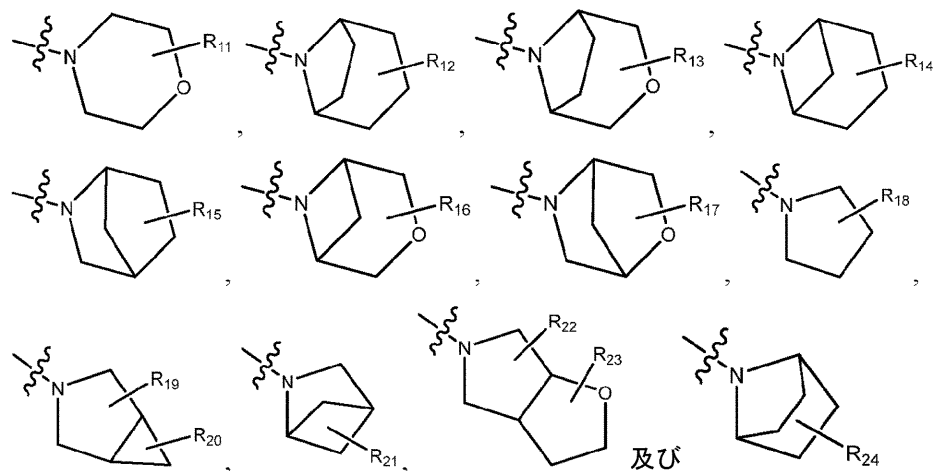
（式中、 R_1 は、 C_{1-4} アルコキシであり、 X 、 Y 、 A 及び R_3 は、上記に記載されている）。

【0130】

式（II）のいくつかの実施形態では、 A は、以下からなる群から選択される：

50

【化 1 7】



10

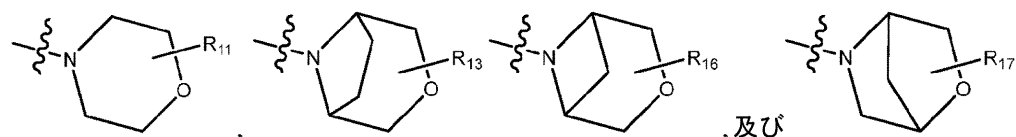
(式中、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は独立して、存在しないか、又は 1 つ、2 つ若しくは 3 つ存在し、存在する場合、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から選択される)。

20

【0131】

式 (I I) のいくつかの実施形態では、A は、以下からなる群から選択される：

【化 1 8】



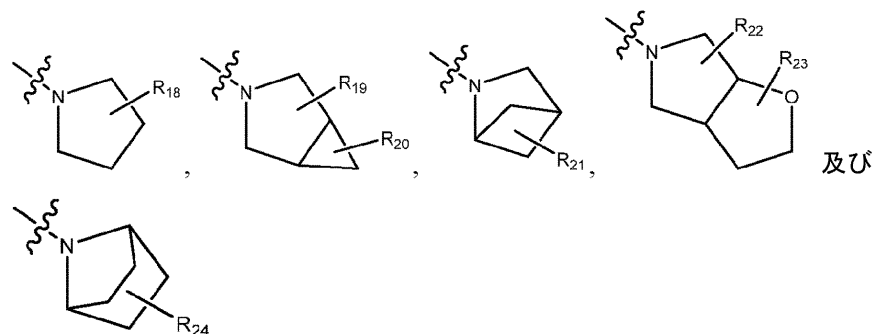
(式中、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から独立して選択される)。式 (I I) のいくつかの実施形態では、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、存在しない。

30

【0132】

式 (I I) のいくつかの実施形態では、A は、以下からなる群から選択される：

【化 1 9】



40

(式中、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は独立して、存在しないか、又は 1 つ若しくは 2 つ存在し、存在する場合、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル及びプロピルからなる群から独立して選択される)。式 (I I) のいくつかの実施形態では、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、1 つ存在し、ヒドロキシ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される。

【0133】

50

式 (I I) のいくつかの実施形態では、X は、 $-C(R_4 R_5)-$ である (ここで、 R_4 及び R_5 は独立して、水素若しくは $C_1 \sim 4$ アルキルである) か；又は X は、 $-N(R_6)-$ である (ここで、 R_6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び 4 若しくは 5 員ヘテロアリシクリルからなる群から選択される) か；又は X は、 $-O-$ である。

【0134】

式 (I I) のいくつかの実施形態では、 R_3 は、存在しないか、又はメチルである。

【0135】

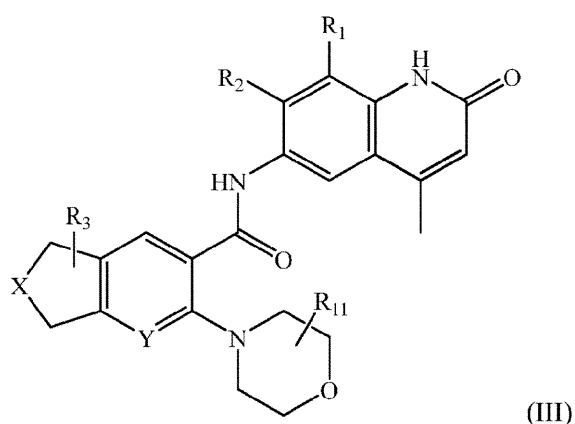
式 (I I) のいくつかの実施形態では、 R_1 は、メトキシであり、 R_2 は、水素であり、 R_3 は、存在しないか、又はメチルである。

10

【0136】

いくつかの実施形態において、以下の式 (I I I) で表される化合物、又は薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体：

【化20】



20

(III)

(式中、 R_1 は、 $C_1 \sim 4$ アルコキシであり； R_2 は、水素であり； R_3 は、存在しないか、又は1つ存在し、存在する場合、メチルから選択され； R_{11} は、存在せず； Y は、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり； X は、 $-O-$ 又は $N(R_6)$ (ここで、 R_6 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、及びオキセタニルからなる群から選択される) である)。

30

【0137】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 R_1 は、メトキシであり； R_3 は、存在せず； Y は、 $-N-$ であり、 X は、 $-O-$ である。

【0138】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 R_1 は、メトキシであり； R_3 は、存在せず； Y は、 $-CH-$ であり、 X は、 $-O-$ である。

【0139】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体は、 $N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、$

40

$N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド、$
 $N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、$

$N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、$

50

(5 R) - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5 - メチル - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - [(1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル] - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (4, 8 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (6 - メチル - 8 - オキソ - 3, 9 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3, 2 - h] キノリン - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [8 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [8 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (7 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (7 - メチル - 9 - オキソ - 3, 10 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - h] キノリン - 5 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (4, 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - [(1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル] - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - エトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - メチル - 8 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

2 - モルホリノ - N - (4, 7, 8 - トリメチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (7 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 6 - (オキセタン - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - エチル - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5, 7 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - イソプロピル - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6

10

20

30

40

50

－イル)－2－モルホリノ－5, 7－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(ジメチルアミノ)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(ジエチルアミノ)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－[エチル(イソプロピル)アミノ]－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(シクロペンタン－1－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(3, 3－ジフルオロピロリジン－1－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－2－[(2R)－2－メチルピロリジン－1－イル]－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(2, 3, 3a, 4, 6, 6a－ヘキサヒドロフロ [2, 3－c] ピロール－5－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－2－(1－メチル－2－アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン－2－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(1, 3, 3a, 4, 6, 6a－ヘキサヒドロフロ [3, 4－c] ピロール－5－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(8－アザビシクロ [3.2.1] オクタン－8－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－2－[rac－(3aR, 6aR)－2, 3, 3a, 4, 6, 6a－ヘキサヒドロフロ [2, 3－c] ピロール－5－イル]－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－2－[(2S)－2－メチルピロリジン－1－イル]－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－(7－アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン－7－イル)－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－[(3R)－3－フルオロピロリジン－1－イル]－N－(8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル)－5, 7－ジヒドロフロ [3, 4－b] ピリジン－3－カルボキサミド、

2－[(3S)－3－フルオロピロリジン－1－イル]－N－(8－メトキシ－4－メチ

10

20

30

40

50

ル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、
N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、
N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3S, 4S)-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、及び
2-(6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドから選択される。

10

【0140】

別の態様では、式(I)の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体は、活性プロモドメイン阻害剤であり、ホスホジエステラーゼ3(PDE3)の活性は阻害しない。

【0141】

別の態様では、式(I)の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体、並びに少なくとも1種の薬学的に許容され賦形剤は、医薬組成物に含まれる。

【0142】

別の態様では、全身又は組織の炎症に関連する疾患又は病態、感染に対する炎症反応、又は低酸素症、細胞の活性化及び増殖、代謝、線維症の治療、並びにウイルス感染の予防及び治療で使用するための、式(I)の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体、及び互変異性体。

20

【0143】

別の態様では、式(I)、(II)及び(III)の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、多形体、立体異性体及び互変異性体は、関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸炎、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、強直性脊椎炎、エリテマトーデス、橋本病、膵炎、自己免疫性眼疾患、シェーグレン病、視神経炎、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、グレーブス病、脱毛症、白斑、水疱性皮膚病、腎炎、脈管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、アジソン病、I型糖尿病、移植臓器の急性拒絶反応、；或いは

30

急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器障害を伴う血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、高安動脈炎、臓器障害を伴う血管炎、及び移植臓器の急性拒絶反応などの疾患又は病態の治療；或いは

敗血症、敗血症症候群、敗血性ショック、内毒素血症、多臓器性炎症反応症候群(SIRS)、多臓器不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺損傷、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性膵炎、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、及びインフルエンザ、带状疱疹、単純ヘルペス、コロナウイルスなどのウイルス感染に関連するSIRSの治療；或いは

40

虚血再灌流障害、心筋梗塞、脳血管虚血(脳卒中)、急性冠症候群、腎再灌流障害、臓器移植、冠動脈バイパス術、心配バイパス手術、肺、腎、肝、胃腸又は末梢四肢の塞栓症の治療；或いは

高コレステロール血症、動脈硬化症、及びアルツハイマー病などの疾患又は病態の治療；或いは

50

特発性肺線維症、肺線維症、腸線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変、腎線維症、術後狭窄、骨髓線維症、ケロイド形成、皮膚線維症、手の繊維症、全身性硬化症、強皮症、及び心臓線維症などの疾患又は病態の治療；或いは

ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、アデノウイルス及びポックスウイルスなどのウイルス感染症の治療又は予防；或いは

結腸癌、正中線癌、肉腫、間葉、肝臓、腎臓及び神経性腫瘍；急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病／リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、乳癌、脳癌、バーキットリンパ腫、上皮性癌、骨髄性肉腫、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、濾胞性リンパ腫、消化管癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、中皮腫、リンパ腫、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体部腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵臓癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、皮膚癌、脊髄腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、甲状腺癌、咽頭癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、膣癌、又はウィルムス腫瘍の治療；或いは

癌の治療に関連する肥満、又は糖尿病及び心肥大に関連する肥満などの肥満の治療に使用するための組成物中に含まれる。

【0144】

疾患、障害又は病態のさらなる例としては、癌の治療に関連する肥満、又は糖尿病及び心肥大に関連する肥満などの肥満が挙げられる。

【0145】

投与方法

化合物又は医薬組成物は、任意の好適な手段によって患者に投与され得る。投与の方法の非限定的な例としては、特に、本明細書に開示の化合物を生体組織と接触させるために当業者が適切であるとみなす、（a）経口経路を介する投与（この投与には、カプセル、錠剤、顆粒剤、噴霧剤、シロップ、又は他のそのような形態での投与が含まれる）；（b）直腸、腔、尿道内、眼内、鼻腔内、又は耳介内などの非経口経路を介する投与（この投与には、水性懸濁液、油性調製物など、又は点滴、噴霧剤、坐剤、塗薬、軟膏剤などとしての投与が含まれる）；（c）皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮内、眼窩内、関節内、脊髄内、胸骨内注射などを介する投与（注入ポンプ送達を含む）；（d）腎臓又は心臓領域における直接的な注射、例えばデポー留置、腫瘍内注射、又はリンパ節内注射などの局所投与；及び（e）局所的な投与が挙げられる。

【0146】

投与に好適な医薬組成物としては、活性成分が、その意図した目的を達成するのに効果的な量で含有される組成物が挙げられる。用量として要求される本明細書で開示される化合物の治療有効量は、投与経路、治療されている動物の種類（ヒトを含む）、及び検討中の特定の動物の身体的特徴に依るであろう。用量は、所望の効果を達成するために調整され得るが、体重、食事、同時に行われる薬物療法及び医学分野の当業者が認識する他の要因などの要因に依るであろう。より具体的には、治療有効量は、治療されている対象の疾患の症状を治療、軽減若しくは改善させるか又は生存を延長するのに有効な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、特に本明細書で提供される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0147】

当業者には容易に明らかであるとおり、投与されることになる有用なインビボ投与量及び特定の投与様式は、年齢、体重及び治療される哺乳動物種、利用される特定の化合物、並びにこれらの化合物が利用される具体的な用途に応じて変わるであろう。効果的な投与量レベル、すなわち所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、日常的な薬理学的方法を使用して当業者によって達成され得る。通常、製品のヒト臨床適用は、比較的低い投与量レベルで開始され、所望の効果が達成されるまで投与量レベルを増加させ

る。或いは、許容されるインビトロ試験を使用して、確立された薬理学的方法を使用する本明細書の方法によって特定される組成物の有用な用量及び投与経路を確立することができる。

【0148】

非ヒト動物試験において、有望な製品の適用は、比較的高い投与量レベルで開始され、所望の効果が得られなくなるか、又は有害な副作用が消失するまで投与量を減少させる。ヒト又は非ヒト対象に投与される投薬量は、所望する効果及び治療適応症に応じて、広範囲に及ぶ可能性がある。通常、投与量は、約10マイクログラム/kg体重～1000mg/kg体重、好ましくは約100マイクログラム/kg体重～10mg/kg体重であり得る。或いは、投与量は、当業者に理解されたとおり、患者の体表面積に基づき且つ計算され得る。

10

【0149】

本明細書で開示される医薬組成物の正確な製剤、投与経路及び投与量は、患者の病態を考慮して、個々の医師が選択し得る（例えば、Finglet al. 1975, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”、特に、Ch. 1のp. 1を参照。この文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）。通常、患者に投与される組成物の用量範囲は、患者の体重1kg当たり約0.5～1000mgであり得る。投与量は、患者によって必要とされたとおり、1回の投与量であってもよいし、1日以上の日数をかけて投与される一連の2回以上の投与量であってもよい。化合物のヒト投与量が少なくともいくつかの病態について確立されている場合において、それらの同じ投与量、又は確立されたヒト投与量の約0.1%～約500%、より好ましくは約25%～約250%の投与量が使用されてもよい。新たに発見された医薬化合物の場合のように、ヒトへの投与量が確立されていない場合には、動物での毒性試験及び有効性試験によって認定される、ED₅₀値若しくはID₅₀値、又はインビトロ若しくはインビボ試験から得られた他の適切な値からヒトへの好適な投与量を推測することができる。

20

【0150】

主治医であれば、毒性又は臓器障害のために投与を中止、中断又は調整する方法や時機を知っているであろうことに留意されたい。逆に、主治医であれば、臨床反応が十分でない場合（毒性を除く）、より高いレベルに治療を調整することも知っているであろう。目的の障害の管理における投与される用量の規模は、治療される病態の重症度及び投与経路によって変動するであろう。病態の重症度は、例えば、標準的な予後の評価方法によって部分的に評価され得る。さらに、用量及びおそらく投与頻度もまた、個々の患者の年齢、体重、及び反応によって変動するであろう。上記のものと同等のプログラムを、獣医学において使用してもよい。

30

【0151】

正確な投与量は薬剤ごとに決定されることになるが、ほとんどの場合、投与量に関し、いくつかの一般化を成し得る。成人ヒト患者のための1日の投与レジメンは、例えば、各活性成分を0.1mg～2000mg、好ましくは1mg～500mg、例えば5～2000mgの経口用量であり得る。点眼剤は、0.005～5パーセントの濃度範囲であり得る。一実施形態では、点眼剤は、0.01～1パーセント、又は別の実施形態では、0.01～0.3パーセントの範囲であり得る。他の実施形態では、0.01mg～100mgの間、好ましくは、0.1mg～60mgの間、例えば、1～40mgの各活性成分の静脈内、皮下、又は筋肉内用量が使用される。薬学的に許容される塩を投与する場合、投与量は、遊離塩基として計算され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、1日に1～4回投与される。或いは、本明細書で開示される組成物は、好ましくは、1日に最大1000mgの各活性成分の用量で持続静注によって投与され得る。当業者に理解されたとおり、ある種の状況において、特に侵襲性疾患又は感染症を効果的且つ積極的に治療するために、本明細書で開示された化合物を、上記の好ましい投与量の範囲又は頻度を超えて、又はそれをはるかに超える量で投与することが必要な場合がある。いくつかの実施形態で

40

50

は、化合物は、持続的な療法の期間、例えば 1 週間以上、又は数か月若しくは数年にわたって投与される。

【0152】

投与量及び投与間隔は、調節効果を維持するのに十分な活性部分の血漿若しくは組織レベル、又は最小有効濃度（MEC）を提供するために個別に調整され得る。MECは、各化合物で変動するであろうが、インビトロデータから推定することができる。MECを達成するのに必要な投与量は、個々の特徴及び投与経路に依存するであろう。しかしながら、HPLCアッセイ又はバイオアッセイを使用して、血漿濃度を決定することができる。

【0153】

投与間隔もまた、MEC値を使用して決定することができる。組成物は、その時間の10～90%の間、好ましくは30～90%の間、最も好ましくは50～90%の間、MECを超える血漿レベルを維持するレジメンを使用して投与されるべきである。

【0154】

局所投与又は選択的摂取の場合、薬物の有効な局所濃度は血漿濃度に関係しない場合がある。

【0155】

投与される組成物の量は、治療対象、対象の体重、苦痛の重症度、投与の様式、及び処方医の判断に依存し得る。

【0156】

本明細書に開示される化合物は、既知の方法を使用して、有効性及び毒性を評価することができる。例えば、ある種の化学的部分を共有する特定の化合物、又は化合物のサブセットの毒性は、哺乳動物、好ましくはヒト細胞株などの細胞株に対するインビトロでの毒性を決定することによって確立し得る。そのような試験の結果は、哺乳動物、又はより具体的にはヒトなどの動物における毒性の予測である場合が多い。或いは、マウス、ラット、ウサギ、又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して決定し得る。特定の化合物の有効性は、インビトロの方法、動物モデル、又はヒト臨床試験などのいくつかの認められている方法を使用して確立し得る。癌、心血管疾患、及び種々の免疫機能障害を含むがこれらに限定されない、ほぼ全てのクラスの病態で、認められたインビトロのモデルが存在する。同様に、許容される動物モデルを使用して、そのような病態を治療する化学物質の有効性を確立し得る。有効性を決定するためのモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、及び投与経路、並びにレジームを選択するための最先端技術によって導かれ得る。当然ながら、ヒト臨床試験もまた、ヒトにおける化合物の有効性を決定するために使用し得る。

【0157】

組成物は、必要があれば、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含有し得るパック又はディスペンサーデバイスに入れて提供し得る。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属又はプラスチックホイルを含んでもよい。パック又はディスペンサーデバイスは、投与のための指示書を伴ってもよい。パック又はディスペンサーはまた、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって定められた形態の容器に関連する通知を伴ってもよく、この通知は、ヒト又は獣医学的な投与のための薬物の形態の機関による承認を反映したものである。そのような通知は、例えば、処方薬について米国食品医薬品局によって承認された表示、又は承認された製品の挿入物であってもよい。適合する医薬担体で製剤化された本明細書に開示される化合物を含む組成物もまた調製され、適切な容器に入れられ、指定の病態の治療について標識され得る。

【0158】

概論

特定の説明的な実施形態に関して上に記載されるとおり、本明細書に記載される特定の形態に限定されることは意図されない。上記の実施形態の任意の組合せは、本開示の範囲内であると理解されるべきである。むしろ、本開示は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定され、上記特定の実施形態以外の他の実施形態は、これらの添付の特許請求の範囲内

10

20

30

40

50

で同等に可能である。

【0159】

特許請求の範囲において、用語「含む／含むこと」は、他の種又は工程の存在を排除するものではない。さらに、個々の特徴が異なる請求項に含まれていることがあるが、これらは場合によっては有利に組み合わせることができ、異なる請求項における包含が、特徴の組合せが実現可能でなく且つ／又は有利でないことを意味するものではない。加えて、単数形の言及は、複数形を排除するものではない。用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「第1」、「第2」などは、複数を排除しない。

【0160】

語句「少なくとも1つ」及び「1つ以上」は、1又は1より大きい数、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10を指す。

10

【実施例】

【0161】

実験

以下の実施例は、単なる例であり、決して本開示の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。むしろ、本開示は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【0162】

以下に記載される化合物は、特に明記しない限り、市販の出発物質を用いて調製している。以下は、本明細書で調製される化合物の合成に使用される出発物質の非包括的なリストである。

20

【0163】

以下の表からわかるように、化合物は有益な活性を有することがわかった。全ての試薬は市販グレードであり、別段の指示がない限り、さらに精製せずにそのまま使用した。不活性雰囲気下で行う反応には、市販の無水溶媒を使用した。特に指定のない限り、その他の全ての場合、試薬グレードの溶媒を使用した。

【0164】

IUPAC名 供給者

アセトアルデヒド Sigma-Aldrich

ジアゾメチル(トリメチル)シラン Sigma-Aldrich

モルホリン Sigma-Aldrich

30

ホルムアルデヒド Sigma-Aldrich

N-エチルエタンアミン Sigma-Aldrich

2-(ベンゾトリアゾール-1-イル)酢酸 Enamine-BB

1-シクロプロピル-N-メチル-メタンアミン Enamine-BB

N-メチルメタンアミン Sigma-Aldrich

N-エチルプロパン-2-アミン Enamine-BB

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン Fluorochem

アセトン Sigma-Aldrich

3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン Combi-Blocks

6-アミノ-4,7-ジメチル-1H-キノリン-2-オン Enamine-BB

40

3,3-ジフルオロピロリジン Enamine-BB

オキセタン-3-オン Combi-Blocks

3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール Combi-Blocks

7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン Combi-Blocks

6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン Enamine-BB
(2R)-2-メチルピロリジン Sigma-Aldrich

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン Sigma-Aldrich

2-プロモエタノール Sigma-Aldrich

50

4-アミノ-6-メチル-3,9-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-h]キノリン-8-オン Sundia

3-ブロモアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル Combi-Blocks

3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン Astatech

2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸 Chembridge

5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ピリミジン Fluorochem

2-(シクロペンタン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン Fluorochem

2-(2-アミノフェニル)エタノール Fluorochem

3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-2H-フロ[2,3-c]ピロール Fluorochem

1-メチル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン Enamine-BB

rac-(3aR,6aR)-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-2H-フロ[2,3-c]ピロール Enamine-BB

(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン Enamine-BB

(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン Combi-Blocks

(2S)-2-メチルピロリジン Combi-Blocks

N-(2-クロロエチル)-N-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル Combi-Blocks

(3S)-3-フルオロピロリジン Combi-Blocks

(3R)-3-フルオロピロリジン Combi-Blocks

(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン Advanced ChemBlocks

(3R,4R)-3,4-ジフルオロピロリジン Advanced ChemBlocks

10

20

30

40

50

【0165】

式(I)の個々の化合物調製の詳細な説明を以下に記載する。

【0166】

化合物名は、Accelrys Draw 4.2を使用して生成した。

【0167】

化合物は、LC-MS分析及び／又は¹H-核磁気共鳴(NMR)で特性評価し、全ての例で推定された構造と一致していた。

【0168】

別段の指示がない限り、化合物は、以下のシステムを使用して分析及び精製を行う。

【0169】

分析：

二成分溶媒系(水／アセトニトリル／ギ酸(A:100／0／0.1%及びB:0／100／0.1%))の直線勾配を 流量0.5mL／分で使用するAcquity BEH C18(1.7µm、2.1×50mm)、及び周囲温度でのDADを備え、MS検出SQD Iと組み合わせたWaters Acquity system。

【0170】

分取：

分取HPLCを、C18逆相カラム(Supelco DISCOVERY C18、25cm×21.2mm)を用いたWaters Acquityシステムで、二成分溶媒系(水／アセトニトリル／ギ酸(A:100／0／0.1%及びB:0／100／0.1%))の直線勾配、流量45mL／分、254nmでのUV検出で、Waters Micromass ZQ四重極MSによるMS検出を組み合わせ実施した。

【0171】

NMRに関連する化学シフトは、百万分率（ppm）で報告され、非重水素化溶媒残基を基準とする。主要なピークの指定には、従来の略語、例えば、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；br、幅広線を使用した。一般的な溶媒の略語は、クロロホルム-d又はCDCl₃、重水素化クロロホルム；DMSO-d₆、ヘキサ重水素化ジメチルスルホキシド；CD₃COOD、重水素化酢酸；及びCD₃OD、重水素化メタノールである。

【0172】

一般合成

一般式（I）の化合物及び具体例を含む本明細書に記載の化合物は、例えば、スキーム1～7に示す反応経路によって調製し得る。例として、以下のスキームで使用される変数R₁、R₂、R₃、R₄、X、Aなどは、特に断りのない限り、特許請求の範囲、発明の概要、及び発明を実施するための形態の項に記載されている意味を有する。

10

【0173】

本開示において使用される略語は、以下の意味を有する。

【0174】

【表4】

AcOH	酢酸
BrettPhos	ジシクロヘキシル-[3,6-ジメトキシ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム、99%

20

【0175】

30

40

50

【表 5】

DCM	塩化メチレン、ジクロロメタン
DIC	(3-ジメチルアミノ-プロピル)-エチル-カルボジイミド
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf	ジフェニルホスフィノフェロセン
EDC	(3-ジメチルアミノ-プロピル)-エチル-カルボジイミド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fe	鉄
H ₂	水素
H ₂ SO ₄	硫酸
HCl	塩酸
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)
HOAt	[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール
HOBt	1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
LCMS [M+H] ⁺	液体クロマトグラフィー質量分析法
LiI	ヨウ化リチウム
LiOH	水酸化リチウム
mAb	モノクローナル抗体
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
MsCl	塩化メタンスルホニル
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム

10

20

30

40

【 0 1 7 6 】

50

【表 6】

Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム、無水
NaBH(OAc) ₃	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NaOtBu	ナトリウム-tert-ブチレート
NH ₃ -aq	水酸化アンモニウム
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン
NT	テストしていない
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
Pd(dppf)Cl ₂	1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd/C	パラジウム-活性炭素
PtO ₂	酸化白金(IV)
Rt	室温
RuPhos	ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン
t-BuOH	Tert-ブタノール
t-But-ホス-pd(o)	パラジウム(0) 及びトリ-tert-ブチルホスフィン。
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
TPP	トリフェニルホスフィン
Zn(CN) ₂	シアン化亜鉛
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
Xphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル

10

20

30

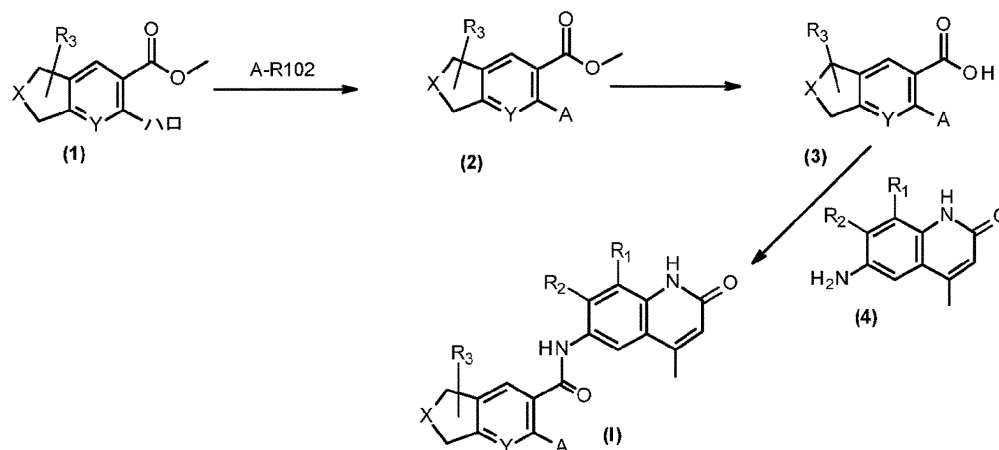
40

【 0 1 7 7 】

最終化合物の合成：
スキーム 1

50

【化 2 1】



10

20

30

40

式 (I) の化合物は、スキーム 1 に示される一般的な合成経路、及び 2- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミドの調製のための実施例 2 として開示される具体例を用いて調製することができる。

【0178】

式 (1) の化合物 (式中、ハロは、(Cl、Br、又は I) である) 及び式 A-R102 の化合物 (式中、R102 は、ボロン酸又はその誘導体 (例えば、ピナコールエステル) である) を、鈴木カップリング条件下で処理する (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95: 2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576: 147-148)。例えば、カップリング反応は、パラジウム触媒及び塩基の存在下、任意選択によりリガンドの存在下、並びに適切な溶媒中、高温 (約 60℃~約 150℃) で行うことができる。反応は、マイクロ波照射によって促進し得る。パラジウム触媒の例としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、及び酢酸パラジウム (II) が挙げられるが、これらに限定されない。使用し得る好適な塩基の例としてはナトリウム、カリウム、及びセシウムの炭酸塩又はリン酸塩、並びにフッ化セシウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適なリガンドの例としては、1, 3, 5, 7-テトラメチル-6-フェニル-2, 4, 8-トリオキサ-6-ホスファアダマント、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X-phos)、及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスファニル) フェロセンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な溶剤の例としては、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、及び水、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0179】

式 (2) の化合物はまた、式 (1) のハロゲン原子 (F、Cl、又は Br) を、A の一般構造のもとで定義される適切なアミンで置換することによって調製することができる。ハロゲン原子の置換は、以下に限定されないが、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、又はテトラヒドロフランなどの溶媒中、以下に限定されないが、セシウム、カリウム、若しくはナトリウムの炭酸塩、又は水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、約 20℃~約 160℃の温度で達成することができる。反応は、マイクロ波照射によって促進し得る。

【0180】

エステル (2) の加水分解により、式 (3) の酸が得られ、これを、以下に限定されな

50

いが、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、又はジクロロメタンなどの溶媒中、約室温～約70℃までの温度で、任意選択により、以下に限定されないが、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、又は炭酸カリウムなどの塩基の存在下、任意選択により4－ジメチルアミノピリジンなどの触媒の存在下、1，1’－カルボニルジイミダゾール（CDI）、ビス（2－オキソ－3－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（BOPCl）、1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ポリマー担持1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド（PS－DCC）、0－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、又は0－ベンゾトリアゾール－1－イルN，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロボレート（TBTU）などのカップリング試薬の存在下、以下に限定されないが、1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール（HOAT）、又は1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt）などのカップリング助剤の存在下又は非存在下、式（4）のアミンで処理して、式（I）の化合物を得る。

10

【0181】

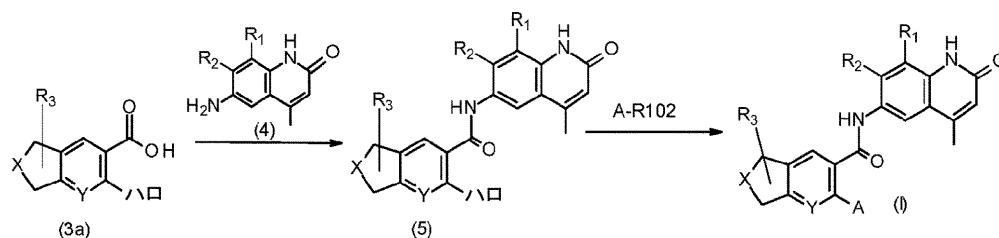
具体例は、N－（4，8－ジメチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル）－2－モルホリノ－5，7－ジヒドロフロ[3，4－b]ピリジン－3－カルボキサミド（実施例7）である。

【0182】

スキーム2

20

【化22】



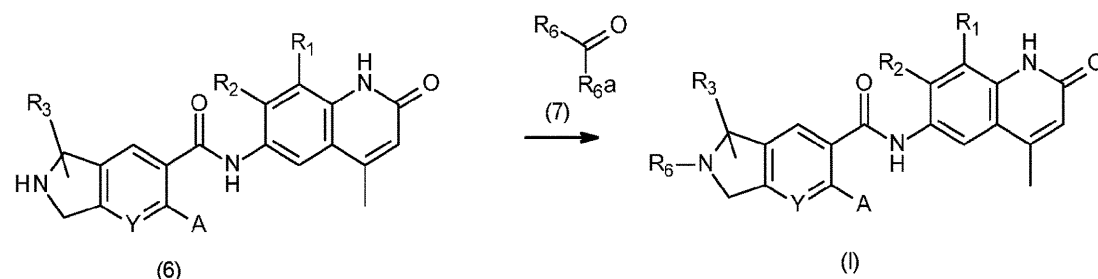
或いは、一般式（I）の化合物は、スキーム2に記載のように調製することができる。酸（3a）とアミン（4）とを反応させて、化合物（5）を得、続いて、スキーム1に記載のような反応条件を使用して、5）（式中、ハ口は、F、Cl、又はBrである）の化合物A－R102で処理することができる。

30

【0183】

スキーム3

【化23】



40

一般式（I）（式中、Xは、－N（R6）である）の化合物は、スキーム3に記載のように、以下に限定されないがテトラヒドロフラン、1，2－ジクロロエタンなどの溶媒中、以下に限定されないがシアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、適切なアルデヒド又はケトン（7）を使用する還元的アミノ化によって、式（6）の化合物から調製することがで

50

きる。酢酸を触媒として使用することができる。

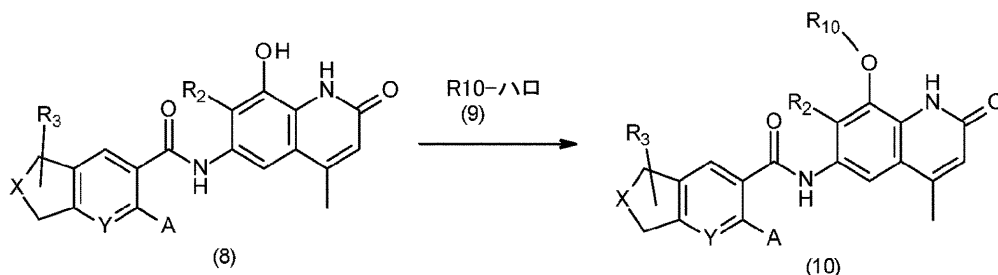
【0184】

具体例は、N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-6-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例32)である。

【0185】

スキーム4

【化24】



10

一般式(I)の化合物(式中、R1は、-OR10である)は、スキーム4に記載のように、式(8)の化合物から、以下に限定されないがN,N-ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシドなどの溶媒中、以下に限定されないが水素化ナトリウム、炭酸セシウム、又は炭酸カリウムなどの塩基の存在下、約室温~約120℃の温度で、式(9)の化合物(式中、ハロはBr又はClである)を使用して-OH基をアルキル化することによって、調製することができる。

20

【0186】

具体例は、N-[8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル]-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例36)である。

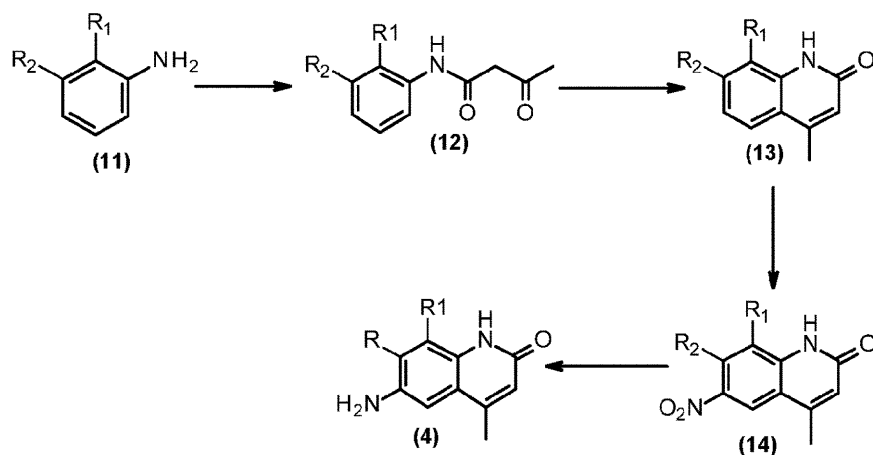
【0187】

中間体の合成

30

スキーム5

【化25】



40

式(4)の化合物は、スキーム5に示すような一般的な合成経路を用いて調製することができる。R1及びR2に応じて、式(12)の化合物は、式(11)の化合物を、例えば、アセト酢酸メチル又は2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オンで、高温(例えば、約60℃~約140℃)で、ピリジンなどの塩基の存在下、以下に限定されないがトルエンなどの溶媒中で処理することによって調製することができる。(12)

50

を、以下に限定されないがトリフル酸、又はポリリン酸などで、以下に限定されないがジクロロメタンなどの溶媒の存在下又は非存在下、約室温～約100℃で処理することにより、式(13)の化合物が得られる。式(14)の化合物は、無水酢酸中、約0℃～50℃の温度で硝酸を用いてニトロ化することにより調製することができる。式(14)の化合物のニトロ基を、当業者に知られた試薬、例えば、以下に限定されないが白金炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、酸性媒体中の鉄金属又は亜鉛を使用して還元することにより、式(4)のアミンが得られる。

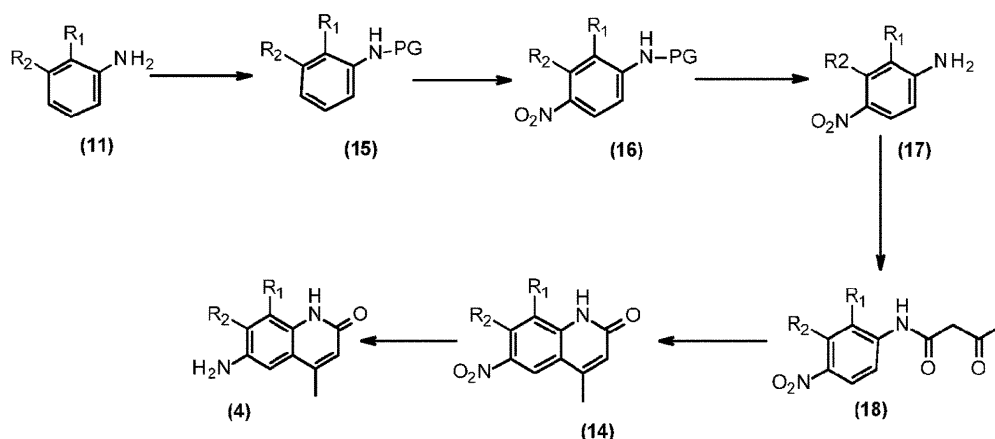
【0188】

具体例は、6-アミノ-8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンである。

【0189】

スキーム6

【化26】

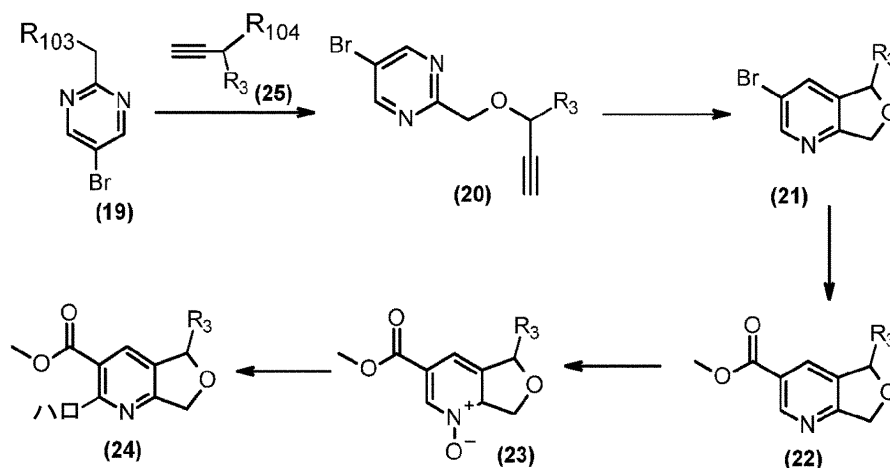


或いは、R1及びR2に応じて、式(4)の化合物は、スキーム6に示すような一般的な合成経路を用いて調製することができ、この場合、まず化合物(11)のアミノ基が、以下に限定されないが無水酢酸又は無水Bocなどの試薬を用いて、適切な保護基によって保護される。保護基は、スキーム5に記載のニトロ化工程の後に、以下に限定されないがジクロロメタンなどの溶媒の存在下又は非存在下、以下に限定されないが塩酸又はトリフルオロ酢酸などの酸を用いて除去される。

【0190】

スキーム7

【化27】



R3が存在する式(1)の化合物は、スキーム7に概略を示すように調製することがで

きる。式(19)の化合物(式中、R103は、-OHである)を、以下に限定されないがNaHなどの塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランなどの溶媒中、約-20℃～室温の温度で、アルキニル誘導体(25)(式中、R104は、Brである)で処理することにより、式(20)の化合物が得られる。(20)を、約100℃～約180℃の温度にて、ニトロベンゼンで処理することにより、化合物(21)が得られる。カルボニル基を(21)に挿入することにより、式(22)の化合物が得られる。これは、COを反応物に添加することによって達成することができ、一般に、変換は、以下に限定されないがテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、又は酢酸パラジウム(II)などのパラジウム触媒、以下に限定されないが2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(X-phos)、又は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(キサントホス)などの任意選択のリガンド、及び以下に限定されないがトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、又は炭酸カリウムなどの塩基によって促進され得る。好適な溶媒の例としては、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。COは、COガスの形態で反応物に直接添加することができるか、又は、以下に限定されないがギ酸及び塩化メシルなどの試薬からインサイチューで調製することができる。化合物(23)は、(22)から、以下に限定されないがジクロロメタン、アセトニトリル、又はこれらの混合物などの溶媒中、約0℃～約室温の温度で、尿素／過酸化水素複合体及びトリフルオロ酢酸無水物で処理することによって得ることができる。

【0191】

具体例は、2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルである。

【0192】

或いは化合物(20)を、式(19)の化合物(式中、R103は、-Brである)及び化合物(25)(式中、R104は、-OHである)から同じ条件下で得ることができ、次いで、化合物(22)を、以下に限定されないがテトラヒドロフランなどの溶媒中、約-78℃～約-50℃の温度で、CO₂、及び以下に限定されないがn-BuLiなどの強塩基を使用する塩基媒介カルボキシル化によって、化合物(21)から得ることができる。具体例は、(5R)-2-クロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルである。

【0193】

本開示に記載される合成スキーム及び具体例は、例であり、本開示の範囲を限定するものとは見なされるべきではないことは理解することができる。

【0194】

個々の各工程のための最適な反応条件及び反応時間は、使用される特定の反応物、及び使用される反応物に含まれる置換基に応じて変わり得る。特に指定のない限り、溶媒、温度及び他の反応条件は、当業者によって容易に選択することができる。具体的な手順は、実験の項において提供されている。反応物は、従来の方法で、例えば残留物から溶媒を除去し、さらに、以下に限定されないが結晶化、蒸留、抽出、トリチュレーション及びクロマトグラフィーなどの当該技術分野で一般に知られている方法に従って精製することによって、仕上げ処理することができる。別段の記載がない限り、出発材料及び試薬は、市販されているか、又は化学文献に記載されている方法を用いて市販の材料から当業者により調製することができる。

【0195】

反応条件の適切な操作、合成経路の試薬及び順序、反応条件に適合し得ないあらゆる化学官能基の保護、並びに方法の反応順序における適切な時点での脱保護を含む、日常的な実験は、本発明の範囲に含まれる。好適な保護基、並びにそのような好適な保護基を使用

して異なる置換基を保護及び脱保護する方法は当業者によく知られており、その例は、T. Greene and P. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.)、John Wiley & Sons、NY (1999) (この文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる)に見出すことができる。本発明の化合物の合成は、上記の合成スキーム及び具体例に記載のものと類似の方法によって達成することができる。

【0196】

出発物質は、市販されていない場合、標準的な有機化学技術、既知の構造的に類似の化合物の合成に類似する技術、又は上記のスキーム若しくは合成実施例の項に記載の手順に類似する技術から選択される手順によって調製することができる。

10

【0197】

化合物の光学活性体が必要とされる場合、それは、光学活性出発物質 (例えば、適切な反応工程の不斉誘導によって調製される) を使用して本明細書に記載される手順の1つを実施することによって、或いは標準的な手順 (例えば、クロマトグラフィー分離、再結晶又は酵素による分割) を使用して化合物又は中間体の立体異性体の混合物を分割することによって得ることができる。

【0198】

同様に、化合物の純粋な幾何異性体が必要とされる場合、それは、出発物質として純粋な幾何異性体を用いて上記手順の1つを実施することによって、又はクロマトグラフィー分離などの標準的な手順を用いて化合物又は中間体の幾何異性体の混合物を分割することによって調製することができる。

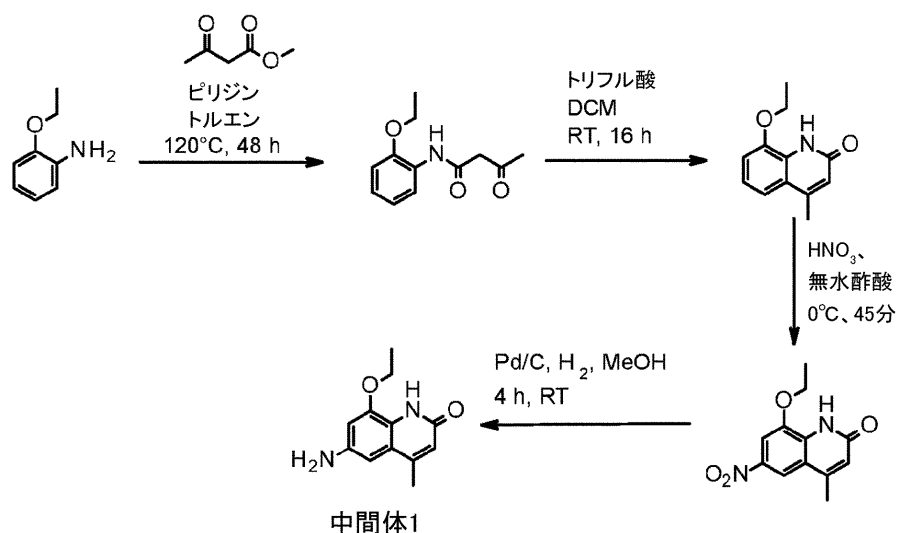
20

【0199】

実施例：

中間体の合成

6-アミノ-8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (中間体1) の調製
【化28】



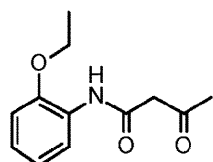
30

40

【0200】

N-(2-エトキシフェニル)-3-オキソブタンアミドの調製：

【化29】



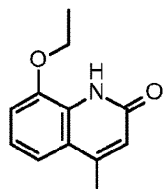
50

2-エトキシアニリン（5.0 g、36.49 mmol）のトルエン（500 mL）溶液を攪拌しながら、アセト酢酸メチル（4.23 g、36.5 mmol）を加え、続いてピリジン（15 mL、3 vol）を加え、この反応混合物を120℃で40時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温まで温め、溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに取り、15分間攪拌し、沈殿した固体を濾過して、N-（2-エトキシフェニル）-3-オキソブタンアミドを褐色固体として得た（4.0 g、50%）。

【0201】

8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンの調製：

【化30】



10

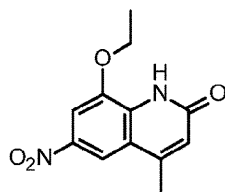
N-（2-エトキシフェニル）-3-オキソブタンアミド（3.5 g、15.83 mmol）のDCM（350 mL）溶液を攪拌しながら、トリフル酸（3.4 mL、39.59 mmol）を加え、この反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水に注ぎ、固体NaHCO₃で塩基性化し、固体を濾過した。固体をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンを褐色固体として得た（2.0 g、62%）。

20

【0202】

8-エトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オンの調製：

【化31】



30

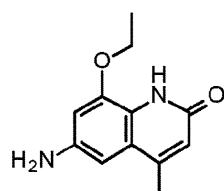
8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（1.4 g、6.9 mmol）の無水酢酸（42 mL、30 vol）溶液に0℃で硝酸（0.57 mL、13.79 mmol）を加え、この反応混合物を同じ温度で45分間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水でクエンチし、固体を濾過により収集した。固体を水及びn-ペンタン（3×50 mL）で洗浄して、8-エトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン（化合物4）（750 mg、44%）を黄色固体として得た。

40

【0203】

6-アミノ-8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（中間体1）の調製：

【化32】



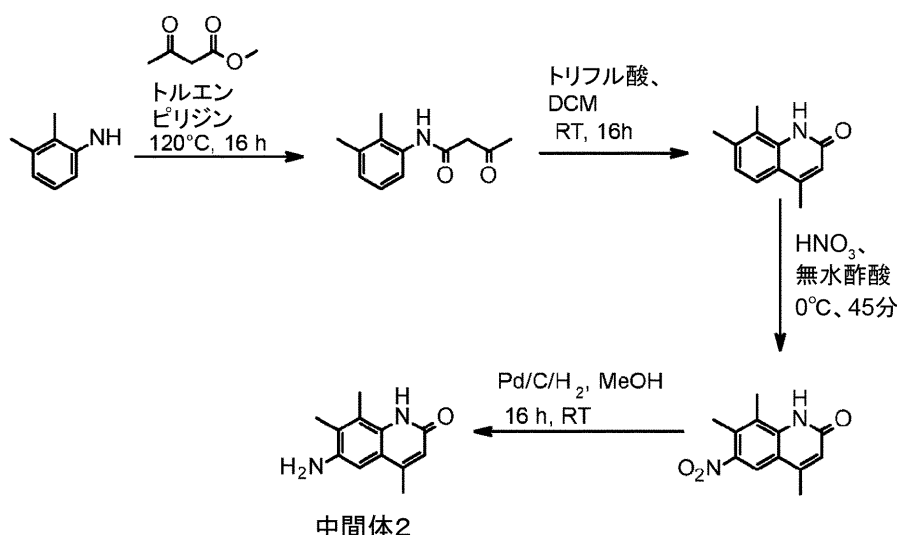
50

8-エトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン (750 mg、3.024 mmol) のメタノール (7.5 mL) 懸濁液を窒素で10分間脱気した。Pd/C (10%) (75 mg) を添加した後、反応混合物をパーシェイカー中、水素雰囲気 (40 psi) 下、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物をceliteベッドに通して濾過した。濾液を蒸発させて、6-アミノ-8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (500 mg、75%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.99 (brs, 1H), 6.52 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.04 (dd, J=14, 7.2 Hz, 2H), 2.29 (d, J=0.8 Hz, 3H), 1.40 (t, J=6.8 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 219.24 m/z, HPLC: 95.14%.

10

【0204】

6-アミノ-4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オン (中間体2) の調製:
【化33】

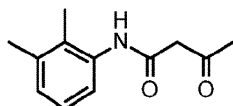


20

30

【0205】

N-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-オキソブタンアミドの調製:
【化34】



2, 3-ジメチルアニリン (25 g、206.6 mmol) のトルエン (25 mL、10 vol) 溶液を攪拌しながら、3-オキソブタン酸メチル (35 g、309.9 mmol、1.0 当量) 及びピリジン (75 mL、3 vol) を添加し、120°Cで16時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温まで温め、溶媒を真空で蒸発させた。残渣を100~200メッシュのカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中50%のEtOAcで溶出して、N-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-オキソブタンアミドを褐色固体として得た (18 g、46%)。

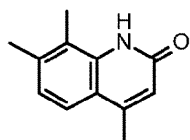
40

【0206】

4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オンの調製:

50

【化 3 5】



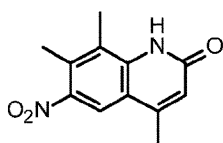
N- (2, 3-ジメチルフェニル) -3-オキソブタンアミド (5.0 g、24.3 mmol、1.0 当量) の DCM (50 mL、10 vol) 溶液を攪拌しながら、0℃でトリフル酸 (21.5 mL、243.0 mmol、10 当量) を加え、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水に注ぎ、固体 NaHCO₃ で塩基性化し、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。粗生成物を100~200メッシュのカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中5%のメタノールで溶出して、4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オンを褐色固体として得た (4.0 g、87%)。

10

【0207】

4, 7, 8-トリメチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オンの調製：

【化 3 6】



20

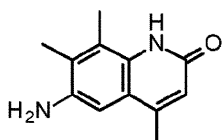
4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オン (320 mg、1.71 mmol) の無水酢酸 (9.6 mL、30 vol) 溶液に0℃で硝酸 (0.14 mL、3.42 mmol、2 当量) を加え、この反応混合物を0℃で45分間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水でクエンチし、NaHCO₃ 水溶液で塩基性化し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を100~200メッシュのカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中30%の EtOAc で溶出して、4, 7, 8-トリメチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン (100 mg、25%) を黄色固体として得た。

30

【0208】

6-アミノ-4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オン (中間体 2) の調製：

【化 3 7】



40

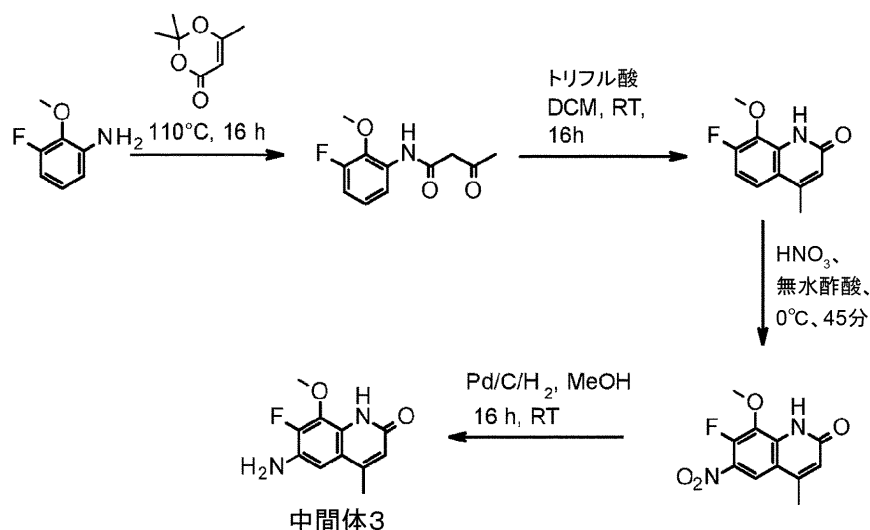
4, 7, 8-トリメチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン (100 mg、0.43 mmol) のメタノール (1 mL、10 vol) 懸濁液を窒素で10分間脱気した。Pd/C (10%) (10 mg) を添加した後、反応混合物を、水素雰囲気 (40 psi) 下、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を蒸発させて、6-アミノ-4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オン (80 mg、97%) を褐色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 203.17 m/z; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.22 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.74 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0209】

50

6-アミノ-7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（中間体3）の調製：

【化38】



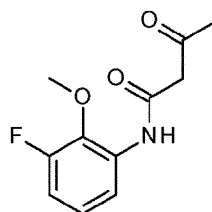
10

【0210】

20

N-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-オキソブタンアミドの調製：

【化39】



3-フルオロ-2-メトキシアニリン（2.8 g、20 mmol、1当量）をトルエン（5 ml）に溶解し、70℃に加熱して、2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オン（3.3 g、23 mmol、1.15当量）を加えた。反応混合物を110℃で加熱し、1.5時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却した。反応混合物を最小限のDCMに溶解し、Biotage Isolera（ヘプタン/EtOAc 95/5、次に95/5→40/60、そして再びヘプタン/EtOAc 90/10、次に95/5→40/60）で精製した。生成物を含む画分を蒸発させて、N-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-オキソブタンアミド2.5 g（55%）を黄色油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ 226 m/z.

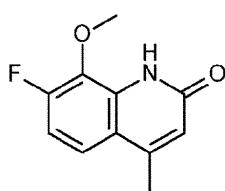
30

【0211】

40

7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンの調製：

【化40】



N-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-オキソブタンアミド（2.5 g、11 mmol、1当量）をDCM（20 ml）に溶解した。トリフルオロメタンスル

50

ホン酸（8 ml、90.6 mmol、8.23 当量）を室温で15分かけて滴加し、次いで、室温で2時間攪拌し、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸（2 ml、22.5 mmol、2.5 当量）をさらに加えた。

【0212】

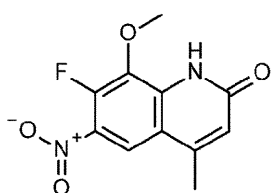
3時間後、反応混合物を70 mlの氷水に注ぎ、10分間攪拌し、その後、濾過した。生成物を水（3×20 ml）で洗浄し、次いで、1 mbarの真空下、室温で一晩乾燥させて7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン 1.5 g（66%）を白色粉末として得た。LCMS [M+H]⁺ 208 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 7.46 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.1, 9.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J=1.3 Hz, 1H), 2.39 (d, J=1.2 Hz, 3H).

10

【0213】

7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オンの調製：

【化41】



20

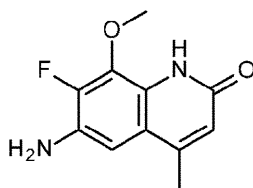
7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（1.5 g、7.2 mmol、1 当量）をAc₂Oに懸濁し、0℃に冷却した。HNO₃ 65%水溶液（0.6 ml、8.6 mmol、1.19 当量）を滴下し、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、150 mlの氷冷水に注ぎ、固化するまで攪拌した。生成物を濾過し、水（3×25 ml）で洗浄し、次いで、1 mbarの真空下、室温で乾燥させ、次いで、DCM/MeOH/EtOAc（5+0.5+5 ml）でトリチュレートした。生成物を濾過し、EtOAc（2×10 ml）で洗浄し、5 mbarの真空下、45℃で乾燥させて、7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン（860 mg）をオフホワイト色の粉末として得た（約70%の所望の生成物+20%の他の位置異性体）。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.97 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.47 (d, J=1.2 Hz, 3H).

30

【0214】

6-アミノ-7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（中間体3）の調製：

【化42】



40

7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン（860 mg）をMeOH（35 ml）に溶解し、10% Pd/C（55 mg）を添加した。室温で2時間、H₂バルーンで攪拌した。反応混合物をアセトン（15 ml）で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を蒸発させ、残渣を沸騰するアセトン（30 ml）でトリチュレートした。

【0215】

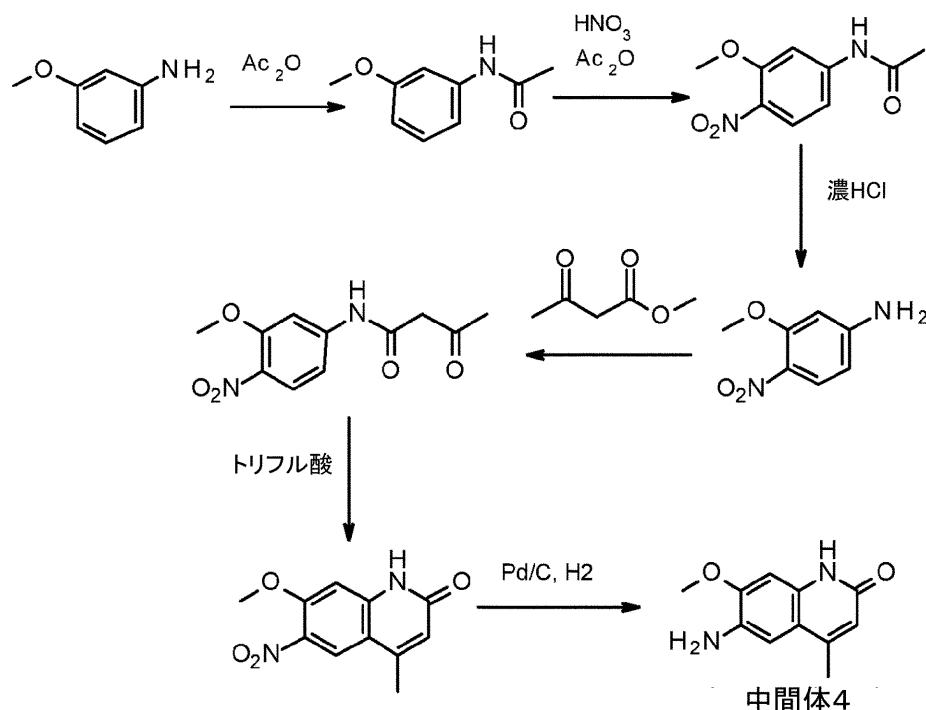
50

生成物を濾過し、アセトン（5 mL）で洗浄し、1 mbarの真空下、室温で一晩乾燥させて、6-アミノ-7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン 440 mg（58%）を黄色粉末として得た。LCMS $[M+H]^+ 223 m/z$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.86 (d, $J=1.3$ Hz, 3H).

【0216】

6-アミノ-7-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（中間体4）の調製：

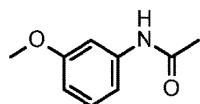
【化43】



【0217】

N-(3-メトキシフェニル)アセトアミドの調製：

【化44】



3-メトシアニリン（10.0 g、81.3 mmol）を無水酢酸（24.8 g、243.9 mmol）に0℃で加えた。次いで、反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。完了後、反応混合物を $NaHCO_3$ で塩基性化し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をn-ペンタンで洗浄して、N-(3-メトキシフェニル)アセトアミドを薄茶色の固体として得た（10 g、76%）。

【0218】

N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)アセトアミドの調製：

10

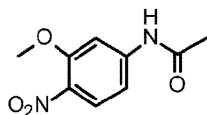
20

30

40

50

【化 4 5】



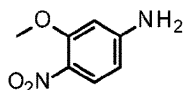
N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド(9.5 g、57.5 mmol、1.0当量)の無水酢酸(150 mL、15 vol)溶液に、0℃で硝酸(4.8 mL、115.1 mmol、2.0当量)を加え、この反応混合物を同じ温度で30分間撹拌した。完了後、反応混合物を氷水中でクエンチし、NaHCO₃水溶液で塩基性化し、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を100～200メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中30%のEtOAcで溶出して、N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)アセトアミド(2.4 g、20%)を黄色固体として得た。

10

【0219】

3-メトキシ-4-ニトロアニリンの調製：

【化 4 6】



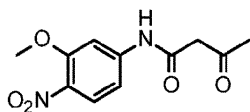
20

1N HCl(24 mL、10 vol)を撹拌しながら、N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)アセトアミド(2.4 g、11.42 mmol)を室温に加え、反応混合物を100℃で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷水に注ぎ、NaHCO₃水溶液で塩基性化し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をn-ペンタンで洗浄して、3-メトキシ-4-ニトロアニリンを褐色固体として得た(1.8 g、94%)。

【0220】

N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-オキソブタンアミドの調製：

【化 4 7】



30

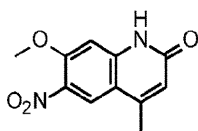
3-メトキシ-4-ニトロアニリン(1.8 g、10.71 mmol、1当量)のトルエン(1.8 mL、10 vol)溶液を撹拌しながら、3-オキソブタン酸メチル(1.2 g、10.71 mmol)、次いで、ピリジン(15 mL、3 vol)を室温で添加し、この反応混合物100℃で16時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温まで温め、溶媒を蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより(100～200メッシュ)石油エーテル中50%のEtOAcを用いて精製して、N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-オキソブタンアミドを褐色固体として得た(1.7 g、63%)。

40

【0221】

7-メトキシ-4-メチル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オンの調製：

【化 4 8】



N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-オキソブタンアミド(600 mg、

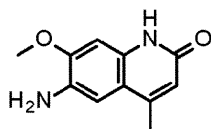
50

10

20

20

20

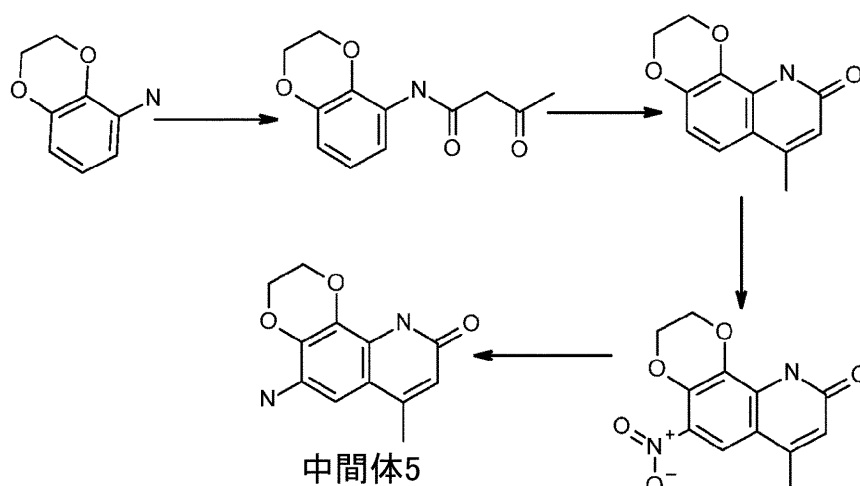


20

20

20

20



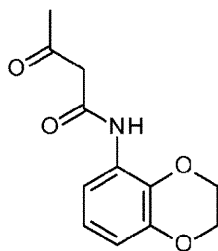
30

40

50

N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - 3 - オキソ - ブタン
アミドの調製：

【化 5 1】

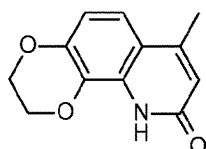


2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-アミン (3 g、20 mmol、1 当量) をトルエン (10 ml) に溶解し、110℃に温め、2, 2, 6-トリメチル-1, 3-ジオキシシン-4-オン (3 ml、22.7 mmol、1.1 当量) を添加した。この反応混合物を0.75時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を Biotage Isolera (ヘプタン/EtOAc 93/7、次に93/7→30/70) で精製した。生成物を含む画分を蒸発処理して、N-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル)-3-オキソブタンアミド 2.8 g (60%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.18 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J=5.3, 3.1, 1.1 Hz, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0225】

7-メチル-3, 10-ジヒドロ-2H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-h]キノリン-9-オンの調製:

【化 5 2】



N-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル)-3-オキソブタンアミド (2.8 g、11.9 mmol、1 当量) を DCM (20 ml) に溶解した。トリフルオロメタンスルホン酸 (10.5 ml、119 mmol、10 当量) 及び DCM (5 ml) を室温で20分かけて滴下した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、100 ml の氷水に注ぎ、20分間攪拌した。反応混合物を濾過し、水 (2×15 ml) 及び Et₂O (10 ml) で洗浄した。生成物を EtOAc/DCM/MeOH=1/10.2 (150 ml) に溶解し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発処理した。生成物を 1 mbar の真空下、室温で1時間乾燥させて、7-メチル-3, 10-ジヒドロ-2H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-h]キノリン-9-オン 2.5 g (97%) を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.00 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m, 4H), 2.45 (d, J=1.2 Hz, 3H)。

【0226】

7-メチル-5-ニトロ-3, 10-ジヒドロ-2H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-h]キノリン-9-オンの調製:

10

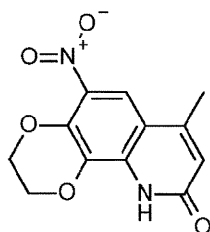
20

30

40

50

【化 5 3】

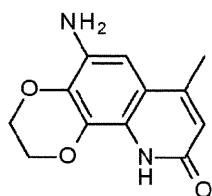


7-メチル-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-9-オン(2.5g、11.5mmol、1当量)をAc₂O(40ml)に懸濁し、0℃に冷却した。HNO₃ 65%水溶液(1.1ml、17.3mmol、1.5当量)を滴下し、0℃で40分間攪拌し、次いで、400mlの氷水に注ぎ、室温で10分間攪拌した。生成物を濾過し、水(2×30ml)で洗浄した。生成物をDCM/EtOAc=1/1(10ml)中、超音波でトリチュレートし、濾過し、EtOAc/ヘプタン=1/1(10ml)、ヘプタン(10ml)、DCM/EtOAc=1/1(10ml)及びヘプタン(2×10ml)で洗浄した。生成物を風乾し、DCM/MeOH=1/1(20ml)中、超音波でトリチュレートし、濾過した。生成物をBiotage Isolera (ACN(0.1%FA)/H₂O(0.1%FA)1/99、次に1/99→40/60)で精製した。関連する画分を蒸発処理した。生成の前段階の画分をBiotage Isolera (ACN(0.1%FA)/H₂O(0.1%FA)0/100、次に0/100→80/20)で再精製した。生成物、7-メチル-5-ニトロ-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-9-オン(150mg)を他の位置異性体との4:6の比率の混合物として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.21(s, 1H), 7.95(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.52-4.45(m, 4H), 2.42(d, J=1.2Hz, 3H)。

【0227】

5-アミノ-7-メチル-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-9-オン(中間体5)の調製：

【化 5 4】



7-メチル-5-ニトロ-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-9-オン(150mg)をMeOH(10ml)に溶解し、10%Pd/C(15mg)を加え、この混合物を3回の真空/H₂サイクルにかけた。反応物を、室温で4時間、H₂バルーンで攪拌した。反応混合物をCeliteに通して濾過し、蒸発処理して、5-アミノ-7-メチル-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-9-オン(120mg、90%)を褐色油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ 233m/z、位置異性体の混合物。

【0228】

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(中間体6)の調製：

10

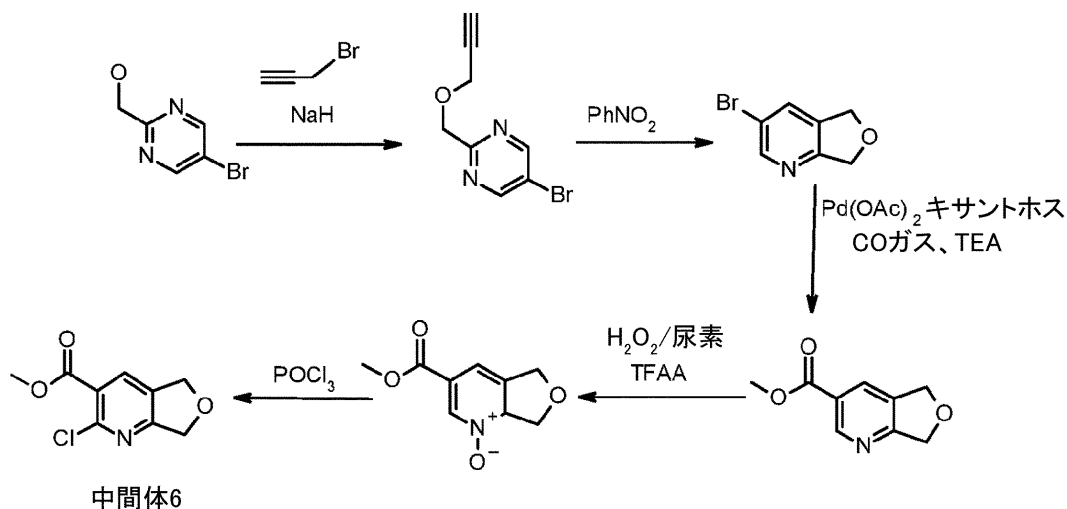
20

30

40

50

【化 5 5】



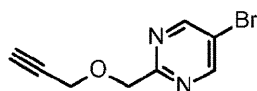
10

【0229】

5-ブロモ-2-(プロパー-2-イノキシメチル)ピリミジンの調製：

【化 5 6】

20



(5-ブロモピリミジン-2-イル)メタノール(20g、105.82mmol)の乾燥DMF(100mL)溶液を攪拌しながら、NaH(3.8g、246mmol)を0℃で少量ずつ加え、この反応混合物を同じ温度で15分間攪拌した。これに臭化プロパルギル(9.6mL、1.2当量)を20分かけて滴下し、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。30分後、反応混合物を室温まで温め、これに0.12当量の臭化プロパルギル(0.96mL、0.12当量)を滴下した。再び反応混合物を同じ温度で45分間攪拌した。完了後、反応混合物を15%Na₂SO₃溶液(100mL)、5%LiCl溶液(100mL)でクエンチし、水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中5%のEtOAcで溶出して、5-ブロモ-2-(プロパー-2-イノキシメチル)ピリミジン(18g、収率75%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.80(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.39(d, J=2.4Hz, 2H), 2.48(t, J=2.4Hz, 1H): LCMS [M+H]⁺: 227.01m/z.

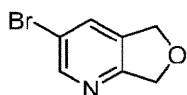
30

40

【0230】

3-ブロモ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジンの調製：

【化 5 7】



5-ブロモ-2-(プロパー-2-イノキシメチル)ピリミジン(25g、110mmol)のニトロベンゼン(75mL)溶液を攪拌しながら180℃で4時間加熱するとともに、反応混合物、及び反応で生成されるHCNを冷却するための冷却次亜塩素酸塩を含有

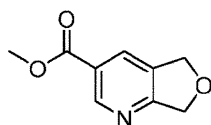
50

するフラスコへの出口にアルゴンを流した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、シリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより直接精製し、石油エーテル中２５％のEtOAcで溶出して、３-ブロモ-５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン（１８ｇ、収率８１％）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-*d*₆）：δ ８．５７（*t*，*J*＝０．６Hz，１H），８．０３（*d*，*J*＝０．６Hz，１H），５．０６（*s*，２H），４．９０（*t*，*J*＝１．８Hz，２H）；LCMS [M+H]⁺：２０２．００m/z。

【０２３１】

５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン-３-カルボン酸メチルの調製：

【化５８】

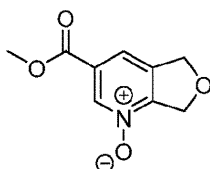


１Lのオートクレーブに、３-ブロモ-５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン（３０ｇ、１５０mmol）DMF（９０mL）、MeOH（９０mL）、４ÅMSシープ、続いてEt₃N（６１mL、４５０mmol）を室温で投入し、反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した。これにPd(OAc)₂（５．０４ｇ、７．５mmol）、キサントホス（４．３４ｇ、７．５mmol）を加え、COガス（１００psi）を充填した。反応混合物を９０℃で４時間加熱した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中１５％のEtOAcで溶出して、５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン-３-カルボンサンメチル（２１．６ｇ、収率８１％）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）：δ ９．１１（*s*，１H），８．１５（*s*，１H），５．２０（*t*，*J*＝０．８Hz，２H），５．１１（*t*，*J*＝１．６Hz，２H），３．９６（*s*，３H）；LCMS [M+H]⁺：１８０．０８m/z。

【０２３２】

１-オキシド-５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン-１-イウム-３-カルボン酸メチルの調製：

【化５９】



５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン-３-カルボンサンメチル（３０ｇ、１６７．５９mmol）をDCM（２５０mL）及びACN（２５０mL）に溶解した溶液を攪拌しながら、尿素／過酸化水素複合体を加え（２９．４ｇ、３１３．４mmol）、反応混合物を０℃に冷却した。これにTFAA（４１mL、２９３．２９）を２５分かけて滴下した。次いで、反応混合物を室温まで温め、同じ温度で３０時間攪拌した。さらにTFAA（３mL、２１．７８mmol）を加え、１０分間攪拌した。完了後、反応混合物をDCM（３００mL）で希釈し、NaHCO₃溶液（８００mL）でクエンチし、５M NaOH溶液（１２mL）でpHを７．５に調節した。層を分離し、水層をDCM（２×５００）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中５％のMeOHで溶出して、１-オキシド-５，７-ジヒドロフロ[３，４-*b*]ピリジン-１-イウム-３-カルボン酸メチル（２９．８ｇ、収

10

20

30

40

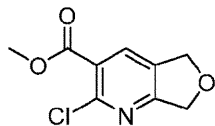
50

率 94%) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.20 (dd, $J=8.4$, 2 Hz, 4H), 3.97 (s, 3H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195.97 m/z.

【0233】

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(中間体6)の調製:

【化60】

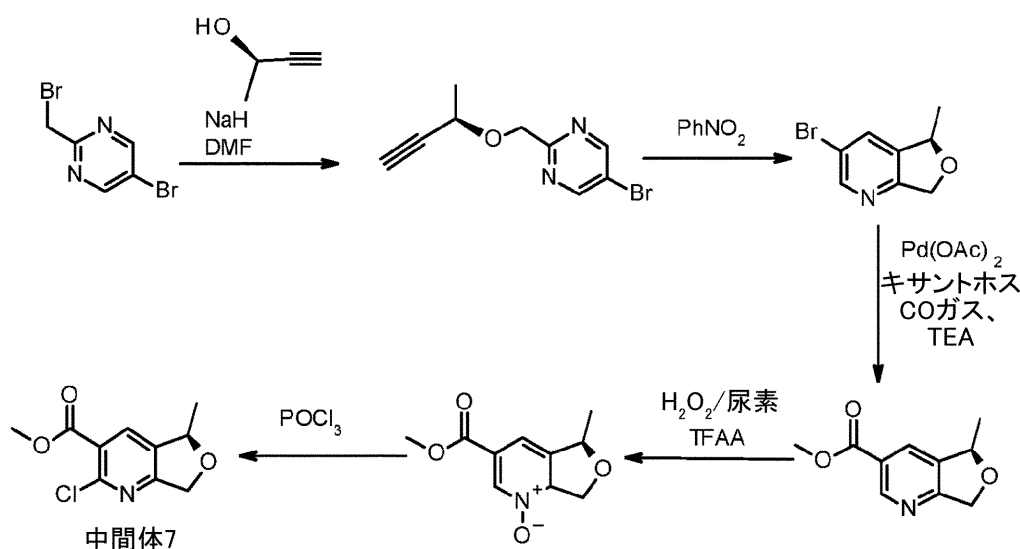


1-オキシド-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-1-イウム-3-カルボン酸メチル(20g、102.56 mmol)に POCl_3 (70.4 mL、753.84 mmol、新たに蒸留)を 0°C で加えた。反応混合物を、アルゴン下、 100°C で1時間加熱した。完了後、反応混合物をDCM(100 mL)で希釈し、氷冷したDCM(400 mL)/飽和 NaHCO_3 水溶液(800 mL)の混合物で15分間攪拌しながらクエンチし、ガスの発生が止まるまで振盪した。ブライン溶液(200 mL)を添加し、層を分離した。水層をDCM(2×800 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをシリカゲル(100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより精製し石油エーテル中15%のEtOAcで溶出して、2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(13.2g、収率61%)をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (t, $J=0.8$, 1H), 5.17–5.16 (m, 2H), 5.06 (t, $J=2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.09 m/z.

【0234】

(5R)-2-クロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(中間体7)の調製:

【化61】



【0235】

5-ブromo-2-[[[(1R)-1-メチルプロパー2-イノキシ]メチル]ピリミジンの調製

10

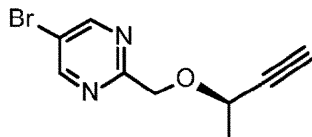
20

30

40

50

【化 6 2】

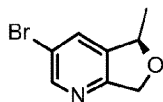


5-ブロモ-2-（プロモメチル）ピリミジン（470mg、1.87mmol）の乾燥THF（4mL）溶液を撹拌しながら、アルゴン下、 -10°C でNaH（鉱油中60%、97mg、2.3mmol）を少量ずつ加え、この反応混合物を同じ温度で10分間撹拌した。これに（2R）-ブター-3-イン-2-オール（153mg、2.2mmol）を加え、反応混合物を1時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（6mL）でクエンチし、EtOAc（ $3 \times 6\text{mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル（100～200メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン中2～30%のEtOAcで溶出して、5-ブロモ-2-[[（1R）-1-メチルプロパー-2-イノキシ]メチル]ピリミジン（254mg、収率56%）を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.06/243 m/z. ^1H NMR（300MHz, クロロホルム-d） δ 8.82（s, 2H）, 4.98（d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H）, 4.78（d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H）, 4.47（qd, $J=6.6, 2.1\text{Hz}$, 1H）, 2.49（d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H）, 1.60（s, 3H）.

【0236】

（5R）-3-ブロモ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジンの調製:

【化 6 3】

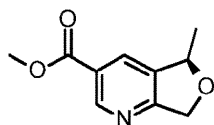


5-ブロモ-2-[[（1R）-1-メチルプロパー-2-イノキシ]メチル]ピリミジン（254mg、1.05mmol）のニトロベンゼン（2mL）溶液を撹拌しながら、アルゴン雰囲気下、 180°C で2時間加熱した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより直接精製し、ヘプタン1～30%のEtOAcで抽出して、（5R）-3-ブロモ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン（203mg、収率90%）を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214/216.7 m/z. ^1H NMR（300MHz, クロロホルム-d） δ 8.55（dd, $J=2.1, 0.8\text{Hz}$, 1H）, 7.62（dd, $J=2.1, 1.0\text{Hz}$, 1H）, 5.41-5.31（m, 1H）, 5.08-4.91（m, 2H）, 1.54（d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H）.

【0237】

（5R）-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

【化 6 4】



2つのチャンバーを備えた反応バイアルにおいて、一方のチャンバーに、メチル3-ブロモ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン（202g、0.94mmol）、

DMF (1.6 mL)、MeOH (0.8 mL) 及び Et₃N (393 µL、2.82 mmol) を投入し、室温にて10分間、アルゴンでフラッシュした。これに、Pd(OAc)₂ (11 mg、0.05 mmol) 及びキサンホス (27 mg、0.05 mmol) を加えた。第2のチャンパーには、トルエン (7 mL) 中の HCOOH (142 µL、3.76 mmol) 及び MsCl (289 µL、3.76 mmol) を投入し、アルゴンでフラッシュした。CO生成を開始するために、Et₃N (800 µL、5.64 mmol) を第2のチャンパーに直ちに添加した。反応混合物を、85℃で45分間加熱した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。抽出物をまとめて、水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン (10~70% EtOAc) を用いて精製して、(5R)-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (373.5 mg、収率73%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 194.16 m/z. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 5.49-5.31 (m, 1H), 5.24-4.97 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H).

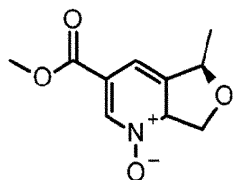
10

【0238】

メチル (5R)-5-メチル-1-オキシド-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-1-イウム-3-カルボン酸メチルの調製:

20

【化65】



(5R)-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシラート (130 mg、0.673 mmol) を DCM (3 mL) 及び ACN (6 mL) に溶解した溶液を攪拌しながら0℃に冷却し、これに尿素・過酸化水素複合体 (165 mg、1.75 mmol) 及び TFAA (41 mL、293.29 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を室温で30時間攪拌した。尿素・過酸化水素複合体 (16 mg) 及び TFAA (24.4 µL) をさらに加え、30分間攪拌した。完了後、反応混合物に TEA (1 mL) を0℃で加え、10分間攪拌し、真空下で蒸発処理して、(5R)-5-メチル-1-オキシド-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-1-イウム-3-カルボン酸メチル (131 mg、収率93%) を得た。LCMS [M+H]⁺: 210.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.73 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.54-5.38 (m, 1H), 5.38-5.06 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H).

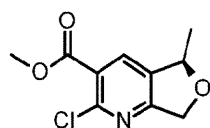
30

【0239】

40

(5R)-2-クロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (中間体7) の調製:

【化66】



(5R)-5-メチル-1-オキシド-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-1-イウム-3-カルボキシラート (130 mg、0.62 mmol) に POCl₃ (

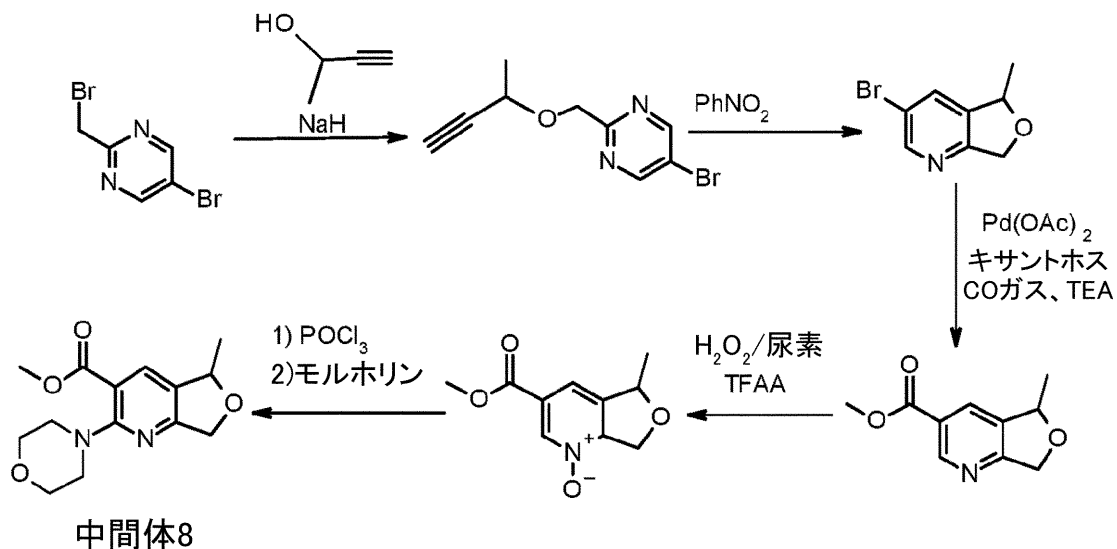
50

400 μ L、4.4 mmol、新たに蒸留)を加えた。反応混合物を、アルゴン下、100℃で3時間加熱した。完了後、過剰の試薬を真空下で除去して、(5R)-2-クロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(収率90%)を得た。LCMS $[M+H]^+$: 228.13 m/z.

【0240】

5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(中間体8)の調製

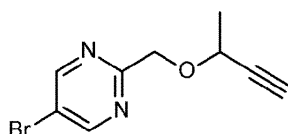
【化67】



【0241】

5-ブロモ-2-(1-メチルプロパー-2-イノキシメチル)ピリミジンの調製:

【化68】



ブタ-3-イン-2-オール(140 mg、2 mmol、1.17当量)の乾燥THF(4 mL)溶液にアルゴン下-10℃で、NaH60重量%(84 mg、2.1 mmol、1.235当量)を一度に添加し、-10℃で10分間撹拌した。次いで、5-ブロモ-2-(プロモメチル)ピリミジン(430 mg、1.7 mmol、1当量)を加え、氷-アセトン浴中で1時間撹拌した。次いで、飽和NH₄Cl水溶液(6 mL)を加え、続いてEtOAc(6 mL)を加えた。層を分離し、水層をEtOAc(6 mL)で洗浄した。有機抽出物をまとめてブラインで洗浄し、蒸発処理した。粗生成物をBiotage Isolera: (ヘプタン/EtOAc 98/2->70/30)で精製した。生成物を含む分画を蒸発処理して、5-ブロモ-2-(1-メチルプロパー-2-イノキシメチル)ピリミジン251 mg(62%)を無色油状物として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.82(s, 2H), 4.97(d, J=14.0 Hz, 1H), 4.78(d, J=13.9 Hz, 1H), 4.47(dd, J=6.6, 2.1 Hz, 1H), 2.49(d, J=2.1 Hz, 1H), 1.58(d, J=6.6 Hz, 3H).

【0242】

3-ブロモ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジンの調製:

10

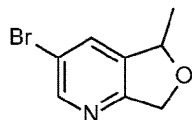
20

30

40

50

【化 6 9】



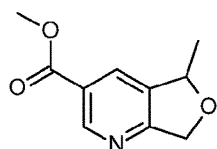
5-ブromo-2-(1-メチルプロパ-2-イノキシメチル)ピリミジン (251 mg、1.05 mmol、1 当量) の PhNO_2 (4 mL) 溶液を 180℃ で 2 時間攪拌した。次いで、これを *Biotage Isolera* (ヘプタン/ EtOAc 99/1、次にヘプタン/ EtOAc 99/1→70/30) で精製した。生成物を含む分画を蒸発処理して、3-ブromo-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン 180 mg (81%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J=2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=2.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.43–5.29 (m, 1H), 5.12–4.90 (m, 2H), 1.54 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

10

【0243】

5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製：

【化 7 0】



20

3-ブromo-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン (180 mg、0.84 mmol、1 当量) をアルゴン下で乾燥 THF (4 mL) に溶解し、−78℃ に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ 1.6 M/ヘキサン (0.55 mL、0.88 mmol、1.05 当量) を 3 分かけて滴下し、次いで、5 分間攪拌した。2つの固体 CO_2 塊を添加し、浴を取り除き、20分間攪拌した。反応混合物を蒸発処理して、250 mg の粗 (5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニル) オキシリチウムを黄色泡状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 180 \text{ m/z}$ 。これを $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{DMF}$ (4+2+1 mL) に溶解し、この溶液に TEA (0.3 mL、2.19 mmol、2.6 当量) を加え、続いて HATU (350 mg、0.92 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を EtOAc (8 mL) と 5% LiCl 水溶液 (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc (5 mL) で洗浄した。有機抽出物をまとめてブラインで洗浄し、真空下で蒸発処理し、*Biotage Isolera* (ヘプタン/ EtOAc 99/1→60/40) で精製した。生成物を含む画分を蒸発処理して、5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル 75 mg (2 工程で 42%) を無色油状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 194 \text{ m/z}$ 。

30

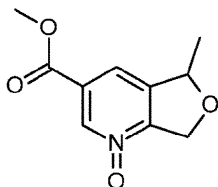
40

【0244】

5-メチル-1-オキソ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製：

50

【化 7 1】

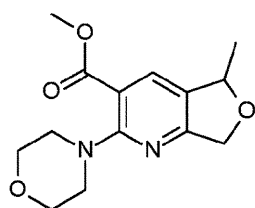


5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (75 mg、0.386 mmol、1当量) を ACN/DCM (4+2 ml) に溶解し、0℃に冷却した。H₂O₂・尿素複合体 (94 mg、1 mmol、2.6当量) を加え、続いて TFAA (0.14 ml、1 mmol、2.6当量) を加えた。浴を取り除いた。室温で30分間攪拌した。H₂O₂・尿素複合体 (94 mg、1 mmol、2.6当量) を加え、続いて TFAA (0.14 ml、1 mmol、2.6当量) を加えた。室温で30分間攪拌した。0℃に冷却した。TEA (0.6 ml、4.39 mmol、11.4当量) を加えた。10分間攪拌した。反応混合物を蒸発処理した。Biotage Isolera (EtOAc/MeOH 100/0、次に EtOAc/MeOH 100/0 → 85/15) で精製した。生成物を含む画分を蒸発処理して、5-メチル-1-オキソ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル 81 mg (100%) を白色物質として得た。LCMS [M+H]⁺ 210 m/z。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J=1.1 Hz, 1H), 5.42 (dtt, J=6.4, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=11.8, 2.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0245】

5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (中間体 8) の調製：

【化 7 2】



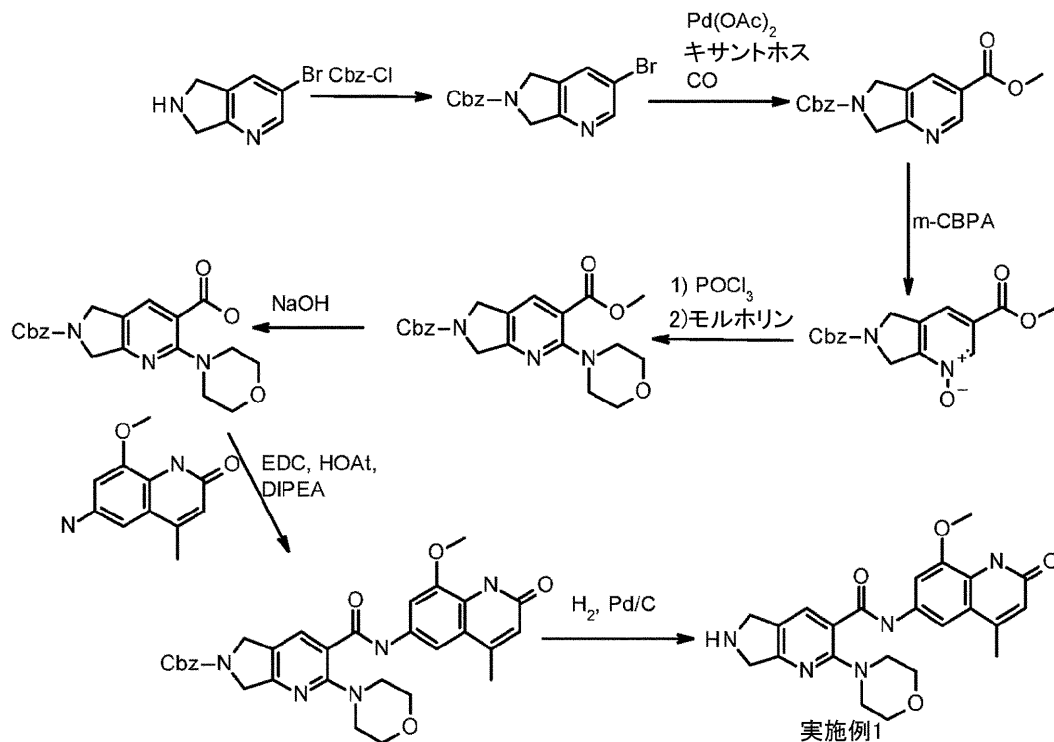
5-メチル-1-オキソ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (81 mg、0.387 mmol、1当量) を、7 ml バイアル中で、POCl₃ (0.2 ml、2.14 mmol、5.5当量) と混合した。混合物を80℃で30分間、次いで、100℃で1時間振盪した。反応混合物を濃縮し、この混合物を冷却しながらモルホリン (1 ml、11 mmol、35当量) を加え、続いて DMF (1 ml) を加えた。反応混合物を80℃で30分間、次いで、100℃で1時間振盪した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (7 ml) で希釈し、5% LiCl 水溶液 (7 ml) で洗浄した。層を分離し、水層を EtOAc (7 ml) で洗浄した。有機抽出物をまとめてブラインで洗浄し、蒸発処理した。粗生成物を最小限の DCM に溶解し、Biotage Isolera (ヘプタン/EtOAc 99/1 → 50/50) で精製した。生成物を含む画分を蒸発処理して、5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル 50 mg (2工程で46%) を褐色油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ 279 m/z。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 (d, J=0.9 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.95-4.76 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 4H), 1.41 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

【0246】

実施例：

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例1)

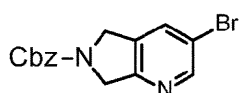
【化73】



【0247】

3-ブロモ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸ベンジルの調製：

【化74】



3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン塩酸塩 (300 mg、1.87 mmol) の乾燥 DCM (25 mL) 懸濁液に DIPEA (812 μ L、4.67 mmol) を加え、この混合物を室温で15分間攪拌し、続いてクロロギ酸ベンジル (295 μ L、2.06 mmol) を滴下した。次いで、反応混合物を室温でさらに60分間攪拌した。次いで、反応物を EtOAc (125 mL) で希釈し、0.1 M NaOH 水溶液 (2 $\times$ 50 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Isolera One、Biotage) により、ヘプタン/EtOAc 混合物 (100/0 から 0/100 へ) を溶離液として用いて精製し、標題の生成物 3-ブロモ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸ベンジルを白色固体として得た (400 mg、65%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.77-7.51 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 6H), 5.16 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.72-4.63 (m, 4H)。

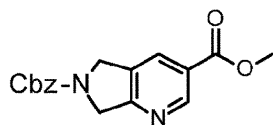
40

50

【0248】

5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3,6-ジカルボン酸O6-ベンジルO3-メチルの調製

【化75】

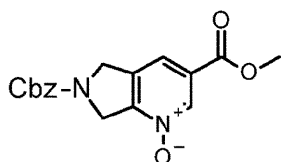


2つのチャンバーを備えた反応バイアルにおいて、一方のチャンバーに、3-ブロモ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸ベンジル(1.0g、3.0mmol)、DMF(8mL)、MeOH(4mL)及びEt₃N(1.25mL、9.0mmol)を投入し、室温にて10分間、アルゴンでフラッシュした。これに、Pd(OAc)₂(100mg、0.45mmol)及びキサントホス(260mg、0.45mmol)を加えた。第2のチャンバーには、トルエン(5mL)中のHCOOH(300μL、7.9mmol)及びMsCl(612μL、7.9mmol)を投入し、アルゴンでフラッシュした。CO生成を開始するために、Et₃N(1.6mL、11.9mmol)を第2のチャンバーに直ちに添加した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。完了後、反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(2×75mL)水溶液、5%LiCl(2×25mL)及びブライン(75mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Isolera One、Biotage)により、DCM/MeOH混合物(100/0から95/5へ)を溶離液として用いて精製し、5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3,6-ジカルボン酸O6-ベンジルO3-メチルを白色固体として得た(410mg、43%)。¹H NMR(300MHz,クロロホルム-d)
 δ 9.14(d, J=1.9Hz, 1H), 8.20(dd, J=18.0, 2.1Hz, 1H), 7.47-7.34(m, 6H), 5.26(d, J=1.9Hz, 2H), 4.89-4.82(m, 4H), 3.98(s, 3H)。

【0249】

1-オキシド-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イウム-3,6-ジカルボン酸O6-ベンジルO3-メチルの調製：

【化76】



5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3,6-ジカルボン酸O6-ベンジルO3-メチル(410mg、1.3mmol)の乾燥DCM(25mL)溶液を0℃でm-CPBA(321mg、純度77%、1.6mmol)により処理した。次いで、反応混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2×75mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Isolera One、Biotage)により、DCM/MeOH混合物(100/0から90/10へ)を溶離液として用いて精製し、標題の生成物1-オキシド-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イウム-3,6-ジカルボン酸O6-ベンジルO3-メチルを白色固体として得た(360mg、85%)。LCMS[M+H]⁺: 329.2m/z

【0250】

10

20

30

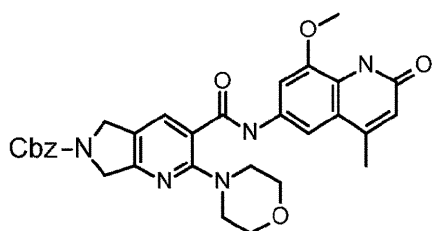
40

50

COC(=O)c1nc2c(c1)nc(C3CCOCC3)c2N4CCc5ccccc5N4

20

【化 7 8】



30

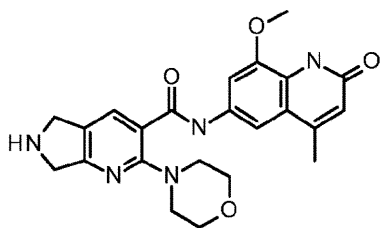
【 0 2 5 2 】

50

【0253】

N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド（実施例1）の調製：

【化79】



10

3-[(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)カルボニル]-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸ベンジル（50mg、0.087mmol）のMeOH（5.0mL）溶液を10%w/w Pd/C（10mg）で処理し、反応混合物をH₂雰囲気下で30分間攪拌した。次いで、反応混合物をCelite（登録商標）パッドで濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Isolera One、Biotage）により、DCM/MeOH混合物（100/0から90/10へ）を溶離液として用いて精製し、標題の生成物N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを淡黄/白色固体として得た（19mg、50%）。

20

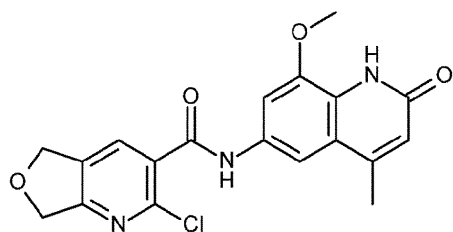
¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 10.62（s, 2H）, 7.79（s, 1H）, 7.76（d, J=2.0Hz, 1H）, 7.59（d, J=1.9Hz, 1H）, 6.46（d, J=1.3Hz, 1H）, 4.12-4.05（m, 2H）, 4.00（d, J=1.8Hz, 2H）, 3.90（s, 3H）, 3.71-3.61（m, 4H）, 3.25-3.19（t, J=4.6Hz, 4H）, 2.39（d, J=1.2Hz, 3H）。

【0254】

2-クロロ-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドの調製：

30

【化80】



40

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル（600mg、2.8mmol、1当量）をTHF（15mL）に溶解し、5M NaOH水溶液（1.4mL、6mmol、2.5当量）及び水（3mL）を加えた。混合物を45℃で一晩振盪し、次いで、a 0℃に冷却し、5M HCl水溶液でpH7に酸性化した。層を分離し、水層をEtOAc（2×15mL）で抽出した。有機抽出物をまとめてNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発処理して、600mgの粗2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を橙色の粉末として得た。粗生成物をDMF（6mL）に溶解し、6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（613mg、3mmol、1.07当量）、DIPEA（1.57mL、9mmol、3.21当量）、EDC·HCl（573mg、3mmol、1.07当量）及びH

50

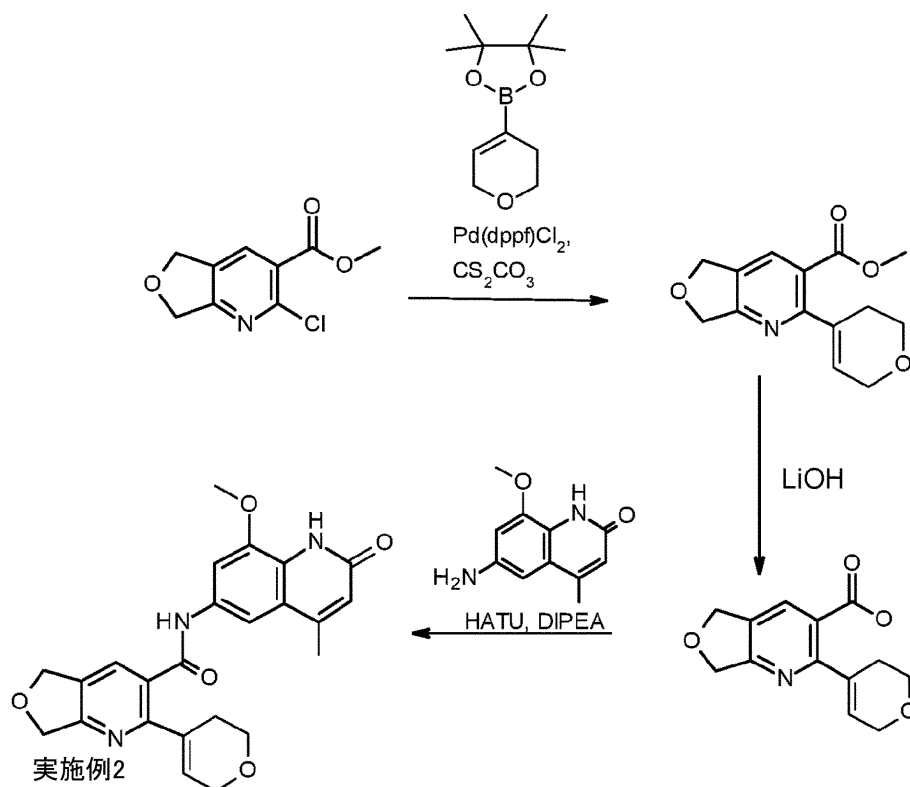
OAt (408 mg、3 mmol、1.07 当量) を添加した。この反応混合物を 60℃ で 2 時間振盪した。室温に冷却した後、この混合物に水 (10 ml) 及び 5% LiCl 水溶液 (10 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌した。混合物を濾過し、水で洗浄し (2 × 10 ml)、風乾し、ACN (10 ml) でトリチュレートし、濾過した。濾液を ACN (2 × 5 ml) で洗浄し、1 mbar の真空下、室温で 3 時間乾燥させて、780 mg の 2-クロロ-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを黄色粉末として得た。LCMS [M+H]⁺ 386 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J=2.1 Hz, 2H), 5.00 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39 (d, J=1.2 Hz, 3H).

10

【0255】

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 2) の調製

【化 81】



20

30

40

【0256】

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (66 mg、0.31 mmol、1 当量) をジオキサン (1.8 mL) 及び水 (0.6 mL) に溶解した溶液に、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (78 mg、0.37 mmol、1.2 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (6 mg、0.02 当量) 及び Cs₂CO₃ (202 mg、2 当量) をアルゴン下で添加し、この反応混合物 130℃ で 45 分間攪拌した。完了後、溶媒を真空下で蒸発させ、生成物を DCM/水から抽出した。有機抽出物をま

50

めてブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、 DCM/MeOH (0~5% MeOH) を用いて精製して、2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (54 mg、収率67%) を得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 262.20 \text{ m/z}$. ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.32 (q, $J=2.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J=5.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.56 (tq, $J=5.2, 2.5 \text{ Hz}$, 2H) [0257]

10

2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (112 mg、0.43 mmol、1当量) をメタノール (0.6 mL) 及び THF (0.6 mL) に溶解した溶液に、2M LiOH を加え (430 μL)、反応混合物を 35°C で3時間攪拌した。完了後、2N HCl を添加して中和した (430 μL)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去し、粗 2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 248.18 \text{ m/z}$.

20

[0258]

2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例2の調製):

2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (0.43 mmol、1.0当量) 及び 6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (96 mg、0.47 mmol、1.1当量) の DMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (150 μL 、0.85 mmol、2当量) 及び HATU (79 mg、0.47 mmol、1.2当量) を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を EtOAc 及び 5% LiCl から抽出した。有機抽出物をまとめて水及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、 DCM/MeOH (0~10% MeOH) を用いて精製し、82 mg (収率44%) の 2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ 434.19 \text{ m/z}$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, $J=1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=1.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.14-6.10 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.02-4.93 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (t, $J=5.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.38 (d, $J=1.2 \text{ Hz}$, 3H)

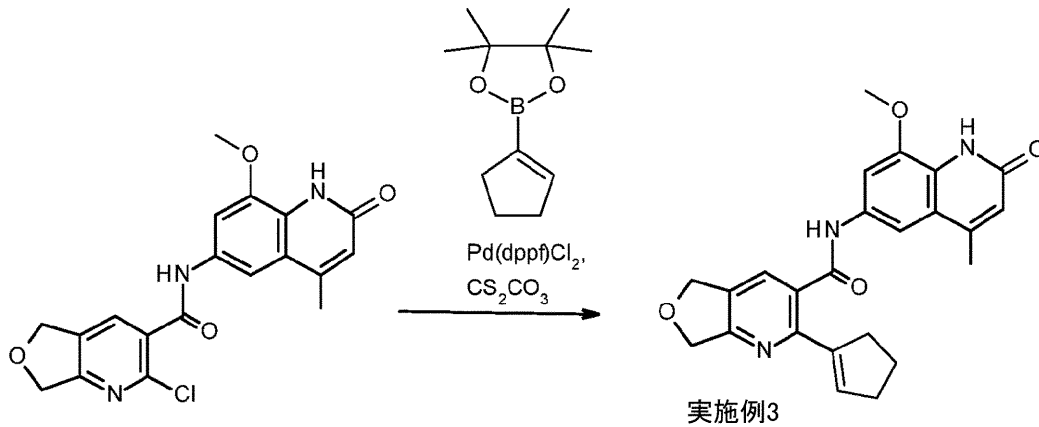
30

40

[0259]

2-(シクロペンタン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例3) の調製

【化 8 2】



10

【0260】

2-(シクロペンタン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例3)の調製:

2-クロロ-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(77mg、0.2mmol、1当量)をジオキサン(1.6mL)及び水(0.5mL)に溶解した溶液に、2-(シクロペンタン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(117mg、0.6mmol、3当量)、Pd(dppf)Cl₂(3.4mg、0.02当量)及びCs₂CO₃(130mg、2当量)をアルゴン下で添加し、この反応混合物を130℃で45分間攪拌した。完了後、溶媒を真空下で蒸発させ、生成物をEtOAc/水から抽出した。有機抽出物をまとめてブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、DCM/MeOH(0~10%MeOH)を用いて精製し、メチル2-(シクロペンタン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(29mg、収率35%)を得た。LCMS[M+H]⁺418.21m/z. ¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 7.92(s, 1H), 5.85(s, 1H), 5.21(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.32(q, J=2.7Hz, 2H), 3.97(t, J=5.3Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 2.56(tq, J=5.2, 2.5Hz, 2H)

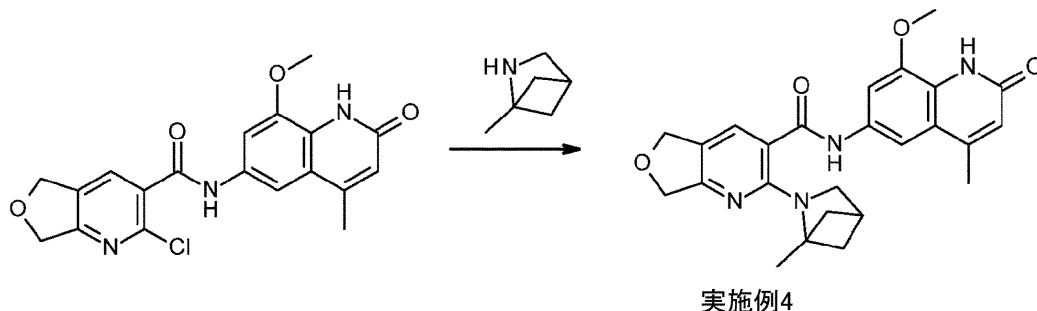
20

30

【0261】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-(1-メチル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例4)の調製:

【化 8 3】



40

50

2-クロロ-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(50mg、0.13mmol、1当量)及び4-メチル-3-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン(30mg、0.31mmol、2.38当量)をDMSO(2.4ml)に溶解し、DIPEA(0.1ml、0.57mmol、4.38当量)を加えた。この反応混合物を135℃のマイクロ波反応器中で1時間加熱した。4-メチル-3-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン(30mg、0.31mmol、2.38当量)を加え、次いで、135℃で2時間、次いで、145℃で45分間加熱した。Biotage Isolera(ACN(0.1%FA)/H₂O(0.1%FA)0/100、次に0/100->80/20)で精製した。生成物を含む画分を蒸発処理し、Et₂O(0.7ml)でトリチュレートし、溶媒をデカントし、1mbarの真空中、室温で3時間乾燥させて、標題の生成物N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-(1-メチル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、9mg(収率15%)を得た。LCMS[M+H]⁺447m/z。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.23(s, 1H), 10.65(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.70(d, J=1.9Hz, 1H), 7.57(d, J=2.0Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.89(d, J=2.0Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.38(s, 2H), 2.73(d, J=2.7Hz, 1H), 2.39(d, J=1.2Hz, 3H), 1.78-1.68(m, 4H), 1.63(s, 3H)。

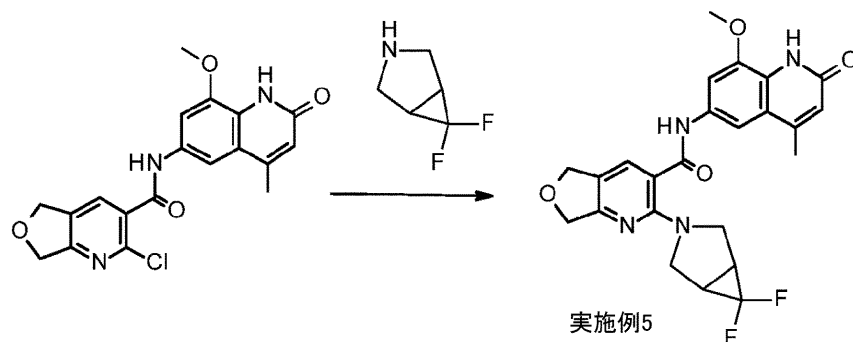
10

20

【0262】

2-(6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例5)：

【化84】



30

100μlのChromacol 01-CVGバイアルに、6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(2.4μmol)、2-クロロ-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(2.4μmol)、乾燥DMSO(48μl)及びDIPEA(9.6μmol、1.7μl)を投入した。この混合物を140℃で一晩加熱し、冷却し、遠心沈殿させた。反応混合物をTwin.Tecプレートに移し、SpeedVacを用いて蒸発処理した(45℃、1~2時間)。粗生成物をHPLC-CLNDにより精製して純粋な標題化合物2-(6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、161μgを得た。LCMS[M+H]⁺469.17m/z

40

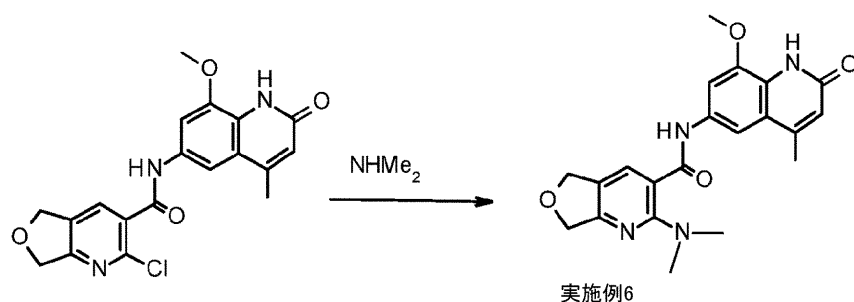
【0263】

2-(ジメチルアミノ)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリ

50

ン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例6) の調製:

【化85】



10

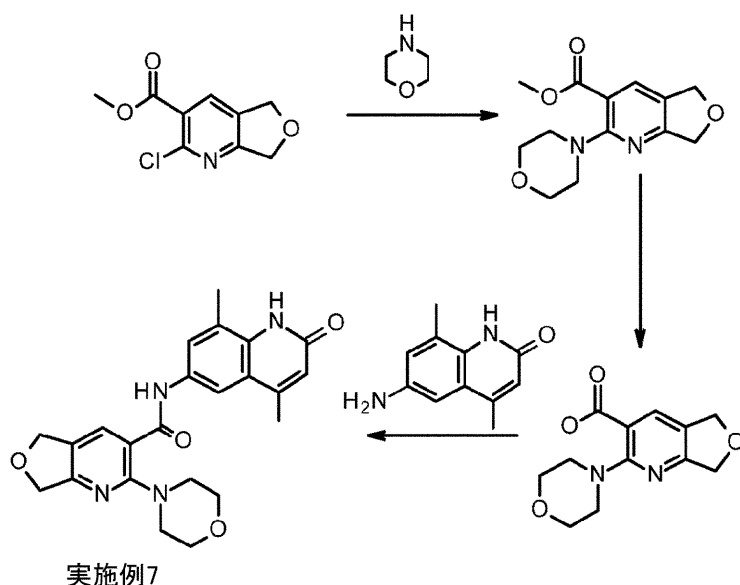
2-クロロ-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (200 mg、1 当量) の乾燥 DMF 溶液に、 NMe_2 (THF 中 2 M、1.0 mL) を添加し、反応混合物を 120℃ で 1 時間攪拌した。粗反応混合物を Celite (登録商標) パッドに通して濾過し、逆相分取 HPLC により直接精製して、標題の生成物 2-(ジメチルアミノ)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを淡い桃色の固体として得た (55 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J=2.1$ Hz, 2H), 4.84 (t, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 2.37 (d, $J=1.1$ Hz, 3H)。

20

【0264】

N-(4, 8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例7) の調製:

【化86】



30

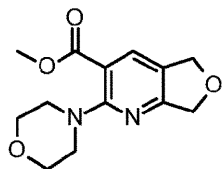
40

【0265】

2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

50

【化 8 7】



2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (213.6 mg、1 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (5 mL) 溶液に、モルホリン (175 μ L、2 mmol、2 当量) 及び DIPEA (522 μ L、3 mmol、3 当量) を添加し、125℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。抽出物をまとめ、水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc / ヘプタン (20 ~ 70% EtOAc) を用いて精製し、2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (177.7 mg、収率 67%) を白色固体として得た。

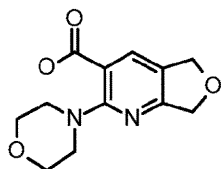
10

【0266】

2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製：

【化 8 8】

20



2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (40 mg、0.15 mmol、1 当量) をメタノール (2 mL) 及び THF (2 mL) に溶解した溶液に、2M LiOH (350 μ L、0.35 mmol、2 当量) を加え、この反応混合物を30℃で3時間攪拌した。完了後、2N HCl を加えて中和した (350 μ L、0.35 mmol、2 当量)。溶媒をアセトン及びトルエンにより真空下で蒸発させて酸を除去し、粗 2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を黄色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 251.17 m/z。

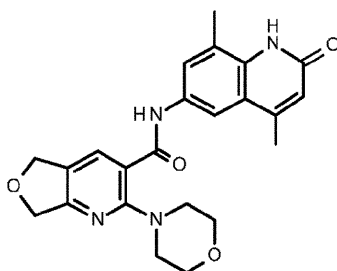
30

【0267】

N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 7) の調製：

【化 8 9】

40



2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (0.15 mmol、1 当量) 及び 6-アミノ-4,8-ジメチル-1H-キノリン-2-オン (31 mg、0.15 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 溶液に、DIPEA (8

50

0 μ L、0.45 mmol、3 当量) 及び HATU (63.3 mg、0.16 mmol、1.1 当量) を加え、この反応混合物を 60 °C で一晩攪拌した。

【0268】

完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、31.3 mg の標題化合物 N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た(2工程で収率49%)。LCMS [M+H]⁺ 421.22 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 6.46 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.89 (t, J=2.1 Hz, 2H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (d, J=1.2 Hz, 3H)。

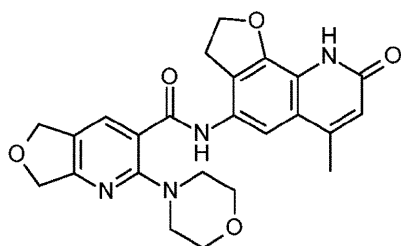
10

【0269】

N-(6-メチル-8-オキソ-3,9-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-h]キノリン-4-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例8)の調製:

【化90】

20



実施例8

N-(6-メチル-8-オキソ-3,9-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-h]キノリン-4-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを実施例7(N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド)に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び4-アミノ-6-メチル-3,9-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-h]キノリン-8-オンから作製した。22.5 mg (2工程で収率33%)のN-(6-メチル-8-オキソ-3,9-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-h]キノリン-4-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 449.19 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 3.68 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.00-3.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

30

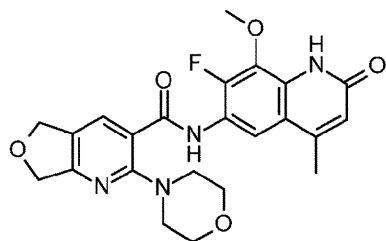
40

【0270】

N-(7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例9)の調製:

50

【化 9 1】



実施例9

10

N-(7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを、実施例7(N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド)に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び6-アミノ-7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンから作製した。9.4mg(収率14%)のN-(7-フルオロ-8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 455.16m/z. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.25(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.07-7.98(m, 2H), 6.45(s, 1H), 5.07(s, 2H), 4.92(d, J=2.1Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 3.78-3.67(m, 4H), 3.30-3.20(m, 4H), 2.40(s, 3H).

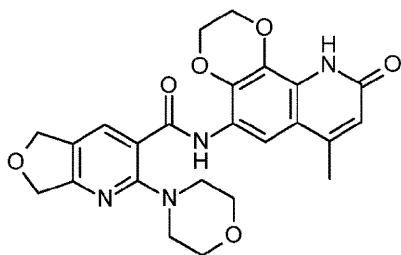
20

【0271】

N-(7-メチル-9-オキソ-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-5-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例10)の調製:

【化 9 2】

30



実施例10

N-(7-メチル-9-オキソ-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-5-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを実施例7(N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド)に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び5-アミノ-7-メチル-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-9-オンから作製した。沈殿物をDMF及びアセトニトリル中25%の水でさらに洗浄して所望の生成物を得た。21.7(収率25%)mgのN-(7-メチル-9-オキソ-3,10-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-5-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 465.1m/z. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11

40

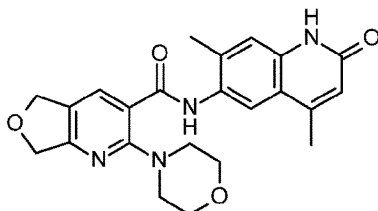
50

. 01 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.94 (t, J=2.0 Hz, 2H), 4.54-4.38 (m, 4H), 3.78 (dd, J=6.5, 3.0 Hz, 4H), 3.18 (dd, J=6.0, 3.3 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H).

【0272】

N-(4,7-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例11)の調製:

【化93】



実施例11

10

N-(4,7-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを、実施例7(N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド)に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び6-アミノ-4,7-ジメチル-1H-キノリン-2-オンから作製した。沈殿物をDMF及びアセトニトリル中25%の水でさらに洗浄して生成物を得た。

20

【0273】

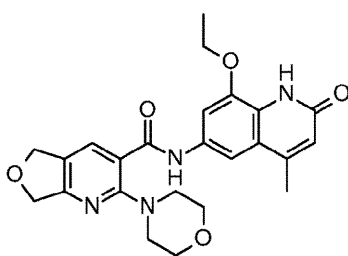
26.9 mg (収率38%)のN-(4,7-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 421.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz,) δ 11.57 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (t, J=2.1 Hz, 2H), 3.71 (dd, J=5.3, 3.8 Hz, 4H), 3.00-3.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

30

【0274】

N-(8-エトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例12)の調製:

【化94】



実施例12

40

N-(8-エトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを、実施例7(N-(4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホ

50

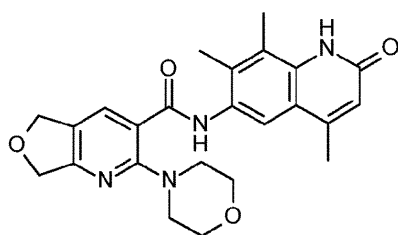
リノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド)に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び6-アミノ-8-エトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンから作製した。沈殿物をDMF及びアセトニトリル中25%の水でさらに洗浄して生成物を得た。31.2mg(収率41%)のN-(8-エトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 451.7m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.63-10.50 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.14 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (t, J=6.9Hz, 3H).

10

【0275】

2-モルホリノ-N-(4, 7, 8-トリメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例13)の調製:

【化95】



実施例13

20

2-モルホリノ-N-(4, 7, 8-トリメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを、実施例7(N-(4, 8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド)に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び6-アミノ-4, 7, 8-トリメチル-1H-キノリン-2-オンから作製した。沈殿物を水及びEtOAcでさらに洗浄して生成物を得た。22.0mg(収率33%)の2-モルホリノ-N-(4, 7, 8-トリメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 435.2m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.95-4.85 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.00-3.5 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 3H), 2.28 (s, 3H).

30

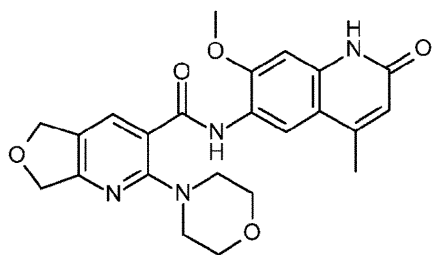
40

【0276】

N-(7-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例14)の調製:

50

【化 9 6】



実施例14

10

N-（7-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを、実施例7（N-（4,8-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド）に記載の手順に従って、2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸及び6-アミノ-7-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オンから作製した。沈殿物を水中5%のアセトニトリルでさらに洗浄して生成物を得た。34.5mg（収率46%）のN-（7-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS [M+H]⁺ 437.62 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.44-3.37 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

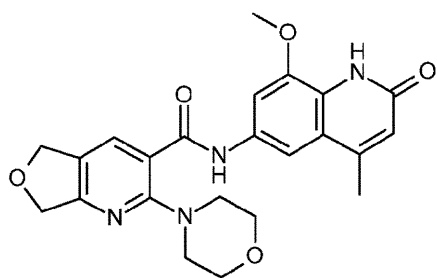
20

【0277】

N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド（実施例15）の調製：

【化 9 7】

30



実施例15

40

2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸（2.6g、10.4mmol）のDMF（30mL）溶液に、6-アミノ-8-メトキシ-4-メチルキノリン-2（1H）-オン（2.12g、10.4mmol）、EDC・HCl（3.97g、20.8mmol）、HOAt（2.82mg、20.8mmol）及びDIPEA（7.5mL、41.6mmol）を0℃で順次加えた。次いで、反応混合物室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水（100mL）でクエンチし、沈殿した固体を濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド（2.26g、50%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.64

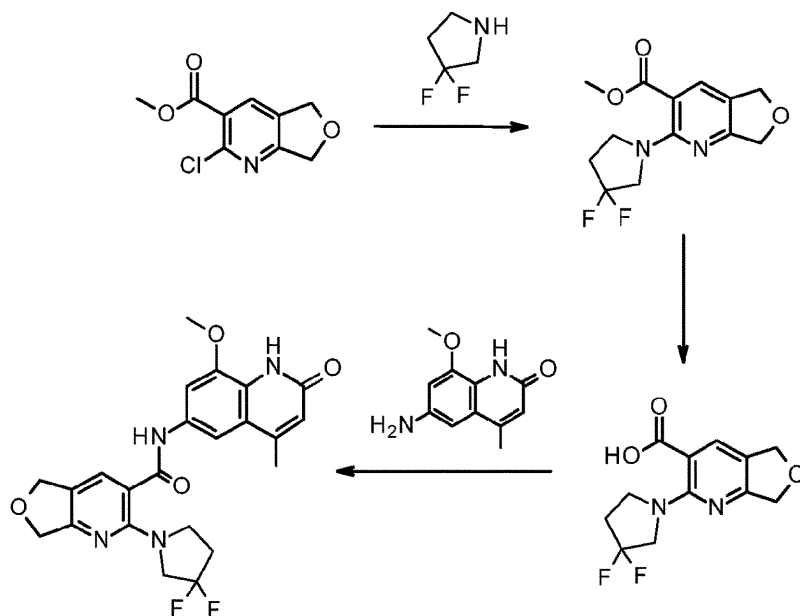
50

(br s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (t, $J=3.6$ Hz, 4H), 3.26 (t, $J=3.6$ Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), LCMS $[M+H]^+$: 437.17 m/z.

【0278】

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例16)の調製

【化98】



実施例16

【0279】

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(6)(42.7 mg、0.2 mmol、1当量)の乾燥DMSO(1 mL)溶液に、3,3-ジフルオロピロリジン(57.4 mg、0.4 mmol、2当量)及びDIPEA(140 μ L、0.8 mmol、4当量)を加え、反応混合物125℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン、(10~50% EtOAc)を用いて精製し、2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(128 mg、収率56.6%)を黄色固体として得た。LCMS $[M+H]^+$ 285.19 m/z. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (t, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H).

【0280】

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]

10

20

30

40

50

] ピリジン-3-カルボン酸メチル (30 mg、0.125 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) に溶解した溶液に、2 M LiOH を添加し (125 μ L、0.250 mmol、2当量)、この反応混合物を 35 °C で 3 時間攪拌した。完了後、2 N HCl を加え、中和した (125 μ L、0.250 mmol、2当量)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロフロ [3,4-b] ピリジン-3-カルボン酸を黄色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 285.19 m/z.

【0281】

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ [3,4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 16) の調製:

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロフロ [3,4-b] ピリジン-3-カルボン酸 (0.125 mmol、1当量) 及び 6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (25.3 mg、0.125 mmol、1当量) の DMF (4 mL) 溶液に、DIPEA (60 μ L、0.35 mmol、3当量) 及び HATU (47 mg、0.125 mmol、1当量) を加え、この反応混合物を 35 °C で 3 時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。

【0282】

完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をアセトニトリル中 25% の水でさらに洗浄し、次いで、乾燥させて、34 mg の 2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ [3,4-b] ピリジン-3-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (2工程で収率 17%)。LCMS [M+H]⁺ 455.4 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t, J=13.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

【0283】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ [3,4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 17) の調製:

10

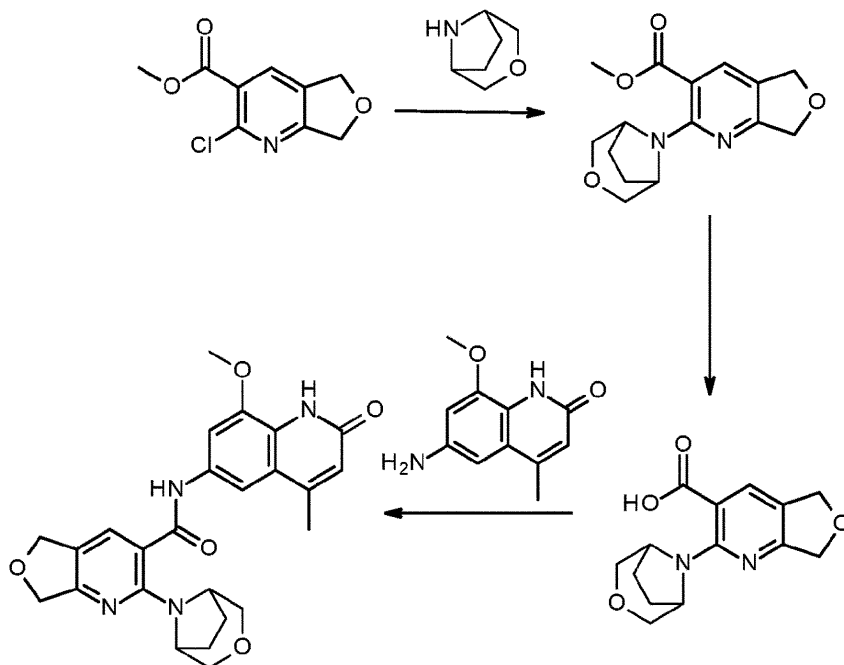
20

30

40

50

【化 9 9】



実施例17

10

20

【0284】

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(6)(42.7mg、0.2mmol、1当量)の乾燥DMSO(1mL)溶液に、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(60mg、0.4mmol、2当量)及びDIPEA(140μL、0.8mmol、4当量)を加え、この反応混合物を125℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(2×30mL)で抽出した。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン(10~50%EtOAc)を用いて精製し、48mgの2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(収率33%)を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 291.16 m/z.

30

【0285】

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(41mg、0.14mmol、1当量)をメタノール(1mL)及びTHF(1mL)に溶解した溶液に、2MLiOHを加え(400μL、0.80mmol)、この反応混合物を35℃で3時間攪拌した。完了後、2NHClを添加した(400μL、0.80mmol)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰のHClを除去して、2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 277.14 m/z.

40

【0286】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-(3

50

ーオキサ－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－イル）－5，7－ジヒドロフロ〔3，4－b〕ピリジン－3－カルボキサミド（実施例17）の調製：

2－（3－オキサ－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－イル）－5，7－ジヒドロフロ〔3，4－b〕ピリジン－3－カルボン酸（0．14mmol、1当量）及び6－アミノ－8－メトキシ－4－メチル－1H－キノリン－2－オン（31．7mg、0．155mmol、1．1当量）のDMF（4mL）溶液に、DIPEA（74μL、0．42mmol、3当量）及びHATU（59mg、0．155mmol、1．1当量）を加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc（2×30mL）で抽出した。抽出物をまとめて水、5％LiCl及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーによりDCM／MeOH（0～10％MeOH）を用いて精製して、39mgのN－（8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル）－2－（3－オキサ－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－イル）－5，7－ジヒドロフロ〔3，4－b〕ピリジン－3－カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た（実施例17）（2工程で収率51％）。LCMS〔M+H〕⁺463．18m/z．¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 10．65（s，1H），10．48（s，1H），7．77－7．71（m，2H），7．56（d，J＝1．9Hz，1H），6．45（s，1H），5．02（s，2H），4．86（s，2H），4．23－4．14（m，2H），3．88（s，3H），3．68（d，J＝10．5Hz，2H），3．54－3．44（m，2H），2．38（d，J＝1．2Hz，3H）．

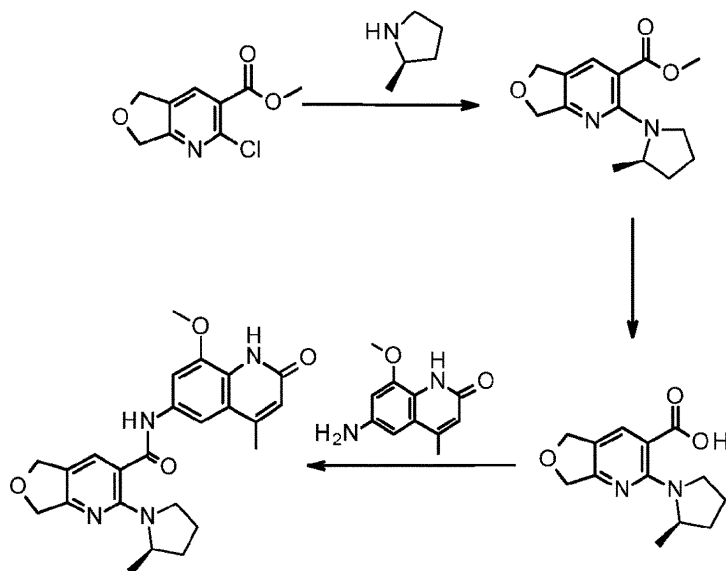
10

20

【0287】

N－（8－メトキシ－4－メチル－2－オキソ－1H－キノリン－6－イル）－2－〔（2R）－2－メチルピロリジン－1－イル〕－5，7－ジヒドロフロ〔3，4－b〕ピリジン－3－カルボキサミド（実施例18）の調製：

【化100】



30

40

実施例18

【0288】

2－〔（2R）－2－メチルピロリジン－1－イル〕－5，7－ジヒドロフロ〔3，4－b〕ピリジン－3－カルボン酸メチルの調製：

2－クロロ－5，7－ジヒドロフロ〔3，4－b〕ピリジン－3－カルボン酸メチル（6）（42．7mg、0．2mmol、1当量）の乾燥DMSO（1mL）溶液に、（2R）－2－メチルピロリジン（60mg、0．4mmol、2当量）及びDIPEA（140μL、0．8mmol、4当量）を加え、この反応混合物を125℃で1時間攪拌し

50

た。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン (10~50% EtOAc) を用いて精製して、2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (43 mg、収率83%) を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 263.19 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.80-1.43 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3H).

10

【0289】

2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (42 mg、0.16 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及びTHF (1 mL) に溶解した溶液に、2M LiOHを加え (160 μL、0.32 mmol)、この反応混合物を35℃で3時間攪拌した。完了後、2N HClを添加して中和した (160 μL、0.32 mmol)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰のHClを除去して、2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 249.16 m/z.

20

【0290】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例18) の調製:

2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (0.18 mmol、1.1当量) 及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (36 mg、0.18 mmol、1.1当量) のDMF (4 mL) 溶液に、DIPEA (84 μL、0.48 mmol、3当量) 及びHATU (67 mg、0.18 mmol、1.1当量) を加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、16 mgのN-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例18) をオフホワイト色の固体として得た (2工程で収率23%)。LCMS [M+H]⁺ 435.23 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.90-4.75 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.38 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.15-1.97 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3H).

30

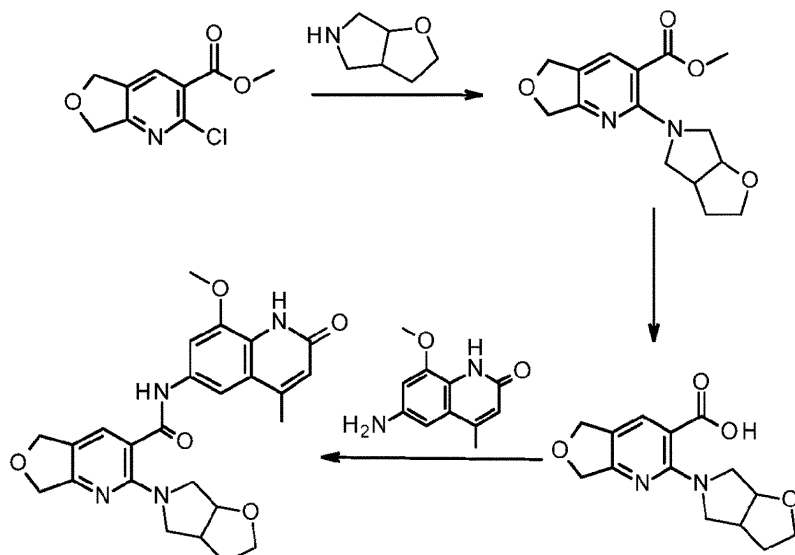
40

【0291】

2-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロフロ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例19) の調製:

50

【化 1 0 1】



実施例19

10

【0 2 9 2】

2- (2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

20

2-クロロ-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (6) (42.7 mg、0.2 mmol、1当量) の乾燥 DMSO (1 mL) 溶液に、3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-2H-フロ [2, 3-c] ピロール (60 mg、0.4 mmol、2当量) 及び DIPEA (140 μ L、0.8 mmol、4当量) を加え、この反応混合物を 125 $^{\circ}$ C で 1.5 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した (2 $\times$ 30 mL)。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc / ヘプタン (2~50% EtOAc) を用いて精製し、2- (2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (39.8 mg、収率 68%) を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 291.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.88-4.73 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.85 (dd, J=8.3, 7.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H).

30

【0 2 9 3】

2- (2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸の調製:

40

2- (2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (39 mg、0.13 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) に溶解した溶液に、2 M LiOH を添加し (134 μ L、0.26 mmol、2当量) この反応混合物を 35 $^{\circ}$ C で 2 日間攪拌した。完了後、2 N HCl を添加して中和した (134 μ L、0.26 mmol)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、2- (2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺; 277.14 m/z.

50

【0294】

2-(2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例19)の調製:

2-(2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸(0.13 mmol、1.0当量)及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(30 mg、0.15 mmol、1.1当量)のDMF(3 mL)溶液に、DIPPA(70 μ L、0.4 mmol、3当量)及びHATU(56 mg、0.15 mmol、1.1当量)を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、26 mgの2-(2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例19)をオフホワイト色の固体として得た(2工程で収率42%)。LCMS [M+H]⁺ 463.18 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.89-4.77 (m, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H).

10

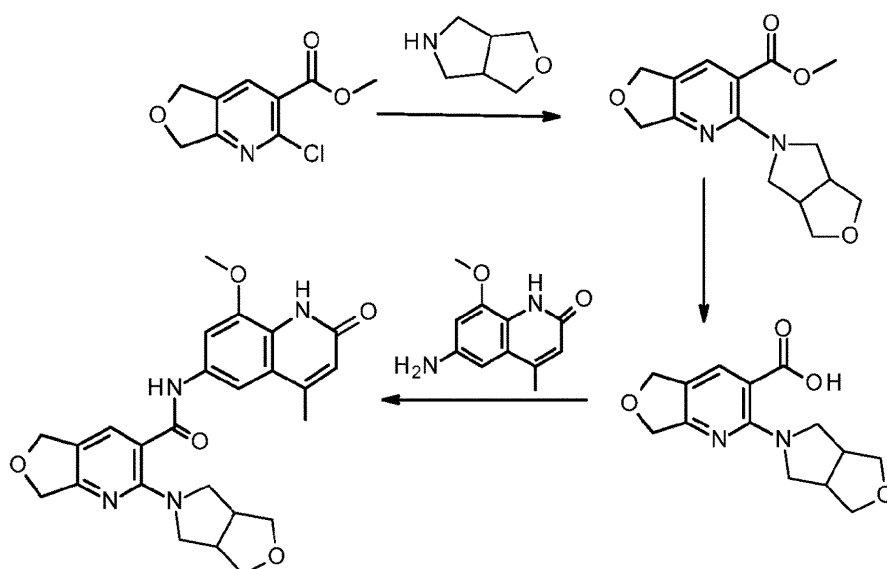
20

【0295】

2-(1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例20)の調製:

30

【化102】



実施例20

40

【0296】

2-(1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピロール-5-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例20)の調製:

50

ル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:
 2-クロロ-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (6
) (42 mg、0.2 mmol、1当量) の乾燥 DMSO (1 mL) 溶液に、3, 3a,
 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール (45 mg、0.
 4 mmol、2当量) 及び DIPEA (140 µL、0.8 mmol、4当量) を添加し
 、この反応混合物を 125 °C で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc
 で抽出した (2 × 30 mL)。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗
 浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロ
 マトグラフィーにより、EtOAc / ヘプタン (10 ~ 70% EtOAc) を用いて精製
 して、2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (4
 5.5 mg、収率 78%) を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 291.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 4.
 96 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.75
 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.
 .99-2.87 (m, 2H).

10

【0297】

2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル (45 mg、0.16 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) に溶解した溶液に、2M LiOH を加え (200 µL、3当量)、この反応混合物を 35 °C で一晩攪拌した。2N HCl を添加した (200 µL)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、粗 2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た (42 mg)。LCMS [M+H]⁺ 277.14 m/z.

20

【0298】

2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 20) の調製:

30

2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸 (0.16 mmol、1.0当量) 及び 6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (36 mg、0.17 mmol、1.1当量) の DMF (4 mL) 溶液に、DIPEA (84 µL、0.48 mmol、3当量) 及び HATU (65 mg、0.17 mmol、1.1当量) を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をアセトニトリル中 25% の水でさらに洗浄し、次いで、乾燥させて、23.4 mg の 2- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) - N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) - 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 20) をオフホワイト色の固体として得た (2 工程で収率 32.6%)。LCMS [M+H]⁺ 463.24 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.90-4.78 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H)

40

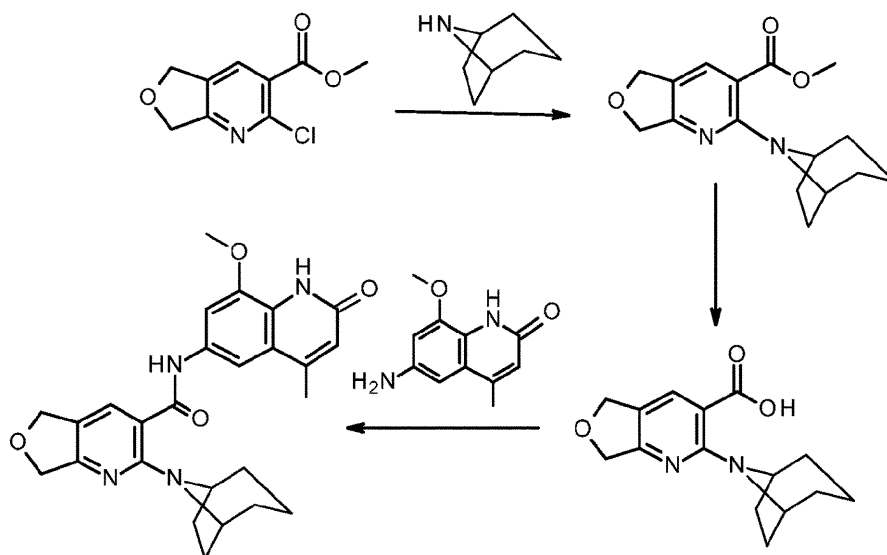
50

), 3.58 (dd, $J=10.6$, 7.4 Hz, 2H), 3.51–3.43 (m, 2H), 3.41–3.36 (m, 2H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

【0299】

2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例21)の調製:

【化103】



実施例21

【0300】

2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(6)(42mg、0.2mmol、1当量)の乾燥DMSO(1mL)溶液に、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(60mg、0.4mmol、2当量)及びDIP EA(140μL、0.8mmol、4当量)を添加し、この反応混合物を125℃で1時間撹拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン(10~50%EtOAc)を用いて精製して、2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(45.5mg、収率47.5%)を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺289.18m/z. 1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.80(s, 1H), 4.95(s, 2H), 4.79(t, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.23(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.08(s, 1H), 1.85–1.62(m, 6H), 1.51–1.35(m, 3H).

【0301】

2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(45mg、0.16mmol、1当量)をメタノール(1mL)及びTHF(1mL)に溶解した溶液に、2MLiOHを添加し(200μL、3当量)、この反応混合物を37℃で一晩撹拌した。2NHCl(200μL)を混合物に添加した。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発さ

せて、過剰のHClを除去して、粗2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 275.19 m/z.

【0302】

2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例21)の調製:

2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸(26mg、0.095mmol、1.0当量)及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(21mg、0.105mmol、1.1当量)のDMF(4mL)溶液に、DIPEA(50μL、0.28mmol、3当量)及びHATU(40mg、0.105mmol、1.1当量)を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(2×30mL)で抽出した。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をアセトニトリル中25%の水及びDCM中2%のMeOHでさらに洗浄し、次いで、乾燥させて、18.1mgの2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例21)をオフホワイト色の固体として得た(2工程で収率41.4%)。LCMS [M+H]⁺ 461.26 m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.00 (t, J=1.9Hz, 2H), 4.84 (t, J=2.1Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 1.58 (m, 7H), 1.51 1.28 (m, 3H).

【0303】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロフロ[2,3-c]ピロール-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例22)の調製:

10

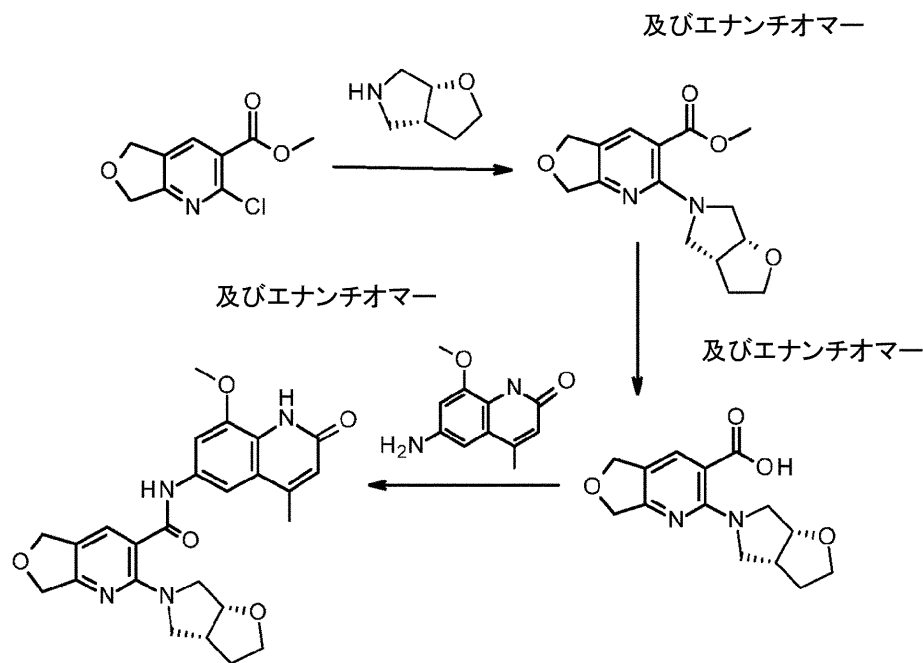
20

30

40

50

【化 1 0 4】



実施例22

10

20

【0304】

2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (6) (42 mg、0.2 mmol、1当量) の乾燥 DMSO (1 mL) 溶液に、rac-(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]ピロール塩酸塩 (45 mg、0.4 mmol、2当量) 及び DIPEA (140 μ L、0.8 mmol、4当量) を添加し、この反応混合物を 125 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した (2 $\times$ 30 mL)。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン (20~70% EtOAc) を用いて精製して、2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (43.3 mg、収率 74%) を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 291.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.88-4.70 (m, 2H), 4.44 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.58 (dd, J=12.5, 4.7 Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H).

30

40

【0305】

2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]pyrrol-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (41 mg、0.145 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) に溶解した溶液に、2M LiOH を添加し (250 μ L、

50

4 当量)、この反応混合物を 35℃で一晩攪拌した。完了後、2N HCl を添加して中和した (250 μL)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、粗 2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 277.14 m/z。

【0306】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 22) の調製:

2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸 (0.145 mmol、1.0 当量) 及び 6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (33 mg、0.16 mmol、1.1 当量) の DMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (76 μL、0.43 mmol、3 当量) 及び HATU (61 mg、0.16 mmol、1.1 当量) を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、28 mg の N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[rac-(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (実施例 22) (2 工程で収率 41.8%)。LCMS [M+H]⁺ 463.24 m/z。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.00 (t, J=1.9 Hz, 2H), 4.90-4.76 (m, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.69 (td, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.40 (dd, J=6.2, 5.0 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.38 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H)。

【0307】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 23) の調製:

10

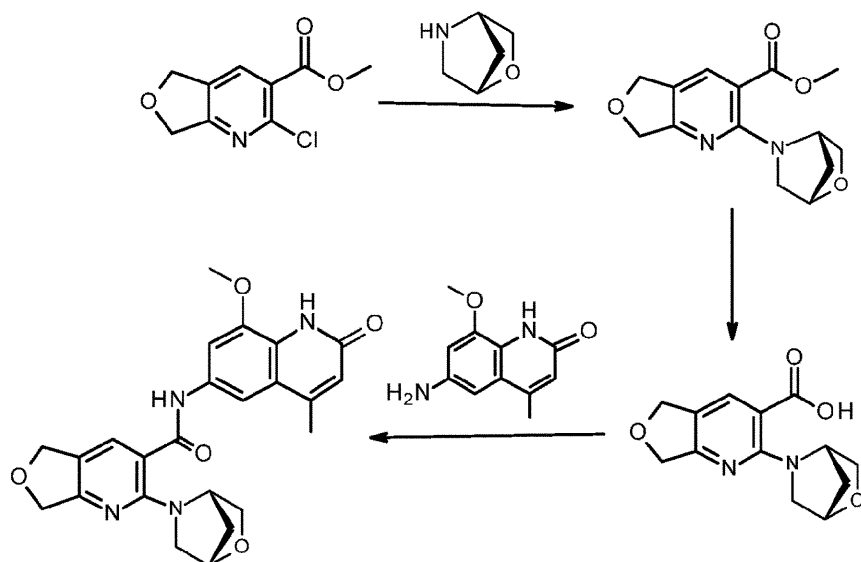
20

30

40

50

【化 1 0 5】



実施例23

10

【0308】

2-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製：

2-クロロ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (6) (42 mg、0.2 mmol、1当量) の乾燥 DMSO (1 mL) 溶液に、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (45 mg、0.4 mmol、2当量) 及び DIPEA (140 μ L、0.8 mmol、4当量) を添加し、この反応混合物を 125℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した (2×30 mL)。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン (20~70% EtOAc) を用いて精製して、2-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (33 mg、収率 59.8%) を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 277.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.89-4.73 (m, 3H), 4.58 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.54 (dd, J=10.2, 1.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=10.3, 1.4 Hz, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.24 (d, J=3.4 Hz, 1H).

20

30

【0309】

2-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製：

2-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (33 mg、0.12 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) に溶解した溶液に、2M LiOH を加え (200 μ L)、この反応混合物を 35℃で2日間攪拌した。2N HCl を添加して中和した (200 μ L)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、粗 2-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 263.13 m/z.

40

【0310】

50

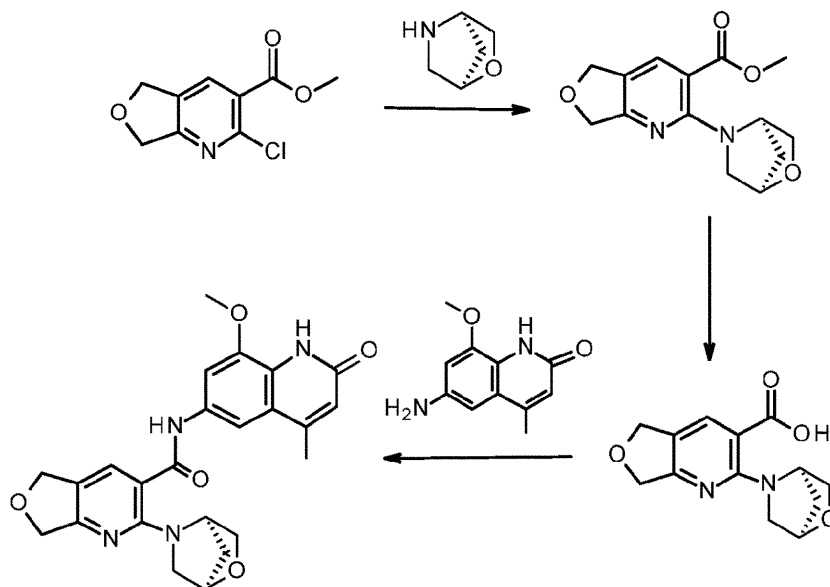
N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) -2- [(1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル] -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例23) の調製:

2- [(1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル] -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸 (0.12 mmol、1.0当量) 及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (33 mg、0.16 mmol、1.1当量) のDMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (76 μ L、0.43 mmol、3当量) 及びHATU (61 mg、0.16 mmol、1.1当量) を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、11.6 mg のN- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) -2- [(1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル] -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例23) をオフホワイト色の固体として得た (2工程で21.6%)。LCMS [M+H]⁺ 449.22 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.92-4.76 (m, 3H), 4.57 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 2.91-3.07 (m, 1H), 2.37 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H).

【0311】

N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) -2- [(1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル] -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例24) の調製:

【化106】



実施例24

【0312】

2- [(1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル] -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

10

20

30

40

50

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(6)(64mg、0.3mmol、1当量)の乾燥DMSO(2mL)溶液に、(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(81mg、0.6mmol、2当量)及びDIPEA(209μL、0.8mmol、4当量)を添加し、この反応混合物を125℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン(30~70%EtOAc)を用いて精製して、2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(47.5mg、収率60%)を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 277.14m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.87-4.73 (m, 3H), 4.58 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.54 (dd, J=10.2, 1.6Hz, 1H), 2.68 (d, J=10.2Hz, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H).

10

[0313]

2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(47mg、0.17mmol、1当量)をメタノール(1mL)及びTHF(1mL)に溶解した溶液に、2M LiOHを添加し(350μL)、この反応混合物を35℃で2日間攪拌した。2N HClを添加した(350μL)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰のHClを除去して、粗2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 263.12m/z.

20

[0314]

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例24)の調製:

30

2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸(0.17mmol、1.0当量)及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(39mg、0.19mmol、1.1当量)のDMF(3mL)溶液に、DIPEA(90μL、0.5mmol、3当量)及びHATU(71mg、0.19mmol、1.1当量)を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(2×30mL)で抽出した。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例24)をオフホワイト色の固体として得た(22.8mg、2工程での収率29.6%)。LCMS [M+H]⁺ 449.16m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.94-4.75 (m, 3H), 4.56 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.54

40

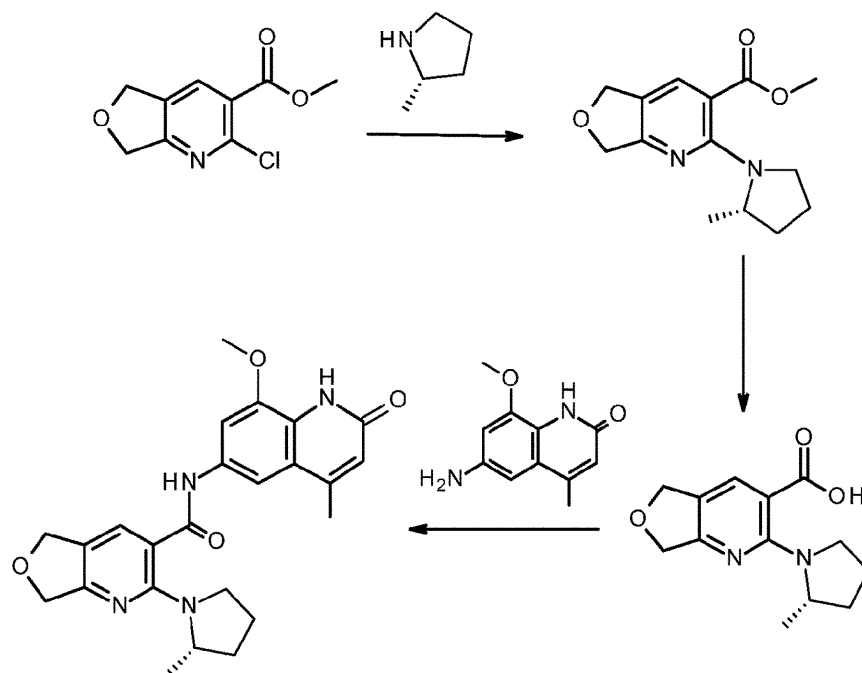
50

(d d, $J=9.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.99 (d, $J=9.9 \text{ Hz}$, 1 H), 2.37 (d, $J=1.2 \text{ Hz}$, 3 H), 1.87–1.77 (m, 2 H).

【0315】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例25)の調製:

【化107】



実施例25

【0316】

2-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(6)(64 mg、0.3 mmol、1当量)の乾燥DMSO(2 mL)溶液に、(2S)-2-メチルピロリジン(51 mg、0.6 mmol、2当量)及びDIPEA(209 μL 、0.8 mmol、4当量)を添加し、この反応混合物を125℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した(2×30 mL)。抽出物をまとめて水、5% LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン(10~90% EtOAc)を用いて精製して、2-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(57 mg、収率72%)を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 263.12 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, $J=0.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.80 (qt, $J=13.6, 1.9 \text{ Hz}$, 2 H), 4.1–4.19 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.50–3.42 (m, 1 H), 2.85–2.75 (m, 1 H), 2.20–2.06 (m, 1 H), 1.99–1.80 (m, 1 H), 1.73–1.47 (m, 2 H), 1.20 (d, $J=6.0 \text{ Hz}$, 3 H).

【0317】

2-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

10

20

30

40

50

−b] ピリジン−3−カルボン酸メチル (56 mg、0.21 mmol、1 当量) をメタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) に溶解した溶液に、2 M LiOH を添加し (350 μ L)、この反応混合物を 35 °C で 2 日間攪拌した。完了後、2 N HCl を添加して中和した (350 μ L)。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、粗 2−[(2S)−2−メチルピロリジン−1−イル]−5,7−ジヒドロフロ [3, 4−b] ピリジン−3−カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 249.15 m/z.

【0318】

N−(8−メトキシ−4−メチル−2−オキソ−1H−キノリン−6−イル)−2−[(2S)−2−メチルピロリジン−1−イル]−5,7−ジヒドロフロ [3, 4−b] ピリジン−3−カルボキサミド (実施例 25) の調製:

2−[(2S)−2−メチルピロリジン−1−イル]−5,7−ジヒドロフロ [3, 4−b] ピリジン−3−カルボン酸 (0.21 mmol、1.0 当量) 及び 6−アミノ−8−メトキシ−4−メチル−1H−キノリン−2−オン (48 mg、0.23 mmol、1.1 当量) の DMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (149 μ L、0.85 mmol、4 当量) 及び HATU (97 mg、0.25 mmol、1.2 当量) を添加し、この反応混合物を 35 °C で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、N−(8−メトキシ−4−メチル−2−オキソ−1H−キノリン−6−イル)−2−[(2S)−2−メチルピロリジン−1−イル]−5,7−ジヒドロフロ [3, 4−b] ピリジン−3−カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (16.7 mg、2 工程で収率 18%)。LCMS [M+H]⁺ 435.17 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.04−4.97 (m, 2H), 4.92−4.75 (m, 2H), 4.35−4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56−3.45 (m, 1H), 3.20−3.11 (m, 2H), 2.38 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.12−2.00 (m, 1H), 1.95−1.83 (m, 1H), 1.77−1.62 (m, 1H), 1.61−1.48 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0319】

2−[シクロプロピルメチル (メチル) アミノ]−N−(8−メトキシ−4−メチル−2−オキソ−1H−キノリン−6−イル)−5,7−ジヒドロフロ [3, 4−b] ピリジン−3−カルボキサミド (実施例 26) の調製

10

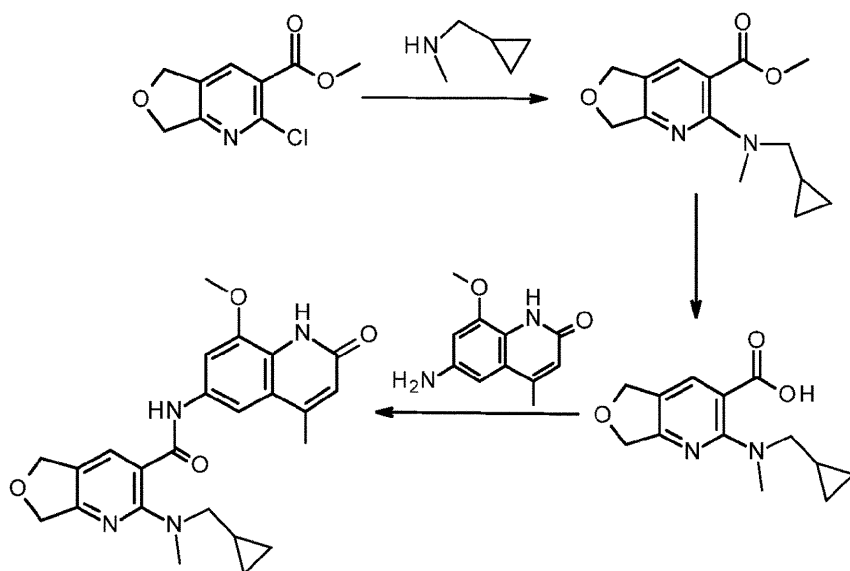
20

30

40

50

【化 108】



実施例26

10

【0320】

20

2-〔シクロプロピルメチル（メチル）アミノ〕-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキサミド（実施例26）の調製：

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（60mg、0.28mmol、1当量）、1-シクロプロピル-N-メチル-メタンアミンHCl塩（76mg 0.63mmol、2.25ml）及びDIPEA（0.2ml、1.15mmol、4.1当量）をDMSO（0.5ml）に溶解し、100℃で3時間、次いで、60℃で一晩、100℃で1時間振盪し、室温まで冷却した。5%LiCl水溶液を添加し（3.5ml）、DCM（3×1.5ml）で抽出した。有機抽出物をま

30

とめてBiotage Isolera（ヘプタン/EtOAc 98/2、次に98/2→35/65）で直接精製した。完了後、反応混合物を室温まで温め、溶媒を真空下で蒸発させた。生成物を含む画分を蒸発処理して、2-〔シクロプロピルメチル（メチル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル40mgを黄色油状物として得た。LCMS〔M+H〕+263m/z。油状物をMeOH（0.5ml）に溶解し、2MLiOH水溶液と添加した（0.2ml、0.4mmol、2.66当量）。反応混合物を60℃で4時間振盪し、室温まで冷却し、5MHCl（0.085ml、0.425mmol、2.83当量）を加えた。反応混合物を蒸発処理し、アセトニトリル（4ml）を加え、蒸発処理した。粗2-〔シクロプロピルメチル（メチル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸60mgを淡黄色の油状物として得た。LC-MS〔M+H〕+249m/z。粗生成物DMF（0.4ml）に溶解し、DIPEA（0.1ml、0.57mmol）、6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（33mg、0.162mmol）及びHATU（76mg、0.2mmol）を添加した。反応混合物を60℃で1.5時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。5%LiCl水溶液（3ml）を添加し、生成物をEtOAc（2×1.5ml）で抽出した。抽出物をま

40

とめてBiotage Isolera（SiO₂ NH）（ヘプタン/EtOAc 100/0、次に100/0→18/82、次に18/82）で直接精製した。生成物を含む関連する画分を蒸発処理し、Et₂Oでトリチュレート（溶媒をデカント）し、1mbar/室温で2時間乾燥させて、2-〔シクロプロピルメチル（メチル）アミノ〕-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキサミド、17mgを淡黄色の粉末として得た。LCMS〔M+

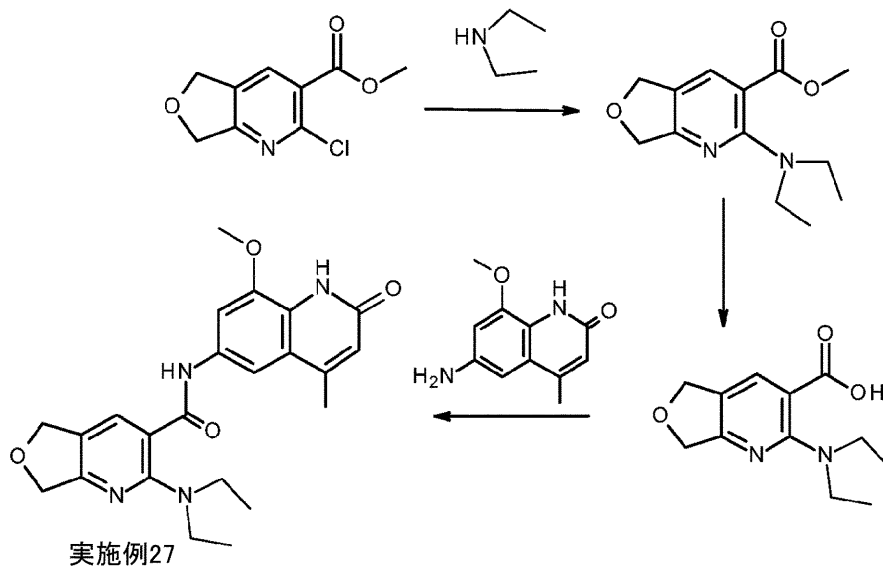
50

$H]^+ 435 m/z$, UV (254 nm) > 95%. 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.63 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.87–7.62 (m, 2H), 7.54 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.84 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.37 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.09–0.94 (m, 1H), 0.50–0.33 (m, 2H), 0.25–0.10 (m, 2H).

【0321】

2-(ジエチルアミノ)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例27) の調製:

【化109】



【0322】

2-(ジエチルアミノ)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (128 mg、0.6 mmol、1当量) のDMSO (5 mL) 溶液に、N-エチルエタニルアミン (125 mg、1.2 mmol、2当量) 及びDIPEA (418 μ L、2.4 mmol、4当量) を添加し、この反応混合物を125℃で10時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した (2×30 mL)。抽出物をまとめて水、5% LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン (10~90% EtOAc) を用いて精製して、2-(ジエチルアミノ)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (65 mg、43%) を白色固体として得た。LCMS $[M+H]^+ 251.3 m/z$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.75 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.79 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.08 (t, $J=7.0$ Hz, 6H).

【0323】

2-(ジエチルアミノ)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-(ジエチルアミノ)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (65 mg、0.26 mmol、1当量) をメタノール (1 mL) 及びTHF (1 mL) に溶解した溶液に、2M LiOHを添加し (350 μ L)、この反応混合物

を 35℃ で 2 日間 攪拌 した。2 N HCl を 添加 した (350 μL)。溶媒を真空下、アセトニトリル 及 ビ トルエン で 蒸発 させて、過剰の HCl を 除去 して、粗 2- (ジエチルアミノ) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸 を 白色 固体 と して 得た。LCMS [M+H]⁺ 237.51 m/z。

【0324】

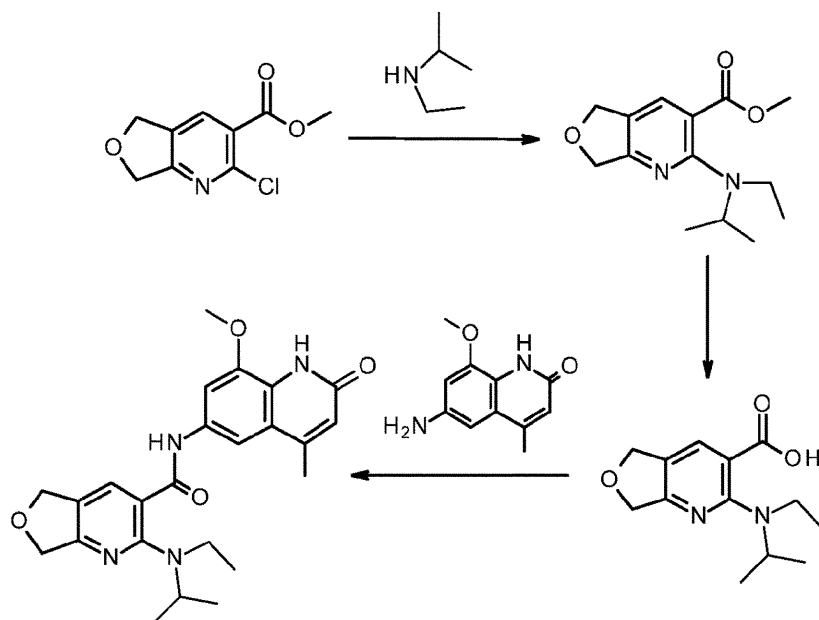
2- (ジエチルアミノ) -N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 27) の調製:

2- (ジエチルアミノ) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボン酸 (0.26 mmol, 1.0 当量) 及 ビ 6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (58 mg, 0.29 mmol, 1.1 当量) の DMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (181 μL, 1.09 mmol, 4 当量)、HOAt (71 mg, 0.29 mmol, 1.1 当量) 及 ビ EDC HCl (100 mg, 0.52 mmol, 2 当量) を 添加 し、この 反応 混合物 を 35℃ で 一晩 攪拌 した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及 ビ ブライン で 洗浄 した。真空下で蒸発処理した後、粗生成物をアセトニトリル中 25% の水 及 ビ DMF で さらに 洗浄 し、次いで、乾燥させて 42 mg の 2- (ジエチルアミノ) -N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド を オフホワイト 色 の 固体 と して 得た (収率 38%)。LCMS [M+H]⁺ 426.63 m/z。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.01 (t, J=2.0 Hz, 2H), 4.85 (t, J=1.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (q, J=7.0 Hz, 4H), 2.38 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.15-1.03 (m, 6H)。

【0325】

2- [エチル (イソプロピル) アミノ] -N- (8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 28) の調製

【化 110】



実施例 28

【0326】

2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製：

2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（6）（128mg、0.6mmol、1当量）の乾燥DMSO（5mL）溶液に、N-エチルプロパン-2-アミン（125mg、1.2mmol、2当量）及びDIPEA（418μL、2.4mmol、4当量）を添加し、反応混合物を125℃で7時間攪拌し、次いで、80℃でさらに8時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc（2×30mL）で抽出した。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc／ヘプタン（10～90%EtOAc）を用いて精製して、2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（19mg、収率12%）を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 265.52m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 5.01-4.92 (m, 2H), 4.80 (t, J=2.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 6H), 0.99 (t, J=6.9Hz, 3H).

10

【0327】

2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸の調製：

2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（18mg、0.07mmol、1当量）をメタノール（0.3mL）及びTHF（0.3mL）に溶解した溶液に、2M LiOHを加え（100μL）、この反応混合物を35℃で一晩攪拌した。次いで、2N HCl（100μL）を加えた。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、粗2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 251.50m/z.

20

【0328】

2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキサミド（実施例28）の調製：

2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボン酸（0.07mmol、1.0当量）及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（15mg、0.075mmol、1.1当量）のDMF（1mL）溶液に、DIPEA（48μL、0.28mmol、4当量）、HOAt（19mg、0.075mmol、1.1当量）及びEDC・HCl（26mg、0.14mmol、2当量）を添加し、この反応混合物を35℃で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc（2×30mL）で抽出した。抽出物をまとめて水、5%LiCl及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を分取クロマトグラフィーにより精製して、2-〔エチル（イソプロピル）アミノ〕-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5,7-ジヒドロフロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た（15mg、収率51%）。LCMS [M+H]⁺ 437.64m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.97 (q, J=6.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.0Hz, 3H).

30

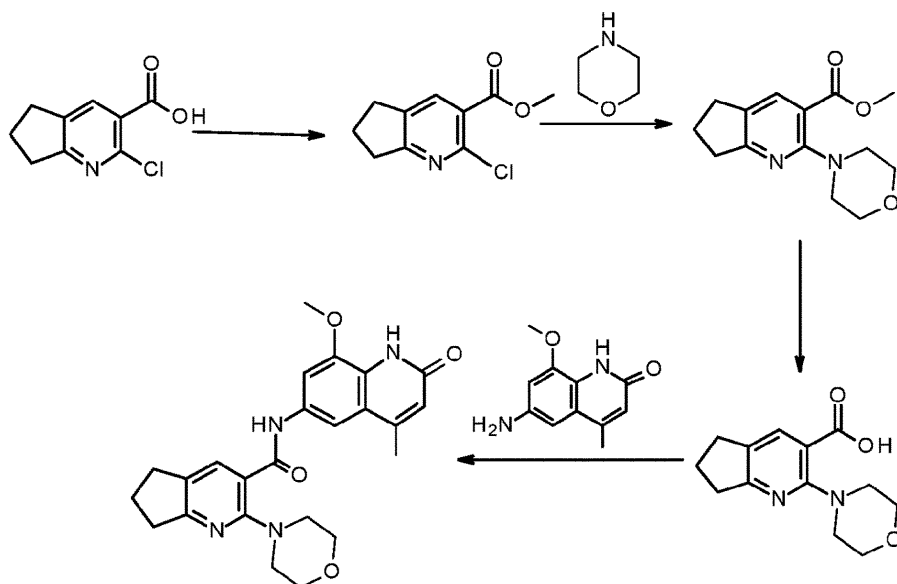
40

【0329】

50

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例29) の調製:

【化111】



実施例29

10

20

【0330】

2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸 (150 mg、0.7 mmol、1当量) を MeOH (2 mL) 及び DCM (4 mL) に溶解し、氷浴で冷却した溶液に、ヘキサン (400 μ L) 中 2 M のジアゾメチル (トリメチル) シランを添加し、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。ジアゾメチル (トリメチル) シラン 300 μ L をさらに添加し (合計 700 μ L、1.4 mmol、2当量)、30 分間攪拌した。完了後、溶媒を真空下で蒸発させて、2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (145 mg、収率 98%) を得た。LCMS [M+H]⁺ 212.12 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (t, J=1.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (dd, J=8.2, 7.1 Hz, 4H), 2.04-1.92 (m, 2H).

30

【0331】

2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (143 mg、0.68 mmol、1当量) の乾燥 DMSO (6 mL) 溶液に、モルホリン (118 μ L、1.35 mmol、2当量) 及び DIPEA (354 μ L、2.03 mmol、3当量) を添加し、この反応混合物 120 °C で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、5% LiCl に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘプタン/EtOAc (20~50% EtOAc) で精製して、111 mg の 2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (収率 52%) を得た。LCMS [M+H]⁺ 263.2 m/z. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 2H).

40

50

【0332】

2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(109mg、0.42mmol、1当量)をメタノール(3mL)及びTHF(4mL)に溶解した溶液に、2M LiOHを加え(1.5mL)、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。有機溶媒を真空下で蒸発させ、混合物を10%KHSO₄で中和した。次いで、これをEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発処理して77mgの粗2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(収率75%)を得た。LCMS [M+H]⁺ 249.21m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.74-3.61 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 4H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 2H).

10

【0333】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例29)の調製:

2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(77mg、0.31mmol、1.0当量)及び6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(75mg、0.37mmol、1.2当量)のDMF(3mL)溶液に、DIPEA(267μL、1.53mmol、5当量)、HOAt(50mg、0.37mmol、1.2当量)及びEDC·HCl(70mg、0.37mmol、1.2当量)を添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、DCM/MeOH(0~10%MeOH)で精製して、80mgのN-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-yl)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(収率59%)を得た。LCMS [M+H]⁺ 435.20m/z. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.76 (2H), 7.59 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.20 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.93-2.82 (m, 4H), 2.39 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.09 (q, J=7.7Hz, 2H).

20

30

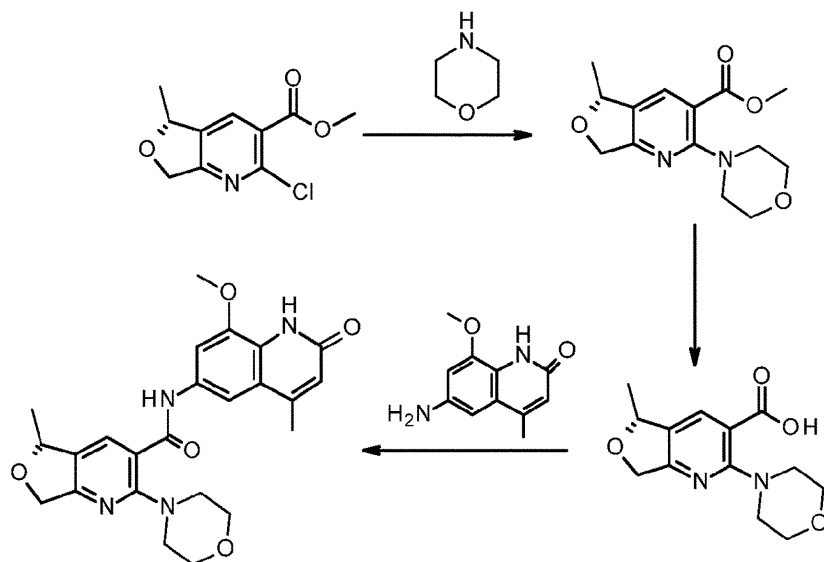
【0334】

(5R)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例30)の調製:

40

50

【化 1 1 2】



実施例30

10

【0335】

(5R)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

(5R)-2-クロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (172 mg、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 溶液に、モルホリン (2 mL) を添加し、この反応物を 100 °C で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。抽出物をまとめて水、5% LiCl 及びブラインで洗浄し、無水 SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発処理した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘプタン (1~50% EtOAc) を用いて精製して、(5R)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (54.6 mg、収率 31%) を得た。LCMS $[M+H]^+$: 279.21 m/z. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.34–5.24 (m, 1H), 5.05–4.87 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87–3.81 (m, 4H), 3.47–3.38 (m, 4H), 1.50 (d, 3H).

20

30

【0336】

(5R)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸の調製:

(5R)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル (52 mg、0.19 mmol、1 当量) をメタノール (0.5 mL) 及び THF (0.5 mL) に溶解した溶液に、2M LiOH を加え (200 μ L)、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。2N HCl (200 μ L) を添加した。溶媒を真空下、アセトニトリル及びトルエンで蒸発させて、過剰の HCl を除去して、粗 (5R)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を得た (収率 90%)。LCMS $[M+H]^+$ 279.2 m/z.

40

【0337】

(5R)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 30) の調製:

(5R)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (0.19 mmol、1.0 当量) 及び 6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (42 mg、0.20 mmol、1.1 当量) の

50

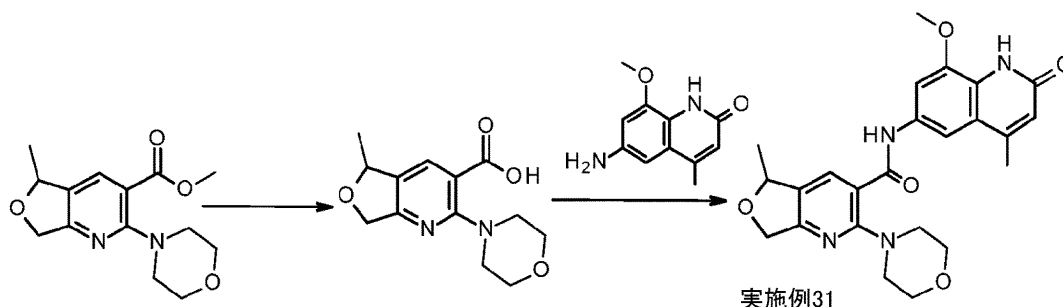
DMF (1 mL) 溶液に、DIPEA (65 μ L、0.37 mmol、2 当量) 及び HATU (78 mg、0.20 mmol、1.1 当量) を添加し、この反応混合物を 45℃で 1.5 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、32 mg の (5R)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを得た (収率 38%)。LCMS [M+H]⁺ 451.28。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69-10.60 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.81 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 4.95-4.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.39 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

10

【0338】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 31) の調製

【化 113】



20

5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸エチル (50 mg、0.18 mmol、1 当量) の MeOH (0.5 mL) 溶液に、2 M LiOH 水溶液 (0.18 mL、0.36 mmol、2 当量) を添加し、45℃で 30 分間振盪した。2 M LiOH 水溶液 (0.09 mL、0.18 mmol、1 当量) を添加し、45℃で振盪した。2 時間後、反応混合物を蒸発処理し、5 M HCl 水溶液 (0.108 mL、0.540、3 当量) を添加し、続いて ACN (1 mL) を添加し、その後、蒸発処理した。残渣をトルエン (2×1 mL) から蒸発させた。粗 5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸を DMF (0.7 mL) に溶解し、6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (40 mg、0.2 mmol、1.1 当量)、続いて DIPEA (0.062 mL、0.36 mmol、2 当量) を添加した。次いで、HATU (76 mg、0.2 mmol、1.1 当量) を添加し、超音波処理し、45℃で振盪した。1.5 時間後、HATU (15 mg、0.039 mmol、0.2 当量) を添加し、45℃で 15 分間振盪した。反応混合物を Biotage Isolera (ACN (0.1% FA) / H₂O (0.1% FA) 2/98、次に 2/98 → 70/30) で直接精製した。生成物を含む画分を蒸発処理して、ACN (0.5 mL) でトリチュレートし、濾過し、ACN (0.7 mL) で洗浄して、N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 31)、26 mg (2 工程で 32%) を褐色油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ 451 m/z。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.81 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.9

30

40

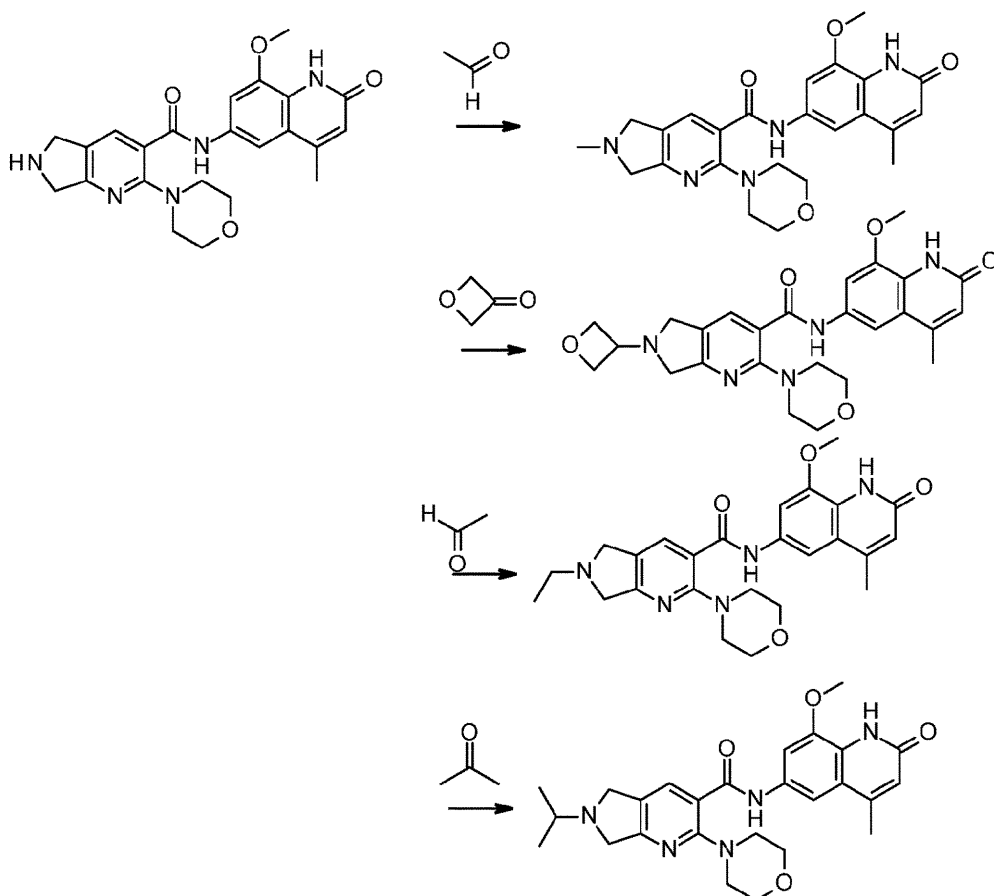
50

H z , 1 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 5 . 2 8 (q , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 5 . 0 0 - 4 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 6 9 - 3 . 6 2 (m , 4 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 2 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 1 . 4 3 (d , J = 6 . 3 H z , 3 H) .

【 0 3 3 9 】

一般的方法 1

【 化 1 1 4 】



10

20

30

【 0 3 4 0 】

プロトコル：100mMのN-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドの乾燥THF(24μl、1当量)溶液を、300mMのアルデヒドの乾燥THF(24μl、3当量)溶液と混合した。次いで、この溶液を、フィルタプレート中の6.0μmolのSiliaBondシアノ水素ホウ素に加えた。プレートを12μlの乾燥THF中300mMの酢酸で洗浄し、室温で一晩振盪した。次いで、THF(100μl)をウェルに添加し、混合物を排出し、回収し、100μlのアセトニトリルで洗浄した。溶媒をSpeedVacにより除去し、化合物を分析し、HPLC-CLNDにより精製した。

40

【 0 3 4 1 】

分析システム：

0.75mL/分の流量及びDADを使用する二成分溶媒系の水/メタノール/ギ酸(A:100/0/0.1%及びB:0/100/0.1%)の直線勾配によるAcquity BEH C18(1.7μm、2.1×50mm)を備えたAgilent Infinity I/II-TOF6230B/CLND Antek 8060。

【 0 3 4 2 】

精製システム：

50

Shimadzu LCMS [M+H]⁺ 2020によるMS検出と組み合わせた、7.0 mL/分の流量及び254 nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の水/メタノール/ギ酸 (A: 100/0/0.1%及びB: 0/100/0.1%) の直線勾配によるC18逆相カラム (Merck Chromolith Speedrod RP-18E、10×100 mm) を使用するShimadzu Nexera X2システム。
【0343】

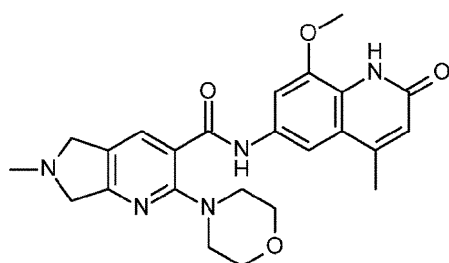
精製後、溶媒をSpeed Vac (45℃、2～3時間) により除去した。

【0344】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-6-メチル-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例32) の調製

10

【化115】



実施例32

20

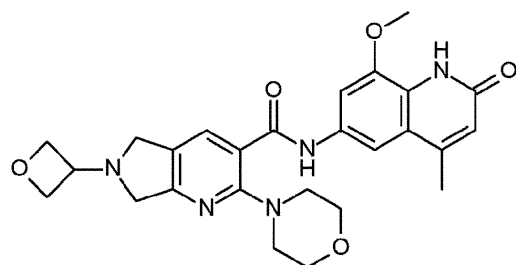
この化合物を、(N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド) (実施例1) とホルムアルデヒドとを反応させる一般的方法1に従って調製した。精製後の単離量14.8 μg。LCMS [M+H]⁺ 450.22 m/z。

【0345】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6-(オキセタン-3-イル)-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例33) の調製：

30

【化116】



実施例33

40

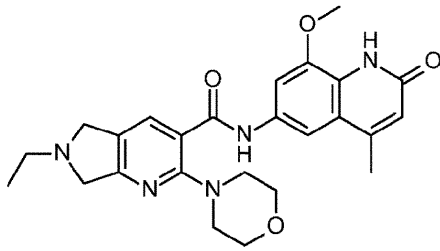
この化合物を、(N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド) (実施例1) とオキセタン-3-オンとを反応させる一般的方法1に従って調製した。精製後の単離量150 μg。LCMS [M+H]⁺ 492.23 m/z。

【0346】

6-エチル-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例34) の調製：

50

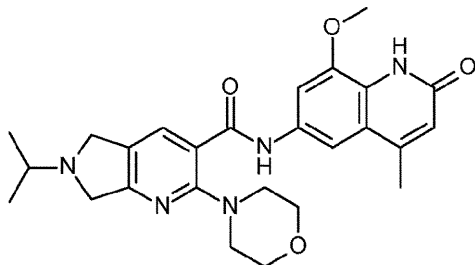
ミド（実施例 34）の調製：
【化 1 1 7】



実施例34

この化合物を、（N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド）（実施例 1）とアセトアルデヒドとを反応させる一般的方法 1 に従って調製した。精製後の単離量 105 μ g。LCMS [M+H]⁺ 464.24 m/z。【0347】

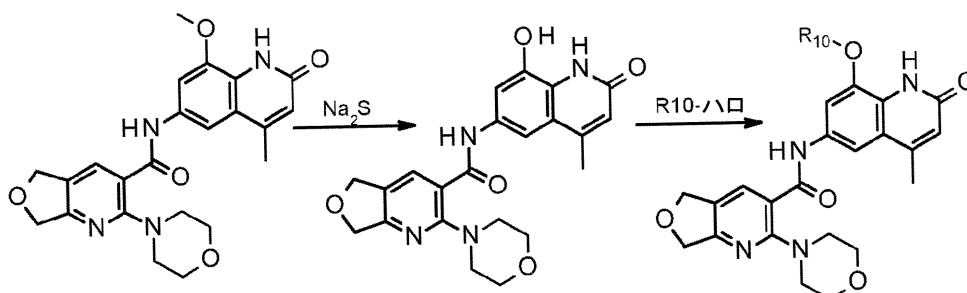
6-イソプロピル-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド（実施例 35）の調製：
【化 1 1 8】



実施例35

この化合物を、（N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド）（実施例 1）とアセトンとを反応させる一般的方法 1 に従って調製した。精製後の単離量 71 μ g。LCMS [M+H]⁺ 478.25 m/z。【0348】

一般的方法 2
【化 1 1 9】



【0349】

N-（8-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-モ

10

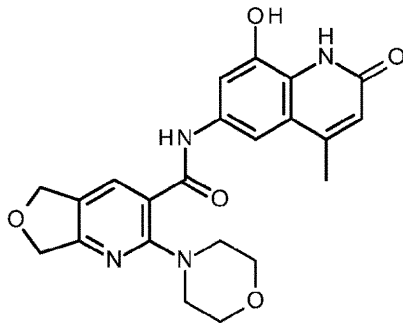
20

30

40

50

ルホリノー５，７－ジヒドロフロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－カルボキサミドの調製：
【化１２０】



10

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノー５，７－ジヒドロフロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－カルボキサミド（８００ mg、１．８３ mmol、１．０当量）の乾燥 NMP（３．０ mL）懸濁液に、Na₂S（７１５ mg、９．２ mmol、５．０当量）を添加し、この混合物を １４０℃で ４８時間攪拌した。次いで、粗反応混合物を氷冷水（１００ mL）に注ぎ、水溶液を pH 約 ４まで酸性化した。生成された沈殿物を濾過し、H₂O で洗浄して、標題の化合物を薄茶色の固体として得（５００ mg、６６％）、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

【０３５０】

アルキル化のための一般的プロトコル

N-(8-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノー５，７－ジヒドロフロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－カルボキサミド（１当量）及びアルキル化剤（２．０当量）の DMF 溶液を K₂CO₃（３．０当量）で処理し、この反応混合物を １００℃で ２～１６時間攪拌した。次いで、粗反応混合物をコットンパッドに通して濾過し、逆相分取 HPLC により直接精製した。

【０３５１】

脱保護のための一般的プロトコル

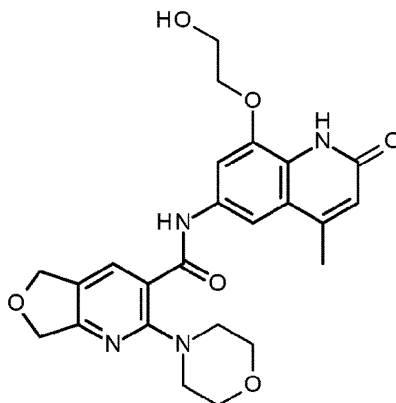
単離した中間体を、DMSO 及び ４ M HCl（ジオキサン中）の混合物（１：１）に溶解し、６０℃で ２時間攪拌した。次いで、この反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を逆相分取 HPLC により精製して、最終生成物を得た。

30

【０３５２】

N-[8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル]-2-モルホリノー５，７－ジヒドロフロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－カルボキサミド（実施例 ３６）の調製：

【化１２１】



実施例 36

40

50

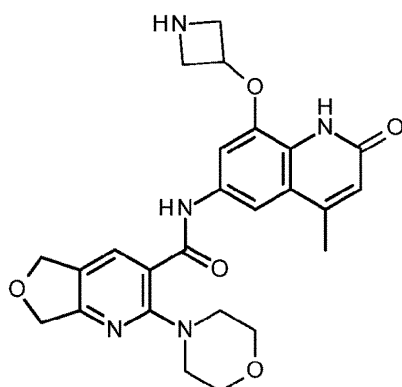
アルキル化のための一般的プロトコルに従い、0.23 mmolのN-(8-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、0.46 mmolの2-ブロモエタノール及び0.39 mmolの K_2CO_3 を使用して、標題化合物N-[8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル]-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドとして得た(30 mg、27%)。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.48 (t, J=1.6 Hz, 1H), 5.35 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.03 (t, J=4.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.28-3.23 (m, 4H), 2.40 (d, J=1.2 Hz, 3H).

10

【0353】

N-[8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル]-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例37)の調製:

【化122】



実施例37

20

30

アルキル化のための一般的プロトコルに従い、0.34 mmolのN-(8-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド、0.68 mmolの3-ブromoアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び1.02 mmolの K_2CO_3 を用いて、中間体化合物3-[[4-メチル-6-[(2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニル)アミノ]-2-オキソ-1H-キノリン-8-イル]オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを個体として得た(75 mg、37%)。脱保護のための一般的プロトコルに従い、0.1 mmolの3-[[4-メチル-6-[(2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニル)アミノ]-2-オキソ-1H-キノリン-8-イル]オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて、標題の生成物N-[8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル]-2-モルホリノ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを個体として得た(42 mg、86%)。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.24 (d, J=29.9 Hz, 2H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.46-4.19 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 4H), 2.40 (d, J=1.2

40

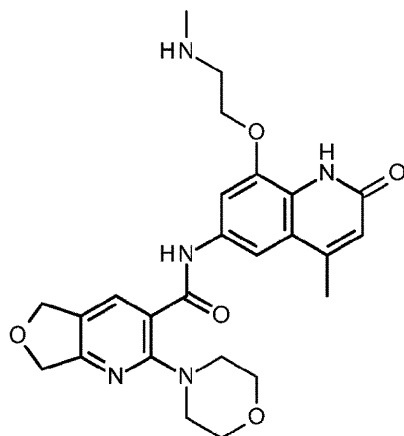
50

H z , 3 H) .

【 0 3 5 4 】

N - [4 - メチル - 8 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5 , 7 - ジヒドロフロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 3 8) の調製 :

【 化 1 2 3 】



実施例38

アルキル化のための一般的プロトコルに従い、0.34 mmol の N - (8 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5 , 7 - ジヒドロフロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド、0.68 mmol の N - (2 - ブロモエチル) カルバミン酸 tert - ブチル及び1.02 mmol の K₂CO₃ を用いて、中間体化合物 N - メチル - N - [2 - [[4 - メチル - 6 - [(2 - モルホリノ - 5 , 7 - ジヒドロフロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 8 - イル] オキシ] エチル] カルバミン酸 tert - ブチルを固体として得た (19 mg 、 9 %) 。脱保護のための一般的プロトコルに従い、0.04 mmol の N - メチル - N - [2 - [[4 - メチル - 6 - [(2 - モルホリノ - 5 , 7 - ジヒドロフロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 8 - イル] オキシ] エチル] カルバミン酸 tert - ブチルを用いて、標題の生成物 N - [4 - メチル - 8 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル] - 2 - モルホリノ - 5 , 7 - ジヒドロフロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミドを固体として得た (11 mg 、 70 %) 。¹H NMR (300 MHz , メタノール - d₄) δ 8.11 (s , 1 H) , 7.87 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 7.81 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 6.69 (s , 1 H) , 5.18 - 5.14 (m , 2 H) , 5.07 - 5.02 (m , 2 H) , 4.57 - 4.51 (m , 2 H) , 3.86 - 3.79 (m , 4 H) , 3.68 - 3.62 (m , 2 H) , 3.50 - 3.43 (m , 4 H) , 2.91 (s , 3 H) , 2.57 (s , 3 H) .

【 0 3 5 5 】

2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) - N - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロフロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 3 9) の調製

10

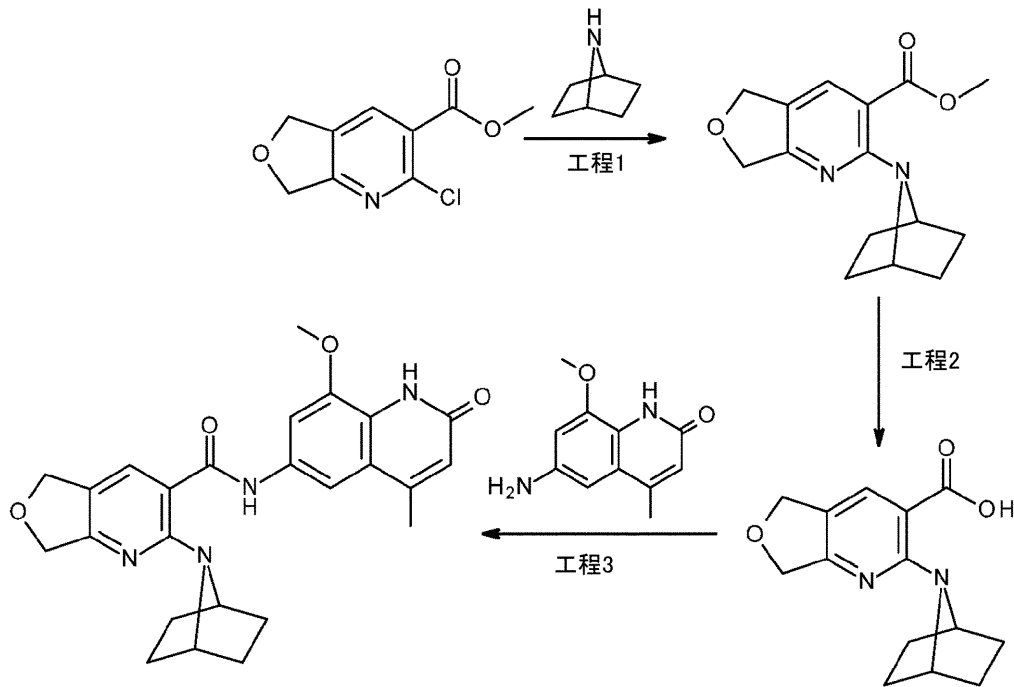
20

30

40

50

【化 1 2 4】



実施例39

工程 1：2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-5，7-ジヒドロフロフロ〔3，4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

2-クロロ-5，7-ジヒドロフロフロ〔3，4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（0.7 mmol、1.0 当量）、7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン塩酸塩（1.5 mmol、2.0 当量）及び DIPEA（1.5 mmol、2.0 当量）の乾燥 DMF（3 mL）溶液を、120℃で6時間撹拌した。次いで、反応混合物を EtOAc（75 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液（2×25 mL）及び 5% LiCl 水溶液（25 mL）で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Isolera One、Biotage）により、ヘプタン／EtOAc（100／0～60／40）を用いて精製して、2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-5，7-ジヒドロフロフロ〔3，4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチルを白色固体として得た（20 mg、10%）。¹H NMR（300 MHz，メタノール-d₄）δ 7.89（d，J=1.7 Hz，1H），5.07-5.02（m，2H），4.30-4.23（m，2H），3.90（s，3H），1.87-1.83（m，4H），1.54-1.40（m，4H）。

【0356】

工程 2：2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-5，7-ジヒドロフロフロ〔3，4-b〕ピリジン-3-カルボン酸の調製

2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-5，7-ジヒドロフロフロ〔3，4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（20 mg、1 当量）を 20 mL の MeOH／0.4 M NaOH 水溶液（1／1）の混合物に溶解し、この反応混合物を 60℃で16時間撹拌した。粗反応物を 2 M HCl 水溶液で中和し、真空下で濃縮して、2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-5，7-ジヒドロフロフロ〔3，4-b〕ピリジン-3-カルボン酸を粗生成物として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0357】

工程 3：2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5，7-ジヒドロフロフロ〔

3, 4-b] ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 39) の調製:

粗生成物 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (0.07 mmol, 1.0 当量) を DMF (2.0 mL) に懸濁し、6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン (1.1 当量)、EDC・HCl (1.1 当量)、HOAt (1.1 当量) 及び DIPEA (2.5 当量) で処理した。この反応混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。粗反応物をコットンパッドに通して濾過し、逆相分取 HPLC により直接精製して、2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを固体として得た (30 mg, 2 工程で 88%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.78 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.38 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.44-1.36 (d, J=6.8 Hz, 4H)。

10

20

30

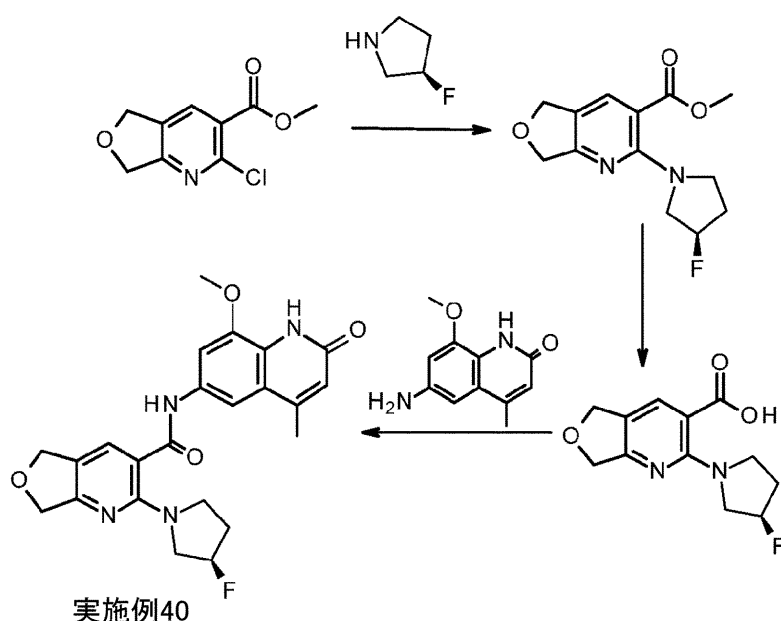
40

50

【0358】

2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (実施例 40) の調製:

【化125】



【0359】

2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

実施例 39 の 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドの調製の工程 1 に記載の手順に従い、0.7 mmol の 2-クロロ-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキシレート及び 1.5 mmol の (3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩を用いて、中間体生成物 2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルを固体として得た (140 mg, 75%)。

【0360】

2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例40)の調製:

実施例39の2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドの調製の工程2及び3に記載の手順に従い、0.52mmolの中間体化合物2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルを用い、続いて6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(1.1当量)によるアミドカップリングを行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Isolera One、Biotage)により、DCM/MeOH(100/0~80/20)の混合物を用いて精製し、続いて、分取HPLCによる精製に代えてMeOHで再結晶化した後、最終生成物2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを固体として得た(35mg、2工程で20%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.65(s, 1H), 10.54(s, 1H), 7.74(d, J=1.9Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56(d, J=1.9Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 5.37(d, J=53.8Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 4.93-4.77(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86-3.45(m, 4H), 2.38(d, J=1.2Hz, 3H), 2.31-2.09(m, 2H).

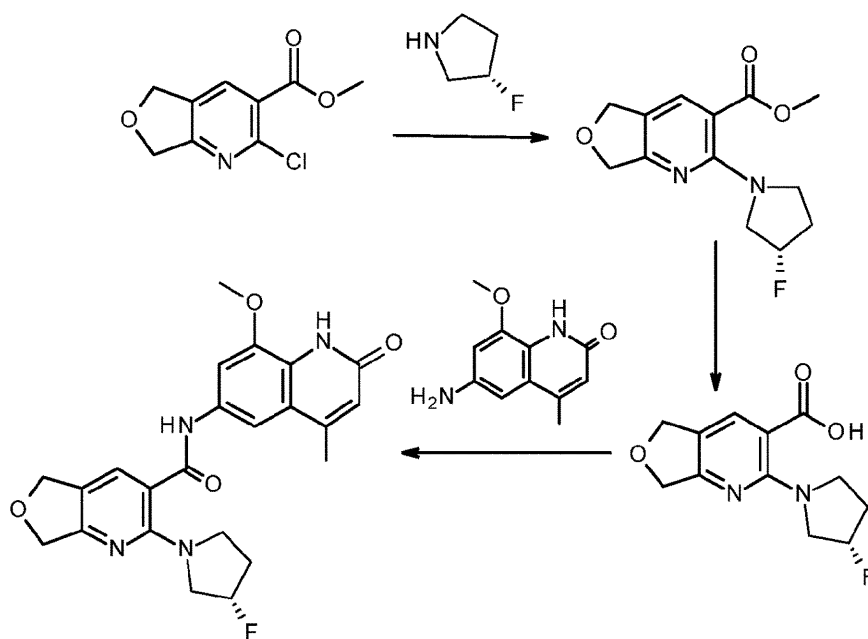
10

20

【0361】

2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例41)の調製:

【化126】



実施例41

30

40

【0362】

2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

実施例39の2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(8

50

ーメトキシー４ーメチルー２ーオキソー１Ｈーキノリンー６ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボキサミドの調製の工程１に記載の手順に従い、０．７ｍｍｏｌの２ークロロー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボン酸メチル及び１．５ｍｍｏｌの（３Ｓ）ー３ーフルオロピロリジン塩酸塩を用いて、中間体生成物２ー〔（３Ｒ）ー３ーフルオロピロリジンー１ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボン酸メチルを固体として得た（１４０ｍｇ、７５％）。

【０３６３】

２ー〔（３Ｓ）ー３ーフルオロピロリジンー１ーイル）ーＮー（８ーメトキシー４ーメチルー２ーオキソー１Ｈーキノリンー６ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボキサミド（実施例４１）の調製：

実施例３９の２ー（７ーアザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタンー７ーイル）ーＮー（８ーメトキシー４ーメチルー２ーオキソー１Ｈーキノリンー６ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボキサミドの調製の工程２及び３に記載の手順に類似した手順に従い、０．５２ｍｍｏｌの中間体化合物２ー〔（３Ｓ）ー３ーフルオロピロリジンー１ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボン酸メチルを用い、続いて６ーアミノー８ーメトキシー４ーメチルー１Ｈーキノリンー２ーオン（１．１当量）によるアミドカップリングを行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Isolera One、Biota）により、DCM／MeOH（１００／０～８０／２０）の混合物を用いて精製し、続いて、分取HPLCによる精製に代えてMeOHで再結晶化した後、最終生成物２ー〔（３Ｓ）ー３ーフルオロピロリジンー１ーイル）ーＮー（８ーメトキシー４ーメチルー２ーオキソー１Ｈーキノリンー６ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボキサミドを固体として得た（１５ｍｇ、２工程で２０％）。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ １０．６５（s，１H），１０．５４（s，１H），７．７８ー７．６５（m，２H），７．７０（s，１H），７．５６（d，J＝１．９Hz，１H），６．４５（s，１H），５．３６（d，J＝５３．８Hz，１H），５．０１（s，２H），４．９３ー４．７６（m，２H），３．８８（s，３H），３．８５ー３．５８（m，４H），２．３７（s，３H），２．３１ー２．０８（m，２H）。

【０３６４】

Nー（８ーメトキシー４ーメチルー２ーオキソー１Ｈーキノリンー６ーイル）ー２ー〔racー（３Ｒ，４Ｓ）ー３，４ージフルオロピロリジンー１ーイル）ー５，７ージヒドロフロ〔３，４ーｂ〕ピリジンー３ーカルボキサミド（実施例４２）の調製：

10

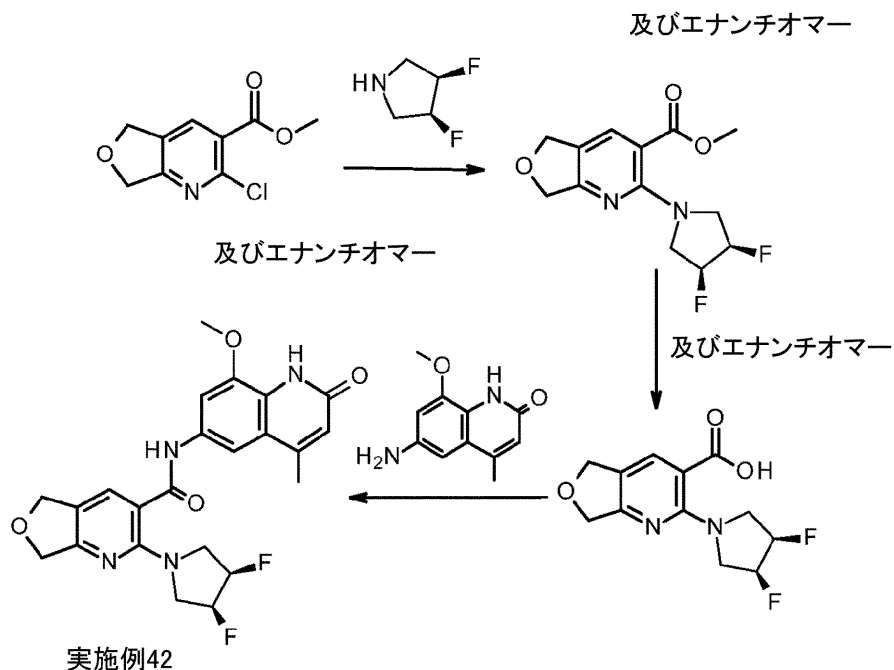
20

30

40

50

【化 1 2 7】



10

20

【0365】

2-〔rac-(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製:

実施例39の2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドの工程1に記載の手順に従い、0.7 mmolの2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシラート及び1.5 mmolの(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用い、精製にDCM/MeOH(100/0~85/15)溶離液系を用いて、中間体生成物2-〔rac-(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルを固体として得た(140 mg、70%)。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84(s, 1H), 5.33-5.22(m, 1H), 5.15-5.04(m, 3H), 4.93(t, J=1.9 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.90-3.60(m, 4H)。

30

【0366】

N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-〔rac-(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(実施例42)の調製:

実施例39の2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドの工程2及び3に記載の手順に従い、0.49 mmolの中間体化合物2-〔rac-(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル、続いて6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(1.1当量)によるアミドカップリングを行って、最終生成物N-(8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-〔rac-(3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを固体として得た(98 mg、2工程で74%)。

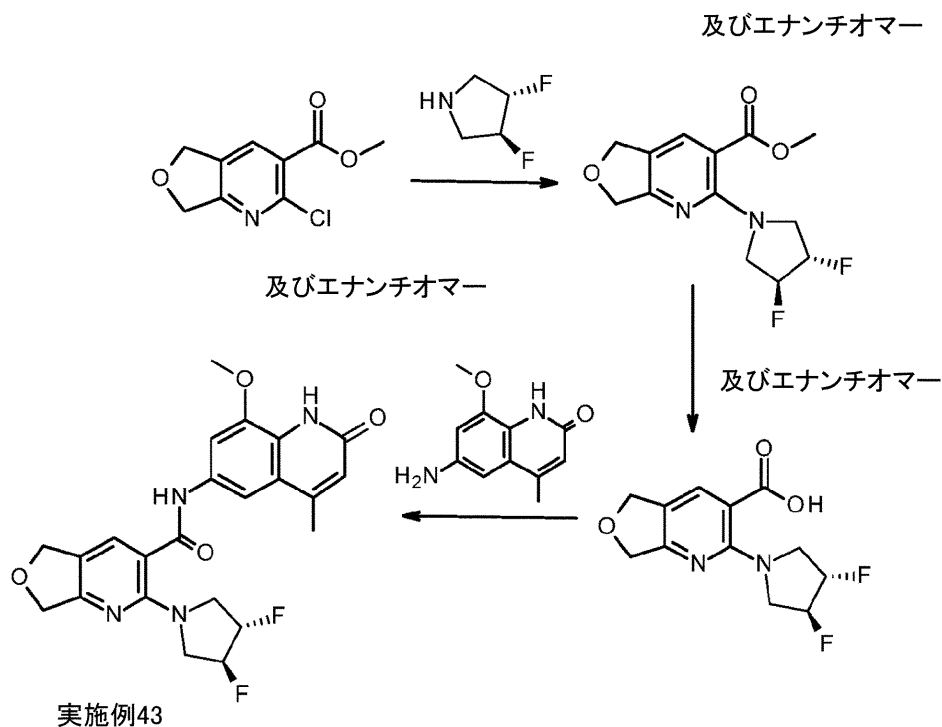
40

【0367】

50

N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-〔rac-（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキサミド（実施例43）の調製：

【化128】



10

20

【0368】

2-〔rac-（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製：

実施例39の2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキサミドの工程1に記載の手順に従い、0.7 mmolの2-クロロ-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキシラート及び1.5 mmolの（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用い、精製にDCM/MeOH（100/0～85/15）溶離液系を用いて、中間体生成物2-〔rac-（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボン酸メチルを固体として得た（160 mg、80%）。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d）δ 7.86（s, 1H）, 5.33-5.29（m, 1H）, 5.20-5.11（m, 1H）, 5.10（s, 2H）, 5.03-4.88（m, 2H）, 4.23-4.10（m, 1H）, 4.09-3.99（m, 1H）, 3.92（s, 3H）, 3.65-3.48（m, 2H）。

30

40

【0369】

N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-〔rac-（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキサミド（実施例43）：

実施例39の2-（7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）-N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキサミドの工程2及び3に記載の手順に従い、0.56 mmolの中間体化合物2-〔rac-（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル〕-5, 7-ジヒドロフロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボン酸

50

メチル、続いて6-アミノ-8-メトキシ-4-メチル-1H-キノリン-2-オン（1.1当量）によるアミドカップリングを行って、最終生成物N-（8-メトキシ-4-メチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル）-2-[rac-（3S, 4S）-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-b]ピリジン-3-カルボキサミドを固体として得た（118mg、78%）。

【0370】

bromoscanアッセイ及びホスホジエステラーゼ3アッセイを用いて、化合物の結合親和性を測定した。

【0371】

Bromoscanアッセイは、DiscoverX Corporationによって実行された。関連するアッセイ名は、BRD4の第1のプロモドメインの場合はBRD4（1）、BRD4の第2のプロモドメインの場合はBRD4（2）である。他のプロモドメインをカバーするさらなるBromoscanアッセイを使用して、目的化合物の選択性プロファイルを確立し得る。Bromoscanアッセイを実行するために、関連するプロモドメインを表示するT7ファージ株を、BL21株由来のE.コリ（E.coli）宿主内の24ウェルブロックで並行して増殖させた。E.コリ（E.coli）を対数増殖期まで増殖させ、凍結保存したT7ファージ（感染多重度=0.4）に感染させ、溶解するまで（90～150分）32℃で振盪しながら培養した。溶解物を遠心分離し（5,000×g）、濾過（0.2μm）して、細胞残屑を除去した。ストレプトアビジンをコーティングした磁気ビーズを、ビオチン化小分子又はアセチル化ペプチドリガンドにより、室温で30分間処理して、プロモドメインアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンド結合ビーズは過剰のビオチンでブロックし、ブロッキングバッファー（SeaBlock（Pierce）、1%BSA（ウシ血清アルブミン）、0.05%Tween20、1mM DTT（ジチオトレイトール））で洗浄して、結合していないリガンドを除去し、非特異的なファージ結合を減らした。結合反応は、プロモドメイン、リガンド結合アフィニティビーズ及び試験化合物を1×結合バッファー（17%SeaBlock、0.33×PBS、0.04%Tween20、0.02%BSA、0.004%アジ化ナトリウム、7.4mM DTT）で組み合わせることによって組み立てた。試験化合物は、100%DMSOで1000×ストックとして調製し、その後、モノエチレングリコール（MEG）で1：10に希釈して、スクリーニング濃度の100倍のストックを作成した（得られるストック溶液は、10%DMSO／90%MEGである）。次いで、化合物を、DMSO及びMEGの最終濃度がそれぞれ0.1%と0.9%になるように、アッセイに直接希釈した。全ての反応は、ポリスチレン96ウェルプレートにおいて、最終容量0.135mlで実行した。アッセイプレートを室温で振盪しながら1時間インキュベートし、アフィニティビーズを洗浄バッファー（1×PBS、0.05%Tween20）で洗浄した。次いで、ビーズを溶出バッファー（1×PBS、0.05%Tween20、2μM非ビオチン化アフィニティリガンド）に再懸濁し、室温で振盪しながら30分間インキュベートした。溶出液中のプロモドメイン濃度を、qPCR（定量リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応）によって測定した。結合定数（Kd）は、標準用量反応曲線でヒルの式、すなわち $\text{反応} = \text{バックグラウンド} + \left(\frac{\text{（シグナルーバックグラウンド）}}{\left(1 + K_d \text{ヒルスロープ} / \text{用量ヒルスロープ} \right)} \right)$ を使用して計算した。ヒルスロープは-1に設定した。曲線は、レーベンバーグ・マルカートアルゴリズムによる非線形最小二乗フィットを使用してフィッティングした。

【0372】

放射PDE3Aアッセイ

部分的に精製したヒト組換えホスホジエステラーゼ（PDE3A）を、cDNAをクローニングし、バキュロウイルス発現システムを使用してS.フルギペルダ（S.frugiperda）昆虫細胞で発現させることによって得た。培養物を400×gで5分間遠心分離して、細胞を採取した。細胞ペレットを、20mlのRIPA緩衝液（150mM NaCl、10mMトリス、0.1%NP-40、pH8.3）（培養液200ml当た

10

20

30

40

50

り4ml)及びプロテアーゼ阻害剤(100 μ l/10ml)に再懸濁し、氷上で10～20分間インキュベートした後、4℃で10分間、3500 $\times$ gで遠心分離した。上清を保存し、ペレットを廃棄した。トリチウム標識環状AMPを、PDE3Aによって5'-AMPに加水分解した。次いで、5'-AMPを、ヘビ毒中のヌクレオチダーゼによってさらにアデノシンに加水分解した。陰イオン交換樹脂は全ての荷電ヌクレオチドに結合し、 $[^3\text{H}]$ アデノシンを液体シンチレーションでカウントされる唯一の標識化合物として残す。放射アッセイ法は、ThompsonとAppelmanの二段法[Biochemistry 10;311-316;1971]を改変し、96ウェルプレート形式に適合させたものである。50 μ lの希釈PDE3Aを、50 μ lの $[^3\text{H}]$ -cAMP(非放射能25Ci/mmol)及び11 μ lの50%DMSO(又は、化合物の希釈)とともに、30℃で20分間インキュベートした。酵素を、20mMトリスHCl pH7.4($\times 2.2$ 最終濃度)で希釈し、 $[^3\text{H}]$ -cAMPを10mM MgCl₂、40mMトリスHCl pH7.4($\times 2.2$ 最終濃度)で希釈した。反応は、Greiner 96ディープウェル1mlマスターブロック中で行った。プレートを9秒間遠心分離した後、20分間のインキュベーションを行った。PDE酵素を変性させることによって反応を停止させ(70℃で2分間、プレートを氷上で10分間冷却させた)、その後、25 μ lのヘビ毒ヌクレオチダーゼ(225 μ g/ml 最終濃度)を加え、10分間(30℃で)インキュベートし、プレートを9秒間遠心分離した後、インキュベートした。インキュベーション後、200 μ lのDowex樹脂(1 $\times$ 8、200～400メッシュ)を加え、プレートを20分間振盪し、次いで、1000 $\times$ gで3分間遠心分離し、50 μ lの上清を除去し、白色プレート(Greiner 96-well Optiplate)中の200 μ lのMicroScint-20に加え、30分間振盪した後、Perkin Elmer TopCountシンチレーションカウンターで読み取った。GraphPad Prism(商標)を用いて、シグモイド用量反応(可変勾配)を用いてIC₅₀値を計算した。分析は、曲線の下部及び上部のフィットに対する最良フィット値、ヒルスロープ値、並びにIC₅₀値を含む4つのパラメータを測定する。

10

20

30

40

50

【0373】

PDE3A阻害活性の好適な範囲は、PDE3A IC₅₀>6 μ Mであり、最も好ましい範囲は、PDE3A IC₅₀>10 μ Mである。

【0374】

結果の表：

【0375】

【表 7】

例	BRD4(1) Kd μM	BRD4(2) Kd μM	選択性 BRD4(2)/ BRD4(1)	PDE3A IC50 μM
比較* 例 128 国際公開第 2016/016316 号	0.015	2.5	167	0.441
比較* 例 99 国際公開第 2016/016316 号	0.012	5.6	467	3.74
比較* 例 107 国際公開第 2016/016316 号	0.0036	0.028	8	5.4
実施例	BRD4(1) Kd μM ^a [幾何平均]	BRD4(2) Kd μM ^a [幾何平均]	選択性 BRD4(2)/ BRD4(1)	PDE3A IC50 μM
1	0.008	0.6	75	>10
2	0.064	2.6	41	>10
3	0.013	0.8	62	
4	0.029	>5	>172	
5	0.017	0.2	12	
6	0.120	1.3	11	>10
7	0.040	7.1	178	>10
8	0.056	>2.5	45	
9	0.440	7.4	17	
10	0.043	>10	>232	
11	0.090	>10	>111	7
12	0.087	8.1	93	>10

【 0 3 7 6 】

【表 8】

例	BRD4(1) Kd μM	BRD4(2) Kd μM	選択性 BRD4(2)/ BRD4(1)	PDE3A IC50 μM
13	0.280	>10	>35	>10
14	0.026	0.4	15	
15	0.014	2.2	157	>10
16	0.021	0.9	43	
17	0.025	1.1	44	>10
18	0.012	0.2	17	
19	0.180	5.6	31	
20	0.070	3.4	49	
21	0.006	1.4	233	
22	0.170	3.8	22	
23	0.190	3.2	17	
24	0.028	0.7	25	>10
25	0.150	4.5	30	
26	0.051	3.1	61	>10
27	0.025	0.6	24	>10
28	0.033	1	30	
29	0.018	1.9	106	>10
30	0.014	1.2	86	
31	0.022	1.0	45	
32	0.017	0.3	18	
33	0.013	0.3	23	
34	0.025	0.8	32	
35	0.020	0.6	30	
36	0.027	0.4	15	>10
37	0.035	>10	>286	>10
38	0.020	>5	>250	>10
39	0.007	0.3	43	>10
40	0.011	0.15	14	
41	0.092	>10	>109	>10
42	0.026	0.4	16	-
43	0.018	0.4	22	>10

* 比較例は、国際公開第 2016/016316 号パンフレット中に実施例 128 として記載

* 比較例は、国際公開第 2016/016316 号パンフレット中に実施例 99 として記載

* 比較例は、国際公開第 2016/016316 号パンフレット中に実施例 107 として記載

^a 複数の測定が行われた場合、報告される値は幾何平均である

【0377】

結果の表からわかるように、本開示の化合物は、一般的に、PDE3A 阻害と比較して、BRD4 の第 1 のプロモドメインである BRD4 (1) への結合に対して選択性を示す。本明細書中、式 (I) で開示される化合物を比較すると、薬学的プロファイルは、関連する先行技術と考えられ、国際公開第 2016 / 016316 号パンフレットに開示されている化合物よりも大きく改善されている。例えば、本明細書に開示されている化合物を、本発明者らが先行技術に開示されている最良の化合物と考える国際公開第 2016 / 016316 号の実施例 128 と比較すると、本明細書中、式 (I) で開示されている化合物は、有益な心血管リスクプロファイルである、PDE3A 阻害に対して実質的に改善さ

れた選択性を有することが認識される。

【0378】

いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物及び薬学的に許容される塩は、500 nM未満、例えば100 nM未満のBRD4の第1のプロモドメインに対する結合定数を有する。いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物は選択的であると考えられ、すなわち、BRD4の第2のプロモドメインと比較したBRD4の第1のプロモドメインに対する選択性は、BRD4(2) K_d / BRD4(1) K_d で計算した場合、少なくとも10倍、例えば少なくとも30倍である。さらなる態様では、本明細書に開示される化合物は、BRD4の第1のプロモドメインに対する結合定数が500 nM未満、例えば100 nM未満であり、BRD4の第1のプロモドメインに対する選択性は少なくとも10倍、例えば少なくとも30倍である。

10

【0379】

いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物及び薬学的に許容される塩は、少なくとも6 μ M、例えば少なくとも10 μ M (>10 μ M) のPDE3A IC50を有する。

【0380】

いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物及び薬学的に許容される塩は、少なくとも6 μ M、例えば少なくとも10 μ M (>10 μ M) のPDE3A IC50、及び500 nM未満、例えば100 nM未満のBRD4の第1のプロモドメインに対する結合定数を有し、BRD4の第2のプロモドメインと比較した第1のプロモドメインに対する選択性は、少なくとも10倍、例えば少なくとも30倍である。

20

【0381】

インビボPD試験

本明細書に記載の化合物は、様々な疾患、例えば癌又はアトピー性皮膚炎(AD)の動物(例えば、マウス)モデルに(例えば、経口で)投与した後、インビボでの有効性を評価することができる(例えば、Liet al, 2006, PNAS, 103(31), 11736-11741)。例えば、アトピー性皮膚炎のMC903マウスモデルを使用することができ、マウス(例えば、BALB/cマウス)にビタミンD3アナログMC903(カルシポトリオール)を一定の日数(例えば、10~12日間)局所投与する処置を行い、ADに似たアレルギー性皮膚炎症を引き起こす。本明細書に記載の化合物を適切に製剤化し、投与して、耳の炎症の改善が観察され得るかどうかを確認する。投与された各化合物について、耳の厚さ、終末相血漿中曝露、及びマウス耳ホモジネート中の炎症誘発マーカー(Th1/Th2サイトカインレベル、ケモカインCCL2レベルなど)の測定を行う。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P17/00 A61P29/00 A61P31/12 A61P35/00 A61P37/00**
C07D413/14 C07D471/04 C07D491/048 C07D519/00 A61K31/4709
A61K31/5377

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/016316 A1 (NUEVOLUTION AS [DK]) 4 February 2016 (2016-02-04) cited in the application the whole document -----	1-36
A	EP 3 563 851 A1 (FUJIFILM CORP [JP]; FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO LTD [JP]; AIST [JP]) 6 November 2019 (2019-11-06) the whole document ----- -/--	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2023

Date of mailing of the international search report

09/06/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sarakinos, Georgios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019121

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GHAZY EHAB ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of dual targeting inhibitors of histone deacetylase 6/8 and bromodomain BRPF1", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 200, 18 May 2020 (2020-05-18), XP086205557, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2020.112338 [retrieved on 2020-05-18] the whole document -----	1-36
A	BAI PING ET AL: "Discovery of a Positron Emission Tomography Radiotracer Selectively Targeting the BD1 Bromodomains of BET Proteins", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 2, 11 February 2021 (2021-02-11), pages 282-287, XP093049860, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.0c00650 the whole document -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/019121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016016316 A1	04-02-2016	AU 2015295405 A1	09-03-2017
		BR 112017002053 A2	30-01-2018
		CA 2956871 A1	04-02-2016
		CL 2017000240 A1	06-10-2017
		CN 106573915 A	19-04-2017
		CO 2017001994 A2	19-05-2017
		DK 3174868 T3	08-11-2021
		EP 3174868 A1	07-06-2017
		ES 2896400 T3	24-02-2022
		JP 6759514 B2	23-09-2020
		JP 2017522346 A	10-08-2017
		KR 20170038877 A	07-04-2017
		MA 40551 A	07-04-2021
		MY 187540 A	28-09-2021
		NZ 729136 A	29-01-2021
		RU 2017104510 A	03-09-2018
		SG 10201900631T A	27-02-2019
		SG 11201700776X A	27-02-2017
		US 2017349607 A1	07-12-2017
		WO 2016016316 A1	04-02-2016
		ZA 201700670 B	29-07-2020

EP 3563851 A1	06-11-2019	AU 2017385292 A1	11-07-2019
		BR 112019013273 A2	17-12-2019
		CA 3048602 A1	05-07-2018
		CN 110430878 A	08-11-2019
		EP 3563851 A1	06-11-2019
		JP 6768083 B2	14-10-2020
		JP WO2018124180 A1	31-10-2019
		KR 20190089033 A	29-07-2019
		RU 2019119836 A	01-02-2021
		US 2019314360 A1	17-10-2019
		WO 2018124180 A1	05-07-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/5386(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (72)発明者 スタシ, ルイージ・ピエロ
 デンマーク国、2 1 0 0・コペンハーゲン、レンネギャーゼ・8
- (72)発明者 ペイロ, カダイア・ホルヘ
 デンマーク国、2 1 0 0・コペンハーゲン、レンネギャーゼ・8
- (72)発明者 ボルヤク, ビスニヤ
 デンマーク国、2 1 0 0・コペンハーゲン、レンネギャーゼ・8

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12
 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94
 ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC04 ZC06 ZC31
 ZC35