

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-505207

(P2018-505207A)

(43) 公表日 平成30年2月22日 (2018. 2. 22)

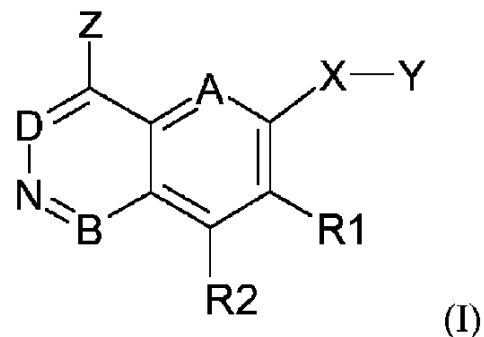
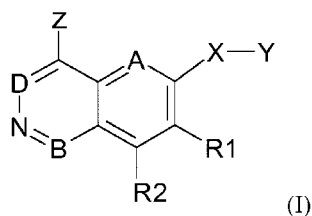
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 217/14 (2006.01)	C O 7 D 217/14	4 C O 3 4
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 5 0
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
C07D 407/14 (2006.01)	C O 7 D 407/14 C S P	4 C O 6 5
A61K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 324 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-542888 (P2017-542888)	(71) 出願人	517279920
(86) (22) 出願日	平成28年2月10日 (2016. 2. 10)		バジリア・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成29年10月10日 (2017. 10. 10)		BASILEA PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL AG
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/052828		スイス国、ツェーハー 4058 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 487
(87) 国際公開番号	W02016/128465	(74) 代理人	110001508
(87) 国際公開日	平成28年8月18日 (2016. 8. 18)		特許業務法人 津国
(31) 優先権主張番号	15154685.0	(72) 発明者	ポールマン, イェンス
(32) 優先日	平成27年2月11日 (2015. 2. 11)		スイス国、ツェーハー 4058 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 487、バジリア・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	15197976.2		
(32) 優先日	平成27年12月4日 (2015. 12. 4)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】 置換モノおよびポリアザナフタレン誘導体およびその使用

(57) 【要約】

式 I の化合物:



(式中、

AはCHまたはNであり、BはCRまたはNであり；およびDはCRであり；

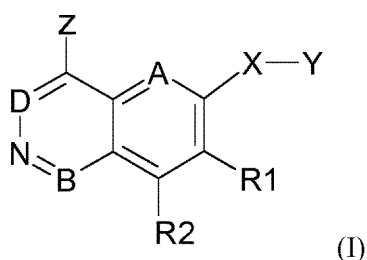
Rは水素、OHまたはNH₂を表し；R1およびR2は、相互に独立して、水素、N(R3)₂、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R4-C1~C4アルキル、R4-C1~C4ハロゲノアルキル、OH、R4-C1~C4アルコキシ、R4-C1~C4ハロゲノアルコキシ、SH、R4-C1~C4アルキルチオ、R4-C1~C4ハロゲノアルキルチオを表し；

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

(式中、

A は C H または N であり；

B は C R または N であり；および

D は C R であり；

R は水素、O H または N H₂ を表し；

R 1 および R 2 は、相互に独立して、水素、N (R 3)₂、ハロゲン、シアノ、ニトロ、
R 4 - C 1 ~ C 4 アルキル、R 4 - C 1 ~ C 4 ハロゲノアルキル、O H、R 4 - C 1 ~ C 4
アルコキシ、R 4 - C 1 ~ C 4 ハロゲノアルコキシ、S H、R 4 - C 1 ~ C 4 アルキル
チオ、R 4 - C 1 ~ C 4 ハロゲノアルキルチオを表し；

20

R 3 は、各出現において独立して、水素、R 4 - C 1 ~ C 4 アルキルまたは R 4 - C 1 ~
C 4 ハロゲノアルキルを表し；

R 3 a は、各出現において独立して、水素または C 1 ~ C 4 アルキルを表し；

R 4 は、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、O H、S H、N H₂、N H
(C H₃) または N (C H₃)₂ を表し；

X は式 - E - または - E - F - の基を表し、式中、E および F は相互に異なると共に、-
C (R 3 a)₂ -、- (C = O) -、- N R 3 a - および - O - から選択される基を表し
、ならびに、F は Y に結合しているが、ただし、X が - E - F - を表す場合、E または F
の一方が - C (R 3 a)₂ - または - (C = O) - を表し；

30

Y は、C 1 ~ C 6 アルキル、部分不飽和であり得る単環式もしくは二環式 C 3 ~ C 11 シ
クロアルキル、部分不飽和であり得る単環式もしくは二環式 3 ~ 11 員ヘテロシクロアル
キル、少なくとも 1 つのアリールまたはヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式基
から選択される基を表し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基および少なくとも 1 つの
ヘテロアリール環を含む前記基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個または複数
個のヘテロ原子を含み、ならびに、前記基 Y は、無置換であるか、または、1 つもしくは
複数の置換基により置換されていると共に、その置換基を含めて、孤立電子対を有する 1
個または 2 個以上の窒素原子を含み；

ならびに

40

Z は、少なくとも 1 つのアリールまたはヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式基
を表し、前記ヘテロアリール環は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個または複数
個のヘテロ原子を含み、このアリールまたはヘテロアリール基は無置換であるかもしくは
1 個または複数個の置換基により置換されている)

であって、前記化合物の互変異性体、前記化合物の 2 種の互変異性形態の混合物、および
、前記化合物の薬学的に許容可能な塩、その互変異性体またはその 2 種の互変異性形態の
混合物を含み；

ただし、好ましくは、X が - (C = O) - または - (C = O) - N R 3 a - を表し、式中
、R 3 a が水素または C 1 ~ C 4 アルキルを表す場合、Y は、1 つまたは複数の第 1 級ア
ミノ基 - N H₂ を含む化合物。

50

【請求項 2】

Y は、X が $-(C=O)-$ または $-(C=O)-NR_3a-$ を表し、式中、 R_3a が水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表す場合、1 つまたは複数の第 1 級アミノ基 $-NH_2$ を含む、請求項 1 に記載の化合物。

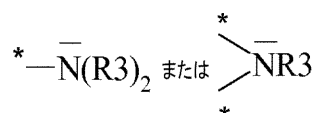
【請求項 3】

Y が 1 つまたは複数の第 1 級アミノ基 $-NH_2$ を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y が、式：

【化 2】



10

(式中、 R_3 は、水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表し、 $\langle\langle- \rangle\rangle$ は前記窒素原子における孤立電子対を示し、および、 $\langle\langle* \rangle\rangle$ は、X が $-(C=O)-$ または $-(C=O)-NR_3a-$ を表し、 R_3a が水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表す場合におけるさらなる原子に対する化学結合を示す)

の 1 つまたは複数の構造要素を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

20

X が式 $-E-$ または $-E-F-$ の基を表し、式中、E および F は相互に異なりと共に $-C(R_3a)_2-$ 、 $-NR_3a-$ および $-O-$ から選択される基を表し、および、F は Y に結合しており、ただし、X が $-E-F-$ を表す場合、E または F の一方は $-C(R_3a)_2-$ を表す、請求項 1、3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

A および B が CH であり、および、D が CR である、請求項 1、2 または 3 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A および D が CH であり、および、B が CR である、請求項 1、2 または 3 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 8】

A が N であり、B が CR であり、および、D が CH である、請求項 1、2 または 3 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

X が式 $-E-$ のスペーサ基を表し、式中、E が、 $-C(R_3a)_2-$ 、 $-NR_3a-$ または $-O-$ を表し、および R_3a が水素またはメチルを表す、請求項 1 または 3 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

X が、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を表す、請求項 9 に記載の化合物。

40

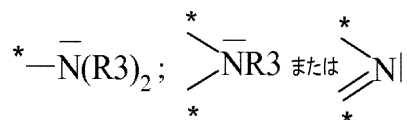
【請求項 11】

X が $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を表し；ならびに Y が、1 つまたは複数の第 1 級アミノ基 $-NH_2$ を含み、および、好ましくは、前記第 1 級アミノ基の少なくとも 1 つと X-Y 結合との間に少なくとも 3 個の連結した原子が存在する、請求項 1、2 または 3 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が、式：

【化 3】



(式中、R 3 は請求項 1 に定義されている意味を有し、<<—>>は前記窒素原子における孤立電子対を示し、および、<<*>>はさらなる原子に対する化学結合を示す) の 1 つまたは複数の構造要素を含む、請求項 1、2 または 5～11 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

Y が、無置換であるか、または、1 個、2 個、もしくはそれ以上の置換基、好ましくは 1 個の置換基であって、ハロゲン、シアノ、ニトロ、—(C=O)—R 3、—(C=O)—OR 3、—N(R 3)₂、—(C=O)—N(R 3)₂、—NR 3—(C=O)—R 3、—NR 3—(C=O)—OR 3、R 4—C 1～C 4 アルキル、R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルキル、OH、SH、R 4—C 1～C 4 アルコキシ、R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルコキシ、R 4—C 1～C 4 アルキルチオおよび R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルキルチオ、ならびに、前記置換基がアリールまたはヘテロアリール環に位置されていない場合にはオキソから選択される置換基により置換されている、請求項 1、2 または 3～12 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 4】

Z が、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R 4—C 1～C 4 アルキル、R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルキル、OH、SH、R 4—C 1～C 4 アルコキシ、R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルコキシ、R 4—C 1～C 4 アルキルチオ、R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルキルチオ、—(C=O)—R 3、—(C=O)—OR 3、—N(R 3)₂、—(C=O)—N(R 3)₂、—N(R 3)—(C=O)—R 3、—N(R 3)—(C=O)—N(R 3)₂ および —N(R 3)—(C=O)—NR 3—Z 1 (式中、Z 1 は、C 3～C 6 シクロアルキル、フェニル、もしくは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個または複数個のヘテロ原子 (好ましくは 1 または 2 個) を含む 5 員～6 員ヘテロアリールを表すと共に、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、R 4—C 1～C 4 アルキル、R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルキル、OH、R 4—C 1～C 4 アルコキシおよび R 4—C 1～C 4 ハロゲノアルコキシから選択される 1 個、2 個、もしくはそれ以上の置換基により置換されている) から選択される 1 個、2 個、もしくはそれ以上の置換基、好ましくは 1 個の置換基により置換されている、請求項 1、2 または 3～13 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 5】

Y が：

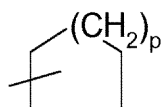
(A) 無置換であるか、または、請求項 1 3 において定義されているとおり置換されていると共に、飽和もしくは部分不飽和である C 1～C 4 アルキル；

40

(B) 無置換であるか、または、請求項 1 3 において定義されているとおり置換されていると共に、飽和もしくは部分不飽和である基であって、式：

(B a)：

【化 4】

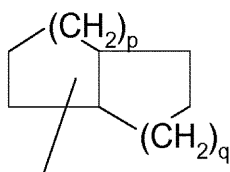


(式中、p は 0、1、2 または 3 である)、

50

(B b) :

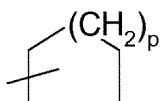
【化 5】



(式中、 p および q は、 $(p + q)$ が 0 ～ 4 であるよう 0、1、2 および 3 から独立して
 選択されると共に、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい) ; 10

(B c) :

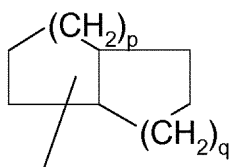
【化 6】



(式中、 p は 0、1、2 または 3 であり、ならびに、1、2 または 3 個の環炭素原子が窒
 素原子に替わっており、および、1 個の環炭素環原子がさらに硫黄または酸素原子に替わ
 り得、および、残る環炭素原子の数は少なくとも 2 個である) ; 20

(B d) :

【化 7】



(式中、 p および q は、 $(p + q)$ が 0 ～ 4 であるよう 0、1、2 および 3 から独立して
 選択され、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよく、ならびに、前記
 基の 1 ～ 4 個の環炭素原子が窒素原子に替わっており、および、前記基の 1 つの環当たり
 に残る環炭素原子の数が少なくとも 2 個であるよう、前記基の 1 つの環当たり 1 個の環炭
 素環原子がさらに硫黄または酸素原子に替わり得る)

の基から選択される基 ;

(C) 無置換であるか、または、請求項 13 において定義されているとおり置換されてい
 ると共に、

(C a) : フェニル、および

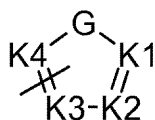
(C b) : ナフチル

から選択されるアリール基 ; ならびに

(D) 無置換または置換されているヘテロアリール基であって、式 :

(D a) :

【化 8】

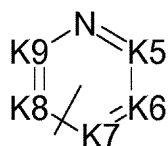


(式中、 G は NR_3 、好ましくは NH 、 O および S から選択され、ならびに、 $K1$ 、 $K2$ 50

、K 3 および K 4 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては、請求項 1 3 に定義されているとおりに置換されている C H および C から選択される) ；

(D b) ；

【化 9】

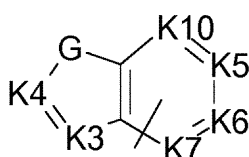


10

(式中、K 5、K 6、K 7、K 8 および K 9 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては請求項 1 3 に定義されているとおりに置換されている C H および C から選択される) ；

(D c) ；

【化 1 0】

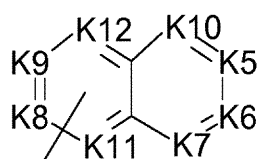


20

(式中、G は、N R 3、好ましくは N H、O および S から選択され、ならびに、K 3 および K 4 の一方は、窒素、請求項 1 3 に定義されているとおりに置換されている C H または C であり得ると共に、他方は、請求項 1 3 に定義されているとおりに置換されている C H または C であり、ならびに、K 5、K 6、K 7 および K 1 0 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては請求項 1 3 に定義されているとおりに置換されている C H および C から選択され、ならびに、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい) ；および

(D d) ；

【化 1 1】



30

(式中、K 5、K 6、K 7、K 8、K 9、K 1 0、K 1 1 および K 1 2 の 1 つは窒素であり、ならびに、同一の環中のその他のうちの 1 つおよび他の環中のその他のうちの 2 つもまた窒素であり得、ならびに、両方の環中の他のすべては、請求項 1 3 に定義されているとおりに置換されている C H および C から選択され、ならびに、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい)

40

の基から選択されるヘテロアリール基

から選択される、請求項 1、2 または 3 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

Y が、N H₂、N H (C H₃) および N (C H₃)₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を含む、置換 C 1 ～ C 4 アルキルまたは置換単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員シクロアルキル；1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子を含み、および、N H₂、N H (C H₃) および N (C H₃)₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を任意に含む、無置換または置換の単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル；N H₂、N H (C

50

H₃) および N(CH₃)₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を含む、置換単環式もしくは二環式アリール基；ならびに、ヘテロアリール基に存在する 1 つの環当たり 1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子を含み、および、NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を任意に含む、無置換または置換単環式もしくは二環式ヘテロアリール基から選択される、請求項 1、2 または 3～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

Z が、単環式アリール基、または、少なくとも 1 つのアリール環、より好ましくは 2 つのアリール環を含むと共に 6～10 個の環原子を有する二環式基；ならびに、単環式ヘテロアリール基、および、好ましくはさらなるアリールまたはヘテロアリール基と縮合している少なくとも 1 つのヘテロアリール基を含む二環式基であって、5～10 個の環原子を有する二環式基から選択され、ここで、ヘテロアリール環が、1～3 個のヘテロ原子、好ましくは 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み、および、前記基 Z が無置換であるか、または、請求項 14 に定義されている 1 個または複数個の置換基により置換されている、請求項 1、2 または 3～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Z が：

(E) アリール基が、

(Ea)：フェニルおよび

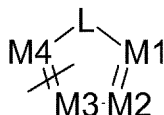
(Eb)：ナフチル

から選択される、無置換アリール基、または、請求項 14 に定義されているとおり置換されているアリール基；および

(F) ヘテロアリール基が、式：

(Fa)：

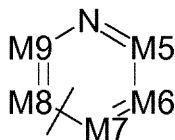
【化 12】



(式中、L は、NR₃、好ましくは NH、O および S から選択され、ならびに、M1、M2、M3 および M4 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては、請求項 14 に定義されているとおり置換されている CH および C から選択される)；

(Fb)：

【化 13】



(式中、M5、M6、M7、M8 および M9 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては、請求項 14 に定義されているとおり置換されている CH および C から選択される)；

(Fc)：

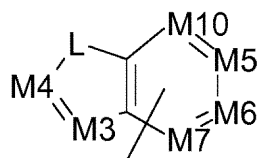
10

20

30

40

【化 1 4】

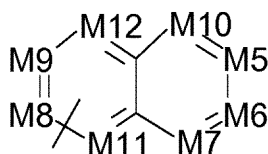


(式中、Lは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、M₃およびM₄の一方は、窒素、請求項14に定義されているとおりに置換されているCHまたはCであり得、他方は、請求項14に定義されているとおりに置換されているCHまたはCであり、ならびに、M₅、M₆、M₇およびM₁₀の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては請求項14に定義されているとおりに置換されているCHおよびCから選択され、および、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい) ; および

10

(F d) :

【化 1 5】



20

(式中、M₅、M₆、M₇、M₈、M₉、M₁₀、M₁₁およびM₁₂の1つは窒素であり得ると共に、同一の環中のその他のうちの1つおよび他の環中のその他のうちの2つもまた窒素であり得、ならびに、両方の環中の他のすべては、請求項14に定義されているとおりに置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい)

の基から選択される、

無置換ヘテロアリール基、または、請求項14に定義されているとおりに置換されているヘテロアリール基

から選択される、請求項1、2または3～17のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 9】

Yが、直鎖C₁～C₄アルキル、好ましくはC₂～C₄アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、特にピロリジン-1-イルまたはピロリジン-3-イル、ペペリジニル、特にペペリジン-1-イル、ペペリジン-3-イルまたはペペリジン-4-イル、ペペラジニル、特にペペラジン-1-イル、モルホリニル、特にモルホリン-4-イル、フェニル、ピラゾリル、特にピラゾール-5-イル、ピリジニル、特にピリジニウム-1-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル、ピリミジニル、特にピリミジン-4-イル、ピリダジニル、特にピリダジニウム-1-イル、1-H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン、3H-ピロロ[2, 3-c]-ピリジン-1-イルから選択され、これらは、無置換であるか、または、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、C₁～C₂アルキル、C₁～C₂フルオロアルキル、C₁～C₂アルコキシ、C₁～C₂フルオロアルコキシ、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、H₂N-C₁～C₂アルキル、H₂N-C₁～C₂フルオロアルキル、-OHおよびオキソから選択される1つまたは2つの基により置換されており、ここで、芳香族または芳香族複素環である場合、Yはオキソによって置換されていない、請求項1、2または3～18のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 0】

Yが、3-アミノシクロペンチル、3-または4-アミノシクロヘキシルおよび4-アミノペペリジン-1-イル、特に4-アミノシクロヘキシルおよび4-アミノペペリジン-1-イルから選択される、請求項1、2または3～18のいずれか一項に記載の化合物

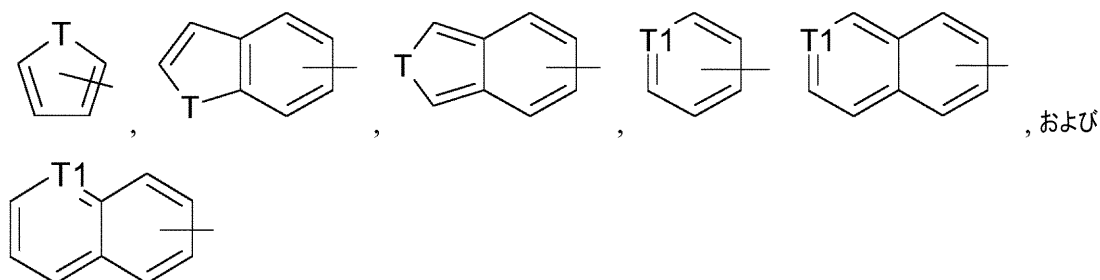
50

。

【請求項 2 1】

Z が、フェニル、ナフチル、および、式：

【化 1 6】



10

(式中、T は、NH および N (CH₃) から選択される基または O 原子もしくは S 原子を表し；T 1 は N 原子を表し；自由原子価は、基 Z 全体の環炭素原子のいずれかに位置していることが可能であり；ならびに、式中、環炭素原子の 1 ～ 3 個は、N 原子にさらに替わることが可能であり、および、式中、基 Z は、無置換であるか、または、ハロゲン、C 1 ～ C 4 アルキルおよび C 1 ～ C 4 アルコキシから選択される 1 ～ 3 つの基によって置換されている) の 1 つの基から選択され；特に、基 Z が、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル、フロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-2-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール 5-イル、ピリジニル、特にピリジン-4-イルおよびピリジン-3-イル、キノリニル、特にキノリン-3-イル；イソキノリニル、特にイソキノリン-6-イルおよびイソキノリン-7-イルから選択される、請求項 1、2 または 3 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 2】

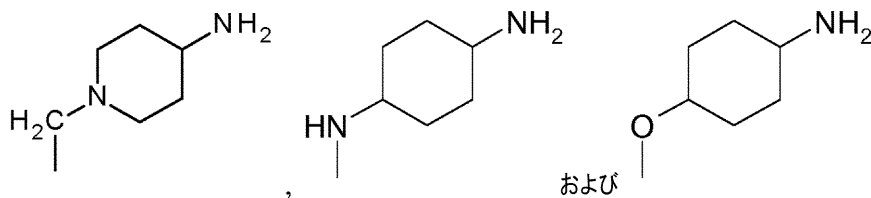
Z が、無置換であるかまたは C 1 もしくは F により置換されているフェニル、および、ベンゾフラン-2-イルから選択される、請求項 1、2 または 3 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 2 3】

X - Y が

【化 1 7】



40

から選択される、請求項 1、2 または 3 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

A が CH であり；

B が CH または C - NH 2 であり；および

D が CH である、請求項 1、2 ～ 5、7 または 9 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

A および B が CH であり、および、D は CR であるか；または

A および D が CH であり、および、B が CR であるか；または

50

BがNであり、および、AおよびDがCHであるか；または

AがNであり、BがCRであり、および、DがCHであり；

Rが水素、OHまたはNH₂を表し；

R₁およびR₂が、相互に独立して、水素、N(R₃)₂、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R₄-C₁~C₄アルキル、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキル、OH、R₄-C₁~C₄アルコキシ、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルコキシを表し；

R₃が、各出現において独立して、水素、R₄-C₁~C₄アルキルまたはR₄-C₁~C₄ハロゲノアルキルを表し；

R_{3a}が、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；

R₄が、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、OH、NH₂、NH(CH₃)₃)またはN(CH₃)₂を表し； 10

Xが、C(R_{3a})₂-、-NR_{3a}-または-O-を表し；

Yが、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を含む、置換C₁~C₄アルキルまたは置換単環式飽和5員、6員もしくは7員シクロアルキル；1個または2個の窒素ヘテロ原子を含み、および、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を任意に含む、無置換または置換の単環式飽和5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル；ならびに、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を含む、置換単環式もしくは二環式アリール基；ならびに、ヘテロアリール基に存在する1つの環当たり1個または2個の窒素ヘテロ原子を含み、および、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を任意に含む、無置換または置換単環式もしくは二環式ヘテロアリール基から選択され； 20

Zが：

(E) アリール基が、

(Ea)：フェニルおよび

(Eb)：ナフチル

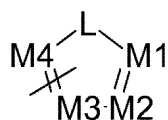
から選択される、無置換アリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているアリール基；および

(F) ヘテロアリール基が、式：

(Fa)：

30

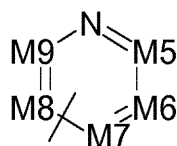
【化18】



(式中、Lは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、ならびに、M₁、M₂、M₃およびM₄の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択される)； 40

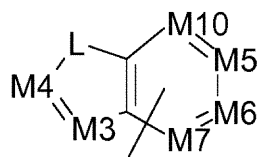
(Fb)：

【化19】



(式中、M₅、M₆、M₇、M₈およびM₉の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択される 50

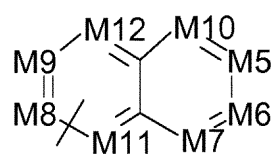
) ;
 (F c) :
 【化 2 0】



(式中、Lは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、M₃およびM₄の一方は、窒素、以下に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり得、他方は、以下に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり、ならびに、M₅、M₆、M₇およびM₁₀の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい) ; および

10

(F d) :
 【化 2 1】



20

(式中、M₅、M₆、M₇、M₈、M₉、M₁₀、M₁₁およびM₁₂の1つは窒素であり得ると共に、同一の環中の他の1つおよび他の環中の他の2つもまた窒素であり得、ならびに、両方の環中の他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい) ;

の基から選択される、

無置換ヘテロアリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているヘテロアリール基

30

から選択され、

置換されている場合、基Zが、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R₄-C₁~C₄アルキル、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキル、OH、R₄-C₁~C₄アルコキシ、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルコキシ、R₄-C₁~C₄アルキルチオ、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキルチオ、-(C=O)-R₃; -(C=O)-OR₃、-N(R₃)₂、-(C=O)-N(R₃)₂、-N(R₃)-(C=O)-R₃、-N(R₃)-(C=O)-N(R₃)₂または基-N(R₃)-(C=O)-NR₃-Z₁(式中、Z₁は、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル、もしくは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子(好ましくは1または2個)を含む5員~6員ヘテロアリールを表し、

40

ならびに、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R₄-C₁~C₄アルキル、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキル、OH、R₄-C₁~C₄アルコキシおよびR₄-C₁~C₄ハロゲノアルコキシから選択される1個、2個、もしくはそれ以上の置換基により置換されている)

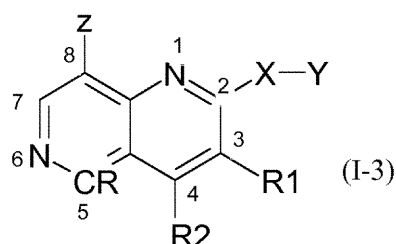
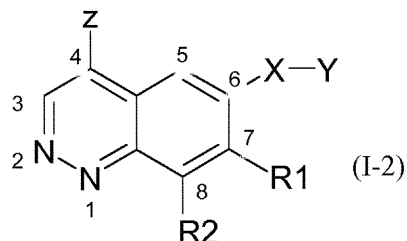
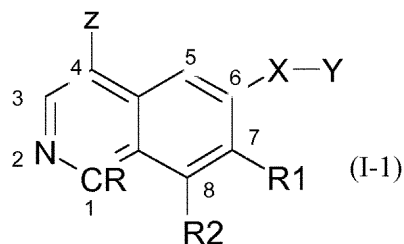
から選択される1つ、2つ、もしくはそれ以上、好ましくは1つの置換基により置換されている、

請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式 I-1、I-2 または I-3

【化 2 2】



10

20

(式中、

Rは水素、OHまたはNH₂を表し；

R₁およびR₂は、相互に独立して、水素、ハロゲン、NH₂、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロゲンアルキル、C₁～C₄アルコキシまたはC₁～C₄ハロゲンアルコキシを表し；

R₃は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；

30

R_{3a}は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；

R₄は、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、OH、NH₂、NH(CH₃)またはN(CH₃)₂を表し；

Xは、C(R_{3a})₂ー、ーNR_{3a}ーまたはーOーを表し；

Yは、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を含む、置換C₁～C₄アルキルまたは置換単環式飽和5員、6員もしくは7員シクロアルキル；1個または2個の窒素ヘテロ原子を含み、および、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を任意に含む、無置換または置換の単環式飽和5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル；ならびに、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を含む、置換単環式もしくは二環式アリール基；ならびに、ヘテロアリール基に存在する1つの環当たり1個または2個の窒素ヘテロ原子を含み、および、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂から選択される少なくとも1つの置換基を任意に含む、無置換または置換単環式もしくは二環式ヘテロアリール基から選択され；

40

ならびに、基Yは、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄フルオロアルキル、シアノ、ハロゲンおよびC₁～C₄アルコシカルボニルから選択される1つの基により追加的に置換され得；

Zは：

(E) アリール基が、

(Ea)：フェニル

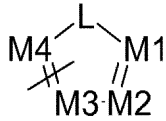
50

から選択される、無置換アリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているアリール基および

(F) ヘテロアリール基が、式：

(F a)：

【化 2 3】



10

(式中、Lは、NH、OおよびSから選択され、ならびに、M1、M2、M3およびM4の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択される)；

(F c)：

【化 2 4】



20

(式中、Lは、NH、OおよびSから選択され、M3およびM4の一方は、窒素、以下に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり得、他方は、以下に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり、ならびに、M5、M6、M7およびM10の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は前記基の両方の環に位置していてもよい)

の基から選択される、

無置換ヘテロアリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているヘテロアリール基

30

から選択され；および

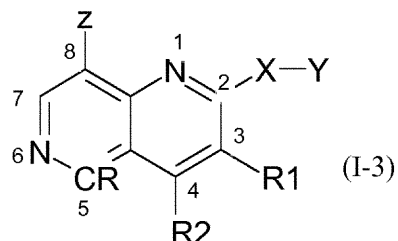
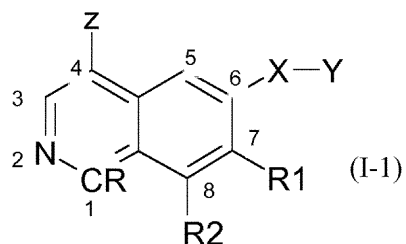
置換されている場合、基Zは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R4-C1～C4アルキル、R4-C1～C4ハロゲノアルキル、OH、N(R3)2およびR4-C1～C4アルコキシから選択される1つ、2つ、もしくはそれ以上、好ましくは1つの置換基により置換されている)

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 7】

式 I - 1 または I - 3

【化 2 5】



10

(式中、

R は水素または NH_2 を表し；

R 1 および R 2 は、相互に独立して、水素、 $\text{N}(\text{R}_3)_2$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、
C 1 ～ C 4 アルキル、C 1 ～ C 4 ハロゲノアルキル、OH、C 1 ～ C 4 アルコキシまたは
C 1 ～ C 4 ハロゲノアルコキシを表し；

20

R 3 は、各出現において独立して、水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表し；

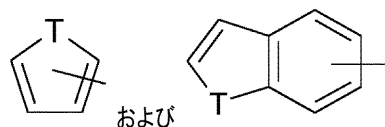
X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{O}-$ を表し；

Y は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択される 1 つの置換基を含む
、置換 C 1 ～ C 4 アルキルまたは置換単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員シクロアルキル
； 1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子を含み、および、置換されている場合、 NH_2 、 NH
(CH_3) および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択される 1 つの置換基を含む、無置換または置換
の単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル；ならびに、 NH_2 、 NH
(CH_3) および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択される 1 つの置換基を含む置換フェニル基；なら
びに、1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、および、置換されている場合、 NH_2 、 NH
(CH_3) および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択される 1 つの置換基を含む、無置換または置換の
5 員もしくは 6 員単環式ヘテロアリール基から選択され；

30

Z は、フェニル、および、式：

【化 2 6】



40

(式中、T は、 NH および $\text{N}(\text{CH}_3)$ から選択される基または O 原子もしくは S 原子を
表し；自由原子価は、T が O 原子もしくは S 原子ではない場合には基 T を含む、基 Z 全体
の環原子のいずれかに位置していることが可能であり；ならびに、式中、環炭素原子の 1
～ 3 個は、N 原子にさらに替わることが可能であり、および、式中、基 Z は、無置換であ
るか、または、ハロゲン、C 1 ～ C 4 アルキルおよび C 1 ～ C 4 アルコキシから選択され
る 1 ～ 3 つの基によって置換されている)

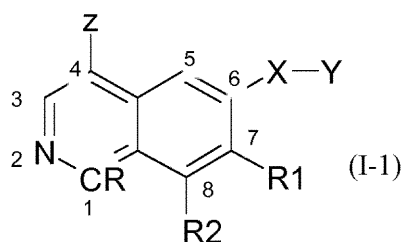
の 1 つの基から選択される)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

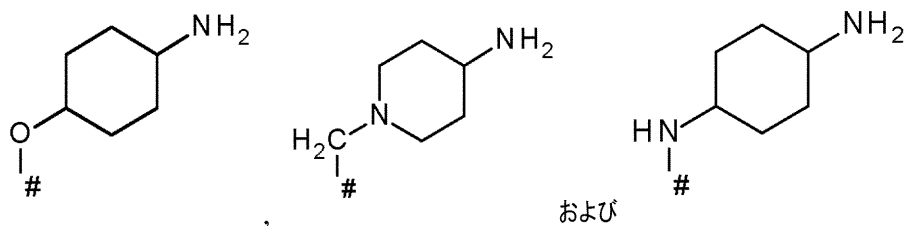
50

式 I - 1 :
【化 2 7】



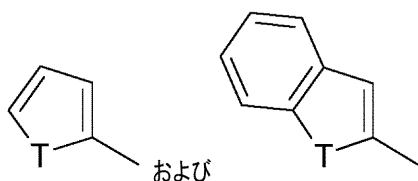
10

(式中、
R は水素または -NH_2 を表し；
R 1 および R 2 は、互いに独立して、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メトキシ、
エトキシ、プロポキシ、 -NH_2 またはニトロを表し；
X - Y は
【化 2 8】



20

から選択され；
Z は、無置換であるかまたはフルオロおよびクロロから選択される 1 つまたは 2 つの置換
基により置換されているフェニル；ならびに、式
【化 2 9】



30

(T は O 原子もしくは S 原子から選択される) の 1 つの基から選択され；
ならびに、より好ましくは、
Z は、フェニル、フラン-2-イル、チオフェン-2-イルおよびベンゾフラン-2-イル
から選択される無置換の基である)
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 2 9】

哺乳動物から選択される被験者における、特にヒトにおける、増殖疾患、特に癌の処置
に使用するための、請求項 1、2 または 3 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

式 (I) 中の A が CH を表す、請求項 2 9 に記載の使用のための式 (I) の化合物。

【請求項 3 1】

哺乳動物から選択される被験者における、特にヒトにおける、増殖疾患、好ましくは癌
を特に処置するための、請求項 1、2 または 3 ~ 2 8 のいずれか一項に定義されている化
合物、および、薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

50

【請求項 3 2】

式 (I) 中の A が CH を表す、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

哺乳動物から選択される被験者における、特にヒトにおける、増殖疾患、特に癌の処置のための医薬品を製造するための請求項 1、2 または 3～28 のいずれか一項に定義されている化合物の使用。

【請求項 3 4】

式 (I) 中の A が CH を表す、請求項 3 3 に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 3 5】

哺乳動物から選択されるそのような処置を必要とする被験者における、特にヒトにおける、増殖疾患、特に癌を処置する方法であって、抗増殖性的に有効な量の請求項 1、2 または 3～28 のいずれか一項に定義されている化合物の投与を含む方法。

10

【請求項 3 6】

式 (I) 中の A が CH を表す、請求項 3 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

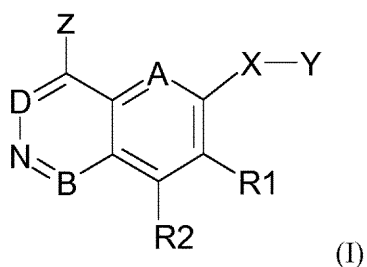
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I :

【化 1】

20



の新規モノおよびポリアザナフタレン誘導体（式中、A は CH または N であり、B は CR または N であり、および、D は CR または N であり、ただし、B および D の一方のみが N であり、好ましくは A、B および D の 1 つのみが N であり、ならびに、R、R1、R2、X、Y および Z は本明細書において以下に記載の意味を有する）、および、癌のような増殖異常または疾患の処置のためのこれらの使用に関する。

30

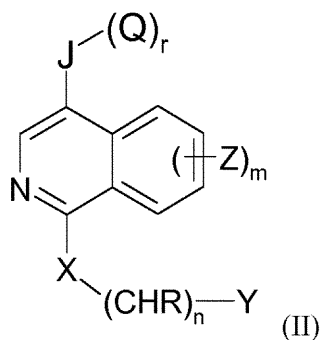
【背景技術】

【0002】

国際公開第 2005/028444 号パンフレット A1 には、式：

【化 2】

40



の 1, 4-置換イソキノリン誘導体（式中、J は、無置換であるか、または、置換基 Q のリストによって 1 回もしくは 2 回置換されている、例えばアリールまたはヘテロアリール

50

残渣であり、Xは、特に—NH—、—O—および—NH—(C=O)—のような、例えば結合、—N(R)—を含む多数のリンカーを表し、Yは、水素、低級アルキルまたは無置換もしくは置換のシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを表し、nは0または1であり、Zは、従来の置換基を表し、mは0～2、好ましくは0であると、異常MAPキナーゼシグナル経路により特徴付けられる増殖性疾患の処置のための治療薬として有用なRAFキナーゼ阻害剤としてのその使用とが開示されている。

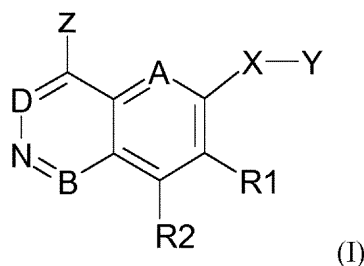
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の主題は、式Iの化合物：

【化3】



10

20

(式中、

AはCHまたはNであり、

BはCRまたはNであり、および

DはCRであり；

Rは水素、OHまたはNH₂を表し；

R₁およびR₂は、相互に独立して、水素、N(R₃)₂、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R₄-C₁～C₄アルキル、R₄-C₁～C₄ハロゲノアルキル、OH、R₄-C₁～C₄アルコキシ、R₄-C₁～C₄ハロゲノアルコキシ、SH、R₄-C₁～C₄アルキルチオ、R₄-C₁～C₄ハロゲノアルキルチオを表し；

R₃は、各出現において独立して、水素、R₄-C₁～C₄アルキルまたはR₄-C₁～C₄ハロゲノアルキルであり；

30

R_{3a}は、各出現において独立して、水素またはC₁～C₄アルキルを表し；

R₄は、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、OH、SH、NH₂、NH(CH₃)またはN(CH₃)₂を表し；

Xは式—E—または—E—F—の基を表し、式中、EおよびFは相互に異なると共に、—C(R_{3a})₂—、—(C=O)—、—NR_{3a}—および—O—から選択される基を表し、ならびに、FはYに結合しているが、ただし、Xが—E—F—を表す場合、EまたはFの一方は—C(R_{3a})₂—または—(C=O)—を表し；

Yは、C₁～C₆アルキル、部分不飽和であり得る単環式もしくは二環式C₃～C₁₁シクロアルキル、部分不飽和であり得る単環式もしくは二環式3～11員ヘテロシクロアルキル、少なくとも1つのアリールまたはヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式基から選択される基を表し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基および少なくとも1つのヘテロアリール環を含む前記基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子を含み、ならびに、前記基Yは、無置換であるか、または、1つもしくは複数の置換基により置換されていると共に、その置換基を含めて、孤立電子対を有する1個または2個以上の窒素原子を含み；ならびに

40

Zは、少なくとも1つのアリールまたはヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式基を表し、前記ヘテロアリール環は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子を含み、このアリールまたはヘテロアリール基は無置換であるかもしくは1個または複数個の置換基により置換されている)

50

であり、前記化合物の互変異性体、前記化合物の2種の互変異性形態の混合物、および、前記化合物の薬学的に許容可能な塩、その互変異性体またはその2種の互変異性形態の混合物が含まれる。

【0004】

好ましくは、Aは式(I)においてCHである。

【0005】

一定の式Iの化合物は、1つ、2つ以上のキラル中心を有し得る。本明細書において用いられるところ、式Iの化合物という用語は従って、すべての純粋な鏡像異性体およびすべての純粋なジアステレオ異性体の両方、ならびに、任意の混合比でのこれらの混合物をも含むと理解される。しかも、本発明はまた、一般式Iの化合物およびその混合物のすべてのシス/トランス異性体を含む。

10

【発明を実施するための形態】

【0006】

式Iの化合物は、例えば癌のような増殖異常または疾患の処置に特に有用である。

【0007】

特に、本発明の化合物は、例えば上皮性新生物、扁平細胞新生物、基底細胞性新生物、移行上皮乳頭種および癌腫、腺腫および腺癌、皮膚付属器新生物、粘膜表皮新生物、嚢胞性新生物、粘液性および漿液性新生物、管状、小葉性および髄様新生物、腺房細胞新生物、複合上皮性新生物、分化性腺新生物(specialized gonadal neoplasm)、傍神経節腫およびグロムス腫瘍、母斑およびメラノーマ、軟部組織腫瘍および肉腫、線維腫性新生物(fibromatous neoplasm)、粘液腫性新生物(myxomatous neoplasm)、脂肪腫性新生物(lipomatous neoplasm)、筋腫性新生物(myomatous neoplasm)、複合混合間質性新生物(complex mixed and stromal neoplasm)、線維上皮新生物、滑膜様新生物、中皮新生物、胚細胞新生物、絨毛性新生物、中腎腫、血管腫瘍、リンパ管腫瘍、骨性および軟骨性新生物(osseous and chondromatous neoplasm)、巨細胞腫、種々の骨腫瘍、歯性腫瘍、神経膠腫、神経上皮新生物(neuroepitheliomatous neoplasm)、骨髄腫、神経鞘腫、果粒細胞腫および胞巣状軟部肉腫、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫、他のリンパ細胞網性新生物(lymphoreticular neoplasm)、血漿細胞腫瘍、マスト細胞腫瘍、免疫増殖性疾患、白血病、種々の骨髄増殖性疾患、リンパ増殖性障害ならびに骨髄異形成症候群といった悪性腫瘍に対して活性である。

20

30

【0008】

特に、本発明に係る式(I)の化合物は、特に、例えば上皮性新生物、扁平細胞新生物、基底細胞性新生物、移行上皮乳頭種および癌腫、腺腫および腺癌、皮膚付属器新生物、粘膜表皮新生物、嚢胞性新生物、粘液性および漿液性新生物、管状、小葉性および髄様新生物、腺房細胞新生物、複合上皮性新生物、分化性腺新生物(specialized gonadal neoplasm)、傍神経節腫およびグロムス腫瘍、母斑およびメラノーマ、軟部組織腫瘍および肉腫、線維腫性新生物(fibromatous neoplasm)、粘液腫性新生物(myxomatous neoplasm)、脂肪腫性新生物(lipomatous neoplasm)、筋腫性新生物(myomatous neoplasm)、複合混合間質性新生物(complex mixed and stromal neoplasm)、線維上皮新生物、滑膜様新生物、中皮新生物、胚細胞新生物、絨毛性新生物、中腎腫、血管腫瘍、リンパ管腫瘍、骨性および軟骨性新生物(osseous and chondromatous neoplasm)、巨細胞腫、種々の骨腫瘍、歯性腫瘍、神経膠腫、神経上皮新生物(neuroepitheliomatous neoplasm)、骨髄腫、神経鞘腫、果粒細胞腫および胞巣状軟部肉腫といった充実性腫瘍性疾患に対して治療効力を示す。

40

【0009】

50

式 I の化合物の多くが、ヒト MAP キナーゼ-相互作用キナーゼ (MNK または MKN K) を顕著に阻害することがさらに見いだされている。MNK は 2 種の遺伝子 (遺伝子記号: MKNK1 および MKNK2) によってコードされる 4 種のタンパク質群である (Buxade M. et al., *Frontiers in Bioscience* 5 359-5373, 2008)。MNK は、広範に発現されるタンパク質-セリン/スレオニンキナーゼである。MNK1b および MNK2b 変異体は、MNK1a および MNK2a の C-末端に位置していることが可能である MAP キナーゼ結合ドメインを欠いている。MNK1a/b および MNK2a/b の触媒ドメインは、高度に保護された珍しい 3 種の特性を示す典型的なキナーゼドメインである。MNK キナーゼは、すべての他のキナーゼ中において見いだされる典型的な DFG-トリペプチドの代わりに ATP-結合領域における DFD-トリペプチドが特徴である (Jauch R. et al., *Structure* 13, 1559-1568, 2005 および Jauch R. et al., *EMBO J.*, 25, 4020-4032, 2006)。加えて、MNK は、他のタンパク質キナーゼと比して短い 2 つの挿入断片を共有する。上流のキナーゼ ERK は、MNK1a および MNK2a の両方に結合して活性化することが可能である。対照的に、p38 MAP キナーゼは MNK1a のみを活性化させる。MNK1b はすべての条件下で活性が弱い、一方で、MNK2b は、p38 MAP または ERK キナーゼから独立した基礎活性を有する (Cargnello M. and Roux P. P., *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 75, 50-83, 2011)。

【0010】

MNK は、数々のタンパク質基質をリン酸化することが示されている。MNK リン酸化の標的の中でも、真核生物翻訳開始因子 eIF4E が最も広範に特徴付けられている。加えて、MNK は、タンパク質不均一核リボ核タンパク質 A1 (hnRNPA1) (Sprouty 2)、ポリピリミジン-トラクト結合タンパク質-関連スプライシング因子 (PSF) および細胞質ホスホリパーゼ A2 (cPLA2) をリン酸化させることが報告されている (Joshi S. and Platanias L. C., *World J. Biol. Chem.*, 5, 321-333, 2014)。

【0011】

真核生物翻訳開始因子 eIF4E は、多くの癌で過剰発現される発癌遺伝子である (Mamane Y. et al., *Oncogene*, 23, 3172-3179, 2004; De Benedetti A. and Graff J. R., *Oncogene*, 23, 3189-3199, 2004 and Bjornsti M. A. および、Houghton P. J., *Cancer Cell*, 5, 519-523, 2004)。これは、MNK1/2 ノックアウトマウスにおいてリン酸化が完全に生じなかったことにより実証されるとおり、セリン 209 において MNK により排他的にリン酸化される (Ueda T et al. *Mol. Cell Biol.*, 24, 6539-6549, 2004)。eIF4E は、eIF4G および eIF4A と一緒になって、細胞 mRNA の翻訳に役立つ eIF4F 複合体を形成する (Sonnenberg N. and Hinnebusch, A. G., *Mol. Cell*, 28, 721-729, 2007)。eIF4F 複合体の eIF4E サブユニットは mRNA の 5' 末端に見いだされる 7-メチルグアノシンキャップに結合して、リボソームに mRNA を送り込む (Pestova T. V. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 7029-7036, 2001)。mRNA のサブセットは、翻訳に係る高い eIF4E 活性に特に依存する。これらの mRNA は長くおよび複雑な 5' 非翻訳領域を有し；これらの多くは、例えば c-myc、サイクリン D1、VEGF、Bcl-2、サバイビン等といった、腫瘍形成および腫瘍増殖において重要な役割を果たすタンパク質をコードする (Koromilas A. E. et al., *EMBO J.*, 11, 4153-4158, 1992、および、Hay N. and Sonnenberg N., *Genes Dev.*, 18, 1926-1945, 2004)。eIF4E の過剰発現は、乳房、前立腺、膀胱、頭頸部および子宮頸部の腫瘍、ならびに、白血病を含む多くの充実性腫瘍に

において検出される (Zimmer S. G. et al., Anticancer Res., 20, 1343-1351, 2000 および Bitterman p. B and Polunovsky V. A., Biochim. Biophys. Acta, 2014)。eIF4Eの活性および発現は発癌遺伝子および増殖因子によって複数のレベルで厳密に調節されており、eIF4Eは多くのトランスフォーミングシグナル経路が集まる点に位置していることが示されている (Raught B. and Gingras A. C., The Int. J. Biochem. & Cell Biol., 31, 43-57, 1999)。これは、eIF4Eの過剰発現が、株細胞の腫瘍性形質転換をもたらすという事実によって示されている (Sonnenberg N. and Hinnebusch A. G., Cell, 136, 731-745, 2009)。アンチセンス RNA でレベルを低下させることによって (Hong D. D. et al., Clin. Cancer Res., 17, 6582-6591, 2011)、または、阻害性 4E 結合タンパク質を過剰発現させることによって、eIF4Eの活性を低減させることにより、多くの腫瘍株細胞の増殖を抑制させることが可能である (Alain T. et al. Cancer Res., 72, 6468-6476, 2012)。

【0012】

eIF4Eのリン酸化が高いと非小肺癌患者の生存に係る予後予測因子が劣ったものとなる (Yoshizawa A. et al., Clin. Cancer Res., 16, 240-248, 2010)。しかも、マウス胎仔線維芽細胞におけるキナーゼ不活性型変異体 (kinase dead mutant) ではなく、恒常的に活性な MNK の過剰発現は、細胞形質転換をもたらす (Topisirovic I. et al., Cancer Res., 64, 8639-8642, 2004)。さらに、恒常的に活性であるがキナーゼ非活性である MNK1 は、Eμ-Myc 導入遺伝子による造血幹細胞モデルにおける腫瘍の増殖を加速させる (Wendel H. G., Genes Dev., 21, 3232-3237, 2007)。

【0013】

従って、MNK酵素の阻害が、癌治療に対する有望な戦略として技術分野において既に検討されている (J. Hou, F. Lam, C. Proud, S. Wang, Oncotarget 2012, 3:118-131)。癌細胞の増殖に対する MNK 阻害の効果もまた、ヌードマウスにおける HCT116 大腸癌腫異種移植モデルの増殖を阻害すると共に、B16メラノーマ肺転移性病変の増殖を低減する天然物由来の MNK 阻害剤であるセルコスポラミドにより既に実証されている (B. W. Konicek, J. R. Stephens, A. M. McNulty, Cancer Res. 2011, 71 (5):1849-1857)。

【0014】

「アルキル」という用語は、本明細書において用いられるところ、好ましくは、および、他に記載のない場合、明記されている鎖長、特に1～6個の炭素原子（好ましくは1～4個）の直鎖または分岐炭化水素残渣を指し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、t-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルまたはイソヘキシル等を含み、これらは、無置換であるか、または、1個または複数個の置換基、好ましくは3個以下、特に1個または2個の置換基により置換されていることが可能である。例えばアルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アラキル、アルキル-アリールまたはアルキル-ヘテロアリール等といった残渣の組み合わせられた記載においては、同一の定義が前記残渣のアルキル部分に適用される。アルキルの好ましい置換基としては、以下に定義されているハロゲン、シアノ、OH、SH、C1～C4アルコキシ、C1～C4アルキルチオ、カルボキシル、(C=O)OC1～C4アルキル、NH₂、NH(C1～C4アルキル)、N(C1～C4アルキル)₂、ニトロ、カルバモイル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)等が挙げられる。

【0015】

例えば「C 3～C 11シクロアルキル」といった「シクロアルキル」という用語は、本明細書において用いられるところ、好ましくは、および、他に記載のない場合、記載されている数の環炭素原子を有する、飽和または部分不飽和である好ましくは単環式もしくは二環式炭化水素基を指し、これは、無置換であるか、または、1個または複数個の置換基、好ましくは3個以下、特に1個または2個の置換基により置換されていることが可能である。シクロアルキル基の実施例は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロブタジエニル、シクロペンチル、例えば2-シクロペンテニルおよびその他の異性体といったシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル異性体、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルならびにその部分不飽和誘導体といった単環式基、または、例えばビスシクロ[4.2.0]オクタニル、オクタヒドロインデニル、オクタヒドロナフチルもしくはデカヒドロナフチル等およびその部分不飽和誘導体といった二環式基を含むことが好ましい。シクロアルキル基の好ましい置換基としては、例えば、以下に定義されているハロゲン、シアノ、OH、SH、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルチオ、カルボキシル、(C 1～C 4アルキル)カルボキシル、NH₂、NH(C 1～C 4アルキル)、N(C 1～C 4アルキル)₂、ニトロ、カルバモイル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)等が挙げられる。

10

【0016】

「アリール」という用語は、本明細書において用いられるところ、好ましくは、および、他に記載のない場合、好ましくは6～11個の環炭素原子を有すると共に少なくとも1つの芳香族環を含む、フェニル、ナフチル、インダニルまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフチルまたは6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾヘプチルなどの単環式もしくは二環式炭化水素ラジカルを指し、これらは、無置換であるか、または、1個または複数個の置換基、好ましくは3個以下、特に1個または2個の置換基により置換されており、これらは、特に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R 4-C 1～C 4アルキル、R 4-C 1～C 4ハロゲノアルキル、OH、SH、R 4-C 1～C 4アルコキシ、R 4-C 1～C 4ハロゲノアルコキシ、R 4-C 1～C 4アルキルチオ、R 4-C 1～C 4ハロゲノアルキルチオ、-(C=O)-R 3、-(C=O)-OR 3、-N(R 3)₂、-(C=O)-N(R 3)₂、-N(R 3)-(C=O)-R 3、-N(R 3)-(C=O)-N(R 3)₂(特に-NH-(C=O)-NH₂など)、または、X-Z 1および-N(R 3)-(C=O)-NR 3-Z 1から選択される基(式中、Z 1は、C 3～C 6シクロアルキル、C 3～C 6ヘテロシクロアルキル、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子(好ましくは1または2個)を含むフェニルもしくは5員～6員ヘテロアリールを表すと共に、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R 4-C 1～C 4アルキル、R 4-C 1～C 4ハロゲノアルキル、OH、SH、R 4-C 1～C 4アルコキシ、R 4-C 1～C 4ハロゲノアルコキシ、R 4-C 1～C 4アルキルチオ、R 4-C 1～C 4ハロゲノアルキルチオ、(C=O)-R 3; N(R 3)₂、(C=O)-N(R 3)₂、N(R 3)-(C=O)-R 3から選択される1個、2個以上の置換基により置換され、ならびに、式中、R 3およびR 4は上記の意味の一つを有する)から選択される。非芳香族環がアリール基中に存在する場合、これはまた、1個もしくは2個のオキソ(=O)またはチオキソ(=S)置換基を含んでいてもよい。二環式アリール基の結合原子価は基のいずれかの環に位置していることが可能である。

20

30

40

【0017】

好ましいアリール基は6～10個の環炭素原子を含むと共に、より好ましくは、完全芳香族であり、すなわち、フェニルまたはナフチルのように芳香族環のみから構成される。フェニルが特に好ましい。

【0018】

例えば「C 3～C 11ヘテロシクロアルキル」といった「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書において用いられるところ、好ましくは、および、他に記載のない場合、記載されている数の環炭素原子を有する、飽和もしくは部分不飽和である好ましくは単環式もしくは二環式基を指し、これは一緒になってp個のヘテロ原子(ここで、pは1

50

～4であり、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される)および(k-p)個の環炭素原子(ここで、kは前記ヘテロシクロアルキル基の環原子の数を表し、ただし、(k-p)は2または2超である)を含み、これらの基はさらに、無置換であるか、または、1個または複数個の置換基、好ましくは3個以下、特に1個または2個の置換基により置換されていることが可能である。ヘテロシクロアルキル基の実施例は、好ましくは、例えばピロリジニル、ピロリニル、例えば2-ピロリニルまたは3-ピロリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロキノリニル、オクタヒドロ-[1]ピリンジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロクロメン、テトラヒドロチエニル、オクタヒドロチオピラニル、オクタヒドロチオクロメニル、オキサゾリジニル、[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル基等といった単環式基を含む。

10

【0019】

窒素および酸素から選択される1個または2個の環ヘテロ原子を含む単環式5～6員ヘテロシクロアルキル基が好ましく、好ましくはヘテロ原子として1個または2個の窒素原子を含む単環式5～6員ヘテロシクロアルキル基、特にヘテロ原子として1個または2個の窒素原子を含む6員ヘテロシクロアルキル基である。

【0020】

ヘテロシクロアルキル基の好ましい置換基としては、例えば、以下に定義されているハロゲン、シアノ、OH、SH、C1～C4アルコキシ、C1～C4アルキルチオ、カルボキシル、(C1～C4アルキル)カルボキシル、NH₂、NH(C1～C4アルキル)、N(C1～C4アルキル)₂、ニトロ、カルバモイル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)等が挙げられる。

20

【0021】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において用いられるところ、好ましくは、および、他に記載のない場合、好ましくは5～11個、より好ましくは5～10個の環原子を有すると共に少なくとも1つの芳香族複素環を含む単環式もしくは二環式基を指し、前記ヘテロアリール基は、好ましくは、p個のヘテロ原子(ここで、pは1～4であり、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される)および(k-p)個の環炭素原子(ここで、kは前記ヘテロアリール基の環原子の数を表し、ただし、(k-p)は2または2超である)を含み、これらの基は、無置換であるか、または、1個または複数個の置換基、好ましくは3個以下、特に1個または2個の置換基により置換されていることが可能である。前記少なくとも1つの芳香族複素環は、さらに1つの上記のものなどの芳香族複素環、炭素環式芳香族環、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環と縮合していることが可能であり、ここで、結合原子価は前記環のいずれかに位置されていることが可能である。好ましくは、二環式ヘテロアリール基は、さらなる芳香族複素環またはさらなる炭素環式芳香族環が縮合した芳香族複素環からなる基である。本明細書において、このような基はまた、完全芳香族二環式ヘテロ芳香族基と称される。

30

【0022】

本発明に係るヘテロアリール基の好ましい例としては、例えばイミダゾリル、チエニル、フリル、ピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 5]ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、シノリニル、プテリジニルおよびフラザニルが挙げられ、二環式ヘテロアリール基の場合、自由原子価結合は、環のいずれかに位置している。好ましいヘテロアリール基は、単環式または完全芳香族二環式ヘテロ芳香族基であって、好ましくは

40

50

ヘテロ原子として窒素原子のみを含有しており、より好ましくは単環式である。

【0023】

本発明に係るヘテロアリール基の好ましい置換基は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R^4-C^1-C^4$ アルキル、 $R^4-C^1-C^4$ ハロゲノアルキル、OH、SH、 $R^4-C^1-C^4$ アルコキシ、 $R^4-C^1-C^4$ ハロゲノアルコキシ、 $R^4-C^1-C^4$ アルキルチオ、 $R^4-C^1-C^4$ ハロゲノアルキルチオ、 $-(C=O)-R^3$ ； $-(C=O)-OR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-(C=O)-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-(C=O)-R^3$ 、または、 $X-Z^1$ および $-N(R^3)-(C=O)-NR^3-Z^1$ から選択される基（式中、 Z^1 は、 C^3-C^6 シクロアルキル、 C^3-C^6 ヘテロシクロアルキル、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子（好ましくは1または2個）を含むフェニルもしくは5員～6員ヘテロアリールを表すと共に、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R^4-C^1-C^4$ アルキル、 $R^4-C^1-C^4$ ハロゲノアルキル、OH、SH、 $R^4-C^1-C^4$ アルコキシ、 $R^4-C^1-C^4$ ハロゲノアルコキシ、 $R^4-C^1-C^4$ アルキルチオ、 $R^4-C^1-C^4$ ハロゲノアルキルチオ、 $(C=O)-R^3$ 、 $N(R^3)_2$ 、 $(C=O)-N(R^3)_2$ 、 $N(R^3)-(C=O)-R^3$ から選択される1個、2個以上の置換基により置換されており、式中、 R^3 および R^4 は上記の意味の一つを有する）から選択される。非芳香族環がヘテロアリール基中に存在する場合、これはまた、1個もしくは2個のオキソ（=O）またはチオキソ（=S）置換基を含んでいてもよい。

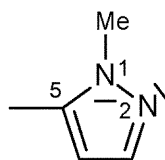
【0024】

「ハロゲン」という用語は、本明細書において用いられるところ、フルオロ（フッ素）、クロロ（塩素）、ブロモ（臭素）およびヨード（ヨウ素）を指す。

【0025】

IUPACによれば、孤立（電子）対は、単一の原子における原子価殻に位置される対となった2つの電子を表す。用語「孤立電子対」の代わりに、「非結合電子対」という用語が文献中において頻繁に用いられている（PAC, 1994, 66, 1077 (Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994)) page 1137)。一例として、本出願の実施例96の化合物の基Yである1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル

【化4】



の2位にある窒素原子の電子対はこの窒素原子のsp²軌道に局在化されており、それ故、孤立電子対を表すが、他方で、前記残渣の1位にある窒素原子の電子対は非局在化されており、芳香族パイ電子系に寄与しているため、それ故、共通の理解に従えば孤立電子対を表すものではない。残渣Yの窒素原子における孤立電子対の他の例は、例えば、本出願の実施例153のもののようなピペリジニル基の窒素原子における電子対、実施例128の化合物のピリジニル基Yの窒素原子の電子対または実施例151の化合物のピリジニル基Y、実施例74の化合物の1H-ピリジン-2-オン基Yの窒素原子における電子対（この基がその2-ピリジノール互変異性形態にある場合）、および、基Yに結合している種々の第1級および第2級アミノ置換基の窒素原子における電子対である。

【0026】

孤立電子対を有する窒素原子を含む好ましい残渣Yは、基を含む第1級、第2級または第3級アミノ基を含む基であり、ここで、第2級または第3級アミノ基は、ヘテロシクロ

アルキル残渣、および、その環構造中に塩基性窒素原子を含む塩基性複素環式芳香族の残渣の一部である。例えば本出願の実施例 180 の化合物（4-アミノピペリジン-1-イル）および実施例 190 の化合物（2-アミノピリジン-4-イル）のように、基 Y が、孤立電子対を有する例えば 2 個または 3 個といった 2 個以上の窒素原子を含有していることも当然可能である。

【0027】

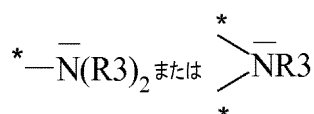
薬学的に許容可能な塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸もしくはリン酸などの薬学的に許容可能な無機酸の塩、または、酢酸もしくはトリフルオロ酢酸などの例えば脂肪族、芳香族もしくはアリール脂肪族のカルボン酸もしくはスルホン酸といった有機酸の塩といった、特に対応する酸付加塩が挙げられる。好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、トリフルオロ酢酸塩およびメタンスルホン酸塩が挙げられる。

10

【0028】

本発明に係る化合物の好ましい実施形態は式（I）の化合物であり、ここで、化合物の基 Y は、式：

【化 5】



20

（式中、R 3 は、水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表し、<<—>> は窒素原子における孤立電子対を示し、および、<<*>> は、X が —（C = O）— または —（C = O）— NR 3 a — を表し、R 3 a が水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表す場合におけるさらなる原子に対する化学結合を示す）

の 1 つまたは複数の構造要素を含む。

【0029】

本発明に係る化合物のさらに好ましい実施形態は式（I）の化合物であって、式中、化合物の基 Y は、X が —（C = O）— または —（C = O）— NR 3 a — を表し、R 3 a が水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表す場合に、NH₂、NH（CH₃）および N（CH₃）₂ から選択される 1 個または複数個の置換基を含む。

30

【0030】

本発明に係る化合物のさらに好ましい実施形態は式（I）の化合物であって、式中、化合物の基 Y は、X が —（C = O）— または —（C = O）— NR 3 a — を表し、R 3 a が水素または C 1 ～ C 4 アルキルを表す場合に、1 つまたは複数の第 1 級アミノ基 — NH₂ を含む。

【0031】

本発明に係るさらに好ましい実施形態は式（I）の化合物であって、式中、X は式 — E — または — E — F — の基を表し、式中、E および F は相互に異なると共に — C（R 3 a）₂ —、— NR 3 a — および — O — から選択される基を表し、および、F は Y に結合しており、ただし、X が — E — F — を表す場合、E または F の一方は — C（R 3 a）₂ を表す。

40

【0032】

本発明に係るさらに好ましい実施形態は式（I）の化合物であって、式中、X は式 — E — のスペーサ基を表し、E は — C（R 3 a）₂ —、— NR 3 a — または — O — を表し、R 3 a は水素またはメチルを表し、基 Y は、NH₂、NH（CH₃）および N（CH₃）₂ から選択される 1 個または複数個の置換基を含み、好ましくは、前記置換基の少なくとも 1 つと X — Y 結合との間に少なくとも 3 個の連結した原子が存在する。

【0033】

本発明に係るさらに好ましい実施形態は式（I）の化合物であって、式中、X は式 — E

50

一のスペーサ基を表し、Eは $-C(R^{3a})_2-$ 、 $-NR^{3a}-$ または $-O-$ を表し、 R^{3a} は水素またはメチルを表し、基Yは、1つまたは複数の第1級アミノ基 $-NH_2$ を含むと共に、好ましくは、前記第1級アミノ基の少なくとも1つと $X-Y$ 結合との間に少なくとも3個の連結した原子が存在する。

【0034】

本発明に係るさらに好ましい実施形態は式(I)の化合物であって、式中、Xは、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を表し、ならびに、基Yは、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ から選択される1個または複数の置換基を含み、ならびに、好ましくは、前記少なくとも1つの前記置換基と $X-Y$ 結合との間に少なくとも3個の連結した原子が存在する。

10

【0035】

本発明に係るさらに好ましい実施形態は式(I)の化合物であって、式中、Xは、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を表し、Yは、1つまたは複数の第1級アミノ基 $-NH_2$ を含むと共に、好ましくは、前記第1級アミノ基の少なくとも1つと $X-Y$ 結合との間に少なくとも3個の連結した原子が存在する。

【0036】

本発明に係るさらに好ましい実施形態は式(I)の化合物であって、式中、基Yは、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ から選択される1個または複数の置換基を含む。

【0037】

一般的に、1つまたは2つ以上の第1級アミノ基 $-NH_2$ を含む式(I)の化合物が好ましい。より一般的には、基Yが1つまたは2つ以上の第1級アミノ基 $-NH_2$ を含む式(I)の化合物が好ましい。さらに一般的には、基Yが1つまたは2つ以上の第1級アミノ基 $-NH_2$ を含み、および、前記第1級アミノ基の少なくとも1つと $X-Y$ 結合との間に少なくとも3個の連結した原子が存在する式(I)の化合物が好ましい。

20

【0038】

また、本発明に係る式Iの化合物であって、式中、Yが、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-(C=O)-R^3$ 、 $-(C=O)-OR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、特に $-NH_2$ 、 $-(C=O)-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-(C=O)-R^3$ 、 $-NR^3-(C=O)-OR^3$ 、 $R^4-C1\sim C4$ アルキル、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルキル、OH、SH、 $R^4-C1\sim C4$ アルコキシ、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルコキシ、 $R^4-C1\sim C4$ アルキルチオおよび $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルキルチオ、ならびに、置換基がアリールまたはヘテロアリール環に位置されていない場合にはオキソ(=O)またはチオキソ(=S)から選択される1個、2個以上の置換基(好ましくは1個)によって置換されている化合物が好ましく；ならびに、本発明に係る式Iの化合物であって、式中、Zが、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R^4-C1\sim C4$ アルキル、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルキル、OH、SH、 $R^4-C1\sim C4$ アルコキシ、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルコキシ、 $R^4-C1\sim C4$ アルキルチオ、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルキルチオ、 $-(C=O)-R^3$ 、 $-(C=O)-OR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-(C=O)-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-(C=O)-R^3$ 、 $-N(R^3)-(C=O)-N(R^3)_2$ 、ならびに、置換基がアリールもしくはヘテロアリール環に位置されていない場合にはオキソ(=O)もしくはチオキソ(=S)、または、 $X-Z1$ および $-N(R^3)-(C=O)-NR^3-Z1$ から選択される基(式中、Z1は、 $C3\sim C6$ シクロアルキル、 $C3\sim C6$ ヘテロシクロアルキル、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数のヘテロ原子(好ましくは1または2個)を含むフェニルもしくは5員～6員ヘテロアリールを表すと共に、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R^4-C1\sim C4$ アルキル、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルキル、OH、SH、 $R^4-C1\sim C4$ アルコキシ、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルコキシ、 $R^4-C1\sim C4$ アルキルチオ、 $R^4-C1\sim C4$ ハロゲノアルキルチオ、 $(C=O)-R^3$ 、 $N(R^3)_2$ 、 $(C=O)-N(R^3)_2$ および $N(R^3)-(C=O)-R^3$ から選択される1個、

30

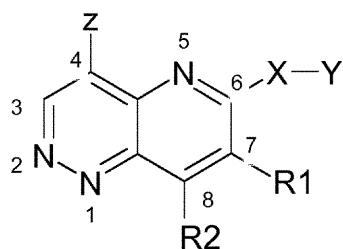
40

50

2 個以上の置換基により置換されている) から選択される 1 個、2 個以上の置換基 (好ましくは 1 個) によって置換されている化合物が好ましい。

【0039】

式 I の化合物は、式中、A および B が窒素を表す個々の化合物、すなわち、式：
【化 6】



10

の 4 - (Z) - 6 - (X - Y) - 置換ピリド [3, 2 - c] ピリダジンを含む。

【0040】

式 I の化合物として好ましいのは、しかしながら、基 A および B がいずれも窒素原子を表さないか、または、その一方のみが窒素原子を表すものである。

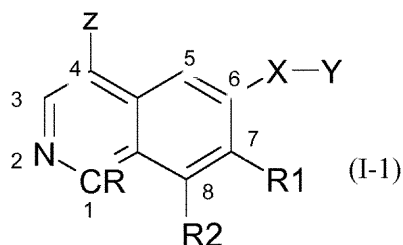
【0041】

以下が特に好ましい。

20

(1) 式中、A および D が CH であり、ならびに、B が CR である個々の化合物、すなわち、式 I - 1 :

【化 7】



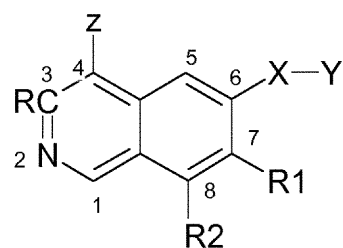
30

の個々の 4 - (Z) - 6 - (X - Y) - 置換イソキノリン誘導体

ここで、B が CH または C - NH₂ である化合物が好ましく、

ならびに、式中、A および B が CH であり、および、D が CR である対応する 4 - (Z) - 6 - (X - Y) - 置換イソキノリン誘導体

【化 8】

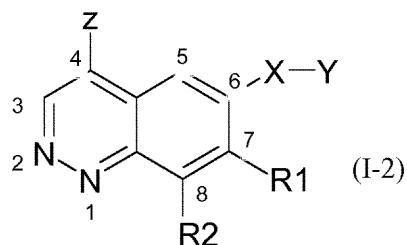


40

;

(2) 式中、B が N であり、および、A ならびに D が CH である個々の化合物、すなわち、式 I - 2 :

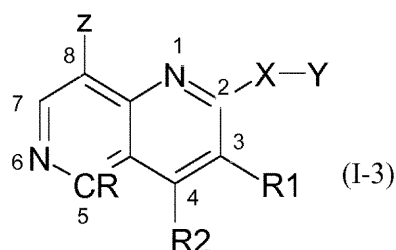
【化 9】



の個々の 4 - (Z) - 6 - (X - Y) - 置換シノリン誘導体
 ならびに、式中、D が C R である対応する誘導体；

(3) 式中、A が N であり、B が C R であり、D が C H である個々の化合物、すなわち、
 式 I - 3 ；

【化 10】



の個々の 8 - (Z) - 2 - (X - Y) - 置換 [1 , 6] ナフチリジン誘導体
 ならびに、D が C R である対応する誘導体。

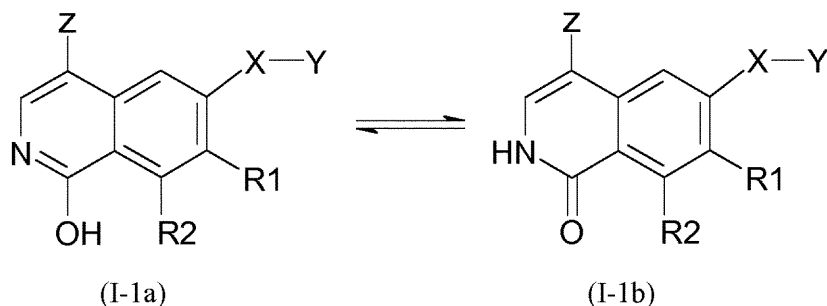
【0042】

R は、上記の式、特に式 I - 1 および I - 3 において、好ましくは水素または N H ₂ 、
 最も好ましくは水素を表す。

【0043】

式 I - 1 の化合物の特定の実施形態は、式中 R が O H である個々の式 I - 1 a の化合物
 、または、その互変異性体である、式 I - 1 b ；

【化 11】



(式中、R 1 、R 2 、X、Y および Z は上記に定義されている)

の 4 - (Z) - 6 - (X - Y) - 置換 2 H - イソキノリン - 1 - オン化合物、式 I - 1 a
 および I - 1 b の前記化合物のこれらの 2 種の互変異性形態の混合物、または、その薬学
 的に許容可能な塩である。

【0044】

R が N H ₂ である式 I - 1 の化合物は対応する互変異性を示す。

【0045】

本発明に係る式 I の化合物の特に好ましい群において、X は式 - E - のスペーサ基を表

10

20

30

40

50

し、式中、Eは、 $-\text{C}(\text{R}3\text{a})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}3\text{a}-$ または $-\text{O}-$ を表し、式中、R3aは上記の意味の一つを有し、特に水素またはメチルを表す。より好ましくは、Xは式 $-\text{E}-$ のスペーサ基を表し、式中、Eは、 $-\text{C}(\text{R}3\text{a})_2-$ 、 $-\text{NR}3\text{a}-$ または $-\text{O}-$ を表し、式中、R3aは、メチル、または、より好ましくは水素を表す。次いで、さらにより好ましくは、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ および $-\text{O}-$ であり、最も好ましくは $-\text{CH}_2-$ である。

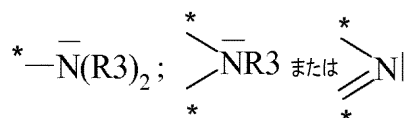
【0046】

本発明に係る式Iの化合物の他の群において、Xは、 $-\text{C}(\text{R}3\text{a})_2-\text{NR}3\text{a}-$ 、 $-\text{NR}3\text{a}-\text{C}(\text{R}3\text{a})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}3\text{a}-$ 、 $-\text{NR}3\text{a}-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}3\text{a})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}3\text{a})_2-$ （式中、R3aは上記の意味の一つを有し、および、特に、基Xにおける各出現において、独立して、水素またはメチルを表す）から選択される式 $-\text{E}-\text{F}-$ のスペーサ基を表す。より好ましくは、Xは次いで、NH基または酸素原子または $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$ または $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$ を介して基Yに結合している $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ または $\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、最も好ましくは、NH基を介して基Yに結合している $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ である。

【0047】

さらに好ましい式Iの化合物は、Yが式：

【化12】



（式中、R3は上記に定義されている意味を有し、 $\langle\langle-\rangle\rangle$ は窒素原子における孤立電子対を示し、 $\langle\langle*\rangle\rangle$ はさらなる原子に対する化学結合を示す）の1つまたは複数の構造要素を含む化合物である。

【0048】

特に癌のような増殖疾患に対する活性の観点から、Yが、上記において既に記載されている置換基として、1つまたは複数の第1級アミノ基 $-\text{NH}_2$ を含む式Iの化合物が特に好ましい。

【0049】

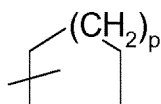
式Iの化合物において、基Yは：

（A）無置換であるか、または、Yについて上記に定義されているとおり置換されていると共に、飽和もしくは部分不飽和であるC1～C4アルキル；

（B）無置換であるか、または、Yについて上記に定義されているとおり置換されていると共に、飽和もしくは部分不飽和である基であって、式：

（Ba）：

【化13】



（式中、pは0、1、2または3である）；

（Bb）：

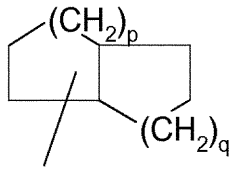
10

20

30

40

【化 1 4】

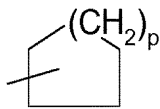


(式中、 p および q は、 $(p + q)$ が 2 ～ 4 であるよう 0、1、2 および 3 から独立して選択されると共に、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい) ；

10

(B c) ；

【化 1 5】

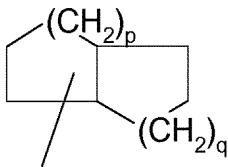


(式中、 p は 0、1、2 または 3 であり、ならびに、1、2 または 3 個の環炭素原子が窒素原子によって置換され、および、1 個の環炭素環原子がさらに硫黄または酸素原子によって置換され得、および、残る環炭素原子の数は少なくとも 2 個である) ；

20

(B d) ；

【化 1 6】



30

(式中、 p および q は、 $(p + q)$ が 2 ～ 4 であるよう、0、1、2 および 3 から独立して選択され、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよく、ならびに、基の環当たり残る環炭素原子の数が少なくとも 2 個であるよう、基の 1 ～ 4 個の環炭素原子が窒素原子によって置換され、および、基の環当たり 1 個の環炭素環原子がさらに硫黄または酸素原子によって置換され得る)

の基から選択される基 ；

(C) 無置換であるか、または、Y について上記に定義されているとおり置換されていると共に、

(C a) ；フェニル、および

(C b) ；ナフチル

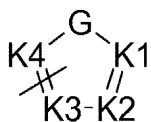
40

から選択されるアリール基 ；ならびに

(D) ；無置換または置換ヘテロアリール基であって、式 ；

(D a)

【化 1 7】

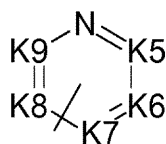


50

(式中、GはNR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、ならびに、K₁、K₂、K₃およびK₄の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、Yについて上記に定義されているとおりに置換されているCHおよびCから選択される)；

(D b)

【化18】

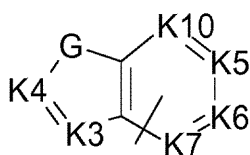


10

(式中、K₅、K₆、K₇、K₈およびK₉の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべてはYについて上記に定義されているとおりに置換されているCHおよびCから選択される)；

(D c)

【化19】

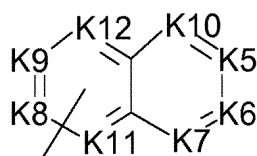


20

(式中、Gは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、ならびに、K₃およびK₄の一方は窒素であり得ると共に、他方はYについて上記に定義されているとおりに置換されているCHまたはCであり、ならびに、K₅、K₆、K₇およびK₁₀の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべてはYについて上記に定義されているとおりに置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい)；および

(D d)

【化20】



30

(式中、K₅、K₆、K₇、K₈、K₉、K₁₀、K₁₁およびK₁₂の1つは窒素であり、ならびに、同一の環中の他の1つおよび他の環中の他の2つもまた窒素であり得、ならびに、両方の環中の他のすべては、Yについて上記に定義されているとおりに置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい)

40

の基から選択されるヘテロアリール基

から選択される基であることが好ましい。

【0050】

より好ましくは、基Yは、置換C₁～C₄アルキルまたは置換単環式飽和5員、6員もしくは7員シクロアルキル(NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂、好ましくはNH₂から選択される少なくとも1つの置換基を含むもの)、無置換または置換の単環式飽和5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル(1個または2個の窒素ヘテロ原子、および、NH₂、NH(CH₃)およびN(CH₃)₂、好ましくはNH₂から選択され

50

る任意選択の少なくとも1つの置換基を含むもの)、および、置換完全芳香族単環式もしくは二環式アリール基 (NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される少なくとも1つの置換基を含むもの)、ならびに、無置換または置換完全芳香族単環式もしくは二環式ヘテロアリール基 (前記ヘテロアリール基に存在する環当たり1個または2個の窒素ヘテロ原子、および、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される任意選択の少なくとも1つの置換基を含むもの) から選択され、ここで、追加的に置換される場合、好ましくは基 Y は、C1～C4アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、C1～C4アルコキシ、C1～C4フルオロアルキル、シアノ、ハロゲンおよび C1～C4アルコキシカルボニルから選択される1つまたは2つの基により追加的に置換されている。

10

【0051】

さらに好ましくは、基 Y は、置換 C1～C4アルキルまたは置換単環式飽和5員、6員もしくは7員シクロアルキル (NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される1つの置換基を含むもの)、無置換または置換の単環式飽和5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル (1個または2個の窒素ヘテロ原子、ならびに、置換されている場合、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される1つの置換基を含むもの)、および、置換フェニル基 (NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される1つの置換基を含むもの)、ならびに、無置換または置換5員もしくは6員単環式ヘテロアリール基 (1個または2個の窒素ヘテロ原子、および、置換されている場合、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ および $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される1つの置換基を含むもの) から選択される。

20

【0052】

好ましい化合物の一群において、基 Y は、直鎖 C1～C4アルキル、好ましくは C2～C4アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、特にピロリジン-1-イルまたはピロリジン-3-イル、ピペリジニル、特にピペリジン-1-イル、ピペリジン-3-イルまたはピペリジン-4-イル、ピペラジニル、特にピペラジン-1-イル、モルホリニル、特にモルホリン-4-イル、フェニル、ピラゾリル、特にピラゾール-5-イル、ピリジニル、特にピリジニウム-1-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル、ピリミジニル、特にピリミジン-4-イル；ピリダジニル、特にピリダジニウム-1-イル、1-H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン、3H-ピロロ[2, 3-c]-ピリジン-1-イルから選択され、これらは、無置換であるか、または、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、C1～C2アルキル、C1～C2フルオロアルキル、C1～C2アルコキシ、C1～C2フルオロアルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C1}\sim\text{C2}$ アルキル、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C1}\sim\text{C2}$ フルオロアルキル、 $-\text{OH}$ およびオキソから選択される1つもしくは2つの基により置換されており、ここで、Yが芳香族または芳香族複素環である場合、Yはオキソによって置換されていない。

30

【0053】

好ましい化合物の他の群において、基 Y は：
C2～C4アルキルであって、とりわけ、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および、特に NH_2 から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているものであり、例えば2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、特に2-アミノエチル、3-アミノプロピルおよび4-アミノブチルであり；
シクロペンチルおよびシクロヘキシルであって、とりわけ、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および、特に NH_2 から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているものであり、例えば3-アミノシクロペンチルおよび3-または4-アミノシクロヘキシルであり；
ピロリジニル、例えばピロリジン-3-イルまたはピロリジン-1-イル；イミダゾリジニル、例えばイミダゾリジン-4-イルまたはイミダゾリジン-1-イル；ピラゾリジニル、例えばピラゾリジン-3-イルまたはピラゾリジン-1-イル；ピペリジニル、例えばピ

40

50

ペリジン-1-イル、ピペリジン-3-イルまたはピペリジン-4-イル；ピペラジニル、例えばピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イルまたは2-オキソ-ピペラジン-4-イル；2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル；モルホリニルまたはチオモルホリニル、例えばモルホリン-4-イルまたはモルホリン-2-イルもしくは-3-イル；3-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピラゾール-1-イルであって、とりわけ、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および、特に NH_2 から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているものであり、例えば4-アミノ-ピペリジン-1-イルといったものであり；フェニルであって、とりわけ、 $(\text{CH}_2)_0 \sim 2 \text{NHCH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_0 \sim 2 \text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および、特に $(\text{CH}_2)_0 \sim 2 \text{NH}_2$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているものであり、例えば3-もしくは4-アミノフェニル、4-アミノメチルフェニルまたは4-(2-アミノエチル)フェニルといったものであり；1H-ピラゾリル、例えば1H-ピラゾール-5-イルまたは1H-ピラゾール-1-イル；ピリジニル、例えばピリジン-4-イル；ピリジン-3-イル；2-ヒドロキシピリジン-4-イル；ピリミジニル、例えばピリミジン-4-または5-イル；ピリダジニル、例えばピリダジン-4-または5-イル；キノリニル、例えばキノリン-4-イル；ピリジニウム-1-イル；ピリダジニウム-1-イル；キノリニウム-1-イル；3H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル；ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル；3H-インドール-1-イルであって、とりわけ、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および、特に NH_2 から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているものであり、例えば2-アミノピリジン-4-イル、2-ジメチルアミノピリジン-4-イル、2-アミノピリジン-5-イル、4-アミノピリジニウム-1-イル、4-アミノピリダジニウム-1-イル、5-または6-アミノ-3H-インドール-1-イル、6-アミノ-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イルまたは4-アミノキノリニウム-1-イルといったものである。上記の基は、基Yについて上記に列挙されている置換基から選択される、特にC1～C4アルキル、とりわけメチル；ヒドロキシ；ニトロ；C1～C4アルコキシ、とりわけメトキシ；C1～C4フルオロアルキル、とりわけ CF_3 ；シアノ；ハロゲン、とりわけフルオロ、クロロもしくはブロモ；C1～C4アルコキシカルボニル、とりわけメトキシカルボニルまたはカルボキシルから選択される好ましくは1つまたは複数、より好ましくは1つまたは2つの置換基によってさらに置換されていることが可能である。

10

20

30

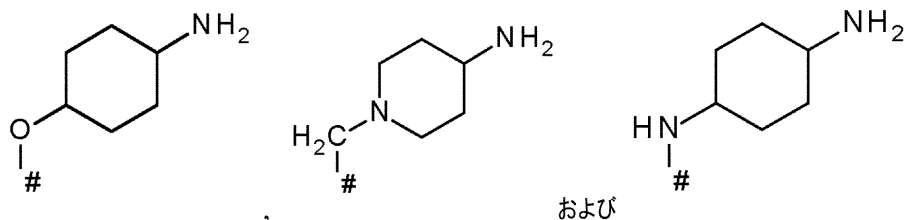
【0054】

最も好ましくは、Yは、3-アミノシクロペンチル、3-または4-アミノシクロヘキシルおよび4-アミノピペリジン-1-イル、特に4-アミノシクロヘキシルおよび4-アミノピペリジン-1-イルから選択される。

【0055】

好ましいX-Y基は以下から選択される。

【化21】

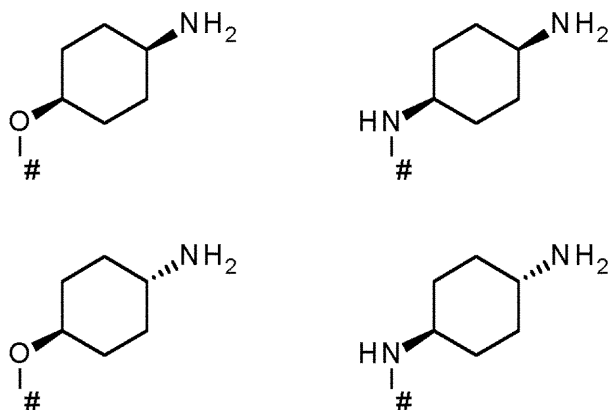


40

【0056】

上記のシクロヘキシル基の構造は、以下に示されているとおリシスまたはトランスであり得る。

【化 2 2】



10

【0057】

本発明は、実質的に純粋なシスまたはトランス異性体、および、任意の比率でのそのシス-トランス対の混合物を含む。

【0058】

通常、基 Y は、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-(C=O)-R_3$ 、 $-(C=O)-OR_3$ 、 $-N(R_3)_2$ 、 $-(C=O)-N(R_3)_2$ 、 $-NR_3$ 、 $-(C=O)-R_3$ 、 $-NR_3-(C=O)-OR_3$ 、 $R_4-C_1\sim C_4$ アルキル、 $R_4-C_1\sim C_4$ ハロゲノアルキル、OH、SH、 $R_4-C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $R_4-C_1\sim C_4$ ハロゲノアルコキシ、 $R_4-C_1\sim C_4$ アルキルチオおよび $R_4-C_1\sim C_4$ ハロゲノアルキルチオ、ならびに、置換基がアリールもしくはヘテロアリール環に位置されていない場合オキソから選択される、好ましくは1個、2個以上の置換基、好ましくは1個の置換基により置換されている。好ましくは、置換されている場合、基 Y は、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ 、好ましくは NH_2 により置換されており、ならびに、任意選択により、 $C_1\sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $C_1\sim C_4$ フルオロアルキル、シアノ、ハロゲンおよび $C_1\sim C_4$ アルコキシカルボニルから選択される1つのさらなる基により置換されている。最も好ましくは、置換されている場合、基 Y は、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される1つの基によって置換されている。

20

30

【0059】

式 I の化合物のさらに好ましい群において、基 Z は、単環式アリール基、または、少なくとも1つのアリール環、より好ましくは2つのアリール環を含むと共に6～10個の環原子を有する二環式基、ならびに、単環式ヘテロアリール基、および、少なくとも1つのヘテロアリール基を含み、好ましくはさらなるアリールもしくはヘテロアリール環と縮合していると共に5～10個の環原子を有する二環式基から選択され、ここで、ヘテロアリール環は1～3個、好ましくは1または2個のヘテロ原子を含み、および、前記基 Z は無置換であるか、または、上記に定義されている1個または複数個の置換基により置換されている。

40

【0060】

より好ましくは、基 Z は、式 I の化合物において、以下から選択される。

(E) 無置換アリール基、または、Z について上記に定義されているとおり置換されているアリール基（前記アリール基は

(E a) : フェニル、および

(E b) : ナフチル

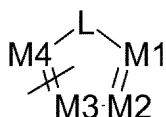
から選択される) ; ならびに

(F) : 無置換ヘテロアリール基、または、Z について上記に定義されているとおり置換されているヘテロアリール基（前記ヘテロアリール基は、式：

50

(F a) :

【化 2 3】

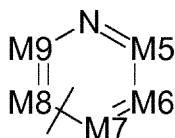


(式中、Lは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、ならびに、M₁、M₂、M₃およびM₄の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、Zについて上記に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択される) ;

10

(F b) :

【化 2 4】



(式中、M₅、M₆、M₇、M₈およびM₉の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、Zについて上記に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択される) ;

20

(F c) :

【化 2 5】

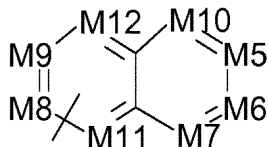


(式中、Lは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、M₃およびM₄の一方は、窒素、Zについて上記に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり得ると共に、他方は、Zについて上記に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり、ならびに、M₅、M₆、M₇およびM₁₀の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、Zについて上記に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい) ;および

30

(F d) :

【化 2 6】



40

(式中、M₅、M₆、M₇、M₈、M₉、M₁₀、M₁₁およびM₁₂の1つは窒素であり得ると共に、同一の環中の他の1つおよび他の環中の他の2つもまた窒素であり得、ならびに、両方の環中の他のすべては、Zについて上記に定義されているとおり置換されているCHまたはCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい)

50

の基から選択される)。

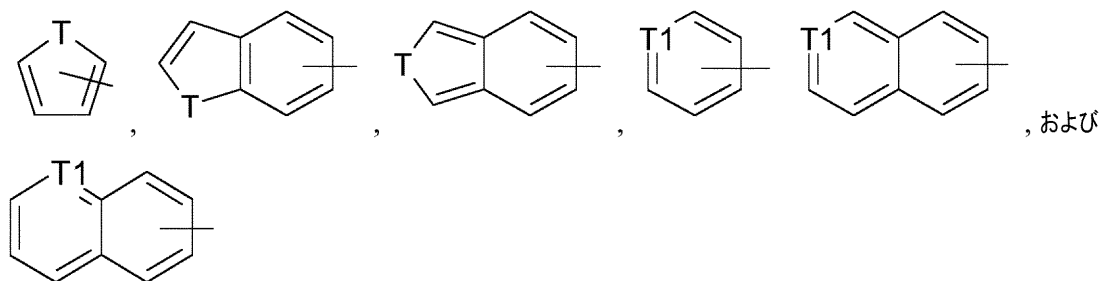
【0061】

化合物の好ましい群において、基 Z は、(E a)、(F a) (式中、L は、NH、O および S から選択される) および (F c) (式中、L は、NH、O および S から選択される) から選択される。

【0062】

好ましい化合物の他の群において、基 Z は、フェニル、ナフチル、および、式：

【化 27】



10

(式中、T は、NH および N(CH₃) から選択される基または O 原子もしくは S 原子を表し；T1 は N 原子を表し；自由原子価は、基 Z 全体の環炭素原子のいずれかに位置していることが可能であり；ならびに、式中、環炭素原子の 1～3 個は、N 原子によってさらに置換されていることが可能であり、および、式中、基 Z は、無置換であるか、または、ハロゲン、C1～C4 アルキル および C1～C4 アルコキシ から選択される 1～3 つの基によって置換されている)

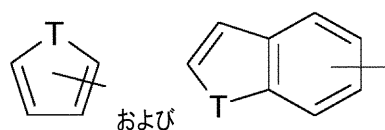
20

の 1 つの基から選択される。

【0063】

さらにより好ましくは、基 Z は、フェニル、および、式：

【化 28】



30

(式中、T は、NH および N(CH₃) から選択される基または O 原子もしくは S 原子を表し；自由原子価は、T が O 原子もしくは S 原子ではない場合には基 T を含む、基 Z 全体の環原子のいずれかに位置していることが可能であり；ならびに、式中、環炭素原子の 1～3 個は、N 原子によってさらに置換されていることが可能であり、および、式中、Z は、無置換であるか、または、ハロゲン、C1～C4 アルキル および C1～C4 アルコキシ から選択される 1～3 つの基によって置換されている)

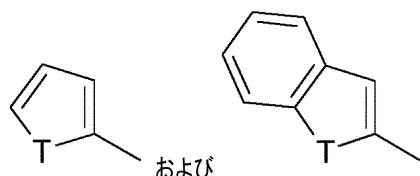
40

の 1 つの基から選択される。

【0064】

さらにより好ましくは、基 Z は、無置換であるかフルオロ および クロロ から選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換されているフェニル、式

【化 29】



(式中、Tは、O原子もしくはS原子から選択される)の1つの基の1つの基から選択され、例えばフェニル、フラン-2-イル、チオフェン-2-イルまたはベンゾフラン-2-イルである。

10

【0065】

最も好ましくは、Zは、無置換であるかまたはC1もしくはFによって置換されているフェニル、および、無置換のベンゾフラン-2-イルから選択される。

【0066】

好ましい基Zの例は以下のとおりである。

フェニル、ナフチル；フラニル、例えばフラン-2-または3-イル；チエニル、例えばチエン-2-または3-イル；オキシゾリル、イソオキシゾリル、フラザニル、チアゾリル、イソチアゾリル、[1, 2, 5]チアジアゾリル、特にフラニル、例えばフラン-2-または3-イル；チエニル；ベンゾフラニル、例えばベンゾフラン-2-イルまたはベンゾフラン-5-イル；ベンゾチエニル、例えばベンゾチエン-2-イルまたはベンゾチエン-5-イル；1H-インドリル、例えば1H-インドール-2-イルまたは1H-インドール-5-イル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾイソオキサゾリル；ベンゾチアゾリル；およびベンゾイソチアゾリル、ならびに、これらの誘導体であって、ここで、ベンゼン環の1~3個の炭素原子は窒素により置換されており、例えばフロ- [2, 3-b]ピリジニル、チエノ- [2, 3-b]ピラジニルまたはフロ-もしくはチエノ- [3, 2-d]ピリミジニル、1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジニル、5-H-ピロロ [2, 3-b]ピラジニル、5H-ピロロ- [3, 2-d]ピリミジニル、オキサゾロ-またはチアゾロ- [4, 5-b]ピリジニル、イソキサゾロ-またはイソチアゾロ- [4, 5-b]ピリジニル、オキサゾロ-またはチアゾロ- [4, 5-b]ピラジニル、イソキサゾロ-またはイソチアゾロ- [4, 5-b]ピラジニル等、特にベンゾフラニル、ベンゾチエニルまたは1H-インドリル；ピリジニル、特にピリジン-4-または3-イル；ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、例えば2-キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル等、特にピリジニルおよびキノリニルといったものである。

20

30

【0067】

Zは、好ましくは、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R⁴-C¹~C⁴アルキル、R⁴-C¹~C⁴ハロゲノアルキル、OH、SH、R⁴-C¹~C⁴アルコキシ、R⁴-C¹~C⁴ハロゲノアルコキシ、R⁴-C¹~C⁴アルキルチオ、R⁴-C¹~C⁴ハロゲノアルキルチオ、-(C=O)-R³；-(C=O)-OR³、-N(R³)₂、-(C=O)-N(R³)₂、-N(R³)-(C=O)-R³、-N(R³)-(C=O)-N(R³)、もしくは、X-Z¹および-N(R³)-(C=O)-NR³-Z¹から選択される基(式中、Z¹は、C³~C⁶シクロアルキル、C³~C⁶ヘテロシクロアルキル、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子(好ましくは1または2個)を含むフェニルもしくは5員~6員ヘテロアリアルを表すと共に、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R⁴-C¹~C⁴アルキル、R⁴-C¹~C⁴ハロゲノアルキル、OH、SH、R⁴-C¹~C⁴アルコキシ、R⁴-C¹~C⁴ハロゲノアルコキシ、R⁴-C¹~C⁴アルキルチオ、R⁴-C¹~C⁴ハロゲノアルキルチオ、(C=O)-R³；N(R³)₂、(C=O)-N(R³)₂およびN(R³)-(C=O)-R³から選択される1個、2個以上の置換基により置換

40

50

されている) から選択される 1 個、2 個以上の置換基 (好ましくは 1 個) により置換されている。

【0068】

より好ましくは、Z は、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R⁴-C¹~C⁴アルキル、R⁴-C¹~C⁴ハロゲンアルキル、OH、SH、R⁴-C¹~C⁴アルコキシ、R⁴-C¹~C⁴ハロゲンアルコキシ、R⁴-C¹~C⁴アルキルチオ、R⁴-C¹~C⁴ハロゲンアルキルチオ、-(C=O)-R³; -(C=O)-OR³、-N(R³)₂、-(C=O)-N(R³)₂、-N(R³)-(C=O)-R³、-N(R³)-(C=O)-N(R³)₂ および -N(R³)-(C=O)-NR³-Z¹ (式中、Z¹ は、C³~C⁶シクロアルキル、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個または複数のヘテロ原子 (好ましくは 1 または 2 個) を含むフェニルもしくは 5 員~6 員ヘテロアリアルを表し、ならびに、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、R⁴-C¹~C⁴アルキル、R⁴-C¹~C⁴ハロゲンアルキル、OH、R⁴-C¹~C⁴アルコキシおよび R⁴-C¹~C⁴ハロゲンアルコキシから選択される 1 個、2 個以上の置換基により置換されている) から選択される 1 個、2 個以上の置換基、好ましくは 1 個の置換基により置換されている。

10

【0069】

さらに好ましくは、基 Z は、無置換であるか、または、ハロゲン、C¹~C⁴アルキルおよび C¹~C⁴アルコキシから選択される、ハロゲン、C¹~C⁴アルキルおよび C¹~C⁴アルコキシから選択される 1~3 つの基によって置換されている。

20

【0070】

Z がフェニルである場合、これは、オルト、メタおよび/またはパラ位で置換され得る。パラおよび/またはメタ置換されたフェニルが好ましい。

【0071】

基 Z の上記の好ましい例の各々は、基 Z について上記に列挙されている置換基から選択される、特に、(CH₂)_{0~2}NHCH₃、(CH₂)_{0~2}N(CH₃)₂、および、特に (CH₂)_{0~2}NH₂; C¹~C⁴アルキル、とりわけ、メチル; ヒドロキシ; ヒドロキシメチル; ニトロ; C¹~C⁴アルコキシ、とりわけ、メトキシ; C¹~C⁴フルオロアルキル、とりわけ、CF₃; シアノ; ハロゲン、とりわけ、フルオロ、クロロまたはブromo; C¹~C⁴アルコキシカルボニル、とりわけ、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは-NH-(C=O)-CH₃、-NH-(C=O)-NH₂、-NH-(C=O)-NH-フェニル、-NH-(C=O)-NH-ハロゲンフェニル (式中、ハロゲンはフルオロまたはクロロを表すことが好ましい)、-NH-(C=O)-NH-(5 員または 6 員ヘテロアリアル) であって、特に-NH-(C=O)-NH-ピリジル、例えば-NH-(C=O)-NH-(2-ピリジル)、-NH-(C=O)-NH-(3-ピリジル) または-NH-(C=O)-NH-(4-ピリジル) から選択される好ましくは 1 つまたは複数、より好ましくは 1 つまたは 2 つの置換基により置換されていることが可能である。

30

【0072】

本発明に係る化合物の特定の好ましい群は、R が水素または NH₂ を表す化合物である。

40

【0073】

特にその増殖異常もしくは疾患に対する活性および/またはその MNK 1 および MNK 2-阻害活性、特にその MNK 1 阻害活性の観点における重要な化合物の一群は、上記の式 I-1 のイソキノリン誘導体、上記の式 I-2 のシノリン誘導体、上記の式 I-3 の [1, 6] ナフチリジン誘導体、および、上記の式 I-1 a および I-1 b の化合物、ならびに、その薬学的に許容可能な塩、特にその薬学的に許容可能な酸付加塩を含み;

R¹ および R² は、相互に独立して、水素、ハロゲン、NH₂、C¹~C⁴アルキル、C¹~C⁴ハロゲンアルキル、C¹~C⁴アルコキシまたは C¹~C⁴ハロゲンアルコキシを表し;

50

R 3 は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；

R 3 a は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；

X は、各出現において独立して、式 $-E-$ または $-E-F-$ の基を表し、式中、E および F は相互に異なると共に、 $-C(R 3 a)_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR 3 a-$ および $-O-$ から選択される基を表し、ならびに、F は Y に結合しているが、ただし、X が $-E-F-$ を表す場合、E または F の一方は $-C(R 3 a)_2-$ または $-(C=O)-$ を表し；

Y は、 $H_2N-C 1 \sim C 4$ アルキル、 $CH_3NH-C 1 \sim C 4$ アルキル、 $(CH_3)_2N-C 1 \sim C 4$ アルキル、または、好ましくは、単環式飽和 C 5 もしくは C 6 シクロアルキル、単環式飽和 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは 5 員もしくは好ましくは 6 員ヘテロアリール、または、1 つの 5 員もしくは 6 員ヘテロアリール環を含み、他の環がベンゼンもしくは 6 員ヘテロアリール環である二環式基から選択される基を表し、ここで、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は 1 個または複数個の窒素ヘテロ原子（好ましくは 1 個または 2 個）を含み、および、前記基 Y は、上記のとおり、無置換であるか、または、1 個、2 個以上の置換基により置換されていると共に、その置換基を含めて、孤立電子対を有する 1 個または 2 個以上の窒素原子を含み、ならびに

Z は、少なくとも 1 つの 5 員または 6 員ヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式 C 6 $\sim$ C 10 アリール基または単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、対応する二環式基の場合におけるさらなる環は、ベンゼン環または 6 員ヘテロアリール環から選択され、前記単環式もしくは二環式ヘテロアリール基は窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個または複数個のヘテロ原子を含み、このアリールまたはヘテロアリール基は無置換であるかもしくは上記のとおり 1 個または複数個の置換基により置換されており；

前記化合物の互変異性体、前記化合物の 2 種の互変異性形態の混合物、および、前記化合物の薬学的に許容可能な塩、その互変異性体またはその 2 種の互変異性形態の混合物が含まれる。

【0074】

上記の化合物の好ましい群において、Y の可能性のある置換基は、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、C 1 $\sim$ C 2 アルキル、C 1 $\sim$ C 2 フルオロアルキル、C 1 $\sim$ C 2 アルコキシ、C 1 $\sim$ C 2 フルオロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $H_2N-C 1 \sim C 2$ アルキル、 $H_2N-C 1 \sim C 2$ フルオロアルキルおよび $-OH$ から選択され、ならびに、Z の可能性のある置換基は、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、C 1 $\sim$ C 2 アルキル、C 1 $\sim$ C 2 フルオロアルキル、OH、 $HO-C 1 \sim C 2$ アルキル、 $HO-C 1 \sim C 2$ フルオロアルキル、 $H_2N-C 1 \sim C 2$ アルキル、 $H_2N-C 1 \sim C 2$ フルオロアルキル、C 1 $\sim$ C 2 アルキルカルボニル、C 1 $\sim$ C 2 アルコキシ、C 1 $\sim$ C 2 フルオロアルコキシ、 $-(C=O)-C 1 \sim C 2$ アルキル、 $-(C=O)-C 1 \sim C 2$ フルオロアルキル、 $COOH$ 、 $-(C=O)-O(C 1 \sim C 2$ アルキル)、 $-(C=O)-O(C 1 \sim C 2$ フルオロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-NH-(C=O)-C 1 \sim C 2$ アルキルおよび $-NH-(C=O)-C 1 \sim C 2$ フルオロアルキルから選択される。

【0075】

本発明に係る式 I の化合物を含む好ましい実施形態において、

A および B は CH であり、および、D は CR であるか；または

A および D は CH であり、および、B は CR であるか；または

B は N であり、および、A および D は CH であるか；または

A は N であり、B は CR であり、および、D は CH であり；

R は水素、OH または NH_2 を表し；

R 1 および R 2 は、相互に独立して、水素、 $N(R 3)_2$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R 4-C 1 \sim C 4$ アルキル、 $R 4-C 1 \sim C 4$ ハロゲノアルキル、OH、 $R 4-C 1 \sim C 4$ アルコキシ、 $R 4-C 1 \sim C 4$ ハロゲノアルコキシを表し；

R 3 は、各出現において独立して、水素、 $R 4-C 1 \sim C 4$ アルキルまたは $R 4-C 1 \sim C 4$ ハロゲノアルキルを表し；

R 3 a は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；

R 4 は、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、OH、NH₂、NH(CH₃) または N(CH₃)₂ を表し；

X は、C(R 3 a)₂ -、-NR 3 a - または -O- を表し；

Y は、置換 C 1 ~ C 4 アルキルまたは置換単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員シクロアルキル (NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を含むもの)、無置換または置換の単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル (1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、および、NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される任意選択の少なくとも 1 つの置換基を含むもの)、ならびに、置換単環式もしくは二環式アリール基 (NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を含むもの)、ならびに、無置換または置換単環式もしくは二環式ヘテロアリール基 (前記ヘテロアリール基に存在する環当たり 1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、および、NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される任意選択の少なくとも 1 つの置換基を含むもの) から選択され；

Z は：

(E) 無置換アリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているアリール基 (前記アリール基は、

(E a) : フェニル、および

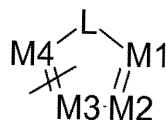
(E b) : ナフチル

から選択される) ; および

(F) 無置換ヘテロアリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているヘテロアリール基 (前記ヘテロアリール基は、式：

(F a) :

【化 3 0】

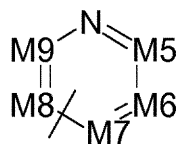


30

(式中、L は、NR 3、好ましくは NH、O および S から選択され、ならびに、M 1、M 2、M 3 および M 4 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されている CH および C から選択される) ;

(F b) :

【化 3 1】

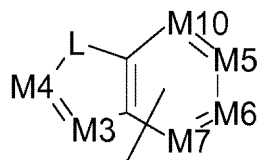


40

(式中、M 5、M 6、M 7、M 8 および M 9 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されている CH および C から選択される) ;

(F c) :

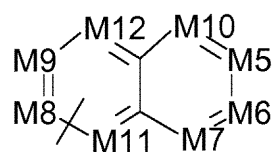
【化 3 2】



(式中、Lは、NR₃、好ましくはNH、OおよびSから選択され、M₃およびM₄の一方は、窒素、以下に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり得、他方は、以下に定義されているとおり置換されているCHまたはCであり、ならびに、M₅、M₆、M₇およびM₁₀の1つまたは2つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい) ; および
(F d) :

10

【化 3 3】



20

(式中、M₅、M₆、M₇、M₈、M₉、M₁₀、M₁₁およびM₁₂の1つは窒素であり得ると共に、同一の環中の他の1つおよび他の環中の他の2つもまた窒素であり得、ならびに、両方の環中の他のすべては、以下に定義されているとおり置換されているCHおよびCから選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい)

の基から選択される)

から選択され、

置換されている場合、基Zは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R₄-C₁~C₄アルキル、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキル、OH、R₄-C₁~C₄アルコキシ、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルコキシ、R₄-C₁~C₄アルキルチオ、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキルチオ、-(C=O)-R₃; -(C=O)-OR₃、-N(R₃)₂、-(C=O)-N(R₃)₂、-N(R₃)-(C=O)-R₃、-N(R₃)-(C=O)-N(R₃)₂または基-N(R₃)-(C=O)-NR₃-Z₁(式中、Z₁は、C₃~C₆シクロアルキル、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子(好ましくは1または2個)を含むフェニルもしくは5員~6員ヘテロアリールを表し、ならびに、無置換であるか、または、ハロゲン、シアノ、ニトロ、R₄-C₁~C₄アルキル、R₄-C₁~C₄ハロゲノアルキル、OH、R₄-C₁~C₄アルコキシおよびR₄-C₁~C₄ハロゲノアルコキシから選択される1個、2個以上の置換基により置換されている)から選択される1つ、2つ以上、好ましくは1つの置換基により置換されている)。

30

40

【0076】

本発明に係る式Iの化合物のさらに好ましい実施形態において、式Iの化合物は式I-1、I-2またはI-3を有する化合物であり、
式中、

Rは水素、OHまたはNH₂を表し;

R₁およびR₂は、相互に独立して、水素、ハロゲン、NH₂、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ハロゲンアルキル、C₁~C₄アルコキシまたはC₁~C₄ハロゲンアルコキシを表し;

50

R 3 は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；
 R 3 a は、各出現において独立して、水素またはメチルを表し；
 R 4 は、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、OH、NH₂、NH(CH₃) または N(CH₃)₂ を表し；
 X は、C(R 3 a)₂ -、-NR 3 a- または -O- を表し；
 Y は、置換 C 1 ~ C 4 アルキルまたは置換単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員シクロアルキル (NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を含むもの)、無置換または置換の単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル (1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、および、NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される任意選択の少なくとも 1 つの置換基を含むもの)、ならびに、置換単環式もしくは二環式アリール基 (NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される少なくとも 1 つの置換基を含むもの)、ならびに、無置換または置換単環式もしくは二環式ヘテロアリール基 (前記ヘテロアリール基に存在する環当たり 1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、および、NH₂、NH(CH₃) および N(CH₃)₂、好ましくは NH₂ から選択される任意選択の少なくとも 1 つの置換基を含むもの) から選択され；
 ならびに、基 Y は、C 1 ~ C 4 アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 フルオロアルキル、シアノ、ハロゲンおよび C 1 ~ C 4 アルコキシカルボニルから選択される 1 つの基により追加的に置換され得；

Z は：

(E) 無置換アリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているアリール基 (前記アリール基は、

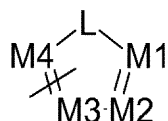
(E a) : フェニル

から選択される) および

(F) 無置換ヘテロアリール基、または、以下に定義されているとおり置換されているヘテロアリール基 (前記ヘテロアリール基は、式：

(F a) :

【化 3 4】



(式中、L は、NH、O および S から選択され、ならびに、M 1、M 2、M 3 および M 4 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべて、以下に定義されているとおり置換されている CH および C から選択される)；

(F c) :

【化 3 5】



(式中、L は、NH、O および S から選択され、M 3 および M 4 の一方は、窒素、以下に定義されているとおり置換されている CH または C であり得、他方は、以下に定義されているとおり置換されている CH または C であり、ならびに、M 5、M 6、M 7 および M 10 の 1 つまたは 2 つは窒素であり得ると共に、他のすべては、以下に定義されているとおり置換されている CH および C から選択され、ならびに、結合のための結合は基の両方の環に位置していてもよい)

の基から選択される)

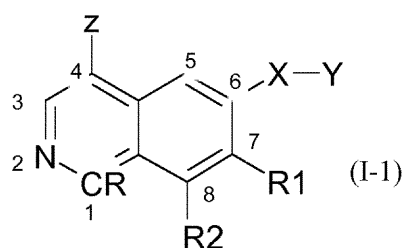
から選択され、

置換されている場合、基 Z は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R^4-C^1\sim C^4$ アルキル、 $R^4-C^1\sim C^4$ ハロゲノアルキル、OH、 $N(R^3)_2$ および $R^4-C^1\sim C^4$ アルコキシから選択される 1 つ、2 つ以上、好ましくは 1 つの置換基により置換されている。

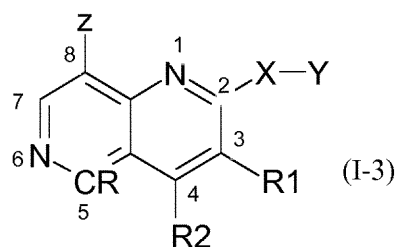
【0077】

本発明に係る式 I の化合物のさらに好ましい実施形態において、式 I の化合物は、式 I-1 または I-3

【化 36】



10



20

を有する化合物であり、式中、

R は水素または NH_2 を表し；

R^1 および R^2 は、相互に独立して、水素、 $N(R^3)_2$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C^1\sim C^4$ アルキル、 $C^1\sim C^4$ ハロゲノアルキル、OH、 $C^1\sim C^4$ アルコキシまたは $C^1\sim C^4$ ハロゲノアルコキシを表し；

30

R^3 は、各出現において独立して、水素または $C^1\sim C^4$ アルキルであり；

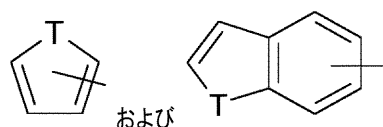
X は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を表し；

Y は、置換 $C^1\sim C^4$ アルキルまたは置換単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員シクロアルキル (NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される 1 つの置換基を含むもの)、無置換または置換の単環式飽和 5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル (1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、ならびに、置換されている場合、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される 1 つの置換基を含むもの)、および、置換フェニル基 (NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される 1 つの置換基を含むもの)、ならびに、無置換または置換 5 員もしくは 6 員単環式ヘテロアリール基 (1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子、および、置換されている場合、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ および $N(CH_3)_2$ 、好ましくは NH_2 から選択される 1 つの置換基を含むもの) から選択され；

40

Z は、フェニル、および、式：

【化 37】



50

(式中、Tは、NHおよびN(CH₃)から選択される基またはO原子もしくはS原子を表し；自由原子価は、TがO原子もしくはS原子ではない場合には基Tを含む、基Z全体の環原子のいずれかに位置していることが可能であり；ならびに、式中、環炭素原子の1～3個は、N原子によってさらに置換されていることが可能であり、および、式中、基Zは、無置換であるか、または、ハロゲン、C1～C4アルキルおよびC1～C4アルコキシから選択される1～3つの基によって置換されている)の1つの基から選択される。

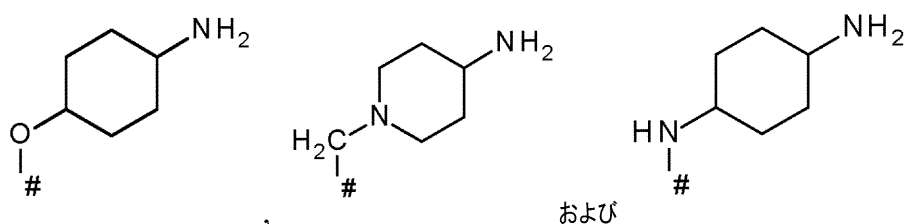
【0078】

本発明に係る式Iの化合物のさらに好ましい実施形態において、式Iの化合物は、式I-1またはI-3、好ましくはI-Iを有する化合物であり、

式中、

Rは水素または-NH₂を表し；
R1およびR2は、互いに独立して、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、-NH₂またはニトロを表し；
X-Yは、

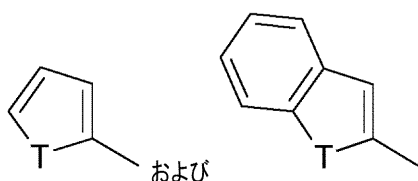
【化38】



から選択され；

Zは、無置換であるかフルオロおよびクロロから選択される1つまたは2つの置換基により置換されているフェニル；ならびに、式

【化39】



(TはO原子もしくはS原子から選択される)の1つの基から選択され；ならびに、より好ましくは、

Zは、フェニル、フラン-2-イル、チオフェン-2-イルおよびベンゾフラン-2-イルから選択される無置換の基である。

【0079】

本発明に係る式Iの化合物のさらに好ましい実施形態は、以下を含む。

(1) 式I-1の化合物

(式中、

RはHまたはNH₂を表し；

R1およびR2は、相互に独立して、水素、NH₂、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロおよびクロロから選択され；

Xは、NH基を介してYに結合している-CH₂-および-CH₂-NH-から選択される基を表し；

Yは、飽和単環式6員ヘテロシクロアルキルおよび単環式もしくは二環式ヘテロアリール基(式中、前記ヘテロシクロアルキル基およびヘテロアリール基は1つまたは2つの窒素

ヘテロ原子を含む)から選択される基を表し、ならびに、前記基 Y は、無置換であるか、または、 NH_2 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換されており；ならびに

Z は、少なくとも 1 つのヘテロアリアル環を含むと共に、5～10 個の環原子を有する単環式もしくは二環式単環式もしくは二環式基を表し、前記ヘテロアリアル環は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子、好ましくは 1 つのこのようなヘテロ原子を含み、このヘテロアリアル基は好ましくは無置換である)

または薬学的に許容可能なその酸付加塩、

(2) 式 I-1 の化合物

(式中、

R は、H、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{OH}$ を表し；

R1 および R2 は、相互に独立して、水素、 NH_2 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロおよびクロロから選択され；

X は $-\text{NH}-$ または $-\text{O}-$ を表し；

Y は、アミノ置換 C2～C4 アルキル、アミノ置換、特に 4-アミノ置換シクロヘキシル (式中、アミノは好ましくは NH_2 を指す)、および、飽和単環式 6 員ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキル基は 1 つまたは 2 つの窒素ヘテロ原子を含む) から選択される基を表し、ならびに、前記基 Y は、 NH_2 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基によりさらに置換されているか、または、好ましくはさらに無置換であり；ならびに

Z は、少なくとも 1 つのヘテロアリアル環を含むと共に、5～10 個の環原子を有する単環式もしくは二環式単環式もしくは二環式基を表し、前記ヘテロアリアル環は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子、好ましくは 1 つのこのようなヘテロ原子を含み、このアリアルまたはヘテロアリアル基は好ましくは無置換である)

であって、薬学的に許容可能なその酸付加塩、このような化合物 (式中、R は式 I-1b を有する $\text{C}-\text{OH}$ である) の互変異性体、このような化合物の 2 種の互変異性形態の混合物、ならびに、このような化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩、その互変異性体および 2 種の互変異性形態の混合物を含むもの、

(3) 式 I-2 の化合物

(式中、

R1 および R2 は、相互に独立して、水素、 NH_2 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロおよびクロロから選択され；

X は $-\text{CH}_2-$ を表し；

Y は、飽和単環式 6 員ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキル基は 1 つまたは 2 つの窒素ヘテロ原子を含む) を表し、および、前記基 Y は、無置換であるか、または、 NH_2 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換されており、または、好ましくは無置換さらに NH_2 により置換されており；ならびに

Z は、少なくとも 1 つのヘテロアリアル環を含むと共に、5～10 個の環原子を有する単環式もしくは二環式単環式もしくは二環式基を表し、前記ヘテロアリアル環は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子、好ましくは 1 つのこのようなヘテロ原子を含み、このヘテロアリアル基は好ましくは無置換である)

薬学的に許容可能なその酸付加塩を含むもの、または

(4) 式 I-3 の化合物

(式中、

R1 および R2 は、相互に独立して、水素、 NH_2 、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロおよびクロロから選択され；

X は $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2-$ を表し；

Y は飽和を表し、Y はアミノ置換 C2～C4 アルキルから選択される基を表し；および

Z は、少なくとも 1 つのヘテロアリアル環を含むと共に、5～10 個の環原子を有する単

10

20

30

40

50

環式もしくは二環式単環式もしくは二環式基を表し、前記ヘテロアリール環は、窒素、酸素および硫黄から選択される1つまたは2つのヘテロ原子、好ましくは1つのこのようなヘテロ原子を含み、このヘテロアリール基は好ましくは無置換である)

薬学的に許容可能なその酸付加塩を含むもの。

【0080】

そのMNK 1阻害活性に基づいて化合物のさらに好ましい群は以下の実施例1, 2, 25, 36, 44, 52, 54-61, 63, 65-74, 76, 86, 88, 93, 101, 103, 105, 121-123, 125, 127-131, 133, 140-142, 147, 148, 151-153, 157, 163, 165, 166, 171, 177, 178, 180, 189, 190, 206, 208-210, 213, 225, 232, 234, 239, 240, 242, 244, 245, 248-251, 253-255, 257-259, 261, 262, 264, 266, 268, 269, 272, 275-279, 282, 284-287, 290, 292, 300, 302-304, 306, 308-312, 315, 316, 319-322である。

【0081】

そのMiPaCa 2細胞増殖の阻害効力に基づく化合物のさらに好ましい群は、以下の実施例1, 31, 54, 55, 57, 66, 76, 78, 79-82, 87, 99, 100, 103, 114, 116, 119, 125, 130, 137, 140-144, 148, 151-153, 167, 170, 174, 177-179, 205, 210, 212-218, 220, 222, 223, 227, 229, 231, 232, 234-236, 239, 242, 245, 250, 251, 253, 256-259, 261, 267, 271, 274, 278, 281-284, 286-288, 291, 295, 297, 298, 304, 308-310, 312-315, 317-323である。

【0082】

本発明はまた、特に癌といった増殖疾患の処置のための医薬品を製造するための本発明の化合物の使用を含む。本発明はまた、特に癌といった増殖疾患の処置を必要とする被験者におけるこのような処置方法であって、抗増殖性的に活性な量の本発明の化合物の投与を含む方法を含む。これらの態様は以下により詳細に記載されている。

【0083】

上記の例および化合物の好ましい群における置換基の定義は、任意の組み合わせで相互に組み合わせられ得る。

【0084】

式Iに係る化合物は、特に、本出願の実施例に記載の方法および条件またはこれに類似するものを含む、技術分野において公知である方法もしくはこのような方法に類似するものに従って、例えば、式II-Aの化合物を、式M1-Zの化合物および式M2-X-Yの化合物と、以下の反応スキーム1:

【化40】

反応スキーム1



10

20

30

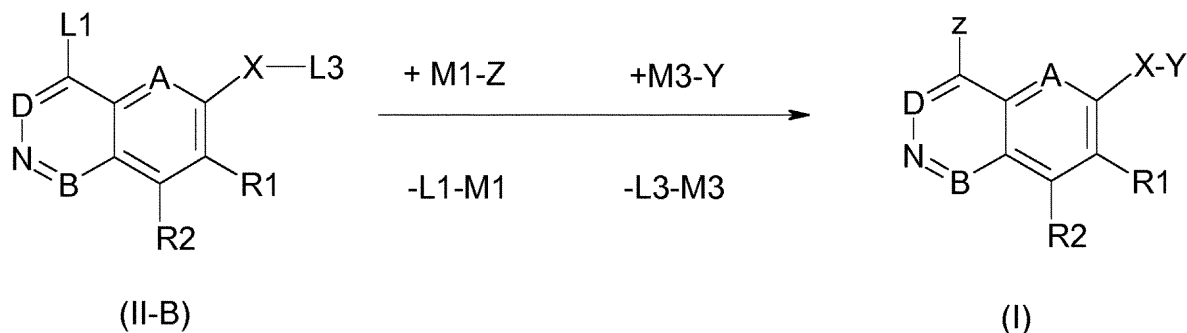
40

50

に従ってカップリングさせることにより、または、式 I I - B の化合物を、式 M 1 - Z の化合物および式 M 3 - Y の化合物と、以下の反応スキーム 2 :

【化 4 1】

反応スキーム2



10

に従ってカップリングさせることにより製造することが可能である。

【0085】

A ; B ; D ; R (存在する場合) ; R 1 ; R 2 ; X ; Y および Z は、前記反応スキーム 1 および 2 において、式 I と同一の意味を有し；

L 1 は、化合物 M 1 - Z の脱離基 M 1 と反応し、これにより、基 Z と式 I I - A において L 1 が結合している炭素原子との間に単結合を形成する脱離基であり；

L 2 は、化合物 M 2 - X - Y の脱離基 M 2 と反応し、これにより、基 X - Y と式 I I - A において L 2 が結合している炭素原子との間に単結合を形成する脱離基であり；

L 3 は、化合物 M 3 - Y の脱離基 M 3 と反応し、これにより、基 Y と式 I I - A において L 3 が結合していた基 X の原子との間に単結合を形成する脱離基であり；

スキーム 1 または 2 に従う反応を行う際に適用される反応条件下で保護が必要とされる R (存在する場合)、R 1、R 2、ならびに、L および／または Y のいずれかの置換基は、技術分野において公知である好適な保護基によって保護されている。

30

【0086】

L 1 ; L 2 ; L 3 ; M 1 ; M 2 および M 3 の好適な代表例、ならびに、その使用方法是技術分野において公知であり、例えば本出願の実施例において見いだされることが可能である。

【0087】

本発明はまた、活性処方成分として式 (I) の化合物を含むと共に、特に冒頭に記載した疾患の処置において使用可能である医薬組成物に関する。特にヒトといった哺乳動物に対する、経鼻投与、口腔内投与、直腸投与、または、特に経口投与などの経腸投与用組成物、および、静脈投与、筋肉投与または皮下投与などの非経口投与用組成物が、とりわけ好ましい。この組成物は、活性処方成分を単独で、または、好ましくは、薬学的に許容可能なキャリアと一緒に含む。活性処方成分の投与量は、処置されるべき特定の疾患、ならびに、種、その年齢、重量および個体の状態、個体の薬物動態学的データ、ならびに、投与形態に応じる。

40

【0088】

本発明は特に、式 (I) の化合物、互変異性体、そのプロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩、または、水和物または溶媒和物またはエステル、および、少なくとも 1 種の薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物に関する。

【0089】

本発明はまた、ヒトまたは動物の身体の予防的または特に治療的管理のための方法における使用、特に、特に上記に記載のものといった例えば癌のような増殖異常または疾患の

50

処置方法における使用のための医薬組成物に関する。

【0090】

本発明はまた、薬学調製物、すなわち、活性コンポーネント（活性処方成分）の1種として式（I）の化合物を含む医薬品の製造プロセス、および、そのための式（I）の化合物の使用に関する。

【0091】

このような処置を必要とする特にヒトまたは商業的に有用な哺乳動物といった哺乳動物の腫瘍性疾患の予防的または特に治療的管理のための医薬組成物であって、式（I）の化合物を、活性処方成分として前記疾患に対する予防的または特に治療的に活性な量で含むものが、同様に好ましい。

10

【0092】

医薬組成物は、およそ1%～およそ95%の活性処方成分を含み、単一投与量投与形態は、好ましい実施形態において、およそ20%～およそ90%の活性処方成分を含み、および、単一投与量タイプではない形態は、好ましい実施形態において、およそ5%～およそ20%の活性処方成分を含む。単位投与量形態は、例えば、コーティングされている錠剤およびコーティングされていない錠剤、アンプル、バイアル、座薬またはカプセルである。さらなる剤形は、例えば、軟膏剤、クリーム、ペースト、フォーム、チンキ、リップスティック、ドロップ、スプレー、分散体等である。例は、約0.05g～約1.0gの活性処方成分を含むカプセルである。

【0093】

本発明の医薬組成物は、例えば、従来の混合、造粒、コーティング、溶解または凍結乾燥プロセスによるものといったそれ自体公知の様式で調製される。

20

【0094】

好適な配合物は、例えば活性処方成分を単独で含むか、または、例えばマンニトールといったキャリアと一緒に含む凍結乾燥組成物の場合においては、特に静脈投与に好適な、活性処方成分の溶液、および、懸濁液または分散体、特に等張水溶液、分散体または懸濁液をも含み得、これは使用前に形成可能である。医薬組成物は、殺菌されていてもよく、ならびに／または、賦形物、例えば防腐剤、安定剤、湿潤剤および／もしくは乳化剤、溶解剤、浸透圧を調節するための塩および／もしくは緩衝剤を含んでいてもよく、これは、例えば従来の溶解および凍結乾燥プロセスによるものといったそれ自体公知の様式で調製される。前記溶液、分散体または懸濁液は、増粘剤、典型的にはカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンもしくはゼラチン、または、例えばTween 80（登録商標）（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレアート）といった溶解剤をも含んでいてもよい。

30

【0095】

油中懸濁液は、油性成分として、注射の目的に通例である植物性油、合成油または半合成油を通常含む。この観点において、酸成分として、8～22個、特に12～22個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸を含有する液体脂肪酸エステルが特に記載され得る。これらの脂肪酸エステルのアルコール成分は通常、最大で6個の炭素原子を有し、一価または多価であり、例えば一価一、二価一または三価のアルコール、特にグリコールおよびグリセロールである。脂肪酸エステルの混合物として、綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、大豆油および落花生油などの植物油が特に有用である。

40

【0096】

注射調製物の製造は通常、無菌条件で実施され、例えば、アンプルまたはバイアルへの充填、および、容器の密閉もまた同様である。

【0097】

好適なキャリアは、特に、糖質、例えばラクトース、蔗糖、マンニトールまたはソルビトール、セルロース調製物、および／または、リン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウムなどの充填剤、ならびに、デンプン、例えばコーン、コムギ、イネまたはジャガイモデンプン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

50

ルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／または、ポリビニルピロリドンなどのバインダ、および／または、所望の場合には、上記のデンプン、また、カルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤である。追加の賦形物は、特に滑沢剤および潤滑剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸、または、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムなどのその塩、および／または、ポリエチレングリコール、または、これらの誘導体である。

【0098】

錠剤核には、とりわけ、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／もしくは二酸化チタンを含み得る糖質濃縮溶液、または、好適な有機溶剤もしくは溶剤混合物中のコーティング溶液、または、腸溶コーティングの調製のために、酢酸フタル酸セルロースもしくはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの好適なセルロース調製物の溶液を使用することにより、好適で任意選択により腸溶性のコーティングを提供することが可能である。染料または顔料を、例えば識別目的のために、または、異なる活性処方成分の投与量を示すために、錠剤または錠剤コーティングに添加し得る。

【0099】

経口投与用の医薬組成物は、例えばゼラチンからなる硬質カプセル、および、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とからなる軟質の密閉カプセルを含む。硬質カプセルは、活性処方成分を、例えばコーンスターチ、バインダなどの充填剤、および／または、タルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤、および、任意選択により安定剤との混和物中に顆粒の形態で含有していてもよい。軟質カプセル中において、安定剤および洗剤（例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルタイプのもの）もまた添加し得る、脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールまたはエチレンもしくはプロピレングリコールの脂肪酸エステルなどの好適な液体賦形物中に活性処方成分が溶解しているか、または、懸濁していることが好ましい。

【0100】

直腸投与に好適な医薬組成物は、例えば、活性処方成分および座薬基剤の組み合わせからなる座薬である。好適な座薬基剤は、例えば、天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルカノールである。

【0101】

非経口投与に関しては、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／またはデキストランといった増粘物質、および、所望の場合には、安定剤を含有する、水溶性形態の活性処方成分、例えば水溶性塩の水溶液、または、水性注射懸濁液が特に好適である。活性処方成分はまた、任意選択により賦形物と一緒に、凍結乾燥物の形態であることが可能であり、好適な溶剤を添加することにより非経口投与前に溶液を形成することが可能である。

【0102】

例えば、非経口投与に用いられるものなどの溶液はまた、点滴溶液として採用可能である。

【0103】

このような溶液のための好ましい防腐剤は、例えば、アスコルビン酸などの酸化防止剤、または、ソルビン酸もしくは安息香酸などの殺菌剤である。

【0104】

本発明はさらに腫瘍性疾患などの増殖疾患の処置方法に関し、これは、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩（式中、ラジカルおよび符号は式（I）について上記に定義されている意味を有する）を、前記疾患に対して有効な量で、このような処置を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。式（I）の化合物は、そのまま、または、特に医薬組成物の形態で、予防的または治療的に、好ましくは前記疾患に対して有効な量で、このような処置を必要とする例えばヒトといった哺乳動物に投与することが可能であ

る。約70kgの体重を有する個体の場合、投与される日投与量は、およそ0.05g～およそ5g、好ましくはおよそ0.25g～およそ1.5gの本発明の化合物である。

【0105】

好適な投与量は、例えば個々の化合物の通常のフェーズⅠ試験において判定することが可能であり、いわゆる最大耐用量（MTD）（これは、フェーズⅠ試験における被験患者の最大で33パーセントに用量制限的副作用または有害効果を生じさせない用量の投与量として定義される）に通常相当する。

【0106】

また、本発明は特に、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、特に、好ましいと言われる式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の、そのまままたは少なくとも1種の薬学的に許容可能なキャリアとの薬学配合物の形態での使用であって、本明細書中において上述されている増殖疾患の1種または複数種の治療的および予防的管理のための使用に関する。各事例において用いられる薬学配合物（製剤）の好ましい投与量、組成および調製物は上述されている。

【0107】

式（Ⅰ）の化合物はまた、好ましくは異なる作用モードを用いて同一の疾患に対して効果的であるか、または、式（Ⅰ）の化合物の望ましくない副作用を軽減させるか予防する1種または複数種の他の薬学的に有効な化合物と併用することが可能である。組み合わせる相手は、このような処置において、例えばこれらを単一の薬学配合物中に組み込むことによって同時に、または、それぞれが組み合わせ相手を1種もしくは2種以上含有する2種以上の異なる剤形を投与することによって連続して投与することが可能である。

【実施例】

【0108】

本発明の特定の実施形態を、本発明をより詳細に例示するための以下の実施例において説明する。

【0109】

すべての試薬および無水溶剤は一般に、商業的な供給者から入手したまま用いており；反応は、ルーチン的に、アルゴンまたは窒素雰囲気下で十分に乾燥させたガラス器具で行っており；

蒸発は減圧下にロータリー蒸発で行っており、後処理手法は残存する固形分をろ過により除去した後に行い；

すべての温度は℃で記載されており；他に明記されていない限り、操作は、室温、すなわち、典型的には18～25℃の範囲内で行っており；

カラムクロマトグラフィ（フラッシュ手法による）を用いて化合物を精製し、別段の定めがある場合を除き、Merckシリカゲル60（70～230メッシュASTM）を用いて実施し；

通常、反応の進行はTLC、HPLCまたはLC/MSにより追跡し、反応時間は例示のためにのみ記載してあり；収率は例示のためにのみ記載してあり、必ずしも達成可能な最大値ではなく；

本発明の最終生成物の構造は、一般に、NMRおよび質量分光技術により確認している。プロトンNMRスペクトルは、Bruker 400MHz分光計で記録している。化学シフト（ δ ）は、内標準としてのMe₄Siまたは溶剤ピークを基準としてppmで報告されており、また、J値はヘルツ（Hz）で報告されている。各ピークは、幅広の一重項（br）、一重項（s）、二重項（d）、二重項の二重項（dd）、二重項の三重項（td）または多重項（m）として表記されている。質量スペクトルは、q-ToF Ultima（Waters AG）質量分光計をポジティブESIモードで用いて生成されている。このシステムは標準的なLocksprayインターフェースを備えており；各中間体は、その後の段階に必要とされる程度に精製され、十分詳細に特徴付けて指定された構造が正しいことを確認し；

非キラル相についてのすべての分析および分取HPLC調査は、RP-C18系カラムを

10

20

30

40

50

用いて行い；

以下の略語が用いられ得る。

【0110】

アセトン-d₆： 重水素化アセトン

ACN： アセトニトリル

AcOH/HOAc： 酢酸

BnOH： ベンジルアルコール

BINAP： 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

Boc-tert-butyl carbonyl

Boc₂O： 二炭酸ジ-tert-butyl

BPO： 過酸化ベンゾイル

BTC： ビス(トリクロロメチル)カーボネート

CDCl₃： 重水素化クロロホルム

DCM： ジクロロメタン

DEAD： ジエチルアゾジカルボキシレート

Diox.： 1, 4-ジオキサン

DIPEA： 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

DMAC： N, N-ジメチルアセタミド

DMF： N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO-d₆： 重水素化ジメチルスルホキシド

EA/EtOAc： 酢酸エチル

ELSD： 蒸発光散乱検出

EtOH： エタノール

HATU： O-(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リン酸

HPLC： 高速液体クロマトグラフィー

i-PrOH： イソプロパノール

J： 結合定数

Johnphos： 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル

KOAc： 酢酸カリウム

KOtBu/tBuOK： カリウムtert-butylオレート

LC/MS： 質量分析法と組み合わせた液体クロマトグラフィー

mCPBA： 3-クロロペルオキシ安息香酸

MeOH-d₄： 重水素化メタノール

MeOH： メタノール

Me₄Si： テトラメチルシラン

MS： 質量分析法

MsCl： メタンスルホニルクロリド

NMR： 核磁気共鳴

NBS： N-ブロモスクシンイミド

Pcy₃： トリシクロヘキシルホスフィン

PE： 石油エーテル

Pd/C： パラジウム-活性炭素

Pd(dppf)Cl₂： 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(I I)ジクロリドジクロロメタン錯体

Pd(PPh₃)₄： テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

Pd₂(dba)₃： トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

Pd(OAc)₂： 二酢酸パラジウム

PPh₃： トリフェニルホスフィン

10

20

30

40

50

P r e p-H P L C : 分取高速液体クロマトグラフィー

P T S A / T s O H : p-トルエンスルホン酸

R f : 遅滞係数

r t : 室温

S E M C l : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド

S-P H O S : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル

t B u B r e t t P h o s : 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル

t-BuONa : ナトリウムtert-ブトキシド

T E A : トリエチルアミン

T E B A C : ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド

T F A : トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

T L C : 薄層クロマトグラフィー

T s C l : p-トルエンスルホンクロリド

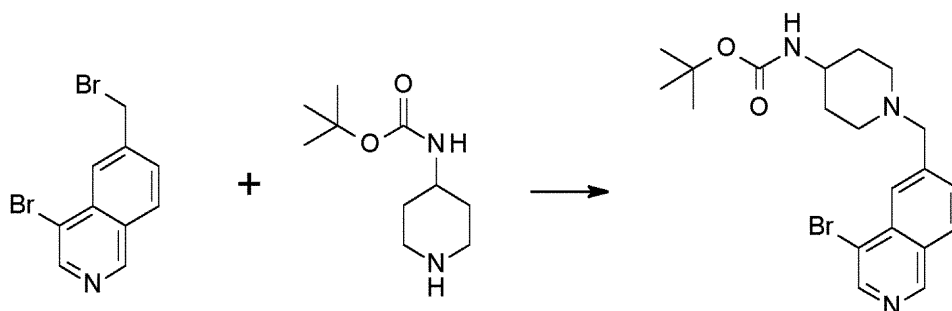
キサントホス : 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン

X-p h o s : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル

【0111】

tert-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化42】



30

455 mg (1.51 mmol) の4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン (CAS 98331-27-2)、303 mg (1.51 mmol) のtert-ブチルN-(4-ピペリジル)カルバメート (CAS 73874-95-0) および418 mg (3.0 mmol) の K_2CO_3 の40 mLのDMF中の溶液を25℃で2時間攪拌する。混合物をEAで希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=1/3) により精製して、393 mgの生成物を白色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 420 [M+H].

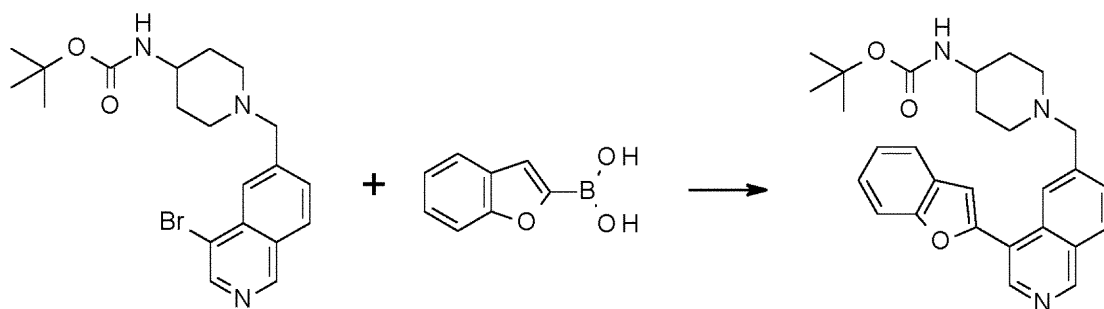
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3 + D_2O$) Δ Ppm: 9.14 (s, 1h), 8.71 (s, 1h), 8.05 (s, 1h), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1h), 3.78 (s, 2h), 3.53 (s, 1h), 2.89-2.23 (m, 4h), 1.98-1.53 (m, 4h), 1.45 (s, 9h).

【0112】

tert-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

40

【化 4 3】



10

アルゴン雰囲気下で、20 mL の DMF および 1.5 mL の水の混合物中の、300 mg (0.71 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[(4-プロモ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート、139 mg (0.86 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸、303 mg (1.43 mmol) の K_3PO_4 の混合物に、124 mg (0.075 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加する。混合物を 80℃ で 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、290 mg の生成物を明るい黄色の固体として得る。

20

MS (ESI⁺): 458.2 [M+H].

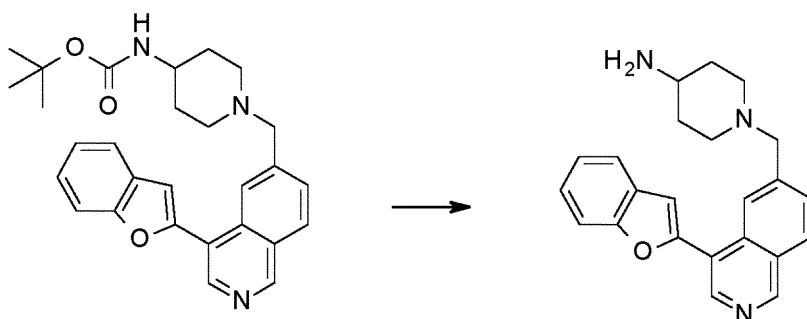
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm: 9.36 (s, 1h), 8.92 (s, 1h), 8.37 (s, 1h), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.80–7.34 (m, 6h), 3.72 (s, 2h), 3.24 (s, 1h), 2.82–1.99 (m, 4h), 1.71–1.23 (m, 4h), 1.37 (s, 9h).

【0113】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 1)

30

【化 4 4】



40

200 mg (0.44 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの、HCl の EA 中の 20 mL の 1.7 N 溶液中の混合物を、室温で 1 時間攪拌する。次いで、溶剤を減圧下で蒸発させる。残渣を EA で 5 回洗浄して、190 mg の生成物の HCl 塩を明るい黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 358.1 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.49 (s, 1h), 9.00 (s, 1h), 8.68 (s, 1h), 8.41 (d, J = 8.4 Hz,

50

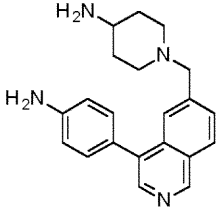
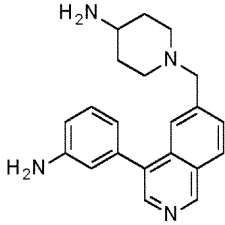
1 h), 7.95–7.34 (M, 6 h), 4.59 (S, 2 h), 3.47–3.12 (M, 5 h), 2.11–1.79 (M, 4 h).

【0114】

Pd触媒の存在下におけるt-ブチルN-[1-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと対応するボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、および、その後の脱保護により、実施例1に従って以下の実施例を調製した。

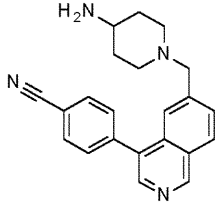
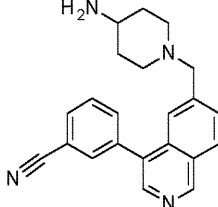
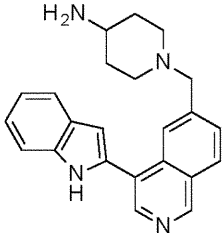
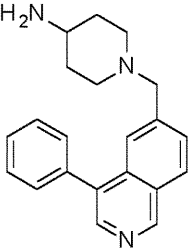
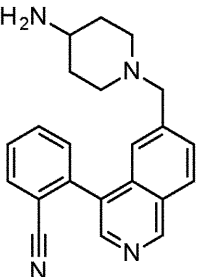
【0115】

【表1】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
2 	(DMSO-d ₆) 9.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.41-3.07 (m, 5H), 2.08-1.69 (m, 4H)	333.2
3 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.35 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 3.42-3.12 (m, 5H), 2.11-1.85 (m, 4H)	333.2
4	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05-7.80 (m, 6H), 4.46 (s, 2H), 3.39-3.05 (m, 5H), 2.08-1.70 (m, 4H)	343.2

【0116】

【表 2】

		
5 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08-7.57 (m, 6H), 4.49 (s, 2H), 3.42-3.06 (m, 5H), 2.09-1.79 (m, 4H)	343.3
6 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.50 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.03 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.45-3.11 (m, 5H), 2.10-1.82 (m, 4H)	357.2
7 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.47 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.55 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 3.39-3.05 (m, 5H), 2.08-1.69 (m, 4H)	318.2
8 	(DMSO-d ₆) 9.42 (s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.78-2.85 + 1.94-2.05 (2m, 4H), 1.78-1.85 + 1.40-1.52 (2m, 4H)	343.3
9	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.29 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.76-2.82 + 1.96-2.05 (2m, 4H), 1.80-1.88 + 1.40-1.52 (2m, 4H)	352.1

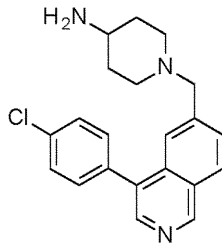
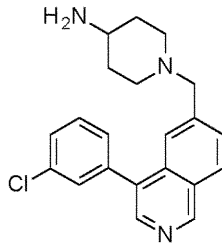
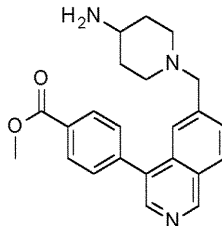
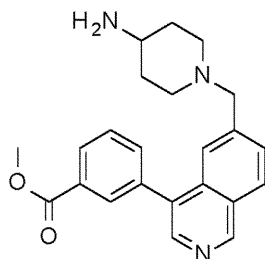
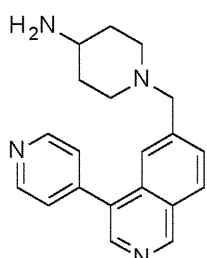
10

20

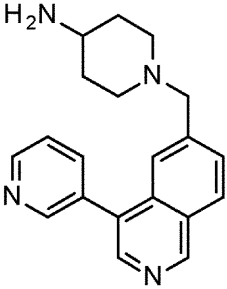
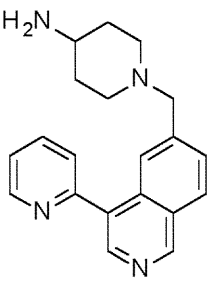
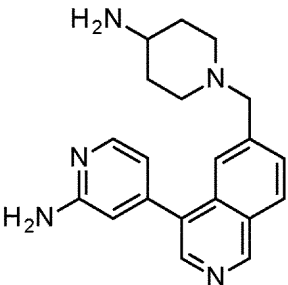
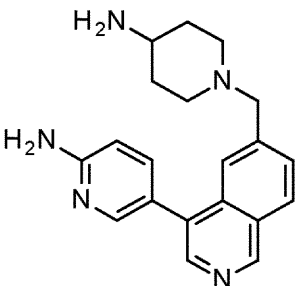
30

40

【表 3】

		
10 	(DMSO-d ₆) 9.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.58-7.70 (m, 5H, 7.53 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.79-2.87 + 1.98-2.08 (2m, 4H), 1.79-1.86 + 1.42-1.52 (2m, 4H)	352.1
11 	(DMSO-d ₆) 9.35 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> ₁ =2.0Hz, <i>J</i> ₂ =6.8Hz, 2H), 7.69-7.78 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.76-2.84 + 1.95-2.05 (2m, 4H), 1.78-1.85 + 1.40-1.50 (2m, 4H)	376.1
12 	(DMSO-d ₆) 9.35 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.78-2.84 + 1.94-2.05 (2m, 4H), 1.75-1.85 + 1.38-1.50 (2m, 4H)	376.2
13 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.35 (s, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> ₁ =1.2Hz, <i>J</i> ₁ =4.8Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> ₁ =1.2Hz, <i>J</i> ₂ =4.4Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.76-2.82 + 1.97-2.08 (2m, 4H), 1.80-1.86 + 1.40-1.52 (2m, 4H)	319.1
14	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.33 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.78-2.85 + 1.98-2.08 (2m, 4H), 1.78-1.85 + 1.40-1.52 (2m, 4H)	319.2

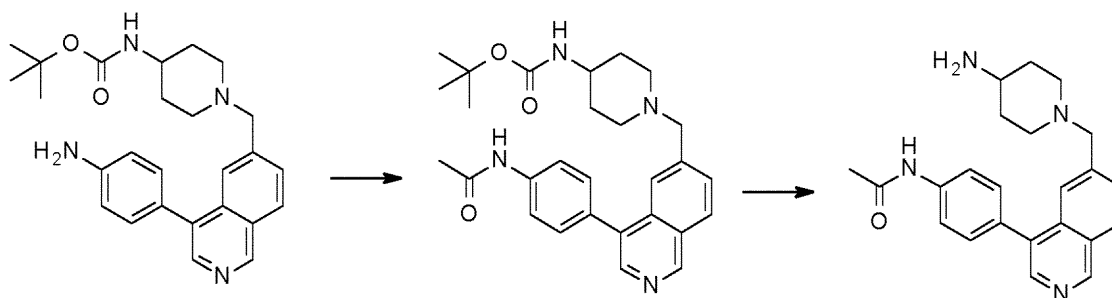
【表 4】

			10
15 	(DMSO-d₆+D₂O) 9.51 (s, 1H), 8.82 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32-8.39 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.33-4.5 + 3.00-3.15 (2m, 4H), 3.17-3.30 (m, 1H), 2.00-2.14 + 1.60-1.80 (2m, 4H)	319.4	20
16 	(DMSO-d₆+D₂O) 9.52 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.87 (dd, J1=1.2Hz, J2=8.4Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.38-3.48 + 2.96-3.13 (2m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.03-2.12 + 1.60-1.80 (2m, 4H)	334.4	30
17 	(DMSO-d₆) 9.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67, 7.59 (2m, 2H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.80-2.85 + 1.98-2.08 (2m, 4H), 1.82-1.88 + 1.43-1.58 (2m, 4H)	334.3	40

【0119】

N-〔4-〔6-〔(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル〕-4-イソキノリル〕フェニル〕アセトアミド(実施例18)

【化 4 5】



10

アルゴン雰囲気下で、155 mg (0.36 mmol) の t -ブチル N -[1-[4-(4-アミノフェニル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート (t -ブチル N -[1-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートに記載の通り調製した)、68 μ L (0.72 mmol) の無水酢酸、87 μ L (1.08 mmol) のピリジンの5 mLのDCM中の混合物を、25℃で2時間攪拌する。溶剤を減圧下で除去して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=10/1) により精製して、143 mg の t -ブチル N -[1-[4-(4-アセタミドフェニル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを明るい黄色の固体として得る。この中間体を、

20

実施例1について上記されているとおりEA中のHClで処理して、73 mg の所望の生成物を明るい黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 375.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D₂O) Δ Ppm: 9.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82-7.55 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.41-3.07 (m, 5H), 2.10-1.70 (m, 7H).

【0120】

以下の実施例を、実施例18に記載されているとおり t -ブチル N -[1-[4-(3-アミノフェニル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートから調製した。

30

【0121】

【表 5】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
19 	(DMSO- d_6 + D ₂ O) 9.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95-7.31 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 3.44-3.05 (m, 4H), 2.11-1.82 (m, 7H)	375.2

40

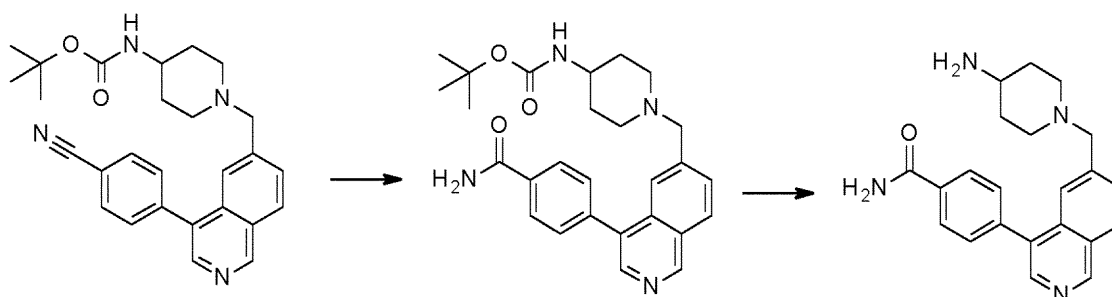
【0122】

4-[6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-イソキノリル]ベンズアミ

50

ド（実施例 20）

【化 46】



10

160 mg (0.36 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[[4-(4-シアノフェニル)-6-イソキノリル] メチル]-4-ピペリジル] カルバメート (*t*-ブチル N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] メチル]-4-ピペリジル] カルバメートに記載の通り調製した)、200 mg (1.45 mmol) の K_2CO_3 、350 μ L の H_2O_2 の 5 mL の DMSO 中の溶液を、室温で 10 分間攪拌する。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM = 1/10) により精製して、158 mg の *t*-ブチル N-[1-[[4-(4-カルバモイルフェニル)-6-イソキノリル] メチル]-4-ピペリジル] カルバメートを明るい黄色のフォームとして得る。この中間体を、実施例 1 について上記されているとおり EA 中の HCl で処理して、98 mg の所望の生成物を白色の固体として、分取 HPLC による精製後に得る。

20

MS (ESI⁺) : 361.3 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm : 9.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09–7.68 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 3.39–3.05 (m, 5H), 2.33–1.69 (m, 4H).

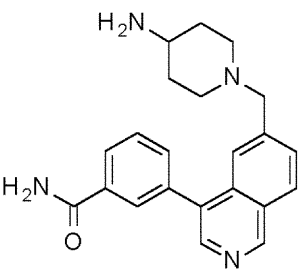
【0123】

30

以下の実施例を、実施例 20 に記載されているとおり *t*-ブチル N-[1-[[4-(3-シアノフェニル)-6-イソキノリル] メチル]-4-ピペリジル] カルバメートから調製した。

【0124】

【表 6】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
21 	(DMSO- d_6 + D_2O) 9.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.09–7.70 (m, 6H), 4.50 (s, 2H), 3.42–3.04 (m, 5H), 2.09–1.79 (m, 4H)	361.2

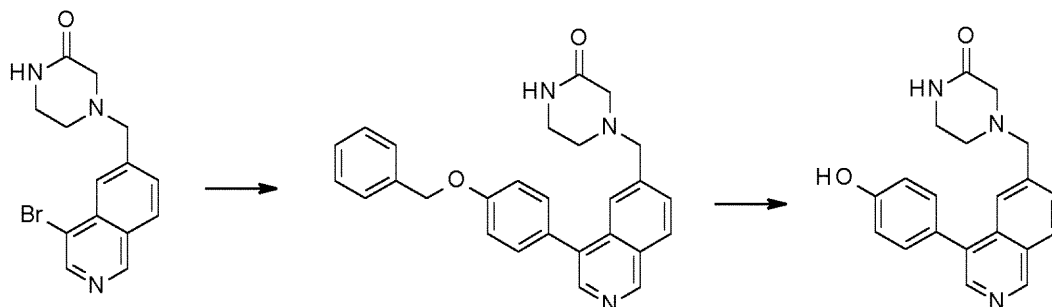
40

50

【0125】

4-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-2-オン(実施例22)

【化47】



10

アルゴン雰囲気下で、122mg(0.11mmol)のPd(PPh₃)₄を、225mg(0.7mmol)の4-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピペラジン-2-オン(実施例1aに記載のとおり調製)、327mg(1.05mmol)の2-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS754226-40-9)および374mg(1.41mmol)のK₃PO₄・3H₂Oの10mLのDMFおよび1mLの水中の混合物に添加した。混合物を80℃で1時間攪拌する。反応混合物をEAで希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ(EA)により精製して、230mgの4-[[4-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-2-オンを黄色のフォームとして得る。

20

【0126】

150mgのこの中間体を15mLのTFA中において60℃で4時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、112mgの所望の生成物を明るい黄色の固体として得る。

MS(Es⁺): 334.3[M+H].

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.53(S, 1h), 8.51(S, 1h), 8.44(D, J=4.4Hz, 1h), 8.14(S, 1h), 7.92-7.89(M, 1h), 7.45-7.43(M, 2h), 7.01-6.99(M, 2h), 4.45(S, 2h), 3.57(S, 2h), 3.34-3.27(M, 4h).

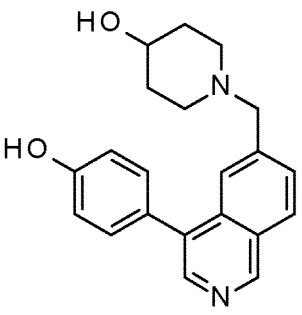
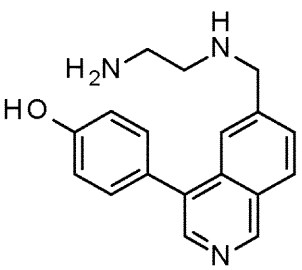
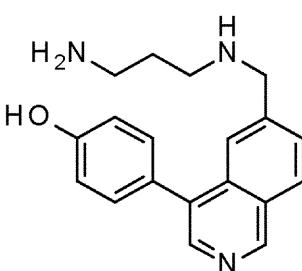
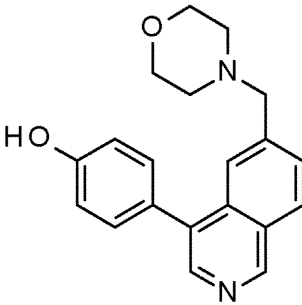
30

【0127】

以下の化合物を、実施例1および22と同様にして、4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンおよび対応するアミン(ここで、追加の官能基は必要に応じて保護可能である)から開始して、最終的な脱保護で調製する。

【0128】

【表 7】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
23 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.54-4.48 (s, 2H), 3.91-3.68 (m, 1H), 3.33-2.97 (m, 4H), 1.97-1.49 (m, 4H)	335.2
24 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H)	294.3
25 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.45 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H)	308.2
26 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.20 (s, 4H)	321.2

10

20

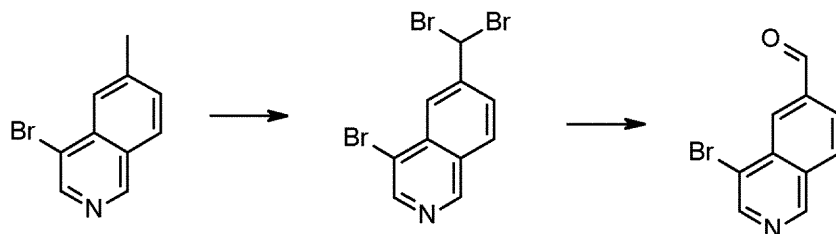
30

40

【0129】

4-ブロモイソキノリン-6-カルバルデヒド

【化 4 8】



10

100 mg (0.45 mmol) の 4-ブロモ-6-メチル-イソキノリンの 4 mL の CCl_4 中の攪拌溶液に、22 mg (0.09 mmol) の過酸化ベンゾイルおよび 176 mg (0.99 mmol) の NBS を添加する。反応混合物を 80 °C で 20 時間加熱する。次いで、混合物を室温に冷却し、EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、171 mg の粗 4-ブロモ-6-(ジブロモメチル)イソキノリンを黄色の固体として得る。

【0130】

この中間体を 3 mL のエタノールおよび 3 mL の水の混合物中に溶解し、153 mg (0.9 mmol) の AgNO_3 を添加する。反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌する。溶剤を減圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/3) により精製して、56 mg の所望の生成物を白色の半個体として得る。

20

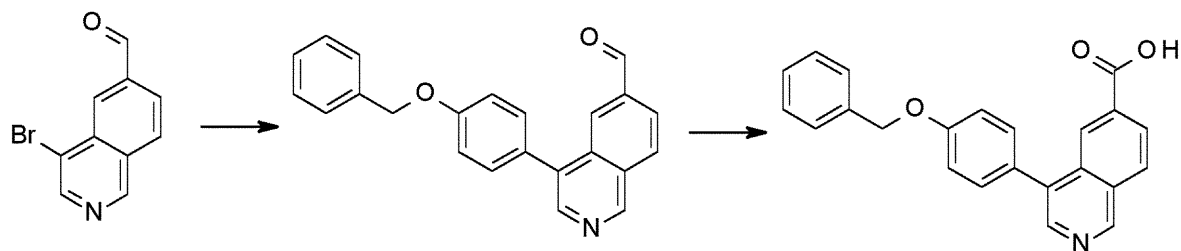
MS (ESI⁺): 299.9 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ ppm: 10.31 (s, 1h), 9.29 (s, 1h), 8.87 (s, 1h), 8.67 (s, 1h), 8.26–8.12 (m, 2h).

【0131】

4-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリン-6-カルボン酸

【化 4 9】



30

4-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリン-6-カルバルデヒドを、4-ブロモイソキノリン-6-カルバルデヒドおよび 2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから、実施例 22 に記載のとおり調製する。

40

【0132】

570 mg (1.68 mmol) の 4-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリン-6-カルバルデヒドの 8 mL のアセトニトリル中の溶液を氷水浴で冷却し、その後、1519 mg (16.8 mmol) の NaClO_2 および 2015 mg (16.8 mmol) の NaH_2PO_4 の 10 mL の水中の溶液を滴下する。溶液を室温で 2 時間攪拌する。次いで、これを 0.1 N HCl 溶液で pH = 4 に酸性化し、EA で抽出する。有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶剤を減圧下で除去して、600 mg の所望の生成物を明るい黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 356.1 [M+H].

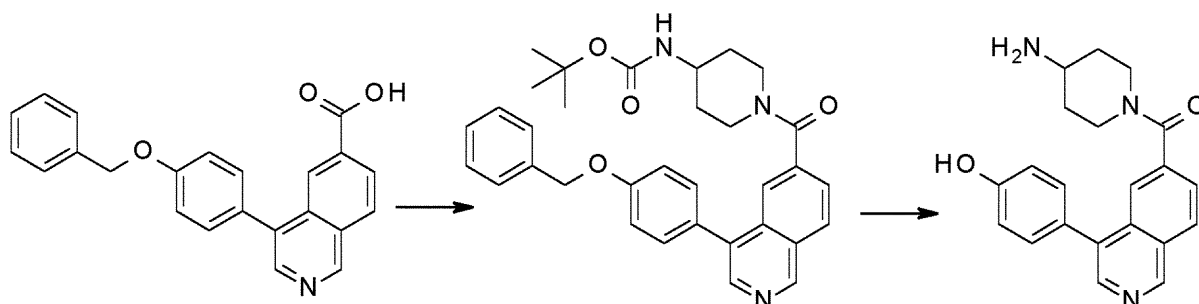
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 9.41 (S, 1h), 8.50–8.49 (M, 2h), 8.31–8.13 (M, 2h), 7.51–7.22 (M, 9h), 5.21 (S, 2h).

【0133】

(4-アミノ-1-ピペリジル) – [4 – (4-ヒドロキシフェニル) – 6-イソキノリル] メタノン (実施例 28)

【化50】



10

112 mg (0.56 mmol) の 4-N-Boc-アミノピペリジンを、180 mg (0.51 mmol) の 4-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリン-6-カルボン酸、289 mg (0.78 mmol) の HATU および 0.18 mL (1.01 mmol) の DIPEA の 12 mL の DMF 中の溶液に添加し、混合物を 18 時間、室温で攪拌する。次いで、これを EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、290 mg の粗 t-ブチル N-[1-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリン-6-カルボニル] – 4-ピペリジル] カルバメートを得る。

20

【0134】

200 mg (0.37 mmol) のこの中間体の 15 mL の TFA 中の混合物を 60 °C で 4 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、84 mg の所望の生成物を得る。

MS (ESI⁺): 348.3 [M+H].

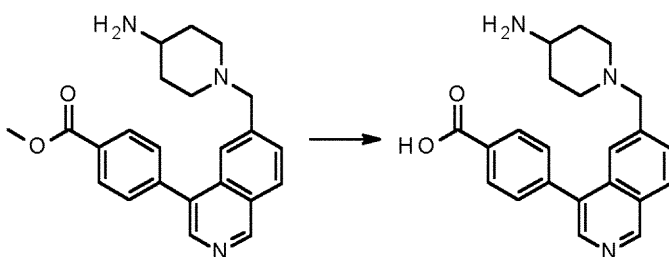
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.49 (S, 1h), 8.49 (S, 1h), 8.41 (D, $J = 4.2$ Hz, 1h), 7.88 (S, 1h), 7.77–7.75 (M, 1h), 7.41–7.38 (M, 2h), 7.00–6.97 (M, 2h), 4.49–4.46 (M, 1h), 3.60–2.85 (M, 4h), 2.00–1.34 (M, 4h).

30

【0135】

4-[6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル] – 4-イソキノリル] 安息香酸 (実施例 29)

【化51】



40

80 mg (0.21 mmol) のメチル 4-[6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル] – 4-イソキノリル] 安息香酸塩および 511 mg (21.3 mmol) の 6 m

50

LのH₂Oおよび3mLのEtOH中のLiOH中の混合物を25℃で10時間攪拌した。反応が完了した後、37%塩酸をpH=8まで添加した。得られた溶液を分取HPLCにより直接的に精製して、66mgの生成物を白色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 362.1 [M+H]⁺.

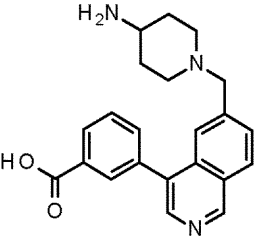
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.29 (s, 1h), 8.41 (s, 1h), 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1h), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 2h), 7.76 (s, H, H-E), 7.67 (dd, J1=8.4 Hz, J1=1.2 Hz, 1h), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2h), 3.63 (s, 2h, H-F), 2.90-3.00 (m, 1h, H-I), 2.75-2.85 + 1.98-2.10 (2m, 4h), 1.78-1.88 + 1.40-1.52 (2m, 4h).

【0136】

以下の実施例を、H₂O/EtOH中における、LiOHによるメチル3-[6-[(4-アミノ-1-ピペリジル) メチル] -4-イソキノリル] 安息香酸塩の加水分解反応によって、実施例29に従って調製した。

【0137】

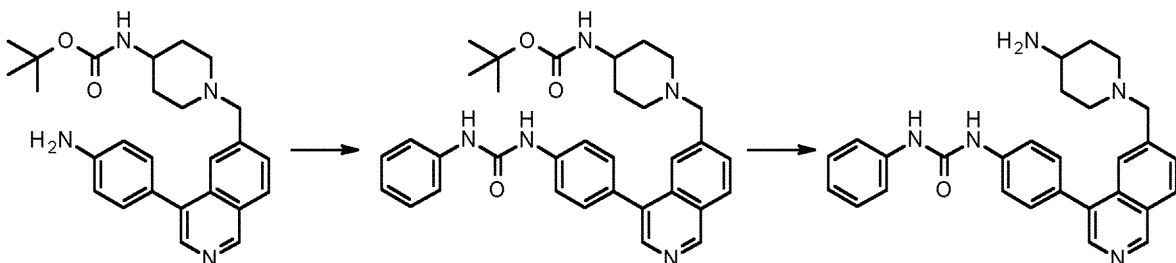
【表8】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
30 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.29 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.62-7.72 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.75-2.82 + 2.00-2.10 (2m, 4H), 1.75-1.83 + 1.46-1.58 (2m, 4H)	362.1

【0138】

1-[4-[6-[(4-アミノ-1-ピペリジル) メチル] -4-イソキノリル] フェニル] -3-フェニル-尿素 (実施例31)

【化52】



窒素雰囲気下で、80mg (0.18mmol) のtert-ブチルN-[1-[[4-(4-アミノフェニル) -6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメート (tert-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル) -6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメートに記載の通り調製した)、52mg (0.56mmol) のアニリンおよび0.77mL (5.60mmol) のTEAを10mLのDCM中に溶解した。次いで、110mg (0.37mmol) のトリホスゲンを、25℃で一度に添加した。添加の後、混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃

の飽和水溶液および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、90 mgの $\text{t-ブチル N-} [1- [[4- [4- (\text{フェニルカルバモイルアミノ}) \text{フェニル}] -6- \text{イソキノリル}] \text{メチル}] -4- \text{ピペリジル}] \text{カルバメート}$ を黄色の固体として得た。窒素雰囲気下で、70 mg (0.16 mmol)の $\text{t-ブチル N-} [1- [[4- [4- (\text{フェニルカルバモイルアミノ}) \text{フェニル}] -6- \text{イソキノリル}] \text{メチル}] -4- \text{ピペリジル}] \text{カルバメート}$ のEA中の10 mLの2.5 M HCl 中の混合物を25℃で2時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過により回収し、次いで、分取HPLCにより精製して、50 mgの所望の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 452.3 [M+H]⁺.

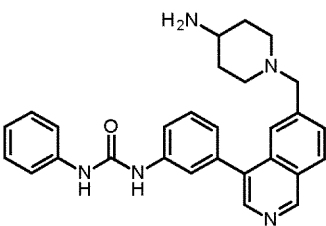
¹H NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.24 (s, 1h), 8.37 (s, 1h), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.80 (s, 1h), 7.67 (m, 3h), 7.48-7.45 (m, 4h), 7.29 (m, 2h), 7.01 (m, 1h), 3.63 (s, 2h), 2.97 (t, J = 4.0 Hz, 1h), 2.78-2.84 + 1.96-2.06 (2m, 4h), 1.78-1.84 + 1.44-1.54 (2m, 4h).

【0139】

以下の実施例を、実施例31に記載されているとおり $\text{t-ブチル N-} [1- [[4- (3- \text{アミノフェニル}) -6- \text{イソキノリル}] \text{メチル}] -4- \text{ピペリジル}] \text{カルバメート}$ から調製した。

【0140】

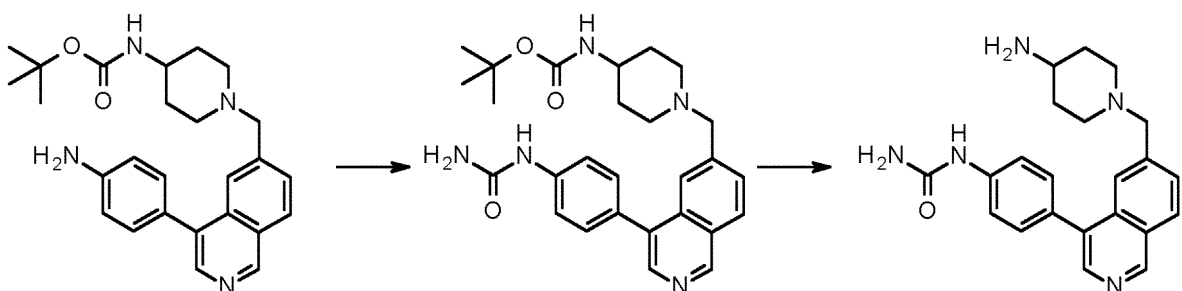
【表9】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
32 	(DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 9.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.78-2.85 + 1.98-2.08 (2m, 4H), 1.79-1.88 + 1.40-1.53 (2m, 4H)	452.3

【0141】

[4- [6- [(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル] -4-イソキノリル]フェニル]尿素 (実施例33)

【化53】



80 mg (0.18 mmol)の $\text{t-ブチル N-} [1- [[4- (4- \text{アミノフェニル}) -6- \text{イソキノリル}] \text{メチル}] -4- \text{ピペリジル}] \text{カルバメート}$ ($\text{t-ブチル N-} [1$

ー [[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル] メチル] - 4 - ピペリジル] カルバメートに記載の通り調製した) および 18 mg (0.22 mmol) のシアン酸カリウムの 1 mL の AcOH および 5 mL の水中の混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過により回収して、80 mg の *t*-ブチル N - [1 - [[4 - (4 - ウレイドフェニル) - 6 - イソキノリル] メチル] - 4 - ピペリジル] カルバメートを黄色の固体として得た。窒素雰囲気下で、80 mg (0.17 mmol) の *t*-ブチル N - [1 - [[4 - (4 - ウレイドフェニル) - 6 - イソキノリル] メチル] - 4 - ピペリジル] カルバメートの EA 中の 10 mL の 2.5 M HCl 中の混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過により回収し、次いで、分取 HPLC により精製して、85 mg の生成物を黄色の固体として得た。

10

MS (ESI⁺) : 376.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.35-3.50 + 3.00-3.15 (2m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.00-2.10 + 1.60-1.80 (2m, 4H).

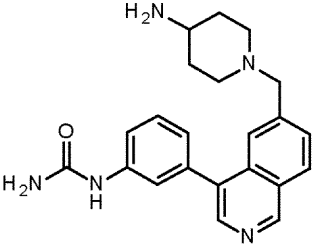
【0142】

以下の実施例を、実施例 33 に記載されているとおり *t*-ブチル N - [1 - [[4 - (3 - アミノフェニル) - 6 - イソキノリル] メチル] - 4 - ピペリジル] カルバメートから調製した。

20

【0143】

【表 10】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
34 	(DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, J ₁ = 1.2 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.16 (dd, J ₁ = 1.2 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.36-3.46 + 3.00-3.15 (2m, 4H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.03-2.12 + 1.60-1.78 (2m, 4H)	376.3

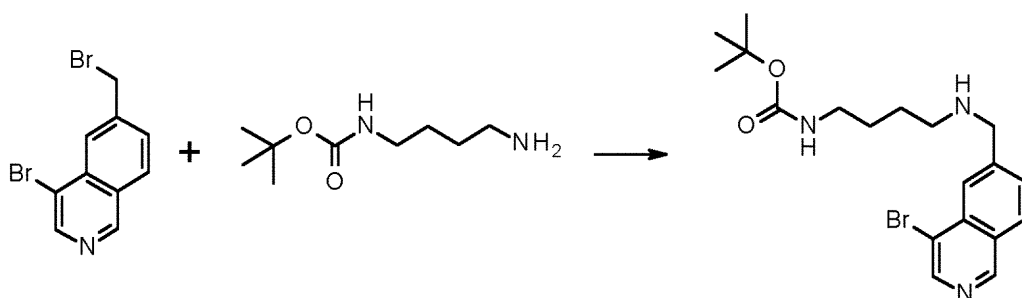
30

【0144】

t-ブチル N - [4 - [(4 - ブロモ - 6 - イソキノリル) メチルアミノ] ブチル] カルバメート

40

【化 54】



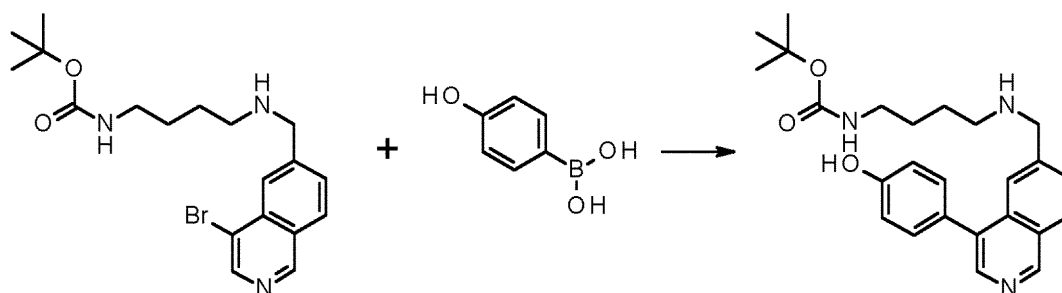
50

窒素雰囲気下で、200mg (0.66mmol) の4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリン(CAS98331-27-2)、150mg (0.8mmol) のN-boc-1,4-ブタンジアミン(CAS68076-36-8)および138mg (1.0mmol) の K_2CO_3 の10mLのDMF中の混合物を25℃で1時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去した。残渣を20mLのEAに採り、次いで、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=30/1)により精製して、165mgの生成物を無色の油として得た。

MS (ESI+) : 408.3, 410.3 [M+H].

【0145】

【化55】



20

t-ブチルN-[4-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル] メチルアミノ] ブチル] カルバメート

165mg (0.40mmol) のt-ブチルN-[4-[(4-ブロモ-6-イソキノリル) メチルアミノ] ブチル] カルバメート、67mg (0.48mmol) の4-ヒドロキシフェニルボロン酸(CAS71597-85-8)および112mg (0.81mmol) の K_2CO_3 の10mLのジオキサンおよび2mLの H_2O 中の溶液に、47mg (0.04mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加した。窒素雰囲気下で、混合物を80℃で2時間攪拌した。TLCにより反応の完了が示されたら、溶剤を減圧下で除去した。残渣を30mLのEAに採り、次いで、セライトを通してろ過した。ろ液を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=15/1)により精製して、116mgの生成物を黄色のフォームとして得た。

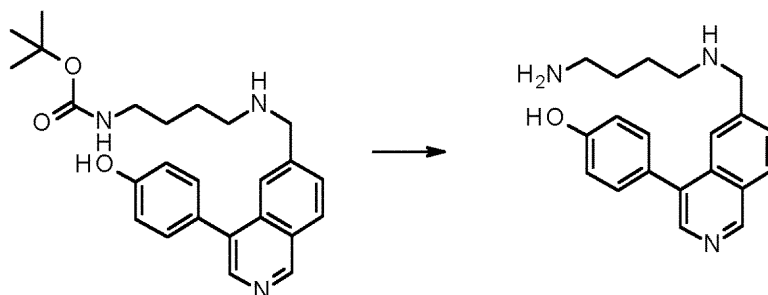
30

MS (ESI+) : 422.5 [M+H].

【0146】

4-[6-[(4-アミノブチルアミノ) メチル] -4-イソキノリル] フェノール (実施例35)

【化56】



40

116mg (0.28mmol) のt-ブチルN-[4-[[4-(4-ヒドロキシフ

50

ェニル) - 6 - イソキノリル] メチルアミノ] ブチル] カルバメートの 10 mL の Et O H 中の溶液に、20 °C で、1 mL の 37 % 塩酸を添加した。窒素雰囲気下で、混合物を 45 °C で 3 時間攪拌した。T L C により反応の完了が示されたら、反応混合物を 20 °C に冷却し、得られた沈殿物をろ過により回収して、54 mg の生成物を明るい黄色の固体として得た。

M S (E s i +) : 322.2 [M+H] .

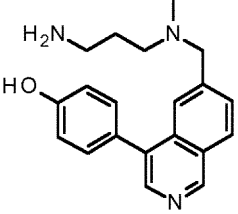
¹ H N M R (400 M h z , D m s o - D ₆ + D ₂ o) Δ P p m : 9.66 (S , 1 h) , 8.54 (S , 1 h) , 8.53 (D , J = 8.4 H z , 1 h) , 8.21 (S , 1 h) , 8.05 (D , J = 8.8 H z , 1 h) , 7.48 (D , J = 8.4 H z , 2 h) , 7.03 (D , J = 8.4 H z , 2 h) , 4.39 (S , 2 h) , 2.99 (T , J = 7.6 H z , 2 h) , 2.79 (T , J = 7.6 H z , 2 h) , 1.46 - 1.73 (M , 4 h) .

【0147】

P d 触媒の存在下における 4 - ブロモ - 6 - (ブロモメチル) イソキノリン (C A S 98331-27-2) と対応するアミンとの反応、次いで、(4 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸との鈴木カップリング、および、その後の脱保護により、実施例 35 に従って以下の実施例を調製した。

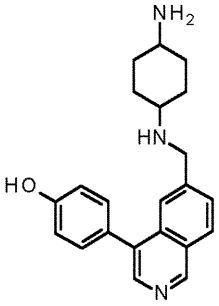
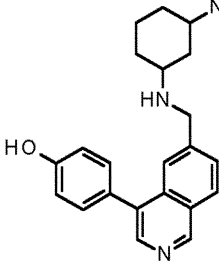
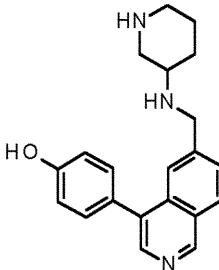
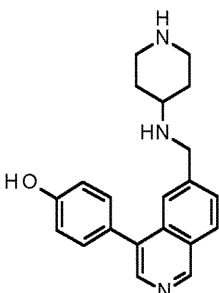
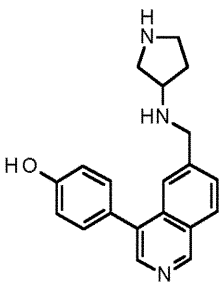
【0148】

【表 11】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
36 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41-4.73 (m, 2H), 3.12-3.29 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H)	322.3
37	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.62 (s, 0.3H), 9.61 (s, 0.7H),	348.1

【0149】

【表 1 2】

	8.53 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 8.00-8.09 (m, 1H), 7.02-7.50 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 0.6H), 4.41 (s, 1.4H), 2.89-3.32 (m, 2H), 1.25-2.20 (m, 8H)	
38 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.60 (s, 1 H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 0.7H), 8.19 (s, 0.3H), 7.99-8.06 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42-4.53 (m, 2H), 3.00-3.61 (m, 2H), 1.20-2.41 (m, 8H)	348.3
39 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.45 (s, 1 H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2 H), 2.70-3.61 (m, 5H), 1.48-2.29 (m, 4H)	334.1
40 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.60 (s, 1 H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2 H), 2.83-3.50 (m, 5H), 1.71-2.31 (m, 4H)	334.1
41 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.60 (s, 1 H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 2 H), 4.01 (m, 1H), 3.19-3.62 (m, 4H), 2.13-2.42 (m, 2H)	320.2

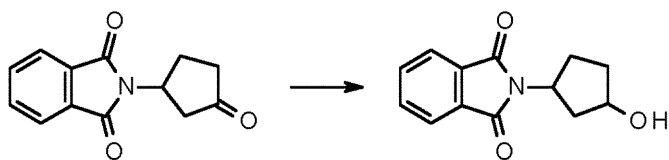
10

20

30

40

2- (3-ヒドロキシシクロペンチル) イソインドリン-1, 3-ジオン
【化57】



200 mg (0.87 mmol) の 2- (3-オキシシクロペンチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (CAS 1029691-06-2) の 5 mL の DCM 中の攪拌溶液に、0℃で、10 mg (0.26 mmol) の NaBH₄ を添加し、次いで、1 mL の MeOH を添加した。混合物をこの温度で 0.5 時間攪拌した。20 mL の H₂O を添加し、混合物を DCM で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、96 mg の生成物を白色の固体として得た。

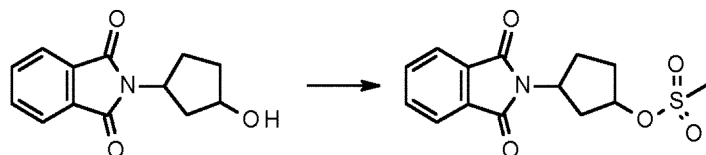
MS (ESI⁺): 232.0 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 7.76–7.83 (M, 5h), 4.80 (D, J = 5.2 Hz, 1h), 4.43 (M, 1h), 4.06 (M, 1h), 1.64–2.15 (M, 6h).

【0151】

[3- (1, 3-ジオキシイソインドリン-2-イル) シクロペンチル] メタンスルホン酸

【化58】



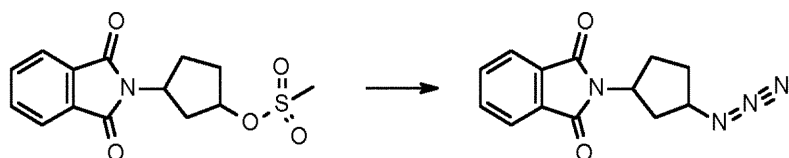
90 mg (0.39 mmol) の 2- (3-ヒドロキシシクロペンチル) イソインドリン-1, 3-ジオンおよび 163 μL (1.17 mmol) の TEA の 10 mL の DCM 中の攪拌溶液に、0℃で、45 μL (0.58 mmol) の MsCl を添加した。この温度で 1 時間攪拌した後、溶液を DCM で希釈し、次いで、NH₄Cl の飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して 110 mg の粗生成物を白色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなくそのまま用いた。

MS (ESI⁺): 310.0 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 7.70–7.88 (M, 4h), 5.16 (M, 1h), 4.61 (M, 1h), 3.07 (S, 3h), 1.90–2.61 (M, 6h).

【0152】

2- (3-アジドシクロペンチル) イソインドリン-1, 3-ジオン
【化59】



110 mg (0.36 mmol) の [3- (1, 3-ジオキシイソインドリン-2-イル) シクロペンチル] メタンスルホン酸および 116 mg (1.78 mmol) の NaN

3 の 7 mL の DMF 中の混合物を 80 °C に加熱し、2 時間保持した。混合物を EA で希釈し、次いで、NH₄Cl の飽和水溶液で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して 90 mg の粗生成物を白色の固体として得、これを次のステップにおいてそのまま用いた。

MS (ESI⁺) : 257.1 [M+H]⁺.

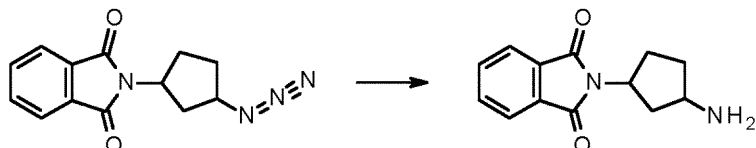
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 7.65–7.81 (M, 4h), 4.88 (M, 1h), 4.35 (M, 1h), 1.73–2.41 (M, 6h).

【0153】

2-(3-アミノシクロペンチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化60】

10



90 mg (0.35 mmol) の 2-(3-アジドシクロペンチル)イソインドリン-1,3-ジオンの 10 mL の MeOH 中の溶液に、20 °C で、37 mg (0.04 mmol) の Pd/C (10%) を添加した。混合物を 20 °C で 16 時間水素雰囲気下 (圧力 : 1 atm.) で攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、72 mg の粗生成物を無色の油として得、これを次のステップにおいてそのまま用いた。

MS (ESI⁺) : 231.0 [M+H]⁺.

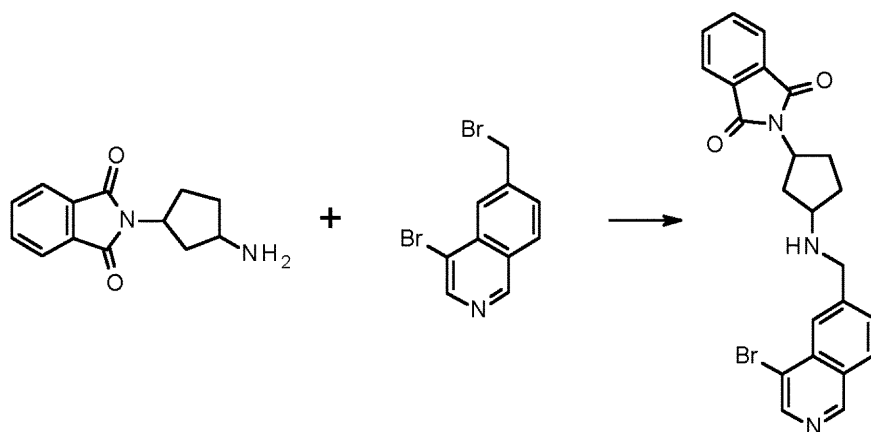
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 7.63–7.81 (M, 4h), 4.89 (M, 1h), 3.80 (M, 1h), 1.23–2.32 (M, 6h).

【0154】

2-[3-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチルアミノ]シクロペンチル]イソインドリン-1,3-ジオン

【化61】

20



30

40

窒素雰囲気下で、270 mg (1.17 mmol) の 2-(3-アミノシクロペンチル)イソインドリン-1,3-ジオン、353 mg (1.17 mmol) の 4-ブromo-6-(bromomethyl)イソキノリン (CAS 98331-27-2) および 243 mg (1.76 mmol) の K₂CO₃ の 20 mL の DMF 中の混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 30 の EA に採った。得られた懸濁液を NH₄Cl の飽和水溶液で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 30/1) により精製して、320 mg の生成物を明るい黄色の半個体として得た。

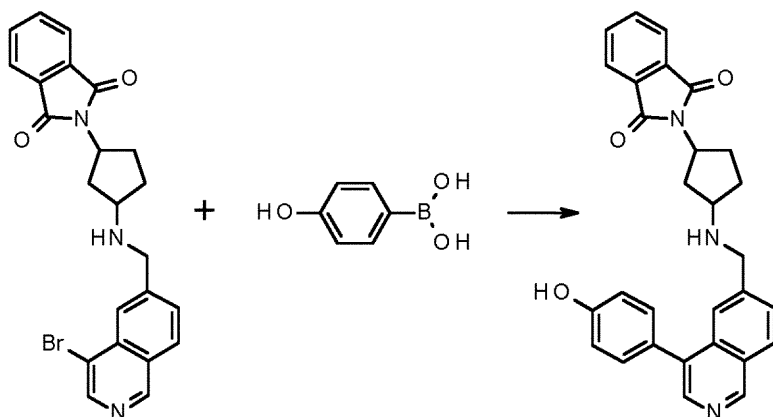
50

MS (ESI+) : 450.0 [M+H].

【0155】

2-[3-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル] メチルアミノ] シクロペンチル] イソインドリン-1, 3-ジオン

【化62】



10

320 mg (0.71 mmol) の 2-[3-[(4-ブromo-6-イソキノリル) メチルアミノ] シクロペンチル] イソインドリン-1, 3-ジオン、118 mg (0.85 mmol) の 4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (CAS 71597-85-8) および 196 mg (1.42 mmol) の K_2CO_3 の 10 mL のイオキサンおよび 2 mL の H_2O 中の溶液に、82 mg (0.07 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加した。窒素雰囲気下で、混合物を 80℃ で 2 時間撹拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を 30 mL の EA に採った。混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を H_2O および塩水で順次に洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 15/1) により精製して、243 mg の生成物を明るい黄色のフォームとして得た。

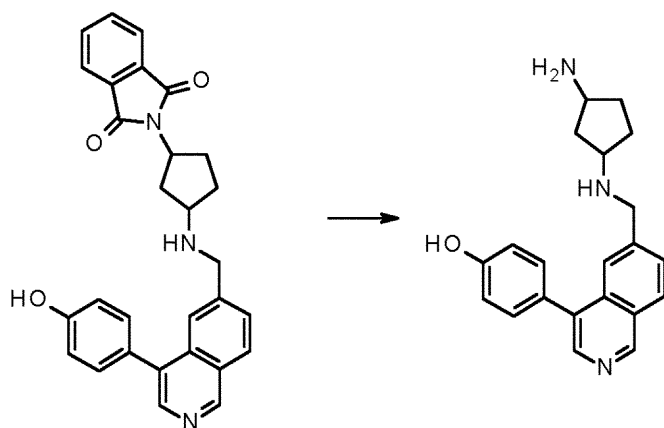
20

MS (ESI+) : 464.1 [M+H].

【0156】

4-[6-[[(3-アミノシクロペンチル) アミノ] メチル] -4-イソキノリル] フェノール (実施例 42)

【化63】



40

243 mg (0.52 mmol) の 2-[3-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル] メチルアミノ] シクロペンチル] イソインドリン-1, 3-ジオンの 15 mL の EtOH 中の溶液に、1 mL の 80% ヒドラジン水和物を添加した。混合物を 3.5 時間還流した。20℃ に冷却した後、得られた沈殿物をろ出し、ろ液を減圧下で濃

50

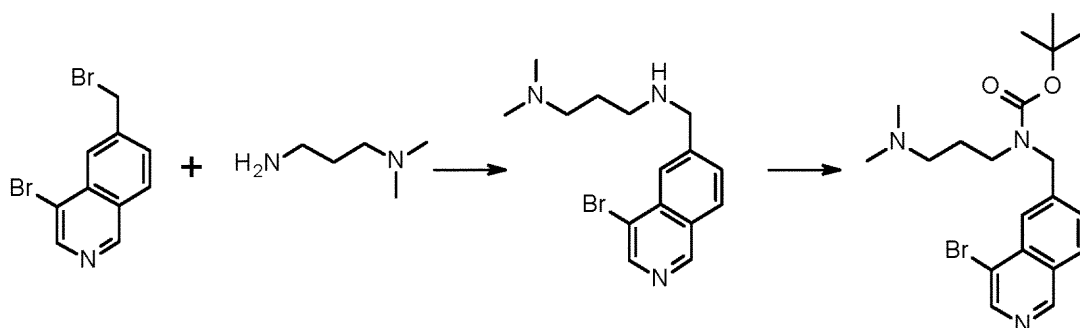
縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 334.2 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.49 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29–4.41 (m, 2H), 3.62–3.78 (m, 2H), 1.50–2.29 (m, 6H).

【0157】

【化64】



10

20

tert-ブチルN-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバメート

300 mg (1.0 mmol) の4-ブromo-6-(bromomethyl)isoquinoline (CAS 98331-27-2)を、数回に分けて6 mLのN,N-ジメチルプロパンジアミン (CAS 109-55-7)に0℃で添加した。0.5時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を10 mLのDCMおよび2 mLのCH₃CN中に溶解した。0.42 mL (3.0 mmol)のTEAを0℃で添加し、これに続いて、653 mg (3.0 mmol)のBoc₂Oを添加した。次いで、混合物を20℃で3時間攪拌した。反応混合物を20 mLのDCMで希釈し、次いで、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 15/1)により精製して、生成物を明るい黄色の油として得た。

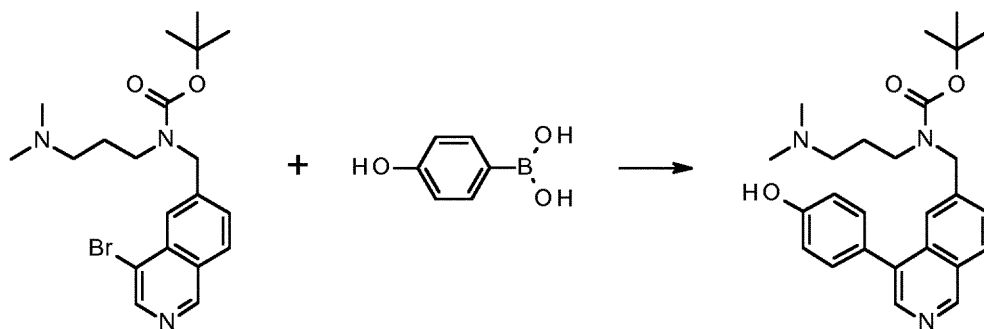
30

MS (ESI⁺) 422.4 [M+H].

【0158】

tert-ブチルN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル]メチル]カルバメート

【化65】



40

0.133 g (0.32 mmol) のtert-ブチルN-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバメートおよび52 mg (0.38 mmol)の4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (CAS 71597-85-8)

50

および 88 mg (0.63 mmol) の K_2CO_3 の 10 mL のジオキサンおよび 2 mL の H_2O 中の混合物に、37 mg (0.03 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加した。混合物を 80 °C に加熱し、窒素雰囲気下で 2 時間保持した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を 30 mL の EA に採った。懸濁液をセライトを通してろ過し、ろ液を H_2O および塩水で順次に洗浄した。有機相を Na_2SO_4 乾燥させ、減圧下で濃縮して、116 mg の粗生成物を明るい黄色のフォームとして得、これを次のステップにおいてそのまま用いた。

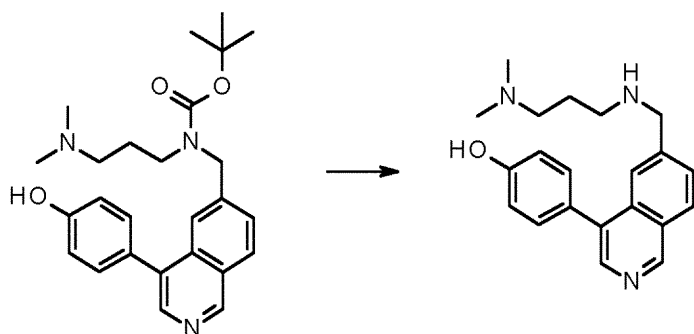
MS (ESI+) 436.6 [M+H].

【0159】

4-[6-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]メチル]-4-イソキノリル
フェノール (実施例 43)

10

【化 66】



20

226 mg (0.52 mmol) の t -ブチル N -[3-(ジメチルアミノ)プロピル]- N -[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル]メチルカルバメートの 10 mL の EtOH 中の溶液に、20 °C で、1 mL の 37 % 塩酸を添加した。混合物を 45 °C に加熱し、3 時間保持した。20 °C に冷却した後、得られた沈殿物をろ過により回収して、所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI+) 336.3 [M+H].

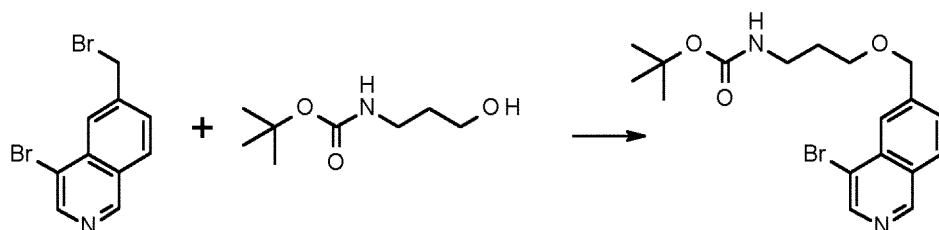
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.60 (s, 1 h), 8.52 (s, 1 h), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 h), 8.19 (s, 1 h), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 h), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2 h), 4.39 (s, 2 h), 3.01-3.15 (m, 4 h), 2.75 (s, 6 h), 1.98-2.07 (m, 2 h).

30

【0160】

t -ブチル N -[3-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]カルバメート

【化 67】



40

0.14 mL (0.8 mmol) の 3-(Boc-アミノ)-1-プロパノール (CAS 58885-58-8) の 5 mL の DMF 中の攪拌溶液に、0 °C で、40 mg (鉱油中の 60 % 分散体、1.0 mmol) の NaH を添加した。0.5 時間攪拌した後、200 mg (0.66 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン (CAS 9

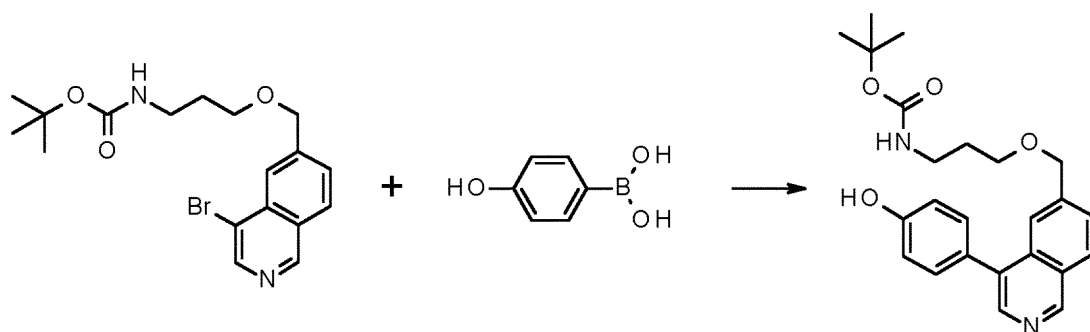
50

8331-27-2)の2mLのDMF中の溶液を滴下した。得られた混合物を20℃で16時間撹拌した。反応を30mLのH₂Oで失活させ、次いで、EAで抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(PE/Ea=2/1)により精製して、43mgの純粋な生成物を無色の半個体として得た。MS(Esi+)395.4[M+H]。

【0161】

t-ブチルN-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]カルバメート

【化68】



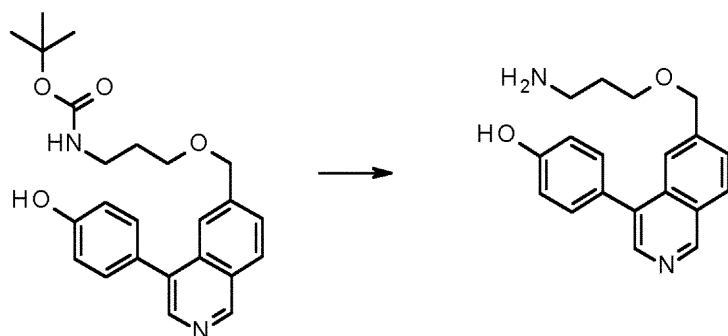
143mg(0.36mmol)のt-ブチルN-[3-[4-(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]カルバメート、60mg(0.43mmol)の4-ヒドロキシフェニルボロン酸(CAS71597-85-8)および100mg(0.72mmol)のK₂CO₃の10mLのジオキサンおよび2mLのH₂O中の撹拌混合物に、42mg(0.04mmol)のPd(PPh₃)₄を添加した。窒素雰囲気下で、混合物を80℃に加熱し、2時間保持した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を30mLのEAに採った。懸濁液をセライトを通してろ過し、次いで、H₂Oおよび塩水で順次に洗浄した。有機相をNa₂SO₄乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE/Ea=1/1)により精製して、136mgの生成物を明るい黄色のフォームとして得た。

MS(Esi+)409.5[M+H]。

【0162】

4-[6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-イソキノリル]フェノール(実施例44)

【化69】



136mg(0.33mmol)のt-ブチルN-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]カルバメートの10mLのEtOH中の溶液に、20℃で、1mLの37%塩酸を添加した。窒素雰囲気下で、混合物を45℃で3時間撹拌した。20℃に冷却した後、得られた沈殿物をろ過により回収して、58

mg の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI+) 309.2 [M+H].

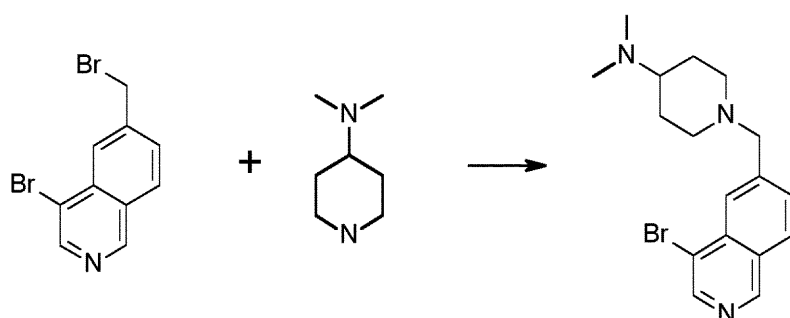
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.62 (s, 1h), 8.49 (s, 1h), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.99 (s, 1h), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2h), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2h), 4.73 (s, 2h), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 4h), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 4h), 1.71–1.85 (m, 2h).

【0163】

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン

10

【化70】



20

200 mg (0.66 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン (CAS 98331-27-2)、130 mg (0.66 mmol) の N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン二塩化水素化物 (CAS 4876-59-9) および 320 mg (0.99 mmol) の K₂CO₃ の 8 mL の DMF 中の混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を次のステップにおいてそのまま用いた。

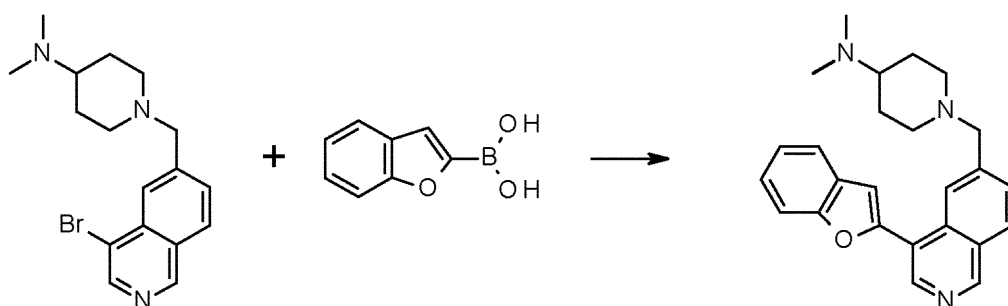
MS (ESI+): 348.0 / 350.0 [M+H].

【0164】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン (実施例 46)

30

【化71】



40

アルゴン雰囲気下で、1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン)の上記の混合物を 5 mL のジオキサンおよび 5 mL の水で希釈した。次いで、130 mg (0.79 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、180 mg (1.43 mmol) の K₂CO₃ および 76 mg (0.07 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を添加した。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、150 mg の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI+): 386.5 [M+H].

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.46 (s, 1h), 9.00 (s, 1h), 8.63 (s, 1h), 8.40 (d, 1h, $J = 7.6$ Hz), 7.90–7.73 (m, 3h), 7.61 (d, 1h, $J = 0.4$ Hz), 7.46–7.34 (m, 2h), 4.61 (s, 2h), 3.55–3.05 (m, 5h), 2.74 (s, 6h), 2.20, 1.80 (m, 4h).

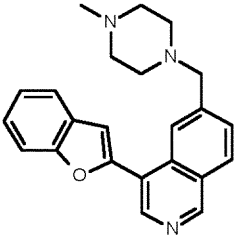
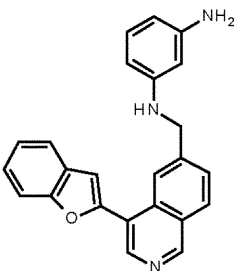
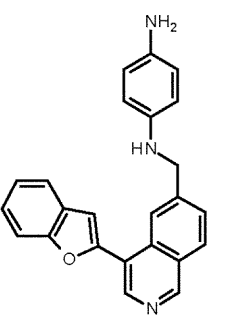
【0165】

4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンと対応するアミンとの反応、これに続く、Pd触媒の存在下におけるベンゾフラン-2-イルボロン酸とのカップリングにより、実施例46に従って以下の実施例を調製した。

【0166】

10

【表13】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$
47 	(DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 9.8 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.89–7.73 (m, 3H, H-d), 7.62 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 7.46–7.34 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.50–2.60 (m, 8H), 2.79 (s, 3H)	358.4
48 	(DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) 9.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.82–7.60 (m, 3H), 7.44–7.33 (m, 3H), 7.19–7.14 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.47–6.45 (m, 2H), 4.62 (s, 2H)	366.4
50 	(DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 9.29 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.76–7.60 (m, 3H), 7.41–7.30 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.55–6.45 (m, 4H), 4.49 (s, 2H).	

20

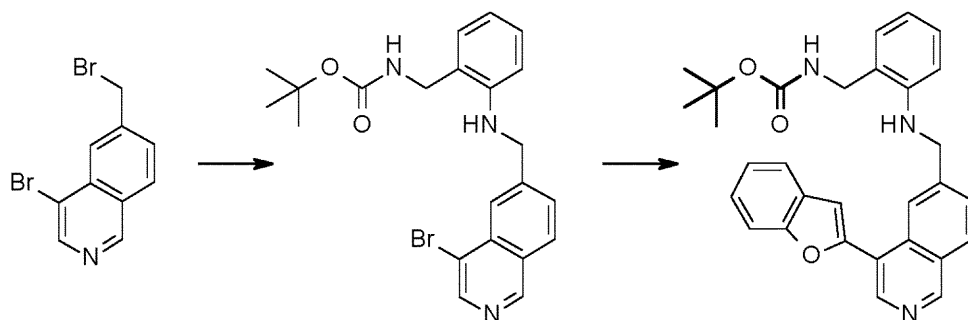
30

40

【0167】

t-ブチルN-[[2-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチルアミノ]フェニル]メチル]カルバメート

【化 7 2】



10

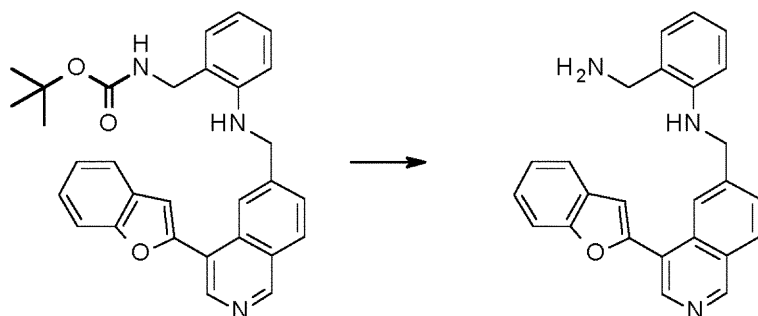
窒素雰囲気下で、200mg (0.66mmol) の4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン (CAS 98331-27-2)、150mg (0.66mmol) のtert-ブチル-N-[(2-アミノフェニル)メチル]カルバメート (CAS 1620-50-6) および140mg (0.99mmol) の K_2CO_3 の8mLのDMF中の混合物を100℃で3時間撹拌した。LCMSにより反応の完了が示されたら、混合物を20℃に冷却し、次いで、5mLのジオキサンおよび3mLの H_2O で希釈し、続いて、130mg (0.79mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、180mg (1.32mmol) の K_2CO_3 および76mg (0.07mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加した。混合物を80℃に加熱し、2時間保持した。LCMSにより反応の完了が示されたら、反応混合物を80mLのEAで希釈し、次いで、 H_2O および塩水で順次に洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、170mgの所望の生成物を黄色の半固体として得た。
MS (ESI⁺): 480.3 [M+H].

20

【0168】

2-(アミノメチル)-N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]アニリン (実施例 51)

【化 7 3】



30

170mg (0.35mmol) のtert-ブチル-N-[[2-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]アミノ]フェニル]メチル]カルバメートの、EA中の10mLの2.0M HCl中の混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶剤を減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLCにより精製して、95mgの生成物を黄色の固体として得た。

40

MS (ESI⁺): 380.4 [M+H].

^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$) Δ Ppm: 9.39 (s, 1h), 8.93 (s, 1h), 8.47 (s, 1h), 8.24 (d, 1h, J = 8.4 Hz), 8.03 (br, 2h), 7.87-7.73 (m, 3h), 7.44-7.33 (m, 3h), 7.25-7.08 (m, 2h), 6.66 (m, 1h), 6.59 (

50

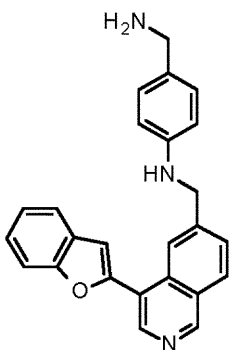
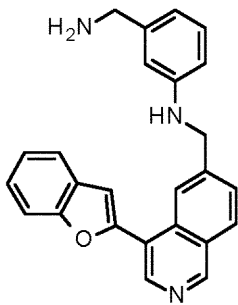
D, 1 h, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.69 (s, 2 h), 4.07 (T, 2 h, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

【0169】

Pd 触媒の存在下における4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンと対応するアミンとの反応、これに続く、ベンゾフラン-2-イルボロン酸とのカップリング、および、その後の脱保護により、実施例51に従って以下の実施例を調製した。

【0170】

【表14】

実施例	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
52 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.63 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.98-7.62 (m, 3H), 7.51-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.64 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 4.69 (s, 2H), 3.79 (s, 1H)	380.2
53 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.61 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.98-7.61 (m, 3H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.13 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.71-6.63 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 3.81 (s, 1H)	380.4

10

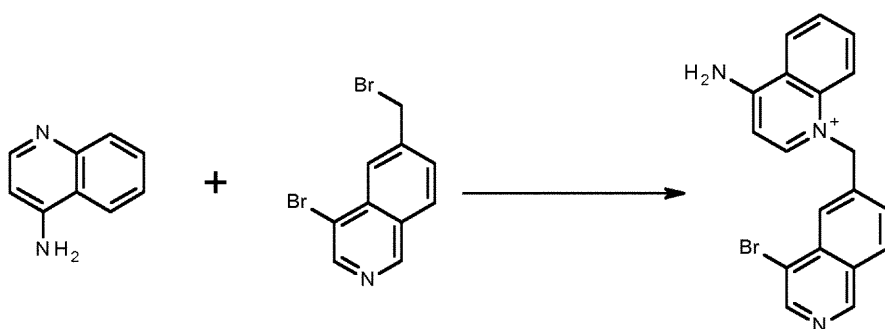
20

30

【0171】

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]キノリン-1-イウム-4-アミン

【化74】



40

窒素雰囲気下で、30 mg (0.1 mmol) の4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンおよび17 mgのキノリン-4-アミン (CAS 578-68-7) を2 mL

50

のDMF中に溶解した。次いで、0.033 mLのDIPEA (0.20 mmol) を添加した。100℃で16時間攪拌した後、LCMSは出発材料が消費されたことを示した。反応混合物を30℃に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、次のステップにおいて精製することなく直接的に用いることが可能であった。

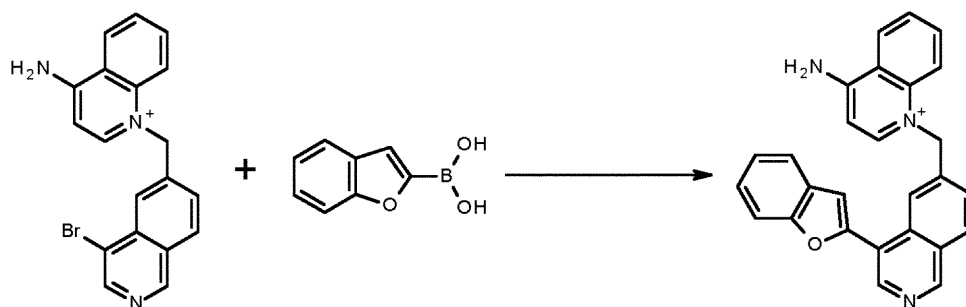
MS (ESI⁺): 364.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.45 (s, 1h), 9.35 (s, 1h), 9.30 (s, 1h), 8.83 (d, J=7.2 Hz, 1h), 8.76 (s, 1h), 8.55 (d, J=8.4 Hz, 1h), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1h), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.94 (m, 2h), 7.72 (m, 1h), 7.60 (dd, J₁=1.6 Hz, J₂=8.4 Hz, 1h), 7.00 (d, J=7.2 Hz, 1h), 6.18 (s, 2h).

【0172】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]キノリン-1-イウム-4-アミン (実施例54)

【化75】



アルゴン雰囲気下で、95 mg (0.21 mmol) の1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]キノリン-1-イウム-4-アミンを5 mLのDMFおよび1 mLのH₂O中に溶解した。次いで、41 mg (0.25 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、44 mg (0.42 mmol) のNa₂CO₃ および15 mg (0.02 mmol) のPd(dppf)₂Cl₂ (CAS 95464-05-4) を添加した。100℃で16時間攪拌した後、溶剤を減圧下で除去し、残渣を分取HPLCにより精製して、42 mgの生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 402.2 [M+H]⁺.

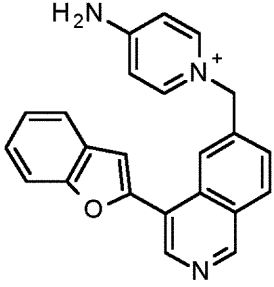
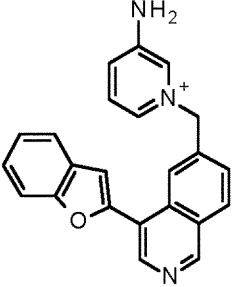
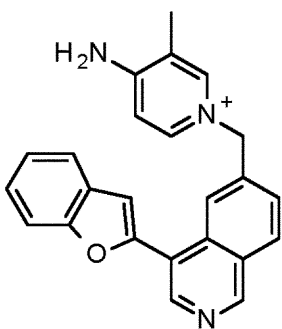
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.39 (s, 1h), 8.88 (s, 1h), 8.70 (d, J=7.2 Hz, 1h), 8.50 (d, J=8.0 Hz, 1h), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1h), 7.88-7.99 (m, 3h), 7.67-7.79 (m, 3h), 7.30-7.44 (m, 3h), 7.25 (s, 1h), 6.93 (d, J=7.2 Hz, 1h), 6.13 (s, 2h).

【0173】

4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンと対応するアミノピリジン誘導体との反応、および、ベンゾフラン-2-ボロン酸を伴う鈴木-宮浦反応により、実施例54に従って以下の化合物を調製した。必要に応じて、いくつかの化合物の官能基を必要に応じて保護し、最終的に脱保護する。

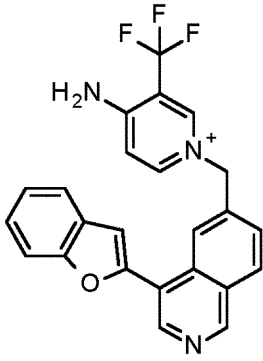
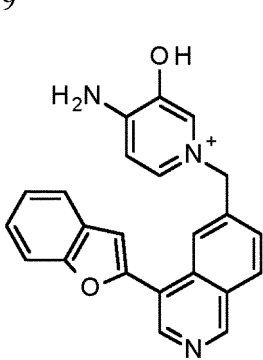
【0174】

【表 1 5】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
55 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J ₁ = 2.8 Hz, J ₂ = 10.4 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.87 (dd, J ₁ = 2.8 Hz, J ₂ = 10.4 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H)	352.3
56 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.43 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.96 (s, 2H)	352.3
57 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.42 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)	366.2
58	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H),	420.3

【 0 1 7 5 】

【表 16】

	8.98 (s, 1H), 8.32-8.45 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H)	
59 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H)	368.2

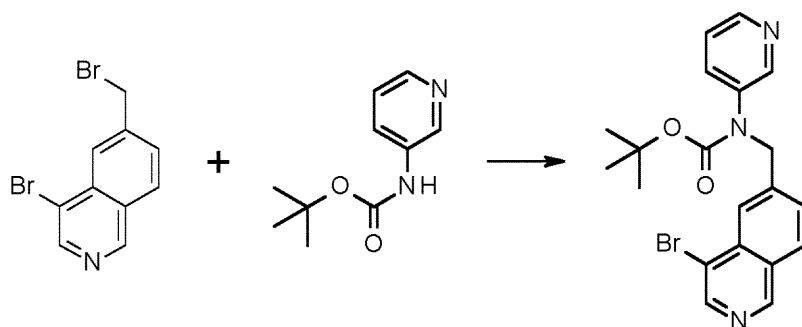
10

20

【0176】

t-ブチルN-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-N-(3-ピリジル)カルバメート

【化76】



30

窒素雰囲気下で、23 mg (0.12 mmol) の t-ブチルN-(3-ピリジル)カルバメート (CAS 56700-70-0) の 3 mL の THF 中の溶液に、0 °C で、8 mg (鉱油中の 60% 分散体、0.20 mmol) の NaH を添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。次いで、30 mg (0.10 mmol) の 4-ブromo-6-(ブromoメチル)イソキノリン (CAS 98331-27-2) を 0 °C で添加した。次いで、混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応を NH₄Cl の飽和水溶液により失活させ、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE = 1/2) により精製して、16 mg の生成物を無色の油として得た。

40

MS (ESI⁺): 414.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.50-7.

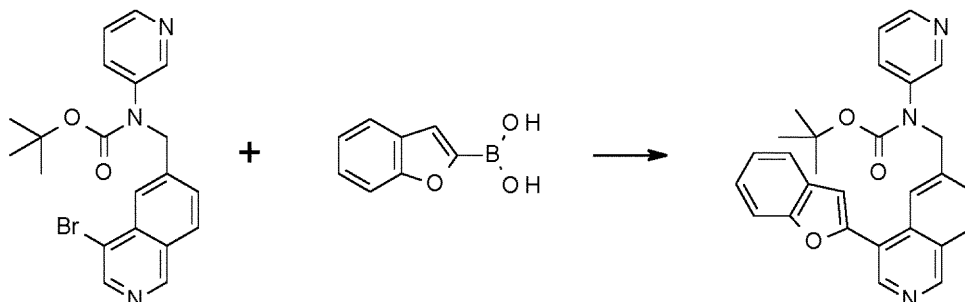
50

6.1 (M, 2h), 7.25 (M, 1h), 5.11 (S, 2h), 1.47 (S, 9h).

【0177】

t-ブチルN-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-N-(3-ピリジル)カルバメート

【化77】



10

アルゴン雰囲気下で、272 mg (0.66 mmol) の t-ブチルN-[[4-(6-ブロモ-1-イソキノリル)メチル]-N-(3-ピリジル)カルバメートの10 mL のジオキサンおよび2 mL のH₂O中の溶液に、161 mg (0.98 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、141 mg (1.31 mmol) のNa₂CO₃ および153 mg (0.13 mmol) のPd(PPh₃)₄を添加した。80℃で3時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、172 mg の生成物を黄色の半個体として得た。

20

MS (ESI⁺): 452.1 [M+H].

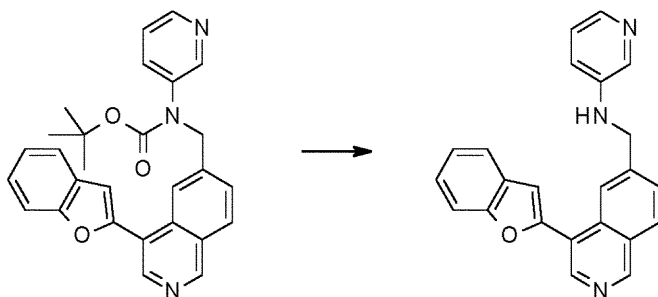
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.28 (S, 1h), 8.92 (S, 1h), 8.54 (D, J = 2.0 Hz, 1h), 7.20–8.50 (M, 11h), 5.10 (S, 2h), 1.40 (S, 9h).

【0178】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピリジン-3-アミン (実施例60)

30

【化78】



40

窒素雰囲気下で、169 mg (0.37 mmol) の t-ブチルN-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-N-(3-ピリジル)カルバメートの15 mL のDCM中の溶液に、5.0 mL のTFAを滴下した。30℃で3.0時間攪拌した後、LC-MSが反応の完了を示したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、89 mg の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 352.2 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.48 (S, 1h), 8.92 (S, 1h), 8.45 (D, J = 1.6 Hz, 1h), 8.34 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.20–8.50 (M, 11h), 5.10 (S, 2h), 1.40 (S, 9h).

50

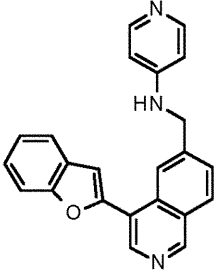
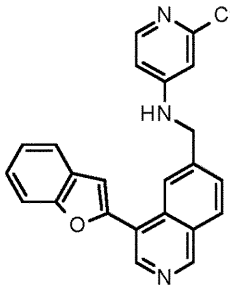
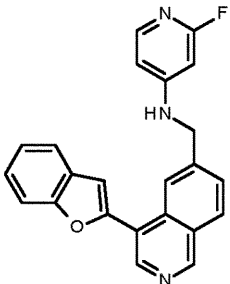
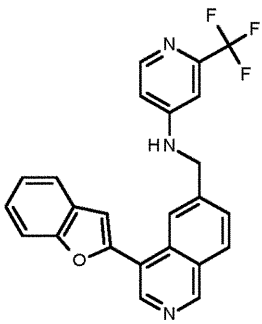
4 h z, 1 h), 8.11 (S, 1 h), 8.04 (D d, J 1 = 0.8 H z, J 2 = 4.0 H z, 1 h), 7.85 (D d, J 1 = 1.6 H z, J 2 = 8.4 H z, 1 h), 7.70-7.80 (M, 3 h), 7.58 (D d, J 1 = 0.8 H z, J 2 = 8.4 H z, 1 h), 7.50 (S, 1 h), 7.30-7.45 (M, 2 h), 4.78 (S, 2 h).

【0179】

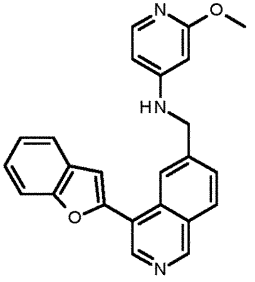
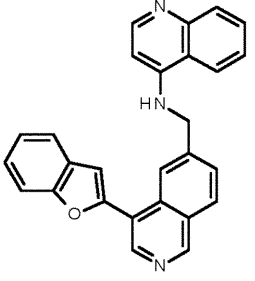
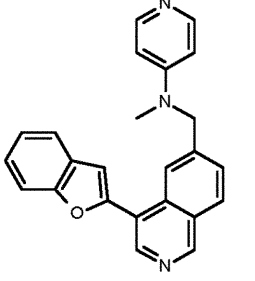
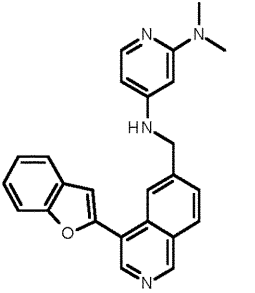
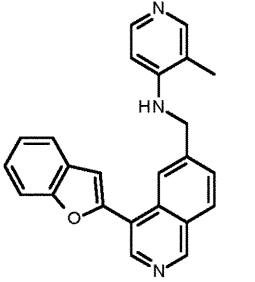
(4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンと対応するBoc-保護アミノピリジン誘導体との反応、ベンゾフラン-2-ボロン酸と伴う鈴木-宮浦反応、および、脱保護により、実施例60に従って以下の実施例を調製した。

【0180】

【表 17】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
61 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.81 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J ₁ = 0.8 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42, 7.35 (m, 2H), 7.03 and 6.91 (m, 2H), 4.88 (s, 2H)	352.2
62 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J ₁ = 1.6 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 and 7.45 (m, 2H), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J ₁ = 1.6 Hz, J ₂ = 6.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H)	386.2
63 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.69 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.37 and 7.45 (m, 2H), 6.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.80 (s, 2H)	370.2
64 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.52 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.82 (s, 2H)	420.3
65	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.57 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 7.36 and 7.44 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.40 (m, 1H),	382.2

【表 18】

	4.94 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)	
66 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.42 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.35 (d, J=8.4Hz), 8.02 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.15 (s, 2H)	420.3
67 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10-8.36 (m, 4H), 8.72 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.32 (s, 3H)	366.2
68 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.83 (m, 2H), 7.30-7.65 (m, 5H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.94 (s, 6H)	395.2
69 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.44 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)	366.2

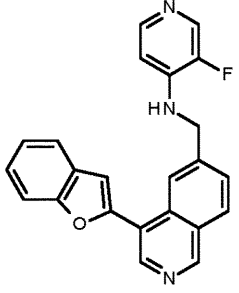
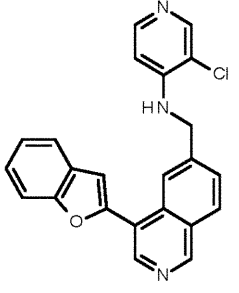
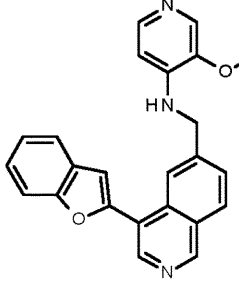
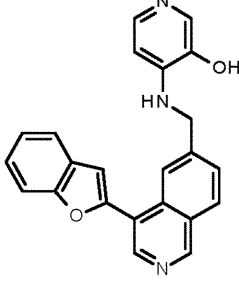
10

20

30

40

【表 19】

70		(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.95 (s, 2H)	370.2
71		(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)	386.2
72		(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.40 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)	382.2
73		(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H)	368.2
74		(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.55 (s, 2H)	368.2

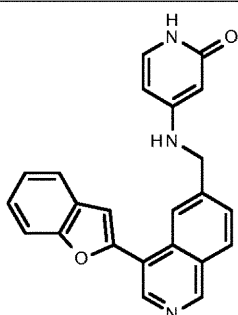
10

20

30

40

【表 20】

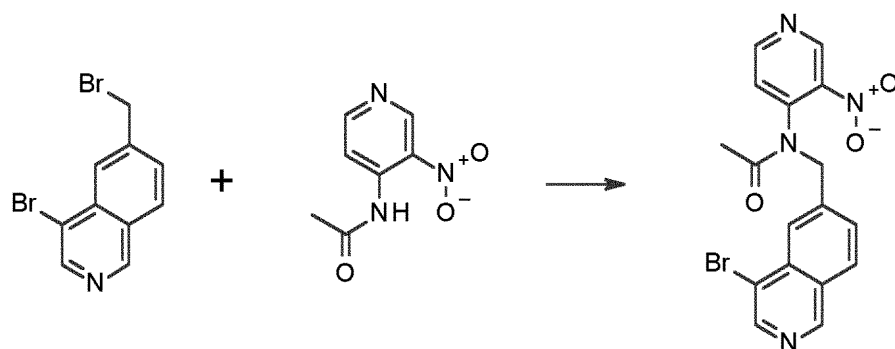
		

10

【0184】

N-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-N-(3-ニトロ-4-ピリジル)アセトアミド

【化 79】



20

窒素雰囲気下、0℃で、49mg(60%、1.21mmol)のNaHの4mLの無水THF中の懸濁液に、0℃の200mg(1.10mmol)の4-アセタミド-3-ニトロピリジン(CAS79371-42-9)を添加した。0℃で1時間攪拌した後、302mg(0.99mmol)の4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン(CAS98331-27-2)の3mLの無水THF中の溶液を0℃で添加し、次いで、反応混合物を25℃で36時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去した。残渣をEAに採り、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=100/1)により精製して、163mgの生成物を黄色の半個体として得た。

30

MS(Esi+): 401.1[M+H].

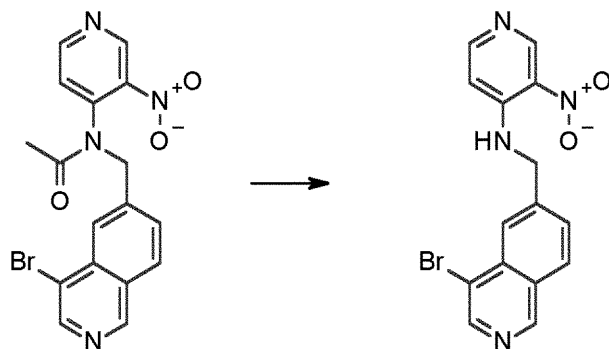
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.05(s, 1h), 8.91(s, 1h), 8.79(s, 1h), 8.05-8.30(M, 3h), 7.75-7.90(M, 2h), 5.57(s, 2h), 2.32(s, 3h).

40

【0185】

N-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-3-ニトロ-4-ピリジン-4-アミン

【化 80】



10

シールした試験管中において、246 mg (0.61 mmol) の N-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-N-(3-ニトロ-4-ピリジル)アセトアミドの 10 mL の MeOH 中の溶液に、AcOH 中の 10 mL の 33% 臭化水素を添加した。40℃ で 18 時間攪拌した後、反応混合物を乾燥するまで濃縮した。残渣を EA で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を明るい黄色の固体として得、これを次のステップにおいてそのまま用いた。

MS (ESI⁺): 358.9 [M+H]⁺.

20

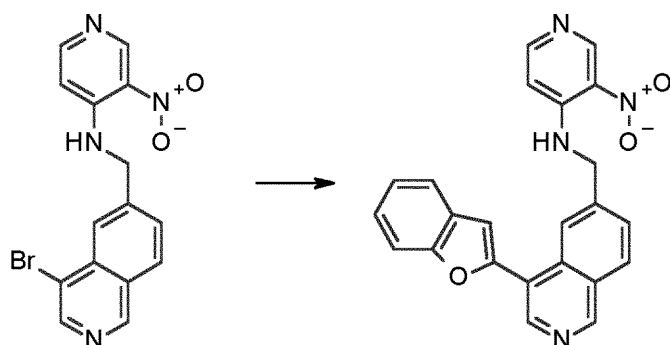
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.28 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

【0186】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3-ニトロ-ピリジン-4-アミン (実施例 75)

【化 81】

30



40

アルゴン雰囲気下で、201 mg (0.56 mmol) の N-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-3-ニトロ-ピリジン-4-アミンの 15 mL のジオキサンおよび 3 mL の水中の溶液に、110 mg (0.67 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸、120 mg (1.12 mmol) の Na₂CO₃ および 131 mg (0.11 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を添加した。80℃ で 4 時間攪拌した後、混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50/1) により精製して、197 mg の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 397.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.33 (s, 1

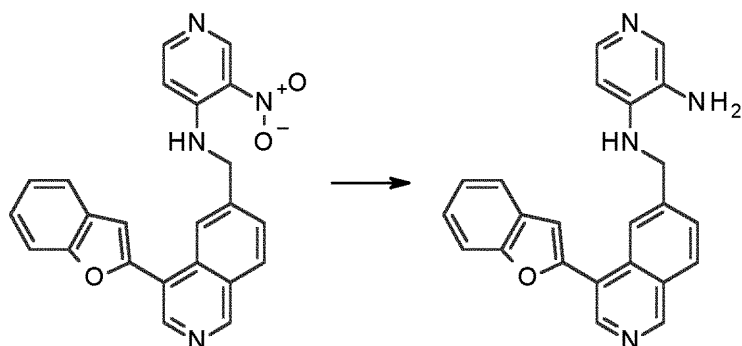
50

h), 9.09 (S, 1h), 8.88 (S, 1h), 8.34 (S, 1h), 8.26 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 8.17 (D, J = 6.0 Hz, 1h), 7.79 (Dd, J1 = 1.2 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1h), 7.71 (D, J = 6.0 Hz, 1h), 7.46 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.30–7.42 (M, 3h), 6.90 (D, J = 6.0 Hz, 1h), 4.96 (S, 2h).

【0187】

N4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピリジン-3,4-ジアミン(実施例76)

【化82】



10

20

アルゴン雰囲気下で、206mg (0.52mmol)のN-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3-ニトロピリジン-4-アミンの20mLのEtOHおよび10mLの水中の溶液に、1.445g (5.20mmol)のFeSO₄・7H₂Oおよび581mg (10.39mmol)の鉄粉末を添加した。80℃で3.5時間攪拌した後、反応混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、57mgの生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 367.2 [M+H].

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.31 (S, 1h), 8.87 (S, 1h), 8.36 (S, 1h), 8.24 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.77 (Dd, J1 = 1.2 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1h), 7.71 (M, 2h), 7.57 (M, 2h), 7.40 (M, 1h), 7.28–7.36 (M, 2h), 6.47 (D, J = 6.0 Hz, 1h), 4.77 (S, 2h).

30

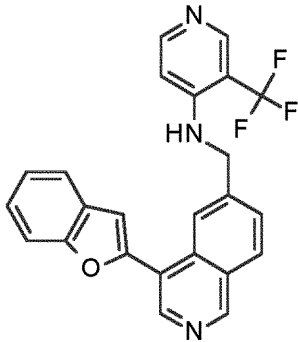
【0188】

(4-プロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンとN-[3-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]アセトアミドとの反応、これに続く、アセチル基の脱保護、および、Pd触媒の存在下におけるベンゾフラン-2-ボロン酸を伴う鈴木-宮浦反応により、実施例75に従って以下の実施例を調製した。

【0189】

40

【表 2 1】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
77 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.43 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J1 = 1.2 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H)	420.2

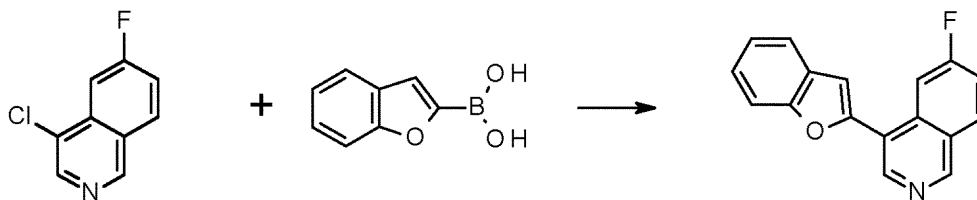
10

【0190】

4 - (ベンゾフラン-2-イル) - 6 - フルオロ-イソキノリン

20

【化 8 3】



アルゴン雰囲気下で、500 mg (2.75 mmol) の 4-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン (CAS 918488-55-8)、670 mg (4.13 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2) および 1170 mg (5.51 mmol) の K_3PO_4 の 20 mL のトルエン中の混合物に、31 mg (0.14 mmol) の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ および 82 mg (0.28 mmol) の Johnphos を添加した。混合物を 70 °C で 40 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 3/1) により精製して、480 mg の生成物を白色の固体として得る。

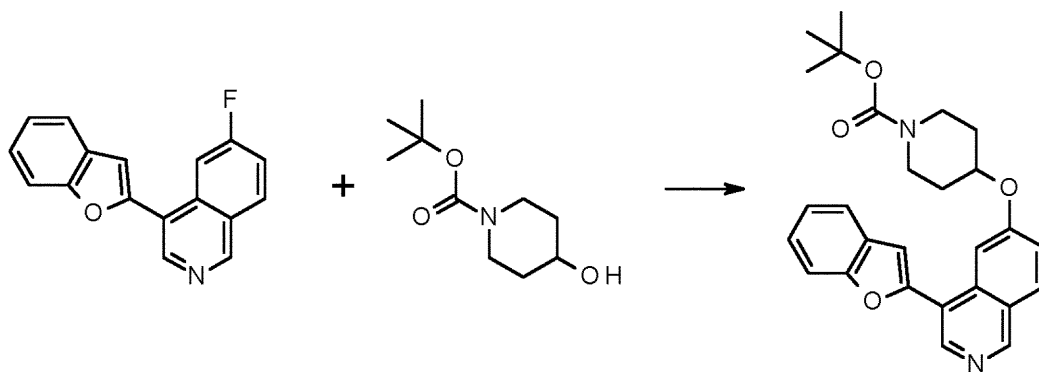
30

MS (ESI $^+$): 264.1 [M+H] $^+$.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 9.42 (s, 1h), 8.94 (s, 1h), 8.36 (m, 2h), 7.75-7.30 (m, 6h).

40

【0191】

【化 8 4】



10

20

30

40

50

t-ブチル 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下で、310 mg (1.52 mmol) の t-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (CAS 109384-19-2) の 15 mL の DMA C 中の溶液に、100 mg (5.7% 分散体、2.28 mmol) の NaH を 20 °C で添加した。0.5 時間攪拌した後、200 mg (0.76 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンを添加した。混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/2) により精製して、430 mg の生成物を白色の固体として得た。

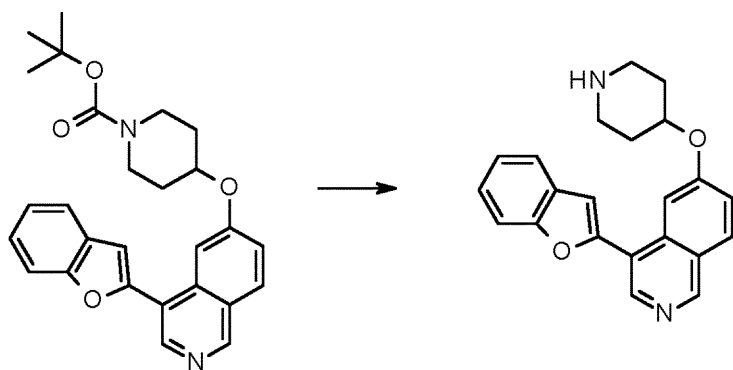
MS (ESI⁺): 445.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.18 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.80-3.35 (m, 4H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

【0192】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(4-ピペリジルオキシ)イソキノリン (実施例 78)

【化 8 5】



430 mg (0.97 mmol) の t-ブチル 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレートの EA 中の 10 mL の 2.0 M HCl 中の混合物を 10 °C で 1 時間攪拌した。次いで、得られた沈殿物をろ過により回収して、150 mg の生成物を黄色の固体として得た。

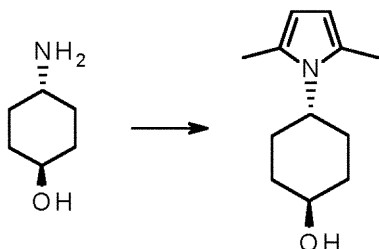
MS (ESI⁺) : 345.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.51 (s, 1h), 8.90 (s, 1h), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 7.96 (s, 1h), 7.83–7.68 (m, 4h), 7.47–7.35 (m, 2h), 5.08 (m, 1h), 3.32–3.11 (m, 4h), 2.25–1.97 (m, 4h).

【0193】

4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサノール

【化86】



10

1.00 g (8.68 mmol) のトランス-4-アミノ-1-シクロヘキサノール (CAS 6850-65-3)、360 mg (1.74 mmol) のPTSAおよび1.12 mL (0.99 mmol) のヘキサン-2,5-ジオンの20 mLのメタノール中の溶液を65℃で4時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣をEA中に溶解した。得られた混合物を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、1.05 gの粗生成物を茶色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなくそのまま用いた。

20

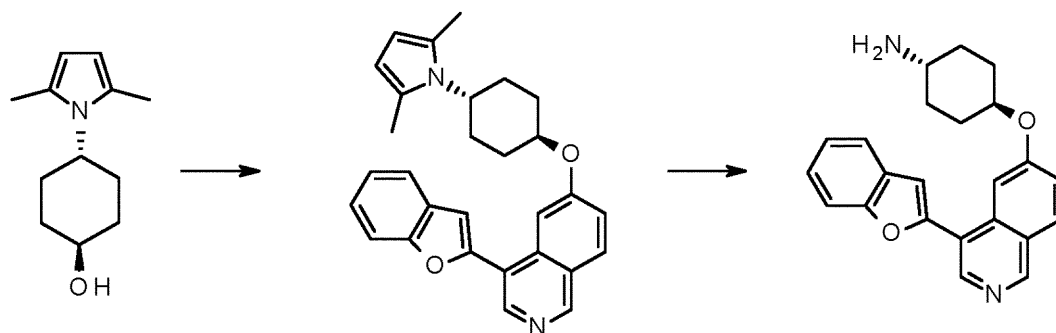
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm : 5.52 (s, 2h), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 1h), 3.85 (m, 1h), 3.36 (m, 1h), 3.34 (s, 6h), 1.96–1.87 (m, 4h), 1.67–1.25 (m, 4h).

【0194】

4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキサノール (実施例79)

30

【化87】



40

アルゴン雰囲気下で、180 mg (0.91 mmol) の4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサノール、100 mg (0.91 mmol) のKO^tBuおよび120 mg (0.46 mmol) の4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンの10 mLのDMAC中の溶液を80℃で4時間撹拌した。混合物をEAで希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して240 mgの粗4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサノキシ]イソキノリンを茶色の固体として得た

50

。240mg (0.55mmol) の4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキソキシ]イソキノリン、570mg (8.25mmol) の $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、0.77mL (5.50mmol) のTEAの10mLのi-PrOHおよび2.5mLの水中の混合物を85℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、100mgの生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 359.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.41 (s, 1h), 8.88 (s, 1h), 8.36 (d, J=9.2Hz, 1h), 7.90 (s, 1h), 7.80 (d, J=7.2Hz, 1h), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1h), 7.63 (s, 1h), 7.59 (d, J=9.2Hz), 7.46-7.35 (M, 2h), 4.63 (M, 1h), 3.12 (M, 1h), 2.26-2.03 (M, 4h), 1.64-1.46 (M, 4h).

10

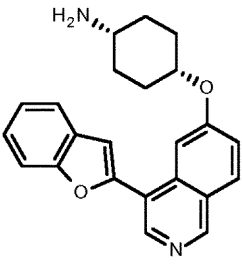
【0195】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンと4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサン-1,1-ジオールとの反応、これに続く、その後の脱保護により、実施例79に従って以下の実施例を調製した。

【0196】

【表22】

20

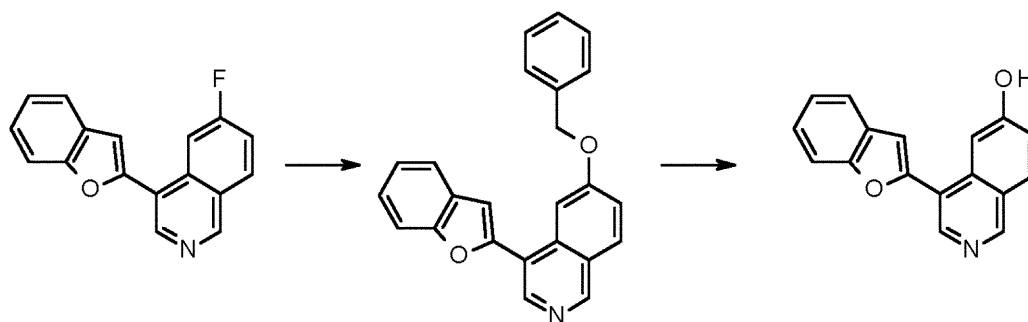
実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
80 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.62-7.30 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.11-1.66 (m, 8H)	359.2

30

【0197】

4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-オール

【化88】



40

アルゴン雰囲気下で、0.16mL (1.52mmol) のBnOHの15mLのDMAC中の溶液に、100mg (57%, 2.28mmol) のNaHを20℃で添加した。得られた混合物同一の温度で0.5時間攪拌した。次いで、200mg (0.76mmol) の4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンを添加した。混

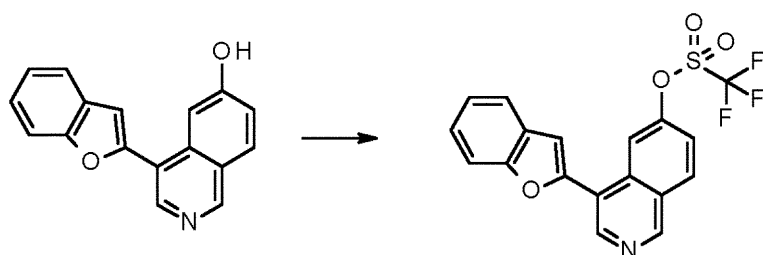
50

合物を80℃で4時間攪拌した。LCMSが反応の完了を示したら、反応混合物をEAで希釈し、H₂Oおよび塩水で順次に洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、270mgの粗4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-ベンジルオキシイソキノリンを茶色の固体として得た。水素雰囲気(圧力:1Atm.)下で、270mg(0.76mmol)の4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-ベンジルオキシイソキノリンおよび30mgのPd(OH)₂の15mLのMeOH中の混合物を20℃で4時間攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、200mgの粗生成物を黄色の油として得た。

MS(Esi+): 262.1 [M+H].

【0198】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]トリフルオロメタンスルホン酸【化89】



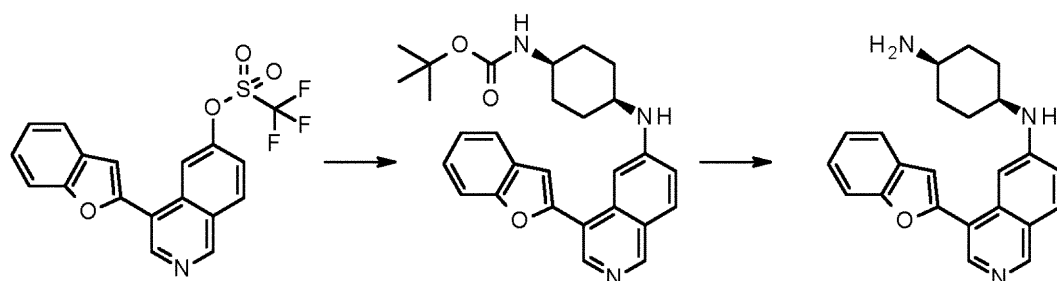
アルゴン雰囲気下で、70mg(0.25mmol)の4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-オール、0.04mL(0.50mmol)のピリジンおよび0.06mL(0.38mmol)のトリフルオロメタンスルホン酸無水物の8mLのDCM中の混合物を-50℃で2時間攪拌した。混合物をEAで希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE/EA=3/1)により精製して、140mgの生成物を黄色の固体として得た。

MS(Esi+): 394.1 [M+H].

【0199】

N4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]シクロヘキサミン-1,4-ジアミン(実施例81)

【化90】



アルゴン雰囲気下で、70mg(0.31mmol)のN-Boc-1,4-シクロヘキサジアミン(CAS195314-59-1)、80mg(0.20mmol)の[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]トリフルオロメタンスルホン酸、130mg(0.41mmol)のCs₂CO₃の10mLのトルエン中の混合物に、5mg(0.02mmol)のPd(OAc)₂および20mg(0.03mmol)のBINAPを添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をEAで希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、130mgの粗t-ブチルN-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-

6-イソキノリル]アミノ]シクロヘキシル]カルバメートを茶色の固体として得た。80 mg の粗 t-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]アミノ]シクロヘキシル]カルバメートを EA 中の 8 mL の 2.0 M HCl で、15℃で2時間処理した。LCMS が反応の完了を示したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して 38 mg の所望の生成物を茶色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 358.2 [M+H]⁺.

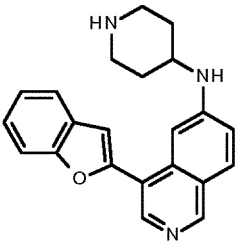
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.11 (s, 1h), 8.59 (s, 1h), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 7.90 (s, 1h), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1h), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.58 (s, 1h), 7.48-7.34 (m, 4h), 3.80 (m, 1h), 3.18 (m, 1h), 1.86-1.66 (m, 8h).

【0200】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]トリフルオロメタンスルホネートと t-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (CAS 87120-72-7) との反応、これに続く、その後の脱保護により、実施例 81 に従って以下の実施例を調製した。

【0201】

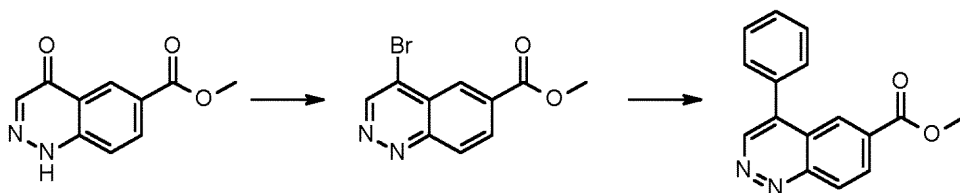
【表 23】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
82 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.38-3.02 (m, 4H), 2.17-1.65 (m, 4H)	344.2

【0202】

メチル 4-フェニルシノリン-6-カルボキシレート

【化 91】



窒素雰囲気下で、1200 mg (5.88 mmol) のメチル 4-オキソ-1H-シノリン-6-カルボキシレート (CAS 876516-53-9) を 50 mL の CHCl₃ 中に溶解した。次いで、6400 mg (22.3 mmol) の POBr₃ を添加し、得られた混合物を 30℃で16時間攪拌した。反応混合物を砕いた氷に注ぎ入れ、次いで、EA で抽出した。組み合わせた有機抽出物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1000 mg のメチル 4-プロモシノリン-6-カルボキシレートを茶色の固体として得た。アルゴン雰囲気下で、550 mg (2.06 mmol) のメチル 4-プロモシノリン-6-カルボキシレート、352 mg (

2.88 mmol) のフェニルボロン酸 (CAS 98-80-6)、151 mg (0.21 mmol) の $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、49 mg (0.1 mmol) の X-Phos および 606 mg (6.18 mmol) の KOAc を 25 mL のジオキサン中に懸濁させた。混合物を 110 °C で 16 時間撹拌した。LCMS が反応の完了を示したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 6/1) により精製して、230 mg の生成物を黄色の固体として得た。

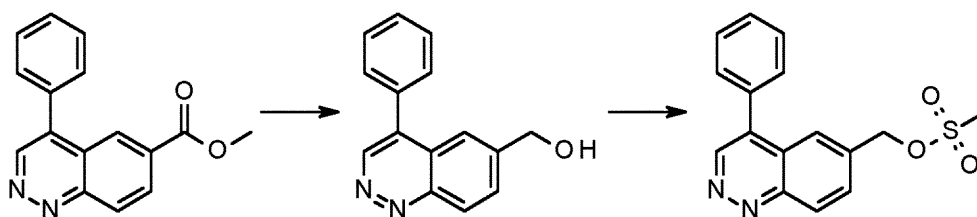
MS (ESI⁺): 265.0 ([M+H]⁺, 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.37 (s, 1h), 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1h), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 8.43 (dd, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 9.0 Hz, 1h), 7.64–7.58 (m, 5h), 3.98 (s, 3h).

【0203】

(4-フェニルシノリン-6-イル) メチルメタンスルホン酸

【化92】



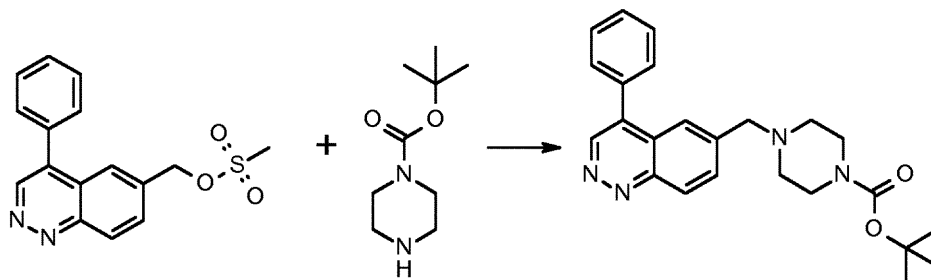
窒素雰囲気下で、230 mg (0.87 mmol) のメチル 4-フェニルシノリン-6-カルボキシレート を 15 mL の THF 中に溶解し、混合物を氷浴により 0 °C に冷却した。次いで、50 mg (1.3 mmol) の LiAlH_4 を添加し、得られた混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した。TLC により反応の完了が示されたら、10 mL の冷水を滴下し、得られた混合物を EA で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、200 mg の (4-フェニルシノリン-6-イル) メタノールを茶色の油として得た。窒素雰囲気下で、200 mg (0.85 mmol) の (4-フェニルシノリン-6-イル) メタノール を 20 mL の DCM 中に溶解し、混合物を氷浴により 0 °C に冷却した。次いで、0.23 mL (1.69 mmol) のトリエチルアミンおよび 0.08 mL (1.02 mmol) の MsCl を順次添加した。得られた混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した。TLC により反応の完了が示されたら、反応混合物を減圧下で濃縮して、260 mg の粗生成物を茶色の油として得、これを次のステップにおいて精製することなくそのまま用いた。

MS (ESI⁺): 315.0 ([M+H]⁺, 100%).

【0204】

t-ブチル 4-[(4-フェニルシノリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

【化93】



10

20

30

40

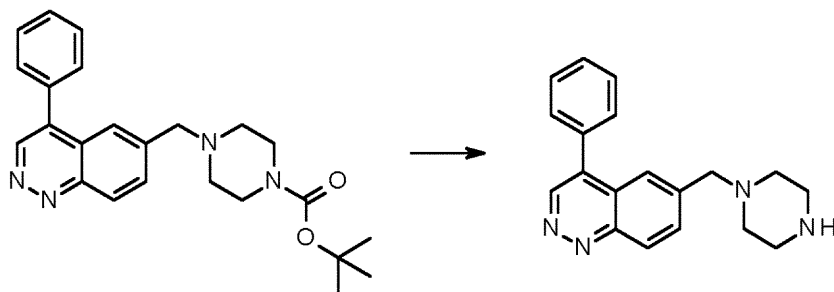
50

窒素雰囲気下で、110mg (0.35mmol) の (4-フェニルシノリン-6-イル) メチルメタンスルホン酸を 5mL の DMF 中に溶解し、次いで、72mg (0.38mmol) の Boc-ピペラジン (CAS 143238-38-4) および 0.1mL (0.70mmol) の TEA を添加した。得られた混合物を 28℃ で 16 時間攪拌した。TLC により反応の完了が示されたら、溶剤を減圧下で除去し、残渣を分取 TLC (PE/EA = 7/2) により精製して、70mg の生成物を明るい黄色の油として得た。MS (ESI⁺) : 405.2 ([M+H]⁺, 100%) .

【0205】

4-フェニル-6-(ピペラジン-1-イルメチル) シノリン (実施例 83)

【化94】



10

20

窒素雰囲気下で、70mg (0.17mmol) の t-ブチル 4-[(4-フェニルシノリン-6-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート、EA 中の 15mL の 2M HCl 中に溶解した。次いで、混合物を 28℃ で 2 時間攪拌した。LCMS が反応の完了を示したら、得られた沈殿物をろ過により回収して、50mg の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺) : 305.2 [M+H]⁺ .

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.41 (s, 1h), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.24 (s, 1h), 8.19 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1h), 7.76-7.74 (m, 2h), 7.68-7.63 (m, 3h), 4.57 (s, 2h, H-E), 3.37 (m, 8h)

30

【0206】

(4-フェニルシノリン-6-イル) メチルメタンスルホン酸と 4-N-Boc-アミノピペリジン (CAS 73874-95-0) との K₂CO₃/DMF 条件下での反応、および、その後の脱保護により、実施例 83 に従って以下の実施例を調製した。

【0207】

【表24】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
84 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (dd, J ₁ = 1.6 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.41 + 3.06 (2m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.07 + 1.70 (2m, 4H)	319.3

40

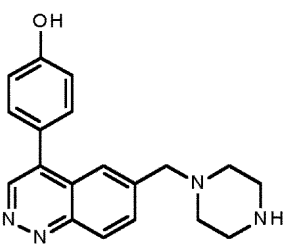
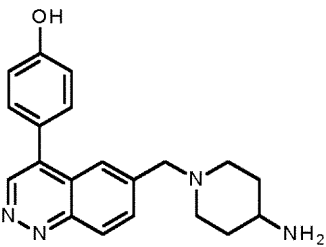
【0208】

50

メチル 4-ブロモシノリン-6-カルボキシレートと 4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニルボロン酸 (CAS 182281-01-2) との Pd 触媒の存在下における反応、これに続く、連続する反応により、以下の実施例を実施例 83 に従って調製した。

【0209】

【表 25】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
85 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.36 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (dd, J ₁ = 1.2 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.35 (m, 8H)	321.3
86 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.36 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.09 (dd, J ₁ = 1.4 Hz, J ₂ = 9.0 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.44 + 3.11 (2m, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.09 + 1.80 (2m, 4H)	335.3

10

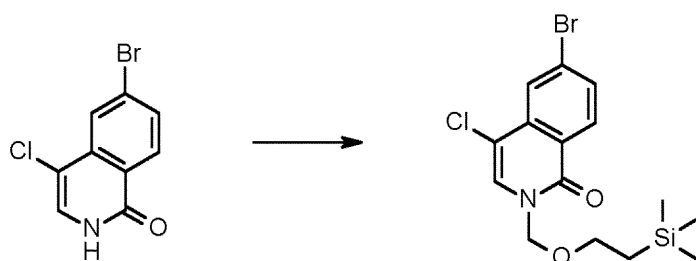
20

【0210】

6-ブロモ-4-クロロ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オン

30

【化 95】



40

窒素雰囲気下で、200 mg (0.77 mmol) の 6-ブロモ-4-クロロ-2 H-イソキノリン-1-オン (CAS 1219130-48-9) および 46 mg (鉱油中の 60% 分散体、1.16 mmol) の NaH の 30 ml の DMF 中の混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、0.21 mL (0.16 mmol) の SEMCl を滴下した。25℃ で 24 時間攪拌した後、反応混合物を乾燥するまで減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 10/1) により精製して、100 mg の生成物を無色の油として得た。

MS (ESI⁺) : 388.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm : 8.21 (d, J = 8.4

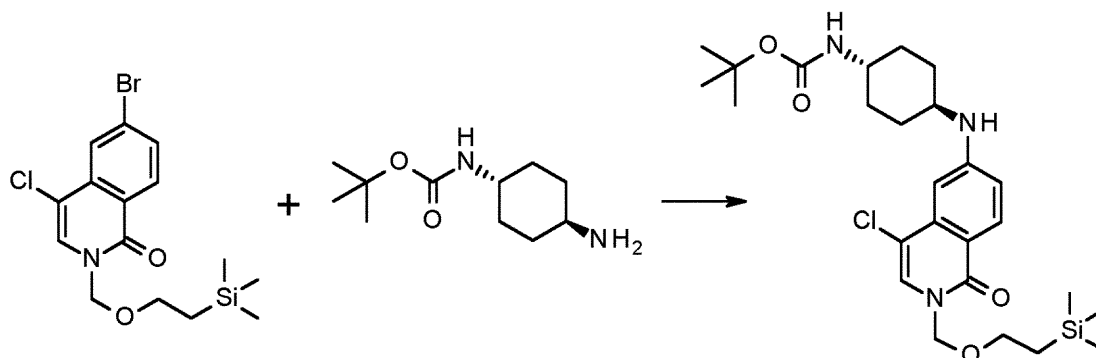
50

h z, 1 h), 7.93 (M, 2 h), 7.83 (Dd, J1 = 1.6 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1 h), 5.32 (S, 2 h), 3.59 (T, J = 8.0 Hz, 2 h), 0.86 (T, J = 8.0 Hz, 2 h), -0.04 (S, 9 h).

【0211】

トープチルN-[4-[[4-クロロ-1-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート

【化96】



10

窒素雰囲気下で、80 mg (0.21 mmol) の6-ブロモ-4-クロロ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) イソキノリン-1-オン、44 mg (0.21 mmol) の1-N-Boc-トランス-1,4-シクロヘキシルジアミン (CAS 177906-48-8)、21 mg (0.02 mmol) のPd₂(dba)₃、24 mg (0.04 mmol) のキサントホス (CAS 564483-18-7) および134 mg (0.41 mmol) のCs₂CO₃の20 mlのトルエン中の混合物を80℃で18.0時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE = 1/2) により精製して、50 mgの生成物を明るい黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 522.2 [M+H]⁺.

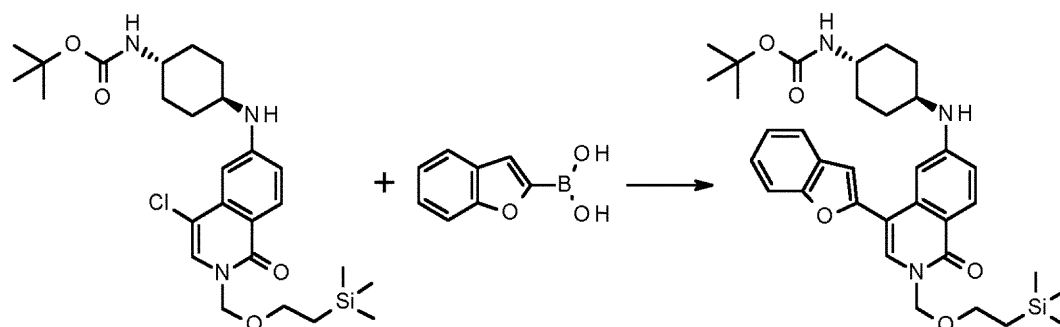
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 7.96 (D, J = 8.8 Hz, 1 h), 7.64 (S, 1 h), 7.85 (M, 1 h), 6.76 (D, J = 7.6 Hz, 1 h), 6.66 (D, J = 1.6 Hz, 1 h), 5.25 (S, 2 h), 3.55 (T, J = 8.0 Hz, 2 h), 3.20-3.35 (M, 2 h), 1.99 (M, 2 h), 1.83 (M, 2 h), 1.39 (S, 9 h), 1.20-1.35 (M, 4 h), 0.86 (T, J = 8.0 Hz, 2 h), -0.05 (S, 9 h).

30

【0212】

トープチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-1-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート

【化97】



40

50

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるシールした試験管中において、30 mg (0.06 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[[4-クロロ-1-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート、11 mg (0.07 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、5 mg (0.006 mmol) の Pd₂(dba)₃、5 mg (0.01 mmol) の S-PHOS (CAS 657486-07-6) および 31 mg (0.11 mmol) の K₃PO₄・3H₂O の 2 mL のジオキサンおよび 0.2 mL の H₂O 中の混合物を 110 °C で 18 時間攪拌した。混合物を 25 °C に冷却し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、10 mg の生成物を白色の固体として得た。

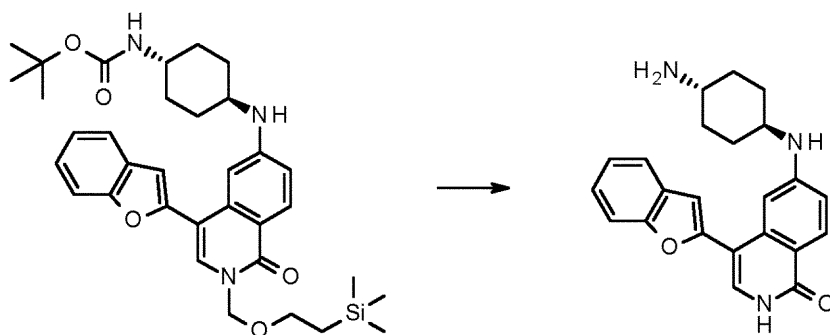
MS (ESI⁺): 604.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 8.05 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.81 (S, 1h), 7.70 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.61 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.27-7.38 (M, 2h), 7.11 (S, 1h), 7.00 (S, 1h), 7.85 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 6.79 (D, J = 7.6 Hz, 1h), 0.55-0.70 (Br, 1h), 5.36 (S, 2h), 3.61 (T, J = 8.0 Hz, 2h), 3.15-3.28 (M, 2h), 2.01 (M, 2h), 1.81 (M, 2h), 1.38 (S, 9h), 1.16-1.33 (M, 4h), 0.88 (T, J = 8.0 Hz, 2h), -0.04 (S, 9h).

【0213】

6-[(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -4-(ベンゾフラン-2-イル) -2 H-イソキノリン-1-オン (実施例 87)

【化 98】



窒素雰囲気下で、290 mg (0.14 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル) -1-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメートを 20 mL の DCM 中に溶解し、これに続き、2 mL の TFA を添加した。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、20 mg の生成物をオフホワイトの固体として得た。

MS (ESI⁺): 374.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 8.00 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.66 (M, 1h), 7.59 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.47 (S, 1h), 7.25-7.35 (M, 2h), 7.09 (S, 1h), 6.99 (D, J = 2.0 Hz, 1h), 6.87 (Dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1h), 3.24 (M, 1h), 3.02 (M, 1h), 2.06 (M, 2h), 1.97 (M, 2h), 1.40 (M, 2h), 1.25 (M, 2h).

【0214】

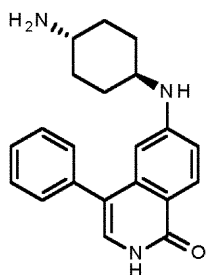
t-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル) -1-オキソ-2-(2-

トリメチルシリルエトキシメチル) - 6 - イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメートとフェニルボロン酸 (C A S 9 8 - 8 0 - 6) との P d 触媒の存在下における反応、および、その後の脱保護により、実施例 8 7 に従って以下の実施例を調製した。

【 0 2 1 5 】

【表 2 6 】

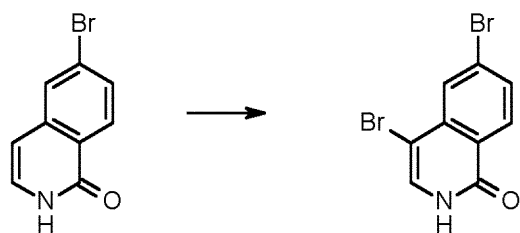
実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
88	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 7.98 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)	334.3



【 0 2 1 6 】

4, 6 - ジブロモ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【化 9 9 】



窒素雰囲気下で、200 mg (0.89 mmol) の 6 - ブロモ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (C A S 8 2 8 2 7 - 0 9 - 6) を 30 mL の A C N 中に溶解し、混合物を 90 °C で還流した。次いで、191 mg (1.07 mmol) の N B S の 10 mL の A C N 中の溶液を滴下した。添加の後、混合物を 90 °C でさらに 5 時間還流し、次いで、25 °C に冷却した。得られた沈殿物をろ過により回収して、200 mg の生成物を明るい灰色の固体として得た。

M S (E s i +) : 301.8 [M+H]⁺.

¹ H N M R (400 M h z, C d c l₃ + D₂ o) Δ P p m : 11.75 (B r s, 1 h), 8.15 (D, J = 8.8 H z, 1 h), 7.87 (D, J = 2.0 H z, 1 h), 7.78 (D d, J₁ = 2.0 H z, J₂ = 8.8 h z, 1 h), 7.64 (S, 1 h).

【 0 2 1 7 】

4, 6 - ジブロモ - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) イソキノリン - 1 - オン

10

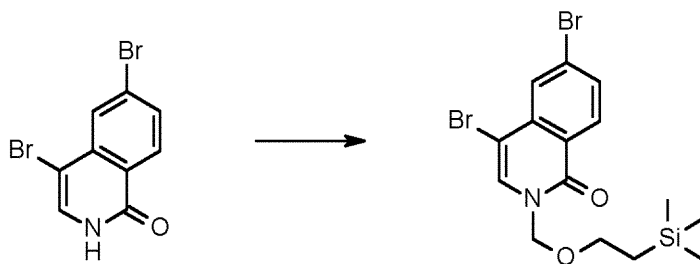
20

30

40

50

【化100】



10

窒素雰囲気下で、100mg (0.66mmol) の4,6-ジブロモ-2H-イソキノリン-1-オンおよび26mg (鉱油中の60%分散体、0.66mmol) のNaHの10mLのDMF中の混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、0.09mL (0.5mmol) のSEMC1を添加した。25℃で24時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=10/1) により精製して、90mgの生成物を無色の油として得た。

MS (ESI⁺): 431.9 [M+H]⁺.

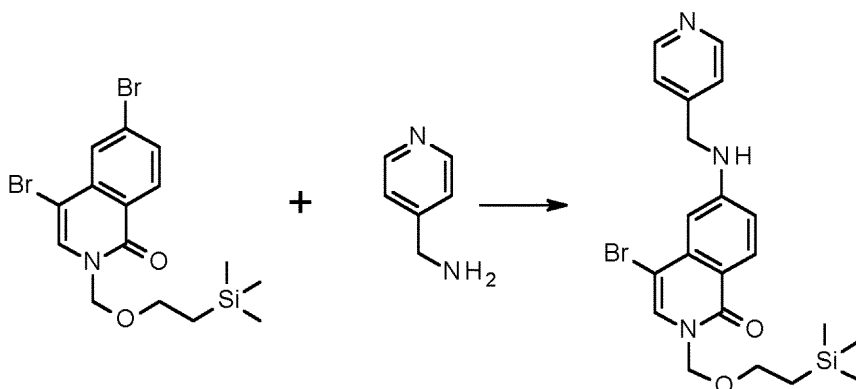
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.20 (D, J=8.4Hz, 1h), 8.01 (S, 1h), 7.88 (D, J=2.0Hz, 1h), 7.81 (Dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.4Hz, 1h), 5.33 (S, 2h), 3.60 (T, J=8.0Hz, 2h), 0.88 (T, J=8.0Hz, 2h), -0.05 (S, 9h).

20

【0218】

4-ブロモ-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オン

【化101】



30

窒素雰囲気下で、30mg (0.07mmol) の4,6-ジブロモ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オン、9mg (0.08mmol) の4-アミノメチルピリジン (CAS 3731-53-1)、7mg (0.007mmol) のPd₂(dba)₃ (CAS 52409-22-0)、8mg (0.014mmol) のキサントホス (CAS 564483-18-7) および45mg (0.14mmol) のCs₂CO₃の10mLのトルエン中の混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を25℃で冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE=1/1) により精製して、20mgの生成物を明るい黄色の固体として得た。

40

MS (ESI⁺): 460.0/462.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.53 (D, J=5.6Hz, 2h), 7.98 (D, J=8.8Hz, 1h), 7.73 (S, 1h), 7.5

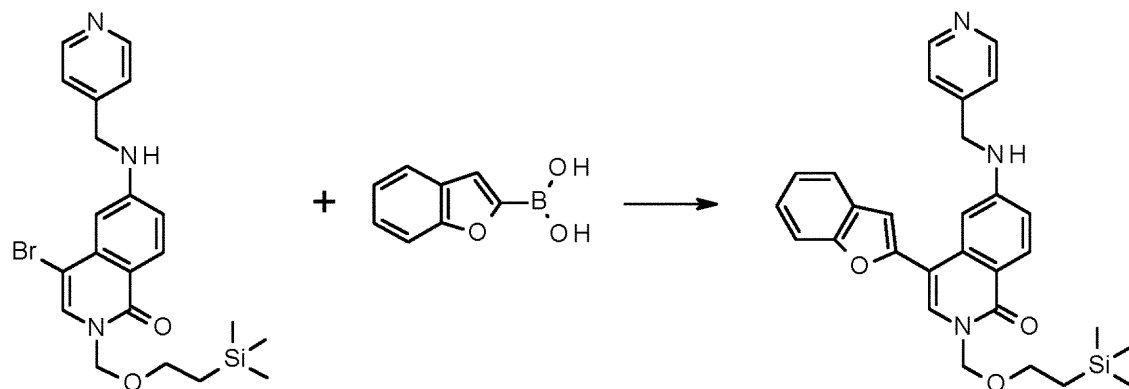
50

6 (T, J = 6.0 Hz, 1h), 7.38 (D, J = 5.6 Hz, 2h), 6.89 (Dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 8.8 Hz, 1h), 6.64 (S, 1h), 5.26 (S, 2h), 4.49 (D, J = 6.0 Hz, 2h), 3.56 (T, J = 8.0 Hz, 2h), 0.86 (T, J = 8.0 Hz, 2h), -0.05 (S, 9h).

【0219】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オン

【化102】



10

20

アルゴン雰囲気下で、シールした10 mLの試験管中において、20 mg (0.04 mmol)の4-ブromo-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オン、14 mg (0.09 mmol)のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、4 mg (0.004 mmol)のPd₂(dba)₃、4 mg (0.009 mmol)のS-PHOSおよび23 mg (0.09 mmol)のK₃PO₄・3H₂Oの2 mLのジオキサンおよび0.2 mLのH₂O中の混合物を110℃で0.5時間マイクロ波の照射下で攪拌した。混合物を25℃に冷却し、次いで、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE = 1/1)により精製して、10 mgの生成物を明るい黄色の固体として得た。

30

MS (ESI⁺): 498.2 [M+H].

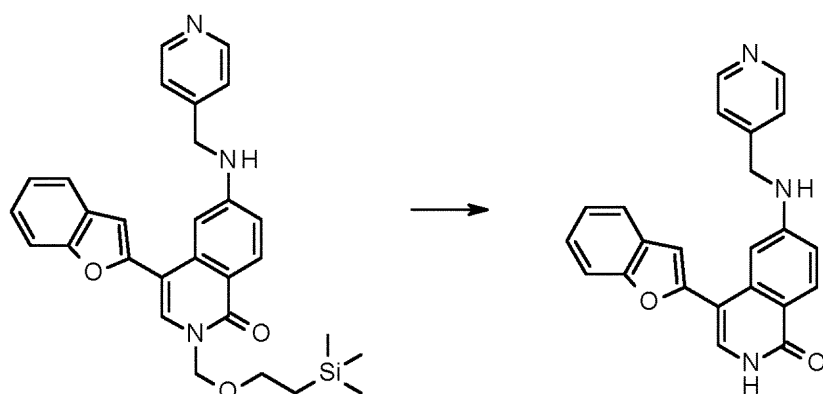
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.50 (M, 2h), 8.06 (D, J = 8.8 Hz, 1h), 7.80 (S, 1h), 7.65 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 7.53 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 7.25-7.50 (M, 4h), 6.93 (D, J = 8.8 Hz, 1h), 6.83 (S, 1h), 6.71 (M, 2h), 5.36 (S, 2h), 4.44 (D, J = 4.4 Hz, 2h), 3.60 (M, 2h), 0.87 (T, J = 8.0 Hz, 2h), -0.05 (S, 9h).

【0220】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2H-イソキノリン-1-オン (実施例89)

40

【化 103】



10

窒素雰囲気下で、180 mg (0.36 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オンを 15 mL の DCM 中に溶解し、これに続いて、1.5 mL の TFA を添加した。反応混合物を 25℃ で 2 時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、25 mg の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺) : 368.2 [M+H]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 6.92 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.41 (s, 2H).

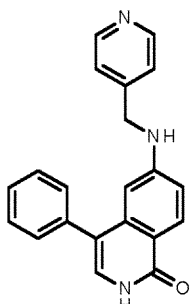
【0221】

4-ブromo-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オンとフェニルボロン酸 (CAS 98-80-6) との Pd 触媒の存在下における反応、および、その後の脱保護により、実施例 89 に従って以下の実施例を調製した。

30

【0222】

【表 27】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
90 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H)	328.1

40

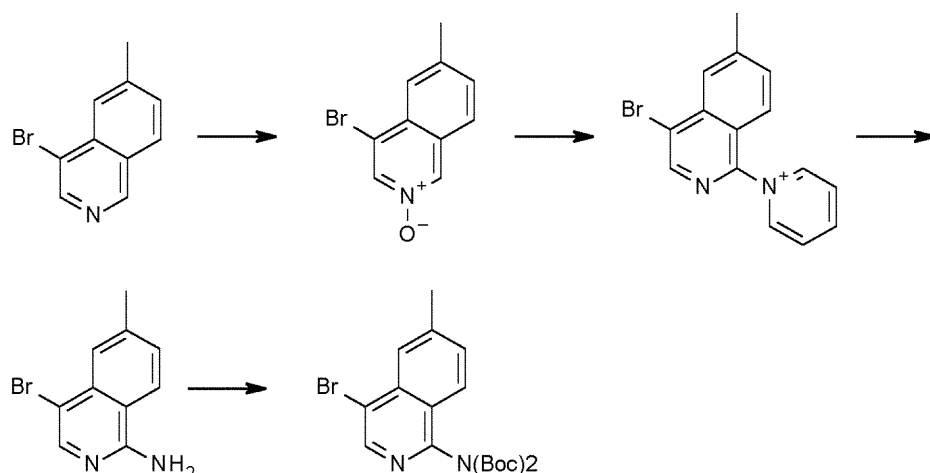
【0223】

t-ブチル N-(4-ブromo-6-メチル-1-イソキノリル)-N-tert-ブトキシカル

50

ボニルーカルバメート

【化104】



10

220 mg (1.00 mmol) の 4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリン (CAS 98331-27-2) および 513 mg (3.50 mmol) の MCPBA の 4 mL の DCM 中の溶液を 25℃ で 4 時間攪拌する。溶剤を蒸発させ、残渣を EA で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、235 mg の粗 4-ブロモ-6-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムを灰色の固体として得る。

20

【0224】

粗中間体を 5 mL のピリジン中に溶解し、376 mg (1.98 mmol) の TsCl を添加する。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌する。ピリジンを減圧下で除去して、285 mg の粗 4-ブロモ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-イソキノリンを灰色の固体として得た。

【0225】

次いで、10 mL の 2-アミノエタノール中の粗中間体を 25℃ で 10 時間攪拌する。溶液を砕いた氷に注ぎ入れ、固形分をろ過により単離し、減圧下で乾燥させて 130 mg の粗 4-ブロモ-6-メチル-イソキノリン-1-アミンを灰色の固体として得る。

30

【0226】

この中間体を 5 mL の DCM および 239 mg (1.09 mmol) の Boc₂O 中に溶解する。153 μL (1.10 mmol) の TEA、67 mg (0.55 mmol) の DMA P を添加する。得られた溶液を 25℃ で 8 時間攪拌する。溶剤を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 10/1、R_f = 0.4) により精製して、111 mg の tert-butyl N-(4-bromo-6-methyl-1-isoquinolyl)-N'-tert-butylcarbamate を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 437.1 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.65 (s, 1h), 7.95 (s, 1h), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.95 (dd, J = 1.2 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1h), 2.61 (s, 3h), 1.29 (s, 18h).

40

【0227】

tert-butyl N-[4-bromo-6-(プロモメチル)-1-isoquinolyl]-N'-tert-butylcarbamate

【化 105】



4.80 g (11.0 mmol) の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-6-メチル-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメート、266 mg (1.10 mmol) の BPO および 1.95 g (11.0 mmol) の NBS の 30 mL の CCl_4 中の溶液を 100 °C で 8 時間攪拌する。溶剤を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 8/1、 $R_f = 0.5$) で精製して、2.40 g の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-6-(bromomethyl)-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートを明るい黄色の固体として得る。

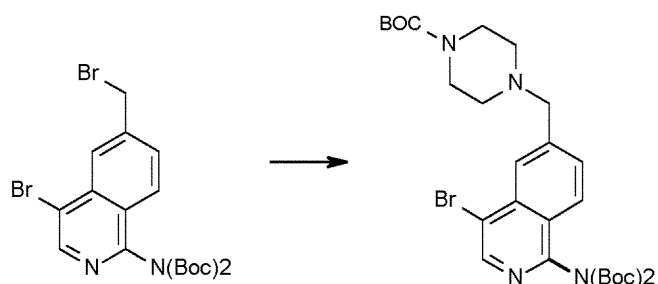
MS (ESI⁺): 515.0 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm: 8.73 (s, 1h), 8.26 (s, 1h), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1h), 7.95 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1h), 5.01 (s, 2h), 1.29 (s, 18h).

【0228】

t-ブチル 4-〔〔1-〔ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ〕-4-ブromo-6-イソキノリル〕メチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 106】



1.20 g (2.32 mmol) の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-6-(bromomethyl)-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメート、643 mg (4.65 mmol) の K_2CO_3 および 476 mg (2.56 mmol) の 4-*N*-Boc-アミノ-ピペラジン (CAS 73874-95-0) の 3 mL の DMF 中の溶液を 25 °C で 2 時間攪拌する。溶液を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 4/1、 $R_f = 0.4$) により精製して、1.01 g の *t*-ブチル 4-〔〔1-〔ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ〕-4-ブromo-6-イソキノリル〕メチル〕ピペラジン-1-カルボキシレートを明るい黄色のフォームとして得た。

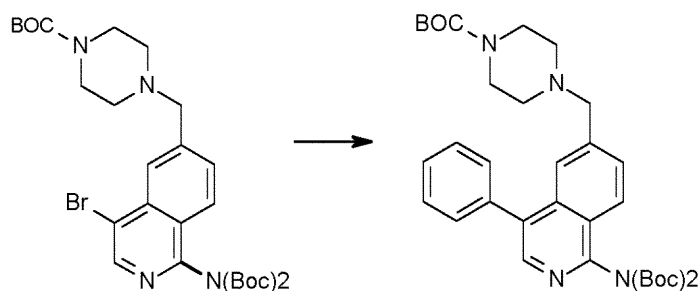
MS (ESI⁺): 621.2 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm: 8.68 (s, 1h), 8.08 (s, 1h), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1h), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1h), 3.79 (s, 2h), 3.50-3.20 (m, 4h), 2.46-2.32 (m, 4h), 1.39 (s, 9h), 1.30 (s, 18h).

【0229】

t-ブチル 4-〔〔1-〔ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ〕-4-フェニル-6-イソキノリル〕メチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 107】



10

アルゴン雰囲気下で、5 mL の DMF および 0.5 mL の水の混合物中の、300 mg (0.48 mmol) の *t*-ブチル 4-[[1-[[ビス(tert-butoxycarbonyl)アミノ]-4-プロモ-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート、118 mg (0.58 mmol) の 4,4,5,5-テトラメチル-2-フェニル-1,3,2-ジオキサボロラン (CAS 24388-23-6)、205 mg (0.97 mmol) の $K_3PO_4 \cdot H_2O$ の混合物に、84 mg (0.07 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加する。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、278 mg の生成物を明るい黄色の固体として得る。

20

MS (ESI⁺): 619.3 [M+H].

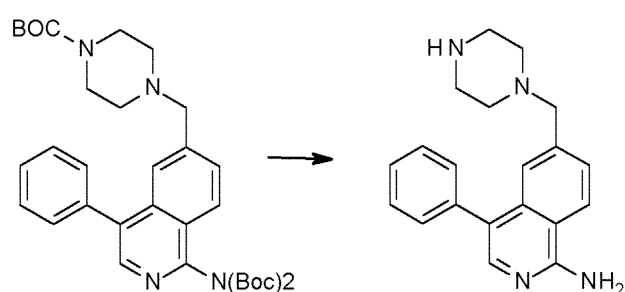
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 8.34 (s, 1h), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.82 (s, 1h), 7.74 (dd, J = 8.8 Hz, 1h), 7.66–7.52 (m, 5h), 3.66 (s, 2h), 3.35 (m, 4h), 2.36–2.28 (m, 4h), 1.38 (s, 9h), 1.37 (s, 18h).

【0230】

4-フェニル-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリン-1-アミン (実施例 91)

30

【化 108】



40

278 mg (0.45 mmol) の *t*-ブチル 4-[[1-[[ビス(tert-butoxycarbonyl)アミノ]-4-フェニル-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレートの、HCl の EA 中の 10 mL の 1.7 N 溶液中の混合物を 25 °C で 2 時間攪拌する。溶剤を蒸発させ、残渣を EA で 5 回洗浄し、次いで、粗生成物を分取 HPLC により精製して、100 mg の所望の生成物を得た。

MS (ESI⁺): 319.1 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.70 (s, 1h), 7.61 (s, 1h), 7.55–7.35 (m, 6h), 3.61 (s, 2h), 3.03–3.00 (m, 4h), 2.62

50

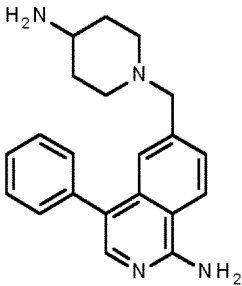
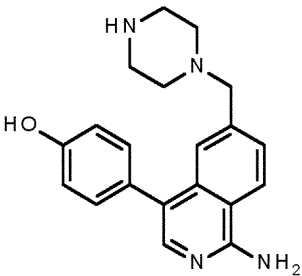
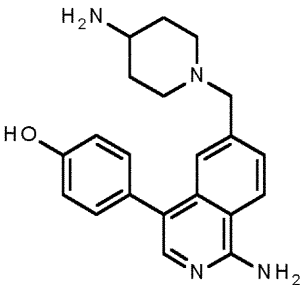
－ 2 . 4 0 (M, 4 h) .

【 0 2 3 1 】

Pd 触媒の存在下における *t*-ブチル N- [4-ブロモ-6-(プロモメチル)-1-イソキノリル] -N-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートと *t*-ブチルピペラジーン-1-カルボキシレートまたは *t*-ブチル N-(4-ピペリジル)カルバメートとの反応、次いで、対応するボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、および、その後の脱保護により、実施例 9 1 に従って以下の実施例を調製した。

【 0 2 3 2 】

【 表 2 8 】

実施例	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
92 	8.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 3.45-3.29 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.15-2.02 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H).	333.3
93 	8.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.76-2.58 (m, 4H).	335.1
94 	8.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88-7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.42-3.13 (m, 3H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 2H).	349.4

【 0 2 3 3 】

2- [[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] オキシ] -N, N-ジメチル-エタンアミン (実施例 9 5)

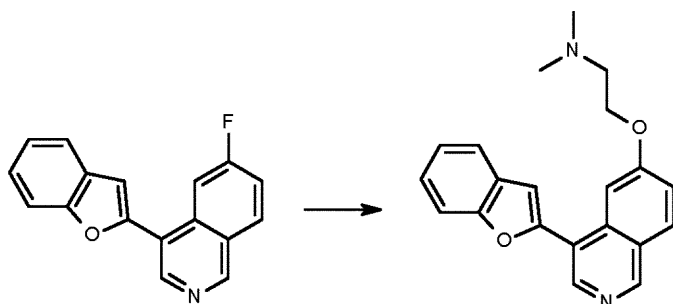
10

20

30

40

【化 109】



10

アルゴン雰囲気下で、0.14 mL (1.37 mmol) の N、N-ジメチルエタノールアミンの 10 mL の DMF 中の溶液に、230 mg (5.70 mmol) の NaH を室温で添加した。

【0234】

混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、これに続いて、300 mg (1.14 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンを添加した。得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。反応混合物を EA で希釈し、H₂O および塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によりさらに精製して、75 mg の所望の生成物をオレンジ色の半

20

MS (ESI⁺) : 333.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 2H), 4.61 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H).

【0235】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンおよび 2-メチルピラゾール-3-オールから開始して、以下の化合物を実施例 95 と同様に調製する。

30

【0236】

【表 29】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
96 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.39 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 6.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).	342.2

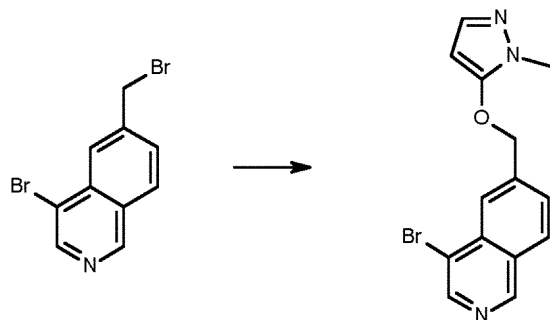
40

【0237】

4-ブロモ-6-[(2-メチルピラゾール-3-イル)オキシメチル]イソキノリン

50

【化 1 1 0】



10

78 mg (0.80 mmol) の 5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールおよび 220 mg (1.59 mmol) の K_2CO_3 の 10 mL の DMF 中の溶液に、240 mg (0.80 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンを添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。溶剤を減圧下で蒸発させ、残渣を EA 中に溶解し、水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィカラム (PE/EA = 1/1、 $R_f = 0.3$) により精製して、86 mg の所望の生成物を白色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 318.0 [M+H].

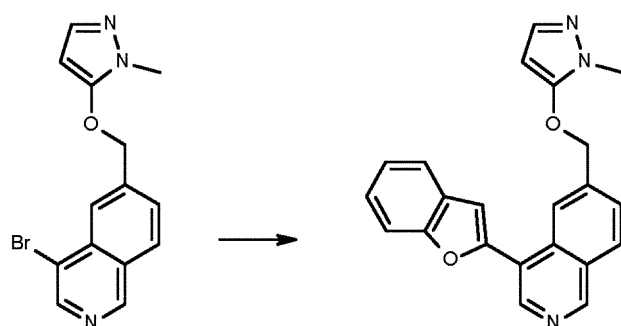
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm 9.35 (s, 1h), 8.79 (s, 1h), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1h), 8.17 (s, 1h), 7.90–7.87 (m, 1h), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1h), 5.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1h), 5.47 (s, 2h), 3.63 (s, 3h).

【0 2 3 8】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[(2-メチルピラゾール-3-イル)オキシメチル]イソキノリン (実施例 97)

【化 1 1 1】



30

アルゴン雰囲気下で、372 mg (1.17 mmol) の 4-ブロモ-6-[(2-メチルピラゾール-3-イル)オキシメチル]イソキノリン、208 mg (1.29 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、529 mg (1.99 mmol) の $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ の 15 mL のジオキサン中の混合物に、121 mg (0.12 mmol) の $Pd_2(dba)_3$ および 79 mg (0.28 mmol) の PCy₃ (CAS 2622-14-2) を添加する。混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。溶剤を除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、105 mg の所望の生成物を白色の固体として得た。

40

MS (ESI⁺): 356.3 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm 9.48 (s, 1h), 9.00 (s, 1h), 8.59 (s, 1h), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1h)

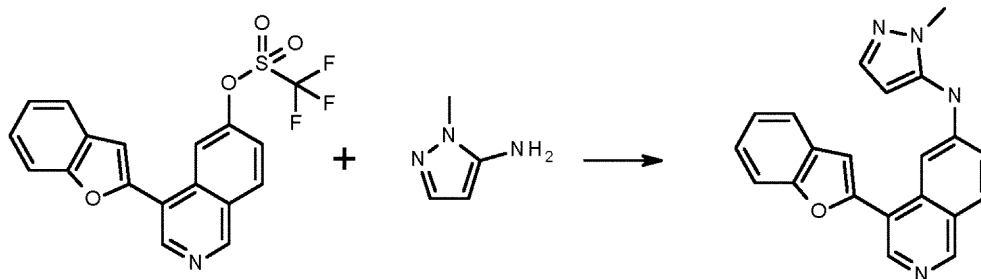
50

, 7.90 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.81–7.73 (M, 2h), 7.58 (S, 1h), 7.46–7.35 (M, 2h), 7.23 (D, J = 2.0 Hz, 1h), 5.77 (D, J = 2.0 Hz, 1h), 5.49 (S, 2h), 3.60 (S, 3h).

【0239】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)イソキノリン-6-アミン (実施例98)

【化112】



10

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、150 mg (0.38 mmol) の [4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] トリフルオロメタンスルホン酸、44 mg (0.46 mmol) の 5-アミノ-1-メチルピラゾール (CAS 1192-21-8)、35 mg (0.04 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、27 mg (0.06 mmol) の X-phos、240 mg (1.14 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ および 4 mL のジオキサンを添加した。次いで、バイアルをシールし、反応混合物を 100 °C で 30 分間、マイクロ波の照射 (230 W) を用いて加熱した。室温に冷却した後、混合物を 30 mL の EA で希釈し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、100 mg の所望の生成物を黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 241.5 [M+H].

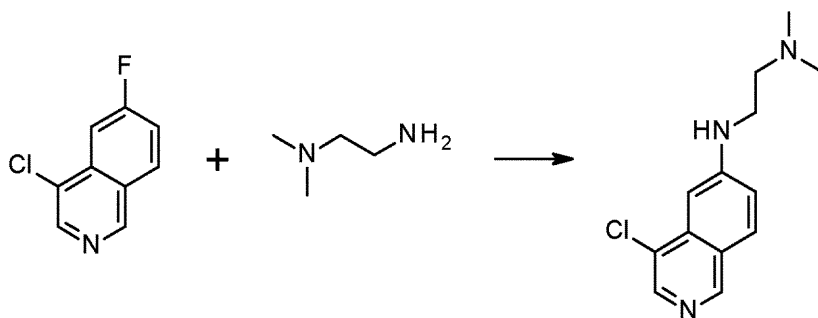
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.68 (Br, 1h), 9.41 (S, 1h), 8.81 (S, 1h), 8.35 (D, J = 9.2 Hz, 1h), 7.79 (D, J = 8.0 Hz, 2h), 7.68 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.59–7.54 (M, 3h), 7.48–7.44 (M, 1h), 7.39–7.35 (M, 1h), 6.38 (S, 1h), 3.73 (S, 3h).

30

【0240】

N-(4-クロロ-6-イソキノリル)-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

【化113】



40

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、660 mg (3.6

50

3 mmol) の 4-クロロ-6-フルオロ-イソキノリンおよび 4 mL (42.79 mmol) の N、N-ジメチルエチレンジアミンを充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、150℃で、マイクロ波の照射(230W)を用いて30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮した。残渣を 50 mL の EA 中に溶解し、30 mL の H₂O、30 mL の飽和 NH₄Cl 水溶液、30 mL の塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、670 mg の所望の生成物を黄色の固体として得た。

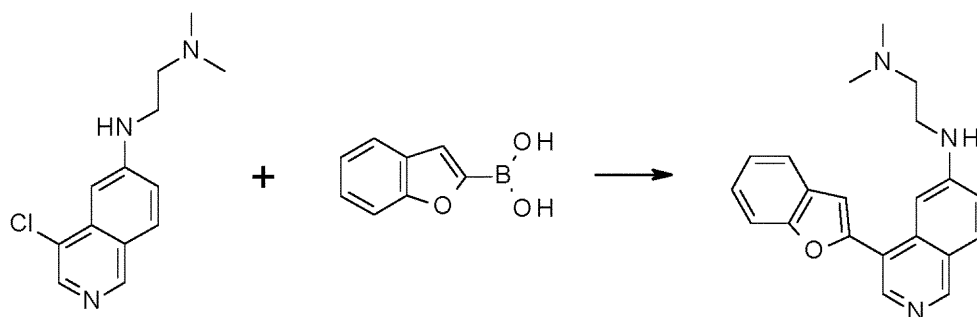
MS (ESI⁺): 250.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.82 (s, 1h), 8.31 (s, 1h), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1h), 7.23-7.20 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1h), 6.79 (m, 1h), 6.74 (d, J=2.0 Hz, 1h), 3.29-3.24 (dd, J=6.4 Hz, 12.0 Hz, 2h), 2.52 (t, J=6.4 Hz, 2h), 2.22 (s, 6h).

【0241】

N-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]-N', N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (実施例 99)

【化114】



アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、300 mg (1.2 mmol) の N-(4-クロロ-6-イソキノリル)-N', N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、200 mg (1.26 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、250 mg (0.24 mmol) の Pd₂(dba)₃、160 mg (0.58 mmol) の PCy₃ (CAS 2622-14-2)、640 mg (2.4 mmol) の K₃PO₄・3H₂O および 4 mL のジオキサンを充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、150℃で、マイクロ波の照射(230W)を用いて30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を 50 mL の EA で希釈し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、190 mg の生成物 (TFA 塩) を黄色の固体として得た。

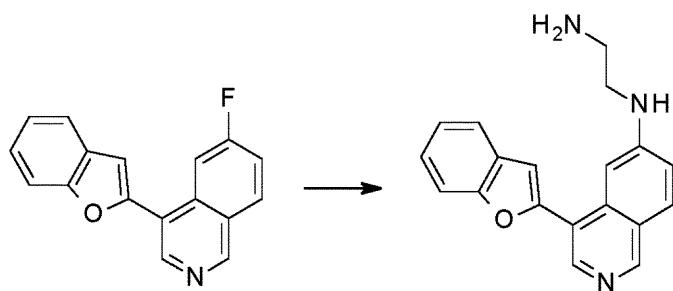
MS (ESI⁺): 332.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.75 (s, 1h), 9.23 (s, 1h), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1h), 7.91 (br, 1h), 7.80-7.73 (m, 2h), 7.65 (s, 1h), 7.47-7.35 (m, 4h), 3.75-3.71 (dd, J=12.0, 6.0 Hz, 2h), 3.37 (t, J=6.4 Hz, 2h), 2.87 (s, 6h).

【0242】

N'-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]エタン-1, 2-ジアミン (実施例 100)

【化 1 1 5】



10

0.25 g (0.95 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンの 4 mL の 1,2-エタンジアミン中の溶液を、シールした試験管中において、150℃で18時間撹拌した。LCMSは反応の完了を示していた。溶剤を除去し、残渣を分取HPLCにより精製して、164 mg の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI+) : 304.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

20

【0 2 4 3】

4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンおよび2-メチルピラゾール-3-アミンから開始して以下の化合物を実施例97と同様に調製する。

【0 2 4 4】

【表 3 0】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
101 	(DMSO-d ₆) 9.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86-7.69 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.02 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.65 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	355.2

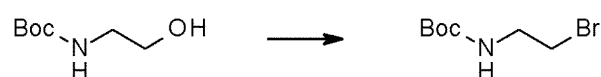
30

40

【0 2 4 5】

t-ブチル 2-ブロモエチルカルバメート

【化 1 1 6】



50

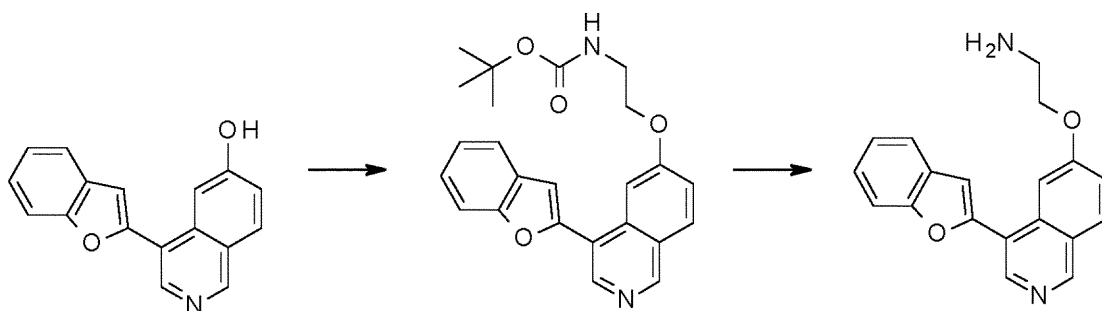
アルゴン雰囲気下で、1.00 g (6.20 mmol) の N-Boc-エタノールアミンの 20 mL の DCM 中の溶液に、2.47 g (7.44 mmol) の CBr_4 および 1.95 g (7.44 mmol) の PPh_3 を 0°C で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC は反応の完了を示していた。溶液を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィカラム (PE/EA = 5/1、 $R_f = 0.7$) により精製して、1.39 g の生成物を無色の油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 3.53–3.45 (M, 4h), 1.44 (S, 9h)。

【0246】

2-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]オキシ]エタンアミン (10 実施例 102)

【化 117】



20

0.20 g (0.77 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-オールおよび 0.21 g (1.53 mmol) の K_2CO_3 の 10 mL の DMF 中の混合物に、0.17 g (0.77 mmol) の t-ブチル 2-ブロモエチルカルバメートを室温で添加した。得られた混合物を 80°C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示していた。反応混合物を EA で希釈し、 H_2O および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/EA = 4/1、 $R_f = 0.5$) によりさらに精製して、118 mg の中間体を茶色の半個体として得た。

30

【0247】

HCl の EA 中の 10 mL 2.0 N 溶液中の 118 mg (0.29 mmol) のこの中間体の溶液を室温で 1 時間攪拌したところ、LCMS は反応の完了を示した。析出した固体を 20 mL $\times$ 3 の EA で洗浄し、ろ過により回収して 100 mg の粗生成物を黄色の固体として得、これを分取 HPLC によりさらに精製して、82 mg の所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI+): 305.1 [M+H]。

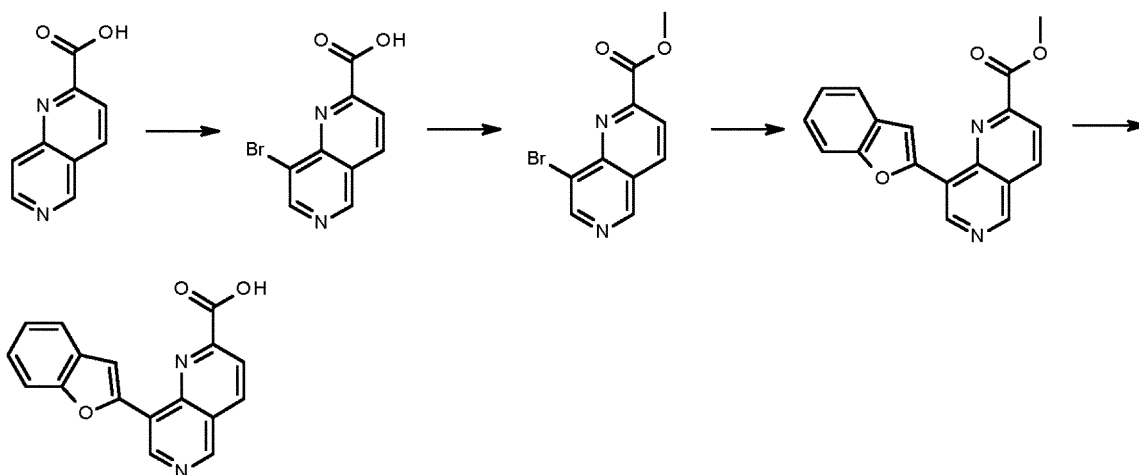
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.42 (S, 1h), 8.89 (S, 1h), 8.38 (D, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1h), 7.87–7.73 (M, 3h), 7.63–7.59 (M, 2h), 7.47–7.35 (M, 2h), 4.40 (T, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2h), 3.33 (T, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2h)。

40

【0248】

8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸

【化 1 1 8】



10

20

2 g (11.48 mmol) の 1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸 (CAS 07-59-8) の 50 mL の AcOH 中の攪拌溶液に、1.18 mL (22.97 mmol) の Br_2 を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を Et_2O で洗浄して、2.9 g の 8-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸を茶色の固体として得た。

【0 2 4 9】

2.4 g (9.48 mmol) の 8-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸の 50 mL の DMF 中の溶液に、4.64 g (14.2 mmol) の Cs_2CO_3 および 0.89 mL (14.2 mmol) の MeI を添加した。得られた混合物を 30 °C で 5 時間攪拌した。混合物を 50 mL の水で希釈し、150 mL (50 mL $\times$ 3) の EA で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100/2) により精製して、2.3 g のメチル 8-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレートを得た。

【0 2 5 0】

アルゴン雰囲気下で、3.5 g (13.1 mmol) のメチル 8-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレートの 110 mL の DMF/ H_2O (v/v = 10/1) 中の攪拌溶液に、2.55 g (15.7 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、5.56 g (26.21 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ および 2.27 g (1.97 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を添加した。80 °C で 3 時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、EA で抽出した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、2.11 g のメチル 8-(ベンゾフラン-2-イル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレートを得た。

【0 2 5 1】

1.8 g (5.92 mmol) のメチル 8-(ベンゾフラン-2-イル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレートの 40 mL の THF/ H_2O (v/v = 1/1) 中の攪拌溶液に、0.99 g (23.66 mmol) の LiOH $\cdot$ H_2O を添加した。得られた混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。混合物を 120 mL (40 mL $\times$ 3) の DCM/i-PrOH (v/v = 3/1) で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を Et_2O で洗浄して、1.21 g の 8-(ベンゾフラン-2-イル)-1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸を得た。

MS (ESI⁺): 291.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 13.98 (Br, 1h), 9.53 (S, 1h), 9.44 (S, 1h), 8.89 (D, J = 8.4 Hz, 1h)

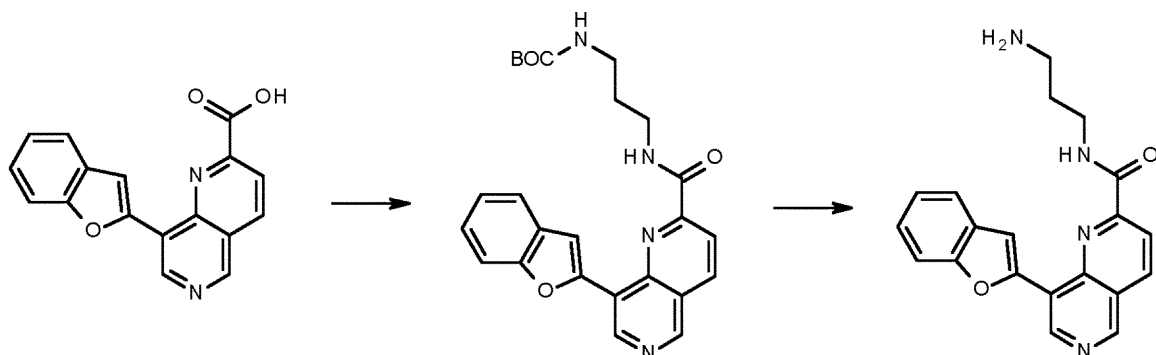
50

), 8.56 (S, 1h), 8.38 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.82 (D, J = 7.6 Hz, 1h), 7.73 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.45–7.41 (M, 1h), 7.35–7.31 (M, 1h).

【0252】

N-(3-アミノプロピル)-8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例103)

【化119】



10

窒素雰囲気下で、0.7 g (2.41 mmol) の 8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸および 0.42 g (2.41 mmol) の N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸 t-ブチルエステル (CAS 75178-96-0) の 20 mL の DMF 中の溶液に、1.38 g (3.62 mmol) の HATU および 0.5 mL (2.89 mmol) の DIPEA を添加した。得られた溶液を室温で 18 時間攪拌した。次いで、溶液を 100 mL の EA で希釈し、300 mL (100 mL × 3) の塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA) により精製して、0.15 g の t-ブチル N-[3-[[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボニル]アミノ]プロピル]カルバメートを黄色の固体として得た。

20

【0253】

窒素雰囲気下で、0.1 g (0.22 mmol) の t-ブチル N-[3-[[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボニル]アミノ]プロピル]カルバメートの 3 mL の DCM 中の混合物に、1.5 mL (20.19 mmol) の TFA を滴下した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、0.055 g の N-(3-アミノプロピル)-8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミドを黄色の固体として得た。

30

MS (ESI⁺): 347.0 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.48 (S, 1h), 9.41 (S, 1h), 8.89 (D, J = 8.8 Hz, 2h), 8.33 (D, J = 8.0 Hz, 2h), 7.83 (D, J = 7.6 Hz, 1h), 7.72 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.43 (T, J = 7.2 Hz, 1h), 7.34 (T, J = 7.2 Hz, 1h), 3.54 (T, J = 6.4 Hz, 2h), 2.94 (T, J = 7.2 Hz, 2h), 1.98–1.91 (M, 2h).

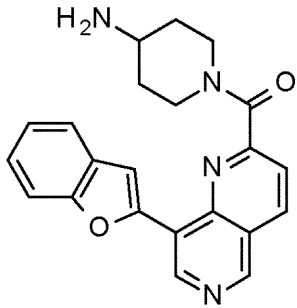
40

【0254】

8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸と対応するアミンとの反応、および、その後の脱保護により、実施例103に従って以下の実施例を調製した。

【0255】

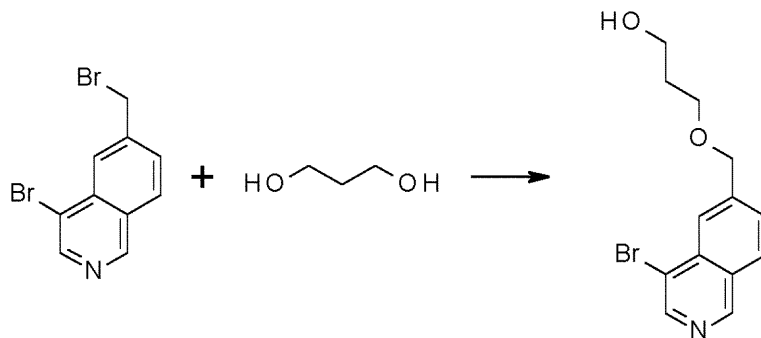
【表 3 1】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
104 	(DMSO- d_6 +D $_2$ O) 9.45 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H)	373.2

10

【 0 2 5 6 】

【化 1 2 0】



20

3-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロパン-1-オール

30

1. 24 g (16.28 mmol) の 1, 3-プロパンジオール (CAS 504-63-2) の 200 mL の DMF 中の攪拌溶液に、0℃で、0.72 g (17.91 mmol) の 60% NaH を添加し、この温度で 0.5 時間攪拌した。4.90 g (16.28 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンを 0℃でこれに添加し、20℃で 1.5 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で 0℃で希釈し、EA で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶剤を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100/1) により精製して、2.05 g の所望の生成物を明るい黄色の油として得た。

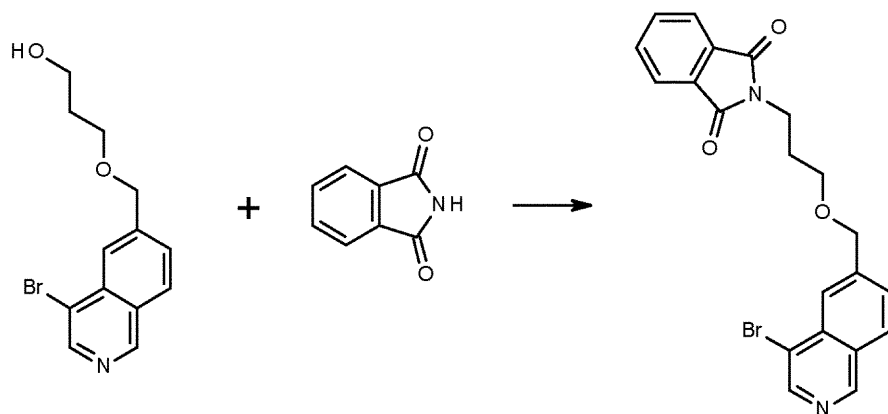
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.17 (s, 1h), 8.75 (s, 1h), 8.10 (s, 1h), 8.00 (d, 1h, J = 8.4 Hz), 7.68 (dd, 1h, J = 1.2, 8.4 Hz), 4.79 (s, 2h), 3.87 (t, 2h, J = 5.6 Hz), 3.77 (t, 2h, J = 7.0 Hz), 1.99-1.93 (m, 2h).

40

【 0 2 5 7 】

2-[[3-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオン

【化 1 2 1】



10

2.81 g (9.49 mmol) の 23-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロパン-1-オールの 150 mL の無水 THF 中の溶液に、4.98 g (18.98 mmol) の PPh_3 および 2.79 g (18.98 mmol) のフタルイミド (CAS 85-41-6) を添加し、これに続いて、2.75 mL (18.98 mmol) の DEAD (CAS 1972-28-7) を 0℃ で滴下した。混合物を 20℃ で 18 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、3.59 g の所望の生成物を黄色の固体として得た。

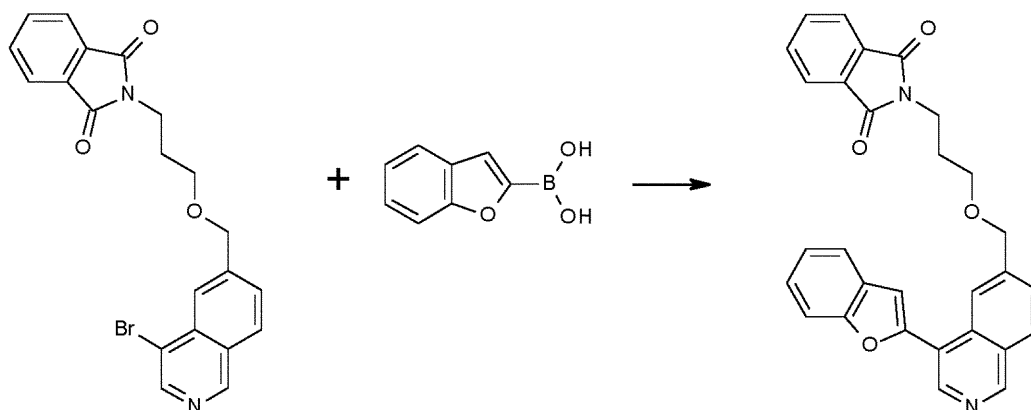
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 9.11 (s, 1h), 8.69 (s, 1h), 7.98 (s, 1h), 7.88 (d, 1h, $J = 8.4$ Hz), 7.76–7.70 (m, 2h), 7.59–7.53 (m, 3h), 4.68 (s, 2h), 3.88 (t, 2h, $J = 6.8$ Hz), 3.66 (t, 2h, $J = 6.0$ Hz), 2.09–2.05 (m, 2h).

【0258】

2-[[3-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオン

【化 1 2 2】



30

40

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、0.20 g (0.47 mmol) の 2-[[3-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオン、5 mL の DMF/ H_2O (v/v 10/1)、0.09 g (0.56 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、0.23 g (0.94 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ および 0.08 g (0.07 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃ で、マイクロ波の照射 (30 W) を用いて 0.5 時間加熱

50

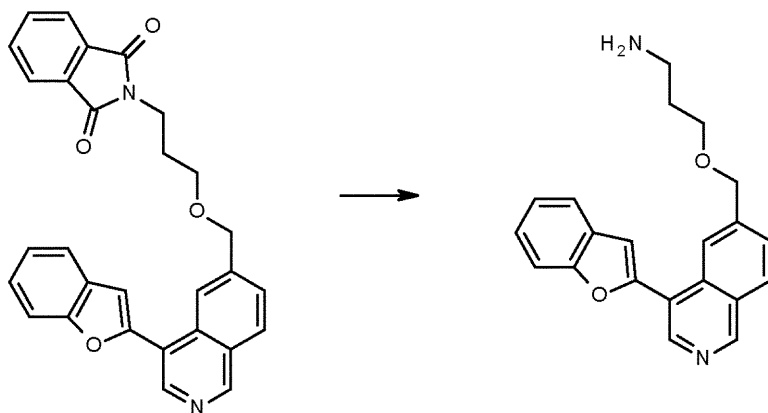
した。室温に冷却した後、混合物をろ過し、減圧下で濃縮して0.16gの粗生成物を得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

MS (ESI+) : 463.1 [M+H].

【0259】

3-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メトキシ]プロパン-1-アミン(実施例105)

【化123】



10

20

0.16g (0.35mmol)の2-[[3-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]イソインドリン-1,3-ジオンの10mLのMeOH中の攪拌溶液に、0.09g (1.73mmol)のNH₂NH₂・H₂Oを添加した。得られた混合物を90℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これを、分取HPLCで精製して、0.08gの所望の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI+) : 333.0 [M+H].

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm : 9.34 (S, 1h), 8.87 (S, 1h), 8.37 (S, 1h), 8.25 (D, 1h, J=8.4Hz), 7.79-7.69 (M, 3h), 7.51 (S, 1h), 7.43-7.32 (M, 2h), 4.73 (S, 2h), 3.58 (T, 2h, J=6.0Hz), 2.88 (T, 2h, J=7.2Hz), 1.88-1.82 (M, 2h).

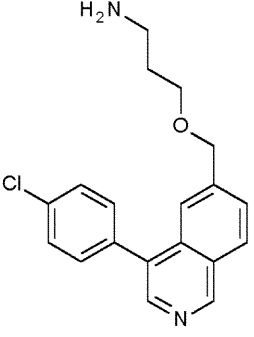
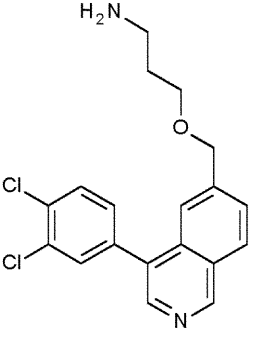
30

【0260】

2-[[3-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]イソインドリン-1,3-ジオンと対応するボロン酸とのPd触媒の存在下における反応、および、その後の脱保護により、実施例105に従って以下の実施例を調製した。

【0261】

【表 3 2】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
106 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.83 – 7.81 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.84 – 1.78 (m, 2H)	327.3
107 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.51 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.86 - 7.79 (m, 4H), 7.57 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 4.68 (s, 2H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.86 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.85 - 1.79 (m, 2H)	361.0

10

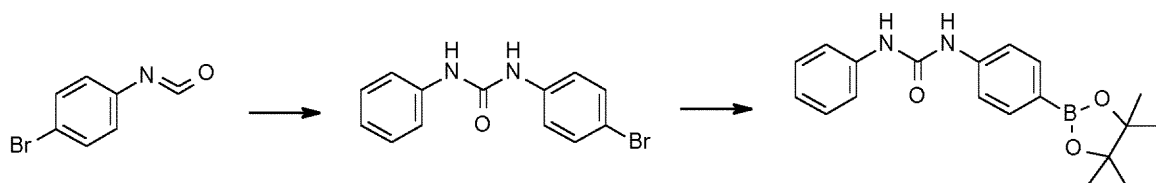
20

30

【0262】

1-フェニル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素

【化124】



40

窒素雰囲気下で、0.50 g (2.53 mmol) の 4-ブロモフェニルイソシアネート (CAS 2493-02-9) の 20 mL の DCM 中の溶液に、0℃で、0.24 g (2.53 mmol) のアニリンを添加した。得られた溶液を 20℃で 3 時間攪拌した。混合物をろ過し、DCM で洗浄して、0.46 g の 1-(4-ブロモフェニル)-3-フェニル尿素を白色の固体として得た。

【0263】

窒素雰囲気下で、0.20 g (0.69 mmol) の 1-(4-ブロモフェニル)-3-フェニル尿素、0.31 g (1.24 mmol) のビス(ピナカラト)ジボロン (C

50

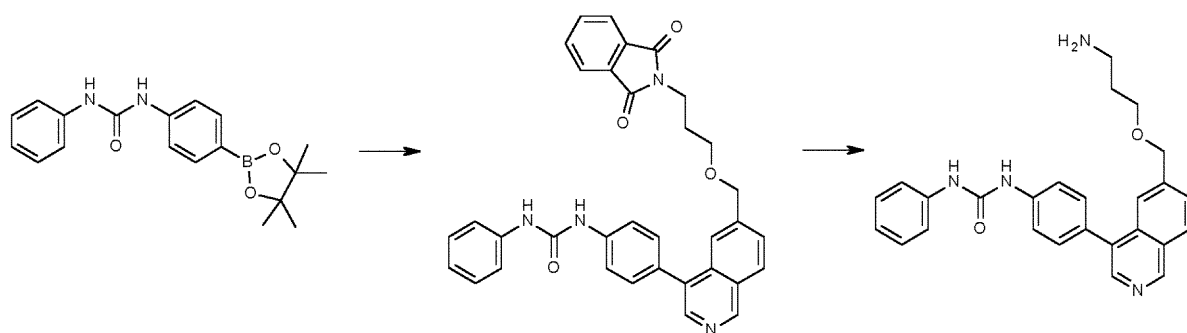
AS73183-34-3)、0.20g(2.06mmol)のKOAcの10mLのジオキサン中の溶液に、アルゴンを通気させ、その後、0.08g(0.10mmol)のPd(dppf)Cl₂を添加した。混合物を100℃で7時間攪拌した。溶液をろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶離液:PE/EA=4/1)により精製して、0.16gの所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) Δ Ppm: 8.82(S, 1h), 8.70(S, 1h), 7.60-7.58(M, 2h), 7.48-7.44(M, 4h), 7.31-7.27(M, 2h), 7.00-6.96(M, 1h), 1.28(S, 12h).

【0264】

1-[4-[6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-イソキノリル]フェニル]-3-フェニル尿素(実施例108)

【化125】



アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、0.45g(1.06mmol)の2-[3-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1,3-ジオン、6mLのDMF/H₂O(v/v 10/1)、0.43g(1.27mmol)の1-フェニル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素、0.55g(2.12mmol)のK₃PO₄・3H₂Oおよび0.18g(0.16mmol)のPd(PPh₃)₄を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃で、マイクロ波の照射(30W)を用いて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を、減圧下で濃縮して、0.58gの1-[4-[6-[3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシメチル]-4-イソキノリル]フェニル]-3-フェニル尿素を得た。この中間体を、実施例105に記載のとおりNH₂NH₂・H₂Oで処理し、65mgの所望の生成物を黄色の固体として得る。

MS(Es⁺): 427.1[M+H].

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.27(S, 1h), 8.41(S, 1h), 8.19(D, 1h, J=8.4Hz), 7.85(S, 1h), 7.68-7.65(M, 3h), 7.53-7.45(M, 4h), 7.31-7.27(M, 2h), 7.00-6.96(M, 1h), 4.64(S, 2h), 3.53(T, 2h, J=6.0Hz), 2.85(T, 2h, J=7.2Hz), 1.85-1.80(M, 2h).

【0265】

6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-ブロモ-イソキノリン-1-アミン

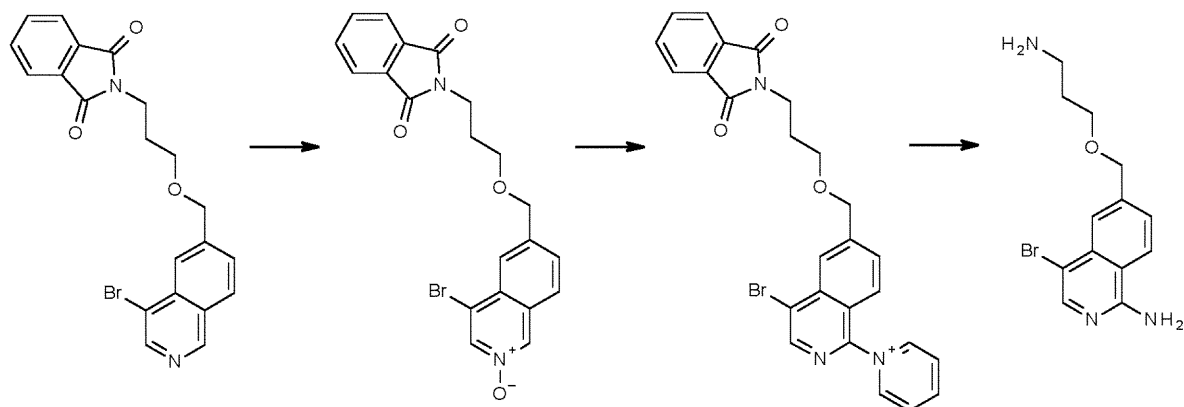
10

20

30

40

【化 1 2 6】



10

0.10 g (0.24 mmol) の 2-[3-[(4-ブromo-6 イソキノリル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオンおよび 0.12 g (0.71 mmol) の m-CPA の 4 mL の DCM 中の溶液を 20℃ で 3 時間攪拌した。反応を 2 mL の飽和 Na_2SO_3 水溶液および 2 mL の飽和 Na_2CO_3 水溶液で失活させた。混合物を DCM で抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させて、0.11 g の 2-[3-[(4-ブromo-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム-6-イル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオンを黄色の固体として得た。

20

【0 2 6 6】

2.28 g (5.17 mmol) の 2-[3-[(4-ブromo-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム-6-イル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオンの 50 mL のピリジン中の溶液に、1.18 g (6.20 mmol) の TsCl を添加した。溶液を 20℃ で 2 時間攪拌した後、ピリジンを減圧下で除去して、2.60 g の 2-[3-[(4-ブromo-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオンを黄色の油として得た。

【0 2 6 7】

2.60 g (5.17 mmol) の 2-[3-[(4-ブromo-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-6-イソキノリル)メトキシ]プロピル]イソインドリン-1, 3-ジオンの 40 mL の 2-アミノエタノール中の溶液を 20℃ で 16 時間攪拌した。溶液を砕いた氷に注ぎ入れ、EA で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=100/5) により精製して、0.97 g の 6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-ブromo-イソキノリン-1-アミンを無色の油として得た。

30

MS (ESI+): 310.1 [M+H].

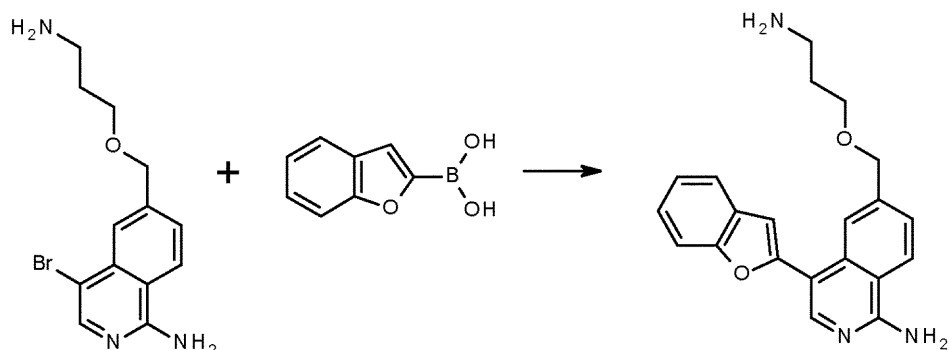
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 8.22 (D, 1h, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.98 (S, 1h), 7.81 (S, 1h), 7.50 (Dd, 1h, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.05 (S, 2h), 4.67 (S, 2h), 3.56 (T, 2h, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.67 (T, 2h, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.71-1.64 (M, 2h).

40

【0 2 6 8】

6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-1-アミン (実施例 109)

【化 1 2 7】



10

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、0.18 g (0.58 mmol) の 6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-ブロモイソキノリン-1-アミン、5 mL の DMF/H₂O (v/v 10/1)、0.11 g (0.70 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、0.30 g (1.16 mmol) の K₃PO₄・3H₂O および 0.10 g (0.09 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃で、マイクロ波の照射 (30 W) を用いて 0.5 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を分取 HPLC で精製して、0.18 g の所望の生成物を黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺) : 348.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm : 8.59 (D, 1 h, J = 8.4 Hz), 8.21 (S, 1 h), 8.10 (S, 1 h), 7.81–7.66 (M, 3 h), 7.42–7.32 (M, 3 h), 4.73 (S, 2 h), 3.58 (T, 2 h, J = 6.0 Hz), 2.88 (T, 2 h, J = 7.2 Hz), 1.88–1.83 (M, 2 h).

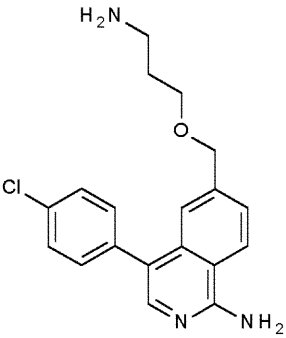
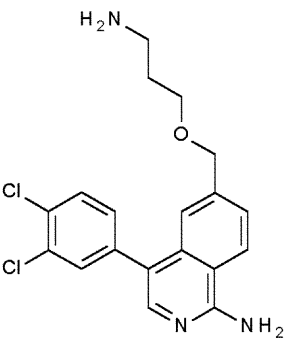
【0269】

Pd 触媒の存在下における 6-(3-アミノプロポキシメチル)-4-ブロモイソキノリン-1-アミンと対応するボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、および、その後の脱保護により、実施例 109 に従って以下の実施例を調製した。

30

【0270】

【表 3 3】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
110 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 8.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63 – 7.61 (m, 4H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.83 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.83 – 1.77 (m, 2H)	342.3
111 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 8.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.82 – 7.62 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H, J = 2.0, 8.4 Hz), 4.64 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.84 – 1.78 (m, 2H)	376.2

10

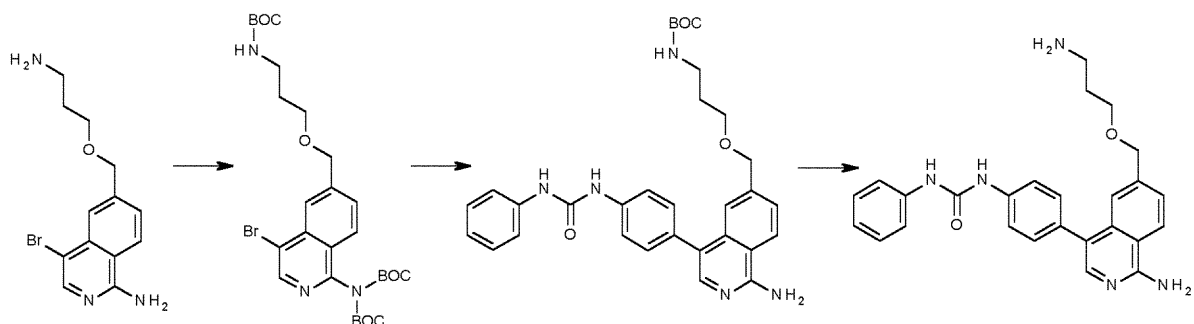
20

【0271】

1 – [4 – [1 – アミノ – 6 – (3 – アミノプロポキシメチル) – 4 – イソキノリル] フェニル] – 3 – フェニル – 尿素 (実施例 112)

30

【化128】



40

アルゴン雰囲気下で、0.60 g (1.93 mmol) の 6 – (3 – アミノプロポキシメチル) – 4 – プロモ – イソキノリン – 1 – アミンの 40 mL の DCM 中の攪拌溶液に、0.78 g (7.73 mmol) の TEA、0.04 g (0.29 mmol) の DMA P および 1.35 g (7.73 mmol) の (BOC)₂O を添加した。得られた混合物を 20 °C で 15 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 5/1) により精製して、0.95 g の *tert*-ブチル N – [4 – プロモ – 6 – [3 – (*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシメチル] – 1 – イソキノリル] – N – *tert*-ブトキシカルボニル – カルバメート を明るい黄色の固体と

50

して得た。

【0272】

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、0.60 g (0.98 mmol) の *t*-ブチル N-[4-プロモ-6-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシメチル]-1-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニルカルバメート、12 mL の DMF/H₂O (v/v 10/1)、0.40 g (1.18 mmol) の 1-フェニル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素、0.51 g (1.97 mmol) の K₃PO₄・3H₂O および 0.17 g (0.15 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃で、マイクロ波の照射 (30 W) を用いて 0.5 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を、減圧下で濃縮して、0.5 g の *t*-ブチル N-[3-[1-アミノ-4-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]カルバメートを得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

10

【0273】

0.50 g (0.92 mmol) の *t*-ブチル N-[3-[1-アミノ-4-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-イソキノリル]メトキシ]プロピル]カルバメートの 10 mL の DCM 中の攪拌溶液に、6.80 mL (10.53 mmol) の TFA を添加した。得られた混合物を 20℃で 3 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、分取 HPLC で精製して、0.38 g の所望の生成物を白色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 442.2 [M+H]⁺.

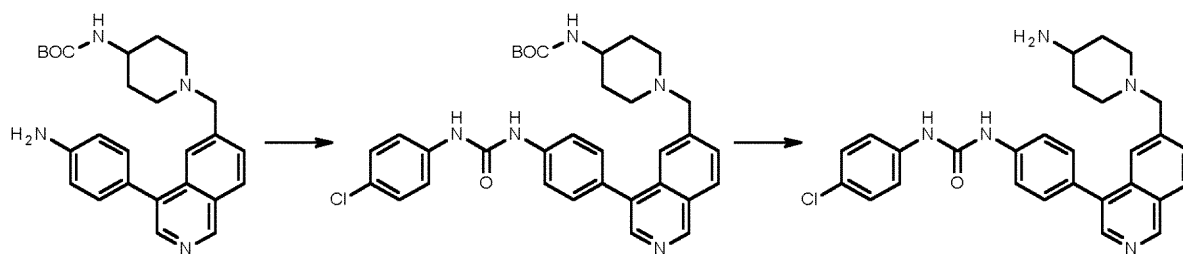
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 8.56 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.73-7.72 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.84 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.82-1.79 (m, 2H).

【0274】

1-[4-[6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-イソキノリル]フェニル]-3-(4-クロロフェニル)尿素 (実施例 113)

30

【化 129】



40

34 μL (0.28 mmol) の ジホスゲンの 6 mL の無水 THF 中の氷冷した溶液に、200 mg (0.46 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[4-(4-アミノフェニル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートおよび 6 mg (0.046 mmol) の DMA P の 6 mL の無水 THF 中の溶液を、温度の 0~5℃で維持しながら滴下した。次いで、193 μL (1.39 mmol) の TEA を溶液に添加した。混合物を室温に温め、さらに 40 分間攪拌し、その後、59 mg (0.46 mmol) の 4-クロロアニリン 8 mL の無水 THF 中の溶液を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示していた。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=20/1、R_f=0.5) で精製して、213 mg

50

の中間体を明るい黄色の半個体として得た。

【0275】

EA中の10mLの2N HCl溶液中の200mg (0.34mmol)の上記の中間体の溶液を室温で2時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示していた。混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、127mgの生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI+) : 486.1 [M+H].

¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.48 (S, 1h), 8.52 (S, 1h), 8.40 (D, J = 8.8Hz, 1h), 8.12 (S, 1h), 7.85 (D, J = 8.8Hz, 1h), 7.69-7.53 (M, 4h), 7.52-7.33 (M, 4h), 4.49 (S, 2h), 3.42-3.39 (M, 2h), 3.25 (S, 1h), 3.07 (S, 2h), 2.08-2.05 (M, 2h), 1.70 (S, 2h).

10

【0276】

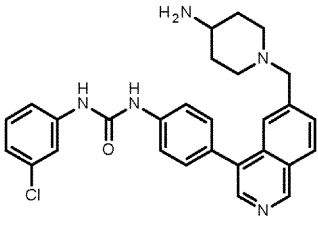
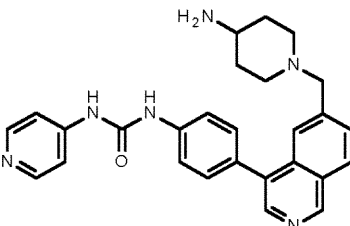
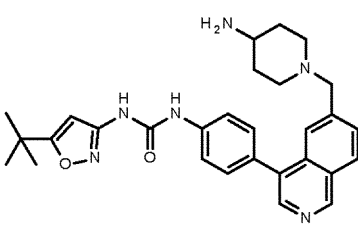
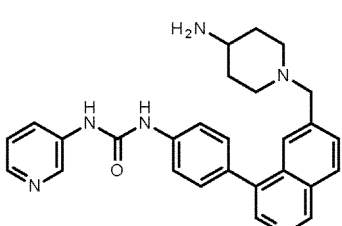
t-ブチルN-[1-[[4-(4-アミノフェニル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと対応する尿素を形成するための異なるアミンとの反応、これに続く、酸性条件での脱保護により、以下の化合物を実施例113と同様に調製する；

注記：いくつかのイソシアネートの形成中には高温が必要とされる（実施例119においては50℃、実施例117においては35℃、実施例115および116においては65℃）。

20

【0277】

【表 3 4】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
114 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.70 (s, 2H)	486.1
115 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.44 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 2H)	453.0
116 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.28 (s, 9H)	499.2
117 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.48 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39-8.38 (m, 2H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 2.71 (s, 2H)	453.1
118	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =	416.2

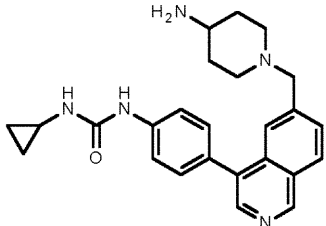
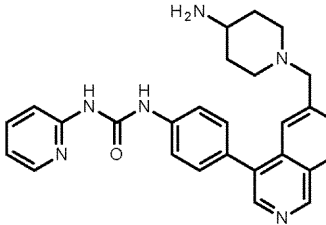
10

20

30

40

【表 3 5】

	8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 0.67-0.65 (m, 2H), 0.43-0.41 (m, 2H)	
119 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.28 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 5H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H)	453.3

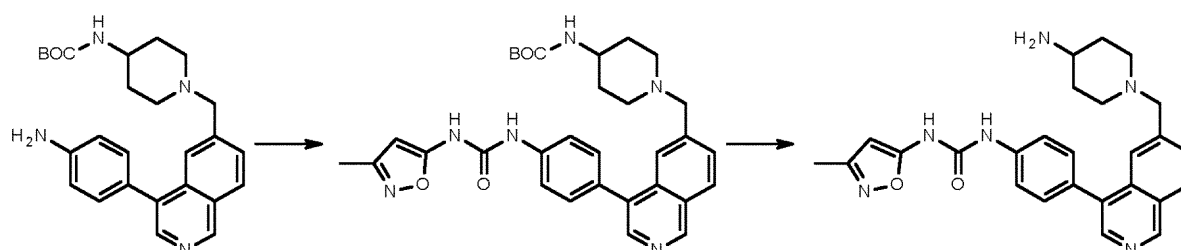
10

【0279】

1- [4- [6- [(4-アミノ-1-ピペリジル) メチル] -4-イソキノリル] フェニル] -3- (3-メチルイソキサゾール-5-イル) 尿素 (実施例 120)

20

【化 130】



30

34 μ L (0.28 mmol) のジホスゲンの 6 mL の無水 THF 中の氷冷した溶液に、45 mg (0.46 mmol) の 5-アミノ-3-メチルイソキサゾールおよび 6 mg (0.046 mmol) の DMA P の 6 mL の無水 THF 中の溶液を、温度を 0 ~ 5 $^{\circ}$ C に維持しながら滴下した。次いで、193 μ L (1.39 mmol) の TEA を溶液に添加した。混合物を室温に温め、さらに 40 分間攪拌し、その後、200 mg (0.46 mmol) の t-ブチル N- [1- [[4- (4-アミノフェニル) -6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメートの 8 mL の無水 THF 中の溶液を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示していた。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 20/1、R_f = 0.5) で精製して、257 mg の中間体を茶色の半個体として得た。

40

【0280】

2N HCl の EA 中の 10 mL の溶液中の、240 mg (0.43 mmol) のこの中間体の溶液を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示していた。混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、118 mg の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 457.1 [M+H]⁺.

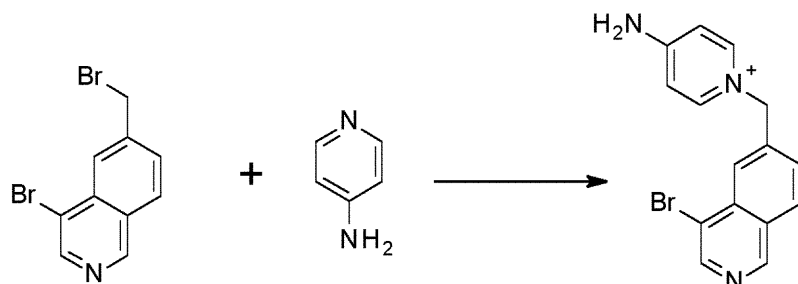
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.46 (s, 1h), 8.51 (s, 1h), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 8.10 (s,

50

1 h), 7.84 (D, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.68 (D, J = 8.8 Hz, 2 h), 7.56 (D, J = 8.8 Hz, 2 h), 5.99 (S, 1 h), 4.48 (S, 2 h), 3.39 (S, 2 h), 3.25 (S, 1 h), 3.06 (S, 2 h), 2.17 (S, 3 h), 2.08–2.05 (M, 2 h), 1.70 (S, 2 h).

【0281】

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピリジン-1-イウム-4-アミン
【化131】



10

アルゴン雰囲気下で、0.25 g (0.83 mmol) の 4-ブロモ-6- (ブロモメチル) イソキノリンの 3 mL の DMF 中の溶液を充填した磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、544 mg (1.66 mmol) の Cs_2CO_3 および 156 mg (1.66 mmol) の 4-アミノピリジン (CAS 504-24-5) を加えた。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100 °C で、マイクロ波の照射 (150 W) を用いて 30 分間加熱した。室温に冷却した後、LCMS は出発材料が生成物に転換していたことを示した。混合物を次のステップにさらに精製することなく用いた。

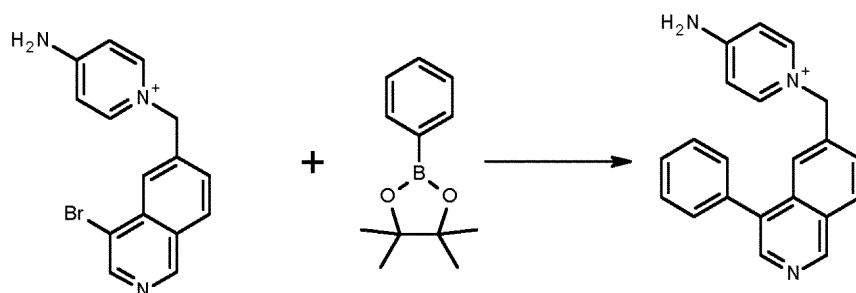
20

MS (ESI+): 314.0 [M], 316.0 [M+2].

【0282】

1-[(4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]ピリジン-1-イウム-4-アミン
(実施例 121)

【化132】



30

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピリジン-1-イウム-4-アミン (0.80 mmol) の溶液、3 mL のジオキサン、0.5 mL の H_2O 、0.19 g (0.95 mmol) の 4,4,5,5-テトラメチル-2-フェニル-1,3,2-ジオキサボロラン (CAS 24388-23-6)、0.34 g (0.95 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ および 138 mg (0.06 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100 °C で、マイクロ波の照射 (150 W) を用いて 30 分間加熱した。室温に冷却した後、LCMS は反応の完了を示していた。次いで、バイアルの内容物を丸底フラスコに移し、次いで、50 mL の EA で希釈し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製した。0.1 mL の濃塩酸を回収した溶離液に添加し、次いで、これを凍結乾燥して、29 mg

40

50

の生成物のHCl塩を黄色の固体として得た。

MS (ESI+) : 312.27 [M].

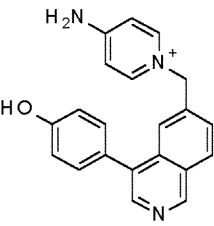
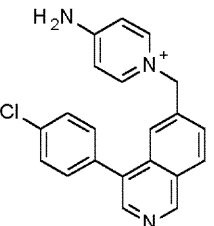
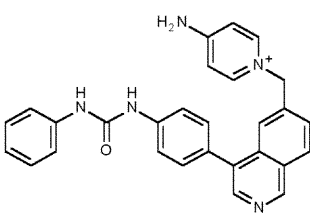
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.58 (s, 1h), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1h), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 8.21–8.20 (m, 2h, H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.72 (s, 1h), 7.61–7.54 (m, 5h, H), 6.84–6.82 (m, 2h), 5.59 (s, 2h).

【0283】

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピリジン-1-イウム-4-アミンと対応するボロン酸またはボロン酸エステルとのPd触媒の存在下における反応により、

【0284】

【表36】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (ESI+) [M] ⁺
122 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H)	328.3
123 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.56 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H)	346.3
124 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.00(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H)	446.2

【0285】

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-2-メチルピリジン-1-イウム-4-アミン

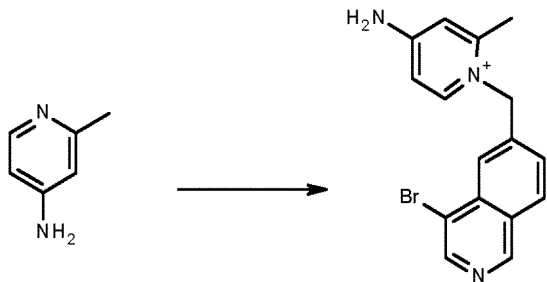
10

20

30

40

【化 1 3 3】



10

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、0.20 g (0.66 mmol) の 4-ブromo-6-(ブromoメチル) イソキノリン、3 mL の DMF、435 mg (1.33 mmol) の Cs_2CO_3 および 144 mg (1.33 mmol) の 2-メチルピリジン-4-アミン (CAS 18437-58-6) を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃で、マイクロ波の照射 (150 W) を用いて 30 分間加熱した。室温に冷却した後、LCMS は反応の完了を示した。この混合物を、さらに精製することなく次のステップで用いた。

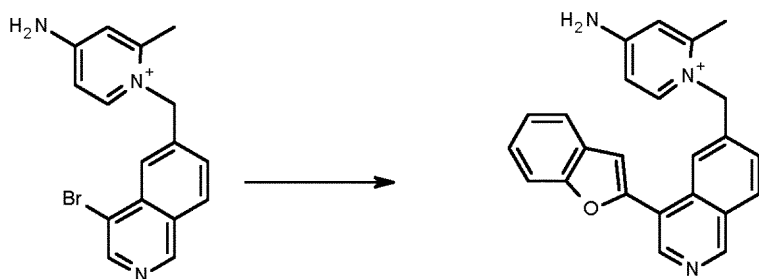
MS (ESI+): 328.0 [M], 330.0 [M+2].

【0286】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-2-メチルピリジン-1-イウム-4-アミン (実施例 125)

20

【化 1 3 4】



30

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、1-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-2-メチルピリジン-1-イウム-4-アミン (0.61 mmol) の溶液、3 mL のジオキサン、0.5 mL の H_2O 、0.15 g (0.91 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、0.26 g (1.22 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ および 106 mg (0.091 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃で、マイクロ波の照射 (150 W) を用いて 30 分間加熱した。室温に冷却した後、LCMS は反応の完了を示していた。次いで、バイアルの内容物を丸底フラスコに移し、次いで、50 mL の EA で希釈し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製した。0.1 mL の濃塩酸を回収した溶離液に添加し、次いで、これを凍結乾燥して、39 mg の生成物の HCl 塩を黄色の固体として得た。次いで、固体を MeOH/EA から再結晶化して、純粋な生成物の HCl 塩を黄色の固体として得た。

40

MS (ESI+): 366.33 [M].

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ ppm: 9.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)

50

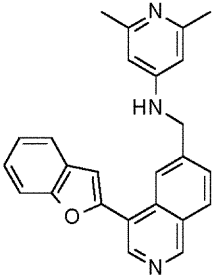
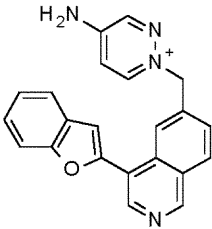
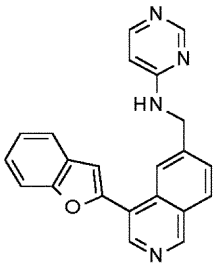
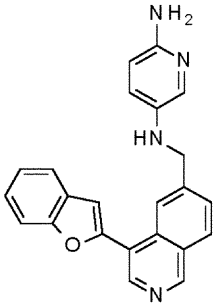
, 7.47 (S, 1 h), 7.42 (T, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 h), 7.35 (T, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 h), 6.85 (Dd, $J_1 = 6.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 h), 6.81 (S, 1 h), 5.73 (S, 2 h), 2.39 (S, 3 h).

【0287】

ベンゾフラン-2-ボロン酸と対応するアンモニウム化合物またはアミン（1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-2-メチル-ピリジン-1-イウム-4-アミンに記載の通り調製した）とのPd触媒の存在下における反応により、実施例125に従って以下の実施例を調製した。

【0288】

【表 3 7】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (ESI+) [M+H] ⁺
126 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.47 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H, H-e), 7.81 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (dd, J ₁ = 7.2 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.72, 6.67 (2s, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.37, 2.34 (2s, 6H)	380.2
127 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.39 (s, 1H), 8.97 (s, 1H, H-a), 8.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.13 (dd, J ₁ = 7.2 Hz, J ₂ = 3.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H, H-f), 2.39 (s, 3H)	353.1
128 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, J ₁ = 7.2 Hz, J ₁ = 0.8 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01, 4.92 (2s, 2H)	353.0
129 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H)	367.1

10

20

30

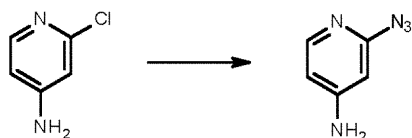
40

【0289】

2-アジドピリジン-4-アミン

50

【化 1 3 5】

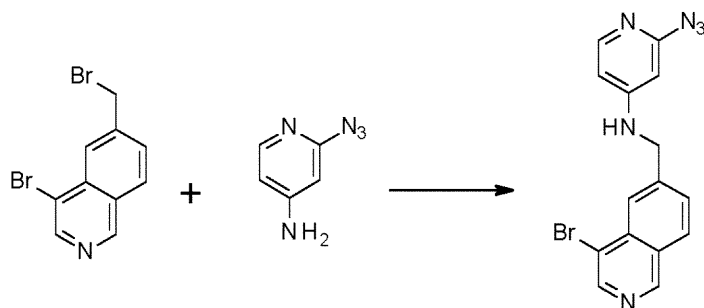


1. 6 g (12.07 mmol) の 4-アミノ-2-クロロピリジンの 25 mL の DMF 中の溶液に、1.6 g (24.14 mmol) の NaN_3 および 1.3 g (24.14 mmol) の NH_4Cl を添加した。混合物を 110℃ で 10 時間攪拌した。TLC (DCM/MeOH = 10/1、 $R_f = 0.2$) は反応の完了を示していた。この混合物に、150 mL の EA および 100 mL の水を添加した。次いで、水性相の pH 値を Na_2CO_3 水溶液で pH = 10 に調節し、これに続いて、100 mL × 3 の EA で抽出した。組み合わせた有機相を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルで洗浄して、1.31 g の生成物を薄い白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.58 (s, 1h), 8.55 (s, 1h), 8.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1h), 8.16 (s, 1h), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1h), 7.82–7.55 (m, 5h), 4.50 (s, 2h), 3.41–3.07 (m, 5h), 2.10–1.70 (m, 7h) .

【0 2 9 0】

【化 1 3 6】



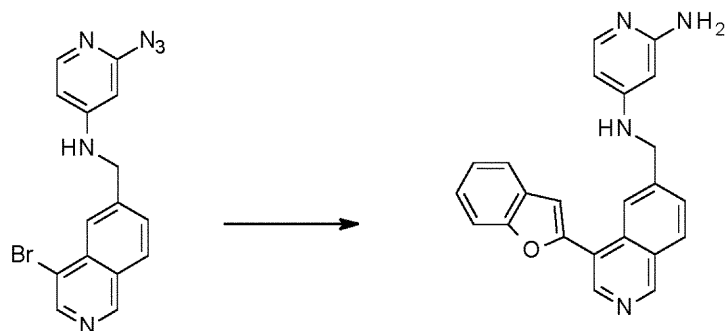
2-アジド-N-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピリジン-4-アミンアルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、0.10 g (0.33 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン、2 mL の DMF、217 mg (0.66 mmol) の Cs_2CO_3 および 90 mg (1.33 mmol) の 2-アジドピリジン-4-アミンを充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃ で、マイクロ波の照射 (150 W) を用いて 30 分間加熱した。室温に冷却した後、LCMS は出発材料の半分が生成物に転換したことを示した。混合物を次のステップにさらに精製することなく用いた。

MS M/Z (ESI^+): 355.0 $[\text{M}]^+$, 357.0 $[\text{M}+2]^+$.

【0 2 9 1】

N4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピリジン-2,4-ジアミン (実施例 130)

【化 1 3 7】



10

アルゴン雰囲気下で、磁気攪拌機を備えるマイクロ波バイアルに、2-アジドピリジン-4-アミン (0.61 mmol) の溶液、3 mL のジオキサン、0.5 mL の H_2O 、68 mg (0.42 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、0.12 g (0.56 mmol) の $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ および 49 mg (0.042 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を充填した。次いで、バイアルをシールし、混合物を、攪拌しながら、100℃で、マイクロ波の照射 (150 W) を用いて30分間加熱した。室温に冷却した後、LCMSは反応の完了を示していた。この間、アジド生成物のほとんどが、この条件下では、化合物N4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピリジン-2,4-ジアミンに還元されていた。次いで、バイアルの内容物を丸底フラスコに移し、50 mL のEAで希釈し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、生成物の17 mg のギ酸塩を黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 367.2 [M+H]⁺.

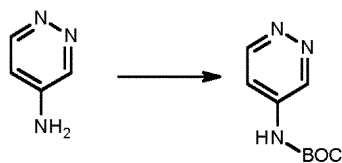
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.35 (s, 1h), 8.90 (s, 1h), 8.31 (s, 1h), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.75 (s, 1h), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1h), 7.59 (dd, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1h), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1h), 7.42-7.35 (m, 2h), 7.33 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1h), 6.24 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1h), 5.72 (s, 1h), 4.68 (s, 2h).

30

【0292】

t-ブチルN-ピリダジン-4-イルカルバメート

【化 1 3 8】



40

1.0 g (10.5 mmol) のピリダジン-4-アミン (CAS 20744-39-2) の4.8 mL (36.8 mmol) のTEAおよび30 mLのDCM中の溶液に、5.74 g (26.3 mmol) の(Boc)₂O (26.3 mmol) を0℃で添加した。次いで、反応溶液を、攪拌しながら、30℃で16時間、25℃に温めた。LCMSは反応の完了を示していた。溶剤を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/3、R_f = 0.2) により精製して、1.5 gの生成物を薄い白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.14 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1h), 8.92 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1h), 7.73 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1h)

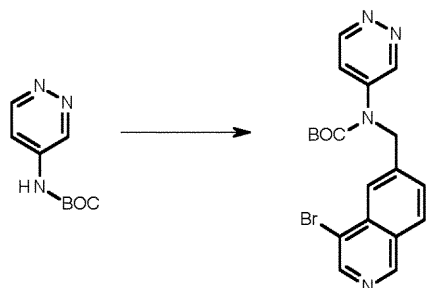
50

) .

【0293】

t-ブチルN-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-N-ピリダジン-4-イルカルバメート

【化139】



10

窒素雰囲気下で、205mg (1.0mmol)のt-ブチルN-ピリダジン-4-イルカルバメートの15mLのDMF中の溶液に、0℃で、60mg (1.5mmol)のNaHを添加した。溶液をその温度で1時間攪拌し、次いで、300mg (0.38mmol)の4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンを添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示していた。反応を3mLの水で0℃で失活させ、30mL×3のEAで抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE/EA=1/5、R_f=0.3)によりを精製して、135mgの生成物を薄い緑色の固体として得た。

20

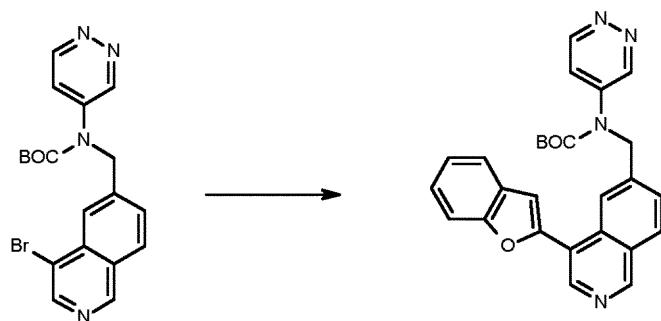
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.31 (D, J=2.8Hz, 1h), 9.16 (S, 1h), 9.00 (D, J=6.0Hz, 1h), 8.73 (S, 1h), 8.00 (D, J=8.4Hz, 1h), 7.97 (S, 1h), 7.53 (Dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.6Hz, 1h), 7.43 (Dd, J₁=6.0Hz, J₂=3.2Hz, 1h), 5.22 (S, 2h), 1.52 (S, 9h).

【0294】

t-ブチルN-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-N-ピリダジン-4-イルカルバメート

30

【化140】



40

アルゴン雰囲気下で、0.10g (0.23mmol)のt-ブチルN-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-N-ピリダジン-4-イルカルバメートの15mLのジオキサンおよび3mLのH₂O中の溶液に、56mg (0.34mmol)のベンゾフラン-2-イルボロン酸(CAS 98437-24-2)、97mg (0.46mmol)のK₃PO₄・3H₂Oおよび40mg (0.034mmol)のPd(PPh₃)₄を添加した。混合物を脱気し、90℃で16時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示していた。溶剤を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE/EA=1/2~1/5、R_f=0.3)により精製して、95mgの生成物を黄色の固体と

50

して得た。

MS (ESI⁺): 453.1 [M+H]⁺.

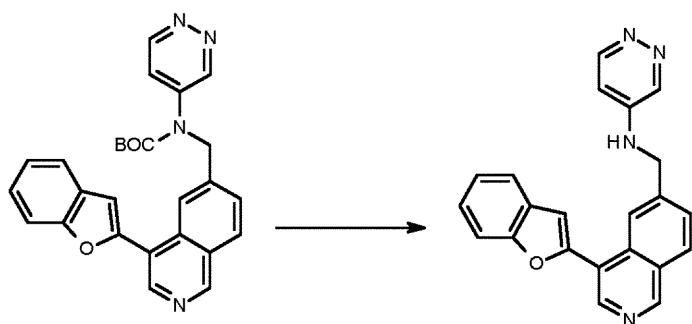
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.48 (D, J = 2.0 Hz, 1h), 9.28 (S, 1h), 9.00 (Dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 0.4 Hz, 1h), 8.84 (S, 1h), 8.36 (S, 1h), 8.25 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.98 (S, 1h), 7.73 (Dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1h), 7.70–7.66 (M, 1h), 7.60–7.53 (M, 1h), 7.46–7.44 (M, 1h), 7.37–7.35 (M, 1h), 7.32 (Dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1h), 5.35 (S, 2h), 1.49 (S, 9h).

10

【0295】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピリダジン-4-アミン (実施例 131)

【化141】



20

2N HClのEA中の1mLの溶液中の、90mgのt-ブチルN-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-N-ピリダジン-4-イル-カルバメート (0.2mmol)の溶液を25℃で1.5時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示していた。溶剤を減圧下で除去した。残渣を分取HPLCにより精製して、44mgの生成物を灰色の固体として得た。

30

MS (ESI⁺): 353.1 [M+H]⁺.

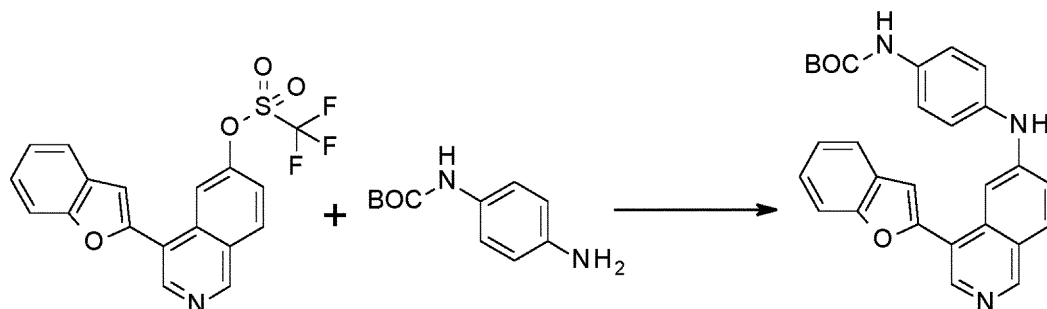
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.46 (S, 1h), 8.97 (S, 1h), 8.76 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 8.66 (S, 1h), 8.48 (S, 1h), 8.35 (D, J = 8.8 Hz, 1h), 7.84 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.77 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 7.62 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 7.57 (S, 1h), 7.43 (Dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1h), 7.41–7.34 (M, 1h), 7.22 (Dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 3.2 Hz), 5.04–4.94 (M, 2h).

【0296】

t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]アミノ]フェニル]カルバメート

40

【化 1 4 2】



10

アルゴン雰囲気下で、0.22 g (0.56 mmol) の [4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] トリフルオロメタンスルホネートの 6 mL のジオキサン中の攪拌溶液に、0.14 g (0.67 mmol) の N-Boc-p-フェニレンジアミン (CAS: 71026-66-9)、51 mg (0.06 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、40 mg (0.08 mmol) の X-phos および 0.44 g (1.68 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ を添加した。90℃で15時間攪拌した後、混合物を、減圧下で濃縮して200 mgの粗生成物を得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

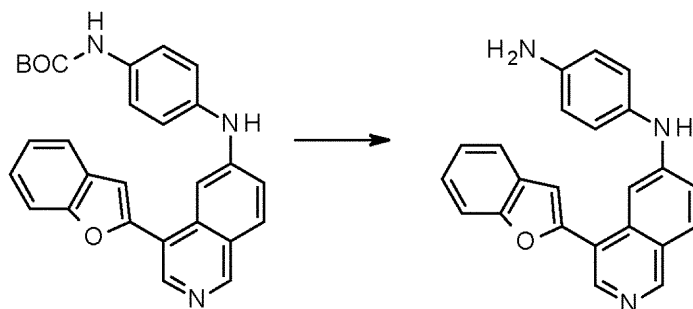
MS (ESI⁺): 452.1 [M+H]⁺.

20

【0297】

N1-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]ベンゼン-1,4-ジアミン (実施例 132)

【化 1 4 3】



30

0.20 g (0.44 mmol) の t-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]アミノ]フェニル]カルバメートの 5 mL の DCM 中の攪拌溶液に、3.3 mL (44.3 mmol) の TFA を添加した。20℃で1.5時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、分取 HPLC で精製して、150 mg の所望の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 352.1 [M+H]⁺.

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

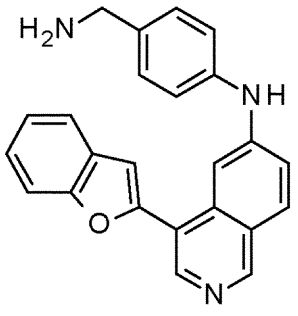
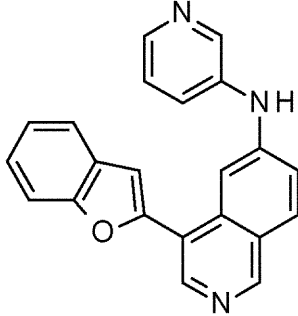
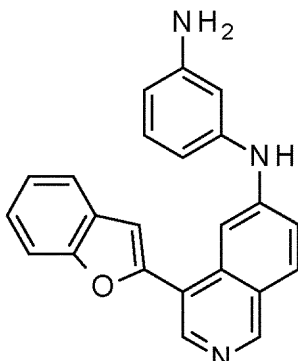
【0298】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] トリフルオロメタンスルホネートと対応するアミンとの Pd 触媒の存在下における反応、および、その後の脱保護により、実施例 132 に従って以下の実施例を調製した。

【0299】

50

【表 3 8】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
133 	(DMSO-d ₆) 9.27 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 3H), 7.47 – 7.35 (m, 4H), 4.02 (s, 2H)	366.1
134 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H)	338.1
135 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.26 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H)	352.1
136	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H)	366.1

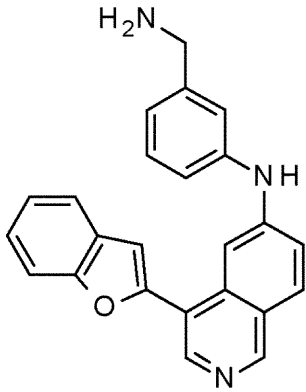
10

20

30

40

【表 3 9】

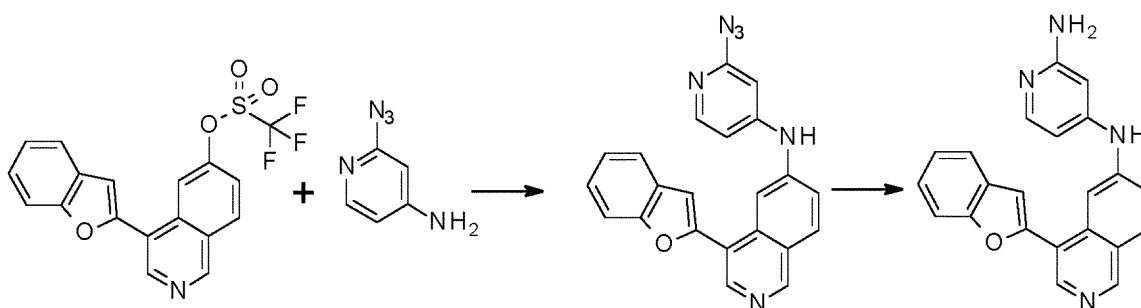
10

【0301】

N4-〔4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル〕ピリジン-2, 4-ジアミン(実施例137)

【化144】

20



N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミンを、〔4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル〕トリフルオロメタンスルホネートと2-アジドピリジン-4-アミンとのPd触媒の存在下における反応により、実施例132に従って調製した。

30

【0302】

0.25g(0.66mmol)の中間体(N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミン)の20mLのEtOH中の溶液に、1.49g(6.59mmol)のSnCl₂・2H₂Oを添加した。3時間還流した後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣をH₂Oで希釈し、6M NaOH水溶液でpH=10に調節し、EAで抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、セライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、分取HPLCで精製して、208mgの所望の生成物を黄色の固体として得た。

40

MS(Es⁺): 353.2[M+H].

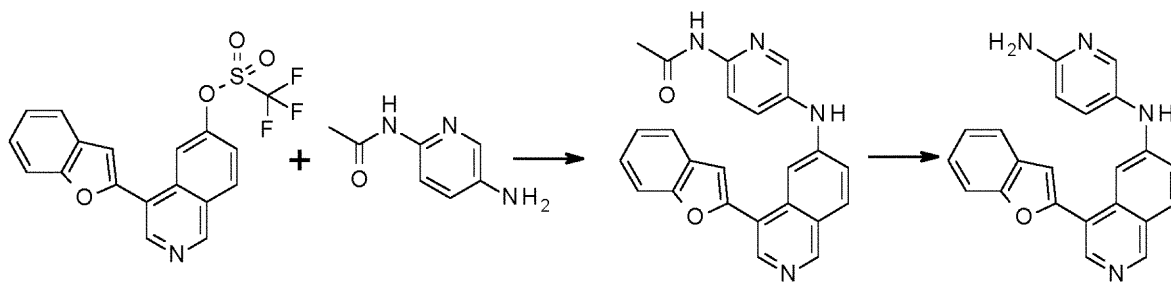
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.42(S, 1h), 8.90(S, 1h), 8.42(D, J=9.2Hz, 1h), 8.28(D, J=2.0Hz, 1h), 7.80-7.71(M, 4h), 7.59(S, 1h), 7.45-7.34(M, 2h), 6.64-6.59(M, 2h).

【0303】

N5-〔4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル〕ピリジン-2, 5-ジアミン(実施例138)

50

【化 1 4 5】



10

N-〔5-〔〔4-（ベンゾフラン-2-イル）-6-イソキノリル〕アミノ〕-2-ピリジル〕アセトアミドを、〔4-（ベンゾフラン-2-イル）-6-イソキノリル〕トリフルオロメタンスルホネートとN-（5-アミノ-2-ピリジル）アセトアミド（CAS：29958-14-3）とのPd触媒の存在下における反応により、実施例132に従って調製した。

【0304】

0.20g（0.51mmol）の中間体（N-〔5-〔〔4-（ベンゾフラン-2-イル）-6-イソキノリル〕アミノ〕-2-ピリジル〕アセトアミド）の8mLのMeOH中の溶液に、4.06mLの5N NaOH溶液を添加した。90℃で3時間攪拌した後、溶液を濃縮して粗生成物を得、これを、分取HPLCで精製して、85mgの所望の生成物を黄色の固体として得た。

20

MS（ESI⁺）：353.1〔M+H〕⁺。

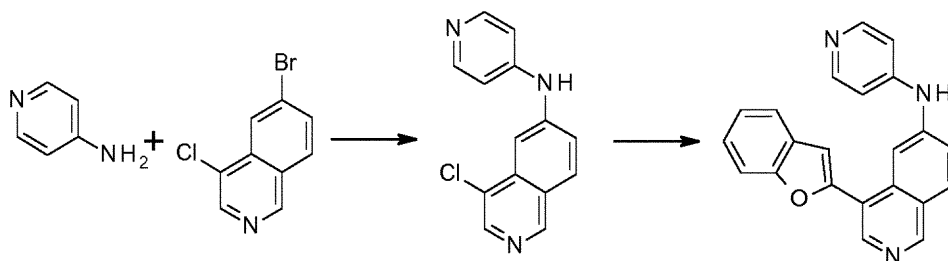
¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆+D₂O）Δ Ppm：9.29（s，1h），8.72（s，1h），8.30（d，J=9.2Hz，1h），8.02-7.98（m，2h），7.78（d，J=7.6Hz，1h），7.68-7.66（m，2h），7.54-7.51（m，2h），7.46-7.34（m，2h），7.10-7.07（m，1h）。

【0305】

4-（ベンゾフラン-2-イル）-N-（4-ピリジル）イソキノリン-6-アミン（実施例139）

30

【化 1 4 6】



40

アルゴン雰囲気下で、0.70g（2.89mmol）の6-ブロモ-4-クロロイソキノリンの30mLのトルエン中の攪拌溶液に、0.30g（3.18mmol）の4-アミノピリジン（CAS：504-24-5）、0.14g（0.15mmol）のPd₂（dba）₃、0.18g（0.29mmol）のBINAPおよび0.42g（4.33mmol）のt-BuONaを添加した。80℃で5時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（PE/Ea=2/1）により精製して、0.55gの4-クロロ-N-（4-ピリジル）イソキノリン-6-アミンを白色の固体として得た。

【0306】

50

アルゴン雰囲気下で、0.33 g (1.29 mmol) の 4-クロロ-N-(4-ピリジル) イソキノリン-6-アミンの 10 mL のジオキサン中の攪拌溶液に、0.42 g (2.58 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS: 98437-24-2)、267 mg (0.26 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、174 mg (0.62 mmol) の PCy_3 および 0.58 g (2.19 mmol) の $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を添加した。120℃で12時間攪拌した後、溶液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、分取HPLCで精製して、310 mg の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(4-ピリジル) イソキノリン-6-アミンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 338.1 [M+H]⁺.

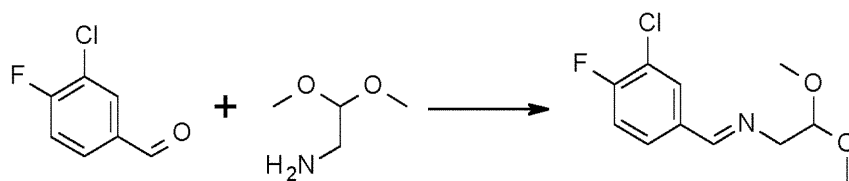
¹H NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.43 (s, 1h), 8.95 (s, 1h), 8.45–8.37 (m, 4h), 7.84–7.73 (m, 3h), 7.58 (s, 1h), 7.45–7.35 (m, 4h).

10

【0307】

(E)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)メタンイミン

【化147】



20

5.0 g の 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (32.4 mmol) および 3.62 g の アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (34.1 mmol) の 20.0 mL のトルエン中の溶液を 110℃で12時間、シールした試験管で攪拌し、次いで、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、7.8 g の所望の生成物を黄色の油として得た。

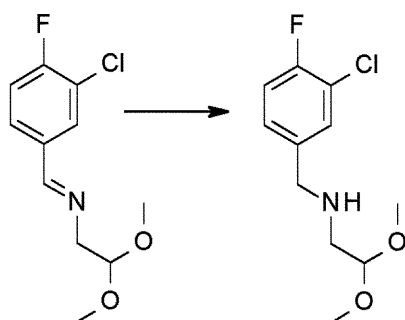
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 8.30 (s, 1h), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1h), 7.75–7.72 (m, 1h), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1h), 4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1h), 3.69 (d, J = 5.2 Hz, 2h), 3.32–3.27 (m, 6h).

30

【0308】

N-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタナミン

【化148】



40

7.5 g の (E)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)メタンイミン (30.5 mmol) の 100.0 mL の EtOH 中の溶液に、1.7 g の NaBH_4 (45.8 mmol) を室温で添加し、これを室温で3時間攪拌したところ、LCMSは所望の化合物の形成を示した。50 mL の H_2O を添加し、

50

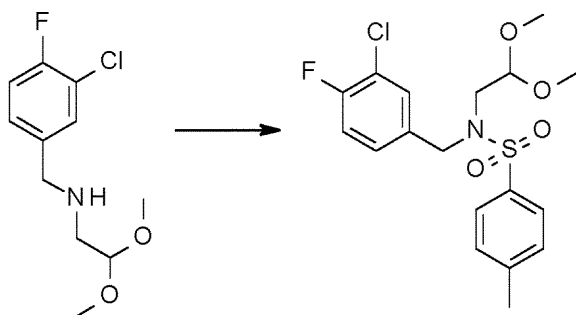
混合物をEA (100 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を塩水 (25 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをPE/EA (V/V = 3 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、5.0 g の所望の化合物をオフホワイトの油として得た。

MS M/Z (+ESI) : 248.0 ([M+H]⁺).

【0309】

N-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【化149】



10

5.0 g の N-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタンアミン (20.2 mmol) の 100 mL の DCM および 10.0 mL の Py 中の溶液に、50 mL の DCM 中の 6.2 g の p-トルエンスルホニルクロリド (32.3 mmol) を 0℃ で添加し、次いで、これを室温 25℃ で 5 時間攪拌したところ、TLC は所望の化合物の形成を示した。50 mL の H₂O を添加し、得られた混合物を DCM (100 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを PE/EA (V/V = 20 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、7.0 g の所望の化合物を明るい黄色の油として得た。

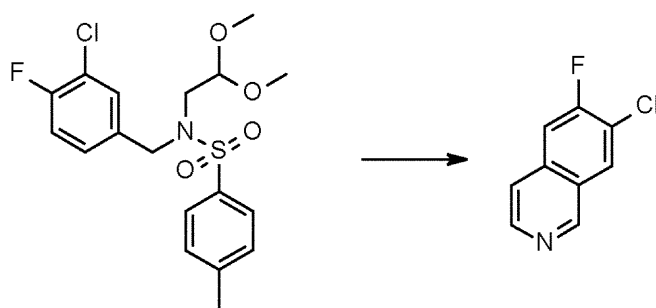
20

【0310】

7-クロロ-6-フルオロイソキノリン

30

【化150】



40

3 g の N-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (7.5 mmol) の 50 mL の DCM 中の溶液に、6 g の AlCl₃ (44.5 mmol) を室温で添加し、これを室温で 12 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示した。反応混合物および他のバッチ (RANDY-734-1) を 100 mL の氷水で処理し、得られた混合物を DCM (50 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を水性 NaHCO₃ (30 mL)、H₂O (20 mL × 2) および塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを PE/EA (V/V = 20 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、2.0 g の所望の化合物を明る

50

い黄色の固体として得た。これを、PE/EA (V/V=10:1) で再結晶化して、1.2 g の所望の化合物を黄色の固体として得た。

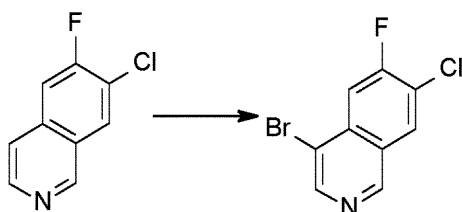
MS M/Z (+ESI): 182.0 ([M+H]⁺).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.20 (s, 1h), 8.57 (d, J=6.0 Hz, 1h), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1h), 7.63 (d, J=6.0 Hz, 1h), 7.56 (d, J=9.2 Hz, 1h).

【0311】

4-ブロモ-7-クロロ-6-フルオロイソキノリン

【化151】



10

100 mg の 7-クロロ-6-フルオロイソキノリン (0.55 mmol) の 5 mL の AcOH 中の溶液に 0.5 mL の Br₂ を添加し、これを 110 °C で 12 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、粗生成物を 100 mL の DCM に採り、水性 NaHCO₃ (20 mL)、H₂O (20 mL × 2) および塩水 (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液: PE:EA=15:1) により精製して、40 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

20

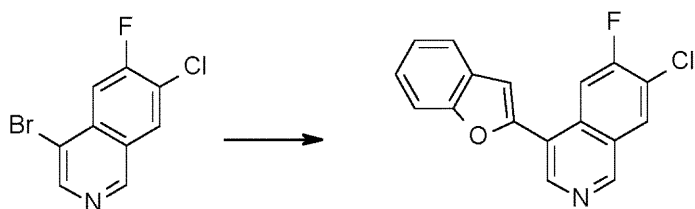
MS M/Z (+ESI): 259.9 ([M+H]⁺).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.10 (s, 1h), 8.75 (s, 1h), 8.11 (d, J=7.2 Hz, 1h), 7.92 (d, J=10.0 Hz, 1h).

【0312】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-フルオロイソキノリン

【化152】



40

300 mg の 4-ブロモ-7-クロロ-6-フルオロイソキノリン (0.12 mmol) の 10 mL のジオキサンおよび 1.0 mL の H₂O 中の溶液に、0.21 g のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (1.27 mmol)、0.27 g の Pd(PPh₃)₄ (0.23 mmol) および 0.32 g の K₂CO₃ (2.3 mmol) を室温で添加し、これを 80 °C で 5 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液: PE:EA=10:1) により精製して、240 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

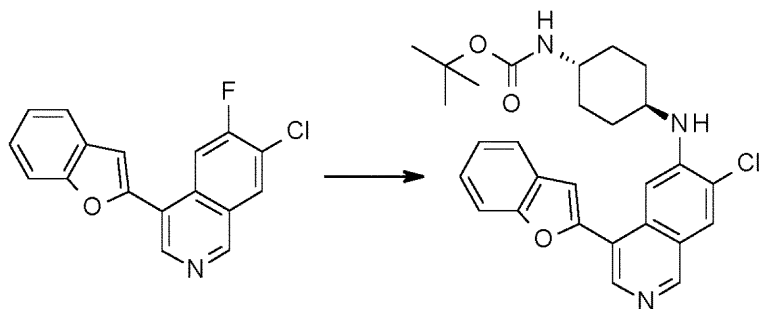
MS M/Z (+ESI): 298.0 ([M+H]⁺).

【0313】

50

t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート

【化153】



10

100 mg の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-フルオロイソキノリン (0.33 mmol) の 4 mL の DMSO 中の溶液に、432 mg の N-Boc-1,4-シクロヘキサジアミン (2.0 mmol) および 97 mg の DIPEA (0.5 mmol) を添加し、得られた混合物を 120 °C で 0.5 時間マイクロ波で撹拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、その後、これを室温に冷却し、混合物を H₂O (20 mL) で処理し、次いで、これを EA (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を H₂O (10 mL × 2) および塩水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを DCM/MeOH (V/V = 40 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、100 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

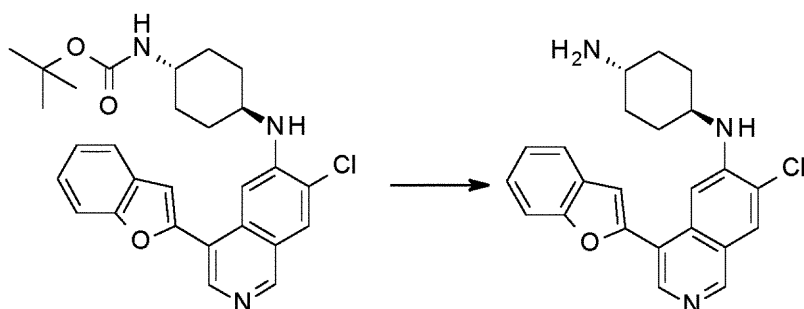
20

MS M/Z (+ESI): 492.2 ([M+H]⁺).

【0314】

N4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル]シクロヘキササン-1,4-ジアミン (実施例140)

【化154】



30

150.0 mg の t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート (0.3 mmol) の 6.0 mL の 2.5 N の EA/HCl (g) 中の溶液を 10 時間、室温で撹拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示した。これを減圧下で濃縮して黄色の固体を得、これを H₂O (5.0 mL) 中に溶解し、水性 NH₃・H₂O で溶液を pH = 9 に調節し、混合物を EA (10 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を H₂O (5 mL × 2)、塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、30 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

40

MS M/Z (+ESI): 392.2 ([M+H]⁺).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 8.95 (s, 1 h), 8.68 (s, 1 h), 8.20 (s, 1 h), 7.75 (d, J = 7.2 Hz,

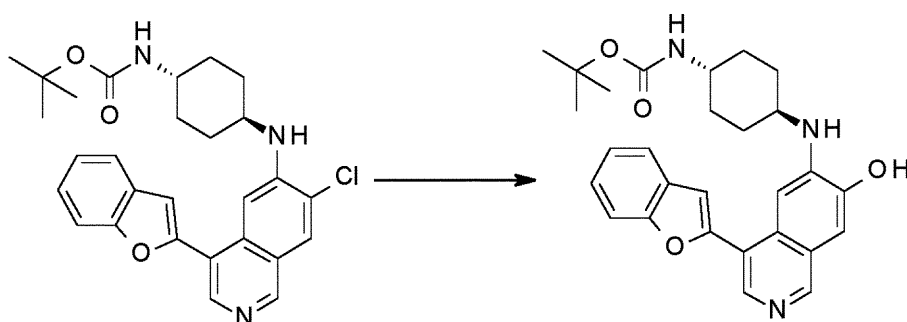
50

1 h), 7.65 (D, $J = 8.0$ Hz, 1 h), 7.45–7.37 (M, 3 h), 7.35–7.31 (M, 1 h), 3.33 (T, $J = 11.2$ Hz, 1 h), 2.68–2.61 (M, 1 h), 2.06 (D, $J = 11.2$ Hz, 2 h), 1.88 (D, $J = 11.2$ Hz, 2 h), 1.44 (Dd, $J_1 = 24.0$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 2 h), 1.20 (Dd, $J_1 = 24.0$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 2 h).

【0315】

t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-ヒドロキシ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート

【化155】



10

20

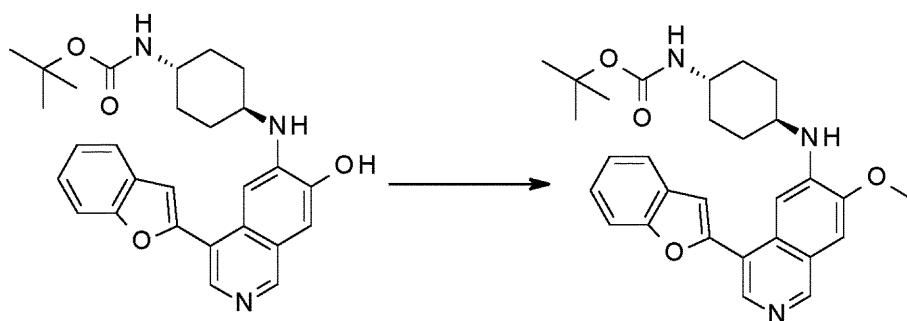
50 mg の t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート (0.1 mmol) の 3 mL の Diox. 1 mL の H_2O 中の溶液に、22 mg の $Pd(OAc)_2$ (0.1 mmol)、12 mg の x-phos (0.025 mmol) および 57 mg の KOH (1.01 mmol) を室温で添加し、これを 120℃ で 0.5 時間マイクロ波で攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、その後、これを室温に冷却し、得られた混合物および RANDY-801/803-1 の混合物を 1 N の HCl 溶液で pH = 7 に酸性化し、次いで、これを EA (10 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を H_2O (10 mL × 3)、塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液: DCM/MeOH = 30:1) により精製して、50 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。
MS M/Z (+ESI): 474.2 ($[M+H]^+$).

30

【0316】

t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-メトキシ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート

【化156】



40

ジアゾメタンの調製

1.3 g の KOH (18 mmol) の 10 mL の H_2O および 30 mL の Et_2O 中の溶液に、1.0 g の N-メチル-N-ニトロソ尿素 (2.7 mmol) を複数回に分

50

けて0℃で添加し、これを0℃で1時間攪拌した。次いで、黄色の有機層を分離し、氷浴中で Na_2SO_4 で乾燥させた。溶液を次のステップでそのまま用いた。

【0317】

t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-メトキシ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメートの調製

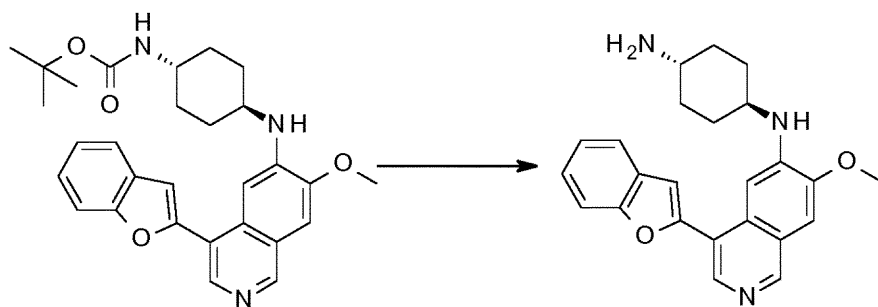
50mgのt-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-ヒドロキシ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート(0.1mmol)の10mLの Et_2O および10mLのMeOH中の溶液に、ジアゾメタンの溶液を0℃で添加し、混合物を0℃で1時間攪拌したところ、LCMSは所望の化合物の形成を示し、2mLのAcOHを添加し、これを減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶離液:DCM/MeOH=50:1)により精製して、50mgの所望の化合物を黄色の固体として得た。

MS M/Z (+ESI): 488.2 ($[M+H]^+$).

【0318】

N4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-メトキシ-6-イソキノリル] シクロヘキサミン-1, 4-ジアミン(実施例141)

【化157】



150mgのt-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-メトキシ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート(0.3mmol)の15mLのDCM中の溶液に、1.0mLのTFAおよび0.2mLのTESを室温で添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌したところ、LCMSは所望の化合物の形成を示し、これを減圧下で濃縮して、粗生成物を分取HPLCで精製して、30mgの所望の化合物を明るい黄色の固体として得た。

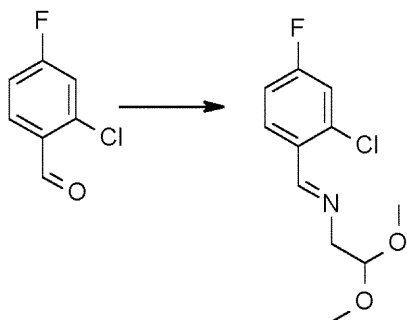
MS M/Z (+ESI): 388.3 ($[M+H]^+$).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 8.88 (s, 1h), 8.57 (s, 1h), 7.74-7.72 (m, 1h), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1h), 7.42-7.29 (m, 5h), 3.97 (s, 3h), 3.33 (br, 1h), 2.95 (br, 1h), 2.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2h), 2.00 (br, 2h), 1.47-1.34 (m, 4h).

【0319】

1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)メタニイミン

【化 1 5 8】



10

2. 5 g の 2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (15.7 mmol) および 1.74 g の アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (16.6 mmol) の 15 mL の トルエン中の溶液に、1.0 g の 4 Å の 分子ふるい および 0.27 g の PTSA (1.6 mmol) を室温で添加し、混合物を 100 °C で 10 時間攪拌し、その後、これを室温に冷却し、50 mL の EA を添加し、得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL × 2) および H₂O (30 mL) で洗浄し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、3.0 g の所望の化合物を濃い茶色の油として得た。

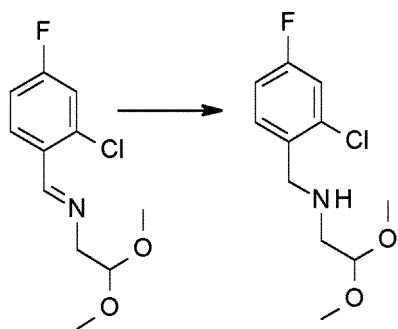
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.62 (s, 1h), 8.00 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1h), 7.53 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1h), 7.33–7.28 (m, 1h), 4.64 (t, J = 5.2 Hz, 1h), 3.76 (dd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 2h), 3.34–3.28 (m, 6h).

20

【0320】

N-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタンアミン

【化 1 5 9】



30

0.5 g の 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)メタンイミン (2.03 mmol) の 10 mL の EtOH 中の溶液に、116 mg の NaBH₄ を室温で添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、30 mL の H₂O を添加し、得られた混合物を EA (25 mL × 3) で抽出し、H₂O (15 mL × 3) および塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを PE/EA (V/V = 3:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、300 mg の所望の化合物を明るい黄色の油として得た。

40

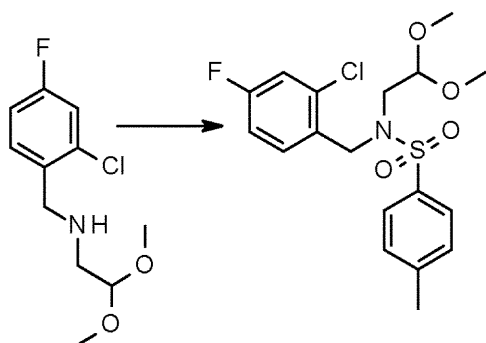
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 7.55–7.52 (m, 1h), 7.38 (dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1h), 7.22–7.17 (m, 1h), 4.40 (t, J = 5.6 Hz, 1h), 3.76 (s, 2h), 3.25 (s, 6h), 2.59 (d, J = 5.6 Hz, 2h).

50

【0321】

N-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【化160】



10

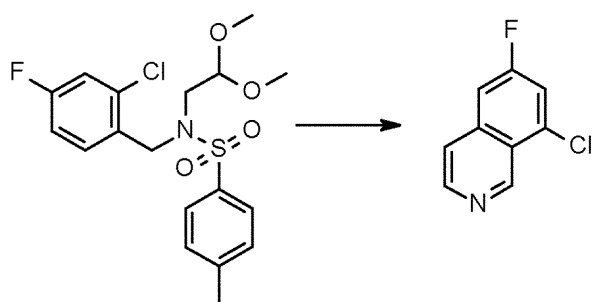
0.3 g の N-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタンアミン (1.2 mmol) の 10 mL の DCM および 1 mL の Py 中の溶液に、3 mL の DCM 中の 0.37 g の p-トルエンスルホニルクロリド (1.9 mmol) を 0℃ で滴下し、これを室温で 5 時間攪拌したところ、TLC は新規化合物の形成を示した。10 mL の H₂O を添加し、得られた混合物を DCM (25 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを PE/EA (V/V = 20 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、300 mg の所望の化合物をオフホワイトの油として得た。

20

【0322】

8-クロロ-6-フルオロイソキノリン

【化161】



30

1.0 g の N-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (2.5 mmol) の 50 mL の DCM 中の溶液に、2.0 g の AlCl₃ (15 mmol) を室温で添加し、これを室温で 12 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示した。混合物を 20 mL の水に注ぎ入れ、得られた混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出し、有機相を水性 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを PE/EA (V/V = 20 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、0.12 g の所望の化合物を黄色の固体として得た。

40

MS M/Z (+ESI) : 182.0 ([M+H]⁺).

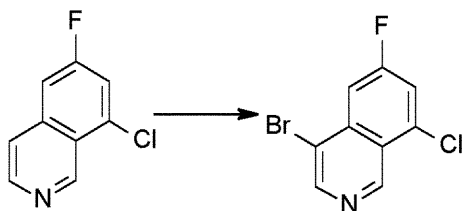
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm : 9.52 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.86 (d, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H).

【0323】

4-ブromo-8-クロロ-6-フルオロイソキノリン

50

【化 1 6 2】



80 mg の 8-クロロ-6-フルオロイソキノリン (0.44 mmol) の 5 mL の AcOH 中の溶液に 0.5 mL の Br₂ を添加し、これを 110℃ で 48 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを PE/EA (V/V = 20:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、30 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

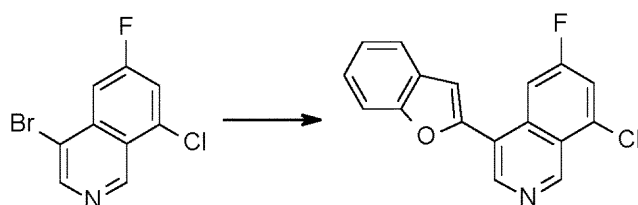
MS M/Z (+ESI): 260.0 ([M+H]⁺).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.49 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.83–7.80 (m, 1H).

【0324】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロイソキノリン

【化 1 6 3】



150 mg の 4-ブromo-8-クロロ-6-フルオロイソキノリン (0.57 mmol、1.0 当量、注記 1) の 5 mL のジオキサンおよび 2 mL の H₂O の溶液に、103 mg のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (0.63 mmol、1.1 当量)、66 mg の Pd(PPh₃)₄ (0.057 mmol、0.1 当量) および 159 mg の K₂CO₃ (1.15 mmol、2.0 当量) を室温で添加し、これを 80℃ で 5 時間攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、得られた混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液: PE:EA = 10:1) により精製して、100 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

MS M/Z (+ESI): 298.0 ([M+H]⁺).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79–7.76 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

【0325】

t-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]アミノ]シクロヘキシル]カルバメート

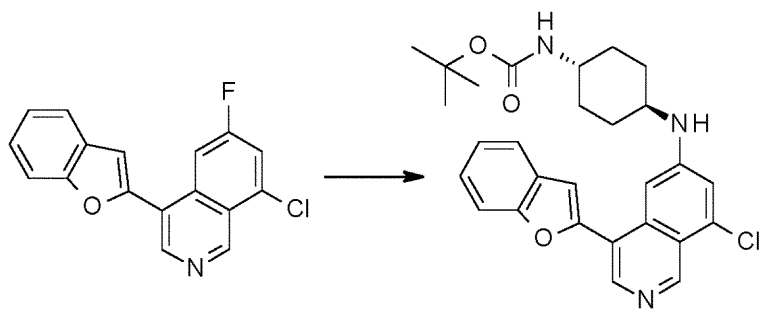
10

20

30

40

【化 1 6 4】



10

30 mg の 4- (ベンゾフラン-2-イル) -8-クロロ-6-フルオロイソキノリン (0.10 mmol) の 1.0 mL の DMF 中の溶液に、216 mg の N-Boc-1,4-シクロヘキサジアミン (0.99 mmol) および 29 mg の DIPEA (0.15 mmol) を添加し、これを 130℃ で 0.5 時間マイクロ波で攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示し、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物を PE/EA (V/V=10:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、20 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

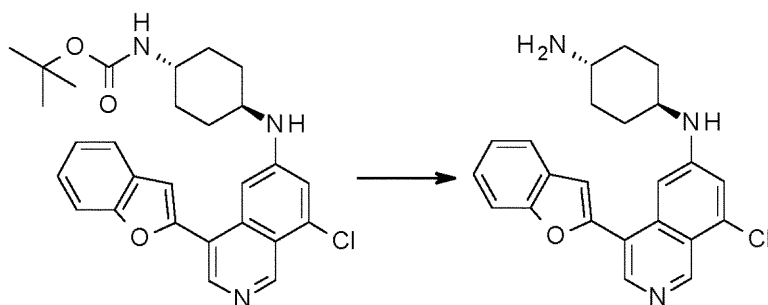
MS M/Z (+ESI): 492.2 ([M+H]⁺).

【0326】

20

N4- [4- (ベンゾフラン-2-イル) -8-クロロ-6-イソキノリル] シクロヘキササン-1,4-ジアミン (実施例 142)

【化 1 6 5】



30

40.0 mg の t-ブチル N- [4- [[4- (ベンゾフラン-2-イル) -8-クロロ-6-イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート (0.08 mmol、1.0 当量、注記 1) の 4.0 mL の 2.5 N の EA/HCl (g) 中の溶液を 10 時間、室温で攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示した。これを減圧下で濃縮して黄色の固体を得、これを 5 mL の H₂O 中に溶解した。混合物を水性アンモニアで pH = 9 に調節し、得られた混合物を EA (10 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機層を H₂O (5 mL × 3) および塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、25 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

40

MS M/Z (+ESI): 392.3 ([M+H]⁺).

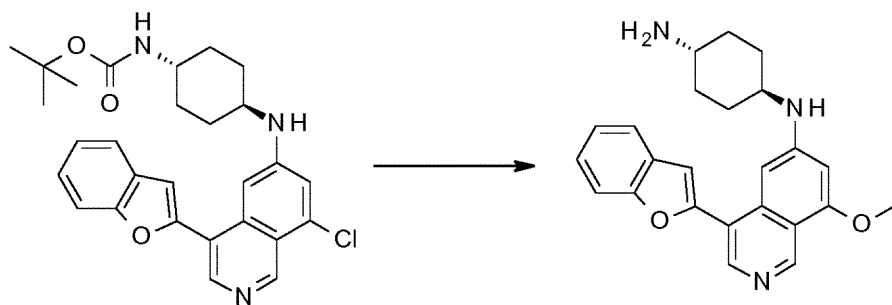
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.13 (s, 1h), 8.65 (s, 1h), 7.74 (d, J=7.2 Hz, 1h), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1h), 7.41-7.28 (m, 4h), 7.17 (s, 1h, H-1), 3.25 (s, 1h), 2.63-2.52 (m, 1h), 2.02 (d, J=10.8 Hz, 2h), 1.84 (d, J=10.8 Hz, 2h), 1.29-1.18 (m, 4h).

【0327】

50

N 4 - [4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 6 - イソキノリル] シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン (実施例 1 4 3)

【化 1 6 6】



10

70 mg の t - ブチル N - [4 - [[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - イソキノリル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート (0 . 1 4 2 mmol) の 2 . 5 ml のジオキサン中の溶液に、16 mg の Pd (PPh₃)₄ (0 . 0 1 4 mmol) 、 7 mg の x - phos (0 . 0 1 4 mmol) および 1 mL の NaOMe / MeOH を室温で添加し、これを 1 2 0 °C で 0 . 5 時間マイクロ波で攪拌したところ、LCMS は所望の化合物の形成を示した。反応混合物をろ過し、減圧下で乾燥させて粗生成物を得、これを分取 HPLC で精製して、所望の化合物を黄色の固体として得た。これを 5 % の N H₃ H₂ O 水溶液で洗浄し、ろ過し、減圧下で乾燥させて 30 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

20

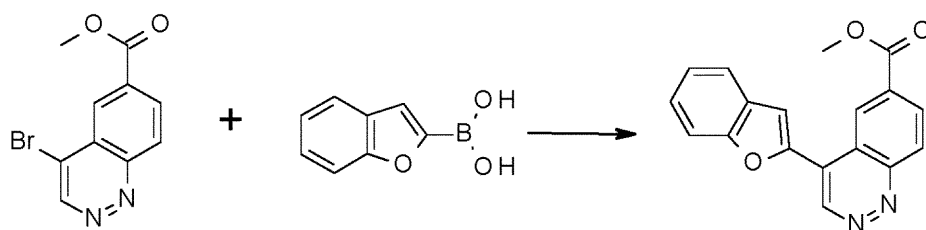
MS M/Z (+ E s i) : 3 8 8 . 2 ([M + H] ⁺) .

¹ H NMR (4 0 0 M h z , D m s o - D₆ + D₂ O) Δ P p m : 9 . 0 4 (S , 1 h) , 8 . 5 6 (S , 1 h) , 7 . 7 2 (D , J = 7 . 6 h z , 1 h) , 7 . 6 3 (D , J = 7 . 6 h z , 1 h) , 7 . 3 9 - 7 . 2 9 (M , 3 h) , 6 . 7 9 (S , 1 h) , 6 . 5 4 (D , J = 1 . 6 h z , 1 h) , 3 . 9 4 (S , 3 h) , 3 . 2 6 (S , 1 h) , 2 . 7 0 - 2 . 6 7 (M , 1 h) , 2 . 0 4 (B r , 2 h) , 1 . 8 8 (B r , 2 h) , 1 . 2 4 - 1 . 2 2 (M , 4 h) .

【 0 3 2 8 】

30

【化 1 6 7】



メチル 4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) シノリン - 6 - カルボキシレート

40

1 . 6 0 g のメチル 4 - ブロモシノリン - 6 - カルボキシレート (5 . 9 5 mmol) 、 1 . 3 5 g のベンゾフラン - 2 - イルボロン酸 (8 . 3 2 mmol) 、 1 . 7 5 g の K O A c (1 7 . 8 mmol) の 5 0 mL のジオキサン中の混合物に、0 . 6 9 g の Pd (PPh₃)₄ (0 . 5 9 mmol) および 0 . 1 4 g の X - PHOS (0 . 3 mmol) を添加した。混合物を 1 0 0 °C で 1 6 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EA で希釈し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE / EA = 2 / 1) により精製して、1 . 4 0 g の生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (E s i +) : 3 0 5 [M + H] .

¹ H NMR (4 0 0 M h z , D m s o - D₆) Δ P p m : 9 . 9 3 (S , 1 h) , 9

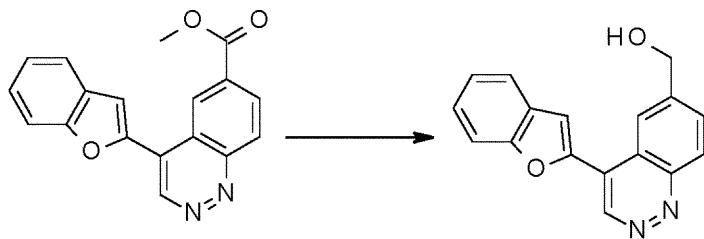
50

. 38 (S, 1h), 8.62 (D, $J=8.8$ Hz, 1h), 8.40 (D, $J=8.8$ Hz, 1h), 8.09 (S, 1h), 7.86 (D, $J=8.0$ Hz, 1h), 7.80 (D, $J=8.4$ Hz, 1h), 7.51 (T, $J=7.2$ Hz, 1h), 7.40 (T, $J=7.2$ Hz, 1h), 3.98 (S, 3h).

【0329】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-イル]メタノール

【化168】



10

56 mgのLiAlH₄ (1.48 mmol)を、10 mLのTHF中の300 mgのメチル4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボキシレート (0.98 mmol)に0℃で添加し、これに続いて、室温で4時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を反応混合物に添加し、攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=1:1)により精製して、205 mgの生成物を黄色の固体として得た。

20

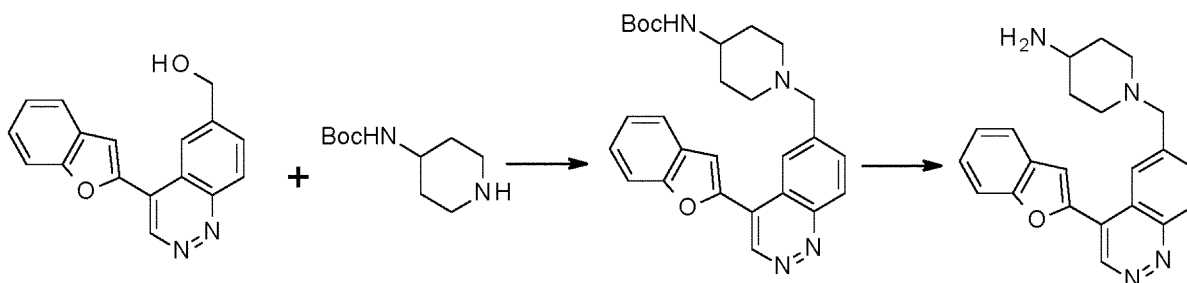
MS (ESI⁺): 277 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.62 (D, $J=3.2$ Hz, 1h), 8.61 (S, 1h), 8.52 (Dd, $J=8.8, 4.0$ Hz, 1h), 7.86 (D, $J=8.8$ Hz, 1h), 7.73 (D, $J=7.6$ Hz, 1h), 7.66 (D, $J=8.4$ Hz, 1h), 7.54-7.42 (M, 2h), 7.36 (T, $J=7.6$ Hz, 1h), 5.03 (D, $J=3.6$ Hz, 1h), 2.81 (B, 1h).

【0330】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-イル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例144)

【化169】



40

220 mgの[4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-イル]メタノール (0.79 mmol)の5 mLのCH₂Cl₂中の溶液に、0.22 mLのTEA (1.59 mmol)および110 mgのMsCl (0.95 mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を減圧中で濃縮して残渣を茶色の油として得た。次いで、残渣を5 mLのDMF中に溶解し、0.22 mLのTEA (1.59 mmol)および189 mgの4-(N-Boc-アミノ)ピペリジン (0.94 mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶剤を減圧中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液: アセトン/PE=1/3)により精製して、134 mgの

50

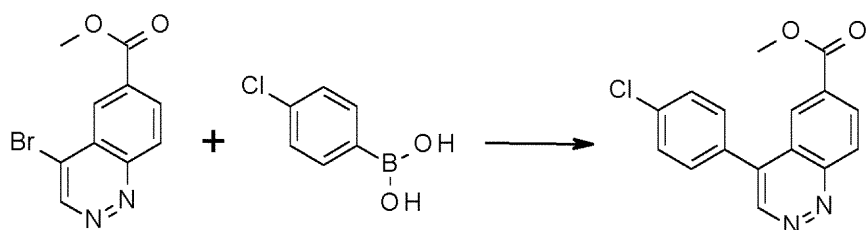
生成物を明るい黄色の固体として得た。この中間体をHClのEA中の3.5mLの2N溶液で処理し、室温で1時間攪拌した。次いで、懸濁液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して、生成物の30mgのTFA塩を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 359 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.87 (s, 1h), 8.87 (dd, J=1.2 Hz, 1h), 8.65 (d, J=8.8 Hz, 1h), 8.09 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1h), 8.07 (s, 1h), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1h), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1h), 7.55–7.53 (m, 1h), 7.51–7.40 (m, 1h), 4.64 (s, 2h), 3.49 (m, 2h), 3.29 (m, 1h), 3.12 (m, 2h), 2.10 (m, 2h), 1.75 (m, 2h).

【0331】

【化170】



メチル4-(4-クロロフェニル)シノリン-6-カルボキシレート

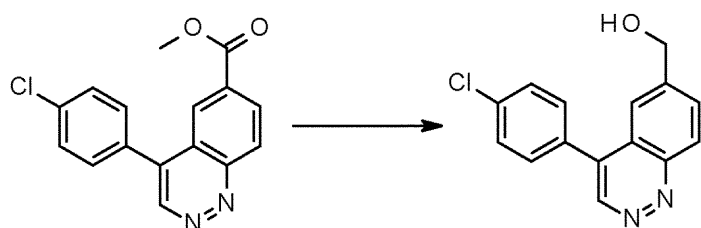
アルゴン雰囲気下で、0.7gのメチル4-ブロモシノリン-6-カルボキシレート (2.62 mmol)、0.57gの(4-クロロフェニル)ボロン酸 (3.67 mmol)、0.77gのKOAc (7.86 mmol)の15mLのジオキサン中の混合物に、0.3gのPd(PPh₃)₄ (0.26 mmol)および0.06gのX-PHOS (0.14 mmol)を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をEAで希釈し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=2/1)により精製して、0.68gの生成物を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 299 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.51 (s, 1h), 8.69 (d, J=8.8 Hz, 1h), 8.52 (d, J=1.2 Hz, 1h), 8.41 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1h), 7.76 (m, 4h), 3.92 (s, 3h).

【0332】

【化171】



[4-(4-クロロフェニル)シノリン-6-イル]メタノール

100mgのLiAlH₄ (2.5 mmol)を、10mLのTHF中の500mgのメチル4-(4-クロロフェニル)シノリン-6-カルボキシレート (1.7 mmol)に0℃で添加し、これに続いて、室温で4時間攪拌した。飽和水性硫酸ナトリウムを反応

混合物に添加し、攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶離液：PE/E A = 1 : 1）により精製して、100 mg の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI+) : 271 [M+H] .

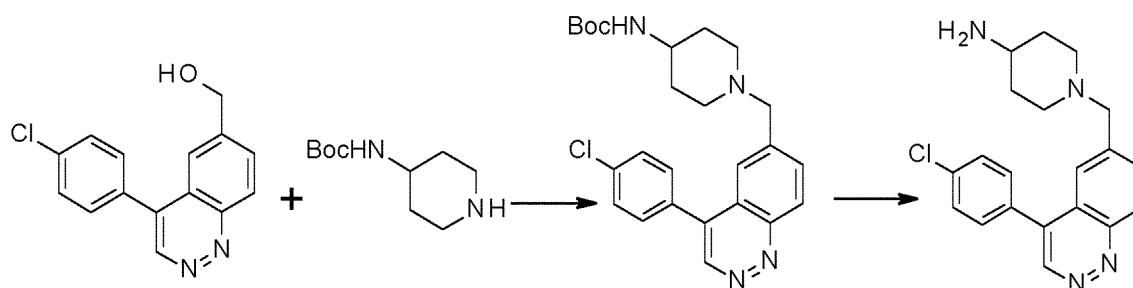
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 9.19 (S, 1h), 8.56 (D, J = 8.8 Hz, 1h), 7.93 (D, J = 0.8, Hz, 1h), 7.85 (Dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1h), 7.56 (Dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1h), 7.49 (D, J = 6.4 Hz, 1h), 4.93 (S, 2h) .

【0333】

1 - [[4 - (4 - クロロフェニル) シノリン - 6 - イル] メチル] ピペリジン - 4 - アミン (実施例 145)

10

【化172】



20

115 mg の [4 - (4 - クロロフェニル) シノリン - 6 - イル] メタノール (0.42 mmol) の 4 mL の CH₂Cl₂ 中の溶液に、0.12 mL の TEA (0.81 mmol) および 57 mg の MsCl (0.48 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、残渣を茶色の油として得た。次いで、残渣を 4 mL の DMF 中に溶解し、0.12 mL の TEA (0.81 mmol) および 100 mg の 4 - (N - Boc - アミノ) ピペリジン (0.48 mmol) を添加し、これに続いて、室温で 16 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶離液：アセトン/PE = 1/3）により精製して、172 mg の生成物を

30

明るい黄色の固体として得た。この中間体を HCl の EA 中の 2 mL の 2.5 N 溶液で処理し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、懸濁液を減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC により精製して、生成物の 71 mg の TFA 塩を明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI+) : 353 [M+H] .

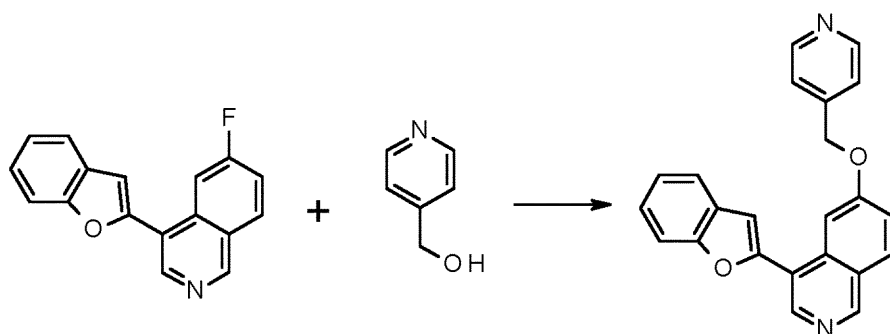
¹H NMR (400 MHz, DMSO - D₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.41 (S, 1h), 8.64 (D, J = 8.8 Hz, 1h), 8.12 (S, 1h), 8.04 (Dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1h), 7.75 - 7.69 (M, 4h), 4.46 (S, 2h), 3.38 (M, 2h), 3.24 (M, 1h), 3.02 (M, 2h), 2.06 (M, 2h), 1.69 (M, 2h) .

【0334】

4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (4 - ピリジルメトキシ) イソキノリン (実施例 146)

40

【化 1 7 3】



10

0.12 g (1.14 mmol) の 4-ピリジルカルビノールの 3 mL の THF 中の溶液に、41 mg (1.71 mmol) の NaH を添加し、次いで、混合物を室温で 30 分間攪拌する。0.15 g (0.57 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンを一度に添加する。得られた混合物を 100 °C に加熱し、この温度で 2 時間攪拌する。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液で失活させ、EA で抽出する。組み合わせた有機相を減圧中で蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製して、105 mg の所望の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 353.3 [M+H].

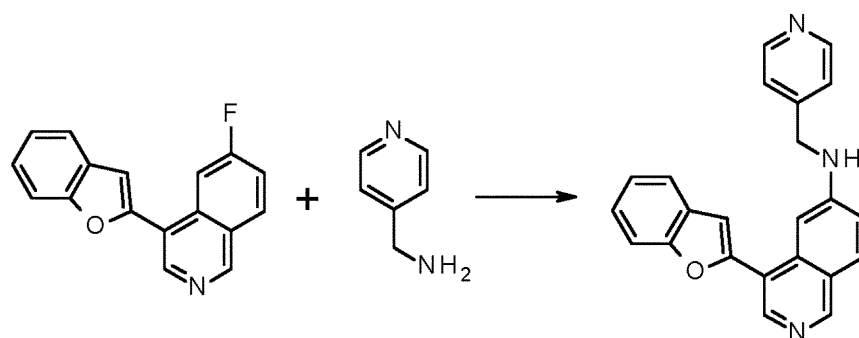
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.42 (s, 1h), 8.92 (s, 1h), 8.78 (d, J = 6.0 Hz, 2h), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.90 (s, 1h), 7.84–7.78 (m, 3h), 7.74–7.67 (m, 2h), 7.54 (s, 1h), 7.47–7.43 (m, 1h), 7.40–7.36 (m, 1h), 5.64 (s, 2h).

【0335】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(4-ピリジルメチル)イソキノリン-6-アミン (実施例 147)

【化 1 7 4】



30

0.2 g (0.76 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンの 3.86 mL (38.0 mmol) の 4-アミノメチルピリジン中の溶液を 100 °C で 16 時間加熱する。反応混合物を分取 HPLC により直接的に精製する。所望の画分を回収し、0.5 mL の濃 HCl を添加する。得られた溶液を減圧中で濃縮して大部分のアセトニトリルを除去し、次いで、凍結乾燥して、69 mg の所望の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 352.4 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.21 (s, 1h), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 2h), 8.62 (s, 1h), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 2h), 7.76 (d, J =

40

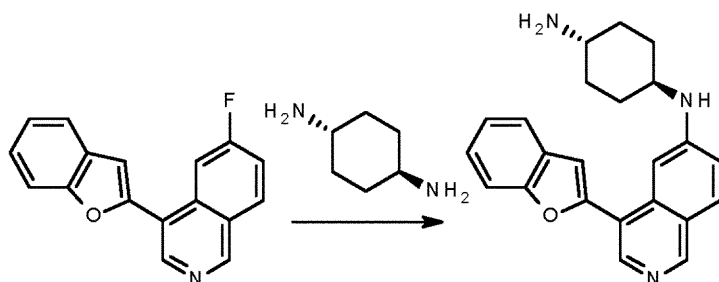
50

9. 2 Hz, 1 h), 7. 59 (D, J = 8. 3 Hz, 1 h), 7. 51 (D, J = 9. 2 Hz, 1 h), 7. 47–7. 43 (M, 1 h), 7. 39–7. 35 (M, 1 h), 7. 32 (S, 1 h), 7. 18 (S, 1 h), 4. 87 (S, 2 h).

【0336】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(4-(トランス)アミノシクロヘキシル)イソキノリン-6-アミン(実施例148)

【化175】



10

4-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(4-(トランス)アミノシクロヘキシル)イソキノリン-6-アミンを、4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンおよび対応するアミンから実施例147と同様に調製する。

20

MS (ESI⁺): 358. 2 [M+H].

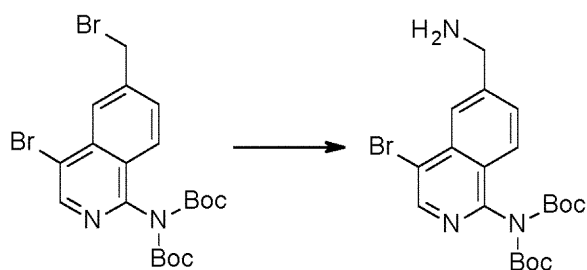
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9. 11 (S, 1 h), 8. 57 (S, 1 h), 8. 18 (Br s, 1 h), 7. 80 (D, J = 7. 6 Hz, 1 h), 7. 70 (D, J = 8. 4 Hz, 1 h), 7. 59 (S, 1 h), 7. 47–7. 43 (M, 2 h), 7. 39–7. 35 (M, 2 h), 3. 52 (Br s, 1 h), 3. 10–3. 03 (M, 1 h), 2. 09 (Br s, 2 h), 2. 03 (D, J = 10. 8 Hz, 2 h), 1. 55–1. 34 (M, 4 h).

【0337】

t-ブチルN-[6-(アミノメチル)-4-ブロモ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニル-カルバメート

30

【化176】



40

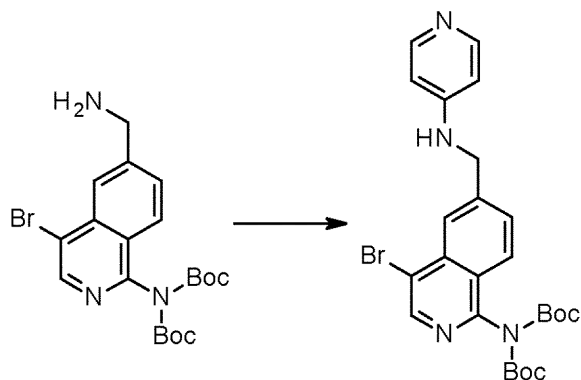
EtOH中の20 mLの2 Nアンモニア中の、1. 0 g (1. 93 mmol)のt-ブチルN-[4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニル-カルバメートの混合物を30℃で16時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をDCM/MeOH (v/v = 10:1)で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、0. 63 gの所望の生成物を黄色の半固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8. 71 (S, 1 h), 8. 23 (S, 1 h), 7. 97–7. 93 (M, 1 h), 7. 90–7. 87 (M, 1 h), 4. 20 (S, 2 h), 1. 30 (S, 18 h). MS M/Z (+ESI): 452. 1, 454. 1 ([M+H]⁺).

【0338】

50

ｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔4-ﾌﾞﾛﾓ-6-〔(4-ﾋﾟﾘｼﾞﾙｱﾐﾉ)ﾒﾁﾙ〕-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ〕-N-ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ｶﾙﾊﾞﾒｰﾄ
 【化177】



10

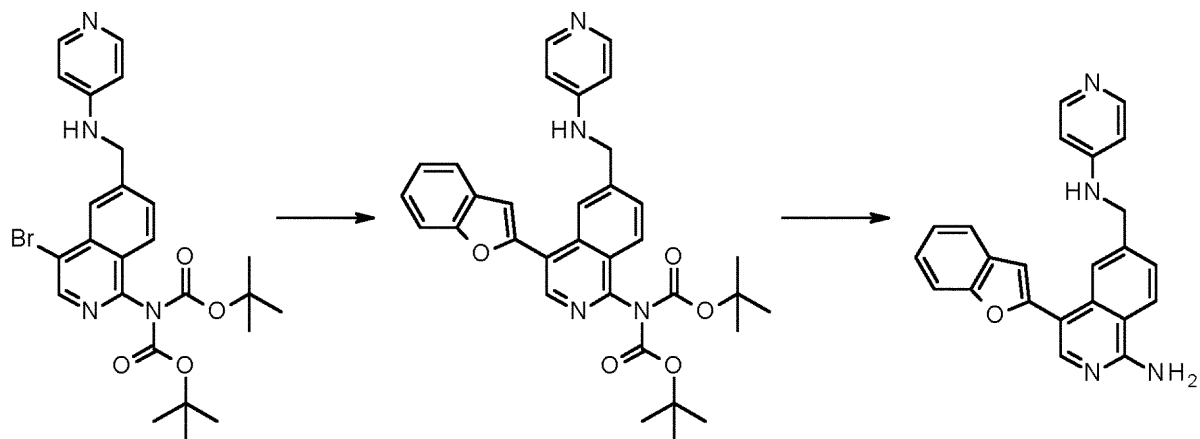
0.6 g (1.32 mmol) の ｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔6-(ｱﾐﾉﾒﾁﾙ)-4-ﾌﾞﾛﾓ-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ〕-N-ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ｶﾙﾊﾞﾒｰﾄ の 15 mL の ﾄﾙｴﾝ 中の溶液に、0.42 g (2.65 mmol) の 4-ﾌﾞﾛﾓﾋﾟﾘｼﾞﾝ、0.11 g (0.13 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、2.16 g (6.63 mmol) の Cs_2CO_3 および 0.15 g (0.26 mmol) の ﾀﾞｲﺍﾐﾂ ﾎｽ を添加した。混合物を脱気し、N₂ で充填し戻し、攪拌しながら 5 時間 100℃ に加熱した。未溶解の固体をろ出し、ろ液を減圧下で蒸発させた。残渣を DCM/MeOH (v/v = 20:1) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、170 mg の所望の生成物を無色の油として得た。
 MS (ESI⁺): 529.1, 531.1 [M+H]⁺.

20

【0339】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-〔(4-ﾋﾟﾘｼﾞﾙｱﾐﾉ)ﾒﾁﾙ〕ｲｿｷﾉﾘﾝ-1-ｱﾐﾝ (実施例151)

【化178】



30

40

上記の方法と同様に、tert-butyl N-(4-(benzofuran-2-yl)-6-〔(4-ﾋﾟﾘｼﾞﾙｱﾐﾉ)ﾒﾁﾙ〕-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ)-N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)isoquinoline-1-carbamate を、170 mg (0.32 mmol) の ｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔4-ﾌﾞﾛﾓ-6-〔(4-ﾋﾟﾘｼﾞﾙｱﾐﾉ)ﾒﾁﾙ〕-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ〕-N-ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ｶﾙﾊﾞﾒｰﾄ、ﾎﾞﾛﾝ酸、パラジウム触媒および塩基から開始して調製する。170 mg の粗生成物をろ過および濃縮後に黄色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いる。

【0340】

50

E A 中の 20 mL の 2 N H C l 中の、170 mg (0.30 mmol) のこの中間体の混合物を 30 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を減圧中で濃縮し、残渣を分取 H P L C により精製して、31 mg の所望の生成物を黄色の固体として得る。

M S (E s i +) : 367.2 [M+H].

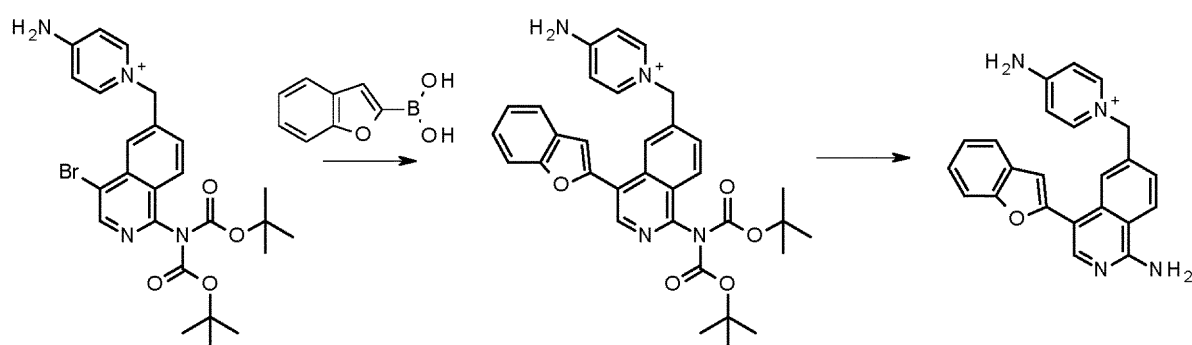
¹ H N M R (400 M h z, D m s o - D₆ + D₂ O) Δ P p m : 8.27 (D, J = 8.6 H z, 1 h), 8.20 (S, 1 h), 8.11 (D, J = 1.6 H z, 1 h), 8.06 (D, J = 6.8 H z, 2 h), 7.63-7.59 (M, 1 h), 7.53 (D d, J = 8.6, 1.7 H z, 1 h), 7.50-7.46 (M, 1 h), 7.32-7.23 (M, 2 h), 6.93 (D, J = 0.9 H z, 1 h), 6.68 (D, J = 6.8 H z, 2 h), 4.63 (S, 2 h).

10

【0341】

6-[(4-アミノピリジン-1-イウム-1-イル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-1-アミン(実施例152)

【化179】



20

6-[(4-アミノピリジン-1-イウム-1-イル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-1-アミンは、*t*-ブチル N-[6-[(4-アミノピリジン-1-イウム-1-イル)メチル]-4-ブロモ-1-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニルカルバメート(上記の方法に従って *t*-ブチル N-[4-ブロモ-6-(プロモメチル)-1-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニルカルバメートから調製)から開始して、上記の方法と同様に調製する。

30

M S (E s i +) : 367.1 [M+H].

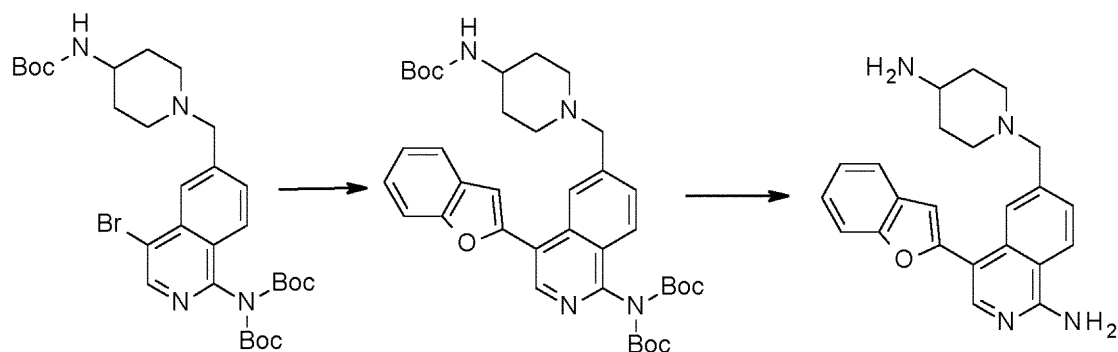
¹ H N M R (400 M h z, D m s o - D₆ + D₂ O) Δ P p m : 8.62 (D, J = 8.6 H z, 1 h), 8.31-8.23 (M, 2 h), 8.13 (S, 1 h), 8.02 (D, J = 1.6 H z, 1 h), 7.81-7.70 (M, 2 h), 7.59 (D d, J = 8.1, 1.0 H z, 1 h), 7.43-7.38 (M, 1 h), 7.37-7.29 (M, 2 h), 6.91-6.82 (M, 2 h), 5.63 (S, 2 h).

【0342】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-1-アミン(実施例153)

40

【化 180】



10

0.4 g (0.62 mmol) の t -ブチル N -[4-ブromo-6-[[4-(t -ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-1-イソキノリル]- N - t -ブトキシカルボニルカルバメートの 10 mL の DMF 中の溶液に、0.15 g (0.94 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸、0.11 g (0.094 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および 0.26 g (1.25 mmol) の K_3PO_4 を添加した。混合物を脱気し、 N_2 で充填し戻し、攪拌しながら 2 時間 90°C に加熱した。反応混合物を水で希釈し、EA で抽出した。組み合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA ($v/v = 5:1$ から $2:1$) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、0.38 g の所望の生成物を無色の油として得た。

20

MS M/Z (+ESI): 673.3 $[M+H]^+$.

【0343】

0.38 g のこの中間体の 10 mL の EA 中の溶液に EA 中の 20 mL の 2N HCl を添加し、混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を EA で洗浄して所望の生成物を得、これを 10 mL の水中に溶解し、凍結乾燥して、98 mg の最終化合物を黄色の固体として得た。

30

MS (ESI+): 373.1 $[M+H]^+$.

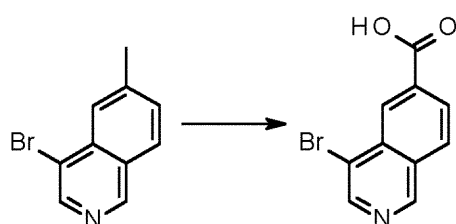
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ ppm: 8.72 (D, $J = 8.6$ Hz, 1h), 8.46 (D, $J = 1.6$ Hz, 1h), 8.16 (S, 1h), 8.05 (Dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1h), 7.77–7.73 (M, 1h), 7.71–7.66 (M, 1h), 7.53 (S, 1h), 7.43–7.38 (M, 1h), 7.36–7.32 (M, 1h), 4.55 (S, 2h), 3.49–3.35 (M, 2h), 3.34–3.19 (M, 1h), 3.19–3.03 (M, 2h), 2.16–2.03 (M, 2h), 1.97–1.78 (M, 2h).

【0344】

4-ブromoイソキノリン-6-カルボン酸

【化 181】

40



100 mL の濃硫酸および 100 mL の水の混合物中の 10 g (45.03 mmol)

50

の 4-ブロモ-6-メチル-イソキノリンの溶液に、13.51 g (135.09 mmol) のクロムトリオキシドを 20℃ で添加した。混合物をこの温度で 48 時間攪拌した。析出した固体をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて 5.39 g の所望の生成物を白色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 251.9, 253.9 [M+H]⁺.

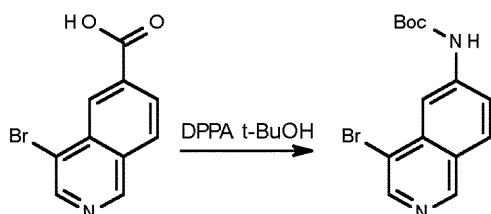
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H).

【0345】

t-ブチル N-(4-ブロモ-6-イソキノリル) カルバメート

10

【化182】



3.6 g (14.28 mmol) 4-ブロモイソキノリン-6-カルボン酸の 50 mL の t-BuOH 中の溶液に、6.16 mL (28.56 mmol) のジフェニルホスホリルアジドおよび 4.34 g (42.85 mmol) の TEA を添加した。得られた混合物を 80℃ に加熱し、16 時間攪拌する。ロータリー蒸発により濃縮した後、残渣を PE/E A (5:1) で溶離するシリカゲルによるクロマトグラフィカラムにより精製して、4.1 g の所望の生成物を黄色の固体として得る。

20

MS (ESI⁺): 323.0 [M+H]⁺.

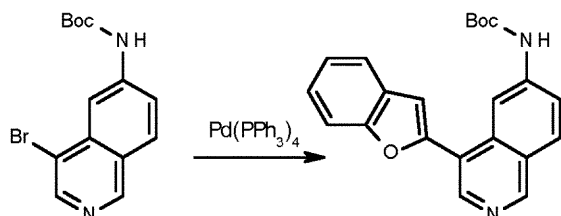
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 10.08 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

30

【0346】

t-ブチル N-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] カルバメート

【化183】



40

アルゴン雰囲気下で、2.0 g (6.13 mmol) t-ブチル N-(4-ブロモ-6-イソキノリル) カルバメートの 50 mL の DMF 中の溶液に、1.49 g (9.19 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸、2.6 g (12.25 mmol) のリン酸カリウムおよび 1.06 g (0.92 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を添加する。得られた混合物を 2 時間攪拌しながら 90℃ に加熱する。反応混合物を E A で希釈し、水で洗浄する。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮する。残渣を、PE/E A = 2:1 で溶離するシリカゲルによるクロマトグラフィカラムにより精製して、1.7 g の所望の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 361.1 [M+H]⁺.

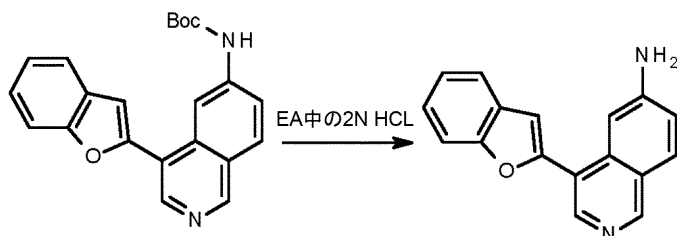
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm: 9.99 (s, 1h), 9.20 (s, 1h), 8.82 (s, 1h), 8.61 (s, 1h), 8.15 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1h), 7.93 (dd, $J_1=8.8\text{ Hz}$, $J_2=2.0\text{ Hz}$, 1h), 7.77 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1h), 7.71 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1h), 7.45 (s, 1h), 7.43–7.32 (m, 2h), 1.50 (s, 9h).

【0347】

4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミン

【化184】



10

1.7 g (4.72 mmol) t-ブチルN-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]カルバメートの10 mLのEtOH中の溶液に、EtOH中の50 mLの2N HClを添加し、得られた溶液を30℃で16時間攪拌する。溶剤を減圧中で除去して、0.95 gの粗生成物を黄色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いる。

20

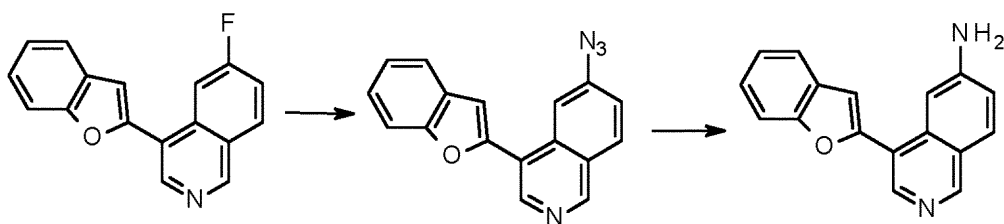
MS (ESI+): 261.0 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm: 9.21 (s, 1h), 8.58 (s, 1h), 8.20 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1h), 7.79 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1h), 7.74 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1h), 7.59 (s, 1h), 7.48–7.43 (m, 2h), 7.39–7.35 (m, 2h).

【0348】

4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミンの代替的合成方法

【化185】



30

0.9 g (3.42 mmol) の4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンの20 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の溶液に、0.44 g (6.84 mmol) のアジ化ナトリウムを添加する。次いで、混合物を120℃で16時間攪拌する。反応混合物を30 mLの水に注ぎ入れ、100 mLのEAで抽出する。組み合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをPE/E A (5:1から3:1)で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、0.43 gの6-アジド-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリンを黄色の固体として得る。

40

MS (ESI+): 287.0 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.22 (s, 1h), 8.93 (s, 1h), 8.16 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1h), 8.07 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1h), 7.72 (dd, $J=7.6$, 0.8 Hz , 1h), 7.65 (dd, $J=8.0$, 0.8 Hz , 1h), 7.43–7.32 (m, 3h), 7.19 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1h).

50

【0349】

35 mg (0.12 mmol) の 6-アジド-4-(ベンゾフラン-2-イル) イソキノリンの 1.5 mL のメタノールおよび 1.5 mL の酢酸エチルの混合物中の溶液に、4 mg の 10% Pd/C を添加し、次いで、混合物を 20 °C で、大気圧下に 16 時間水素化する。Pd/C をろ過し、ろ液を減圧中で蒸発させて 30 mg の黄色の半個体を得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いる。

MS (ESI⁺): 261.1 [M+H]⁺.

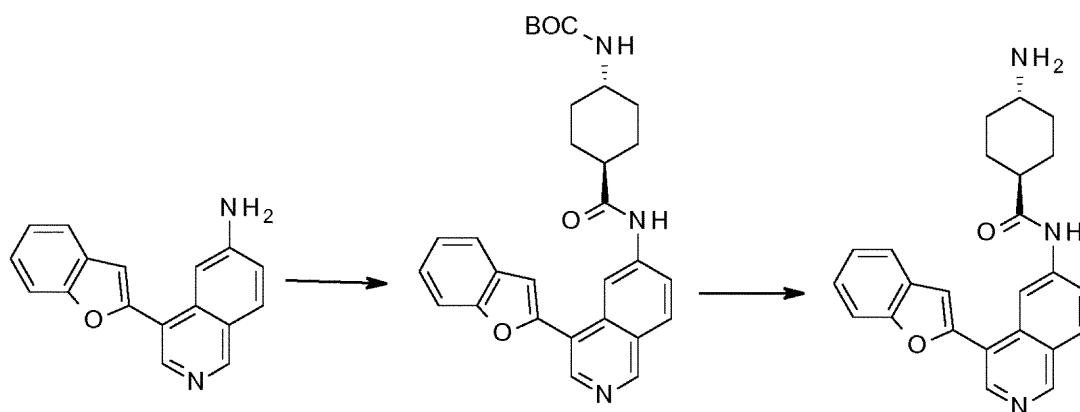
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.01 (s, 1h), 8.73 (s, 1h), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1h), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1h), 7.40–7.29 (m, 2h), 7.10 (s, 1h), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1h).

10

【0350】

トランス-4-アミノ-N-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] シクロヘキサンカルボキサミド (実施例 156)

【化186】



20

0.28 g (1.15 mmol) トランス-4-(Boc-アミノ) シクロヘキサンカルボン酸の 20 mL の DMF 中の溶液に、0.4 mL (2.31 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 0.58 g (1.54 mmol) の HATU を添加する。混合物を 30 °C で 30 分間攪拌し、次いで、0.2 g (0.77 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル) イソキノリン-6-アミンを一度に添加する。30 °C で 48 時間攪拌した後、反応混合物を EA で希釈し、水で抽出する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮して 0.36 g 粗生成物を得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いる。

30

【0351】

上記の方法と同様に、70 mg の トランス-4-アミノ-N-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] シクロヘキサンカルボキサミドを、0.37 g の中間体の HCl による処理および分取 HPLC による精製で、固体として得る。

40

MS (ESI⁺): 386.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, D₂O) Δ Ppm: 9.38 (s, 1h), 9.00 (s, 1h), 8.85 (s, 1h), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1h), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.51 (s, 1h), 7.45–7.42 (m, 1h), 7.38–7.34 (m, 1h), 3.03–2.97 (m, 1h), 2.43–2.40 (m, 1h), 2.00–1.92 (m, 4h), 1.56–1.47 (m, 2h), 1.38–1.29 (m, 2h).

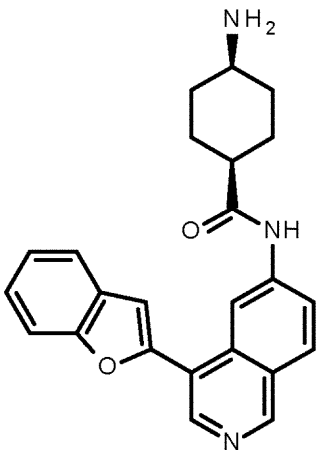
【0352】

50

4-（ベンゾフラン-2-イル）イソキノリン-6-アミンと対応するカルボン酸との縮合反応、および、必要に応じたその後の脱保護により、以下の実施例を実施例156に従って調製した。

【0353】

【表40】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
157 	(DMSO- d_6 +D $_2$ O) 9.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.65-2.64 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 6H).	386.2

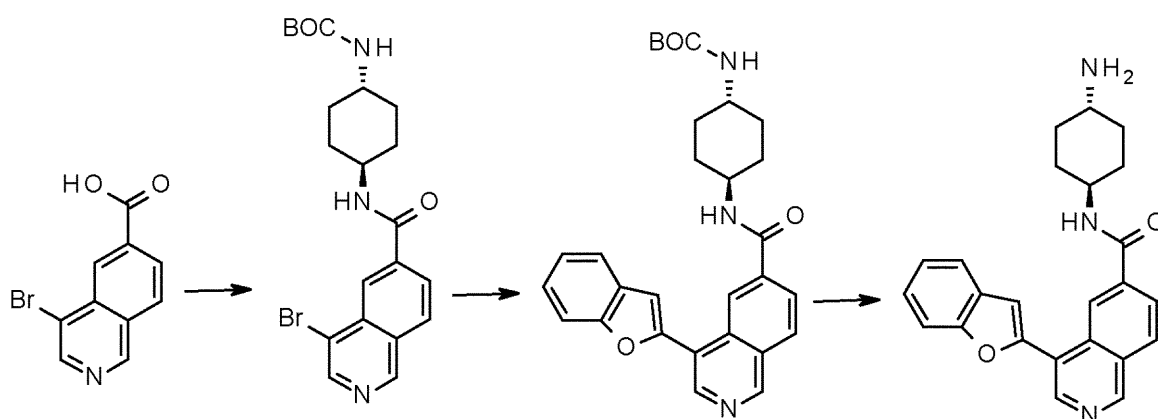
10

20

【0354】

トランス-N-（4-アミノシクロヘキシル）-4-（ベンゾフラン-2-イル）イソキノリン-6-カルボキサミド（実施例160）

【化187】



30

40

0.21 g (0.83 mmol) 4-ブロモイソキノリン-6-カルボン酸の10 mLのDMF中の溶液に、0.32 gのN,N-ジイソプロピルエチルアミン、0.63 g (1.66 mmol)のHATUおよび0.17 g (0.83 mmol)のトランス-1-N-Boc-4-シクロヘキシルジアミンを添加する。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物をEAで希釈し、水および塩水で洗浄する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して0.28 gの粗生成物を得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いる。

【0355】

トランス-N-（4-アミノシクロヘキシル）-4-（ベンゾフラン-2-イル）イソ

50

キノリン-6-カルボキサミドを、中間体とベンゾフラン-2-ボロン酸とのPd触媒および塩基の存在下における反応、これに続く、HClによる処理および最終的な分取HPLC精製により、上記の方法に従って調製する。

MS (ESI⁺): 386.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.46 (s, 1h), 8.97 (s, 1h), 8.87 (s, 1h), 8.35 (d, J=8.8 Hz, 1h), 8.11 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=1.2 Hz, 1h), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1h), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1h), 7.60 (s, 1h), 7.45-7.41 (m, 1h), 7.37-7.34 (m, 1h), 3.00-2.98 (m, 1h), 1.97-1.94 (m, 4h), 1.48-1.40 (m, 4h).

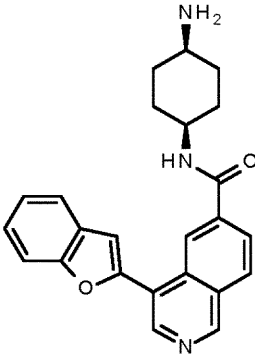
10

【0356】

4-ブロモイソキノリン-6-カルボン酸と対応するアミンとの縮合反応、鈴木カップリングおよび最終的な脱保護により、以下の実施例を実施例160に従って調製した。

【0357】

【表41】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
161 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.47 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 8H).	386.2

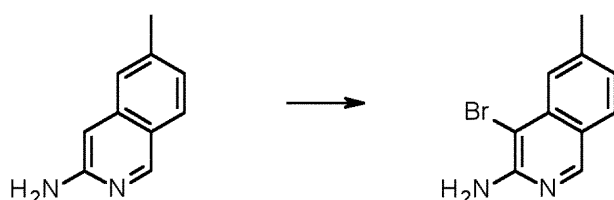
20

30

【0358】

4-ブロモ-6-メチルイソキノリン-3-アミン

【化188】



40

51 mg (0.32 mmol) の6-メチルイソキノリン-3-アミン (CAS 1192814-93-9) および69 mg のN-ブロモスクシンイミド (0.39 mmol) の5 mLのMeOH中の溶液を室温で20分間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮する。次いで、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=9/1) により精製して、41 mgの生成物を茶色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 237.0 [M+H]⁺.

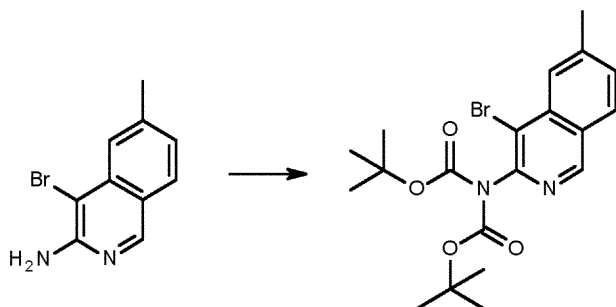
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.76 (s, 1h), 7

50

. 7.8 (D, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (S, 1H), 7.11 (D, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.21 (S, 2H), 2.45 (S, 3H).

【0359】

【化189】



10

tert-ブチルN-(4-ブロモ-6-メチル-3-イソキノリル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート

4.1 mg (0.17 mmol) の4-ブロモ-6-メチル-イソキノリン-3-アミン、0.12 mL (0.86 mmol) のトリエチルアミン、4 mg (0.035 mmol) の4-ジメチルアミノピリジンおよび150 mg (0.69 mmol) のジ-tert-ブチルジカルボネートの3 mL中の溶液を室温で10時間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮する。次いで、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 9:1) により精製して、61 mgの生成物を茶色の油として得る。

20

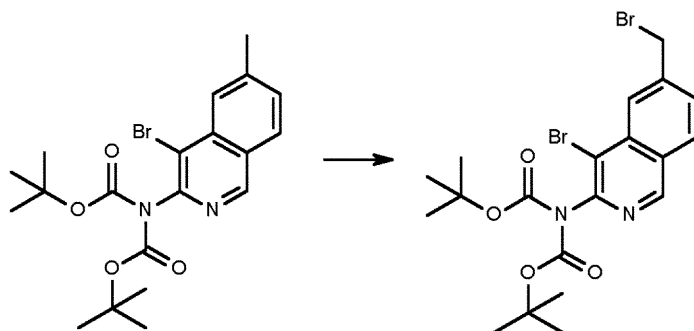
MS (ESI⁺): 437.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.03 (S, 1H), 8.01 (S, 1H), 7.90 (D, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (D, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.62 (S, 3H), 1.39 (S, 18H).

【0360】

tert-ブチルN-[4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-3-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート

【化190】



30

40

N₂ 雰囲気下で、182 mg (0.42 mmol) のtert-ブチルN-(4-ブロモ-6-メチル-3-イソキノリル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート、82 mg (0.46 mmol) のN-ブロモスクシンイミドおよび20 mg (0.083 mmol) の過酸化ベンゾイルの10 mLのCCl₄中の溶液を、還流下で1時間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮する。次いで、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 4/1) により精製して、144 mgの生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 517.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.10 (S, 1H), 8.23 (S, 1H), 8.02 (D, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (Dd, $J = 8.4$

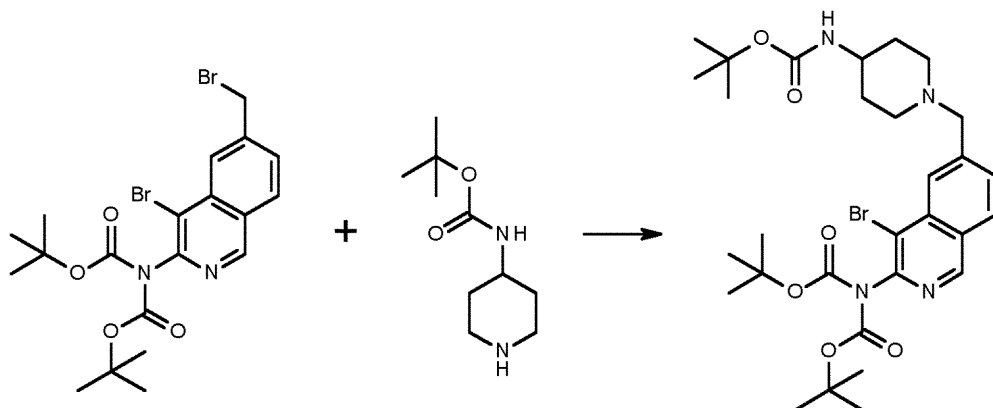
50

, 1.6 Hz, 1h), 4.70 (s, 2h), 1.39 (s, 18h).

【0361】

t-ブチルN-[4-ブromo-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-3-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニル-カルバメート

【化191】



10

140 mg (0.28 mmol) の t-ブチルN-[4-ブromo-6-(ブromoメチル)-3-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニル-カルバメート、83 mg (0.41 mmol) の 1-Boc-4-アミノピペリジン (CAS 87120-72-7) および 76 mg (0.55 mmol) の炭酸カリウムの 5 mL の DCM 中の溶液を室温で 10 時間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮する。次いで、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=1/1) により精製して、生成物をオレンジ色の固体として得る。

20

MS (ESI⁺): 635.1 [M+H]⁺.

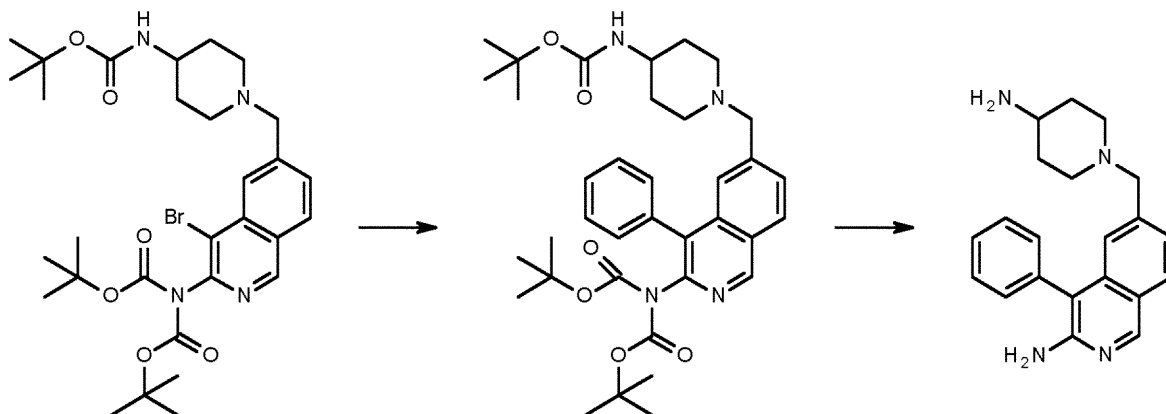
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.08 (s, 1h), 8.13 (s, 1h), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1h), 4.47 (s, 1h), 3.74 (s, 2h), 3.52 (s, 1h), 2.86-2.84 (m, 2h), 2.25-2.19 (m, 2h), 1.98-1.95 (m, 2h), 1.51-1.46 (m, 2h), 1.46 (s, 9h), 1.42 (s, 18h).

30

【0362】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-フェニルイソキノリン-3-アミン (実施例 162)

【化192】



40

50

N₂ 雰囲気下で、93 mg (0.15 mmol) の *t*-ブチル N-[[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-3-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメート、27 mg (0.22 mmol) のフェニル硼酸 (CAS 98-80-6)、17 mg (0.015 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび62 mg (0.29 mmol) のリン酸カリウムの、5 mL の DMF および 0.3 mL の H₂O の混合溶剤中の溶液を 85℃ に加熱し、10 時間攪拌する。反応溶液を室温に冷却し、水 (10 mL) を添加する。次いで、得られた溶液を EA (3×10 mL) で抽出する。水 (10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた後、有機物を乾燥するまで減圧下で濃縮する。次いで、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=1/1) により精製して、70 mg の *t*-ブチル N-*t*-ブトキシカルボニル-N-[[6-[[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-4-フェニル-3-イソキノリル]カルバメートを黄色の油として得る。

【0363】

HCl の EA 中の 5 mL の 1.0 N 溶液中の、70 mg (0.11 mmol) のこの中間体の溶液を室温で 10 時間攪拌する。析出した固体をろ過により回収し、EA (10 mL) で洗浄して粗生成物を得る。粗生成物を分取 HPLC により精製して、生成物の 28 mg の TFA 塩を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 333.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ ppm: 9.01 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H).

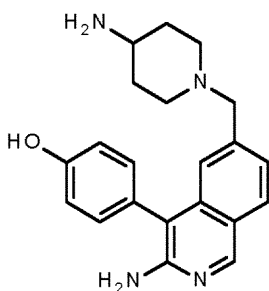
【0364】

t-ブチル N-[[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-3-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートと対応する硼酸との Pd 触媒の存在下における反応、および、その後の脱保護により、以下の実施例を実施例 162 に従って調製する。

【0365】

【表 42】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
163	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 8.98 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H).	349.3



10

20

30

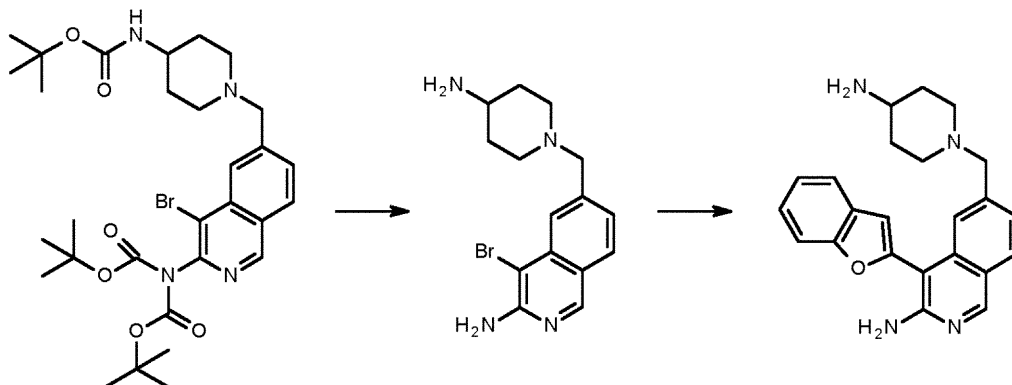
40

50

【0366】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-3-アミン(実施例164)

【化193】



10

HClのEA中の5mLの1.0N溶液中の、140mg(0.22mmol)のtert-ブチルN-[4-ブromo-6-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-3-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニルカルバメートの溶液を室温で10時間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮して、6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-ブromo-イソキノリン-3-アミンの74mgの粗HCl塩を黄色の固体として得た。

20

【0367】

N₂雰囲気下で、150mg(0.45mmol)のこの中間体、140mg(0.89mmol)のベンゾフラン-2-ボロン酸(CAS98437-24-2)、52mg(0.045mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび570mg(2.68mmol)のリン酸カリウムの、5mLのDMFおよび0.3mLのH₂Oの混合物中の溶液を85℃に加熱し、2時間攪拌する。反応をろ過する。水(5.0mL)およびEA(10mL)を添加する。層を分離する。水性層をEA(3×10mL)で抽出する。組み合わせた有機層を、水(10mL)、次いで、飽和塩水溶液(10mL)で洗浄する。得られた溶液を乾燥するまで濃縮する。水(10mL)中の4.0NHClを添加し、混合物をEA(2×10mL)で洗浄する。次いで、水性粗生成物を分取HPLCにより精製して、35mgの所望の生成物をオレンジ色の固体として得る。MS(+ESI): 373.3[M+H]⁺.

30

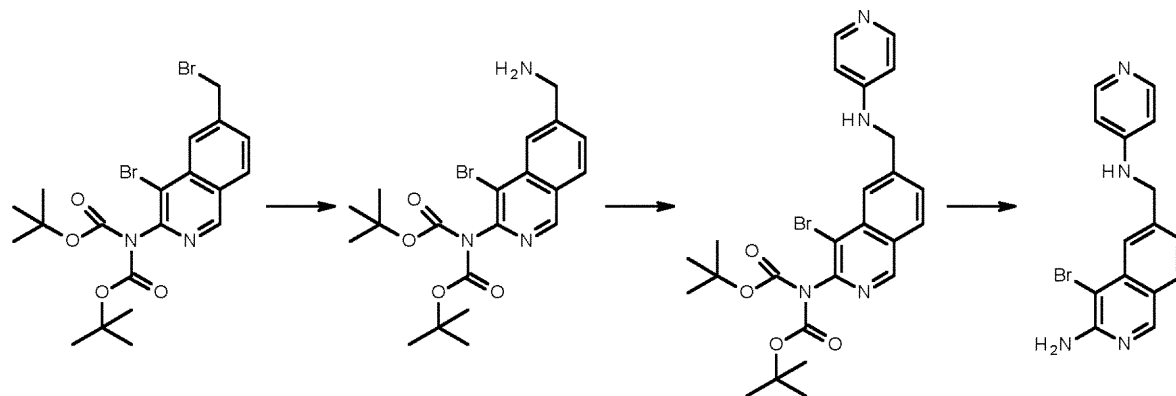
¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.04(S, 1h), 8.03(D, J=8.4Hz, 1h), 7.75-7.73(M, 2h), 6.63(D, J=8.0Hz, 1h), 7.39-7.20(M, 3h), 7.20(S, 1h), 4.34(S, 2h), 3.40-3.37(M, 2h), 3.22(M, 1h), 3.05-2.99(M, 2h), 2.07-2.04(M, 2h), 1.68-1.65(M, 2h).

40

【0368】

tert-ブチルN-[6-(アミノメチル)-4-ブromo-3-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニルカルバメート

【化 1 9 4】



10

350 mg (0.68 mmol) の *t*-ブチル *N*-[4-ブromo-6-(ブromoメチル)-3-イソキノリル]-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートの、 NH_3 の EtOH 中の 15 mL の飽和溶液中の溶液を室温で 10 時間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮し、残渣を、EA で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、195 mg の *t*-ブチル *N*-[6-(アミノメチル)-4-ブromo-3-イソキノリル]-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートを黄色のフォームとして得た。

【0369】

20

N_2 雰囲気下で、100 mg (0.22 mmol) の *t*-ブチル *N*-[6-(アミノメチル)-4-ブromo-3-イソキノリル]-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメート、23 mg (0.022 mmol) のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、26 mg (0.044 mmol) のキサントホス、360 mg (1.11 mmol) の炭酸セシウムおよび 172 mg (0.88 mmol) の 4-ブromoピリジンヒドロクロリド (CAS 19524-06-2) の 10 mL のトルエン中の溶液を 100 °C に加熱し、4 時間攪拌する。反応溶液を室温に冷却し、次いで、ろ過する。混合物を乾燥するまで濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、36 mg の *t*-ブチル *N*-[4-ブromo-6-[(4-ピリジルアミノ)メチル]-3-イソキノリル]-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートを黄色の固体として得る。

30

【0370】

この中間体を、実施例 1 について上記されているとおり EA 中の HCl で処理して、4-ブromo-6-[(4-ピリジルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンの 21 mg の HCl 塩を黄色の固体として得る。

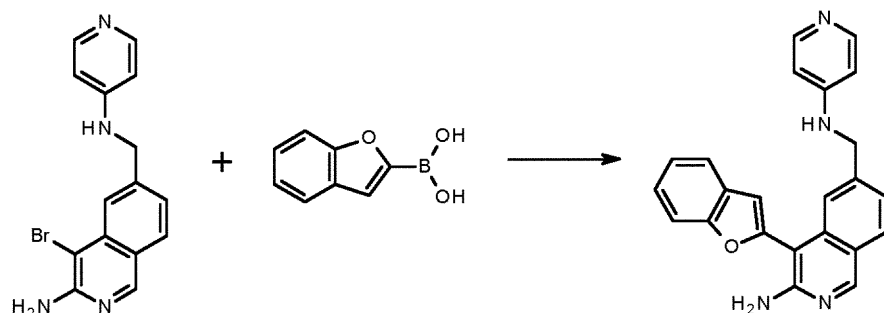
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 8.88 (s, 1 h), 8.17–8.10 (m, 2 h), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 h), 7.70 (s, 1 h), 7.03 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1 h), 7.04–6.86 (m, 2 h), 4.73 (s, 2 h)。

【0371】

40

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[(4-ピリジルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミン (実施例 165)

【化 1 9 5】



10

85 mg (0.26 mmol) の 4-ブロモ-6-[(4-ピリジルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンの HCl 塩、105 mg (0.65 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS 98437-24-2)、30 mg (0.026 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび 329 mg (1.55 mmol) のリン酸カリウムの、5 mL の DMF および 0.1 mL の H₂O の混合物中の溶液を 85 °C に加熱し、5 時間攪拌する。触媒をろ過により除去し、溶剤を蒸発させる。粗生成物を分取 HPLC により精製して、23 mg の所望の生成物をオレンジ色の固体として得る。MS (+ESI): 367.3 [M+H]⁺.

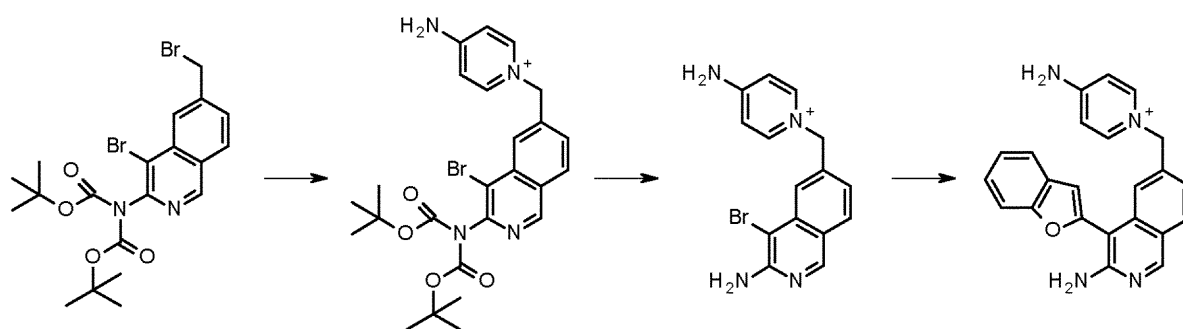
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.87 (s, 1h), 8.16-8.05 (m, 2h), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.68-7.66 (m, 1h), 7.49-7.46 (m, 2h), 7.37-7.21 (m, 3h), 7.03 (s, 1h), 6.87-6.73 (m, 2h), 4.64 (s, 2h).

【0372】

6-[(4-アミノピリジン-1-イウム-1-イル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-3-アミントリフルオロ酢酸塩 (実施例 166)

【化 1 9 6】



30

190 mg (0.37) の tert-ブチル N-[4-ブロモ-6-(ブromoメチル)-3-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメートおよび 52 mg (0.55 mmol) の 4-アミノピリジンの 10 mL の ACN 中の溶液を室温で 10 時間攪拌する。反応溶液を乾燥するまで濃縮する。粗生成物を水 (10 mL) 中に溶解し、EA (10 mL) で洗浄する。粗 tert-ブチル N-[6-[(4-アミノピリジン-1-イウム-1-イル)メチル]-4-ブロモ-3-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメートトリフルオロ酢酸塩を、減圧下で乾燥させた後に黄色の固体として得る。

40

【0373】

180 mg の粗 tert-ブチル N-[6-[(4-アミノピリジン-1-イウム-1-イル)メチル]-4-ブロモ-3-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメートトリフルオロ酢酸塩を、実施例 1 について上記されているとおり EA 中の HCl で処

50

理して、102mgの4-ブロモ-6-[(4-ピリジルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンクロリドを黄色の固体として得る。

【0374】

150mgの4-ブロモ-6-[(4-ピリジルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンクロリドを、実施例4について上述のとおり、ベンゾフラン-2-ボロン酸(CAS 98437-24-2)で、Pd触媒の存在下に処理して、30mgの所望の生成物を茶色の固体として得る。

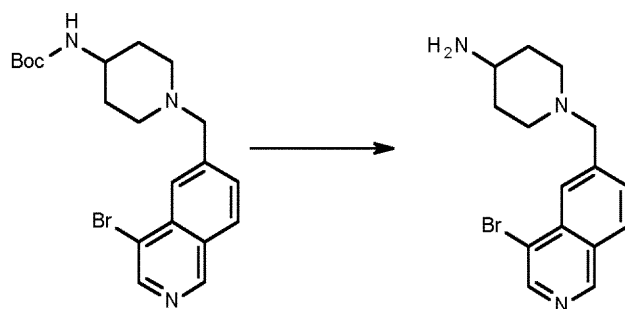
MS(+ESI): 367.3 [M]⁺.

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) Δ Ppm: 8.97(S, 1h), 8.20-8.18(M, 2h), 7.95(D, J=8.4Hz, 1h), 7.72-7.70(M, 1h), 7.59-7.57(M, 1h), 7.42(S, 1h), 7.38-7.29(M, 2h), 7.17-7.13(M, 2h), 6.79(D, J=7.6Hz, 2h), 5.42(S, 2h).

10

【0375】

【化197】



20

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミン

3.4g(8.08mmol)のt-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートのHClのEA中の30mLの2.0N溶液中の混合物を室温で2時間攪拌する。次いで、溶剤を減圧下で蒸発させる。残渣をEAで5回洗浄して、2.5gの生成物のHCl塩を黄色の固体として得る。

30

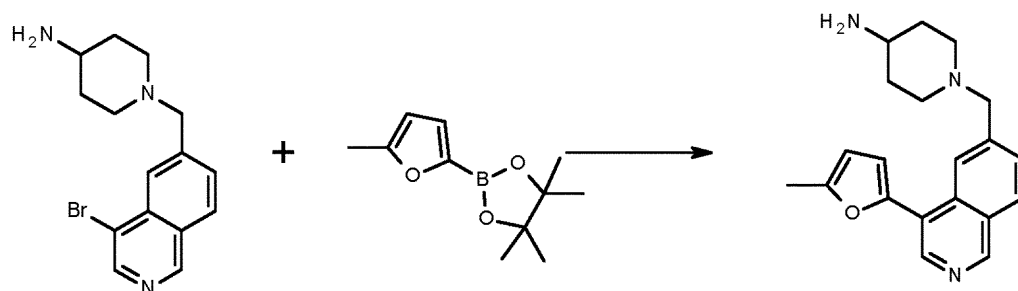
MS(ESI+): 320.0 [M+H]⁺.

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.44(S, 1h), 8.84(S, 1h), 8.36-8.34(M, 2h), 8.05(D, J=8.4Hz, 1h), 4.59(S, 2h), 3.45-3.42(M, 2h), 3.30(M, 1h), 3.17-3.11(M, 2h), 2.13-2.10(M, 2h), 1.96-1.94(M, 2h).

【0376】

1-[[4-(5-メチル-2-フリル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン(実施例167)

【化198】



40

50

アルゴン雰囲気下で、100mg (0.31mmol) の1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミン、160mg (0.78mmol) の4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチル-2-フリル)-1,3,2-ジオキサボロラン、400mg (1.87mmol) の K_3PO_4 の、4mLのDMFおよび0.4mLの水の混合物中の混合物に、150mg (0.13mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加する。混合物を90℃で3時間攪拌する。次いで、反応混合物をろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して、85mgの生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺) : 322.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm : 9.33 (s, 1h), 8.78 (s, 1h), 8.54 (s, 1h), 8.33 (d, J = 8.4Hz, 1h), 7.83 (dd, J₁ = 8.4Hz, J₂ = 1.2Hz, 1h), 7.07 (d, J = 3.2Hz, 1h), 6.39 (d, J = 3.2Hz, 1h), 4.55 (s, 2h), 3.46-3.43 (m, 2h), 3.29-3.27 (m, 1h), 3.13-3.09 (m, 2h), 2.43 (s, 3h), 2.10-2.07 (m, 2h), 1.80-1.65 (m, 2h).

10

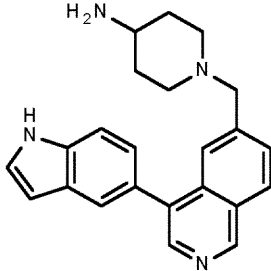
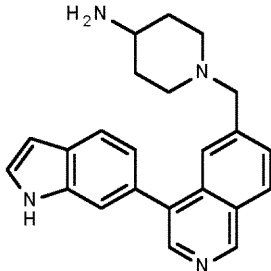
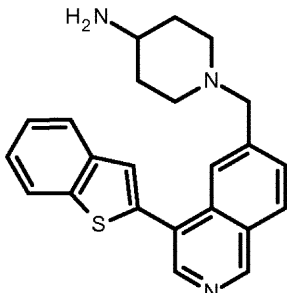
【0377】

1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミンと対応するボロン酸またはボロン酸エステルとのPd触媒の存在下における反応により、実施例167に従って以下の実施例を調製した。

20

【0378】

【表 4 3】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
168 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J ₁ = 3.2 Hz, J ₂ = 0.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H)	357.2
169 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J ₁ = 3.2 Hz, J ₂ = 0.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H)	357.2
170 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.48 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.86 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H)	374.2
171	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 7.84 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H)	358.1

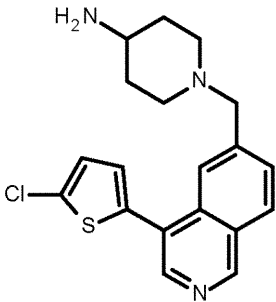
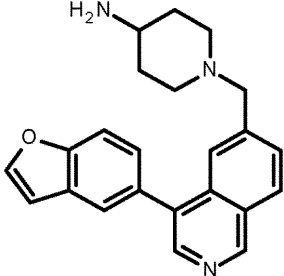
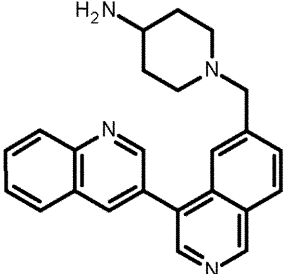
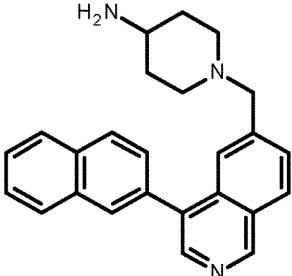
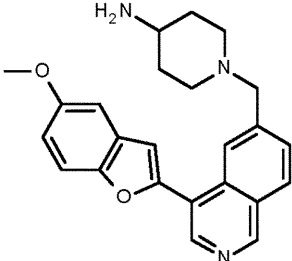
10

20

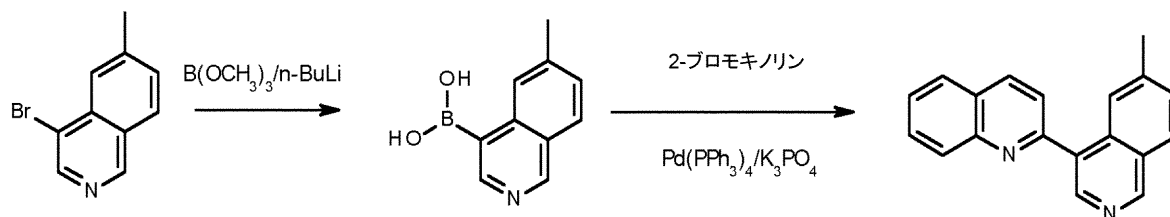
30

40

【表 4 4】

			
172 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H)	358.2	
173 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.74 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 3H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.25-3.24 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H)	369.2	
174 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15-8.02 (m, 5H), 7.85 (dd, J ₁ = 8.4Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H)	368.2	
175 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.73-1.71 (m 2H)	388.2	

6-メチル-4-(2-キノリル)イソキノリン
【化199】



10

Ar雰囲気下で、6.8 mLのn-BuLi (10.8 mmol、ヘキサン中の1.6 M溶液)の40 mLのTHF (ナトリウムで乾燥)中の冷たい(-78℃)攪拌溶液に、10 mLのTHF (ナトリウムで乾燥)中の2 gの4-ブロモ-6-メチルイソキノリン (9 mmol)を滴下し、添加速度は、反応混合物の温度が-70℃未満に維持されるよう調節する。この温度で30分間攪拌した後、1.2 mLのホウ酸トリメチル (10.8 mmol)の5 mLのTHF (ナトリウムで乾燥)中の溶液を、混合物の温度が-70℃~-65℃に維持されるようゆっくりと添加する。混合物を-40℃に温め、この温度でさらに1時間攪拌する。アセトン/乾燥水浴を外し、反応を-20℃に温め、この時点で、2 N塩化水素水溶液を添加する。混合物を室温とし、水性層 (pH 1)を回収し、5 N水酸化ナトリウム水溶液でpH 7に調節する。次いで、混合物をNaClで飽和させ、THFで抽出する。組み合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.5 gの(6-メチル-4-イソキノリル)ボロン酸をオフホワイトの固体として得る。MS (ESI+) : 188.1 [M+H] .

20

【0381】

6-メチル-4-(2-キノリル)イソキノリンを、0.5 gの2-ブロモキノリン (2.4 mmol)と0.67 gの(6-メチル-4-イソキノリル)ボロン酸 (3.6 mmol)とのPd触媒の存在下における反応によって、上記の方法に従って調製して、0.34 gの所望の生成物を赤色の半個体として得る。MS (ESI+) : 271.1 [M+H] .

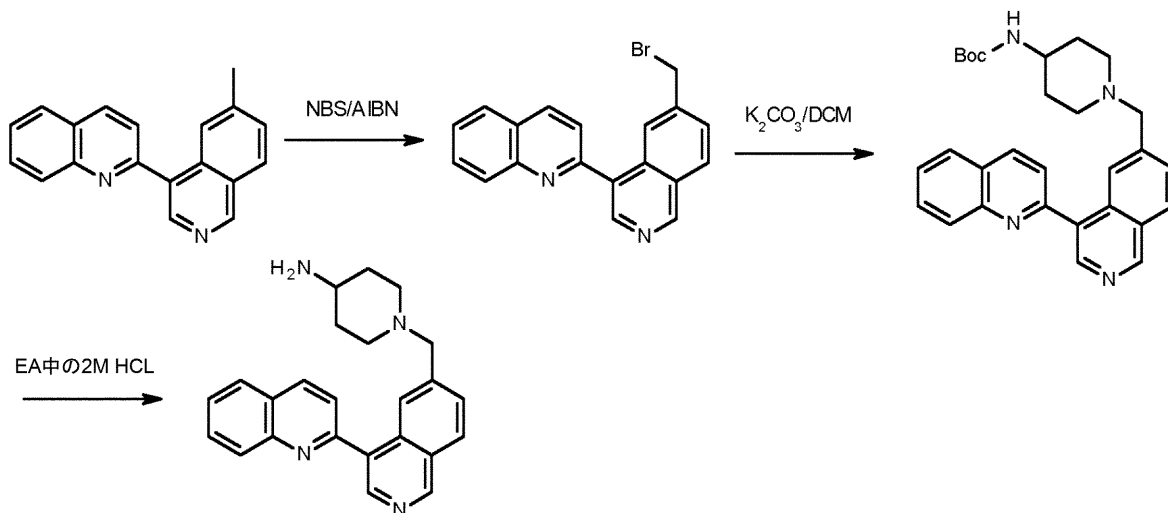
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm : 9.36 (s, 1h), 8.69 (s, 1h), 8.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1h), 8.15-8.10 (m, 3h), 8.03 (s, 1h), 7.91-7.83 (m, 2h), 7.72-7.68 (m, 1h), 7.61 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1h), 2.50 (s, 3h) .

30

【0382】

1-[[4-(2-キノリル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例176)

【化 200】



10

340 mg (1.26 mmol) の 6-メチル-4-(2-キノリル) イソキノリンの 30 mL の CCl_4 中の攪拌溶液に、31 mg (0.126 mmol) の過酸化ベンゾイルおよび 224 mg (1.26 mmol) の NBS を添加する。反応混合物を 100°C で 3 時間加熱する。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮して、300 mg の粗 6-(プロモメチル)-4-(2-キノリル) イソキノリンを黄色の固体として得る。

20

MS (ESI⁺): 349.0 [M+H].

【0383】

粗 6-(プロモメチル)-4-(2-キノリル) イソキノリン (0.5 g、1.43 mmol) の CCl_4 (80 mL) および DCM (50 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (0.4 g、2.86 mmol) および 4-(Boc-アミノ) ピペリジン (0.43 g、2.15 mmol) を添加し、混合物を 25°C で 72 時間攪拌する。溶剤を減圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM=1/60-1/10) により精製して、350 mg の t -ブチル N-[1-[[4-(2-キノリル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の固体として得る。

30

MS (ESI⁺): 469.2 [M+H].

【0384】

200 mg の t -ブチル N-[1-[[4-(2-キノリル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを、実施例 1a について上記されているとおり EA 中の HCl で処理して、分取 HPLC による精製後に、95 mg の 1-[[4-(2-キノリル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミンを黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 369.2 [M+H].

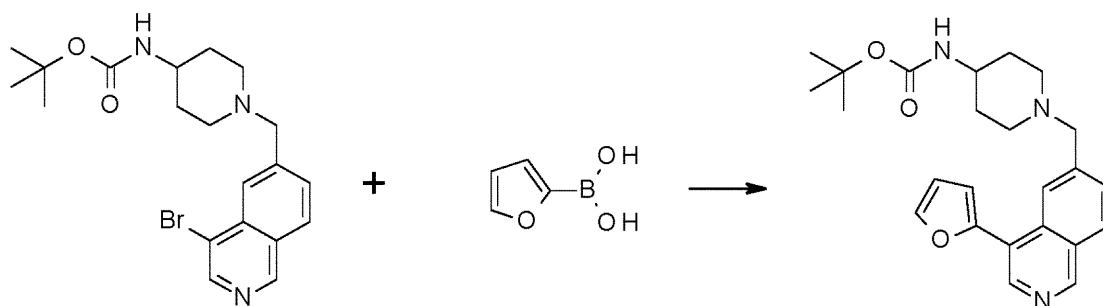
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.55 (s, 1h), 8.82 (s, 1h), 8.62 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1h), 8.43-8.41 (m, 2h), 8.13-8.11 (m, 2h), 7.97 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1h), 7.90-7.85 (m, 2h), 7.74-7.71 (m, 1h), 4.47 (s, 2h), 3.43-3.41 (m, 2h), 3.30-3.21 (m, 1h), 3.10-3.03 (m, 2h), 2.08-2.05 (m, 2h), 1.75-1.63 (m, 2h).

40

【0385】

t -ブチル N-[1-[[4-(2-フリル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化 201】



10

アルゴン雰囲気下で、5 mL の DMF および 0.3 mL の水の混合物中の、200 mg (0.48 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート、106 mg (0.95 mmol) の 2-フランボロン酸、606 mg (2.85 mmol) の K_3PO_4 の混合物に、55 mg (0.048 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加する。混合物を 90 °C で 3 時間攪拌する。次いで、反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、190 mg の生成物を明るい黄色の油として得る。

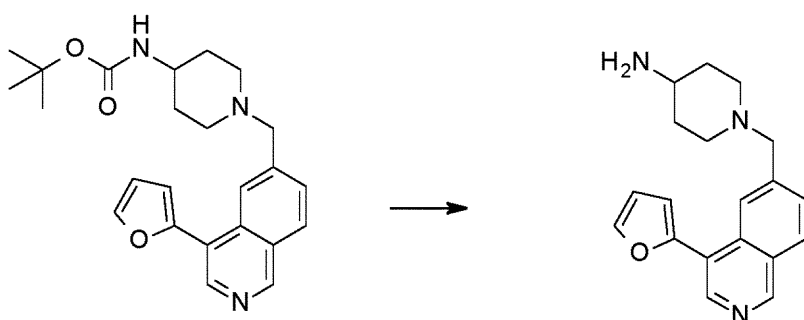
MS (ESI⁺): 408.2 [M+H]⁺.

20

【0386】

1-[[4-(2-フリル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 177)

【化 202】



30

HCl の EA 中の 20 mL の 2.0 N 溶液中の 165 mg (0.40 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[[4-(2-フリル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの混合物を室温で 4 時間攪拌する。次いで、溶剤を減圧下で蒸発させる。残渣を EA で 5 回洗浄して、110 mg の生成物の HCl 塩を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 308.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.45 (D, J = 3.4 Hz, 1H), 8.84 (D, J = 2 Hz, 1H), 8.64 (S, 1H), 8.40 (Dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.05–7.90 (M, 2H), 7.37–7.26 (M, 1H), 6.85–6.74 (M, 1H), 4.58 (S, 2H), 3.53–3.36 (M, 2H), 3.29 (S, 1H), 3.21–3.02 (M, 2H), 2.18–2.01 (M, 2H), 1.96–1.72 (M, 2H).

40

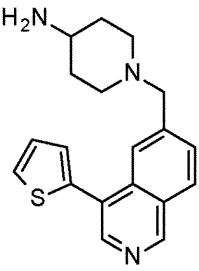
【0387】

t-ブチル N-[1-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと対応するボロン酸またはボロン酸エステルとの Pd 触媒の存在下における反応、および、その後の脱保護により、実施例 177 に従って以下の実施例を調製した。

50

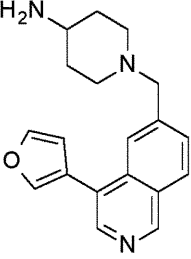
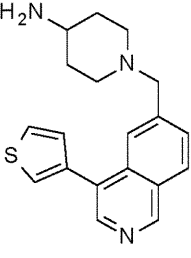
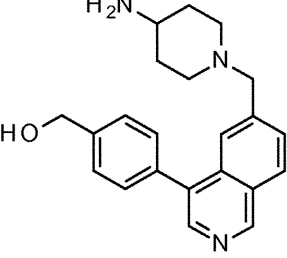
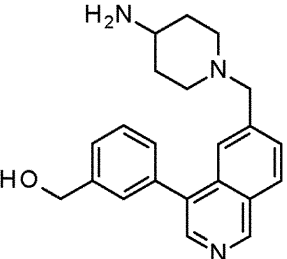
【 0 3 8 8 】

【 表 4 5 】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI)
178 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.51 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.47 – 8.36 (m, 2H), 8.04 – 7.93 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.51 – 3.34 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.19 – 2.99 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.71 (m, 2H).	324.2

【 0 3 8 9 】

【表 4 6】

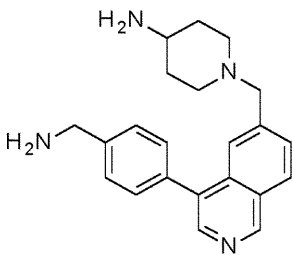
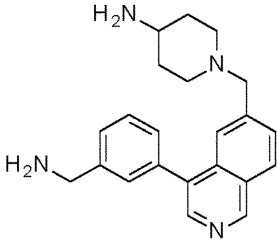
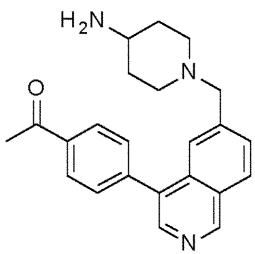
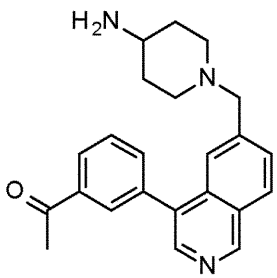
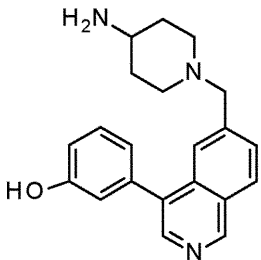
179 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.65 – 9.51 (m, 1H), 8.71 – 8.63 (m, 1H), 8.54 – 8.40 (m, 2H), 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 1H), 7.09 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.55 – 3.36 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.89 (s, 2H).	308.2
180 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.54 – 3.35 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.20 – 2.98 (m, 2H), 2.18 – 1.97 (m, 2H), 1.71 (s, 2H).	324.2
181 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 – 3.32 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.16 – 2.97 (m, 2H), 2.06 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H).	348.2
182 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.52 – 3.32 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.70 (s, 2H).	348.3

10

20

30

【表 4 7】

183		(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.18 – 2.97 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.78 (m, 2H).	347.3
184		(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.95 – 1.72 (m, 2H).	347.2
185		(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.60 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.48 – 3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.18 – 2.96 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.16 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 2H).	360.2
186		(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.19 – 2.97 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.69 (m, 2H).	360.2
187		(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 – 6.92 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 2H).	334.2
188		(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm: 9.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J =	392.3

10

20

30

40

【表 4 8】

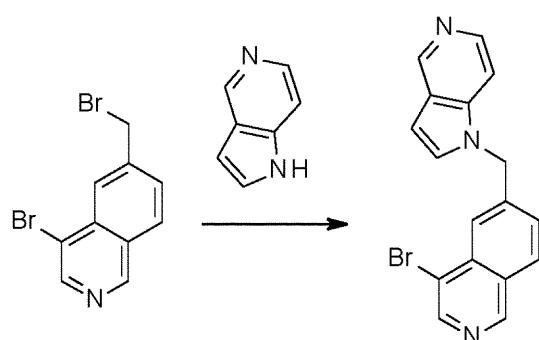
	8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.27 (m, H), 3.12 (m, 2H), 2.15-1.89 (m, 4H)	

10

【0392】

4-ブromo-6-(ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イルメチル)イソキノリン

【化203】



20

0.05 g の 5-アザインドール (CAS: 271-34-1、0.420 mmol) の 1 mL の THF 中の溶液に、0.05 g の NaH (60%) (1.27 mmol) を添加する。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌する。次いで、0.13 g の 4-ブromo-6-(ブromoメチル)イソキノリン (0.420 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を塩水で失活させ、EA で抽出する。組み合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を明るい黄色の固体として得る。残渣を (DCM/MeOH = 20/1) で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、所望の生成物を黄色の固体として得る。

30

MS (ESI⁺): 338.0, 340.0 [M+H]⁺.

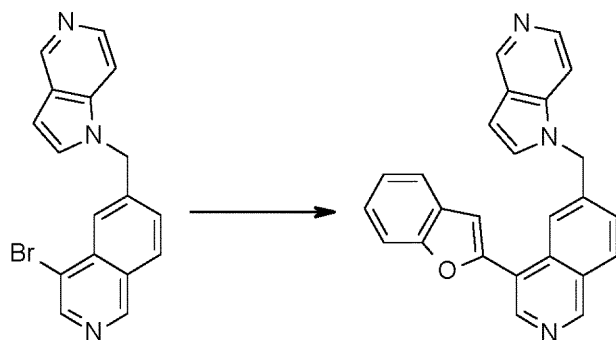
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.28 (s, 1h), 8.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1h), 8.74 (s, 1h), 8.27-8.08 (m, 2h), 7.92-7.78 (m, 1h), 7.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1h), 7.61-7.50 (m, 2h), 6.74 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1h), 5.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 2h).

40

【0393】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イルメチル)イソキノリン (実施例 189)

【化 204】



10

0.2 g の 4-ブロモ-6-(ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イルメチル)イソキノリン (0.5900 mmol) および 0.29 g のベンゾフラン-2-ボロン酸 (CAS: 98437-24-2, 1.77 mmol) のジオキサン (20 mL) および H_2O (1 mL) 中の溶液に、0.38 g の K_3PO_4 (1.77 mmol)、0.061 g の $Pd_2(dba)_3$ (0.0600 mmol) および 0.056 g の 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 (CAS: 564483-18-7, 0.1200 mmol) を添加する。反応混合物を 90℃ に加熱し、アルゴン雰囲気下で 16 時間攪拌する。LCMS は所望の生成物の形成を示す。反応を EA で希釈し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を黄色の固体として得る。残渣を分取 HPLC により精製して、生成物を明るい黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 376.21 [M+H]⁺.

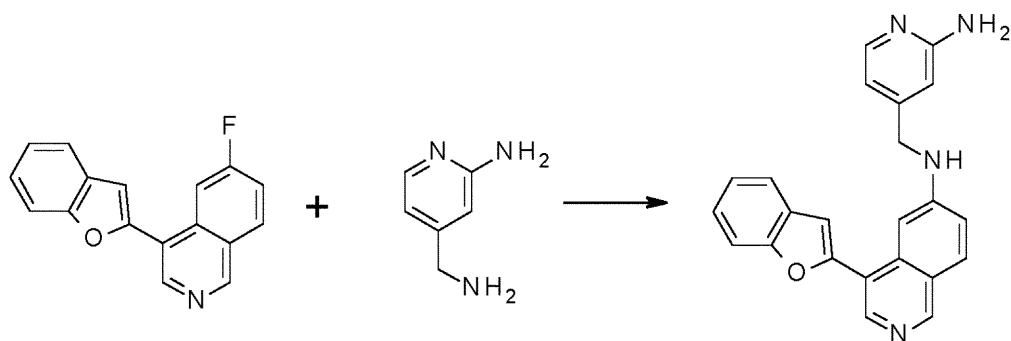
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.40 (s, 1h), 9.28 (s, 1h), 8.91 (s, 1h), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1h), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 8.20 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1h), 8.13 (d, J = 3.2 Hz, 1h), 8.09 (s, 1h), 7.77-7.67 (m, 2h), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 7.46-7.38 (m, 2h), 7.38-7.30 (m, 1h), 7.21 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1h), 6.00 (s, 2h).

30

【0394】

N-[(2-アミノ-4-ピリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミン (実施例 190)

【化 205】



40

100 mg の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリン (0.38 mmol) の 1.5 mL の DMSO 中の溶液に、1.3 g の 4-(アミノメチル)ピリジン-2-アミン (19 mmol) を添加する。混合物をマイクロ波オーブンに入れ、2

50

0 W、120℃で2時間照射する。混合物を20mlのEAで希釈し、10ml×10塩水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得、これをDCM/MeOH/NH₃・H₂O(30/1/0.01)により精製して、生成物を黄色の固体として得る。

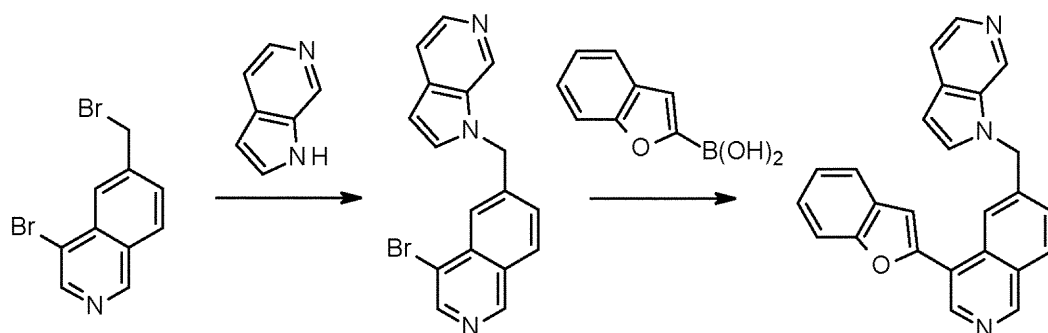
MS(Esi⁺): 367.2 [M+H].

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆+D₂O) Δ Ppm: 8.89(S, 1h), 8.58(S, 1h), 7.91(D, J=8.8Hz, 1h), 7.81(D, J=5.2Hz, 1h), 7.73-7.63(M, 1h), 7.59-7.50(M, 1h), 7.40-7.25(M, 2h), 7.21(Dd, J=8.8, 2.4Hz, 1h), 6.99-6.93(M, 1h), 6.91(S, 1h), 6.51(Dd, J=5.3, 1.5Hz, 1h), 6.45(S, 1h), 4.28(S, 2h).

【0395】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イルメチル)イソキノリン(実施例191)

【化206】



120mgの60%NaH(3mmol)の1mLの無水DMF中の懸濁液に、118mgの6-アザインドール(1mmol)の2mLの無水DMF中の溶液を添加する。混合物を30℃で3分間攪拌する。次いで、299mgの4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン(1mmol)の2mLのDMF中の溶液を添加する。30℃で1.5時間攪拌した後、LCMSは生成物の形成を示す。水を添加して反応を失活させる。混合物をEAで抽出し、塩水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黒茶色の固体を得、これを、PE/EA(1/1)からEAで溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、40mgの4-ブロモ-6-(ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イルメチル)イソキノリンを白色の固体として得る。

【0396】

この中間体を、上記のとおり、Diox. およびH₂O中においてK₃PO₄/Pd₂(dba)₃で処理して、43mgの4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イルメチル)イソキノリンを明るい黄色の固体として得る。

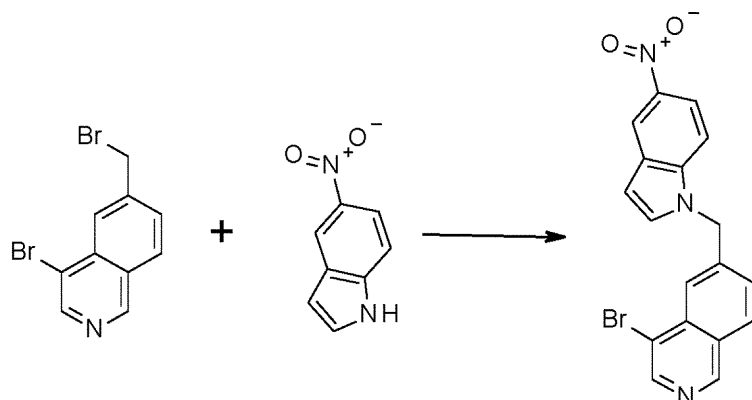
MS(Esi⁺): 376.2 [M+H].

¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.36(D, J=8.0Hz, 2h), 8.90(S, 1h), 8.48(D, J=2.8Hz, 1h), 8.34-8.24(M, 2h), 8.20(D, J=6.4Hz, 1h), 8.09(S, 1h), 7.77-7.65(M, 2h), 7.51(D, J=8.4Hz, 1h), 7.46-7.28(M, 3h), 7.11(D, J=2.8Hz, 1h), 6.04(S, 2h).

【0397】

4-ブロモ-6-[(5-ニトロインドール-1-イル)メチル]イソキノリン

【化 2 0 7】



10

5-ニトロインドールから開始して、上記の方法と同様に化合物を調製して、120 mgの4-ブロモ-6-[(5-ニトロインドール-1-イル)メチル]イソキノリンを黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 382.0, 384.0 [M+H].

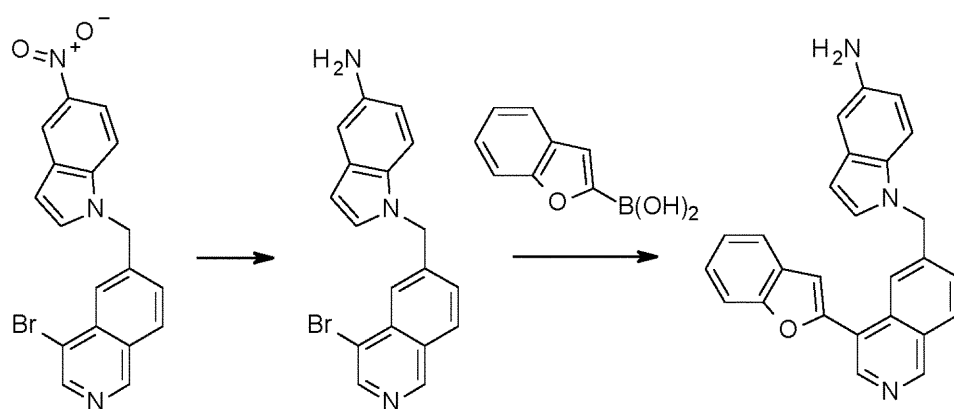
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ 9.24 (s, 1h), 8.69 (s, 1h), 8.62 (d, J=2.4 Hz, 1h), 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1h), 7.99 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1h), 7.86-7.75 (m, 2h), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1h), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1h), 6.89 (d, J=3.2 Hz, 1h).

20

【0398】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]インドール-5-アミン (実施例192)

【化 2 0 8】



30

40

145 mgの4-ブロモ-6-[(5-ニトロインドール-1-イル)メチル]イソキノリン (0.38 mmol) の6 mLのEtOHおよび6 mLのH₂O中の溶液に、64 mgのFe粉末 (1.14 mmol) および70 mgのNH₄Cl (1.14 mmol) を添加する。混合物を100℃で8時間攪拌する。ろ過して茶色の固体を除去した後、ろ液を乾燥するまで濃縮し、EAに採り、飽和Na₂CO₃水溶液および塩水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して茶色の固体を得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いる。

【0399】

この中間体を、上記のとおり、Diox. およびH₂O中においてK₃PO₄/Pd₂(dba)₃で処理して、110 mgの1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-

50

イソキノリル] メチル] インドール-5-アミンを明るい黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 390.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ ppm: 9.37 (s, 1h), 8.90 (s, 1h), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 8.02 (s, 1h), 7.78–7.69 (m, 2h), 7.70–7.57 (m, 3h), 7.56–7.49 (m, 1h), 7.47–7.39 (m, 1h), 7.37–7.29 (m, 1h), 7.25 (d, J = 0.8 Hz, 1h), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1h), 6.68 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1h), 5.81 (s, 2h).

【0400】

Pd触媒の存在下におけるt-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと対応するボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、および、その後の脱保護により、実施例1に従って以下の実施例を調製した。

【0401】

【表49】

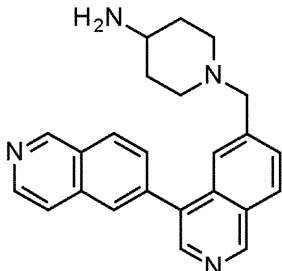
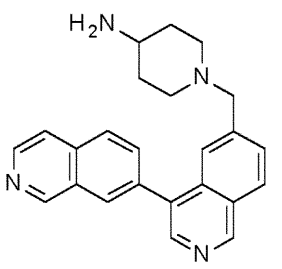
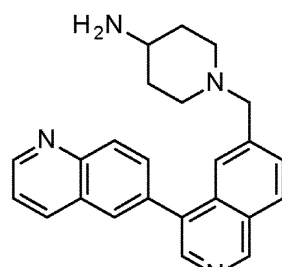
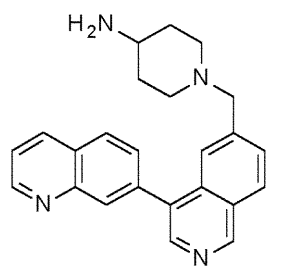
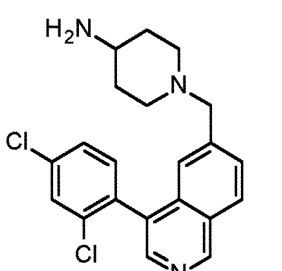
実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
193	((DMSO-d ₆ +D ₂ O)) 9.78 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.24	369.25

【0402】

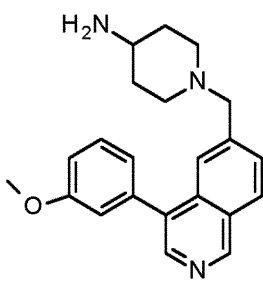
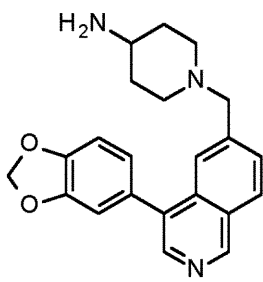
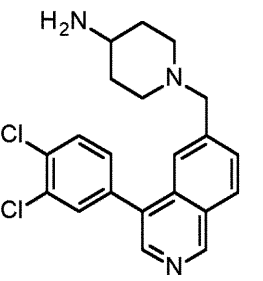
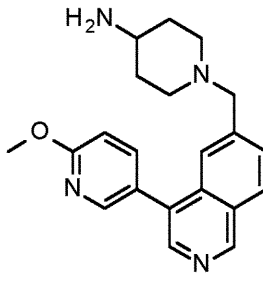
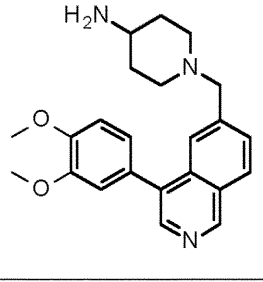
10

20

【表 5 0】

	(m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)	
194 	(DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) 9.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).	369.25
195 	(DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) 9.53 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)	369.25
196 	(DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) 9.70 (s, 1H), 9.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).	369.25
197 	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 3.48-3.19 (m, 3H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 2H).	386.2, 388.1

【表 5 1】

198		(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H, HCOOH), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 2H).	348.2
199		(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.94-1.71 (m, 2H).	362.3
200		(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.84-1.60 (m, 2H).	386.2, 388.1
201		(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H, HCOOH), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H).	349.2
202		(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.45 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.34 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.18-2.98 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 2H).	378.3

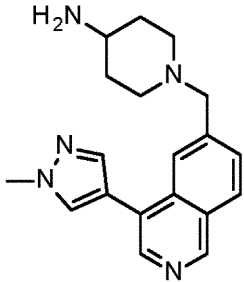
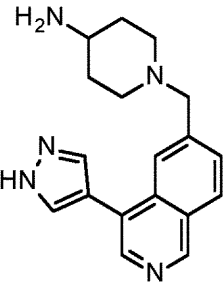
10

20

30

40

【表 5 2】

203 	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43-8.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.53-3.35 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.84-1.60 (m, 2H).	322.3
204 	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H).	308.2

10

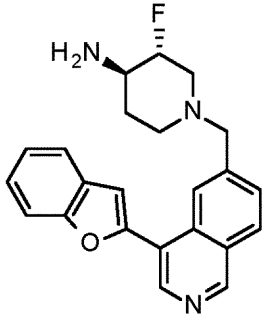
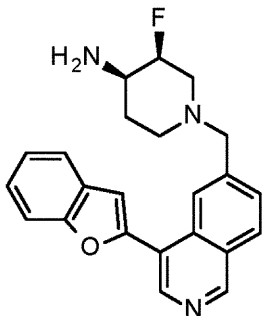
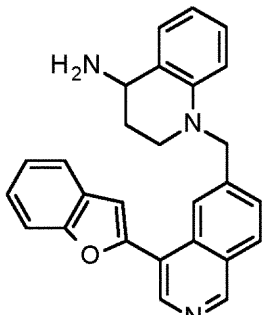
20

【0405】

Pd触媒の存在下における4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンと対応するアミンとの反応、これに続く、ベンゾフラン-2-ボロン酸を伴うカップリング、および、その後の脱保護により、実施例51に従って以下の実施例を調製した。

【0406】

【表 5 3】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
205 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.71 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 4.85-4.66 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.61-2.80 (m, 5H), 2.17-1.69 (m, 2H).	376.3
206 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.52 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.74-3.20 (m, 5H), 2.08 (m, 2H).	376.3
207 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.42 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 4.84 (ABq, <i>J</i> = 18.0 Hz, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H).	406.1

10

20

30

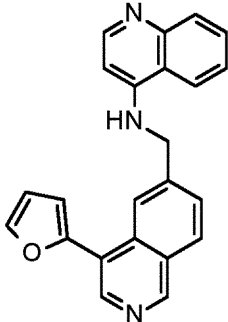
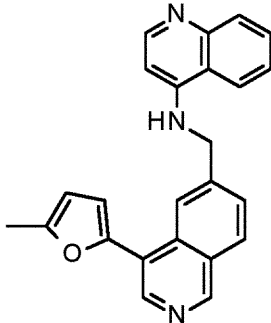
【0407】

(4-プロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンと対応するBoc-保護アミノ-ピリジン誘導体との反応、対応するボロン酸および脱保護を伴う鈴木-宮浦反応により、実施例60に従って以下の実施例を調製した。

40

【0408】

【表 5 4】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
208 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.45 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> ₁ = 3.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H).	352.1
209 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.33 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> ₁ = 3.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 0.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.92 (s, 3H).	366.2

10

20

【0409】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] トリフルオロメタンスルホネートと対応するアミンとの反応、これに続く、その後の脱保護により、実施例 8 1 に従って以下の実施例を調製した。

30

【0410】

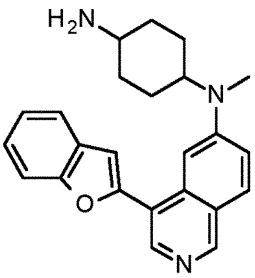
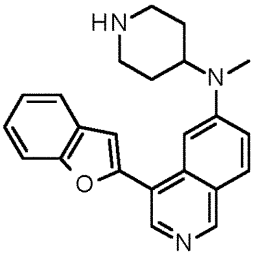
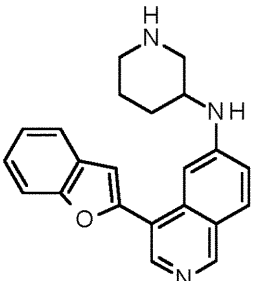
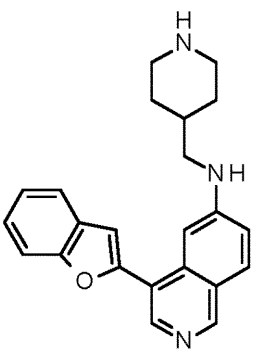
【表 5 5】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
210	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.11 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =	372.4

40

【0411】

【表 5 6】

	8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 2H).	
211 	(DMSO- d_6 + D ₂ O) 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.34 (m, 3H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.07-1.90 (m, 4H).	358.3
212 	(DMSO- d_6 + D ₂ O) 9.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.78-1.55 (m, 2H).	344.3
213 	(DMSO- d_6 + D ₂ O) 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.43-1.34 (m, 2H).	358.3
214	(DMSO- d_6 + D ₂ O) 9.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 3.34-3.22 (m, 4H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 1H).	358.3

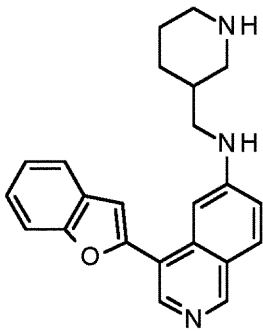
10

20

30

40

【表 5 7】

10

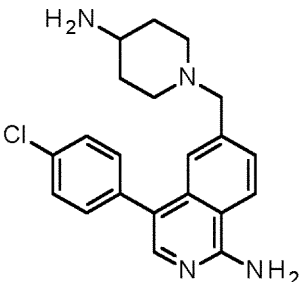
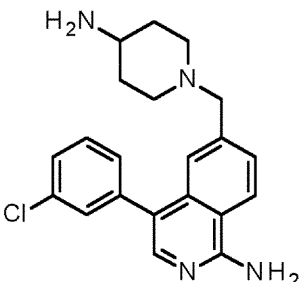
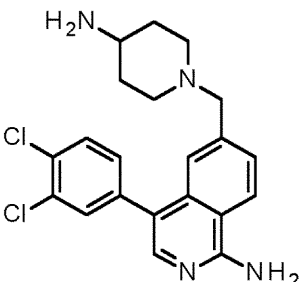
【0 4 1 3】

Pd 触媒の存在下における *tert*-ブチル N-〔4-ブロモ-6-(プロモメチル)-1-イソキノリル〕-N-*tert*-ブトキシカルボニル-カルバメートと *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートまたは *tert*-ブチル N-(4-ピペリジル)カルバメートとの反応、次いで、対応するボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、および、その後の脱保護により、実施例 9 1 に従って以下の実施例を調製した。

【0 4 1 4】

20

【表 5 8】

実施例	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
215 	8.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.6$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H).	367.3, 369.3
216 	8.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H).	367.3, 369.2
217 	8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89-7.77 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).	401.3, 403.3

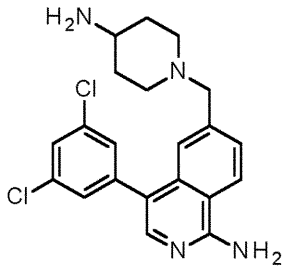
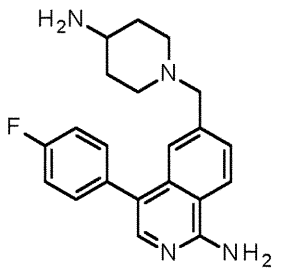
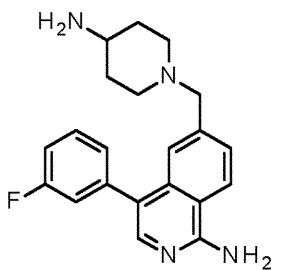
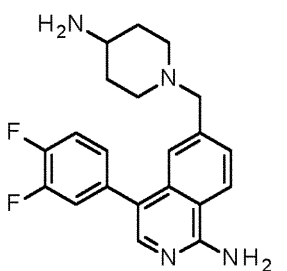
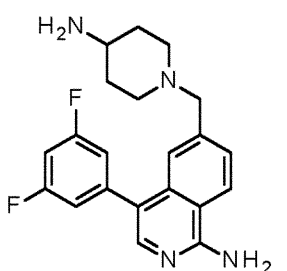
10

20

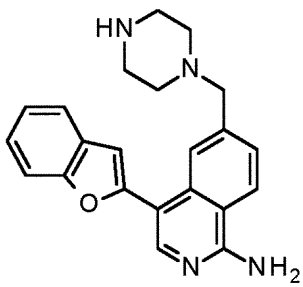
30

【 0 4 1 5 】

【表 5 9】

218		8.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H).	401.3, 403.3
219		8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 3H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H).	351.3
220		8.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H).	351.3
221		8.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).	369.3
222		8.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H).	369.4
223		8.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H),	359.2

【表 6 0】

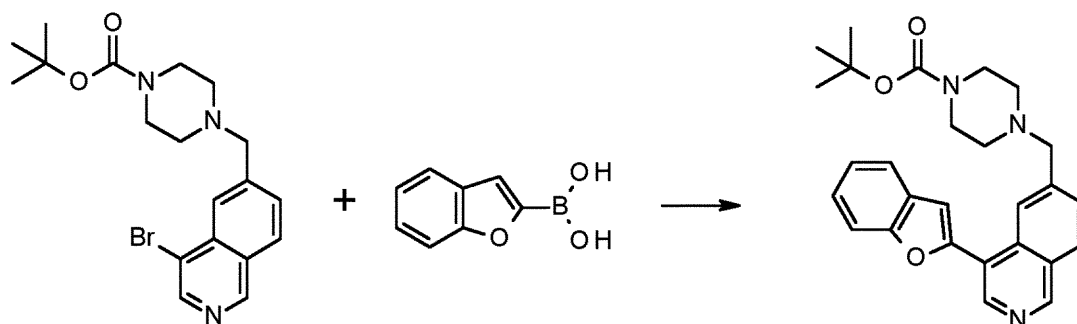
	7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.07(s, 2H), 3.17 (brs, 4H), 2.88 (brs, 4H).	

10

【0417】

t-ブチル 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

【化209】



20

アルゴン雰囲気下で、5 mL のジオキサンおよび 0.6 mL の水の混合物中の、390 mg (0.76 mmol) の t-ブチル 4-[[4-プロモ-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (t-ブチル N-[[1-[[4-プロモ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートに記載の通り調製した)、185 mg (1.14 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸、323 mg (1.52 mmol) の K_3PO_4 の混合物に、70 mg (0.076 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加した。混合物を 90 °C で 18 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) により精製して、350 mg の t-ブチル 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレートを明るい黄色の油として得た。

30

MS (ESI⁺): 444.1 [M+H]⁺.

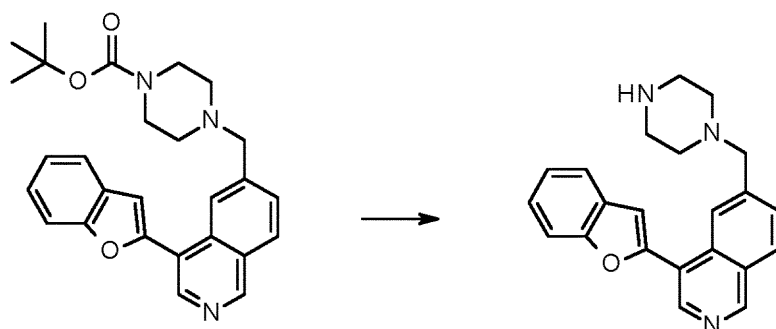
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.32 (s, 1h), 8.86 (s, 1h), 8.35 (s, 1h), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1h), 7.78-7.68 (m, 3h), 7.51 (s, 1h), 7.42-7.32 (m, 2h), 3.77 (s, 1h), 3.33 (brs, 4h), 2.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 4h), 1.38 (s, 9h).

40

【0418】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリン (実施例 224)

【化 2 1 0】



10

353 mg (0.745 mmol) の *t*-ブチル 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート、20 mL の 1 N HCl の EtOAc 中の溶液に懸濁させた。混合物を 25℃ で 18 時間攪拌した。黄色の固体を遠心分離により回収し、減圧下で乾燥させて 360 mg の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 344.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.58 (s, 1 h), 9.04 (s, 1 h), 8.74 (s, 1 h), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 h), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.84–7.78 (m, 3 h), 7.50–7.38 (m, 2 h), 4.60 (s, 2 h), 3.37 (m, 8 h).

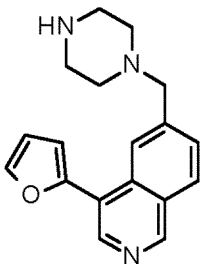
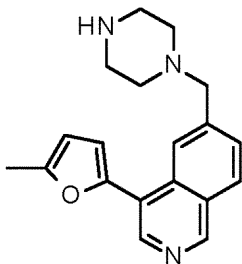
20

【0419】

Pd 触媒の存在下における *t*-ブチル 4-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレートと対応するボロン酸との反応、および、その後の脱保護により、実施例 224 に従って以下の実施例を調製した。

【0420】

【表 6 1】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
225 	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.47 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.28 (s, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.28 (brs, 4H), 3.16 (brs, 4H).	294.1
226 	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) 9.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.35 (brs, 4H), 3.27 (brs, 4H), 2.45 (s, 3H).	308.2

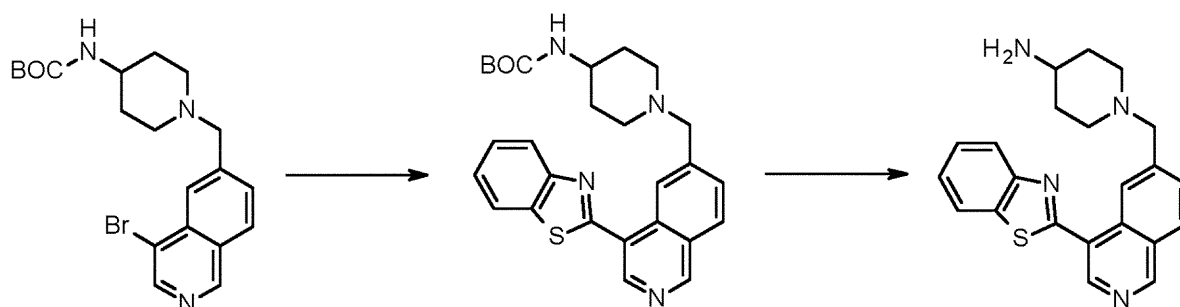
10

20

【0421】

1-[[4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン(実施例227)

【化211】



30

0.42 g (1.01 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 10 mL のトルエン中の溶液に、0.232 g (1.68 mmol) の K₂CO₃、2 mg (0.008 mmol) の Pd(OAc)₂、34 mg (0.168 mmol) の銅(I)酢酸一水和物、114 mg (0.84 mmol) の 1,3-ベンゾチアゾールおよび 110 mg (0.420 mmol) の PPh₃ を添加した。得られた混合物を空气中にて 110 °C で 24 時間攪拌した。未溶解の固体をろ出し、ろ液を乾燥するまで濃縮した。残渣を PE/EA (1:1、R_f = 0.12) で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、264 mg の *t*-ブチル N-[1-[[4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを明るい黄色の固体として得た。

40

【0422】

0.12 g (0.25 mmol) のこの中間体の 10 mL の EtOAc 中の溶液に、E

50

t O A c 中の 20 m L の 2 N H C l を添加し、次いで、混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。固体をろ過により回収し、減圧下で乾燥させ、分取 H P L C (T F A) により精製して、160 m g の 1 - [[4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - イソキノリル] メチル] ピペリジン - 4 - アミンを黄色の固体として得た。

M S (E s i +) : 375.2 [M + H] ⁺.

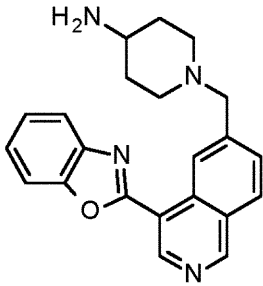
¹ H N M R (400 M h z , D m s o - d ₆ + D ₂ o) Δ P p m : 9.56 (S , 1 h) , 9.03 (2 s , 2 h) , 8.42 (D , J = 8.4 H z , 1 h) , 8.22 (2 d , J = 7.2 H z , 2 h) , 7.90 (D , J = 8.4 H z , 1 h) , 7.68 - 7.57 (M , 2 h) , 4.55 (S , 2 h) , 3.54 - 3.38 (M , 2 h) , 3.34 - 3.22 (M , 1 h) , 3.21 - 3.01 (M , 2 h) , 2.15 - 2.00 (M , 2 h) , 1.84 - 1.57 (M , 2 h) .

【 0 4 2 3 】

P d 触媒の存在下における t - ブチル N - [1 - [(4 - ブロモ - 6 - イソキノリル) メチル] - 4 - ピペリジル] カルバメートと 1 , 3 - ベンゾキサゾールとの反応、および、その後の脱保護により、実施例 227 に従って以下の実施例を調製した。

【 0 4 2 4 】

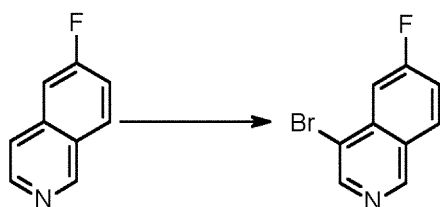
【 表 6 2 】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
228 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.60 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.59-3.39 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 2H).	359.2

【 0 4 2 5 】

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - イソキノリン

【 化 2 1 2 】



30.0 g (197.76 m m o l) の 6 - フルオロイソキノリンの 200 m L の A c O H 中の溶液に、53.9 g (296.64 m m o l) の N - ブロモスクシンイミドを添加した。次いで、混合物を 60 °C で 16 時間加熱した。溶剤を常圧下で除去し、残渣を E t O A c 中に溶解し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (P E : E A = 5 : 1 . R _f = 0.3) により精製して、15.5 g の 4 - ブロモ - 6 - フルオロイソキノリンを白色の固体として得た。

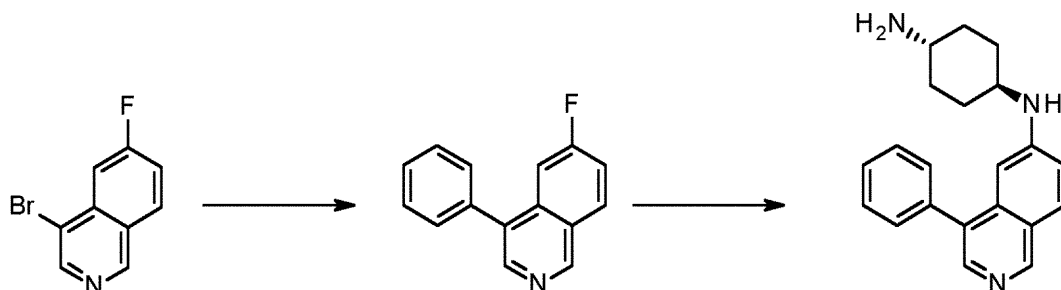
MS (ESI⁺): 226.1, 228.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 9.16 (s, 1h), 8.75 (s, 1h), 8.04 (dd, J = 8.8 Hz, 5.6 Hz, 1h), 7.82 (dd, J = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1h), 7.46 (ddd, J = 10.0 Hz, 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1h).

【0426】

トランス-N4-(4-フェニル-6-イソキノリル)シクロヘキサミン (実施例229)

【化213】



10

2.0 g (8.85 mmol) の4-ブロモ-6-フルオロイソキノリンの20 mL のDMFおよび2 mLのH₂O中の溶液に、1.62 g (13.27 mmol) のフェニルボロン酸、1.53 g (1.33 mmol) のPd(PPh₃)₄および3.76 g (17.7 mmol) のK₃PO₄を添加した。混合物を90℃で3時間攪拌した。混合物を500 mLのEtOAcで希釈し、100 mLの塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して生成物を黒色の固体として得、これを、PE/EA (5/1)で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、1.48 gの6-フルオロ-4-フェニルイソキノリンを明るい黄色の固体として得た。

20

【0427】

100 mLのシール可能な試験管中の0.5 g (2.24 mmol) の6-フルオロ-4-フェニルイソキノリンおよび15.82 mL (134.38 mmol) のトランス-1,4-シクロヘキサジアミンの混合物を、110℃で2日間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水性層をEtOAcで抽出し、組み合わせたEA層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して生成物を黒茶色の半個体として得、これをDCM/MeOH (50/1~5/1)で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.7 gの生成物を明るい黄色の固体として得た。100 mgの上記の固体をEtOAc中に溶解し、EtOAc中の1N HClで酸性化した。黄色の固体を遠心分離により回収し、ACNおよびH₂O中に溶解した。凍結乾燥後、60 mgのN4-(4-フェニル-6-イソキノリル)シクロヘキサミン-1,4-ジアミンを黄色の固体として得た。

30

MS (ESI⁺): 318.2 [M+H]⁺.

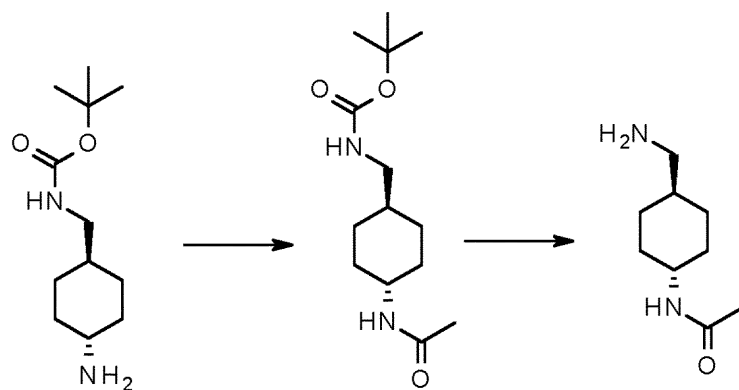
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.14 (s, 1h), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 8.11 (s, 1h), 7.62-7.54 (m, 5h), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 6.67 (br, 1h), 3.26 (br, 1h), 3.05-2.98 (m, 1h), 2.00-1.93 (m, 4h), 1.41-1.25 (m, 4h).

【0428】

トランス-N-[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]アセトアミド

【化 2 1 4】



10

0.6 g (2.58 mmol) の *t*-ブチルトランス-4-アミノシクロヘキシルメチルカルバメートの 20 mL の DCM 中の溶液に、0.53 g (5.15 mmol) の TEA を添加した。得られた溶液を 10 分間攪拌した。次いで、0.28 mL (3.86 mmol) の塩化アセチルを 10 分以内に滴下した。混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。LC-MS は反応の完了を示し、混合物を水で失活させ、DCM で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮して、0.6 g の *t*-ブチル N-[(4-アセタミドシクロヘキシル)メチル]カルバメートを白色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

20

【0 4 2 9】

0.6 g (2.0 mmol) のこの中間体の 10 mL の DCM 中の溶液に、0.76 mL (9.99 mmol) の TFA を添加した。混合物を 20 °C で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮して、0.3 g の N-[(4-(アミノメチル)シクロヘキシル)アセトアミド]を黄色の油として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

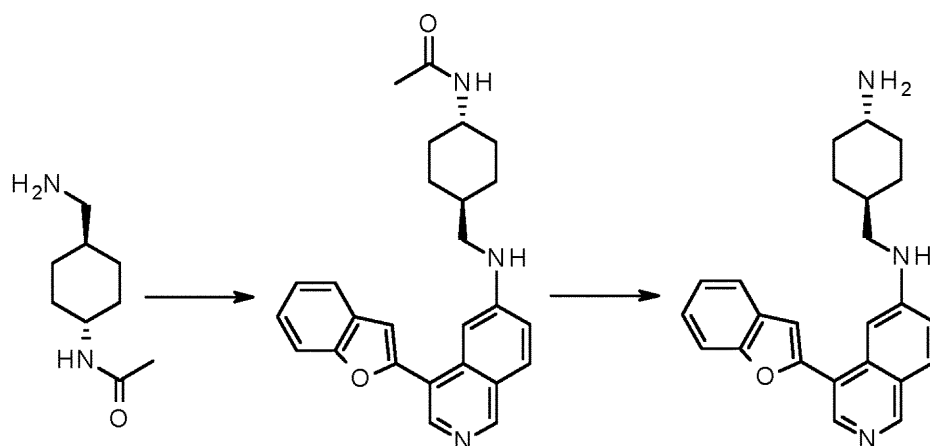
MS (ESI⁺) : 171.1 [M+H]⁺.

【0 4 3 0】

トランス-N-[(4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミン (実施例 230)

30

【化 2 1 5】



40

0.2 g (0.72 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンの 2 mL の NMP 中の溶液に、0.31 g (1.44 mmol) のトランス-N-[(4-(アミノメチル)シクロヘキシル)アセトアミド]および 0.66 mL (3.61 mmol) の DIPEA を添加した。混合物を、160 °C にマイクロ波の照射下で 30

50

分間加熱した。次いで、混合物を水で失活させ、EtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。粗生成物をBiotaゲフラッシュクロマトグラフィにより精製して、0.24 gのトランス-N-[4-[[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]-アセトアミドを黄色の油として得た。

【0431】

0.22 g (0.51 mmol)のこの中間体の1 mLのMeOH、1 mLのH₂Oおよび1 mLのTHF中の溶液に、0.28 g (5.05 mmol)のナトリウムメトキシドを添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をろ過し、乾燥するまで濃縮した。粗生成物を酸性条件(TFA)を用いるBiotaゲフラッシュクロマトグラフィにより精製して、89 mgのトランス-N-[(4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-6-アミンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 372.2 [M+H]⁺.

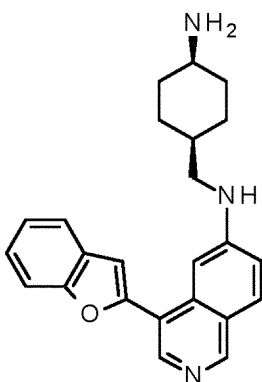
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.09 (s, 1h), 8.57 (s, 1h), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.57 (s, 1h), 7.47-7.29 (m, 4h), 3.17-3.15 (m, 2h), 2.98-2.92 (m, 1h), 1.96-1.93 (m, 2h), 1.87-1.84 (m, 2h), 1.61-1.59 (m, 1h), 1.33-1.23 (m, 2h), 1.15-1.05 (m, 2h).

【0432】

t-ブチルシス-4-アミノシクロヘキシルメチルカルバメートから開始して、以下の化合物を実施例230と同様に調製した。

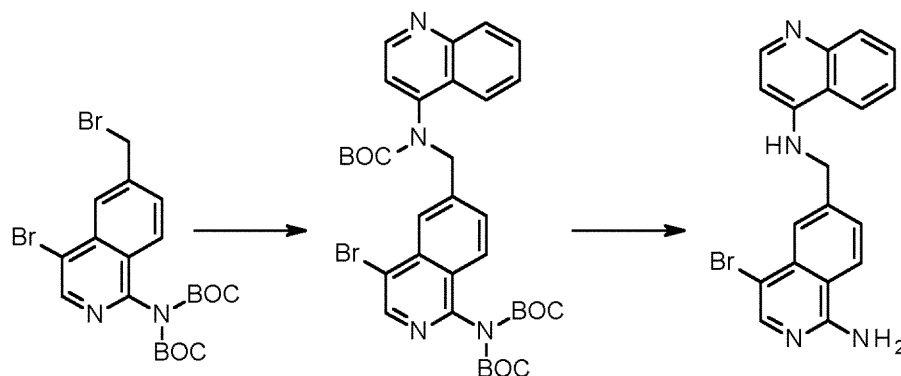
【0433】

【表63】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
231 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 8H).	372.1

【0434】

【化 2 1 6】



10

4-ブromo-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-1-アミン

56 mg (2.33 mmol) の NaH の 2 mL の DMF 中の溶液に、0.19 g (0.78 mmol) の *t*-ブチル N-(4-キノリル)カルバメートを添加した。得られた混合物を 25℃ で 3 時間攪拌し、-20℃ に冷却し、その後、0.4 g (0.78 mmol) の *t*-ブチル N-[4-ブromo-6-(ブromoメチル)-1-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニルカルバメートの 2 mL の DMF 中の溶液を添加した。混合物を -20℃ で 2 時間攪拌した。反応を 3 mL の飽和 NH₄Cl 水溶液で失活させ、30 mL の EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黄色の油を得、これを PE/EA (3/1) で溶離するシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、0.25 g の *t*-ブチル N-[1-[ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ブromo-6-イソキノリル]メチル]-N-(4-キノリル)カルバメートを黄色の油として得た。

20

【0435】

1 N HCl の EtOAc 中の 5 mL の溶液中の 0.25 g (0.37 mmol) のこの中間体の懸濁液を 25℃ で 18 時間攪拌した。溶剤を減圧下で蒸発させた。黄色の固体を遠心分離により回収し、EtOAc で洗浄し、減圧下で乾燥させ 173 mg の 4-ブromo-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-1-アミンを得た。

30

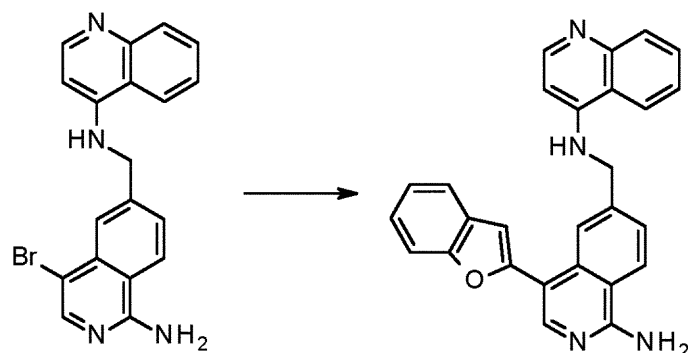
MS (ESI⁺): 379.3, 381.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 8.55 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 8.48 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 8.42 (D, J = 6.0 Hz, 1h), 8.03 (S, 1h), 7.98 (M, 2h), 7.92-7.76 (M, 3h), 6.77 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 5.06 (S, 2h).

【0436】

4-フェニル-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリン-1-アミン (実施例 232)

【化 2 1 7】



40

50

0.17 g (0.46 mmol) の 4-ブロモ-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-1-アミンおよび 0.22 g (1.37 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸の 20 mL のジオキサンおよび 2 mL の H₂O 中の溶液に、0.05 g (0.05 mmol) の Pd₂(dba)₃、0.05 g (0.09 mmol) のキサントホスおよび 0.45 g (1.37 mmol) の Cs₂CO₃ を添加した。反応混合物を 90℃ に加熱し、この温度で 2 時間アルゴン雰囲気下で攪拌した。固体をろ出し、ろ液を分取 HPLC により精製して、18 mg の 4-フェニル-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリン-1-アミンを明るい黄色の粉末として得た。

MS (ESI⁺): 417.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ Ppm: 8.53 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 8.46 (D, J = 8.4 Hz, 1h), 8.40 (D, J = 6.8 Hz, 1h), 8.11 (S, 1h), 8.03 (S, 1h), 8.01 (M, 1h), 7.92 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 7.84 (D, J = 8.8 Hz, 1h), 7.74 (M, 1h), 7.51 (M, 1h), 7.20 (M, 2h), 7.08 (S, 1h), 6.94 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 6.77 (D, J = 6.8 Hz, 1h), 5.08 (S, 2h).

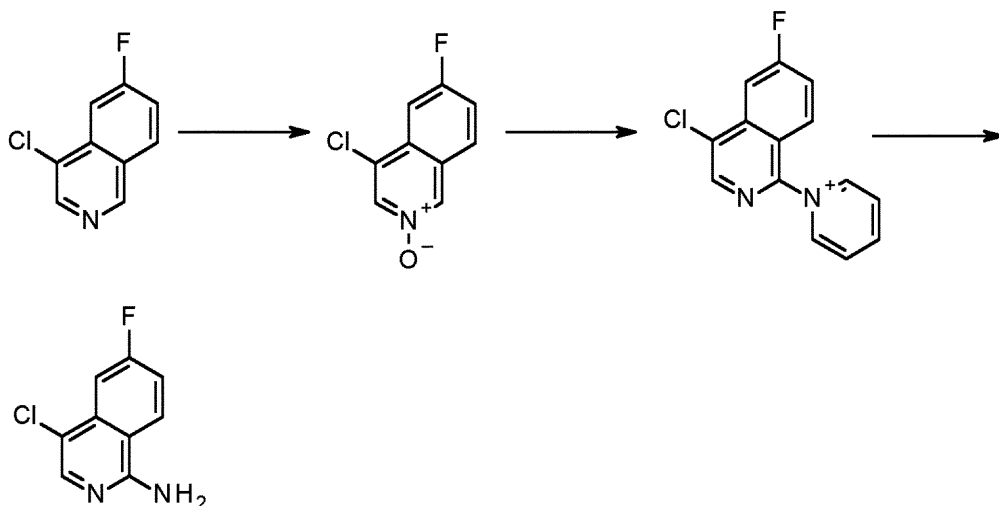
10

【0437】

4-クロロ-6-フルオロイソキノリン-1-アミン

【化218】

20



30

1.0 g (5.5 mmol) の 4-クロロ-6-フルオロイソキノリン (CAS: 918488-55-8) の 15 mL の DCM 中の溶液に、2.85 g (16.5 mmol) の mCPBA を添加した。混合物を 30℃ で 16 時間攪拌した。反応を飽和水性 Na₂SO₃ 溶液および飽和 NaHCO₃ 水溶液で失活させ、DCM で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、1.0 g の粗 4-クロロ-6-フルオロ-2-オキシドイソキノリン-2-イウムを灰色の固体として得た。

40

【0438】

粗 4-クロロ-6-フルオロ-2-オキシドイソキノリン-2-イウムを 10 mL のピリジン中に溶解し、1.9 g (10.1 mmol) の TsCl を添加した。反応混合物を 30℃ で 4 時間攪拌した。ピリジンを減圧下で除去して、1.2 g の粗 4-クロロ-6-フルオロ-1-ピリジン-1-イウム-1-イルイソキノリンを茶色の固体として得た。

【0439】

1.2 g の 4-クロロ-6-フルオロ-1-ピリジン-1-イウム-1-イルイソキノリンの 9 mL の 2-アミノエタノール中の懸濁液を 30℃ で 16 時間攪拌した。溶液を

50

砕いた水に注ぎ入れ、固形分をろ過により単離し、減圧下で乾燥させて、400mgの粗4-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン-1-アミンを明るい茶色の固体として得た。

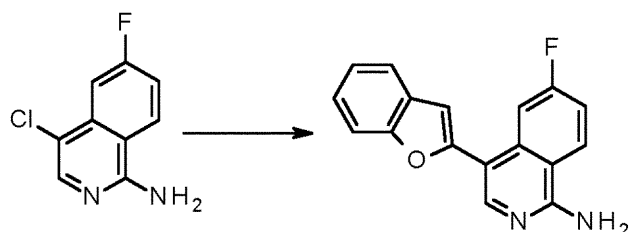
MS (ESI⁺): 197.0, 199.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ Ppm: 8.38 (dd, J=9.2Hz, 2.0Hz, 1h), 7.92 (s, 1h), 7.52 (m, 2h), 7.16 (brs, 2h).

【0440】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロ-イソキノリン-1-アミン

【化219】



10

4g (20mmol)の4-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン-1-アミンおよび4.86g (30mmol)のベンゾフラン-2-ボロン酸の10mLのジオキサンおよび1mLの水中の溶液に、4.24g (40mmol)のK₃PO₄、1.83g (2.0mmol)のPd₂(dba)₃および1.9g (4.0mmol)のX-phosを添加した。反応混合物を90℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で3時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黒色の半個体を得、これをPE/EA(2/1)で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、1.5gの4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロ-イソキノリン-1-アミンを明るい黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 279.0 [M+H]⁺.

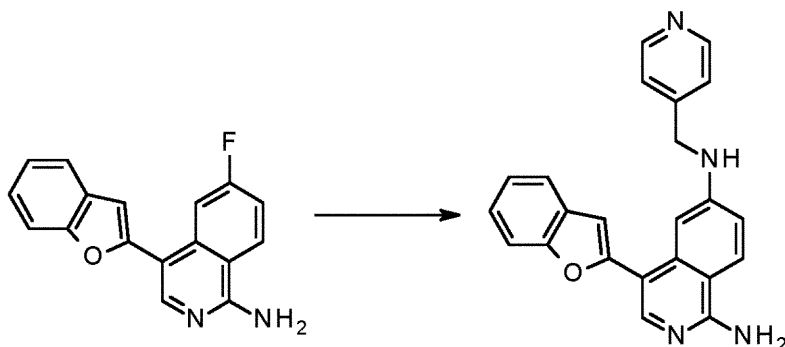
¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ Ppm: 8.44 (dd, J₁=9.2Hz, J₂=2.0Hz, 1h), 8.23 (s, 1h), 7.84 (d, J=2.4Hz, 1h), 7.66 (m, 2h), 7.45 (m, 1h), 7.28 (m, 2h), 7.16 (s, 1h).

30

【0441】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-N6-(4-ピリジルメチル)イソキノリン-1,6-ジアミン (実施例233)

【化220】



40

0.78g (7.19mmol)の4-アミノメチルピリジン、0.2g (0.72mmol)の4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロ-イソキノリン-1-アミンおよび0.46g (3.59mmol)のDIPEAの2mLのNMP中の溶液を、マイクロ波反応器中において180℃で4時間加熱した。揮発物を蒸発させ、残渣を分取HP

50

LC (TFA) により精製して、107mg の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-N6-(4-ピリジルメチル)イソキノリン-1,6-ジアミンを明るい茶色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 367.2 [M+H]⁺.

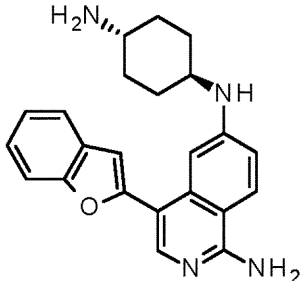
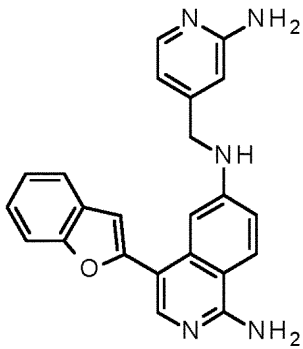
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 8.71 (D, J = 6.4 Hz, 2H), 8.30 (D, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (S, 1H), 7.78 (D, J = 6.4 Hz, 2H), 7.69 (D, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (D, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (M, 2H), 7.18 (D, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04-6.94 (M, 2H), 4.74 (S, 2H).

【0442】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリン-1-アミンと対応するアミンとの反応により、実施例233に従って以下の実施例を調製した。

【0443】

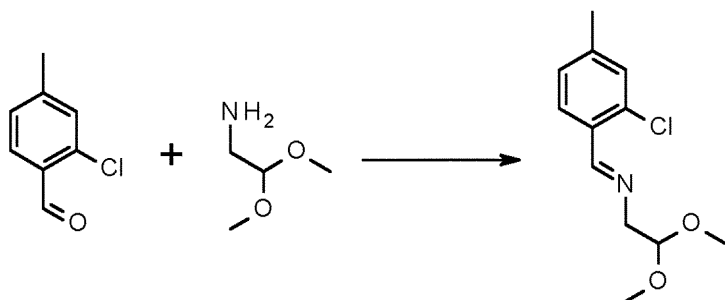
【表64】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
234 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 6.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H).	382.2
235 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 8.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.47-1.24 (m, 4H).	373.3

【0444】

1-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)メタンイミン

【化 2 2 1】



10

20.4 g (194.0 mmol) のアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (CAS: 22483-09-6) および 25.0 g (161.7 mmol) の 2-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (CAS: 50817-80-6) を 150 mL トルエン中に溶解した。混合物を、ディーンスタークトラップ (Dean-Stark trap) で、還流で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷まし、濃縮して 39.08 g の所望の生成物を明るい黄色の油として得た。

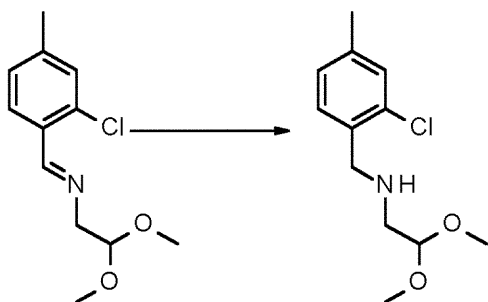
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm: 8.62 (s, 1h), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1h), 7.35 (s, 1h), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1h), 4.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 1h), 3.74 (dd, $J = 5.4$ Hz, 1.4 Hz, 2h), 3.30 (s, 6h), 2.34 (s, 3h).

20

【0445】

N-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタナミン

【化 2 2 2】



30

39 g (161.35 mmol) の 1-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)メタニイミンの 300 mL のエタノール中の溶液に、9.16 g (242.03 mmol) 水素化ホウ素ナトリウムを複数回に分けて添加した。得られた混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。10 mL のアセトンをフラスコ中にゆっくりと加えて反応を失活させた。揮発物を減圧下で除去した。残渣を DCM で溶解し、シリカゲルに吸着させ、次いで、シリカゲルカラムに充填し、PE-EA (10:1 から 3:1、 $R_f = 0.1$) で溶離して、24.2 g の所望の生成物を明るい黄色の油として得た。

40

MS M/Z (+ESI): 244.0, 246.0 [M+H] $^+$.

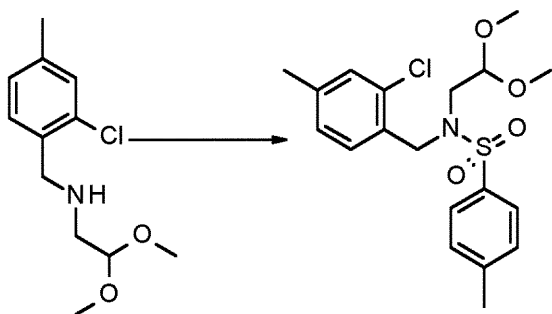
^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) Δ Ppm: 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1h), 7.19 (s, 1h), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1h), 4.51 (t, $J = 5.5$ Hz, 1h), 3.88 (s, 2h), 3.38 (s, 6h), 2.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 2h), 2.33 (s, 3h).

【0446】

N-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

50

【化 2 2 3】



10

24. 2 g (9.9 mmol) の N-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタナミンおよび 24.0 mL (297.9 mmol) のピリジンの 300 mL の DCM 中の溶液に、22.7 g (119.15 mmol) の p-トルエンスルホンクロリドの 100 mL の DCM 中の溶液を滴下した。得られた混合物を 20 °C で 16 時間撹拌した。250 mL の水を添加して反応を失活させ、水性相を DCM (150 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を PE-EA (20 : 1 から 10 : 1、R_f = 0.2) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、38.5 g の所望の生成物を明るい黄色の油として得た。

20

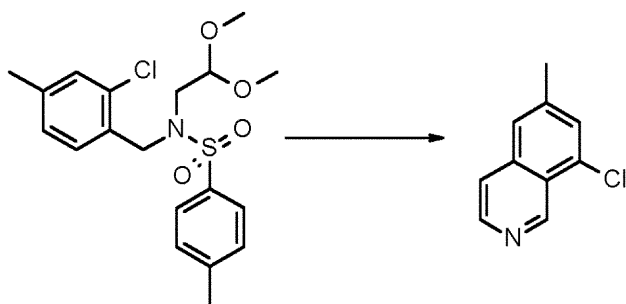
MS M/Z (+ESI) : 366.1, 368.1 [M-Meo+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 7.73 (D, J = 8.3 Hz, 2h), 7.28–7.38 (M, 3h), 7.14 (S, 1h), 7.05 (D, J = 8.0 Hz, 1h), 4.54 (S, 2h), 4.37 (T, J = 5.4 Hz, 1h), 3.30 (D, J = 5.3 Hz, 2h), 3.23 (S, 6h), 2.45 (S, 3h), 2.32 (S, 3h).

【0447】

8-クロロ-6-メチルイソキノリン

【化 2 2 4】



30

2.01 g (15.08 mmol) の AlCl₃ の 20 mL の DCM 中の溶液に、1.0 g (2.51 mmol) の N-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの 5 mL の DCM 中の溶液を 0 °C で滴下した。得られた混合物を 20 °C に温め、この温度で 16 時間撹拌した。反応混合物を 50 mL の冷水に注ぎ入れ、水性相を DCM (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を PE-EA (10 : 1 から 3 : 1、R_f = 0.5) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、400 mg の所望の生成物を黄色の固体として得た。

40

MS M/Z (+ESI) : 178.1, 180.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 9.60 (S, 1h), 8.5

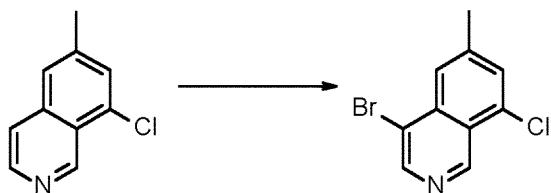
50

8 (D, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 h), 7.58 (D, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1 h), 7.54 – 7.50 (M, 2 h), 2.55 (S, 3 h).

【0448】

4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-イソキノリン

【化225】



10

1.0 g (5.62 mmol) の 8-クロロ-6-メチル-イソキノリンの 10 mL の酢酸中の攪拌溶液に、1.50 (8.44 mmol) の N-ブロモスクシンイミドを添加し、反応混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。溶剤を減圧下で除去し、残存する茶色の油を EtOAc および水性 Na_2CO_3 で処理し、ろ過した。分離した水性相を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を PE-EA (30 : 1 から 10 : 1, $R_f = 0.6$) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、360 mg の所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

20

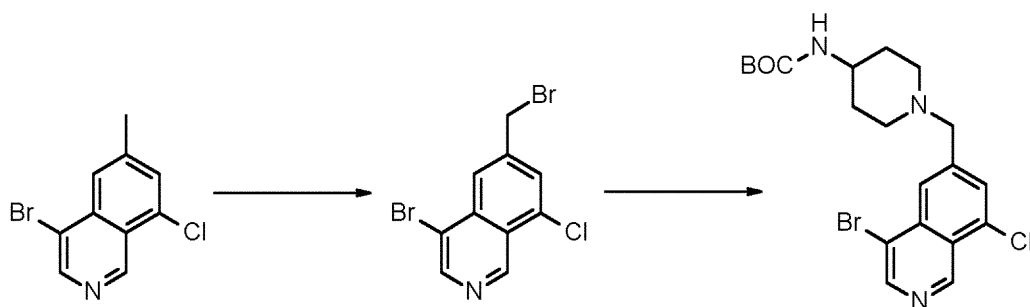
MS M/Z (+ESI) : 256.0, 258.0, 260.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Δ Ppm : 9.53 (S, 1 h), 8.77 (S, 1 h), 7.89 (S, 1 h), 7.58 (S, 1 h), 2.61 (S, 3 h).

【0449】

t-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-8-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化226】



30

0.6 g (2.34 mmol) の 4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-イソキノリンの 25 mL の CCl_4 中の攪拌溶液に、417 mg (2.34 mmol) の N-ブロモスクシンイミドおよび 36 mg (0.23 mmol) の 2,2-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)を添加した。反応混合物を 100 °C で 3 時間、アルゴン雰囲気下に加熱した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィ (PE-EA, 3 : 1) により精製して、0.58 g の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-8-クロロ-イソキノリンをオフホワイトの固体として得た。

40

【0450】

0.58 g (1.73 mmol) のこの中間体の 40 mL の CCl_4 中の攪拌溶液に、20 mL の DCM、0.42 g (2.08 mmol) の 4-N-Boc-アミノ-ピペリジンおよび 0.72 g (5.19 mmol) の K_2CO_3 を添加した。反応混合物を 20

50

℃で16時間攪拌し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物をPE-EA(10:1から1:1、 $R_f = 0.5$)によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、440mgの所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。

MS M/Z (+ESI): 454.1, 456.1, 458.1 $[M+H]^+$.

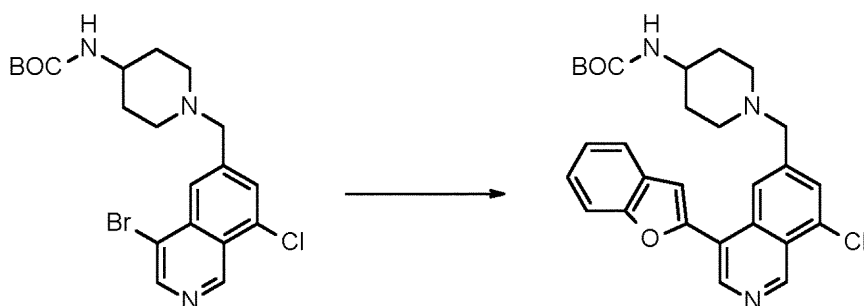
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) Δ Ppm: 9.55 (s, 1h), 8.80 (s, 1h), 7.98 (s, 1h), 7.80 (s, 1h), 4.47 (br s, 1h), 3.69 (s, 2h), 3.60–3.45 (m, 1h), 2.88–2.76 (m, 2h), 2.16–2.27 (m, 2h), 2.01–1.91 (m, 2h), 1.55–1.48 (m, 2h), 1.46 (s, 9h).

10

【0451】

t-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化227】



20

0.44g (0.97mmol)のt-ブチルN-[1-[[4-(4-ブロモ-8-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの15mLのジオキサンおよび1mLの H_2O 中の攪拌溶液に、0.47g (2.90mmol)のベンゾフラン-2-ボロン酸、112mg (0.097mmol)の $Pd(PPh_3)_4$ および0.616g (2.90mmol)の K_3PO_4 を添加した。反応混合物を95℃、アルゴン雰囲気下で3時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。粗生成物をPE-EA(5:1から2:1、 $R_f = 0.2$)によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、355mgの所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

30

MS M/Z (+ESI): 492.2, 494.2 $[M+H]^+$.

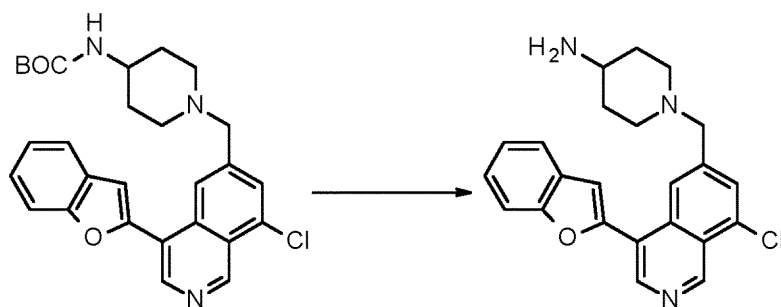
^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) Δ Ppm: 9.69 (s, 1h), 8.97 (s, 1h), 8.27 (s, 1h), 7.81 (s, 1h), 7.73 (d, $J = 7.0Hz$, 1h), 7.64 (d, $J = 8.3Hz$, 1h), 7.44–7.33 (m, 2h), 7.16 (s, 1h), 4.45 (br s, 1h), 3.68 (s, 2h), 3.58–3.46 (m, 1h), 2.88–2.78 (m, 2h), 2.25–2.16 (m, 2h), 1.95 (m, 2h), 1.53–1.47 (m, 2h), 1.46 (s, 9h).

40

【0452】

1-[[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例236)

【化 2 2 8】



10

2.0 g (4.06 mmol) の *t*-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメートの 30 mL の DCM 中の攪拌溶液に、15 mL (201.94 mmol) の TFA を添加し、得られた溶液を 20 °C で 2 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を、酸性条件 (TFA) を用いる分取 HPLC により精製した。所望の画分を濃縮し大部分の ACN を除去し、この残渣に、2 mL の 37 % 水性 HCl を添加した。凍結乾燥の後、1.3 g の HCl 塩としての 1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル] メチル] ピペリジン-4-アミンを黄色の固体として得た。

MS M/Z (+ESI) : 392.4, 394.3 $[M+H]^+$.

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) δ Ppm : 9.67 (s, 1 h), 9.09 (s, 1 h), 8.63 (s, 1 h), 8.14 (s, 1 h), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1 h), 7.74 (d, 1 h, $J=8.4$ Hz), 7.69 (d, $J=1.6$ Hz, 1 h), 7.45–7.41 (m, 1 h), 7.37–7.33 (m, 1 h), 4.56 (s, 2 h), 3.55–3.38 (m, 2 h), 3.35–3.21 (m, 1 h), 3.20–3.03 (m, 2 h), 2.15–2.04 (m, 2 h), 1.93–1.73 (m, 2 h).

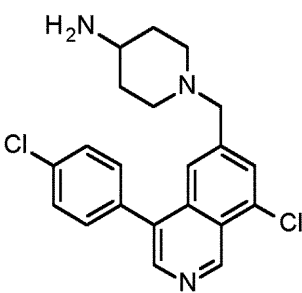
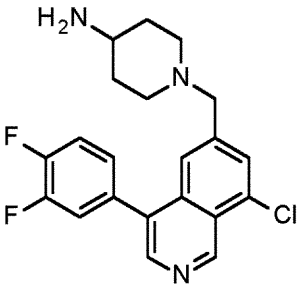
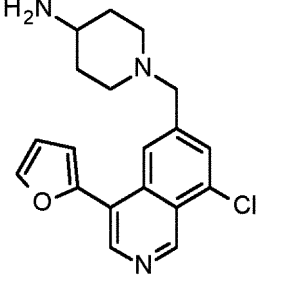
【0453】

Pd 触媒の存在下における *t*-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメートと対応するボロン酸との鈴木カップリングによる反応、および、その後の脱保護により、実施例 236 に従って以下の実施例を調製した。

30

【0454】

【表 6 5】

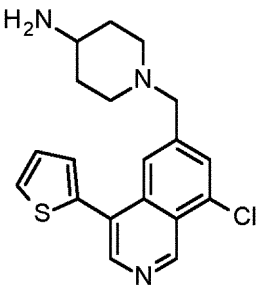
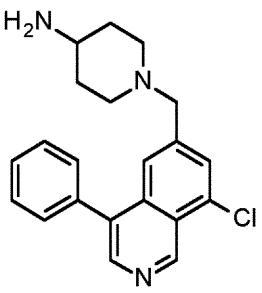
実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
237 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H).	386.1, 388.1
238 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.67 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.59 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H).	388.1, 390.1
239 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).	342.1, 344.1
240	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.63 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32	358.1, 360.1

10

20

30

【表 6 6】

	(s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 3.6$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.51-3.37 (m, 2H), 3.33-3.19 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H).	
241 	(DMSO- d_6 + D_2O) 9.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.63-7.54 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 2H).	352.4, 354.3

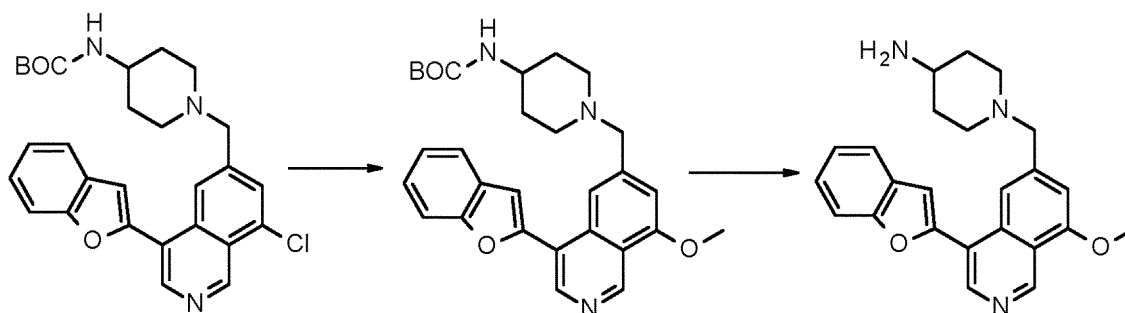
10

20

【0456】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 242)

【化 229】



30

1. 5 g (3.05 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 21 mL の MeOH および 21 mL のジオキサン中の溶液に、0.29 g (0.61 mmol) の X-phos、0.82 g (15.24 mmol) のナトリウムメトキシドおよび 0.35 g (0.30 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を添加した。反応混合物を、シール可能なバイアル中において、アルゴン雰囲気下、60℃で1時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、1.35 g の *t*-ブチル N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の油として得た。

40

【0457】

1. 35 g (2.77 mmol) のこの中間体の DCM (12 mL) 中の攪拌溶液に、6.0 mL (80.78 mmol) の TFA を添加し、得られた溶液を、LC-MS が反応の完了を示すまで 20℃で2時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を、酸性条件を用いる分取 HPLC により精製した。所望の画分を濃縮し大部分の ACN を除去し、この残渣に、2 mL の 37% 水性 HCl を添加した。凍結乾燥の後、1.06 g の 1-

50

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミンHCl塩を黄色の固体として得た。

MS M/Z (+ESI): 388.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.62 (s, 1h), 9.00 (s, 1h), 8.20 (s, 1h), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 1h), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.71 (s, 1h), 7.60 (s, 1h), 7.45-7.42 (m, 1h), 7.37-7.34 (m, 1h), 4.55 (s, 2h), 4.12 (s, 3h), 3.47-3.44 (m, 2h), 3.31-3.23 (m, 1h), 3.15-3.09 (m, 2h), 2.11-2.08 (m, 2h), 1.95-1.86 (m, 2h).

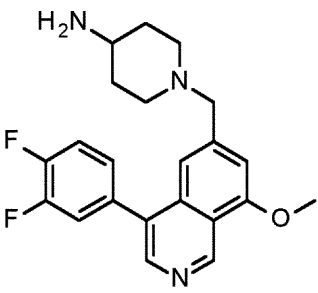
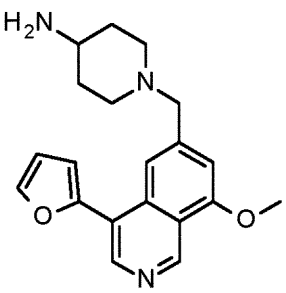
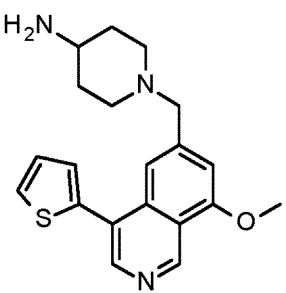
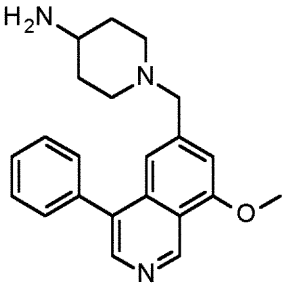
10

【0458】

Pd触媒の存在下における鈴木カップリングによる、*t*-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-8-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと対応するボロン酸との反応、次いで、Pd触媒の存在下におけるナトリウムメトキシドによるメトキシ化、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実施例242と同様に調製した。

【0459】

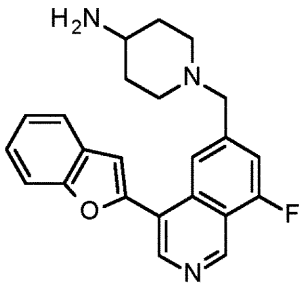
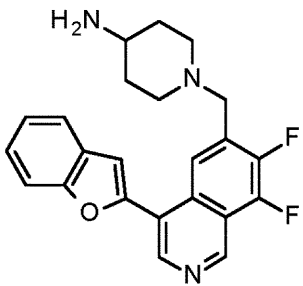
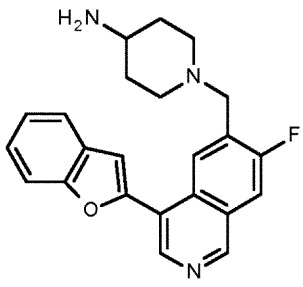
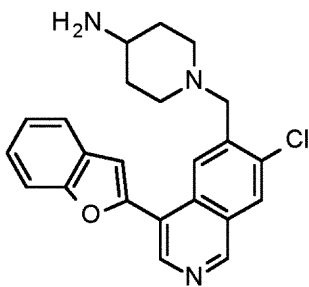
【表 6 7】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
243 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.32-3.17 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 2H).	384.1
244 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.35-3.19 (m, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 2H).	338.2
245 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H, HCOOH), 7.76 (dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 1.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H).	354.2
246	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H).	348.3
		

2, 2-ジメトキシエタンアミンおよび対応する置換ベンズアルデヒドから開始して、以下の化合物を実施例 236 と同様に調製した。

【0461】

【表 6 8】

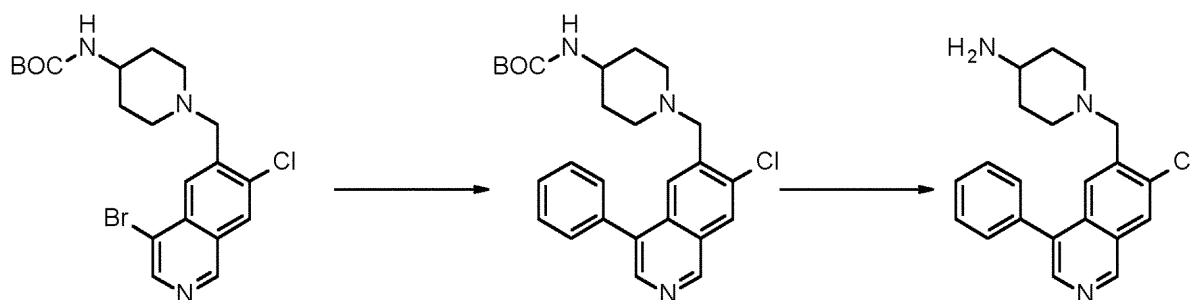
実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
247 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.60 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, $J_{\text{HF}} = 10.8$ Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).	376.3
248 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).	394.3
249 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.43 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.82 (d, $J_{\text{HF}} = 6.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J_{\text{HF}} = 9.6$ Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.52 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.81 (m, 2H).	376.3
250	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.44 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).	392.3, 394.3
		

【 0 4 6 2 】

1 - [(7 - クロロ - 4 - フェニル - 6 - イソキノリル) メチル] ピペリジン - 4 - アミ

ン（実施例 251）

【化 230】



10

0.09 g (0.20 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[(4-ブromo-7-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート (*t*-ブチル N-[1-[(4-ブromo-8-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと同様に、2,2-ジメトキシエタンアミンおよび 3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒドから介して 7 ステップで調製した) および 0.07 g (0.59 mmol) のフェニルボロン酸の 15 mL のジオキサンおよび 1 mL の H₂O 中の攪拌溶液に、0.13 g (0.59 mmol) の K₃PO₄ および 0.02 g (0.02 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に 95℃ で 3 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を PE-EA (5:1 から 2:1、R_f = 0.2) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、48 mg の *t*-ブチル N-[1-[(7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを無色の半個体として得た。

20

【0463】

48 mg (0.11 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[(7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 2 mL の DCM 中の溶液に、1 mL の TFA を添加した。溶液を 10℃ で 2 時間攪拌した。溶剤を蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製して、45 mg の 1-[(7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミンを明るい茶色の固体として得た。

30

MS (ESI⁺): 352.3, 354.3 [M+H]⁺.

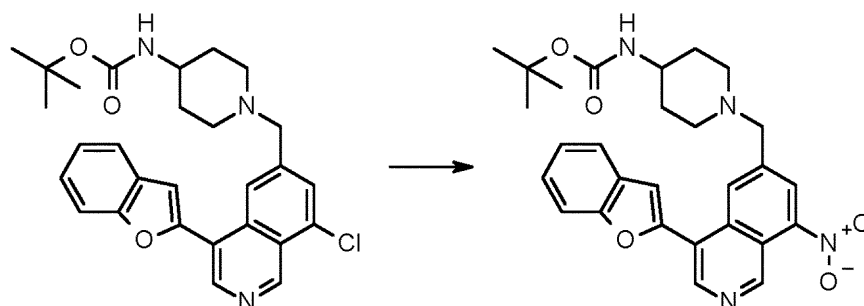
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) ppm: 9.41 (s, 1h), 8.55–8.54 (m, 2h), 8.24 (s, 1h), 7.63–7.61 (m, 4h), 7.59–7.54 (m, 1h), 4.56 (s, 2h), 3.49–3.39 (m, 2h), 3.34–3.21 (m, 1h), 3.23–3.11 (m, 2h), 2.10–2.01 (m, 2h), 1.80–1.61 (m, 2h).

【0464】

t-ブチル N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化 231】

40



50

磁気攪拌棒を備えた10mLの圧力容器に、0.04g (0.51mmol)のNaN₂O₂、0.0016g (0.005mmol)のトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン、0.05g (0.1mmol)のtBuBrettPhos、0.05g (0.1mmol)のt-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート、0.04g (0.04mmol)のPd₂(dba)₃および2.0mLのt-BuOHを添加した。反応混合物を、マイクロ波の照射下に120℃(MW出力:90W)で30分間反応させた。反応溶液を分取HPLCにより精製して、0.03gのt-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートをオレンジ色の固体として得た。

10

MS(Esi⁺): 503.2 [M+H]⁺.

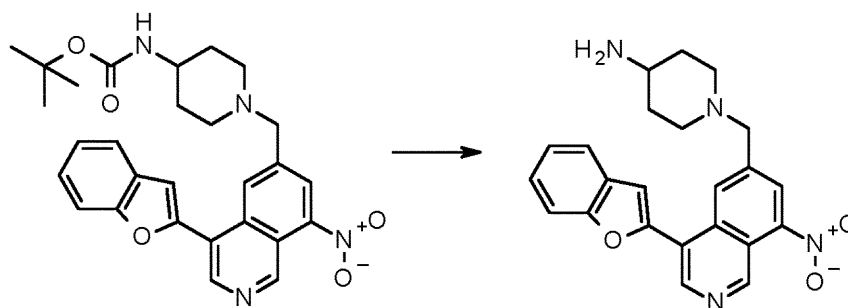
¹H NMR(400MHz, Dms o-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.84(S, 1h), 9.14(S, 1h), 8.94(S, 1h), 8.65(S, 1h), 7.82(D, J=7.6Hz, 1h), 7.75(D, J=8.4Hz, 1h), 7.65(S, 1h), 7.44(M, 2h), 4.63(S, 2h), 3.46-3.07(M, 5h), 1.94(M, 2h), 1.54(M, 2h), 1.35(S, 9h).

【0465】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン(実施例252)

【化232】

20



30

0.06g (0.12mmol)のt-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの2.0mLのEtOAc中の溶液に、4N HClのEtOAc中の2.0mLの溶液を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。固体をろ過により回収し、EtOAcで3回洗浄して、0.043gの1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミンをオレンジ色の固体として得た。

MS(Esi⁺): 403.3 [M+H]⁺.

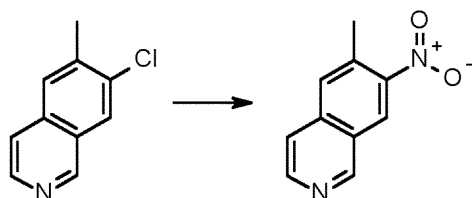
¹H NMR(400MHz, Dms o-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.84(S, 1h), 9.16(S, 1h), 9.00(S, 1h), 8.75(S, 1h), 7.76(M, 3h), 7.42(M, 2h), 4.67(S, 2h), 3.51(M, 2h), 3.12(M, 2h), 2.11(M, 2h), 1.85(M, 2h).

40

【0466】

6-メチル-7-ニトロ-イソキノリン

【化233】



50

シール可能なバイアルに、0.05 g (0.14 mmol) のトリス [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] アミン、0.68 g (1.41 mmol) の 2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシビフェニル、0.5 g (2.81 mmol) の 7-クロロ-6-メチル-イソキノリン (3-クロロベニルアルデヒド (chlorobenzaldehyde) および 2, 2-ジメトキシエタンアミンから、4ステップで、8-クロロ-6-メチル-イソキノリンの調製と同様に調製した)、0.52 g (0.56 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、0.97 g (14.07 mmol) の NaNO_2 および 15 mL の t-BuOH (15 mL) を仕込んだ。この容器を排気し、アルゴンで充填し戻した。反応混合物を 135 °C で 20 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ (PE/EA: 10/1-4/1、 $R_f = 0.4$) により精製して、0.47 g の 6-メチル-7-ニトロ-イソキノリンを黄色の固体として得た。

10

MS (ESI⁺): 189.1 [M+H]⁺.

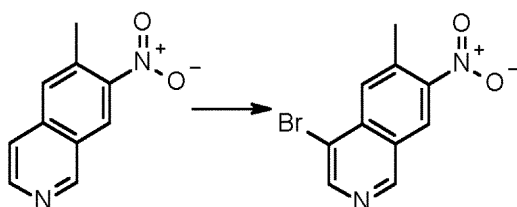
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.52 (s, 1h), 8.94 (s, 1h), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1h), 8.08 (s, 1h), 7.89 (d, J = 5.6 Hz, 1h), 2.68 (s, 3h).

【0467】

4-ブロモ-6-メチル-7-ニトロ-イソキノリン

【化234】

20



0.2 g (1.06 mmol) の 6-メチル-7-ニトロ-イソキノリンの 5.0 mL の AcOH 中の溶液に、0.28 g (1.59 mmol) の NBS を添加し、反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して残渣を得、これを DCM 中に溶解し、飽和水性 Na_2CO_3 および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA: 10/1-6/1、 $R_f = 0.5$) により精製して、0.14 g の 4-ブロモ-6-メチル-7-ニトロ-イソキノリンを明るい黄色の固体として得た。

30

MS (ESI⁺): 267.0, 269.0 [M+H]⁺.

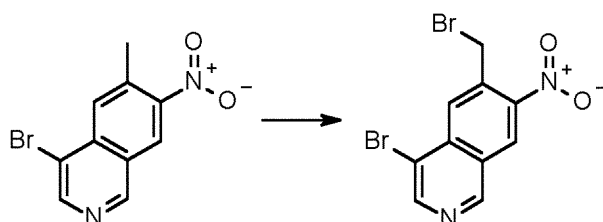
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.51 (s, 1h), 9.03 (s, 1h), 8.93 (s, 1h), 8.14 (s, 1h), 2.75 (m, 3h).

【0468】

4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-7-ニトロ-イソキノリン

【化235】

40



50

0.23 g (0.86 mmol) の 4-ブロモ-6-メチル-7-ニトロイソキノリンの 10 mL の CCl_4 中の攪拌溶液に、0.17 g (0.95 mmol) の NBS および 0.13 g (0.52 mmol) の BPO を添加した。反応混合物を 110 °C で 2 時間加熱した。TLC (EA/PE = 1/4、 $R_{f \text{ SM}} = 0.4$ 、 $R_{f \text{ Puro.}} = 0.3$) が出発材料の約 50 % が残留していることを示したので、さらなる 0.085 g (0.48 mmol) の NBS および 0.065 g (0.26 mmol) の BPO を反応に添加し、攪拌を 110 °C でさらに 2 時間継続した。溶剤を減圧下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (EA/PE : 20/1-10/1) により精製して、0.16 g の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-7-ニトロイソキノリンを黄色の固体として得た。

10

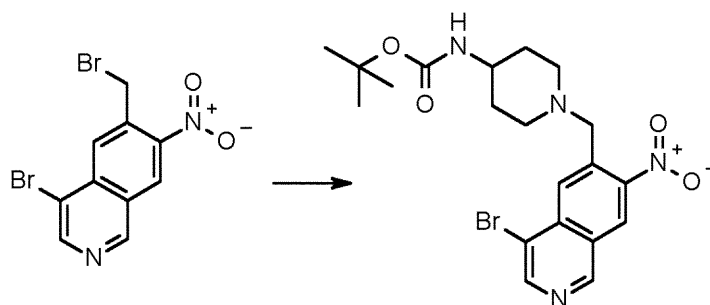
MS (ESI⁺) : 344.9, 346.9, 348.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm : 9.58 (s, 1h), 9.15 (s, 1h), 9.02 (s, 1h), 8.49 (s, 1h), 5.26 (s, 2h).

【0469】

t-ブチル N-[1-[(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化236】



20

0.11 g (0.32 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-7-クロロイソキノリンの 2.0 mL の DMF および 2.0 mL の THF 中の攪拌溶液に、0.08 g (0.38 mmol) の 4-N-Boc-アミノピペリジンおよび 0.13 g (0.95 mmol) の K_2CO_3 を添加した。反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。混合物を冷却し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (PE/EA : 10/1-4/1、 $R_f = 0.3$) により精製して、0.11 g の t-ブチル N-[1-[(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た。

30

MS (ESI⁺) : 465.1, 467.1 [M+H]⁺.

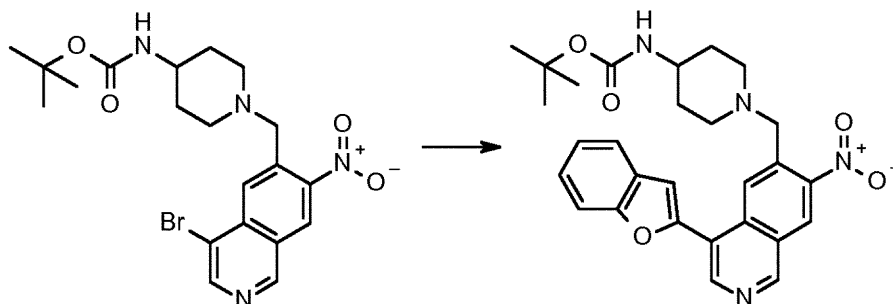
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm : 9.49 (s, 1h), 8.95 (s, 1h), 8.89 (s, 1h), 8.24 (s, 1h), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1h), 3.93 (s, 2h), 3.20 (m, 1h), 2.65 (m, 2h), 2.11 (m, 2h), 1.62 (m, 2h), 1.36 (s, 9h), 1.26 (m, 2h).

40

【0470】

t-ブチル N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化 2 3 7】



10

0.1 g (0.21 mmol) の *t*-ブチル *N*-[1-[(4-ブromo-7-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カーボネートの 4.0 mL のジオキサンおよび 0.4 mL の H_2O 中の攪拌溶液に、0.1 g (0.64 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸、0.02 g (0.02 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ および 0.14 g (0.64 mmol) の K_3PO_4 を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で 95℃ で 1.5 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。次いで、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (PE/EA: 6/1-4/1) により精製して、0.1 g の *t*-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 503.3 [M+H]⁺.

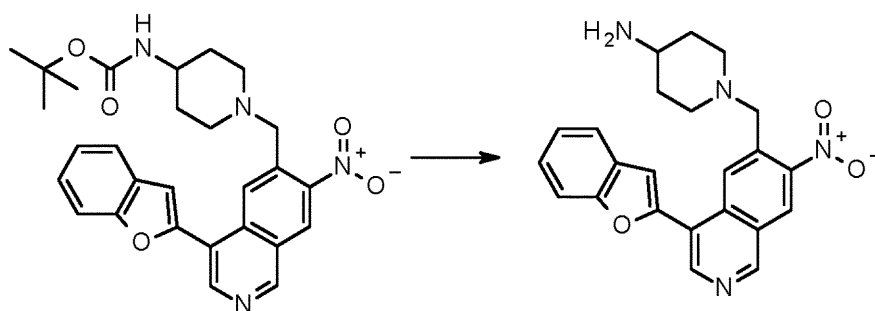
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 9.56 (s, 1h), 9.13 (s, 1h), 8.91 (s, 1h), 8.67 (s, 1h), 7.80 (m, 2h), 7.65 (s, 1h), 7.47-7.36 (m, 2h), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1h, Nh), 3.94 (s, 2h), 3.18 (m, 1h), 2.67 (m, 2h), 2.10 (m, 2h), 1.63 (m, 2h), 1.36 (s, 9h), 1.28 (m, 2h).

【0471】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 253)

30

【化 2 3 8】



40

4N HCl の EtOAc 中の 2.0 mL の溶液中の、0.06 g (0.12 mmol) の *t*-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの懸濁液を 20℃ で 1 時間攪拌した。固体をろ過により回収し、EtOAc で 3 回洗浄して、50 mg の 1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-アミノ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミンをオレンジ色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 403.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.71 (s, 1h), 9.38 (s, 1h), 9.23 (s, 1h), 8.85 (s, 1h), 7.82

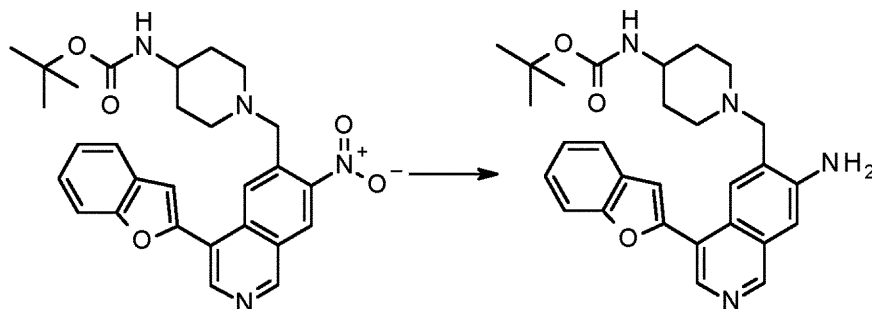
50

(D, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 h), 7.76 (M, 2 h), 7.47–7.37 (M, 2 h), 4.86 (S, 2 h), 3.62 (M, 2 h), 3.32 (M, 3 h), 2.15 (M, 2 h), 1.86 (M, 2 h).

【0472】

t-ブチルN-[1-[7-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化239】



10

0.14 g (0.28 mmol) の t-ブチルN-[1-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 23 mL の EtOH および 7.0 mL の H_2O 中の溶液に、0.09 g (1.67 mmol) の鉄粉末および 0.09 g の NH_4Cl を添加した。懸濁液を 80°C で 2 時間攪拌した。固体をろ出し、ろ液を濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100/1–20/1) により精製して、0.11 g の t-ブチルN-[1-[7-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを明るい黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 473.2 [M+H]⁺.

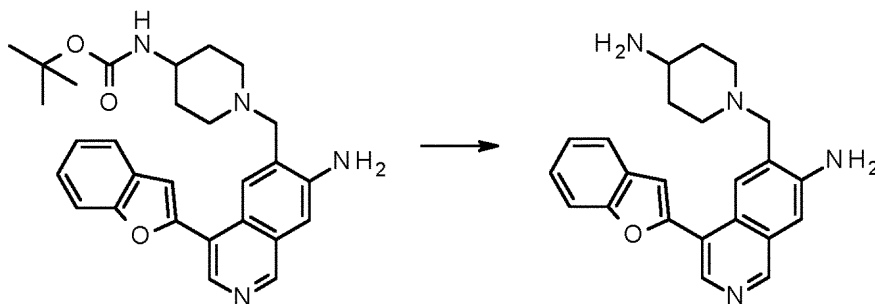
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 9.00 (S, 1 h), 8.55 (S, 1 h), 8.13 (S, 1 h), 7.74 (M, 2 h), 7.45 (S, 1 h), 7.41–7.31 (M, 2 h), 7.16 (S, 1 h), 6.80 (D, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 h, Nh), 6.06 (Br S, 2 h, Nh₂), 3.65 (S, 2 h), 3.23 (M, 1 h), 2.79 (M, 2 h), 2.03 (M, 2 h), 1.71 (M, 2 h), 1.37 (M, 11 h).

30

【0473】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-7-アミン (実施例 254)

【化240】



40

4 N HCl の EtOAc 中の 2.0 mL の溶液中の、0.11 g (0.23 mmol) の t-ブチルN-[1-[7-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの懸濁液を 20°C で 1 時間攪拌した。固体をろ過により回収し、EtOAc で 3 回洗浄して、0.11 g の 6-[(4-アミ

50

ノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-7-アミンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 373.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.32 (s, 1h), 8.63 (s, 1h), 7.84 (s, 1h), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1h), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.46 (m, 2h), 7.38 (m, 1h), 4.58 (s, 2h), 3.50 (m, 3h), 3.22 (m, 2h), 2.11 (m, 2h), 1.89 (m, 2h).

【0474】

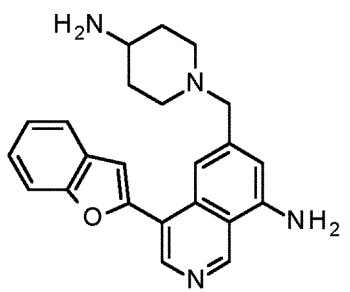
t-ブチルN-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-ニトロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと鉄粉末との反応、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実施例254と同様に調製した。

【0475】

【表69】

10

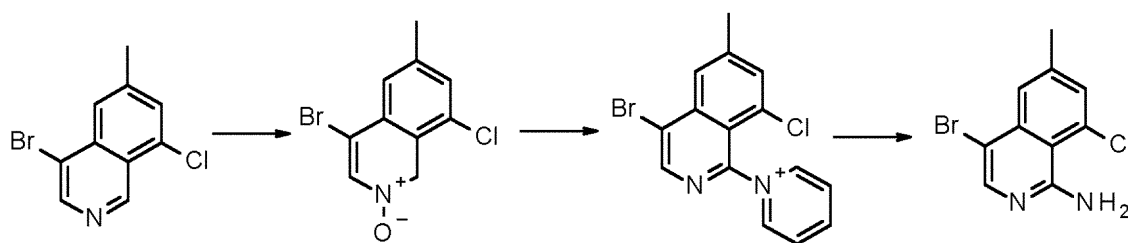
20

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
255 	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) 9.62 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	473.3

【0476】

【化241】

30



40

4-ブromo-8-クロロ-6-メチル-イソキノリン-1-アミン

0.26 g (1.01 mmol) の4-ブromo-8-クロロ-6-メチル-イソキノリンの50 mLのDCM中の溶液に、0.68 g (3.04 mmol) の3-クロロペルオキシ安息香酸を添加し、反応混合物を20℃で16時間攪拌した。反応をNa₂SO₃水溶液およびNaHCO₃水溶液で失活させ、DCMで抽出した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、0.27 gの4-ブromo-8-クロロ-6-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムを黄色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0477】

0.27 g (0.99 mmol) の4-ブromo-8-クロロ-6-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムの10 mLのピリジン中の溶液に、0.38 g (1.98

50

mmol) の p-トルエンスルホニルクロリドを添加し、次いで、混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して、0.3 g の 4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-イソキノリンを茶色の半固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0478】

0.3 g (0.90 mmol) の 4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-イソキノリンの 2 mL (33.14 mmol) のエタノールアミン中の溶液を 20℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得、これを PE-EA (3:1、 $R_f = 0.4$) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.12 g の 4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-イソキノリン-1-アミン生成物を黄色の固体として得た。

10

MS $M/Z (+ESI)$: 271.1, 273.1, 275.1 $[M+H]^+$.

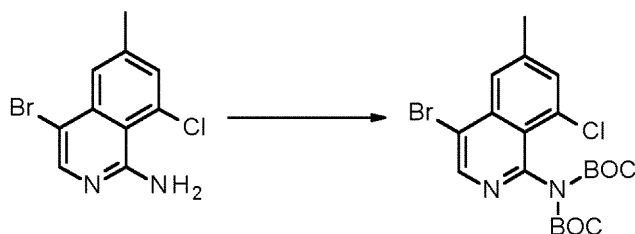
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Δ Ppm: (S, 1h), 7.68 (S, 1h), 7.55 (D, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1h), 7.12 (S, 2h), 2.47 (S, 3h).

【0479】

t-ブチル N-(4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-1-イソキノリル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート

【化242】

20



0.1 g (0.37 mmol) の 4-ブロモ-8-クロロ-6-メチル-イソキノリン-1-アミンの 20 mL の DCM 中の溶液に、0.32 g (1.47 mmol) の Boc_2O 、14 mg (0.11 mmol) の DMA P および 0.1 mL (0.74 mmol) の TEA を添加し、次いで、混合物を 35℃で 16 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を PE/Ea = 8:1 ($R_f = 0.2$) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、0.13 g の所望の生成物を黄色の固体として得た。

30

MS $M/Z (+ESI)$: 471.4, 473.4, 475.4 $[M+H]^+$.

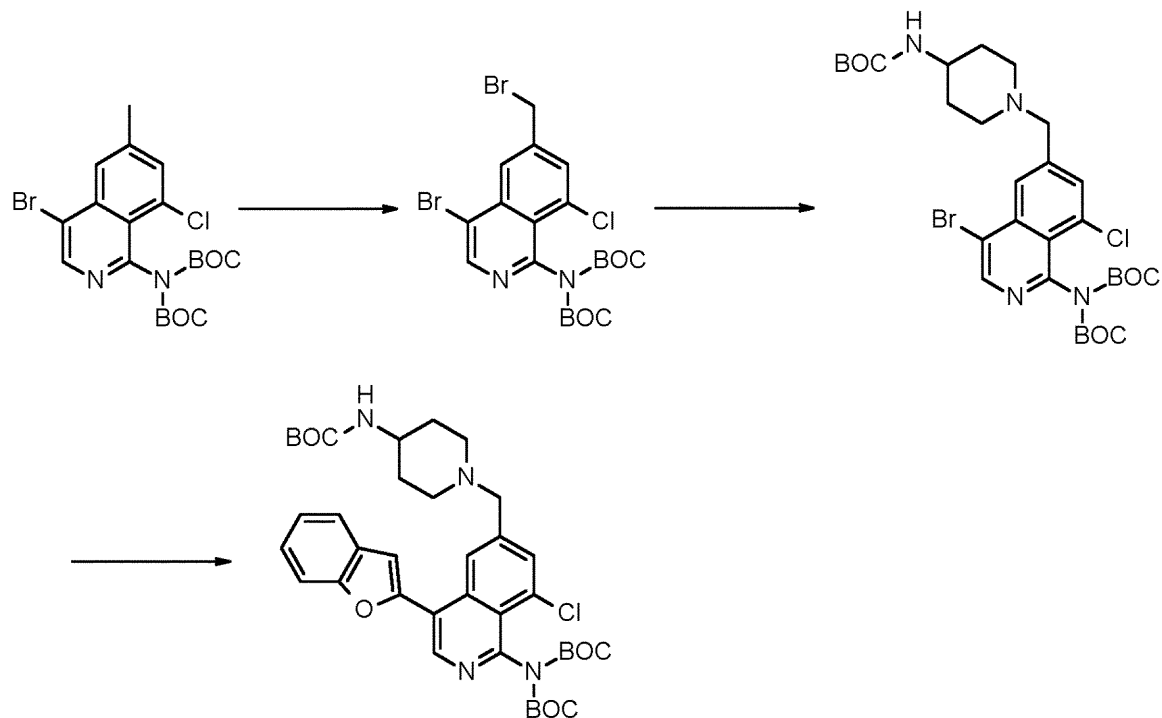
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Δ Ppm: 8.76 (S, 1h), 8.02 (S, 1h), 7.91 (D, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1h), 2.58 (S, 3h), 1.28 (S, 18h).

【0480】

t-ブチル N-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-8-クロロ-1-イソキノリル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート

40

【化 2 4 3】



10

20

0.3 g (0.64 mmol) の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-8-クロロ-6-メチル-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートおよび 0.11 g (0.64 mmol) の NBS の 30 mL の CCl₄ 中の攪拌溶液に、10 mg (0.064 mmol) の AIBN を添加した。反応混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。この反応混合物を、いずれの後処理も行わずに次のステップにおいてそのまま用いた。

【0481】

0.35 g (0.64 mmol) の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-6-(プロモメチル)-8-クロロ-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートの 30 mL の CCl₄ 中の上記の攪拌溶液に、20 mL の DCM、0.26 g (1.91 mmol) の K₂CO₃ および 0.15 g (0.76 mmol) の 4-*N*-BOC-アミノ-ピペリジンを添加した。反応混合物を 20 °C で 16 時間攪拌し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を PE-EA (5:1 から 1:1、*R*_f = 0.6) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.14 g の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-6-〔〔4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル〕メチル〕-8-クロロ-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートを黄色の油として得た。

30

【0482】

0.14 g (0.21 mmol) の *t*-ブチル *N*-〔4-ブromo-6-〔〔4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル〕メチル〕-8-クロロ-1-イソキノリル〕-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートおよび 0.1 g (0.63 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸の 8 mL のジオキサンおよび 0.5 mL の H₂O 中の攪拌溶液に、0.18 g (0.84 mmol) の K₃PO₄ および 48 mg (0.042 mmol) の Pd(PPh₃)₄ を添加した。反応混合物を 95 °C、アルゴン雰囲気下で 3 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を PE-EA (3:1 から 4:3、*R*_f = 0.2) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、130 mg の所望の生成物を黄色のフォームとして得た。

40

MS M/Z (+ESI): 707.8, 709.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 8.85 (s, 1h), 8.3

50

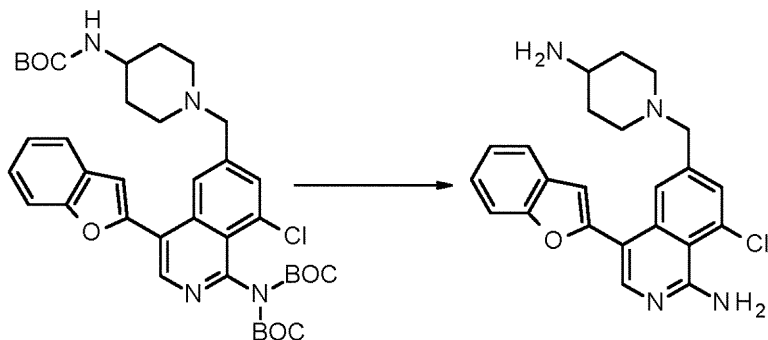
7 (S, 1 h), 7.90 (D, J = 1.3 Hz, 1 h), 7.82 (D, J = 7.3 Hz, 1 h), 7.76 (D, J = 8.5 Hz, 1 h), 7.57 (S, 1 h), 7.48 – 7.42 (M, 1 h), 7.41 – 7.35 (M, 1 h), 6.79 (Br D, J = 7.8 Hz, 1 h), 3.70 (S, 2 h), 3.29 – 3.16 (M, 1 h), 2.83 – 2.73 (M, 2 h), 2.13 – 2.01 (M, 2 h), 1.76 – 1.64 (M, 2 h), 1.48 – 1.40 (M, 2 h), 1.37 (S, 9 h), 1.32 (S, 18 h).

【0483】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロイソキノリン-1-アミン (実施例256)

10

【化244】



20

HClのEtOAc中の50mLの2N溶液中の、2.1g(2.97mmol)のt-ブチルN-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-8-クロロ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニル-カルバメートの混合物をLC-MSは反応の完了を示すまで20℃で2時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を、酸性条件(TFA)を用いるBiotageフラッシュクロマトグラフィにより精製した。所望の画分を濃縮し大部分のACNを除去し、この残渣に、2mLの37%水性HClを添加した。凍結乾燥の後、HCl塩としての1.1gの6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロイソキノリン-1-アミンを黄色の固体として得た。

30

MS M/Z(+ESI): 407.3, 409.3 [M+H]⁺.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ Ppm: 8.31 (D, J = 1.2 Hz, 1 h), 8.24 (S, 1 h), 8.10 (D, J = 1.6 Hz, 1 h), 7.74 (D, J = 7.2 Hz, 1 h), 7.66 (D, J = 8.0 Hz, 1 h), 7.41 (S, 1 h), 7.40 – 7.31 (M, 2 h), 4.49 (S, 2 h), 3.50 – 3.36 (M, 2 h), 3.35 – 3.18 (M, 1 h), 3.17 – 3.02 (M, 2 h), 2.16 – 2.05 (M, 2 h), 1.95 – 1.77 (M, 2 h).

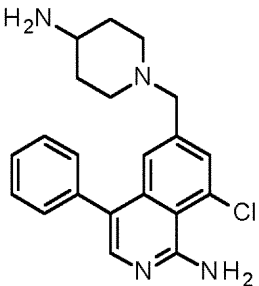
【0484】

Pd触媒の存在下における鈴木カップリングによる、t-ブチルN-[4-ブromo-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-8-クロロ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニル-カルバメートとフェニルボロン酸との反応、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実施例256と同様に調製した。

40

【0485】

【表 7 0】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
257 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H).	367.4, 369.3

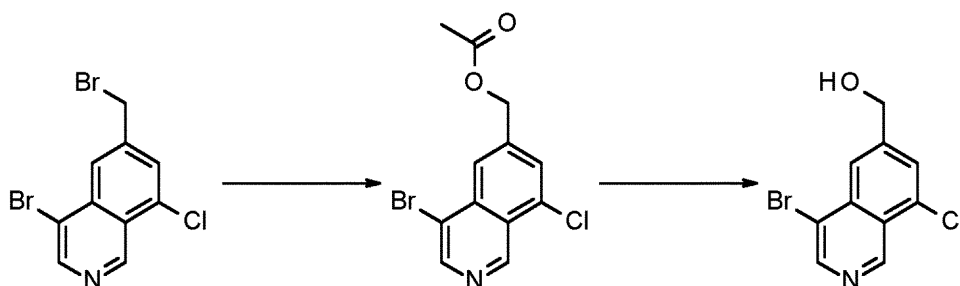
10

【 0 4 8 6 】

(4 - ブ ロ モ - 8 - ク ロ ロ - 6 - イ ソ キ ノ リ ル) メ タ ノ ール

20

【 化 2 4 5 】



30

2.59 g (7.72 mmol) の 4-ブromo-6-(ブromoメチル)-8-クロロ-イソキノリンの 40 mL の DMF 中の攪拌溶液に、2.53 g (30.89 mmol) の酢酸ナトリウムを添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に 70 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc および水で希釈した。水性相を EtOAc で抽出した。組み合わせた EtOAc 相を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮して、2.42 g の (4-ブromo-8-クロロ-6-イソキノリル) 酢酸メチルを黄色の半固体として得た。

【 0 4 8 7 】

2.42 g (7.69 mmol) の 4-ブromo-8-クロロ-6-イソキノリル) 酢酸メチルの 20 mL の MeOH、40 mL の THF および 2 mL の H₂O 中の攪拌溶液に、1.61 g (38.47 mmol) の水酸化リチウム一水和物を添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に 10 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させた。乾燥剤をろ出し、ろ液を乾燥するまで濃縮した。粗生成物を PE-EA (10 : 1)、DCM-EA (10 : 1、R_f = 0.4) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、1.06 g の (4-ブromo-8-クロロ-6-イソキノリル) メタノールを明るい黄色の固体として得た。

MS M/Z (+ESI) : 271.9, 274.0, 275.9 [M+H] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 9.57 (s, 1h), 8.81 (s, 1h), 8.09 (s, 1h), 7.76 (s, 1h), 4.96 (d, J = 5

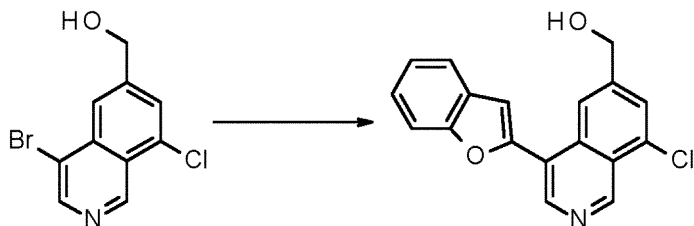
50

. 5 Hz, 2 h), 2.18 (T, J = 5.5 Hz, 1 h).

【0488】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メタノール

【化246】



10

1.06 g (3.89 mmol) の (4-ブロモ-8-クロロ-6-イソキノリル)メタノールの 20 mL のジオキサンおよび 2 mL の H_2O 中の攪拌溶液に、1.26 g (7.78 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸、0.45 g (0.39 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ 、および 2.48 g (11.67 mmol) の K_3PO_4 を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下に $90^\circ C$ で 3 時間攪拌したところ、LC-MS は反応の完了を示した。揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を DCM、DCM-EA (20:1、 $R_f = 0.15$) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.78 g の所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

20

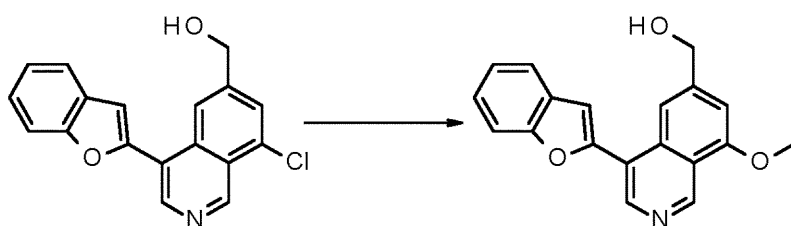
MS M/Z (+ESI): 310.1, 312.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ ppm: 9.54 (s, 1 h), 8.95 (s, 1 h), 8.33 (s, 1 h), 7.82 (s, 1 h), 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1 h), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1 h), 7.51 (s, 1 h), 7.40 (dd, J = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1 h), 7.35 (dd, J = 7.6 Hz, 0.9 Hz, 1 h), 4.73 (s, 2 h).

【0489】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メタノール

【化247】



30

0.78 g (1.76 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メタノールの 10 mL のジオキサンおよび 10 mL の MeOH 中の溶液に、0.24 g (0.53 mmol) の X-phos、306 mg (0.26 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ および 1.90 g (35.3 mmol) の NaOMe を添加した。反応混合物を、シール可能なバイアル中において $100^\circ C$ で 3 時間加熱した。反応を DCM で希釈し、セライトを通してろ過した。ろ液を乾燥するまで濃縮し、DCM-MeOH (100:1、 $R_f = 0.1$) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、320 mg の所望の生成物を黄色の固体として得た。

40

MS M/Z (+ESI): 306.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ ppm: 9.48 (s, 1 h), 8.86 (s, 1 h), 7.92 (s, 1 h), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1 h), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1 h), 7.47 (s, 1 h), 7.43-7.37 (m, 1 h), 7.37-7.31 (m, 1 h), 7.15 (s, 1 h), 4.7

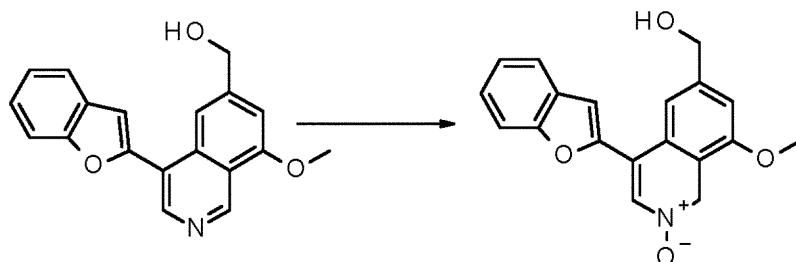
50

2 (S, 2 h), 4.04 (S, 3 h).

【0490】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム-6-イル]メタノール

【化248】



10

0.29 g (0.62 mmol) of [4-(benzofuran-2-yl)-8-methoxy-6-isoquinoline]methanol in 10 mL of DCM solution, 415 mg (1.85 mmol) of 3-chloroperoxybenzoic acid was added, and then, the reaction mixture was stirred at 15 °C for 16 hours. The solid was recovered by filtration, washed with aqueous Na_2CO_3 and water. After drying under reduced pressure, 160 mg of [4-(benzofuran-2-yl)-8-methoxy-2-oxidoisoquinoline-2-ium-6-yl]methanol was obtained as a yellow solid.

20

MS M/Z (+ESI): 322.1 $[M+H]^+$.

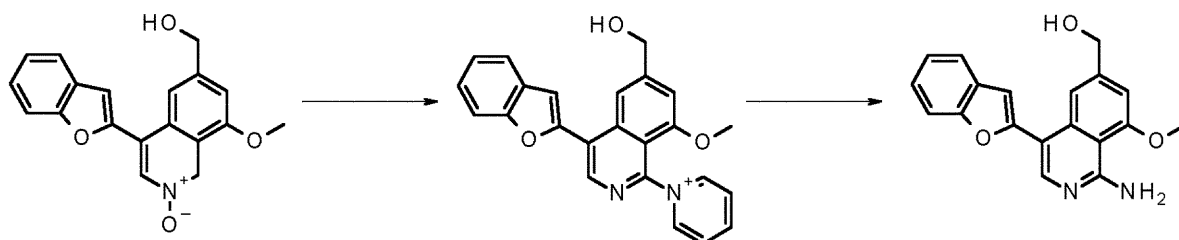
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 8.87 (S, 1 h), 8.54 (D, $J=1.8$ Hz, 1 h), 7.90 (S, 1 h), 7.79 (D, $J=7.5$ Hz, 1 h), 7.72 (D, $J=8.3$ Hz, 1 h), 7.62 (S, 1 h), 7.47–7.40 (M, 1 h), 7.40–7.33 (M, 1 h), 7.18 (S, 1 h), 4.69 (S, 2 h), 4.01 (S, 3 h).

【0491】

1-amino-4-(benzofuran-2-yl)-8-methoxy-6-isoquinoline]methanol

30

【化249】



40

0.16 g (0.49 mmol) of [4-(benzofuran-2-yl)-8-methoxy-2-oxidoisoquinoline-2-ium-6-yl]methanol in 3 mL of pyridine solution, 0.19 g (0.98 mmol) of TsCl was added, and then, the reaction mixture was stirred at 15 °C for 1 hour. The mixture was concentrated and dried to give 0.18 g of 4-(benzofuran-2-yl)-8-methoxy-1-pyridine-1-ium-6-isoquinoline]methanol as a light brown solid, which was used in the next step without further purification.

【0492】

0.18 g (0.46 mmol) of [4-(benzofuran-2-yl)-8-methoxy-1-pyridine-1-ium-6-isoquinoline]methanol in 2 mL of DC

50

M中の溶液に、1.13 mL (18.59 mmol)のエタノールアミンを添加した。混合物を20℃で16時間撹拌した。反応を水で失活させ、DCMで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=100:1から50:1)により精製して、100 mgの1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メタノールを黄色の固体として得た。

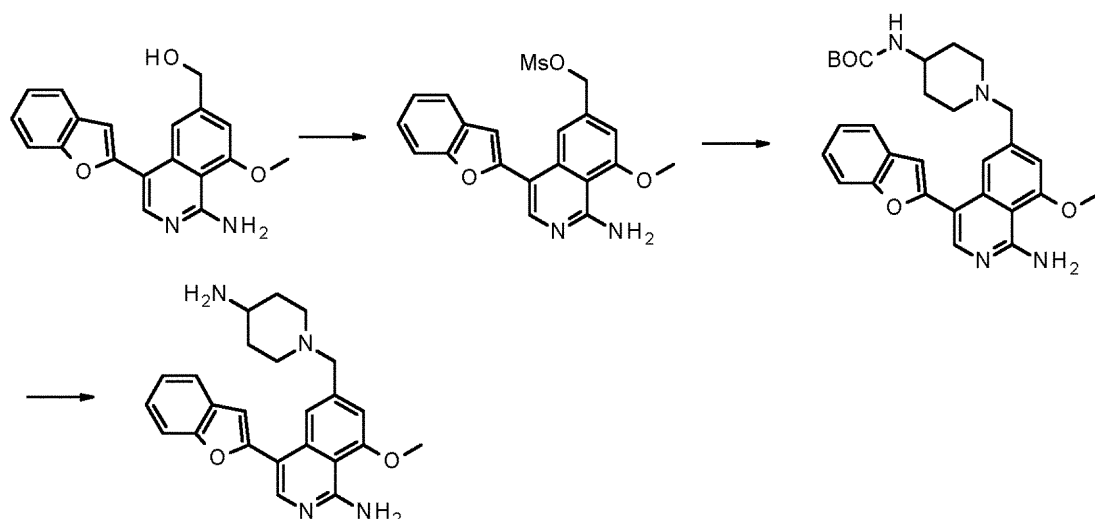
MS M/Z (+ESI): 321.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ Ppm: 8.06 (s, 1h), 7.65 (dd, J=7.6 Hz, 1.1 Hz, 1h), 7.61 (s, 1h), 7.57 (d, J=7.6 Hz), 7.31-7.23 (m, 2h), 7.06 (s, 1h), 6.98 (s, 1h), 4.59 (s, 2h), 3.98 (s, 3h).

【0493】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシイソキノリン-1-アミン(実施例258)

【化250】



0.4 g (1.22 mmol)の[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メタノールの5 mLのDCM中の溶液に、0.25 g (2.45 mmol)のTEAおよび0.21 g (1.84 mmol)のMsClを0℃で添加した。混合物を20℃で2時間撹拌した。LC-MSは出発材料の大部分が消費されたことを示しており、混合物を水で失活させ、DCMで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮して、0.48 gの[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチルメタンスルホン酸を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいてそのまま用いた。

【0494】

0.48 g (1.18 mmol)の[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチルメタンスルホン酸の10 mLのTHF中の溶液に、0.33 g (2.36 mmol)のK₂CO₃および0.36 g (1.77 mmol)の4-(N-Boc-アミノ)ピペリジンを添加した。混合物を20℃で16時間撹拌した。LC-MSは反応の完了を示し、混合物を水で失活させ、DCMで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=100:1から50:1)により精製して、0.4 gのt-ブチルN-[1-[[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の固体として得た。

【0495】

3. 3 g (6.24 mmol) の *t*-ブチル N-[1-[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 30 mL の DCM 中の攪拌溶液に、9.46 mL (124.75 mmol) の TFA を添加した。反応混合物を 15 °C で 2 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製して、生成物を TFA 塩として得た。この画分に、10 mL の 37 % 水性 HCl を添加し、これに続く凍結乾燥により、1.86 g の 6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシイソキノリン-1-アミン HCl 塩を黄色の固体として得た。

MS M/Z (+ESI): 403.5 [M+H]⁺.

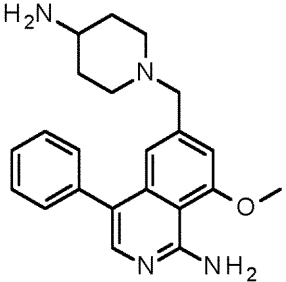
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H).

【0496】

(4-ブromo-8-クロロ-6-イソキノリル)メタノールおよびフェニルボロン酸および 2-メチルピラゾール-3-アミンから開始して、以下の化合物を実施例 258 と同様に調製した。

【0497】

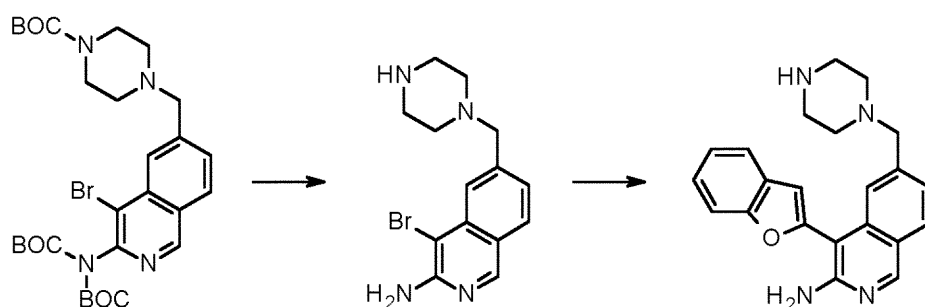
【表 71】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
259 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.33 (m, 5H), 7.32 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H).	363.4

【0498】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリン-3-アミン (実施例 260)

【化 251】



HClのEtOAc中の20mLの1.0N溶液中の、460mg (0.74mmol)の t -ブチル4-[[3-[ビス(t -ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ブロモ-6-イソキノリル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(t -ブチルN-[4-ブロモ-6-[[4-(t -ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-3-イソキノリル]-N- t -ブトキシカルボニル-カルバメートに記載の通り調製した)の懸濁液を25℃で18時間攪拌した。黄色の沈殿物を遠心分離により回収し、減圧中で乾燥させて220mgの4-ブロモ-6-(ピペラジン-1-イルメチル)イソキノリン-3-アミンを黄色の固体として得た。

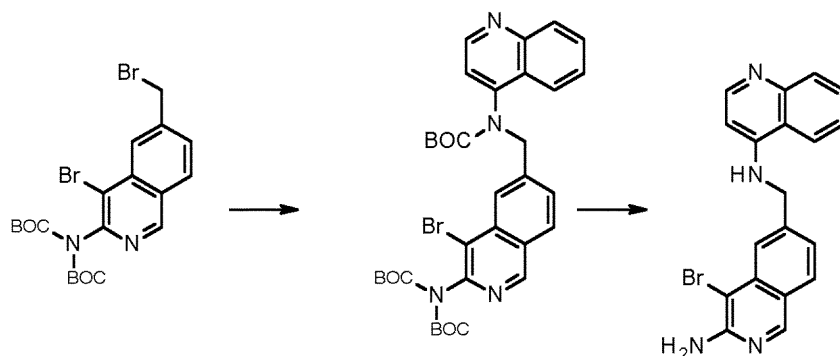
MS(+ESI): 359.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.01 (S, 1h), 8.01 (D, J=8.4Hz, 1h), 7.74 (Dd, J=7.2Hz, 1.2Hz, 1h), 7.68 (S, 1h), 7.62 (Dd, J=7.2Hz, 1.2Hz, 1h), 7.39-7.29 (M, 3h), 7.19 (S, 1h), 4.11 (S), 3.19 (Br s, 4h), 3.04 (Br s).

【0499】

4-ブロモ-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミン

【化252】



98mg (4.08mmol)のNaHの2mLのDMF中の懸濁液に、0.17g (0.68mmol)の t -ブチルN-(4-キノリル)カルバメートを添加した。混合物を25℃で3時間攪拌し、-20℃に冷却し、その後、0.35g (0.68mmol)の t -ブチルN-[4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-3-イソキノリル]-N- t -ブトキシカルボニル-カルバメートの2mLのDMF中の溶液を添加した。反応を、-20℃で2時間、LC-MSが反応の完了を示すまで攪拌した。反応を3mLの飽和NH₄Cl水溶液で失活させ、30mLのEtOAcで抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黄色の油を得、これをPE/EA(3/1)で溶離するシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、40mgの t -ブチルN-[[3-[ビス(t -ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ブロモ-6-イソキノリル]メチル]-N-(4-キノリル)カルバメートを黄色の油として得た。

【0500】

1N HClのEtOAc中の5mLの溶液中の40mg (0.059mmol)のこの中間体の懸濁液を25℃で18時間攪拌した。溶剤を減圧中で蒸発させた。黄色の固体を遠心分離により回収し、EtOAcで洗浄し、減圧下で乾燥させ53mgの4-ブロモ-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンを得た。

MS(+ESI): 379.3, 381.3 [M+H]⁺.

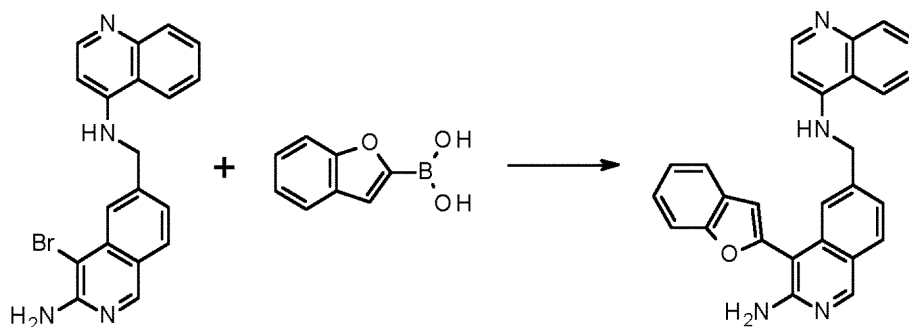
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ Ppm: 8.80 (S, 1h), 8.53 (D, J=8.4Hz, 1h), 8.39 (D, J=6.8Hz, 1h), 7.98 (D, J=8.0Hz, 1h), 7.91 (M, 2h), 7.75 (M, 1h), 7.72 (S, 1h), 7.29 (D, J=8.4Hz, 1h), 6.76 (D, J

= 8.4 Hz, 1h), 4.94 (s, 2h).

【0501】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミン(実施例261)

【化253】



10

53mg (0.14mmol)の4-ブromo-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンおよび68mg (0.42mmol)のベンゾフラン-2-ボロン酸の10mLのジオキサンおよび1mLのH₂O中の溶液に、0.01g (0.01mmol)のPd₂(dba)₃、0.02g (0.03mmol)のキサントホスおよび0.14g (0.42mmol)のCs₂CO₃を添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に90℃で2時間加熱した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を分取HPLCにより精製して、19mgの4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-[(4-キノリルアミノ)メチル]イソキノリン-3-アミンをオレンジ色の粉末として得た。

20

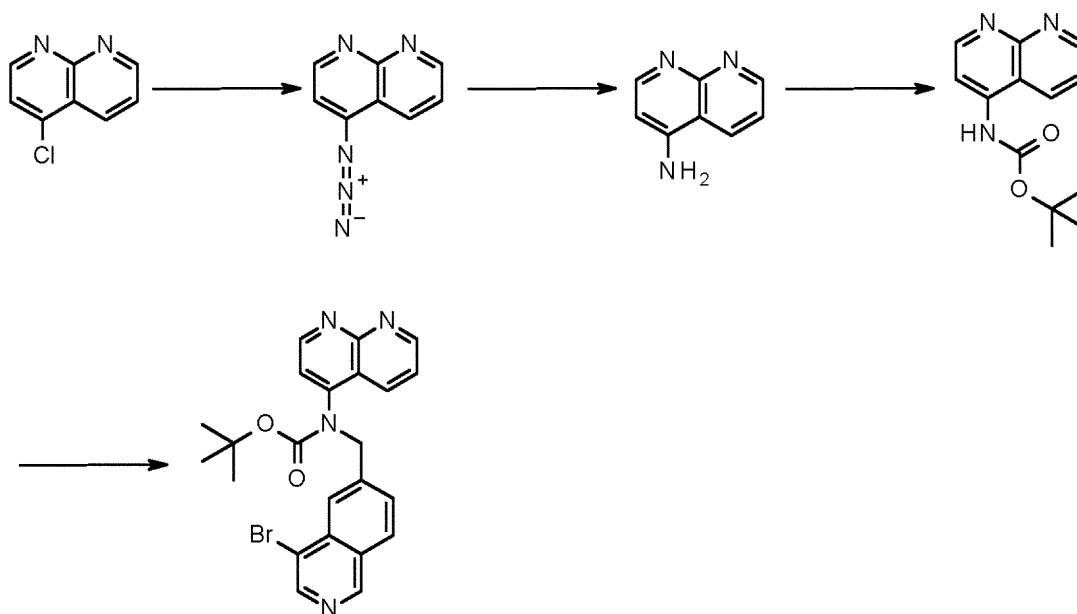
MS(+ESI): 417.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ Ppm: 8.95 (s, 1h), 8.38 (d, J=7.2Hz, 1h), 8.33 (d, J=8.0Hz, 1h), 7.96 (m, 2h), 7.87 (d, J=8.0Hz, 1h), 7.65 (m, 1h), 7.44 (m, 2h), 7.32 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.6Hz, 1h), 7.17 (m, 2h), 7.06 (m, 1h), 6.91 (d, J=0.8Hz, 1h), 6.70 (d, J=7.2Hz, 1h), 4.90 (s, 2h).

30

【0502】

【化254】



40

50

t-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-1,8-ナフチリジン-1-イウム-4-イル]カルバメート

0.5 g (3.04 mmol) の4-クロロ-[1,8]ナフチリジンの10 mLのDMF中の溶液に、0.39 g (6.08 mmol) のNaN₃を添加した。混合物を60℃で5時間攪拌した。反応を室温に冷まし、300 mLのEtOAcで希釈し、水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。乾燥剤をろ出し、溶剤を減圧下で蒸発させて、0.5 gの4-アジド-1,8-ナフチリジンを明るい茶色の固体として得た。

【0503】

0.5 g (2.92 mmol) の4-アジド-1,8-ナフチリジンの30 mLのTHF中の溶液に、100 mgの10% Pd/Cを添加した。混合物を、30℃、大気圧下で5時間水素化した。触媒をろ過により除去した。溶剤を蒸発させて、420 mgの1,8-ナフチリジン-4-アミンを粗生成物を明るい茶色の固体として得た。

【0504】

0.42 g (2.89 mmol) の1,8-ナフチリジン-4-アミンの50 mLのDCM中の溶液に、0.64 g (2.89 mmol) のBoc₂O、0.11 g (0.87 mmol) のDMA Pおよび1.43 mL (8.68 mmol) のDIPEAを添加し、次いで、混合物を30℃で16時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をDCM/MeOH (20/1、R_f = 0.4) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、350 mgのt-ブチルN-(1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメートを茶色の固体として得た。

【0505】

280 mg (1.14 mmol) のt-ブチルN-(1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメートおよび164 mg (0.12 mmol) のNaHの2 mLのTHF中の懸濁液を40℃で16時間攪拌した。これに0.04 g (0.13 mmol) の4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンの2 mLのTHF中の溶液を35℃で添加した。混合物を35℃でさらに0.5時間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液で失活させた。混合物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して生成物を明るい茶色の半個体として得、これを、分取HPLCにより精製して、140 mgのt-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-1,8-ナフチリジン-1-イウム-4-イル]カルバメートを明るい茶色の固体として得た。

MS (+ESI): 465.0, 467.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 9.23 (s, 1h), 9.04 (m, 2h), 8.68 (s, 1h), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.94 (s, 1h), 7.66 (m, 2h), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1h), 5.25 (br s, 2h), 1.27 (s, 9h).

【0506】

t-ブチルN-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル-N-(1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメート

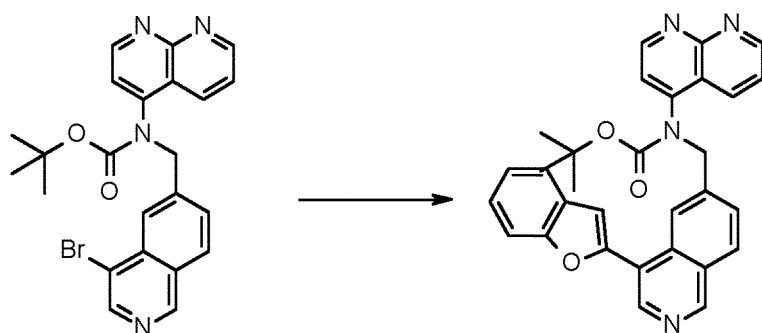
10

20

30

40

【化 2 5 5】



10

0.11 g (0.24 mmol) の *t*-ブチル *N*-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-*N*-(1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメートおよび 0.06 g (0.35 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸の 10 mL のジオキサンおよび 1 mL の H_2O 中の溶液に、0.04 g (0.05 mmol) の $Pd_2(dba)_3$ 、0.02 g (0.05 mmol) の *X-Phos* および 117 mg (0.35 mmol) の Cs_2CO_3 を添加した。混合物を 100 °C で 18 時間攪拌した。混合物を 50 mL の EtOAc で希釈し、30 mL の塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して茶色の固体を得、これを DCM : MeOH (50 : 1 から 20 : 1) で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、120 mg の *t*-ブチル *N*-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-*N*-(1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメートを明るい赤色のフォームとして得た。

20

MS (+ESI) : 503.2 $[M+H]^+$.

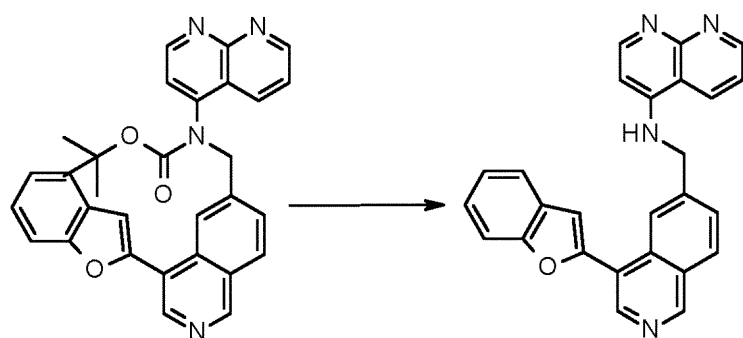
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ Ppm : 9.35 (s, 1h), 9.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1h), 9.01 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1h), 8.87 (s, 1h), 8.28 (s, 1h), 8.19 (m, 2h), 7.74 (m, 2h), 7.61 (m, 2h), 7.47 (m, 1h), 7.41 (m, 1h), 7.35 (m, 1h), 7.31 (s, 1h), 5.27 And 5.22 (Br D, 2h), 1.17 (s, 9h).

30

【0507】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1,8-ナフチリジン-4-アミン (実施例 262)

【化 2 5 6】



40

1 N HCl の EtOAc 中の 5 mL の溶液中の 0.14 g (0.28 mmol) の *t*-ブチル *N*-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-*N*-(1,8-ナフチリジン-4-イル)カルバメートの懸濁液を 15 °C で 5 時間攪拌した。

50

固体を遠心分離により回収し、EtOAcで洗浄し、乾燥するまで濃縮して、120mgのN-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1,8-ナフチリジン-4-アミンを黄色の固体として得た。

MS(+ESI): 403.2 [M+H]⁺.

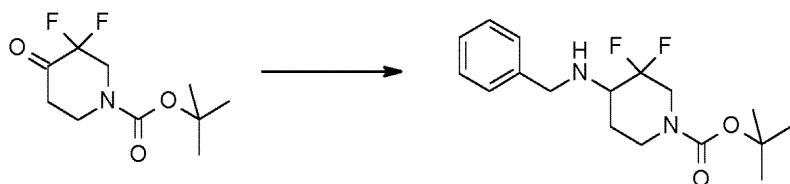
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + D₂O) δ Ppm: 9.63 (Br S, 1h), 9.12 (M, 2h), 8.99 (Br S, 1h), 8.49 (M, 3h), 8.00 (Dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1h), 7.84 (Dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1h), 7.69 (M, 1h), 7.57 (D, J = 0.4 Hz, 1h), 7.36-7.30 (M, 2h), 7.23 (M, 1h), 6.92 (D, J = 7.2 Hz, 1h), 5.21 (S, 2h).

10

【0508】

t-ブチル 4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テヒドロ-1H-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化257】



20

0.235g (1.0 mmol)のt-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テヒドロ-1H-ピペリジン-1-カルボキシレートの10mLのDCM中の懸濁液に、0.13g (1.2 mmol)のベンジルアミンおよび0.42g (2.0 mmol)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加した。反応を15℃で16時間撹拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で失活させた。有機層を分離し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ(EA-PE=1:4、R_f=0.4)により精製して、85mgのt-ブチル 4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テヒドロ-1H-ピペリジン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。

30

MS(+ESI): 327.2 [M+H]⁺.

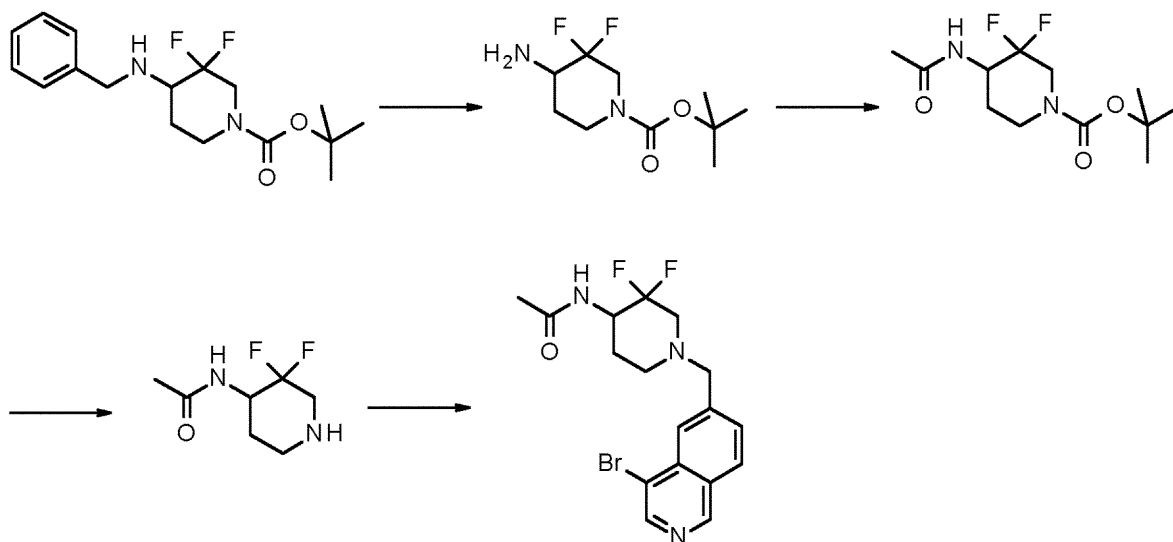
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) Δ 7.36-7.29 (M, 4h), 7.24-7.20 (M, 1h), 3.94-3.81 (M, 3h), 3.65-3.62 (M, 1h), 3.36 (M, 1h), 3.08 (M, 1h), 2.92-2.88 (M, 1h), 2.39 (M, 1h), 1.83-1.77 (M, 1h), 1.48 (M, 1h), 1.39 (S, 9h).

【0509】

N-[[1-[(4-ブromo-6-イソキノリル)メチル]-3,3-ジフルオロ-4-ヒドロ-2H-ピリジン-2-イル]アセトアミド

40

【化 2 5 8】



10

0.6 g (1.84 mmol) の *t*-ブチル 4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート の 50 mL の MeOH 中の溶液に、300 mg の 10% Pd/C を添加した。反応混合物を 15℃、通常の雰囲気下で 16 時間水素化した。反応をセライトを通してろ過し、ろ液を蒸発させて、0.38 g の *t*-ブチル 4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート を無色の油として得た。

20

【0510】

0.38 g (1.61 mmol) の *t*-ブチル 4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート および 0.33 g (3.22 mmol) の TEA の 20 mL の DCM 中の溶液に、0.17 mL (2.41 mmol) の塩化アセチルを添加した。反応を 15℃ で 16 時間撹拌した。LC-MS は反応の完了を示し、混合物を水により失活させ、DCM で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮して、0.40 g の *t*-ブチル 4-アセタミド-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート 粗生成物を黄色の固体として得た。

30

【0511】

0.4 g (1.44 mmol) の *t*-ブチル 4-アセタミド-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート の 8 mL の DCM 中の溶液に、4 mL (53.85 mmol) の TFA を添加した。反応混合物を 15℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、0.25 g の N-(3,3-ジフルオロ-4-ピペリジル)アセトアミド を黄色の油として得た。

【0512】

0.43 g (1.43 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンの 10 mL の DMF および 10 mL の THF 中の溶液に、0.25 g (1.43 mmol) の N-(3,3-ジフルオロ-4-ピペリジル)アセトアミド および 0.79 g (5.71 mmol) の K₂CO₃ を添加し、次いで、混合物を 50℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (EA-PE=2:1、次いで、EA-MeOH=15:1 R_f=0.3) により精製して、0.42 g の N-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-3,3-ジフルオロ-4-ピペリジル]アセタミド (acetam) 生成物を白色の固体として得た。

40

MS (+ESI): 398.1, 400.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ Ppm: 9.30 (s, 1h), 8.74 (s, 1h), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1h), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1h), 8.03 (s, 1h), 7.75 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1h), 4.21-4.11 (m, 1h), 3.88 (s, 2h), 3.12-2.3

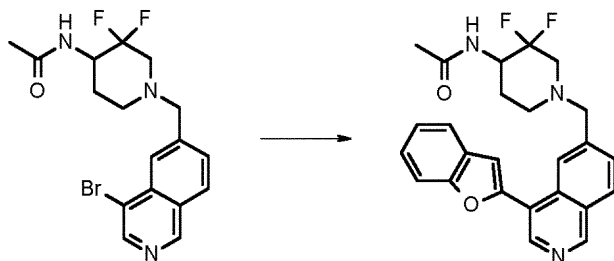
50

0 (M, 4 h), 1.87 (S, 3 h), 1.75–1.63 (M, 2 h).

【0513】

N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] メチル] -3, 3-ジフルオロ-4-ピペリジル] アセトアミド

【化259】



10

0.4 g (1.0 mmol) の N-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-3, 3-ジフルオロ-4-ピペリジル] アセトアミドの 20 mL のジオキサンおよび 1.2 mL の H₂O 中の攪拌溶液に、0.23 g (0.2 mmol) の Pd(PPh₃)₄、0.85 g (4.0 mmol) の K₃PO₄ および 0.49 g (3.0 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸を添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に 95℃ で 2 時間攪拌した。LC-MS は反応の完了を示していた。反応混合物を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (EA-PE=2:1 から EA から EA-MeOH=15:1、R_f=0.2) により精製して、0.40 g の N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3, 3-ジフルオロ-4-ピペリジル] アセトアミドを黄色の固体として得た。

20

MS (+ESI): 436.2 [M+H]⁺.

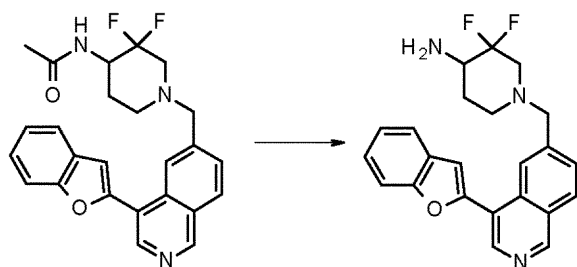
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ Ppm: 9.37 (S, 1 h), 8.93 (S, 1 h), 8.41 (S, 1 h), 8.24 (D, J=8.4 Hz, 1 h), 8.10 (D, J=8.8 Hz, 1 h), 7.79–7.72 (M, 3 h), 7.54 (S, 1 h), 7.44–7.33 (M, 2 h), 4.18–4.12 (M, 1 h), 3.88 (S, 2 h), 3.12–2.29 (M, 4 h), 1.87 (S, 3 h), 1.72–1.65 (M, 2 h).

30

【0514】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル] メチル] -3, 3-ジフルオロ-4-ピペリジン-4-アミン (実施例 263)

【化260】



40

0.20 g (0.46 mmol) の N-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3, 3-ジフルオロ-4-ピペリジル] アセトアミドの 1 mL の THF、1 mL の MeOH および 1 mL の H₂O 中の溶液に、0.6 g (11.1 mmol) のナトリウムメトキシドを添加した。反応混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、乾燥するまで濃縮した。粗生成物を分取 HPLC で精製し

50

て、0.12 g の 1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3,3-ジフルオロピペリジン-4-アミンを黄色の固体として得た。

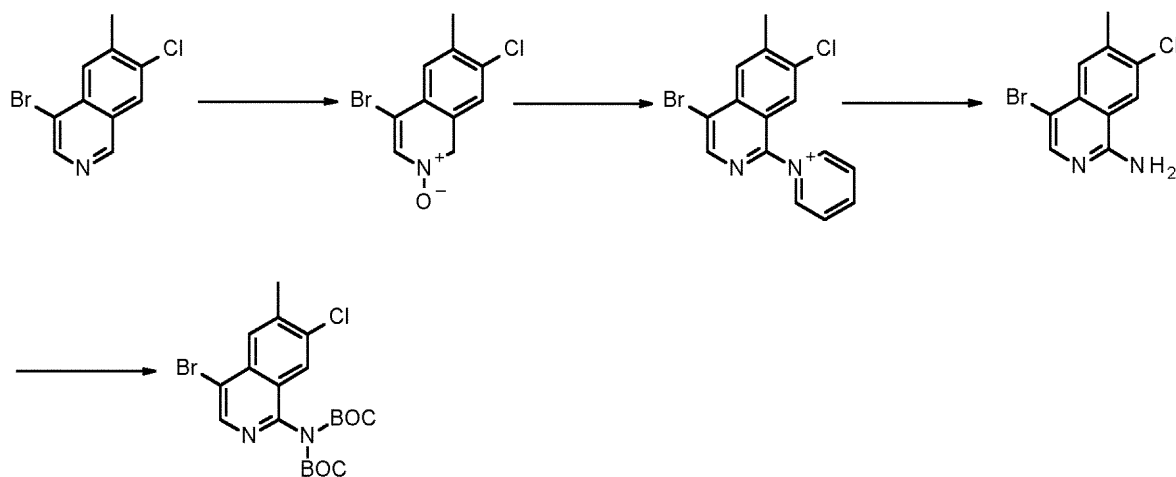
MS (+ESI): 394.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 9.47 (s, 1h), 8.94 (s, 1h), 8.49 (s, 1h), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.83-7.70 (m, 3h), 7.59 (s, 1h), 7.45-7.34 (m, 2h), 4.01-3.92 (m, 2h), 3.71-3.63 (m, 1h), 3.26-2.36 (m, 4h), 2.04-1.73 (m, 2h).

【0515】

tert-ブチル N-(4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-1-イソキノリン)-N-tert-ブトキシカルボニルカルバメート

【化261】



1.3 g (5.07 mmol) の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-イソキノリンの 15 mL の DCM 中の溶液に、2.62 g (15.2 mmol) の mCPBA を添加した。反応混合物を 10℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。反応を 60 mL の Na₂SO₃ 飽和水溶液および 40 mL の飽和水性 Na₂CO₃ で処理し、DCM で抽出し、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、1.3 g の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムを灰色の固体として得た。

【0516】

1.3 g (4.77 mmol) の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムの 20 mL のピリジン中の溶液に、1.11 g (5.72 mmol) の TsCl を添加し、次いで、混合物を 10℃ で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して、1.5 g の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-イソキノリンを黄色の油として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0517】

1.5 g (4.48 mmol) の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-イソキノリンの 10.51 mL (174.17 mmol) の 2-アミノエタノール中の溶液を 20℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示していた。溶液を砕いた水に注ぎ入れ、沈殿物をろ過により回収し、乾燥させて、1.2 g の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-イソキノリン-1-アミン生成物をピンク色の固体として得た。

【0518】

1.2 g (4.42 mmol) の 4-ブロモ-7-クロロ-6-メチル-イソキノリン

ー１－アミンの４０ｍＬのＤＣＭ中の溶液に、３．８６ｇ（１７．６８ｍｍｏｌ）のＢｏｃ_２Oおよび０．０５ｇ（０．４４ｍｍｏｌ）のDMA Pを添加し、次いで、混合物を１０℃で１６時間撹拌した。LC-MSは、出発材料が消費され、所望の生成物が形成されたことを示した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をPE/E A（２０：１から１０：１）で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、１．４ｇのｔ－ブチルN－（４－ブromo－７－クロロ－６－メチル－１－イソキノリル）－N－ｔ－ブトキシカルボニル－カルバメートを白色の固体として得た。

MS（+ESI）：４７１．０，４７３．０，４７５．０ [M+H]⁺．

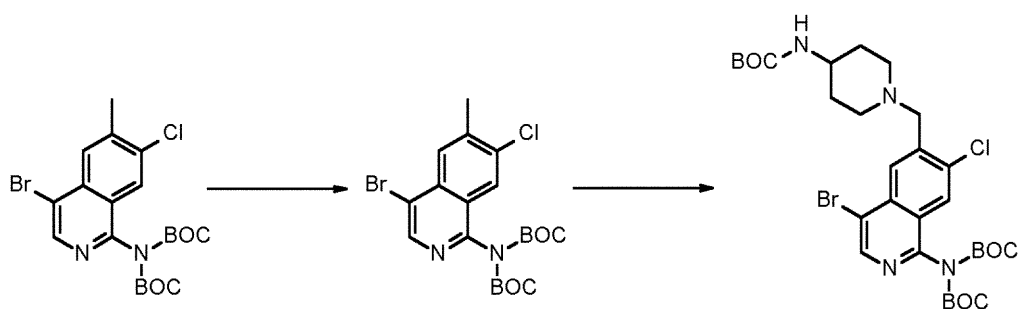
¹H NMR（４００MHz，Dms o－D₆）δ Ppm：８．７１（S，１h），８．１７（S，１h），７．９４（S，１h），２．６３（S，３h），１．３１（S，１８h）．

10

【０５１９】

ｔ－ブチルN－〔４－ブromo－６－〔〔４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－ピペリジル〕メチル〕－７－クロロ－１－イソキノリル〕－N－ｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート

【化２６２】



20

０．８ｇ（１．７ｍｍｏｌ）のｔ－ブチルN－（４－ブromo－７－クロロ－６－メチル－１－イソキノリル）－N－ｔ－ブトキシカルボニル－カルバメートおよび０．３ｇ（１．７ｍｍｏｌ）のNBSの４０ｍＬのCCl₄中の撹拌混合物に、０．１２ｇ（０．５１ｍｍｏｌ）の過酸化ベンゾイルを添加した。反応混合物を１１０℃で２時間加熱した。室温に冷却した後、溶剤を減圧下で除去した。残渣をPE-E A（１０：１、R_f＝０．４）によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、０．５５ｇのｔ－ブチルN－〔４－ブromo－６－（ブromoメチル）－７－クロロ－１－イソキノリル〕－N－ｔ－ブトキシカルボニル－カルバメートを白色の固体として得た。

30

【０５２０】

０．５５ｇ（１．０ｍｍｏｌ）のｔ－ブチルN－〔４－ブromo－６－（ブromoメチル）－７－クロロ－１－イソキノリル〕－N－ｔ－ブトキシカルボニル－カルバメートの２０ｍＬのTHF中の撹拌溶液に、０．２４ｇ（１．２ｍｍｏｌ）の４-N-Boc-アミノピペリジンおよび０．４１ｇ（３．０ｍｍｏｌ）のK₂CO₃を添加した。反応混合物を５０℃で３時間撹拌し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE/E A＝５／１～３／１、R_f＝０．５）により精製して、０．４９ｇの所望の生成物を無色の半個体として得た。

40

MS（+ESI）：６６９．１，６７１．１，６７３．１ [M+H]⁺．

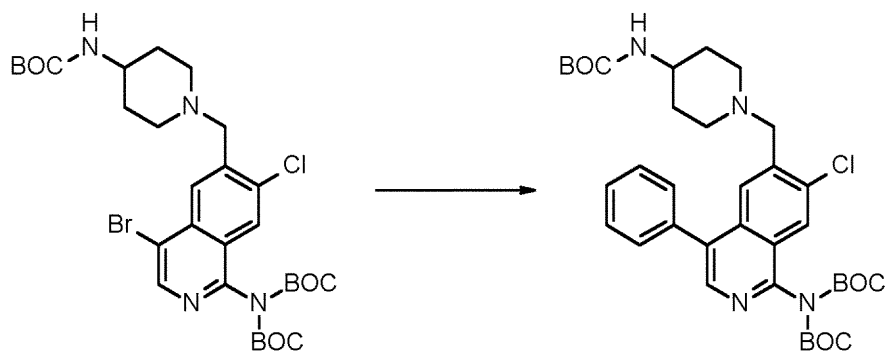
¹H NMR（４００MHz，Dms o－D₆）δ Ppm：８．７４（S，１h），８．３０（S，１h），７．９４（S，１h），６．８２（D，J＝７．２Hz，１h，N h），３．７９（S，２h），３．３０（M，１h，重複），２．９２－２．８１（M，２h），２．２７－２．１５（M，２h），１．８２－１．７０（M，２h），１．５６－１．４３（M，２h），１．３８（S，９h），１．３２（S，１８h）．

【０５２１】

50

ｵｰﾌﾞﾁﾙN-ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-N-[6-[[4-(ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ)-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾙ] ﾒﾁﾙ]-7-ｸﾛﾛ-4-ﾌｪﾆﾙ-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ] ﾀﾞﾙﾊﾞﾒｰﾄ

【化263】



10

0.49 g (0.73 mmol) の ｵｰﾌﾞﾁﾙN-[4-ﾌﾞﾛﾓ-6-[[4-(ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ)-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾙ] ﾒﾁﾙ]-7-ｸﾛﾛ-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ]-N-ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-ﾀﾞﾙﾊﾞﾒｰﾄ および 0.27 g (2.19 mmol) の ｳｴﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸の 15 mL の ジｵｷｻﾝ および 1 mL の H_2O 中の 撹拌溶液に、0.47 g (2.19 mmol) の K_3PO_4 および 0.08 g (0.07 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ を 添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下に 95℃ で 3 時間撹拌し、LC-MS は 反応の完了を示していた。揮発物を減圧下で除去した。残渣を PE-EA (7:1 から 5:1、 $R_f = 0.55$) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.26 g の 所望の生成物を白色の固体として得た。

20

MS (+ESI): 667.3, 669.3 [M+H]⁺.

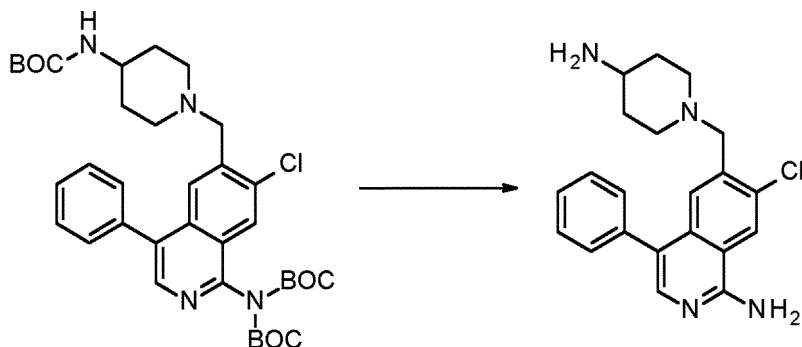
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.39 (s, 1h), 8.07 (s, 1h), 7.87 (s, 1h), 7.66–7.53 (m, 5h), 6.81 (br s, 1h, Nh), 3.65 (s, 2h), 3.30 (m, 1h), 2.82–2.75 (m, 2h), 2.15–2.05 (m, 2h), 1.70–1.54 (m, 2h), 1.36 (s, 27h), 1.33 (m, 2h, 重複).

30

【0522】

6-[(4-ｱﾐﾉ-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾙ) ﾒﾁﾙ]-7-ｸﾛﾛ-4-ﾌｪﾆﾙ-1-ｲｿｷﾉﾘﾝ-1-ｱﾐﾝ (実施例 264)

【化264】



40

0.26 g (0.39 mmol) の ｵｰﾌﾞﾁﾙN-ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-N-[6-[[4-(ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ)-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾙ] ﾒﾁﾙ]-7-ｸﾛﾛ-4-ﾌｪﾆﾙ-1-ｲｿｷﾉﾘﾙ] ﾀﾞﾙﾊﾞﾒｰﾄ の 5 mL の DCM 中の溶液に、2.5 mL の TFA を 添加した。溶液を 18℃ で 2 時間撹拌した。溶剤を蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製して、68 mg の 6-[(4-ｱﾐﾉ-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾙ) ﾒﾁﾙ]-

50

7-クロロ-4-フェニル-イソキノリン-1-アミンを明るい黄色の粉末として得た。
MS (+ESI): 367.4, 369.4 [M+H]⁺.

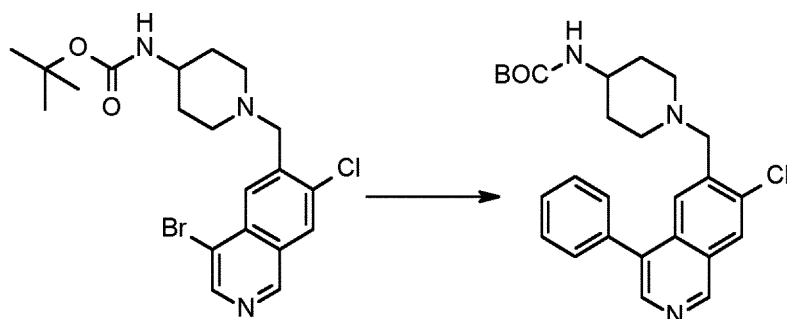
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + D₂O) δ Ppm: 8.84 (s, 1h), 8.02 (s, 1h), 7.65 (s, 1h), 7.58-7.46 (m, 5h), 4.33 (s, 2h), 3.36-3.14 (m, 3h), 3.05-2.82 (m, 2h), 2.05-1.94 (m, 2h), 1.70-1.54 (m, 2h).

【0523】

t-ブチルN-[1-[(7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化265】

10



20

0.38 g (0.84 mmol) の t-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 10 mL のジオキサンおよび 1 mL の H₂O 中の溶液に、0.154 g (1.26 mmol) のフェニルボロン酸、97 mg (0.084 mmol) の Pd(PPh₃)₄ および 0.54 g (2.52 mmol) の K₃PO₄ を添加した。混合物を 95℃ で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黒色の油を得、これを PE/EA (4/1) で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.28 g の所望の生成物を白色の固体として得た。

MS (+ESI): 452.1, 454.1 [M+H]⁺.

30

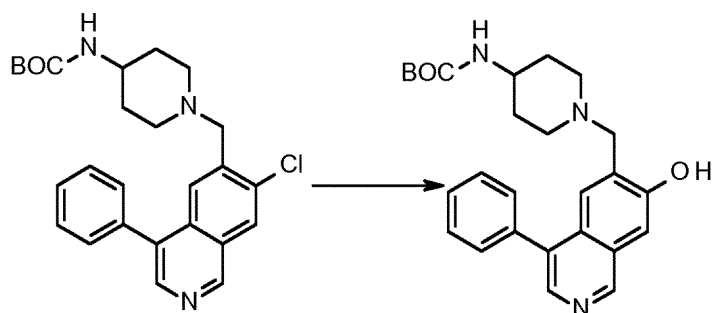
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) Δ Ppm: 9.30 (s, 1h), 8.47 (s, 1h), 8.37 (s, 1h), 8.02 (s, 1h), 7.62-7.47 (m, 5h), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1h, Nh), 3.65 (s, 2h), 3.22 (m, H), 2.81 (m, 2h), 2.90 (m, 2h), 1.69 (m, 2h), 1.30 (m, 2h), 1.38 (s, 9h).

【0524】

t-ブチルN-[1-[(7-ヒドロキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化266】

40



0.22 g (0.49 mmol) の t-ブチルN-[1-[(7-クロロ-4-フェニ

50

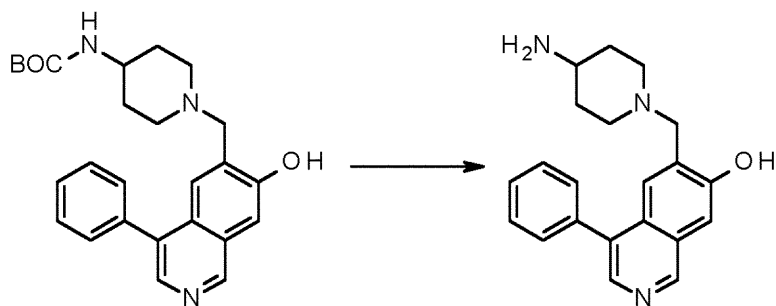
ル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの1.5mLのH₂Oおよび4mLのジオキサン中の溶液に、0.05g(0.10mmol)のX-Phos、0.14g(2.44mmol)のKOHおよび0.09g(0.10mmol)のPd₂(dba)₃を添加した。混合物を120℃でマイクロ波の照射下に30分間撹拌した。さらに0.05g(0.10mmol)のX-Phos、0.09g(0.10mmol)のPd₂(dba)₃および0.14g(2.44mmol)のKOHを添加した。さらに30分後、混合物を50mLのEtOAcで希釈し、20mLの塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、20mgの所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

【0525】

10

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-フェニル-イソキノリン-7-オール(実施例265)

【化267】



20

1N HClのEtOAc中の5mLの溶液中の0.07g(0.15mmol)のt-ブチルN-[1-[(7-ヒドロキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの懸濁液を20℃で1時間撹拌した。黄色の固体を遠心分離により回収し、EtOAcで洗浄した。減圧中で乾燥させた後、62mgの所望の生成物を明るい茶色の固体として得た。

MS(+ESI): 334.2 [M+H]⁺.

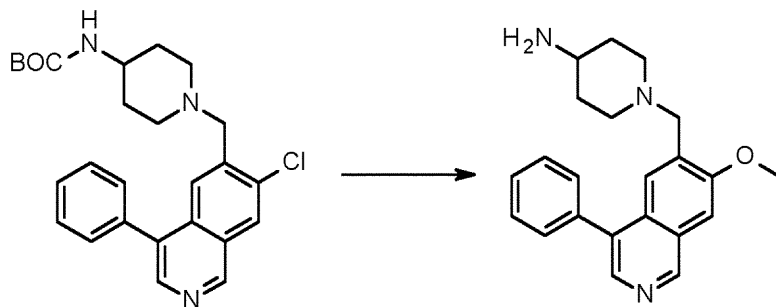
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.33(S, 1h), 8.32(S, 1h), 8.08(S, 1h), 7.66(S, 1h), 7.61-7.55(M, 5h), 4.42(S, 2h), 3.39-3.13(M, 5h), 2.08-2.01(M, 2h), 1.79-1.64(M, 2h).

30

【0526】

1-[(7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミン(実施例266)

【化268】



40

0.06g(0.13mmol)のt-ブチルN-[1-[(7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの2mLのジオキサンおよび4mLのMeOH中の溶液に、143mg(2.65mmol)のナトリウムメト

50

キシド、0.01g (0.01mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および 0.01g (0.01mmol) の tBuBrettPhos を添加した。混合物を 120°C でマイクロ波の照射下に 2 時間撹拌した。黒色の固体をろ出し、ろ液を分取 HPLC により精製して、52mg の 1-[(7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミンを白色の固体として得た。

MS (+ESI): 348.2 [M+H]⁺.

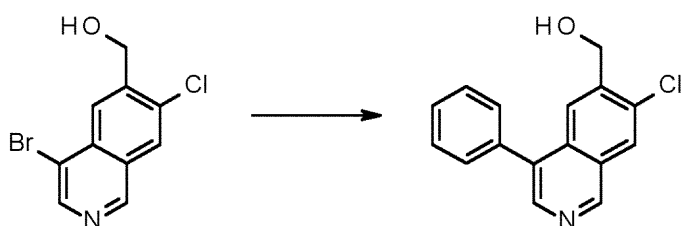
¹H NMR (400MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.37 (s, 1h), 8.39 (s, 1h), 8.08 (s, 1h), 7.85 (s, 1h), 7.61–7.53 (m, 5h), 4.44 (s, 2h), 4.03 (s, 3h), 3.46–3.07 (m, 5h), 2.08–2.01 (m, 2h), 1.75–1.64 (m, 2h).

10

【0527】

(7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノール

【化269】



20

1.0g (3.67mmol) の (4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メタノールの 50mL の THF および 5mL の H_2O 中の溶液に、0.45g (3.67mmol) のフェニル硼酸、0.42g (0.37mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および 2.34g (11.01mmol) の K_3PO_4 を添加した。混合物を 100°C で 2 時間撹拌した。混合物を DCM で希釈し、塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して茶色の固体を得、これを PE/EA (10/1 から 5/1)、次いで、THF/MeOH (3/1) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、0.8g の所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

30

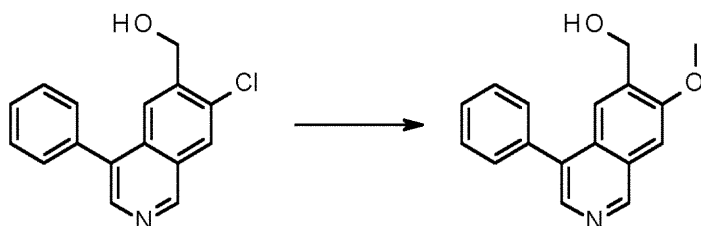
MS (+ESI): 270.0, 272.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.28 (s, 1h), 8.41 (s, 1h), 8.33 (s, 1h), 8.04 (s, 1h), 7.58–7.52 (m, 5h), 4.67 (s, 2h).

【0528】

(7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノール

【化270】



40

0.15g (0.56mmol) の (7-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノールの 2mL のジオキサンおよび 2mL の MeOH 中の溶液に、0.05g (0.06mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、127mg (2.78mmol) のナトリウムメトキシド、および 0.05g (0.11mmol) の tBuBrettPhos を添加し

50

た。混合物を120℃で5分間攪拌した。溶剤を蒸発させ、残渣をPE/EA(3:1)で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、70mgの(7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノールを白色の固体として得た。

MS(+ESI): 266.1 [M+H]⁺.

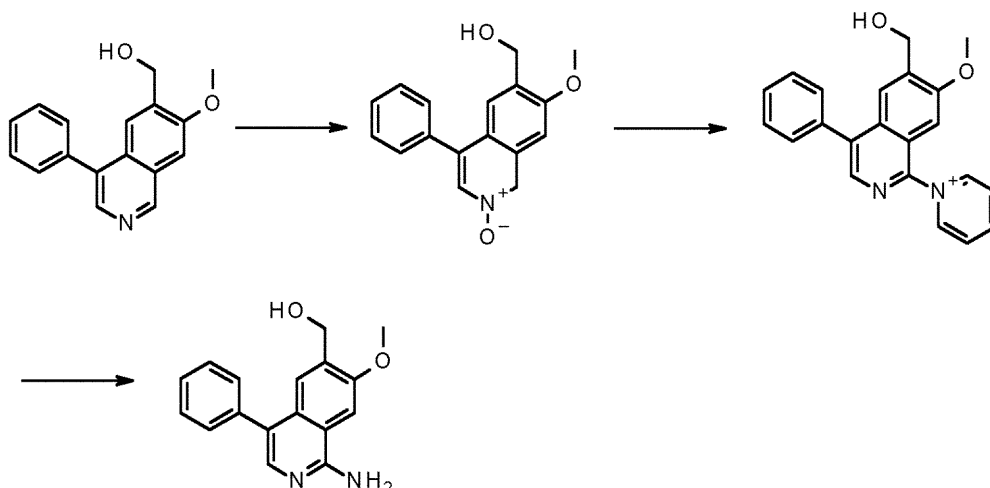
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.21(S, 1h), 8.28(S, 1h), 7.93(S, 1h), 7.59-7.51(M, 6h), 5.28(T, J=5.6Hz, 1h, Oh), 4.62(D, J=5.2Hz, 2h), 3.97(S, 3h).

【0529】

(1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノール

10

【化271】



20

0.33g(1.24mmol)の(7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノールの20mLのDCM中の溶液に、0.32g(1.87mmol)のmCPBAを0℃で添加した。混合物を25℃で18時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液および飽和水性Na₂SO₃溶液で失活させ、DCMで抽出した。DCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、0.35gの(7-メトキシ-2-オキシド-4-フェニル-イソキノリン-2-イウム-6-イル)メタノール生成物を明るい黄色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

30

【0530】

0.35g(1.24mmol)の(7-メトキシ-2-オキシド-4-フェニル-イソキノリン-2-イウム-6-イル)メタノールの5mLのピリジン中の溶液に、0.28g(1.49mmol)のTsClを25℃で添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。溶剤を減圧下で蒸発させて、0.42gの(7-メトキシ-4-フェニル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-6-イソキノリル)メタノールを明るい黄色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

40

【0531】

0.4g(1.17mmol)の(7-メトキシ-4-フェニル-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-6-イソキノリル)メタノールの5mLのDCM中の溶液に、5.0mL(84.46mmol)の2-アミノエタノールを25℃で添加した。混合物を25℃で18時間攪拌した。混合物を氷水で希釈し、DCMで抽出した。DCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を赤黒色の固体として得、これをDCM/MeOH(100/1から30/1)で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.16gの(1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メタノールを黄色の固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 7.81(S, 1h), 7

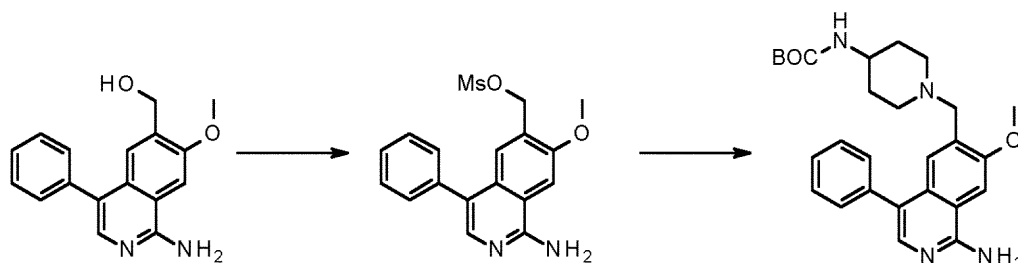
50

. 61 (S, 2h), 7.51-7.39 (M, 5h), 6.85 (Br s, 2h, NH₂), 5.17 (T, J=5.6 Hz, 1h, OH), 4.57 (D, J=4.8 Hz, 2h), 3.93 (S, 3h).

【0532】

トブチルN-[1-[(1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化272】



10

0.16 g (0.57 mmol) の (1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル) メタノールの 10 mL の DCM 中の溶液に、0.12 g (1.14 mmol) のトリエチルアミンを添加し、これに続いて、0.07 g (0.57 mmol) の MsCl を添加した。混合物を 25℃ で 18 時間攪拌し、その後、NH₄Cl 水溶液により失活させた。次いで、混合物を DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、0.19 g の (1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル) メチルメタンスルホン酸を黄色のフォームとして得た。

20

【0533】

0.19 g (0.53 mmol) の (1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル) メチルメタンスルホン酸の 15 mL の THF 中の溶液に、0.16 g (0.80 mmol) の 4-(N-Boc-アミノ)ピペリジンおよび 0.15 g (1.06 mmol) の K₂CO₃ を添加した。混合物を 25℃ で 18 時間攪拌した。溶剤を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製して、56 mg の トブチルN-[1-[(1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを白色の固体として得た。

30

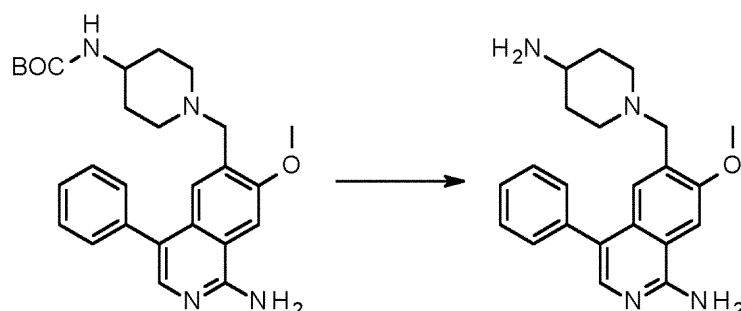
MS (+ESI): 463.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 8.11 (S, 1h), 7.92 (S, 1h), 7.59-7.49 (M, 6h), 4.38 (S, 2h), 4.03 (S, 3h), 3.45 (S, 1h), 3.32-3.05 (M, 4h), 1.91-1.52 (M, 4h), 1.36 (S, 9h).

【0534】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-7-メトキシ-4-フェニルイソキノリン-1-アミン (実施例 267)

【化273】



40

50

1 N HCl 溶液の EtOAc 中の 2 mL の溶液中の 56 mg (0.12 mmol) の t-ブチル N-[1-[(1-アミノ-7-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの懸濁液。混合物を 25℃で 0.5 時間攪拌した。白色の固体を遠心分離により回収し、ACN および H₂O 中に溶解した。凍結乾燥の後、30 mg の 6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-7-メトキシ-4-フェニル-イソキノリン-1-アミンを黄色の固体として得た。

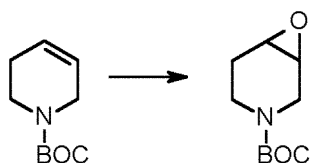
MS (+ESI): 363.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 8.17 (s, 1h), 7.96 (s, 1h), 7.58-7.49 (m, 6h), 4.37 (brs, 2h), 4.04 (s, 3h), 3.42-3.03 (m, 5h), 2.10-2.02 (m, 2h), 1.89-1.77 (m, 2h).

【0535】

t-ブチル 7-オキサ-4-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-カルボキシレート

【化274】



0.50 g (2.73 mmol) の t-ブチル 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレートの 30 mL の DCM 中の溶液に、0.92 g (4.09 mmol) の mCPBA を添加した。得られた溶液を 20℃で 18 時間攪拌した。TLC は反応の完了を示した。反応を DCM で希釈し、水性 NaHCO₃、水性 Na₂S₂O₃ および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE/EA、5/1、R_f = 0.2) により精製して、0.43 g の t-ブチル 7-オキサ-4-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-カルボキシレートを無色の油として得た。

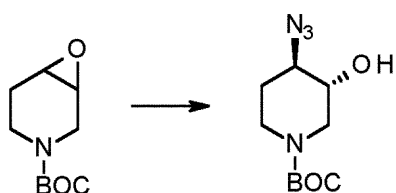
MS (+ESI): 144.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm: 4.09-3.58 (m, 2h), 3.57-3.02 (m, 4h), 2.18-1.84 (m, 2h), 1.47 (s, 9h).

【0536】

t-ブチル (3R, 4R/3S, 4S)-4-アジド-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化275】



0.43 g (2.16 mmol) の t-ブチル 7-オキサ-4-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-カルボキシレートの 7 mL の DMF 中の溶液に、0.21 g (3.24 mmol) の NaN₃ の 6 mL のアセトン-水 (2:1、v/v) 中の溶液を添加した。混合物を 80℃で 20 時間攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、水、10% 水性 L

i C l および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を (P E / E A、5 / 1、 $R_f = 0.13$) により精製して、368 mg の t-ブチル (3 R, 4 R / 3 S, 4 S) - 4-アジド-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。

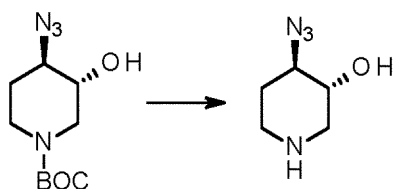
MS (+ESI): 243.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 4.03–3.74 (M, 2h), 3.46–3.15 (M, 2h), 3.00–2.57 (M, 2h), 1.93–1.73 (M, 1h), 1.37 (S, 9h), 1.27–1.09 (M, 1h).

【0537】

(3 R, 4 R / 3 S, 4 S) - 4-アジドピペリジン-1-イウム-3-オール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩

【化276】



10

20

0.37 g (1.51 mmol) の t-ブチル (3 R, 4 R / 3 S, 4 S) - 4-アジド-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレートの 5 mL の DCM 中の溶液に、5 mL の TFA を添加した。得られた溶液を 20 °C で 3 時間攪拌した。溶剤を蒸発させて、389 mg の所望の生成物を黄色の半固体として得た。

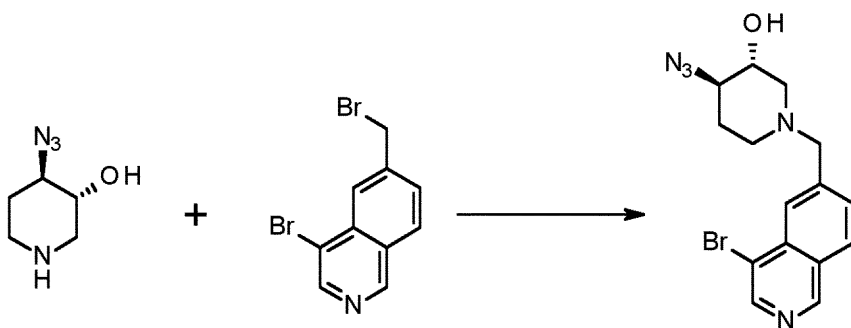
MS (+ESI): 243.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 3.70–3.52 (M, 2h), 3.26–3.09 (M, 2h), 2.98–2.67 (M, 2h), 2.14–1.99 (M, 1h), 1.62–1.44 (M, 1h).

【0538】

(3 R, 4 R / 3 S, 4 S) - 4-アジド-1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-3-オール

【化277】



40

0.39 g (1.5 mmol) の (3 R, 4 R / 3 S, 4 S) - 4-アジドピペリジン-1-イウム-3-オール; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート、の乾燥した 5 mL の DMF 中の溶液に、0.94 g (6.83 mmol) の K_2CO_3 および 0.41 g (1.37 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンを添加した。混合物を 20 °C で 5 時間攪拌した。次いで、溶液を EtOAc に採り、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (P E / E A

50

、3 : 1 から 1 : 1、 $R_f = 0.23$) により精製して、493 mg の所望の生成物を無色の油として得た。

MS (+ESI) : 362.0, 364.0 [M+H]⁺.

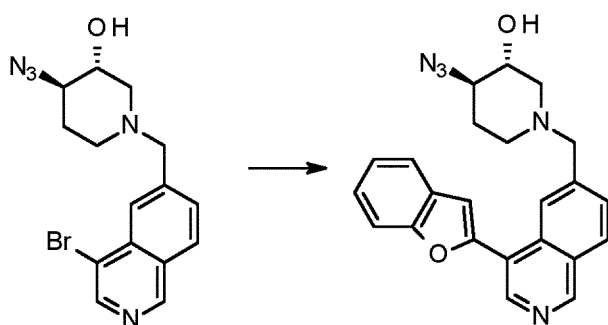
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm : 9.25 (S, 1h), 8.70 (S, 1h), 8.16 (D, $J = 8.4$ Hz, 1h), 7.96 (S, 1h), 7.74 (Dd, $J = 8.4$ Hz, 0.8 Hz, 1h), 3.76 (Abq, 2h, 重複), 3.48–3.16 (M, 2h), 2.92–2.70 (M, 2h), 2.13–1.78 (M, 3h), 1.46–1.29 (M, 1h).

【0539】

(3R, 4R/3S, 4S)–4–アジド–1–[[4–(ベンゾフラン–2–イル)–6–イソキノリル]メチル]ピペリジン–3–オール

10

【化278】



20

0.1 g (0.28 mmol) の (3R, 4R/3S, 4S)–4–アジド–1–[[4–(4–ブロモ–6–イソキノリル)メチル]ピペリジン–3–オール] の、5 mL のジオキサンおよび 0.30 mL の H_2O の混合物中の溶液に、0.35 g (1.66 mmol) の K_3PO_4 、0.03 g (0.03 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ および 0.09 g (0.55 mmol) のベンゾフラン–2–イルボロン酸を添加した。得られた混合物を 90 °C で 16 時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。溶剤を蒸発させ、残渣を Biotage フラッシュクロマトグラフィ (ACN– H_2O –TFA) により精製し、凍結乾燥した。得られた TFA 塩を EtOAc 中に溶解し、水性 $NaHCO_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、56 mg の (3R, 4R/3S, 4S)–4–アジド–1–[[4–(ベンゾフラン–2–イル)–6–イソキノリル]メチル]ピペリジン–3–オールを無色の油として得た。

30

MS (+ESI) : 400.0 [M+H]⁺.

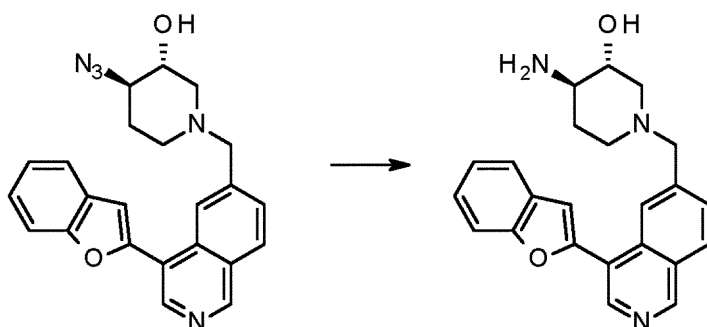
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm : 9.34 (S, 1h), 8.89 (S, 1h), 8.36 (S, 1h), 8.22 (D, $J = 8.4$ Hz, 1h), 7.78–7.69 (M, 3h), 7.52 (S, 1h), 7.43–7.33 (M, 2h), 3.76 (Abq, $J = 14.0$ Hz, 2h), 3.45–3.38 (M, 1h), 3.24–3.17 (M, 1h), 2.91–2.87 (M, 1h), 2.80–2.76 (M, 1h), 2.10–2.04 (M, 1h), 1.96–1.89 (M, 1h), 1.87–1.82 (M, 1h), 1.42–1.33 (M, 1h).

40

【0540】

(3R, 4R/3S, 4S)–4–アミノ–1–[[4–(ベンゾフラン–2–イル)–6–イソキノリル]メチル]ピペリジン–3–オール (実施例 268)

【化 2 7 9】



10

0.2 g (0.50 mmol) の (3R, 4R/3S, 4S) - 4 - アジド - 1 - [[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル] メチル] ピペリジン - 3 - オールの 13.5 mL の ACN および 1.5 mL の H₂O 中の溶液に、0.26 g (1.0 mmol) の PPh₃ を添加した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌したところ、LC-MS は所望の生成物の形成を示した。残渣を分取 HPLC により精製して、183 mg の (3R, 4R/3S, 4S) - 4 - アミノ - 1 - [[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル] メチル] ピペリジン - 3 - オールを明るい黄色の固体として得た。

MS (+ESI) : 374.2 [M+H]⁺.

20

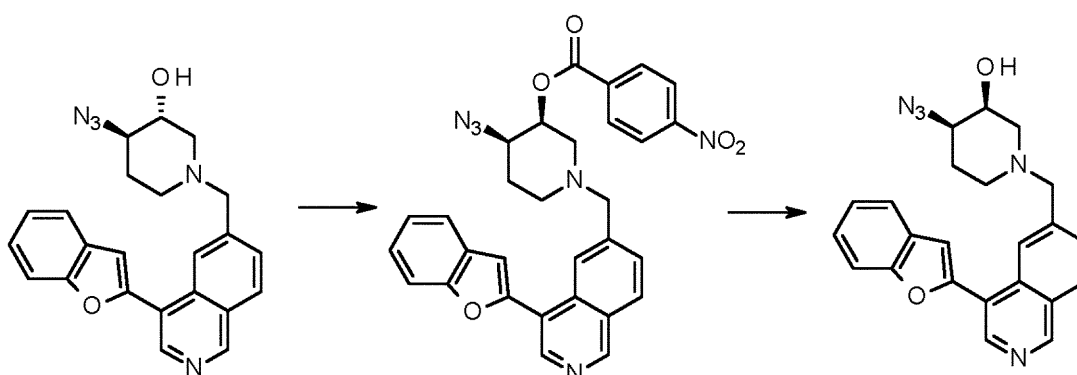
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.47 (s, 1h), 8.99 (s, 1h), 8.62 (s, 1h), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.87 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1h), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1h), 7.73 (dd, J = 8.4 Hz, 0.4 Hz, 1h), 7.60 (s, 1h), 7.45 - 7.34 (m, 2h), 4.60 (s, 2h), 3.49 - 3.27 (m, 2h), 3.17 - 2.99 (m, 2h), 2.95 - 2.89 (m, 1h), 2.14 - 2.12 (m, 1h), 1.76 - 1.65 (m, 1h).

【0541】

(3S, 4R/3R, 4S) - 4 - アジド - 1 - [[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル] メチル] ピペリジン - 3 - オール

30

【化 2 8 0】



40

攪拌し、冷却 (0℃) した 0.8 g (2.00 mmol) の (3R, 4R/3S, 4S) - 4 - アジド - 1 - [[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル] メチル] ピペリジン - 3 - オール、2.0 g (7.61 mmol) の PPh₃ および 1.34 g (8.01 mmol) の 4 - ニトロ安息香酸の 20 mL の THF 中の混合物に、1.42 mL (9.01 mmol) の DEAD を滴下した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を Et₂O で希釈し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、PE-DCM-EA (5 : 5 : 2、R_f = 0.22) で溶離するシリカ

50

ゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、1 g の〔(3 S, 4 R / 3 R, 4 S) - 4 - アジド - 1 - 〔〔4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル〕メチル〕 - 3 - ピペリジル〕4 - ニトロベンゾエートを明るい黄色の油として得た。

【0542】

25 mL の DCM および 50 mL の MeOH の混合物中の 1.6 g (2.92 mmol) のこの中間体に、1.58 g (29.17 mmol) のナトリウムメトキシドを添加した。混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を PE-EA (1 : 1)、DCM-EA-PE (1 : 1 : 1)、DCM-EA (1 : 1) で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.7 g の (3 S, 4 R / 3 R, 4 S) - 4 - アジド - 1 - 〔〔4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル〕メチル〕ピペリジン - 3 - オールを黄色の半個体として得た。

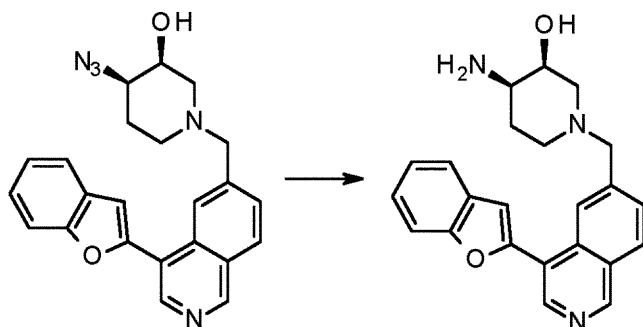
MS (+ESI) : 400.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.32 (S, 1 h), 8.88 (S, 1 h), 8.37 (S, 1 h), 8.19 (D, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.78 - 7.74 (M, 2 h), 7.70 (D, J = 8.0 Hz, 1 h), 7.52 (S, 1 h), 7.42 - 7.40 (M, 1 h), 7.39 - 7.32 (M, 1 h), 4.00 (Abq, J = 14.0 Hz, 2 h), 4.05 - 3.92 (M, 1 h), 3.49 - 3.45 (M, 1 h), 3.33 - 3.27 (M, 1 h), 2.83 - 2.78 (M, 1 h), 2.69 - 2.65 (M, 1 h), 2.49 - 2.42 (M, 1 h), 2.00 - 1.95 (M, 1 h), 1.73 - 1.67 (M, 1 h).

【0543】

(3 S, 4 R / 3 R, 4 S) - 4 - アミノ - 1 - 〔〔4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル〕メチル〕ピペリジン - 3 - オール (実施例 269)

【化 281】



9 mL の ACN および 1 mL の H₂O の混合物中の 0.07 g (0.18 mmol) の (3 S, 4 R / 3 R, 4 S) - 4 - アジド - 1 - 〔〔4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル〕メチル〕ピペリジン - 3 - オールの溶液に、0.09 g (0.35 mmol) の PPh₃ を添加した。混合物を、LC-MS が所望の生成物の形成を示すまで 20 °C で 16 時間攪拌した。溶液を分取 HPLC により精製して、51 mg の (3 S, 4 R / 3 R, 4 S) - 4 - アミノ - 1 - 〔〔4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - イソキノリル〕メチル〕ピペリジン - 3 - オールを黄色の固体として得た。

MS (+ESI) : 374.4 [M+H]⁺.

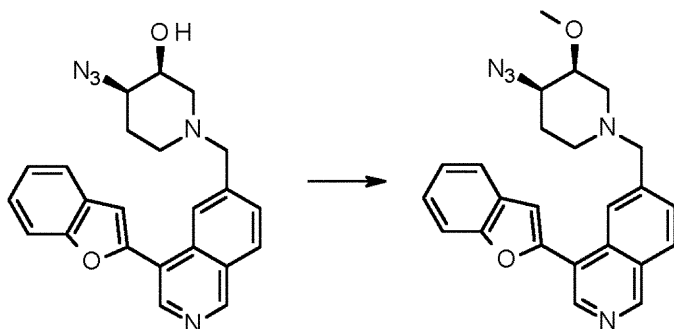
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.46 (S, 1 h), 8.98 (S, 1 h), 8.62 (S, 1 h), 8.39 (D, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.90 (D, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.78 (D, J = 7.6 Hz, 1 h), 7.72 (D, J = 8.4 Hz, 1 h), 7.60 (S, 1 h), 7.45 - 7.34 (M, 2 h), 4.70 (Abq, J = 13.2 Hz, 2 h), 3.67 - 3.62 (M, 4 h), 3.47 - 3.35 (M, 2 h), 2.27 - 2.17 (M, 1 h), 2.

12-2.05 (M, 1h).

【0544】

6-[[[(3S, 4R/3R, 4S)-4-アジド-3-メトキシ-1-ピペリジル]メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン

【化282】



10

0.33g (0.83mmol)の(3S, 4R/3R, 4S)-4-アジド-1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-3-オールおよび75mg (0.33mmol)のTEBACの30mLのDCM中の溶液に、7.5mLの50%水性NaOHを0℃で添加し、これに続いて、0.07mL (0.91mmol)のジメチル硫酸を添加した。反応混合物を0℃で4時間撹拌した。TLCおよびLC-MSが、出発材料の約40%が消費されたことを示した。反応を、4mLのアンモニアを添加することにより失活させた。2時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。組み合わせた有機相を水で洗浄し、濃縮して粗生成物を明るい茶色の粘性の油として得た。粗生成物を分取HPLCにより精製した。所望の画分を水性NaHCO₃で中和し、濃縮して大部分のアセトニトリルを除去した。残渣をDCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、70mgの6-[[[(3S, 4R/3R, 4S)-4-アジド-3-メトキシ-1-ピペリジル]メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリンを明るい茶色の粘性の油として得た。

20

MS (+ESI): 414.2 [M+H]⁺.

30

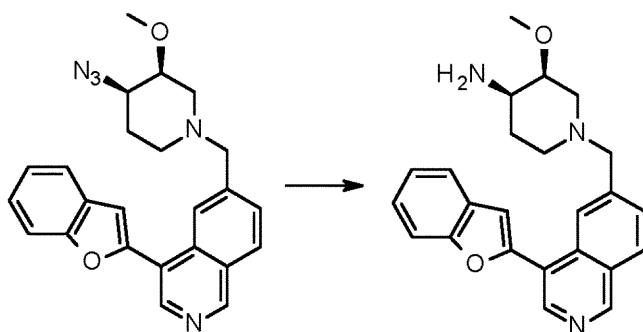
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.32 (s, 1h), 8.88 (s, 1h), 8.36 (s, 1h), 8.20 (d, J=8.4Hz, 1h), 7.78-7.68 (m, 3h), 7.51 (s, 1h), 7.43-7.32 (m, 2h), 4.01 (Abq, J=14.0Hz, 2h), 4.00-3.88 (m, 1h), 3.44-3.40 (m, 1h), 3.30-3.26 (m, 1h), 3.22 (s, 3h), 2.83-2.74 (m, 2h), 2.48-2.41 (m, 1h), 2.05-1.95 (m, 1h), 1.73-1.67 (m, 1h).

【0545】

(3S, 4R/3R, 4S)-1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3-メトキシピペリジン-4-アミン (実施例270)

40

【化 2 8 3】



10

0.07 g (0.17 mmol) の 6-[[[(3S, 4R/3R, 4S)-4-アジド-3-メトキシ-1-ピペリジル]メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリンの 4.5 mL の ACN および 0.5 mL の H₂O 中の溶液に、0.17 g (0.34 mmol) の PPh₃ を添加した。得られた溶液を 28℃ で 16 時間攪拌した。混合物を 2 mL の体積まで濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (ACN-H₂O-TFA) により精製して、40 mg の (3S, 4R/3R, 4S)-1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-3-メトキシピペリジン-4-アミンを黄色の固体として得た。

20

MS (+ESI): 388.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.48 (s, 1h), 9.00 (s, 1h), 8.59 (s, 1h), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.90 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1h), 7.81-7.73 (m, 2h), 7.62 (s, 1h), 7.46-7.35 (m, 2h), 4.65 (Abq, J=13.2 Hz, 2h), 3.71-3.60 (m, 4h), 3.36-3.31 (m, 2h), 3.26 (s, 3h), 2.27-2.18 (m, 1h), 2.10-2.01 (m, 1h).

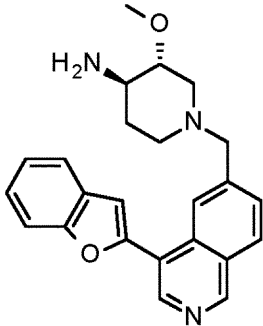
【0546】

30

(3R, 4R/3S, 4S)-4-アジド-1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-3-オールとジメチル硫酸との反応、および、その後の PPh₃ によるアジドの還元により、実施例 270 に従って以下の実施例を調製した。

【0547】

【表 7 2】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
271 	(DMSO- d_6 + D_2O) 9.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 2H), 4.54 (ABq, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H).	388.3

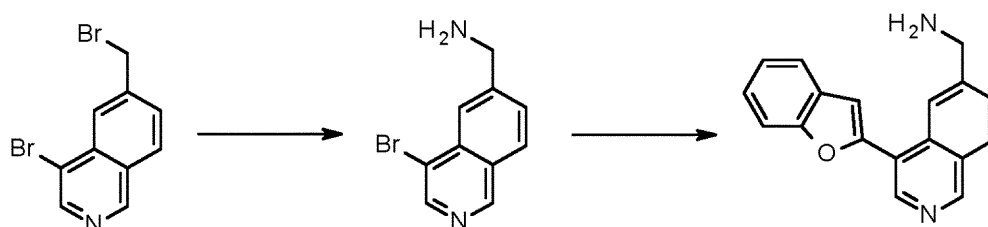
10

【0548】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メタンアミン

20

【化284】



30

1 g (3.32 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリンを、 NH_3 の MeOH 中の 100 mL の溶液に、 -20°C で複数回に分けて添加した。混合物をこの温度で 16 時間撹拌した。溶液を濃縮し、次いで、30 mL の *i*-PrOH で洗浄して、0.78 g の (4-ブロモ-6-イソキノリル)メタンアミンをピンク色の固体として得た。

【0549】

0.2 g (0.84 mmol) の (4-ブロモ-6-イソキノリル)メタンアミンおよび 0.41 g (2.53 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸の 30 mL のジオキサンおよび 2.0 mL の H_2O 中の溶液に、0.54 g (2.53 mmol) の K_3PO_4 、0.09 g (0.08 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および 0.1 g (0.17 mmol) のキサントホスを添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 2 時間撹拌した。反応を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50/1、 R_f = 0.2) により精製して、0.18 g の [4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メタンアミンを黄色の粉末として得た。

40

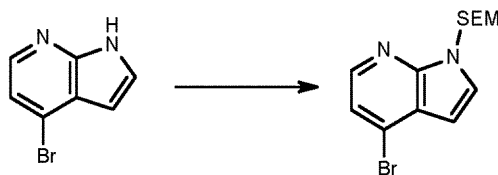
MS (ESI $^+$): 275.0 [M+H] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 9.36 (s, 1h), 8.92 (s, 1h), 8.44 (s, 1h), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.81-7.74 (m, 3h), 7.59 (s, 1h), 7.44-7.34 (m, 2h), 4.06 (s, 2h).

【0550】

50

2-[(4-ブロモピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン
【化285】



10

アルゴン雰囲気下で、0.5 g (2.46 mmol) の4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの5.0 mLのDMF中の溶液に、0.15 g (3.69 mmol) のNaHを0℃で添加し、反応を10分間攪拌した。0.54 mL (2.95 mmol) のSEMClを反応混合物にゆっくりと添加し、これを0℃で45分間攪拌した。次いで、100 mLのEtOAcを溶液に添加し、水および塩水で洗浄し、有機層を乾燥するまで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、EA/PE=1/6によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.67 gの2-[(4-ブロモピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシランを明るい黄色の油として得た。

20

MS (ESI⁺): 327.0 [M+H]⁺.

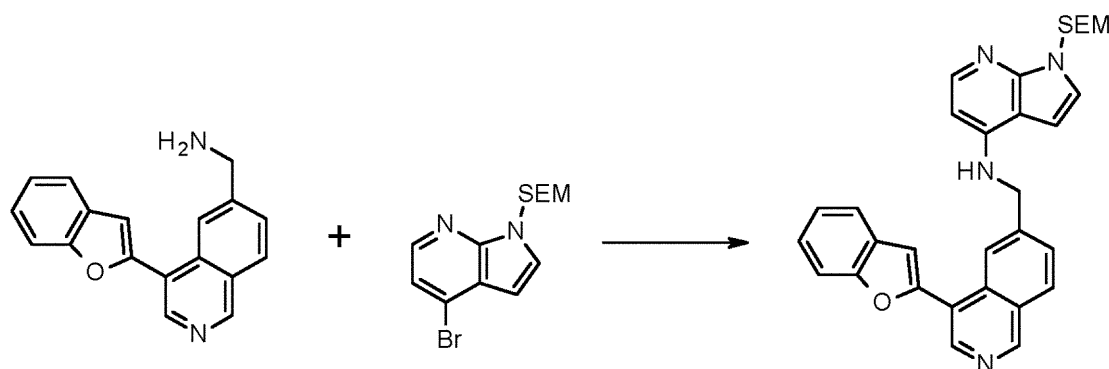
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 8.16 (D, J=5.2 Hz, 1h), 7.79 (D, J=3.6 Hz, 1h), 7.43 (D, J=5.2 Hz, 1h), 6.53 (D, J=3.6 Hz, 1h), 5.64 (S, 2h), 3.51 (T, J=8.0 Hz, 2h), 0.81 (T, J=8.0 Hz, 2h), 0.11 (S, 9h).

【0551】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【化286】

30



40

0.12 g (0.44 mmol) の2-[(4-ブロモピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシランおよび0.12 g (0.37 mmol) の[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メタンアミンの2.0 mLのジオキサン中の溶液に、0.02 g (0.02 mmol) のPd₂(dba)₃、0.02 g (0.04 mmol) のキサントホスおよび0.18 g (0.55 mmol) のCs₂CO₃を添加した。反応混合物を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で2.5時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=100/1-40/1、R_f=0.3)により精製して、N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1-(2

50

ートリメチルシリルエトキシメチル) ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミンを茶色の固体として得た。

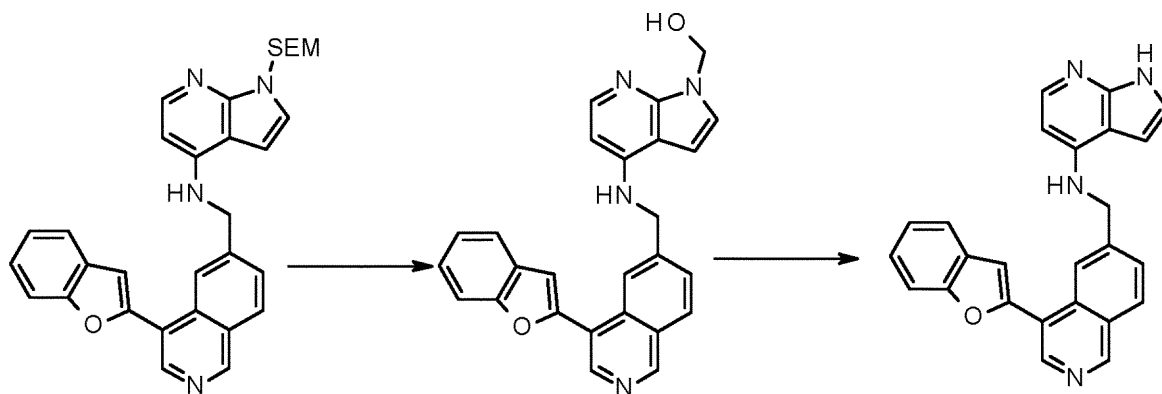
MS (ESI⁺): 521.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.34 (s, 1h), 8.91 (s, 1h), 8.49 (s, 1h), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.82-7.80 (m, 2h), 7.63-7.25 (m, 6h), 6.73 (d, J=3.6 Hz, 1h), 6.18 (d, J=5.6 Hz, 1h), 5.55 (s, 2h), 4.81 (d, J=6.4 Hz, 2h), 3.49 (t, J=8.0 Hz, 2h), 0.87-0.78 (m, 2h), 0.14 (s, 9h).

【0552】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミン (実施例 272)

【化 287】



110 mg (0.21 mmol) の N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミンの 10 mL の TFA 中の溶液を、25℃で2時間攪拌した。溶剤を蒸発させて 0.09 g の [4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチルアミノ]ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル]メタノールを黄色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0553】

88 mg のこの中間体の 10 mL の MeOH および 5.0 mL の DCM 中の溶液に、1.5 mL の 25% アンモニアを添加した。反応溶液を 25℃で20時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を DCM/MeOH/NH₃·H₂O=100/1/0.1-30/1/0.1 による、シリカによるクロマトグラフィカラムにより精製して、0.06 g の N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]メチル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た。

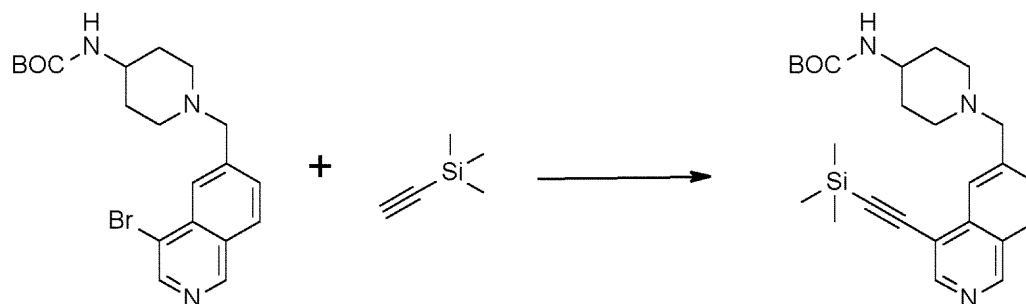
MS (ESI⁺): 391.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.30 (s, 1h), 8.86 (s, 1h), 8.40 (s, 1h), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.80-7.77 (m, 2h), 7.59-7.57 (m, 1h), 7.33-7.25 (m, 3h), 7.23-7.15 (m, 2h), 6.68 (d, J=3.2 Hz, 1h), 6.22 (d, J=6.0 Hz, 1h), 4.85 (s, 2h).

【0554】

t-ブチル N-[[1-[(4-トリメチルシリルアセチルエニル)-6-イソキノリル]メチル]-4-ペペリジル]カルバメート

【化 2 8 8】



10

シールした試験管中に、2.00 g (4.76 mmol) の *t*-ブチル *N*-[1-[(4-ブロモ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート、334 mg (0.48 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ および 181 mg (0.95 mmol) の CuI の 30 mL の DIPEA 中の懸濁液に、6.72 mL (47.58 mmol) のトリメチルシリルアセチレンを不活性雰囲気下で添加した。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を EA 中に溶解した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル ($\text{PE}/\text{EA} = 1/1$) で精製して、1.67 g の生成物を明るい黄色の半個体として得た。
 MS (+ESI): 438.3 [M+H].

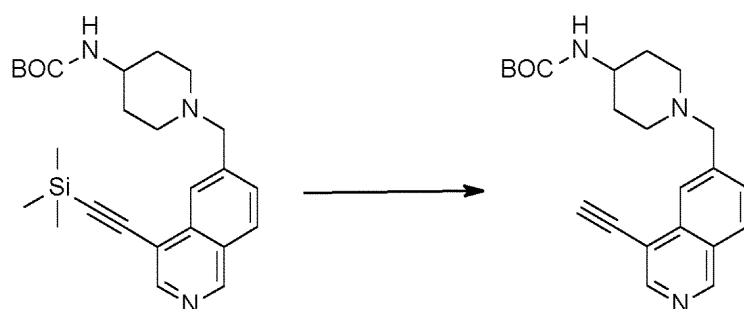
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 9.17 (s, 1h), 8.71 (s, 1h), 8.11 (s, 1h), 7.94 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.69 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1h), 3.73 (s, 2h), 3.53 (m, 1h), 2.84 (m, 2h), 2.22 (m, 2h), 1.94 (m, 2h), 1.61 (m, 2h), 1.46 (s, 9h), 0.37 (s, 9h).

【0555】

t-ブチル *N*-[1-[(4-アセチルエニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化 2 8 9】



30

1670 mg (3.82 mmol) *t*-ブチル *N*-[1-[(4-トリメチルシリルアセチルエニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの THF 中の 15 mL の 2N TBAF 中の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣を $\text{EA}/\text{H}_2\text{O}$ で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して、1400 mg の粗生成物を濃い茶色の半個体として得た。

MS (+ESI): 366.3 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 9.19 (s, 1h), 8.73 (s, 1h), 8.12 (s, 1h), 7.96 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.72 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1h), 3.72 (s, 2h), 3.51 (s, 1h), 3.50 (m, 1h), 2.82 (m, 2h), 2.19 (m, 2h), 1.93 (m, 2h),

40

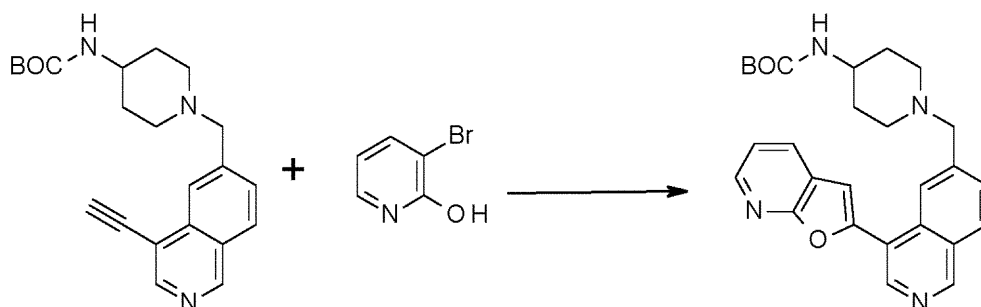
50

1. 51 (M, 2 h), 1. 46 (S, 9 h).

【0556】

t-ブチルN-[1-[(4-フロ{2, 3-b}ピリジン-2-イル)-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化290】



10

シールした試験管中に、400 mg (1.09 mmol) の t-ブチルN-[1-[(4-アセチルエニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート、240 mg (1.38 mmol) の 3-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン、77 mg (0.11 mmol) の Pd(PPh₃)₂Cl₂ および 535 mg (1.64 mmol) の Cs₂CO₃ の 10 mL の DMF 中の懸濁液を、不活性雰囲気下に 110℃ で 16 時間撹拌した。混合物を EA/H₂O で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル（純粋な EA）で精製して、107 mg の生成物を明るい黄色の半個体として得た。

20

MS (+ESI): 459.3 [M+H].

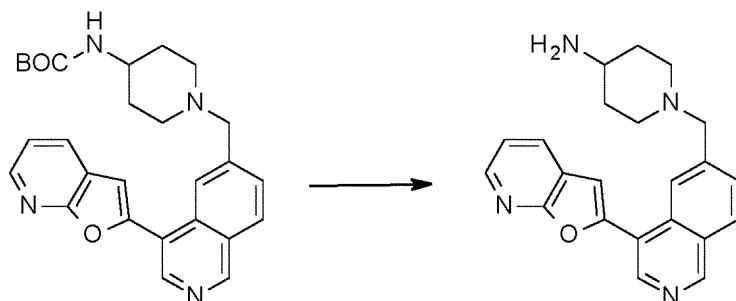
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.35 (S, 1 h), 8.88 (S, 1 h), 8.36 (D, J = 4.8 Hz, 1 h), 8.30 (S, 1 h), 8.22–8.20 (M, 2 h), 7.65 (D, J = 8.0 Hz, 1 h), 7.56 (S, 1 h), 7.44 (M, 1 h), 3.66 (S, 2 h), 3.19 (M, 1 h), 2.73 (M, 2 h), 2.05 (M, 2 h), 1.66 (M, 2 h), 1.37 (M, 2 h), 1.32 (S, 9 h).

30

【0557】

1-[(4-フロ{2, 3-b}ピリジン-2-イル)-6-イソキノリル)メチル]ピペリジン-4-アミン（実施例 273）

【化291】



40

100 mg (0.22 mmol) の t-ブチルN-[1-[(4-フロ{2, 3-b}ピリジン-2-イル)-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 8 mL の DCM および 2 mL の TFA 中の混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶剤を除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、70 mg の生成物を無色の半個体として得た。

MS (+ESI): 359.20 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.52 (S, 1

50

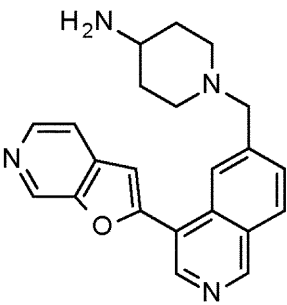
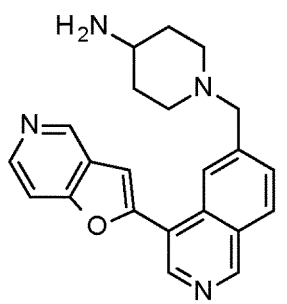
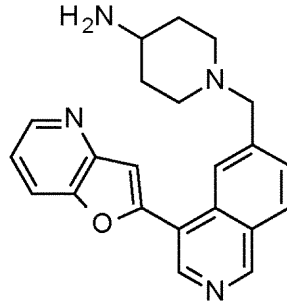
h), 9.00 (s, 1h), 8.61 (s, 1h), 8.43–8.39 (M, 2h), 8.26 (Dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1h), 7.90 (Dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1h), 7.65 (s, 1h), 7.47 (Dd, J = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1h), 4.57 (s, 2h), 3.44 (M, 2h), 3.27 (M, 1h), 3.12 (M, 2h), 2.07 (M, 2h), 1.70 (M, 2h).

【0558】

トブチルN-[1-[(4-アセチルエニル-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと対応するヨード-ヒドロキシピリジンとの反応、これに続く、酸性条件下でのBoc除去により、実施例273に従って以下の実施例を調製した。

【0559】

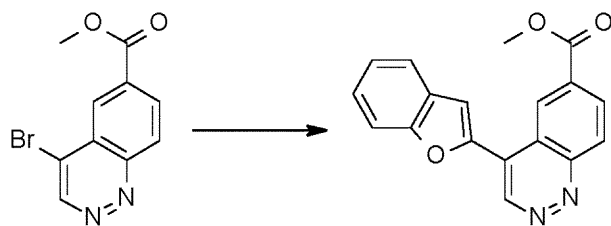
【表73】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
274 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): 9.58 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)	359.20
275 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): 9.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)	359.20
276 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): 9.52 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)	359.24

【0560】

メチル 4-（ベンゾフラン-2-イル）シノリン-6-カルボキシレート

【化 2 9 2】



10

1. 60 g (5.95 mmol) のメチル 4-ブロモシノリン-6-カルボキシレート、1.35 g (8.32 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、1.75 g (17.8 mmol) の KOAc、0.69 g (0.59 mmol) の Pd(PPh₃)₄ および 0.14 g (0.30 mmol) の X-Phos の 50 mL のジオキサン中の溶液を、N₂ 雰囲気下で 90℃ で 16 時間攪拌する。混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/4) により精製して、1.4 g の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 305.1 [M+H]⁺.

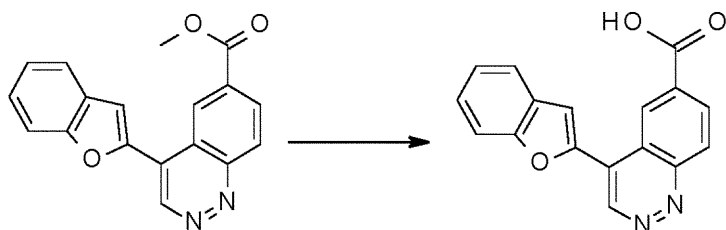
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.93 (s, 1h), 9.38 (s, 1h), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.09 (s, 1h), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1h), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1h), 3.98 (s, 3h).

20

【0561】

4-（ベンゾフラン-2-イル）シノリン-6-カルボン酸

【化 2 9 3】



30

1.30 g (4.27 mmol) のメチル 4-（ベンゾフラン-2-イル）シノリン-6-カルボキシレートおよび 0.34 g (8.54 mmol) の NaOH の 20 mL の THF および 20 mL の H₂O 中の溶液を 28℃ で 12 時間攪拌する。懸濁液を減圧下で濃縮して THF を除去する。次いで、1 N HCl を添加して pH = 6 に調節して、多量の固体を析出させる。固体をろ過し、EA で洗浄して、1.0 g の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 291.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.73 (s, 1h), 9.14 (s, 1h), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.93 (s, 1h), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1h), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1h), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1h).

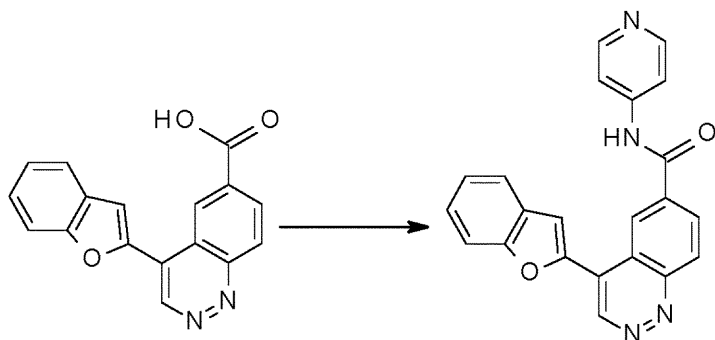
40

【0562】

4-（ベンゾフラン-2-イル）-N-（4-ピリジル）シノリン-6-カルボキサミド

50

【化 2 9 4】



10

0.82 g (2.83 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボン酸、0.40 g (4.24 mmol) の 4-アミノピリジン (CAS 504-24-5)、0.95 g (11.3 mmol) の NaHCO_3 および 1.29 g (3.39 mmol) の HATU の 20 mL の DMF 中の溶液を 30℃ で 12 時間攪拌する。混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (MeOH/EA = 1/10) により精製して、0.8 g の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 367.1 [M+H].

20

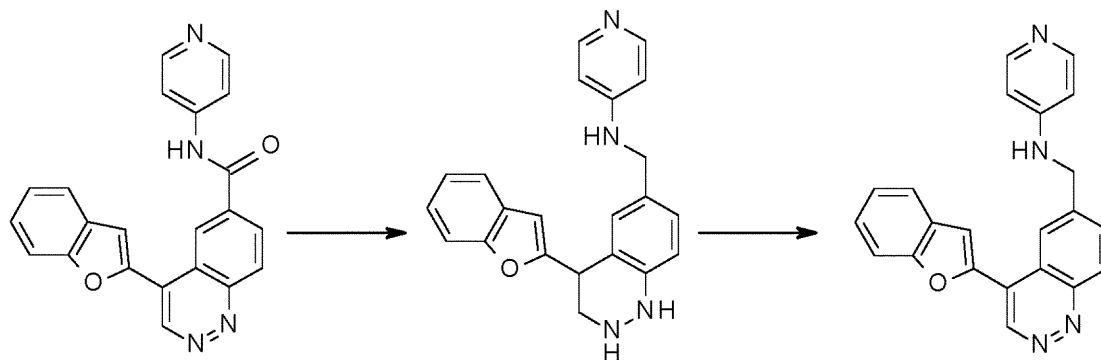
¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm: 11.1 (s, 1h), 9.93 (s, 1h), 9.26 (s, 1h), 8.69 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 2h), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1h), 8.19 (s, 1h), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1h), 7.82-7.81 (m, 3h), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1h), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1h).

【0563】

N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロシノリン-6-イル]メチル]ピリジン-4-アミン (実施例 277)

【化 2 9 5】

30



40

0.40 g (1.09 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(4-ピリジル)シノリン-6-カルボキサミドの 10 mL の THF 中の溶液に、0℃ で、1.1 mL (11 mmol) のボランジメチルスルフィド錯体を添加する。反応混合物を 70℃ に温め、8 時間攪拌する。0℃ に冷却した後、5 mL の MeOH を添加し、混合物を 20℃ で空气中に 120 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、15 mg の所望の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 353.1 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Δ Ppm: 9.78 (s, 1

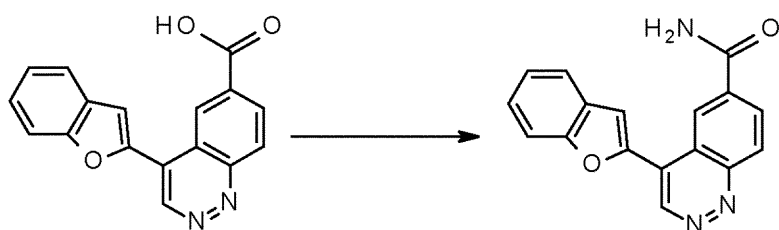
50

h), 8.65 (s, 1h), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 2h), 7.99 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1h), 7.95 (s, 1h), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.50 (m, 1h), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1h), 7.09 (dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1h), 6.95 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1h), 4.93 (s, 2h).

【0564】

4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボキサミド

【化296】



1.0 g (3.45 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボン酸、0.37 g (6.89 mmol) の NH₄Cl、1.34 g (10.3 mmol) の DIPEA、0.56 g (4.13 mmol) の HOBt および 0.79 g (4.13 mmol) の EDCI の 15 mL の DMF 中の溶液を 30 °C で 16 時間攪拌する。次いで、30 mL の H₂O を混合物に添加し、多量の固体を析出させる。固体をろ過して 0.8 g の生成物を黄色の固体として得る。

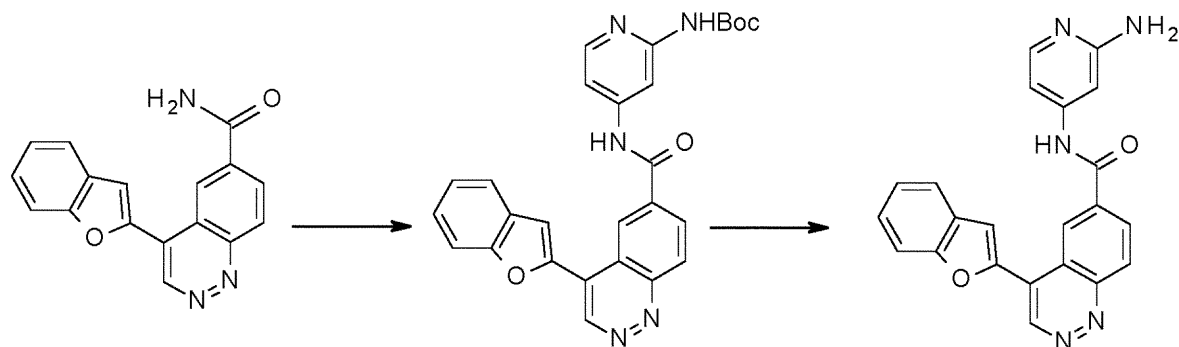
MS (ESI⁺): 290.0 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 9.87 (s, 1h), 9.14 (s, 1h), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.51 (s, 1h), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 8.13 (s, 1h), 7.89–7.82 (m, 3h), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1h), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1h).

【0565】

N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボキサミド

【化297】



350 mg (1.21 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボキサミド、277 mg (1.21 mmol) の 2-Boc-アミノ-4-クロロピリジン (CAS 130721-78-7)、251 mg (0.24 mmol) の Pd₂(dba)₃、231 mg (0.48 mmol) の X-Phos および 349 mg (3.63 mmol) の t-BuONa の 35 mL の ジオキサン 中の溶液を 120 °C で、N₂ 雰囲気

下に16時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM=1/20) により精製して、160mgのトブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル) シノリン-6-カルボニル] アミノ] -2-ピリジル] カルバメートを黄色の固体として得る。この中間体をHClのEA中の3mLの1.0N溶液中に溶解し、混合物を室温で1時間攪拌する。次いで、溶剤を減圧下で蒸発させて残渣を得、これを5mLのMeOH中に溶解し、pH値が8以下となるまでNH₄OHを添加する。次いで、混合物を減圧中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM=1/10) により精製して、100mgの生成物を黄色の固体として得る。

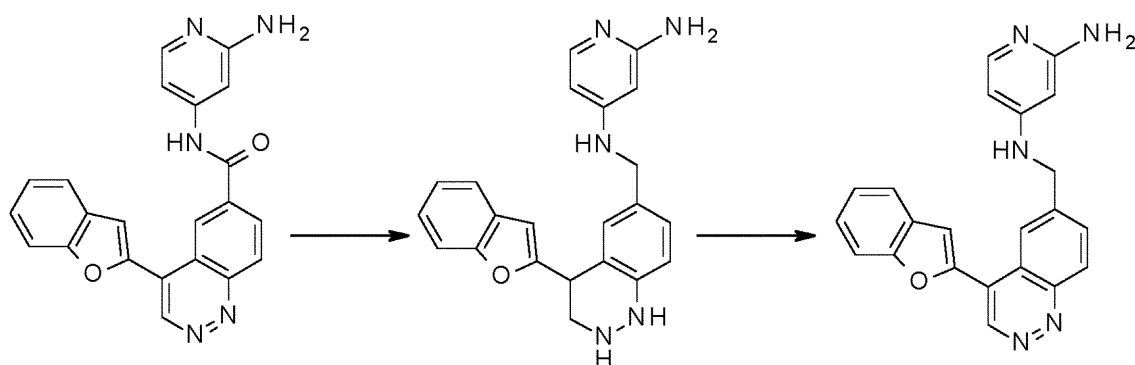
MS (ESI⁺): 382.1 [M+H].

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) Δ Ppm: 11.0 (S, 1h), 9.94 (S, 1h), 9.24 (D, J=1.6Hz, 1h), 8.69 (D, J=8.8Hz, 1h), 8.43 (Dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.6Hz), 8.21 (D, J=0.8Hz), 7.89 (D, J=6.0Hz, 1h), 7.88 (D, J=8.4Hz, 1h), 7.83 (D, J=8.4Hz, 1h), 7.53 (M, 1h), 7.43 (M, 1h), 7.29 (D, J=1.6Hz, 1h), 6.96 (Dd, J₁=6.0Hz, J₂=1.6Hz, 1h), 5.76 (S, 2h).

【0566】

N4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル) シノリン-6-イル] メチル] ピリジン-2, 4-ジアミン (実施例278)

【化298】



0.10g (0.26mmol)のN-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(ベンゾフラン-2-イル)シノリン-6-カルボキサミドの5mLのTHF中の溶液に、0℃で、2.6mL (2.6mmol)のボランジメチルスルフィド錯体を添加する。反応混合物を70℃に温め、8時間攪拌する。0℃に冷却した後、5mLのMeOHを添加し、混合物を20℃で空气中に120時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、5mgの所望の生成物を黄色の固体として得る。

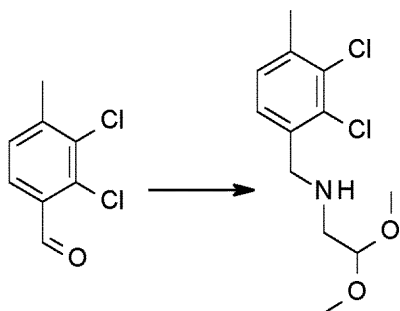
MS (ESI⁺): 368.3 [M+H].

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.77 (S, 1h), 8.60 (S, 1h), 8.54 (D, J=8.8Hz, 1h), 7.97 (Dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.6Hz, 1h), 7.92 (S, 1h), 7.82 (D, J=7.6Hz, 1h), 7.63 (D, J=8.4Hz, 1h), 7.54 (D, J=7.2Hz, 1h), 7.50 (M, 1h), 7.39 (M, 1h), 6.38 (M, 1h), 5.69 (S, 1h), 4.76 (S, 2h).

【0567】

N-[(2, 3-ジクロロ-4-メチルフェニル) メチル] -2, 2-ジメトキシエタンアミン

【化 2 9 9】



10

13.0 g (68.8 mmol) の 2,3-ジクロロ-4-メチルベンズアルデヒド および 8.76 g (82.5 mmol) の アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (CAS 22483-09-6) の 100 mL のトルエン中の溶液を、還流下に2時間、ディーンスタークトラップ (Dean-Stark trap) と共に攪拌する。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを100 mL のEtOH中に溶解し、2.71 g (70.4 mmol) の NaBH_4 を 0°C でゆっくりと添加する。反応混合物を 20°C で2時間攪拌する。50 mL の H_2O を添加し、混合物をEAで抽出する。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して13.0 g の残渣を黄色の油として得る。

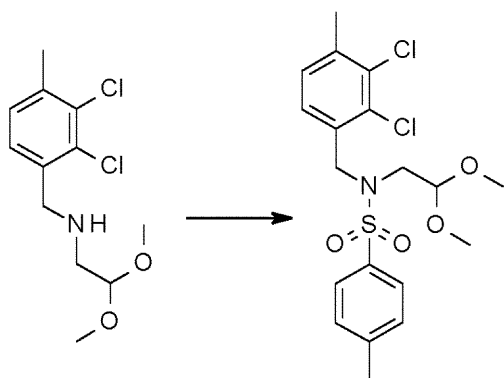
20

MS (ESI⁺) : 278.0 [M+H]⁺.

【0568】

N-[(2,3-ジクロロ-4-メチルフェニル)メチル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【化 3 0 0】



30

6.0 g (21.1 mmol) の N-[(2,3-ジクロロ-4-メチルフェニル)メチル]-2,2-ジメトキシエタンアミン、5.1 mL (63.4 mmol) のピリジンおよび 4.88 g (25.4 mmol) の TsCl の 100 mL のDCM中の溶液を 20°C で16時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE = 1/10) により精製して、7.2 g の生成物を黄色の油として得る。

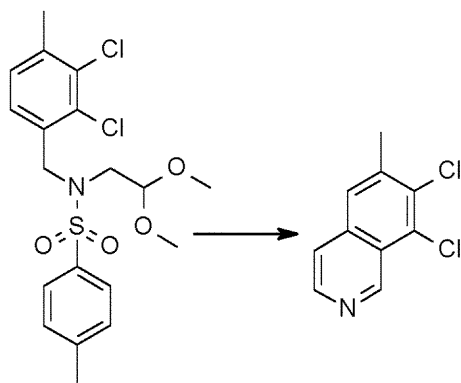
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) Δ Ppm : 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

【0569】

7,8-ジクロロ-6-メチルイソキノリン

【化 3 0 1】



10

13.3 g (94.9 mmol) の AlCl_3 の 50 mL の DCM 中の溶液に、50 mL の DCM 中の 7.20 g (15.8 mmol) の $\text{N}-[(2,3\text{-ジクロロ-4-メチルフェニル})\text{メチル}]-\text{N}-(2,2\text{-ジメトキシエチル})-4\text{-メチルベンゼンスルホンアミド}$ を 0°C で添加する。得られた混合物を 20°C に温め、この温度で 16 時間攪拌する。反応混合物を 100 mL の冷水に注ぎ入れ、水性相を DCM で抽出する。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ ($\text{EA}/\text{PE}=1/10$) により精製して、1.48 g の生成物を黄色の固体として得る。

20

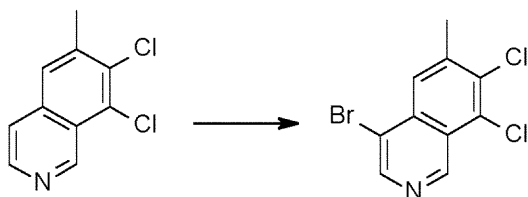
MS (ESI⁺): 212.0 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Δ Ppm: 9.46 (s, 1h), 8.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1h), 7.95 (s, 1h), 7.82 (d, $J=5.2$ Hz, 1h), 2.55 (s, 3h).

【0570】

4-ブロモ-7,8-ジクロロ-6-メチルイソキノリン

【化 3 0 2】



30

2.10 g (9.43 mmol) の 7,8-ジクロロ-6-メチルイソキノリンおよび 2.54 g (14.1 mmol) の NBS の 30 mL の AcOH 中の溶液を 60°C で 3 時間攪拌する。混合物を DCM で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ($\text{EA}/\text{PE}=1/20$) により精製して、1.80 g の生成物を白色の固体として得る。

40

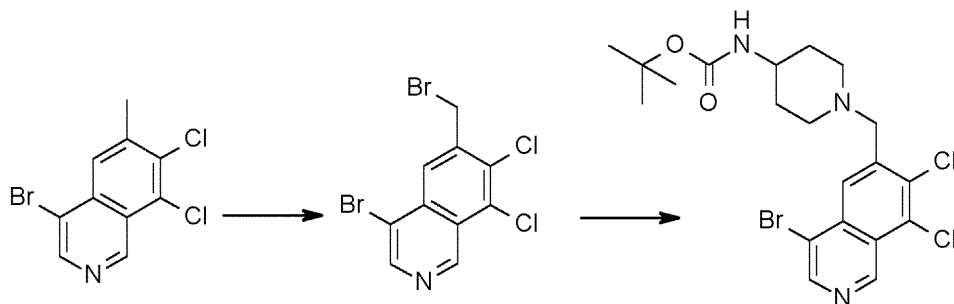
MS (ESI⁺): 289.9 [M+H].

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Δ Ppm: 9.46 (s, 1h), 8.87 (s, 1h), 8.06 (s, 1h), 2.64 (s, 3h).

【0571】

t-ブチル $\text{N}-[1-[(4\text{-ブロモ-7,8-ジクロロ-6-イソキノリル})\text{メチル}]-4\text{-ピペリジル}]$ カルバメート

【化 3 0 3】



10

1. 80 g (5.57 mmol) の 4-ブromo-7, 8-ジクロロ-6-メチル-イソキノリン、1. 21 g (6. 68 mmol) の NBS および 0. 09 g (0. 56 mmol) の AIBN の 30 mL の CCl_4 中の溶液を 85℃ で 3 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを 50 mL の DCM 中に溶解する。1. 06 g (7. 30 mmol) の K_2CO_3 および 0. 77 g (3. 65 mmol) の 4-N-Boc-アミノ-ピペリジン (CAS 73874-95-0) を添加し、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌する。反応混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE = 1/2) により精製して、0. 60 g の生成物を白色の固体として得る。

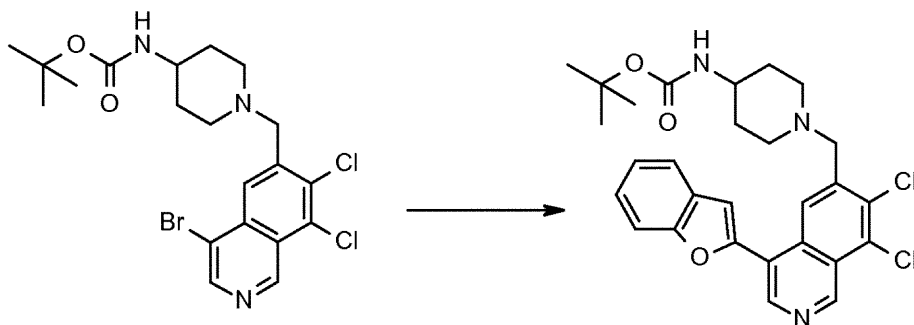
20

MS (ESI+) : 488. 0 [M+H] .

【0 5 7 2】

t-ブチル N- [1- [[4- (ベンゾフラン-2-イル) -7, 8-ジクロロ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメート

【化 3 0 4】



30

0. 60 g (1. 17 mmol) の t-ブチル N- [1- [(4-ブromo-7, 8-ジクロロ-6-イソキノリル) メチル] -4-ピペリジル] カルバメート、0. 57 g (3. 50 mmol) のベンゾフラン-2-イルボロン酸 (CAS 98437-24-2)、0. 75 g (3. 50 mmol) の K_3PO_4 および 0. 14 g (0. 12 mmol) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の 10 mL のジオキサンおよび 1 mL の H_2O 中の溶液を 95℃ で、 N_2 雰囲気下に 16 時間攪拌する。混合物を EA で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/2) により精製して、0. 5 g の生成物を黄色の固体として得る。

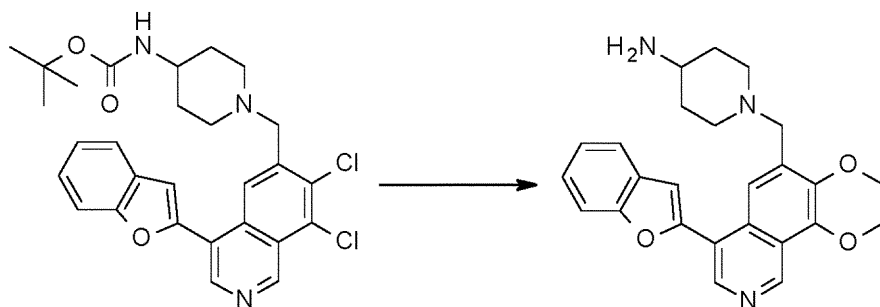
40

MS (ESI+) : 526. 1 [M+H] .

【0 5 7 3】

1- [[4- (ベンゾフラン-2-イル) -7, 8-ジメトキシ-6-イソキノリル] メチル] ピペリジン-4-アミン (実施例 279)

【化 3 0 5】



10

40 mg (0.07 mmol) の *t*-ブチル N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7,8-ジクロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメート、7 mg (0.01 mmol) の 2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル (CAS 1160861-53-9)、1.0 mL (5.78 mmol) の 30% NaOMe および 12 mg (0.01 mmol) の *t*BuBrettPhos Pd G3 ([(2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸) の 3 mL のジオキサン中の溶液を、120℃で0.25時間マイクロ波の照射下で攪拌する。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して、3 mg の生成物を黄色の固体として得る。

20

MS (ESI⁺): 418.2 [M+H]⁺.

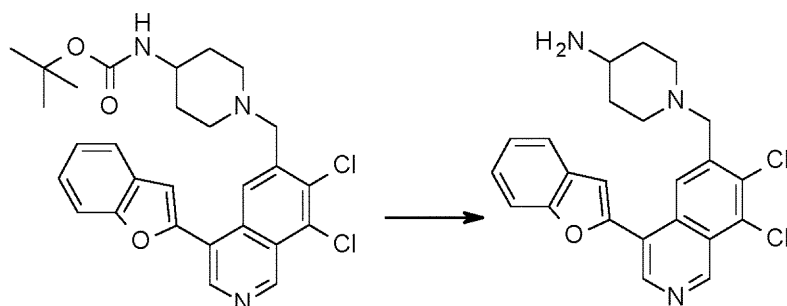
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.54 (s, 1h), 8.94 (s, 1h), 8.41 (s, 1h), 7.80-7.72 (m, 2h), 7.60 (s, 1h), 7.44 (m, 1h), 7.36 (m, 1h), 4.54 (s, 2h), 4.08 (s, 3h), 4.06 (s, 3h), 3.49 (m, 2h), 3.27 (m, 1h), 3.18 (m, 2h), 2.06 (m, 2h), 1.71 (m, 2h).

30

【0574】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7,8-ジクロロ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 280)

【化 3 0 6】



40

0.10 g (0.19 mmol) の *t*-ブチル N-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7,8-ジクロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 5 mL の EA 中の溶液に、HCl の EA 中の 0.8 mL の 2.5 N 溶液を 0℃で添加する。反応混合物を 20℃で 16 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、60 mg の所望の生成物を黄色の固体として得る。

MS (ESI⁺): 426.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.70 (s, 1

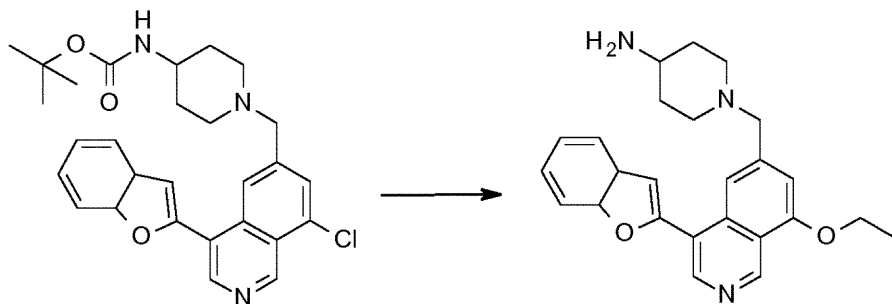
50

h), 9.14 (s, 1h), 8.76 (s, 1h), 7.82-7.73 (m, 2h), 7.67 (s, 1h), 7.46 (m, 1h), 7.39 (m, 1h), 4.62 (s, 2h), 3.47 (m, 2h), 3.27 (m, 1h), 3.12 (m, 2h), 2.07 (m, 2h), 1.72 (m, 2h).

【0575】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-エトキシ-6-イソキノリル]メチル]ピペリジン-4-アミン(実施例281)

【化307】



10

70 mg (0.14 mmol) の *t*-ブチル N-[[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 2 mL のジオキサン中の溶液に、1 mL (2.85 mmol) の 20% NaOEt/EtOH 溶液、14 mg (0.029 mmol) の X-Phos および 6 mg (0.029 mmol) の Pd(OAc)₂ を添加した。反応混合物をマイクロ波の照射を用いて 120 °C で 15 分間攪拌したところ、LCMS は、約 10% の所望の生成物および約 70% の脱塩素副生成物が形成されたことを示した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残渣を分取 HPLC により精製して、2 mg の所望の生成物を明るい黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 402.3 [M+H].

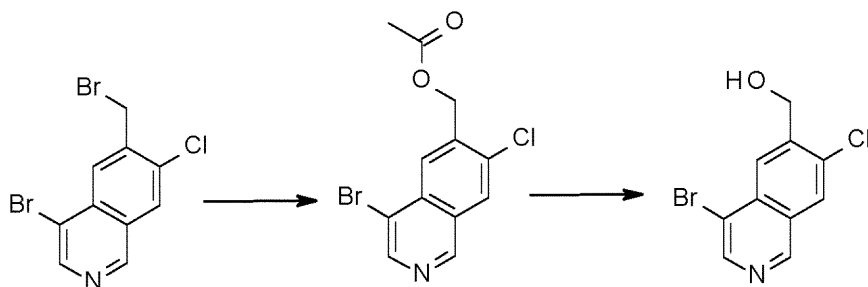
¹H NMR (400 MHz, Dmao-D₆+D₂O) Δ Ppm: 9.49 (s, 1h); 8.87 (s, 1h); 8.36 (s, 1h); 7.86 (s, 1h); 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1h); 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1h); 7.47 (s, 1h); 7.40~7.33 (m, 2h); 7.15 (s, 1h); 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2h); 3.69 (s, 2h); 2.96 (m, 1h); 2.86 (m, 2h); 2.07 (m, 2h); 1.85 (m, 2h); 1.50 (m, 5h).

30

【0576】

(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メタノール

【化308】



40

0.60 g (1.8 mmol) の 4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-7-クロロイソキノリン(上記の手法に従って調製した)の 20 mL の DMF 中の攪拌溶液に、0.60 g (7.2 mmol) の NaOAc を添加した。反応混合物を 60 °C でアルゴン雰囲気

50

下に1時間攪拌した。反応混合物を水(60 mL)に採り、EA(50 mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶離液: PE/EA=5:1)により精製して、(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)酢酸メチルを明るい黄色の固体として得た。

MS(Es i+): 313.9 [M+H].

【0577】

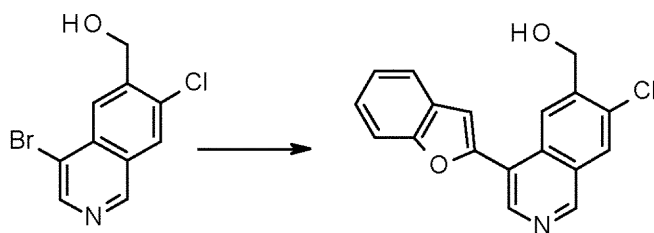
0.38 g(1.25 mmol)の(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)酢酸メチルの5 mLのMeOH、10 mLのTHFおよび2 mLのH₂O中の攪拌溶液に、0.25 g(6.0 mmol)のLiOH・H₂Oを添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物をDCMに採り、無水Na₂SO₄で乾燥させた。乾燥剤をろ出し、ろ液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ(溶離液: PE/EA=10:1)により精製して、(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メタノールを明るい黄色の固体として得た。

MS(Es i+): 271.9 [M+H].

【0578】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル]メタノール

【化309】



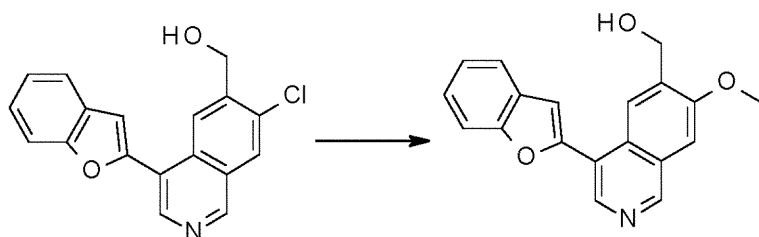
1.1 g(4.0 mmol)の(4-ブロモ-7-クロロ-6-イソキノリル)メタノールの30 mLのジオキサンおよび3 mLのH₂O中の攪拌溶液に、2.0 g(12.1 mmol)のベンゾフラン-2-イルボロン酸、0.40 g(0.4 mmol)のPd(PPh₃)₄および3.2 g(12.1 mmol)のK₃PO₄を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下に90℃で3時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ(溶離液: DCM/EA=20:1)により精製して、所望の生成物を黄色の固体として得た。

MS(Es i+): 310.0 [M+H].

【0579】

[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-メトキシ-6-イソキノリル]メタノール

【化310】



100 mg(0.32 mmol)の[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-クロロ-6-イソキノリル]メタノールのジオキサン(3 mL)中の攪拌溶液に、30% NaOMe/MeOH溶液(0.6 mL、3.22 mmol)、Pd₂(dba)₃(33 mg

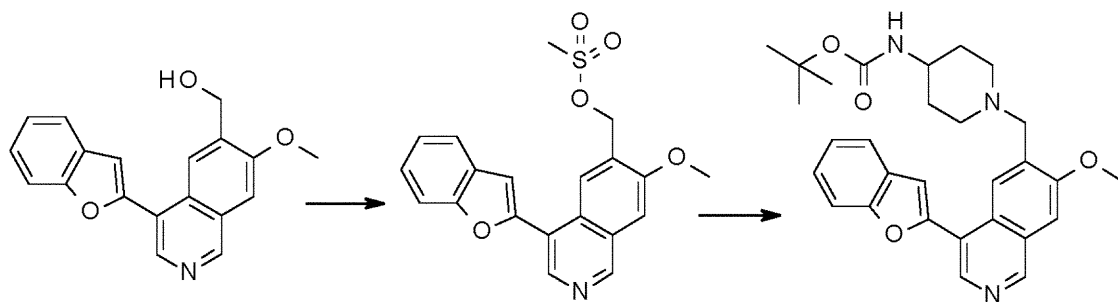
、0.032 mmol) および *t*-Bu Brett Phos (16 mg、0.032 mmol) を添加した。反応混合物を、マイクロ波の照射を用いて 120 °C で 5 分間で加熱したところ、LC-MS が、所望の生成物および脱塩素副生成物 (約 3 : 1) が形成されたことを示した。混合物を水性 1 N HCl 溶液で pH = 7 に酸性化し、次いで、EA (20 ml × 3) で抽出し、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 70 : 1) により精製して、65 mg の所望の化合物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺) : 306.1 [M+H]⁺.

【0580】

t-ブチル N- [1- [[4- (ベンゾフラン-2-イル) -7-メトキシ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメート

【化 311】



130 mg (0.43 mmol) の [4- (ベンゾフラン-2-イル) -7-メトキシ-6-イソキノリル] メタノールおよび 129 mg (1.28 mmol) の TEA の 5 mL の DCM 中の溶液に、73 mg (0.64 mmol) の MsCl を 0 °C で添加した。反応混合物を 20 °C で 3 時間攪拌し、混合物を DCM で希釈し、水および塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発物を減圧下で除去して、160 mg の粗 [4- (ベンゾフラン-2-イル) -7-メトキシ-6-イソキノリル] メチルメタンスルホン酸を得、これを、次のステップにさらに精製することなく用いた。

MS (ESI⁺) : 384.0 [M+H]⁺.

【0581】

160 mg (0.42 mmol) の [4- (ベンゾフラン-2-イル) -7-メトキシ-6-イソキノリル] メチルメタンスルホン酸の 5 mL の DCM 中の溶液に、127 mg (1.25 mmol) の TEA および 167 mg (0.83 mmol) の 4- (N-Boc-アミノ) ピペリジンを添加した。反応混合物を 20 °C で 18 時間攪拌したところ、LC-MS は反応の完了を示し、混合物を、乾燥するまで減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (溶離液 : PE/EA = 2 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。

MS (ESI⁺) : 488.2 [M+H]⁺.

【0582】

1- [[4- (ベンゾフラン-2-イル) -7-メトキシ-6-イソキノリル] メチル] ピペリジン-4-アミン (実施例 282)

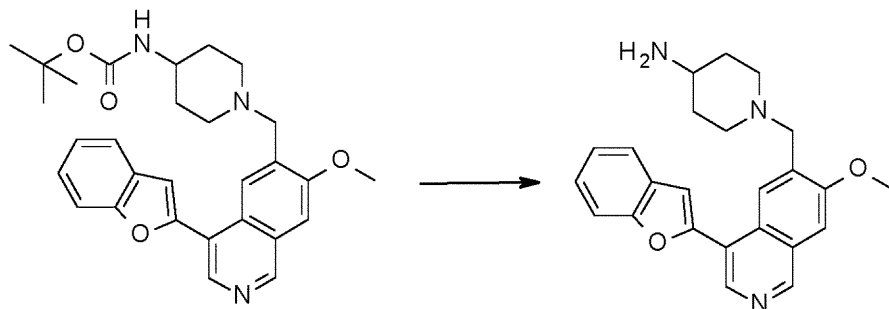
10

20

30

40

【化 3 1 2】



10

80 mg (0.16 mmol) の *t*-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-7-メトキシ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメートの 2 mL の DCM 中の溶液に、0.5 mL (6.5 mmol) の TFA を添加し、反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、表題の化合物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺) : 388.2 [M+H].

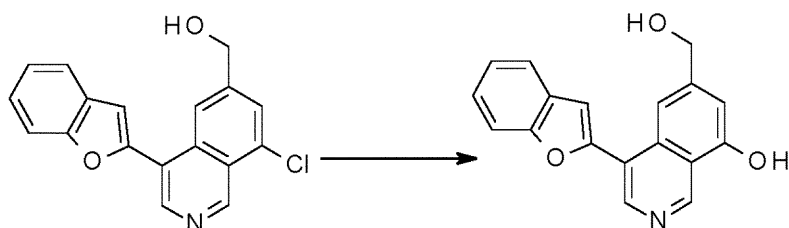
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) Δ Ppm : 9.37 (s, 1h) ; 8.86 (s, 1h) ; 8.63 (s, 1h) ; 7.85 (s, 1h) ; 7.80 ~ 7.73 (m, 2h) ; 7.61 (s, 1h) ; 7.46 ~ 7.34 (m, 2h) ; 4.55 (s, 2h) ; 4.05 (s, 3h) ; 3.50 (m, 2h) ; 3.27 (m, 1h) ; 3.17 (m, 2h) ; 2.07 (m, 2h) ; 1.72 (m, 2h).

20

【0583】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)イソキノリン-8-オール

【化 3 1 3】



30

50 mg (0.16 mmol) の [4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル] -メタノール (上記の手法に従って調製した) の 3.0 mL のジオキサンおよび 1.0 mL の H₂O 中の攪拌溶液に、63 mg (1.13 mmol) の KOH、15 mg (0.065 mmol) の Pd(OAc)₂ および 15 mg (0.032 mmol) の x-Phos を添加した。反応混合物を 120 °C でマイクロ波の照射を用いて 5 分間攪拌したところ、LCMS は反応の完了を示し、混合物を 1 N HCl 溶液で pH = 7 に酸性化し、次いで、EA で抽出し、組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (溶離液 : DCM/MeOH = 30 : 1) により精製して、25 mg の所望の化合物をオレンジ色の固体として得た。

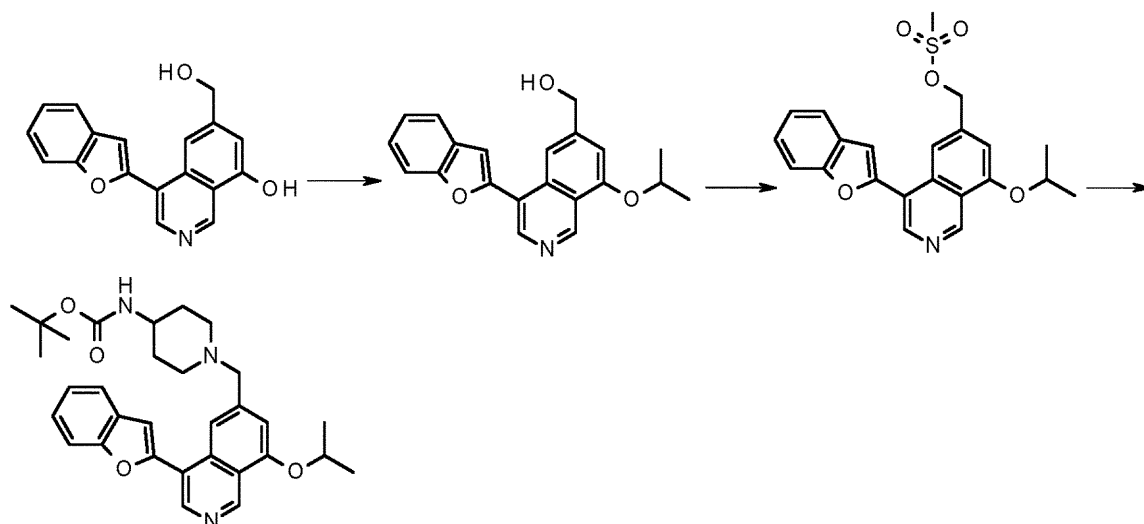
40

MS (ESI⁺) : 292.2 [M+H].

【0584】

t-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメート

【化 3 1 4】



10

180 mg (0.62 mmol) の 4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-イソキノリン-8-オール の 6 mL の DMF 中の攪拌溶液に、171 mg (1.24 mmol) の K_2CO_3 および 114 mg (0.93 mmol) の 2-ブロモプロパンを添加した。反応混合物を 65℃ で 4 時間攪拌した。30 mL の H_2O を添加し、得られた混合物を EA で抽出し、組み合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、200 mg の粗 [4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル]-メタノールを黄色の固体として得、これを、さらに精製することなく次のステップでそのまま用いた。

20

MS (ESI+) : 334.2 [M+H].

【0585】

130 mg (0.39 mmol) の [4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル]-メタノール および 118 mg (1.17 mmol) の TEA の 5 mL の DCM 中の溶液に、73 mg (0.64 mmol) の MsCl を 0℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 3 時間攪拌し、混合物を DCM で希釈し、次いで、水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、揮発物を減圧下で除去して、160 mg の粗 [4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル] メチルメタンスルホン酸を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。

30

MS (ESI+) : 412.1 [M+H].

【0586】

160 mg (0.39 mmol) の [4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル] メチルメタンスルホン酸 の 10 mL の DCM 中の溶液に、118 mg (1.17 mmol) の TEA および 117 mg (0.58 mmol) の 4-(N-Boc-アミノ) ピペリジンを添加した。反応混合物を 20℃ で 3 時間攪拌し、混合物を、乾燥するまで減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (溶離液: PE/EA = 2:1 ~ 1:1) により精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。

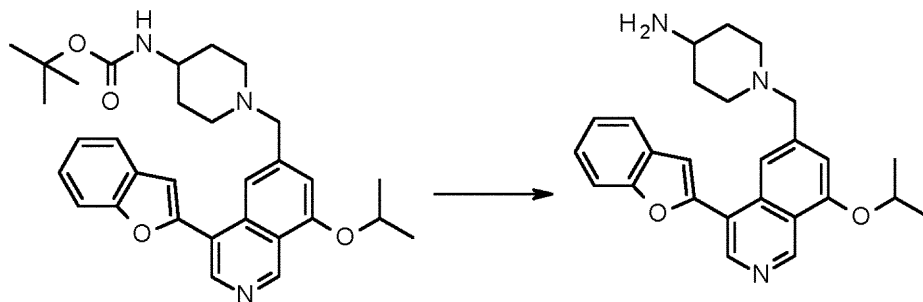
40

MS (ESI+) : 516.2 [M+H].

【0587】

1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル] メチル] ピペリジン-4-アミン (実施例 283)

【化 3 1 5】



10

75 mg (0.15 mmol) の *t*-ブチル *N*-[1-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-イソプロポキシ-6-イソキノリル] メチル] -4-ピペリジル] カルバメートの 3 mL の DCM 中の溶液に、0.54 mL (7.27 mmol) の TFA を添加し、反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌し、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、所望の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 416.2 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.58 (s, 1h); 8.97 (s, 1h); 8.08 (s, 1h); 7.78~7.71 (m, 2h); 7.57 (s, 1h); 7.45~7.33 (m, 3h); 4.94 (m, 1h); 4.52 (s, 2h); 3.45 (m, 2h); 3.25 (m, 1h); 3.09 (m, 2h); 2.09 (m, 2h); 1.71 (m, 2h); 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 6h).

20

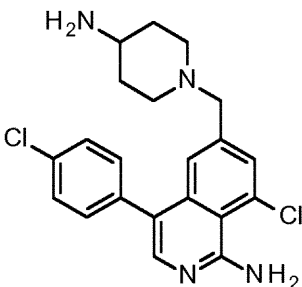
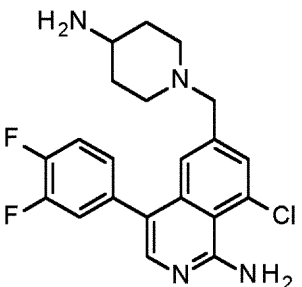
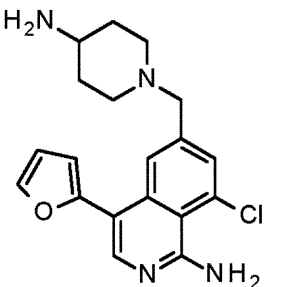
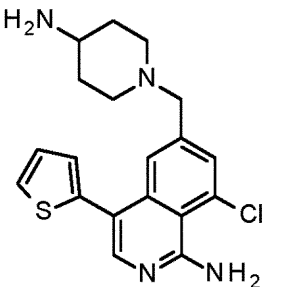
【0588】

Pd 触媒の存在下における鈴木-宮浦カップリング反応による、*t*-ブチル *N*-[4-ブromo-6-[[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル] メチル] -8-クロロ-1-イソキノリル]-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートと対応するボロン酸との反応、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実施例 256 と同様に調製した。

【0589】

30

【表 7 4】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
284 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H).	401.1, 403.1
285 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).	403.1, 405.1
286 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 3.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H).	357.1, 359.1
287 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).	373.1, 375.1

【0590】

Pd触媒の存在下における鈴木－宮浦カップリング反応による、 t -ブチルN-[1-[(4-ブロモ-8-クロロ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートと4-クロロフェニルボロン酸との反応、次いで、Pd触媒の存在下におけるナトリウムメトキシドによるメトキシ化、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実

10

20

30

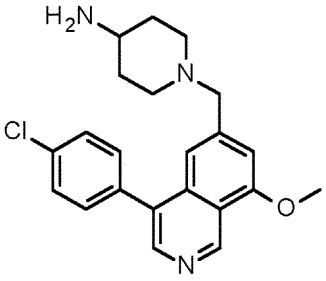
40

50

施例 242 と同様に調製した。

【0591】

【表 75】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
288 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H).	382.1, 384.1

10

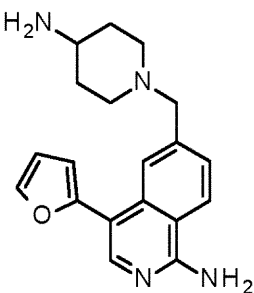
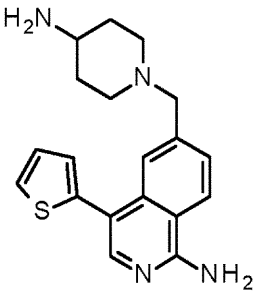
【0592】

Pd 触媒の存在下における *tert*-ブチル N-[4-ブロモ-6-(プロモメチル)-1-イソキノリル]-N-*tert*-ブトキシカルボニルカルバメートと *tert*-ブチル N-(4-ピペリジル)カルバメートとの反応、次いで、対応するボロン酸との反応、および、その後の脱保護により、実施例 91 に従って以下の実施例を調製した。

20

【0593】

【表 7 6】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
289 	(DMSO- d_6 + D_2O) 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 1.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.16-2.90 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 2H).	323.1
290 	(DMSO- d_6 + D_2O) 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H).	339.1

10

20

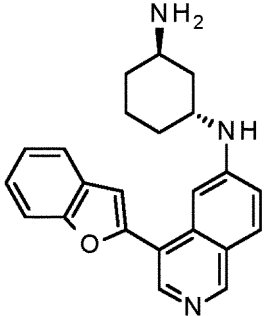
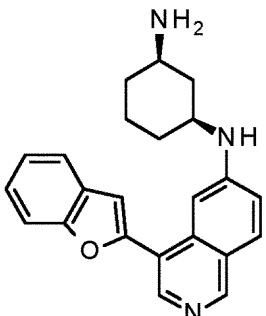
【0594】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-フルオロイソキノリンと対応するアミンとの反応により、以下の化合物を実施例100と同様に調製した。

30

【0595】

【表 7 7】

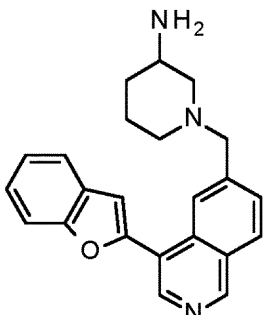
実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
291 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.14 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 4.09 (s, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.08-1.45 (m, 8H).	358.2
292 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.28-1.84 (m, 4H), 1.45-1.16 (m, 4H).	358.3

【0596】

4-ブromo-6-(ブROMOMETHYL)イソキノリンと3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンとの反応、これに続く、Pd触媒の存在下におけるベンゾフラン-2-イルボロン酸を伴う鈴木-宮浦カップリング、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実施例1と同様に調製した。

【0597】

【表 7 8】

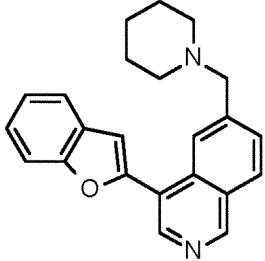
実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
293 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 4.71-4.56 (m, 2H), 3.41-2.84 (m, 5H), 2.01-1.45 (m, 4H).	358.2

【0598】

4-ブロモ-6-(プロモメチル)イソキノリンとピペリジンとの反応、これに続く、Pd触媒の存在下におけるベンゾフラン-2-イルボロン酸を伴うカップリングにより、実施例46に従って以下の実施例を調製した。

【0599】

【表79】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
294 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.48 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.37-2.94 (m, 4H), 1.84-1.35 (m, 6H).	343.3

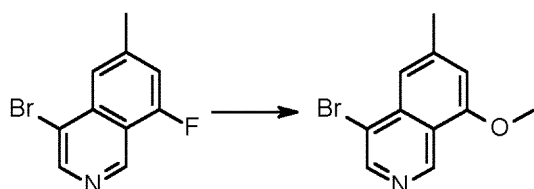
10

20

【0600】

4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチルイソキノリン

【化316】



30

100 mg (0.42 mmol) の4-ブロモ-8-フルオロ-6-メチルイソキノリンの2 mLのDMF中の溶液に、0.11 g (2.08 mmol) のナトリウムメトキシドを添加した。反応混合物を25℃で10分間攪拌した。反応混合物をEAで抽出し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をPE-EA (5:1、R_f = 0.2) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、80 mgの4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチルイソキノリンを白色の固体として得た。

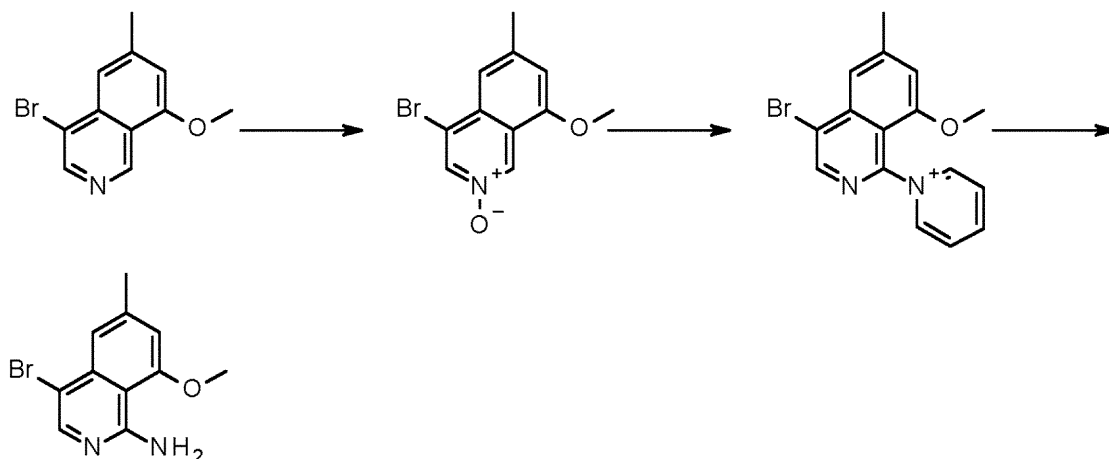
MS (ESI⁺): 252.0, 254.0 [M+H]⁺.

【0601】

4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチルイソキノリン-1-アミン

40

【化 3 1 7】



10

650 mg (2.58 mmol) の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチルイソキノリンの 100 mL の DCM 中の溶液に、1.44 g (6.45 mmol) の mCPBA を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応を Na_2SO_3 水溶液および NaHCO_3 水溶液で失活させ、DCM で抽出した。有機相を分離し、および Na_2SO_4 で乾燥させた。溶剤を減圧下で除去して、650 mg の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチル-2-オキシドイソキノリン-2-イウムを黄色の固体として得た。

20

【0602】

0.65 g (2.42 mmol) の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチル-2-オキシドイソキノリン-2-イウムのピリジン (15 mL) 中の溶液に、0.51 g (2.67 mmol) の p-トルエンスルホンクロリドを添加し、次いで、混合物を 28℃ で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して、0.7 g の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イルイソキノリンを茶色の半個体として得た。

【0603】

0.7 g (2.12 mmol) の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチル-1-ピリジン-1-イウム-1-イルイソキノリンの 4 mL (66.3 mmol) のエタノールアミン中の溶液を 20℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて、0.38 g の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチルイソキノリン-1-アミンを黄色の固体として得た。

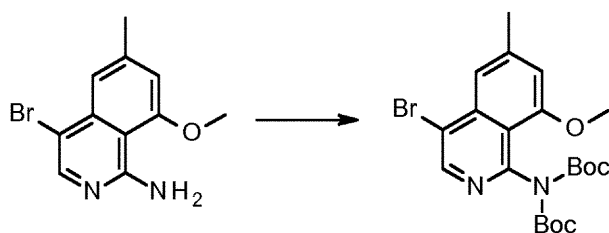
30

MS (ESI⁺) : 267.0, 269.0 [M+H]⁺.

【0604】

t-ブチル N-(4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチル-1-イソキノリル)-N-tert-ブトキシカルボニルカルバメート

【化 3 1 8】



40

1.5 g (5.62 mmol) の 4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチルイソキノリン-1-アミンの DCM (150 mL) 中の溶液に、4.9 g (22.46 mmol) の

50

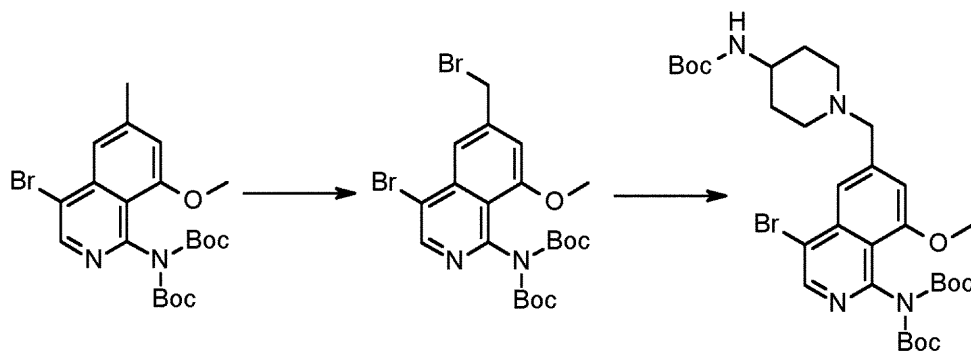
Boc₂O、0.21 g (1.68 mmol) のDMA Pおよび1.56 mL (11.23 mmol) のTEAを添加した。次いで、混合物を25℃で16時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をPE/EA (10:1~6:1) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、2.6 gの所望の生成物を黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 467.0, 469.0 [M+H]⁺.

【0605】

t-ブチルN-[4-ブロモ-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-8-メトキシ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニルカルバメート

【化319】



0.6 g (1.28 mmol) のt-ブチルN-(4-ブロモ-8-メトキシ-6-メチル-1-イソキノリル)-N-t-ブトキシカルボニルカルバメートのCCl₄ (50 mL) 中の攪拌溶液に、0.23 g (1.28 mmol) のNBSおよび0.09 g (0.39 mmol) の過酸化ベンゾイルを添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下に100℃で2時間加熱した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をPE/EA (3:1) で溶離するカラムクロマトグラフィにより精製して、0.5 gのt-ブチルN-[4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-8-メトキシ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニルカルバメートを黄色の固体として得た。

【0606】

0.5 g (0.92 mmol) のt-ブチルN-[4-ブロモ-6-(ブロモメチル)-8-メトキシ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニルカルバメートのDCM (50 mL) 中の攪拌溶液に、0.38 g (2.75 mmol) のK₂CO₃および0.22 g (1.1 mmol) の4-N-Boc-アミノ-ピペリジンを添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を(PE-EA=4:1から1:1、R_f=0.4)によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.35 gのt-ブチルN-[4-ブロモ-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-8-メトキシ-1-イソキノリル]-N-t-ブトキシカルボニルカルバメートを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 665.2, 667.2 [M+H]⁺.

【0607】

t-ブチルN-t-ブトキシカルボニル-N-[6-[[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-4-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-1-イソキノリル]カルバメート

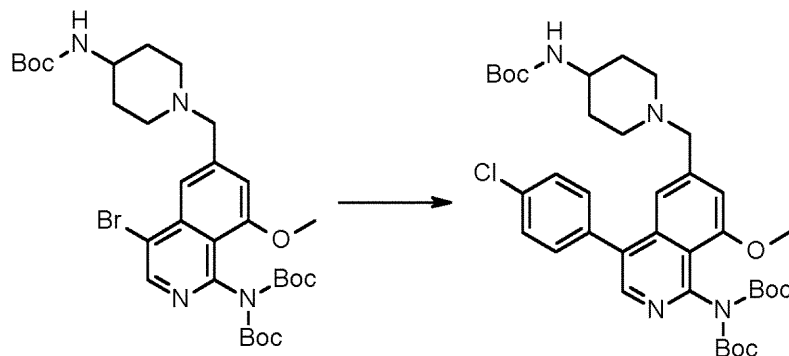
10

20

30

40

【化 3 2 0】



10

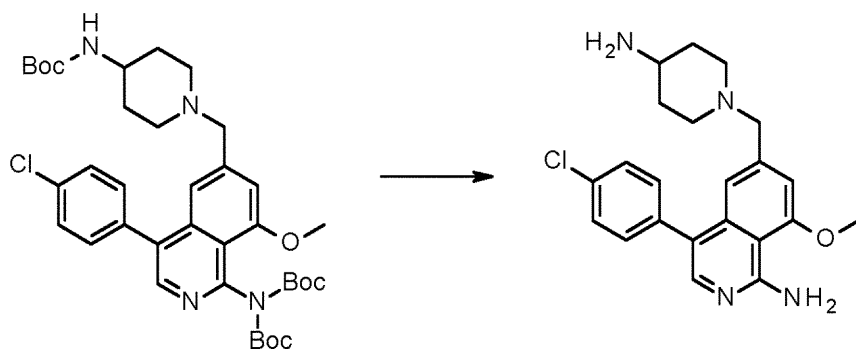
0.07 g (0.45 mmol) の 4-クロロフェニルボロン酸および 0.19 g (0.90 mmol) の K_3PO_4 のジオキサン (10 mL) および H_2O (1 mL) 中の攪拌溶液に、0.05 g (0.05 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ および 0.15 g (0.23 mmol) の *t*-ブチル N-[4-ブromo-6-[[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-8-メトキシ-1-イソキノリル]-N-*t*-ブトキシカルボニル-カルバメートを添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下にて 95℃ で 3 時間攪拌し、LC-MS は反応の完了を示していた。揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を PE-EA (2:1 から 1:1、 $R_f = 0.2$) によるシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、0.13 g の所望の生成物を黄色の油として得た。MS (ESI⁺): 697.3, 699.3 [M+H]⁺.

20

【0608】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-イソキノリン-1-アミン (実施例 295)

【化 3 2 1】



30

0.13 g (0.19 mmol) の *t*-ブチル N-*t*-ブトキシカルボニル-N-[6-[[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-4-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-1-イソキノリル]カルバメートの DCM (2 mL) 中の溶液に、1 mL (13.46 mmol) の TFA を添加した。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、0.07 g の 6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-イソキノリン-1-アミンを黄色の固体として得た。MS (ESI⁺): 397.1, 399.1 [M+H]⁺.

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) Ppm: 7.62–7.58 (M, 3h), 7.49–7.45 (M, 2h), 7.39 (S, 1h), 7.27 (S, 1h), 4.30 (S, 2h), 4.10 (S, 3h), 3.38–3.31 (M, 2h), 3.24–3.19 (M, 1h), 3.01–2.92 (M, 2h), 2.06–2.03 (M, 2h), 1.70–1.67 (M, 2h).

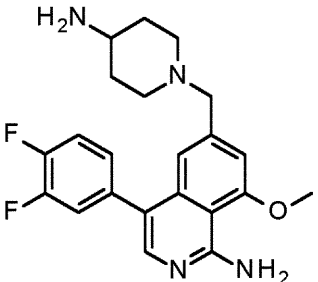
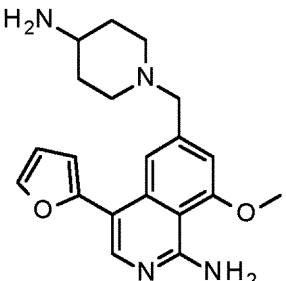
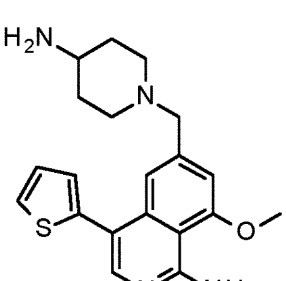
50

【 0 6 0 9 】

Pd触媒の存在下における鈴木－宮浦カップリング反応による、*tert*-ブチル N-〔4-ブロモ-6-〔〔4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル〕メチル〕-8-メトキシ-1-イソキノリル〕-N-*tert*-ブトキシカルボニル-カルバメートと対応するボロン酸との反応、および、その後の脱保護により、以下の化合物を実施例 295 と同様に調製した。

【 0 6 1 0 】

【表 8 0】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
296 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 7.62 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).	399.1
297 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 3.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H).	353.1
298 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H).	369.1

【 0 6 1 1 】

8-フェニル-1, 6-ナフチリジン-2-オール

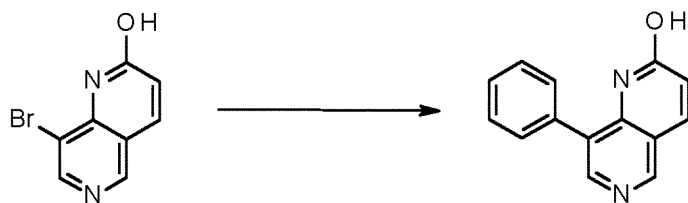
10

20

30

40

【化 3 2 2】



1. 5 g (6.67 mmol) の 8-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-オール の 7.5 mL のジオキサンおよび 5 mL の H_2O 中の攪拌溶液に、1.06 g (8.67 mmol) のフェニルボロン酸、1.16 g (1 mmol) の $Pd(PPh_3)_4$ および 4.24 g (20 mmol) の K_3PO_4 を添加した。次いで、反応を $90^\circ C$ で 3 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (EA、 $R_f = 0.4$) により精製して、所望の生成物を黄色の固体として得た。

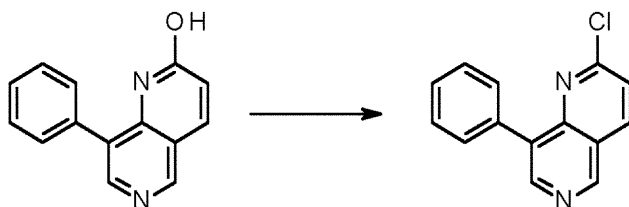
MS (ESI⁺): 223.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Δ Ppm: 8.81 (s, 1h), 8.78 (br s, 1h), 8.51 (s, 1h), 7.89 (d, $J = 9.8$ Hz, 1h), 7.62–7.53 (m, 3h), 7.48–7.42 (m, 2h), 6.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 1h).

【0612】

2-クロロ-8-フェニル-1, 6-ナフチリジン

【化 3 2 3】



0.6 g (2.67 mmol) の 8-フェニル-1, 6-ナフチリジン-2-オールの 15 mL の $POCl_3$ 中の溶液を $70^\circ C$ で 16 時間攪拌した。反応を室温に冷却し、氷水混合物に注ぎ入れ、3 M の水性 NaOH で pH = 10 に中和し、次いで、EA で抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、0.64 g の 2-クロロ-8-フェニル-1, 6-ナフチリジンを黄色の固体として得、これを次のステップにおいて精製することなく用いた。

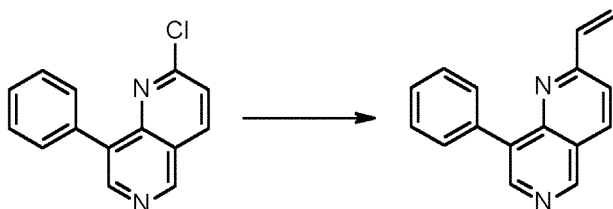
MS (ESI⁺): 241.0, 243.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Δ Ppm: 9.26 (s, 1h), 8.87 (s, 1h), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1h), 7.80–7.75 (m, 2h), 7.57–7.52 (m, 2h), 7.51–7.43 (m, 2h).

【0613】

8-フェニル-2-ビニル-1, 6-ナフチリジン

【化 3 2 4】



10

20

30

40

50

0.49 g (2.04 mmol) の 2-クロロ-8-フェニル-1,6-ナフチリジンの 30 mL のジオキサンおよび 2 mL の H₂O 中の攪拌溶液に、0.35 g (0.31 mmol) の Pd(PPh₃)₄、0.45 mL (2.65 mmol) のピナコールボロネートおよび 1.3 g (6.11 mmol) の K₃PO₄ を添加した。次いで、反応を 90 °C で 3 時間攪拌した。LC-MS は反応の完了を示した。溶剤を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EA/PE = 1 : 5、R_f = 0.2) により精製して、0.46 g の 8-フェニル-2-ビニル-1,6-ナフチリジンを黄色の油として得た。

MS (ESI⁺) : 233.1 [M+H]⁺.

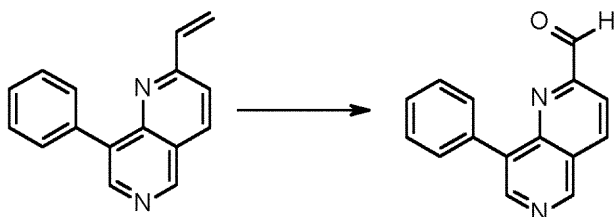
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 9.19 (s, 1h), 8.79 (s, 1h), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 2h), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.60–7.40 (m, 3h), 6.90 (dd, J = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 1h), 6.39 (d, J = 17.6 Hz, 1h), 5.70 (d, J = 10.8 Hz, 1h).

【0614】

8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒド

【化325】



20

0.03 g (0.13 mmol) の 8-フェニル-2-ビニル-1,6-ナフチリジンの 4 mL の DCM および 1 mL の MeOH 中の冷却した (−78 °C) 溶液に、オゾンを経過させた。次いで、反応を Me₂S で失活させた。溶剤を減圧下で除去して、0.26 g の 8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒドを黄色の固体として得、これを次のステップにおいて精製することなく用いた。

30

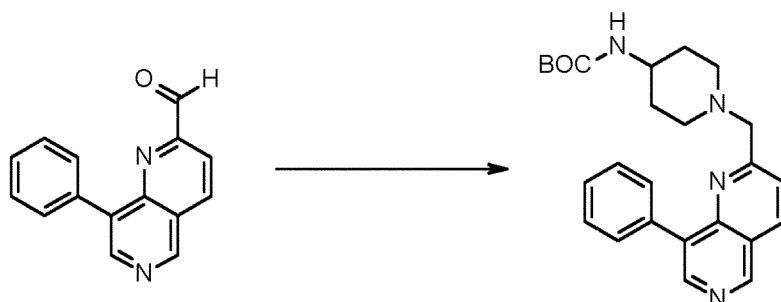
MS (ESI⁺) : 235.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ Ppm : 10.16 (s, 1h), 9.38 (s, 1h), 8.93 (s, 1h), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2h), 7.60–7.40 (m, 3h).

【0615】

t-ブチル N-[1-[(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメート

【化326】



40

50

0.2 g (0.43 mmol) の 8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒドおよび 0.09 g (0.43 mmol) の 4-(Boc-アミノ)ピペリジンの 3 mL の DCM 中の溶液に、0.11 g (0.51 mmol) の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を添加した。反応を 25℃で 3 時間攪拌し、次いで、反応を H_2O で失活させ、DCM で抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EA、 $R_f = 0.2$) により精製して、0.14 g の α -ブチル N-[1-[(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の油として得た。

MS (ESI⁺): 419.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 9.23 (s, 1h), 8.80 (s, 1h), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1h), 7.81–7.71 (m, 3h), 7.60–7.43 (m, 3h), 4.51 (br d, J = 7.8 Hz, 1h), 3.86 (s, 2h), 3.60–3.45 (m, 1h), 2.95–2.85 (m, 2h), 2.37–2.27 (m, 2h), 2.00–1.90 (m, 2h), 1.54–1.48 (m, 2h), 1.46 (s, 9h).

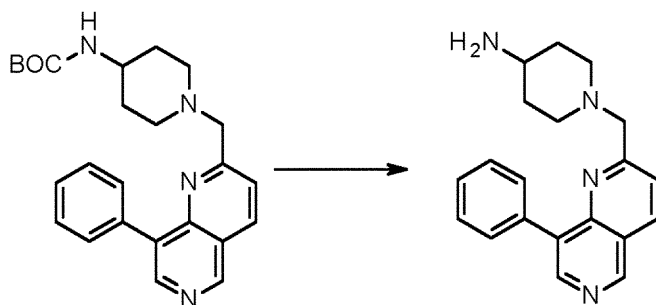
10

【0616】

1-[(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 299)

【化 327】

20



30

0.14 g (0.30 mmol) の α -ブチル N-[1-[(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 5 mL の DCM 中の溶液に、1.2 mL の TFA を添加した。反応を 25℃で 2 時間攪拌した。次いで、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、55 mg の 1-[(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-アミンを明るい黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 319.2 [M+H]⁺.

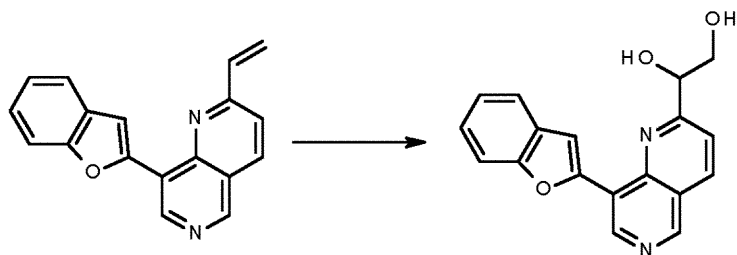
¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.39 (s, 1h), 8.77 (s, 1h), 8.66 (d, J = 8.3 Hz, 1h), 7.80–7.72 (m, 3h), 7.56–7.43 (m, 3h), 4.70–3.00 (m, 7h), 2.05–1.85 (m, 2h), 1.75–1.52 (m, 2h).

40

【0617】

1-[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール

【化 3 2 8】



10

0.4 g (1.45 mmol) の 8-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ビニル-1,6-ナフチリジン (8-フェニル-2-ビニル-1,6-ナフチリジンと同様に、8-ブロモ-1,6-ナフチリジン-2-オールから開始して3ステップで調製した) の 30 mL の THF および 2 mL の H_2O 中の溶液に、0.34 g (2.91 mmol) の NMO および 0.03 g (0.07 mmol) の $K_2O_8 \cdot 2H_2O$ を添加した。反応を $25^\circ C$ で 3 時間攪拌した。次いで、反応を飽和 Na_2SO_3 で失活させ、EA で抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、0.44 g の 1-[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオールを茶色の固体として得、これを、これを次のステップにおいて精製することなく用いた。

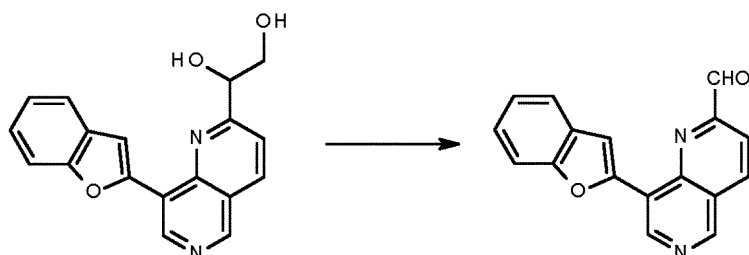
20

MS (ESI⁺): 307.1 [M+H]⁺.

【0618】

8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒド

【化 3 2 9】



30

0.44 g (1.44 mmol) の 1-[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオールの 30 mL の THF および 6 mL の H_2O 中の溶液に、0.93 g (4.31 mmol) の $NaIO_4$ を添加した。反応を $25^\circ C$ で 2 時間攪拌した。次いで、反応を EA で希釈し、 H_2O で洗浄した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EA/PE=1/1、 $R_f=0.7$) により精製して、0.25 g の 8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒドを黄色の固体として得た。

40

MS (ESI⁺): 275.1 [M+H]⁺.

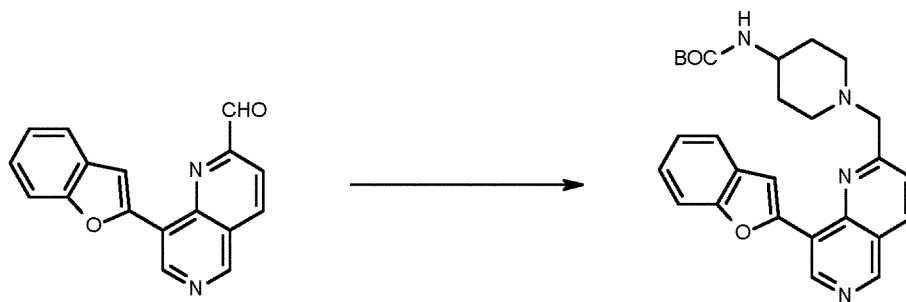
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Δ Ppm: 10.43 (S, 1h), 9.62 (S, 1h), 9.34 (S, 1h), 8.56 (D, $J=8.3$ Hz, 1h), 8.46 (S, 1h), 8.25 (D, $J=8.5$ Hz, 1h), 7.76 (D, $J=7.8$ Hz, 1h), 7.64 (D, $J=8.3$ Hz, 1h), 7.45-7.38 (M, 1h), 7.36-7.29 (M, 1h).

【0619】

t-ブチル N-[1-[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]メチル]-4-ピペリジルカルバメート

50

【化 3 3 0】



10

0.2 g (0.72 mmol) の 8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒドおよび 0.14 g (0.72 mmol) の 4-(Boc-アミノ)ピペリジンの 20 mL の DCM 中の溶液に、0.18 g (0.87 mmol) の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を添加した。反応を 25℃ で 3 時間攪拌し、次いで、反応を H_2O で失活させ、DCM で抽出した。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EA、 $R_f = 0.2$) により精製して、0.22 g の t -ブチル N-[[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 459.2 [M+H]⁺.

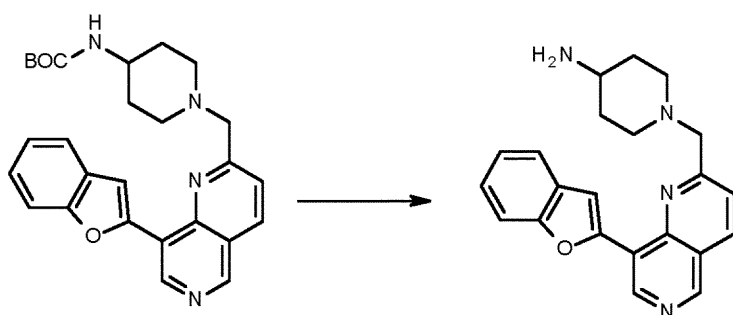
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) Δ Ppm: 9.49 (s, 1h), 9.19 (s, 1h), 8.38 (s, 1h), 8.31 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1h), 7.86 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1h), 7.73 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1h), 7.61 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1h), 7.40–7.34 (m, 1h), 7.33–7.27 (m, 1h), 4.50 (br s, 1h), 4.02 (s, 2h), 3.65–3.50 (m, 1h), 2.95 (br d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2h), 2.39 (br t, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2h), 2.01 (br d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2h), 1.65–1.50 (m, 2h), 1.47 (s, 9h).

30

【0 6 2 0】

1-[[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]メチル]ピペリジン-4-アミン (実施例 300)

【化 3 3 1】



40

0.2 g (0.43 mmol) の t -ブチル N-[[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの 5 mL の DCM 中の溶液に、1.2 mL の TFA を添加した。反応を 25℃ で 2 時間攪拌した。次いで、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、0.15 g の 1-[[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]メチル]ピペリジン-4-アミンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 359.2 [M+H]⁺.

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) Δ Ppm: 9.47 (s, 1h), 9.38 (s, 1h), 8.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1h), 8.26 (s, 1h), 7.90–7.82 (m, 2h), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1h), 7.46–7.42 (m, 1h), 7.37–7.33 (m, 1h), 4.90 (s, 2h), 4.00–3.80 (m, 2h), 3.46–3.23 (m, 3h), 2.19 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2h), 2.06–1.87 (m, 2h).

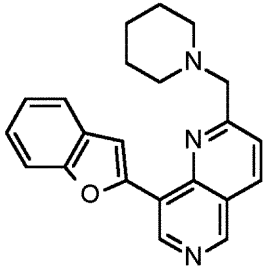
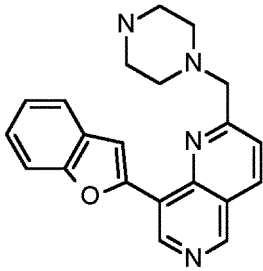
【0621】

還元性アミノ化反応による8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-カルバルデヒドと対応するアミンとの反応により、以下の化合物を実施例301と同様に調製した。必要に応じて、いくつかの化合物の官能基を必要に応じて保護し、最終的に脱保護した。

10

【0622】

【表81】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$
301 	(DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) 9.45 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 5H), 1.47-1.43 (m, 1H).	344.2
302 	(DMSO- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) 9.41 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.06-3.03 (m, 4H).	345.2

20

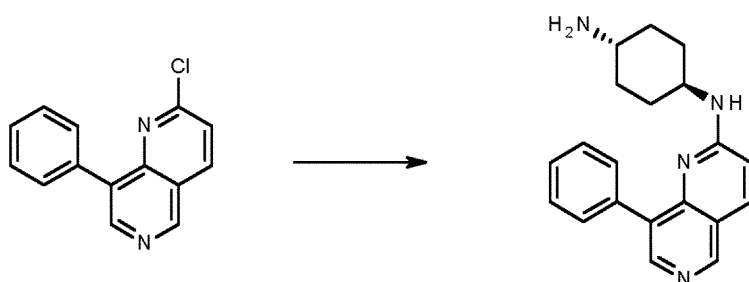
30

【0623】

トランス-N4-(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン (実施例303)

40

【化332】



50

0.1 g (0.42 mmol) の 2-クロロ-8-フェニル-1,6-ナフチリジンおよび 0.09 g (0.83 mmol) の トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサンの 3 mL の DMF 中の溶液に、0.29 mL (2.08 mmol) の TEA を添加した。反応を 100 °C で 16 時間撹拌した。LC-MS は所望の生成物の形成を示した。次いで、溶剤を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、60 mg の N4-(8-フェニル-1,6-ナフチリジン-2-イル)シクロヘキサノール-1,4-ジアミンを黄色の固体として得た。

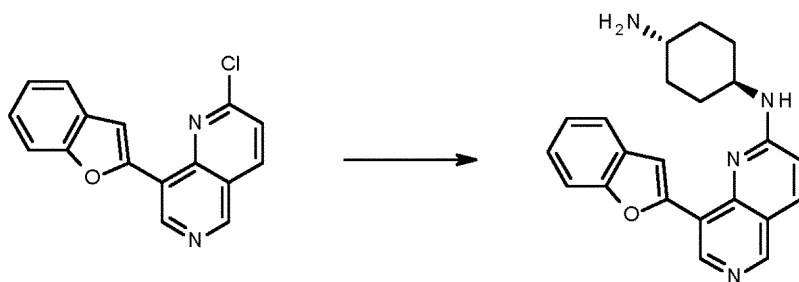
MS (ESI⁺): 319.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.11 (s, 1 h), 8.57 (s, 1 h), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1 h), 7.85–7.78 (m, 2 h), 7.57–7.44 (m, 3 h), 7.03 (d, J = 9.3 Hz, 1 h), 3.77–3.67 (m, 1 h), 3.10–2.95 (m, 1 h), 2.10–1.90 (m, 4 h), 1.41–1.23 (m, 4 h).

【0624】

トランス-N4-[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]シクロヘキサノール-1,4-ジアミン (実施例 304)

【化 333】



0.1 g (0.36 mmol) の 8-(ベンゾフラン-2-イル)-2-クロロ-1,6-ナフチリジン (2-クロロ-8-フェニル-1,6-ナフチリジンと同様に、8-ブロモ-1,6-ナフチリジン-2-オールから開始して 2 ステップで調製した) および 0.08 g (0.71 mmol) の トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサンの 4 mL の DMF 中の溶液に、0.25 mL (1.78 mmol) の TEA を添加した。反応を 100 °C で 16 時間撹拌した。次いで、溶剤を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、80 mg の N4-[8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]シクロヘキサノール-1,4-ジアミンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 359.2 [M+H]⁺.

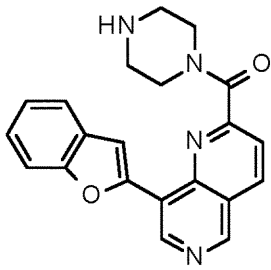
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Δ Ppm: 9.07 (s, 1 h), 9.05 (s, 1 h), 8.22 (s, 1 h), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1 h), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 h), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1 h), 7.48–7.41 (m, 1 h), 7.39–7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1 h), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 h), 4.11–3.99 (m, 1 h), 3.23–3.10 (m, 1 h), 2.36–2.25 (m, 2 h), 2.17–2.07 (m, 2 h), 1.73–1.58 (m, 2 h), 1.55–1.38 (m, 2 h).

【0625】

標準的なアミドカップリング条件下 (例えば HATU、DIPEA) での 8-ブロモ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸と対応するアミンとの反応、これに続く、Pd 触媒の存在下における対応するボロン酸を伴う鈴木-宮浦カップリングにより、以下の化合物を既述の方法と同様に調製した。必要に応じて、いくつかの化合物の官能基を必要に応じて保護し、最終的に脱保護した。

【 0 6 2 6 】

【 表 8 2 】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
305 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.46 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H).	359.2

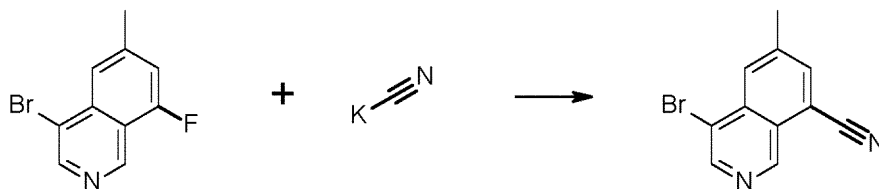
10

【 0 6 2 7 】

4-ブロモ-6-メチル-イソキノリン-8-カルボニトリル

【 化 3 3 4 】

20



1. 01 g (4.17 mmol) の 4-ブロモ-8-フルオロ-6-メチル-イソキノリンの 15 mL の DMF 中の溶液に、1.36 g (20.8 mmol) のシアン化カリウム、0.86 g (6.25 mmol) の炭酸カリウムおよび 1.04 g (6.25 mmol) のヨウ化カリウムを添加した。混合物を 130 °C で 10 時間攪拌した。反応を水で失活させ、EA で希釈した。2 つの層を分離し、有機相を EA により抽出した。組み合わせた抽出物を水および飽和塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮した。次いで、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (PE / EA = 10 / 1) により精製して、150 mg の 4-ブロモ-6-メチル-イソキノリン-8-カルボニトリルを白色の固体として得た。

30

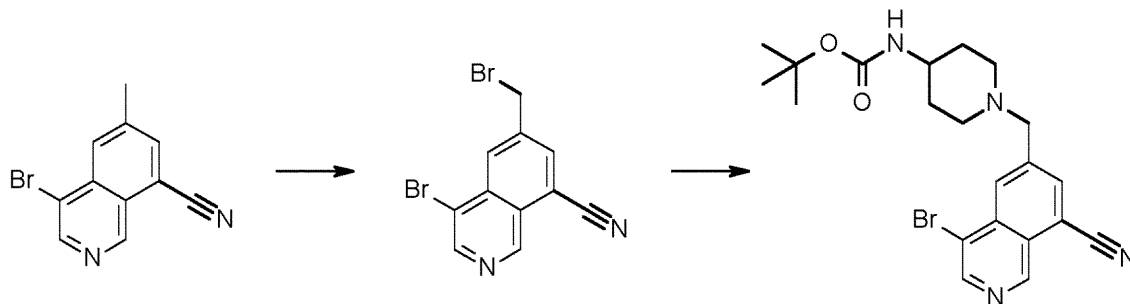
MS (ESI⁺): 247.0, 249.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + D₂O) Δ Ppm: 9.52 (s, 1h), 8.87 (s, 1h), 8.21 (s, 1h), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1h), 2.68 (s, 3h).

40

【 0 6 2 8 】

【化 3 3 5】



10

tert-ブチルN-〔1-〔(4-ブロモ-8-シアノ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル〕カルバメート

0.2 g (0.81 mmol) の4-ブロモ-6-メチル-イソキノリン-8-カルボニトリルの10 mLの四塩化炭素中の溶液に、0.02 g (0.08 mmol) の過酸化ベンゾイル(25%の水で湿らせた)および0.17 g (0.97 mmol) のN-ブロモスクシンイミドを添加した。混合物を90℃で2時間攪拌した。反応溶液を乾燥するまで濃縮した。次いで、黄色の油としての粗生成物を次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0629】

20

0.13 g (0.40 mmol) の粗4-ブロモ-6-(ブロモメチル)イソキノリン-8-カルボニトリルの15 mL DCM中の溶液に、0.10 g (0.48 mmol) の4-(N-ボクシアミノ)ピペリジンおよび0.07 g (0.52 mmol) の K_2CO_3 を添加した。混合物を25℃で10時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を乾燥するまで濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィ(PE/EA=2/1)により精製して、130 mgのtert-ブチルN-〔1-〔(4-ブロモ-8-シアノ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル〕カルバメートを黄色の固体として得た。

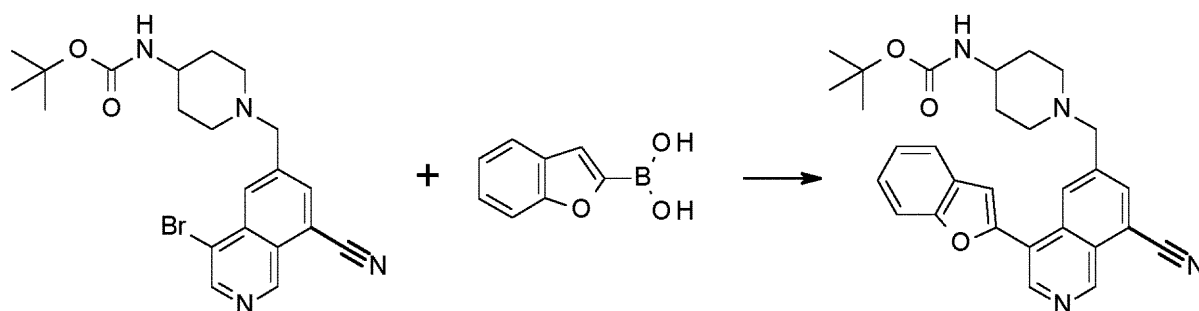
MS (ESI⁺): 445.1, 447.1 [M+H]⁺.

【0630】

tert-ブチルN-〔1-〔[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-シアノ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル〕カルバメート

30

【化 3 3 6】



40

アルゴン雰囲気下で、0.13 g (0.29 mmol) のtert-ブチルN-〔1-〔(4-ブロモ-8-シアノ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル〕カルバメートの5 mL DMFおよび0.3 mLの H_2O 中の溶液に、0.09 g (0.58 mmol) のベンゾフラン-2-ボロン酸、0.03 g (0.03 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび0.19 g (0.88 mmol) のリン酸カリウムを添加した。混合物を85℃で10時間攪拌した。反応を水で失活させ、EAで希釈した。2つの層を分離し、有機相をEAにより抽出した。有機相を組み合わせ、水および飽和塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮した。次いで、

50

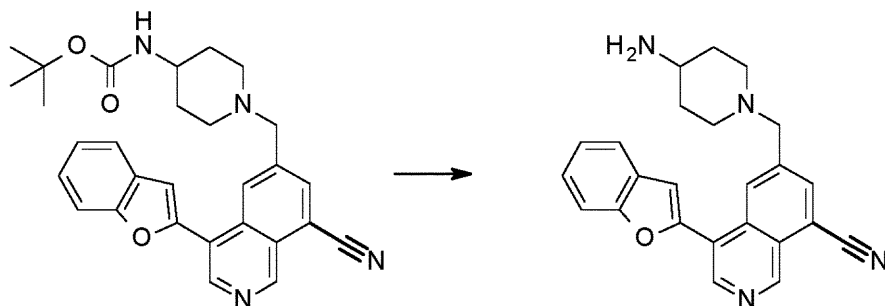
粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（PE/EA=1/1）により精製して、62mgのt-ブチルN-[1-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-シアノ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 483.2 [M+H]⁺.

【0631】

6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-8-カルボニトリル（実施例306）

【化337】



10

1. 7N HClのEA中の溶液（8.0mL）中の63mg（0.13mmol）のt-ブチルN-[1-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-シアノ-6-イソキノリル]メチル]-4-ピペリジル]カルバメートの混合物を20℃で10時間撹拌した。反応溶液を乾燥するまで濃縮した。次いで、粗生成物を分取HPLCにより精製して、45mgの6-[(4-アミノ-1-ピペリジル)メチル]-4-(ベンゾフラン-2-イル)イソキノリン-8-カルボニトリルを明るい黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺): 383.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) Δ Ppm: 9.58 (s, 1h), 9.19 (s, 1h), 8.93 (s, 1h), 8.46 (d, J=0.8Hz, 1h), 7.81 (d, J=7.6Hz, 1h), 7.75 (d, J=8.4Hz, 1h), 7.48-7.44 (m, 1h), 7.40-7.36 (m, 1h), 4.59 (s, 2h), 3.48-3.45 (m, 2h), 3.27-3.26 (m, 1h), 3.09-3.08 (m, 2h), 2.10-2.07 (m, 2h), 1.72-1.70 (m, 2h).

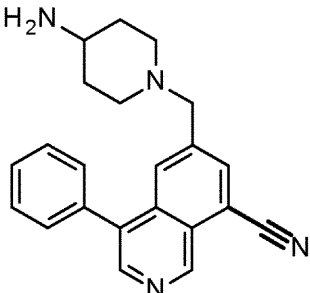
30

【0632】

Pd触媒の存在下における、t-ブチルN-[1-[(4-ブロモ-8-シアノ-6-イソキノリル)メチル]-4-ピペリジル]カルバメートとフェニルボロン酸との反応、および、その後の脱保護により、実施例306に従って以下の実施例を調製した。

【0633】

【表 8 3】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
307 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 5H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.35-3.22 (m, 3H), 2.97-2.96 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H).	343.2

10

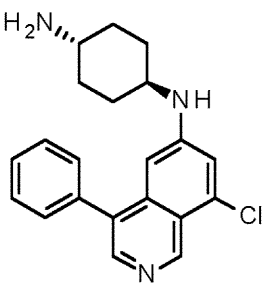
【0634】

Pd触媒の存在下における、4-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロ-イソキノリンとフェニルボロン酸との鈴木カップリング反応、および、その後のトランス-1, 4-シクロヘキサンジアミンによる置換により、実施例229に従って以下の実施例を調製した。

20

【0635】

【表 8 4】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
308 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.22 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.2Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 4H).	352.1, 354.1

30

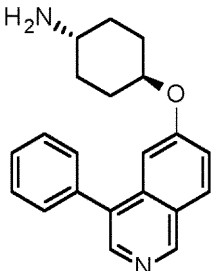
【0636】

6-フルオロ-4-フェニル-イソキノリンと4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサノールとの反応、これに続く、その後の脱保護により、実施例79に従って以下の実施例を調製した。

40

【0637】

【表 8 5】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
309 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.53 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 6H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 4H).	319.2

10

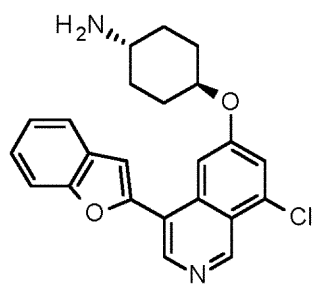
【0638】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-イソキノリンと4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサノールとの反応、これに続く、その後の脱保護により、実施例79に従って以下の実施例を調製した。

20

【0639】

【表 8 6】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
310 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.44 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 4H).	393.1, 395.1

30

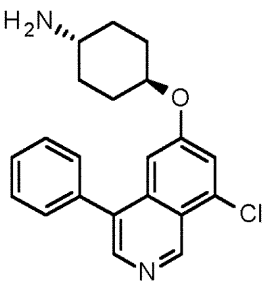
【0640】

8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニル-イソキノリン(4-ブromo-8-クロロ-6-フルオロ-イソキノリンおよびフェニルボロン酸から、4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-イソキノリンの調製と同様に、鈴木カップリング反応により調製した)と4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)シクロヘキサノールとの反応、これに続く、その後の脱保護により、実施例79に従って以下の実施例を調製した。

40

【0641】

【表 8 7】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
311 	(DMSO- d_6 + D $_2$ O) 9.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 5H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 4H).	353.0, 355.0

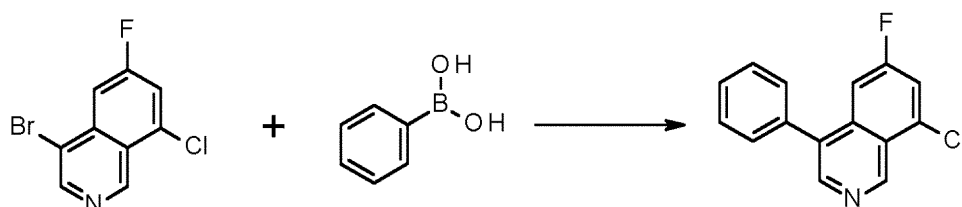
10

20

【0642】

8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリン

【化338】



30

4. 11 g (14.97 mmol) の4-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロイソキノリンのTHF (250 mL) およびH₂O (25 mL) 中の溶液に、2.01 g (16.47 mmol) のフェニルボロン酸、1.73 g (1.5 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) および9.53 g (44.92 mmol) のリン酸カリウムを添加した。混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を500 mLのEAで希釈し、塩水(100 mL×3)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して生成物を黒色の固体として得、これをPE/EA(30/1)で溶離するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィにより精製して、3.07 gの8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリンを明るい黄色の固体として得た。

40

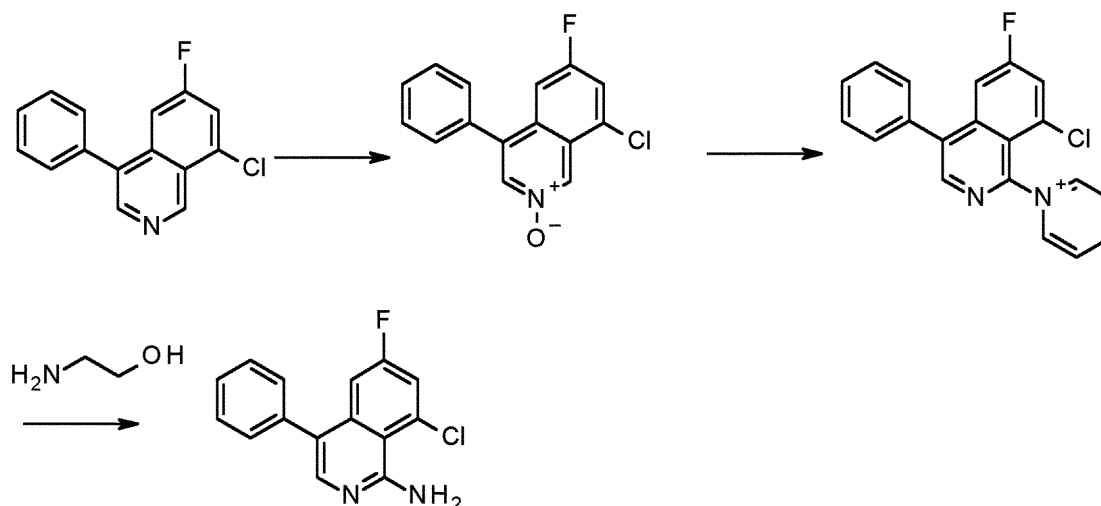
MS (ESI $^+$): 258.0, 260.0 [M+H] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) Ppm: 9.56 (s, 1h), 8.59 (s, 1h), 8.01 (m, 1h), 7.61-7.54 (m, 5h), 7.43 (d, J = 6.0 Hz, 1h).

【0643】

8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリン-1-アミン

【化 3 3 9】



10

0.32 g (1.16 mmol) の 8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリンの DCM (10 mL) 中の溶液に、0.3 g (1.75 mmol) の m-クロロ過安息香酸を添加した。混合物を 30℃ で 18 時間撹拌した。混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液および飽和 NaHCO_3 水溶液で失活させ、次いで、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、0.32 g の 8-クロロ-6-フルオロ-2-オキシド-4-フェニルイソキノリン-2-イウムを黄色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

20

【0644】

0.34 g (1.17 mmol) の 8-クロロ-6-フルオロ-2-オキシド-4-フェニルイソキノリン-2-イウムのピリジン (10 mL) 中の溶液に、0.27 g (1.4 mmol) の p-トルエンスルホンクロリドを添加した。混合物を 25℃ で 2 時間撹拌した。溶剤を減圧下で除去して、0.39 g の 8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニル-1-ピリジン-1-イウム-1-イルイソキノリンを黄色の油として得、これを、さらに精製することなく次のステップに用いた。

30

【0645】

0.39 g (1.05 mmol) の 8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニル-1-ピリジン-1-イウム-1-イルイソキノリンのジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、5 mL の 2-アミノエタノールを添加した。混合物を 30℃ で 18 時間撹拌した。混合物を DCM で希釈し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して 0.28 g の 8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリン-1-アミンを黄色の油として得た。

MS (ESI⁺): 273.0, 275.0 [M+H]⁺.

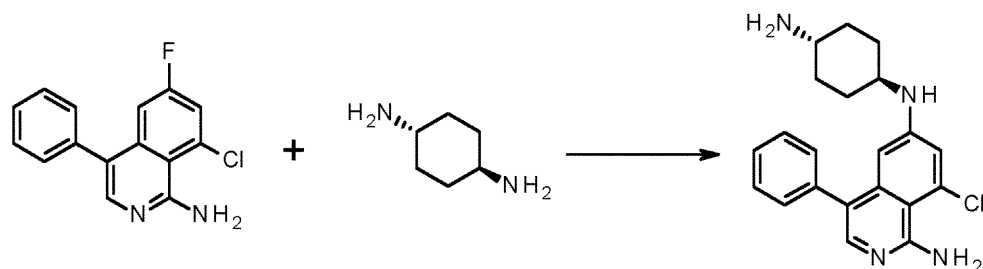
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Ppm: 7.82 (s, 1h), 7.65 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1h), 7.53–7.40 (m, 5h), 7.20 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1h), 7.12 (s, 2h).

40

【0646】

トランス-N6-(4-アミノシクロヘキシル)-8-クロロ-4-フェニルイソキノリン-1,6-ジアミン (実施例 312)

【化 3 4 0】



10

0.12 g (0.43 mmol) の 8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリン-1-アミンの NMP (3 mL) 中の懸濁液に、0.05 g (0.43 mmol) の トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサンを添加した。混合物を 160 °C で 40 分間、マイクロ波の照射下に撹拌した。混合物を 10 mL の塩水で希釈し、DCM (10 mL × 2) で抽出した。DCM 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC により精製して、124 mg の N6-(4-アミノシクロヘキシル)-8-クロロ-4-フェニルイソキノリン-1,6-ジアミンをオフホワイトの固体として得た。

MS (ESI⁺): 367.1, 369.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Ppm: 7.54-7.39 (M, 6h), 7.17 (S, 1h), 6.46 (S, 1h), 3.13 (Br, 1h), 3.01-2.93 (M, 1h), 1.96-1.86 (M, 4h), 1.38-1.16 (M, 4h).

20

【0647】

4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロイソキノリン-1-アミン (4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロイソキノリンから、8-クロロ-6-フルオロ-4-フェニルイソキノリン-1-アミンの調製と同様に、3ステップで調製した) と トランス-1,4-シクロヘキサジアミンとの置換反応により、実施例 312 に従って以下の実施例を調製した。

【0648】

30

【表 88】

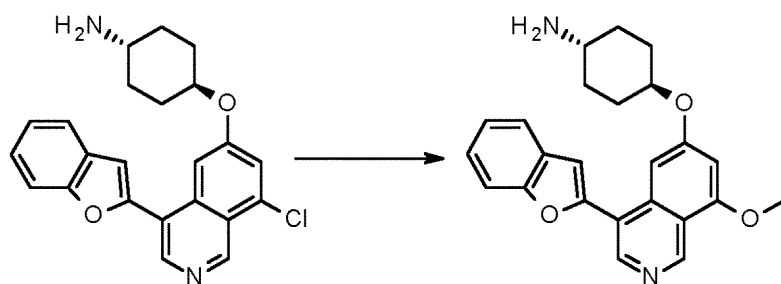
実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
313 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 7.97 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 4H).	407.2, 409.1

40

【0649】

トランス-4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキサジアミン (実施例 314)

【化 3 4 1】



10

0.1 g (0.24 mmol) の 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキサミンのジオキサン (1 mL) およびメタノール (1 mL) 中の溶液に、65 mg (1.21 mmol) のナトリウムメトキシド、12 mg (0.02 mmol) の 2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニルおよび 22 mg (0.02 mmol) の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を添加した。混合物をマイクロ波の照射下に 120 °C で 30 分間攪拌した。混合物をセライトパッドを通してろ過した。溶剤を減圧下で蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製して、65 mg の 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキサミンを黄色の固体として得た。

20

MS (ESI⁺) : 389.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) Ppm : 9.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 4H).

【0650】

トランス-N4-(8-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)シクロヘキサミン-1,4-ジアミンとナトリウムメトキシドとの反応により、実施例 314 に従って以下の実施例を調製した。

30

【0651】

【表 89】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
315 	(DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.00 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 4H), 1.30-1.27 (m, 4H).	348.2

40

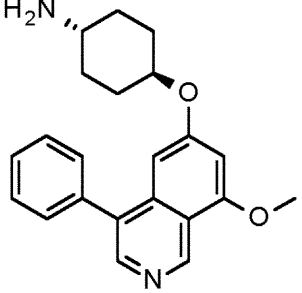
50

【0652】

トランス-4-[(8-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)オキシ]シクロヘキサミンとナトリウムメトキシドとの反応により、実施例314に従って以下の実施例を調製した。

【0653】

【表90】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] ⁺
316 	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm: 9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 5H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76-6.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H).	349.2

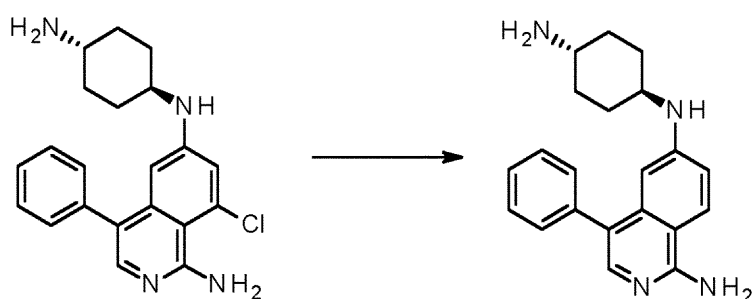
10

20

【0654】

トランス-N6-(4-アミノシクロヘキシル)-4-フェニル-イソキノリン-1,6-ジアミン (実施例317)

【化342】



30

0.07 g (0.17 mmol) の N6-[(4R)-4-アミノシクロヘキシル]-8-クロロ-4-フェニル-イソキノリン-1,6-ジアミンの MeOH (5 mL) 中の溶液に、10% Pd/C (20 mg) を添加した。混合物を、H₂ 雰囲気下に 30 分間、30 °C で攪拌した。固体をろ出し、ろ液を濃縮し、凍結乾燥して、47 mg の N6-(4-アミノシクロヘキシル)-4-フェニル-イソキノリン-1,6-ジアミンをオフホワイトの固体として得た。

40

MS (ESI⁺): 333.0, 335.0 [M+H]⁺.

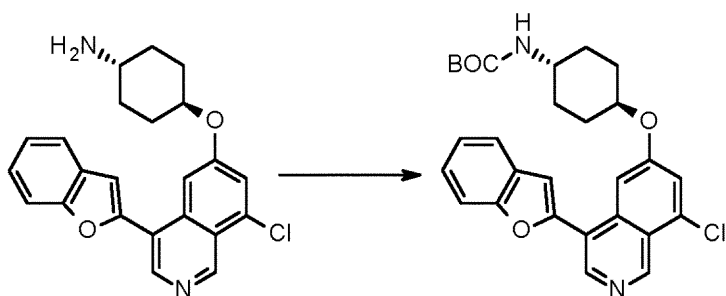
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Ppm: 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.15 (br, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.38-1.18 (m, 4H).

【0655】

トランス-t-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメート

50

【化 3 4 3】



10

2.0 g (5.09 mmol) の 4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキサミンの DCM (30 mL) 中の溶液に、0.73 g (7.25 mmol) の TEA および 1.33 g (6.11 mmol) の Boc_2O を添加した。混合物を 20℃ で 24 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィ (PE-EA=10:1 から 2:1、 $R_f=0.6$) により精製して、2.2 g の α -ブチル N-[[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメート]を明るい黄色の固体として得た。

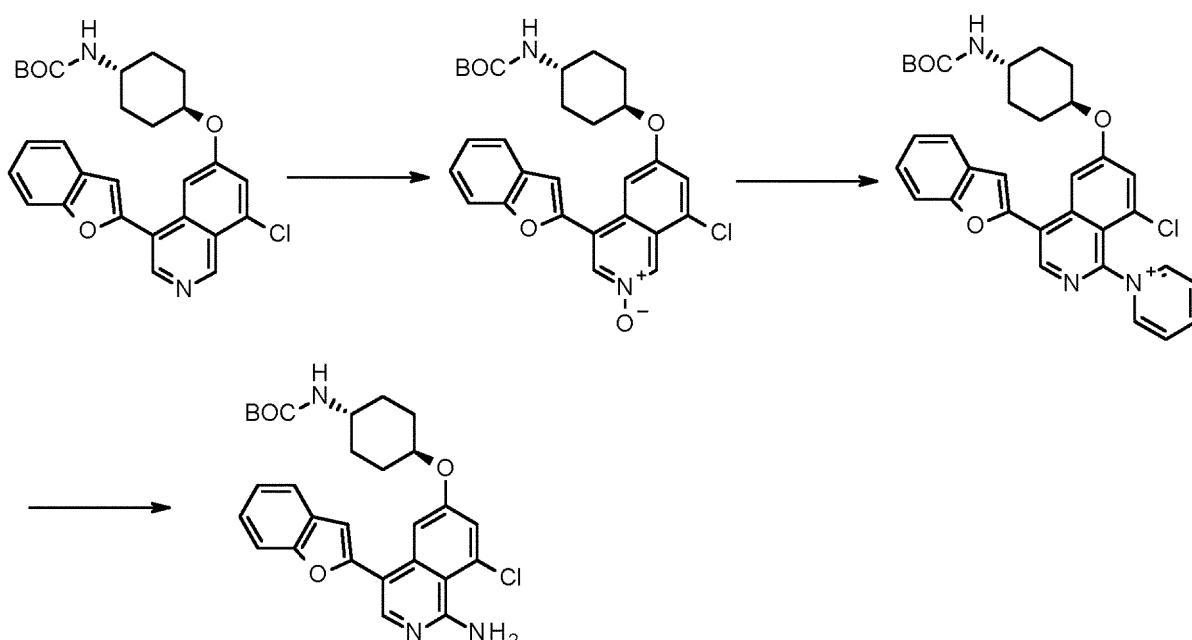
MS (ESI⁺): 493.5, 495.4 [M+H]⁺.

20

【0656】

トランス- α -ブチル N-[[4-[[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロイソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメート]

【化 3 4 4】



30

40

0.4 g (0.77 mmol) の α -ブチル N-[[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメートの DCM (10 mL) 中の溶液に、0.35 g (1.54 mmol) の mCPBA を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応を Na_2SO_3 水溶液および NaHCO_3 水溶液で失活させ、DCM で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶剤を減圧下で除去して、0.39 g の α -ブチル N-[[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-2-オキシド-イソキノリン-2-イル]オキシシクロヘキシル]カル

50

ルバメートを黄色の固体として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0657】

0.39 g (0.73 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-2-オキシド-イソキノリン-2-イル-6-イル]オキシシクロヘキシル]カルバメートのピリジン (5 mL) 中の溶液に、0.17 g (0.88 mmol) の *p*-トルエンスルホニルクロリドを添加し、次いで、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して、0.42 g の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-1-ピリジン-1-イル-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメートを茶色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

10

【0658】

0.42 g (0.70 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-1-ピリジン-1-イル-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメートの DCM (5 mL) 中の溶液に、1.4 mL (22.96 mmol) のエタノールアミンを添加した。得られた混合物を 15 °C で 16 時間攪拌した。DCM を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、0.14 g の *t*-ブチル N-[4-[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメートを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 508.5, 510.5 [M+H]⁺.

20

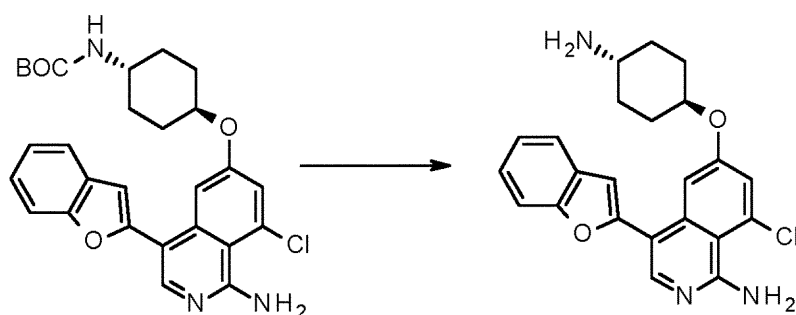
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Ppm: 8.14 (s, 1h), 7.68 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1h), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1h), 7.34-7.26 (m, 3h), 7.13 (d, J = 0.8 Hz, 1h), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1h), 4.39-4.34 (m, 1h), 3.30-3.28 (m, 1h), 2.11-2.08 (m, 2h), 1.84-1.81 (m, 2h), 1.52-1.37 (m, 2h), 1.37 (s, 9h), 1.37-1.23 (m, 2h).

【0659】

トランス-6-(4-アミノシクロヘキソキシ)-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロイソキノリン-1-アミン (実施例 318)

30

【化 345】



40

0.14 g (0.27 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメートの DCM (10 mL) 中の溶液に、0.67 mL (9 mmol) の TFA を添加した。得られた混合物を 15 °C で 4 時間攪拌した。DCM を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、46 mg の 6-(4-アミノシクロヘキソキシ)-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロイソキノリン-1-アミンを黄色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 408.2, 410.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Ppm: 8.09 (s, 1h)

50

, 7.74 (Dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1h), 7.65–7.63 (M, 2h), 7.49 (D, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1h), 7.41–7.32 (M, 2h), 7.31 (D, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1h), 4.58–4.53 (M, 1h), 3.11–3.05 (M, 1h), 2.16–2.14 (M, 2h), 2.01–1.98 (M, 2h), 1.54–1.41 (M, 4h).

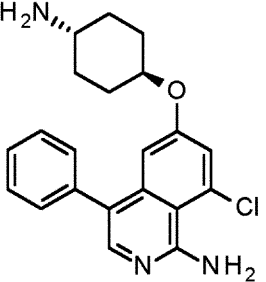
【0660】

4-[(8-クロロ-4-フェニル-6-イソキノリル)オキシ]シクロヘキサミンから開始して、5ステップにより、以下の実施例を実施例318と同様に調製した。

【0661】

【表91】

10

実施例	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
319 	(DMSO- d_6 + D_2O) 7.66 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.58–7.49 (m, 3H), 7.44–7.42 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.40–4.35 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 4H), 1.50–1.34 (m, 4H).	368.0, 370.0

20

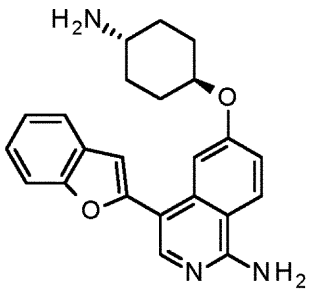
【0662】

4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキサミンから開始して、5ステップにより、以下の実施例を実施例318と同様に調製した。

【0663】

【表92】

30

実施例	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^+$
320 	(DMSO- d_6 + D_2O) 8.53 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.49 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2.4 Hz , 1H), 7.41–7.31 (m, 3H), 4.58–4.53 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.19–2.17 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H), 1.56–1.44 (m, 4H).	374.2

40

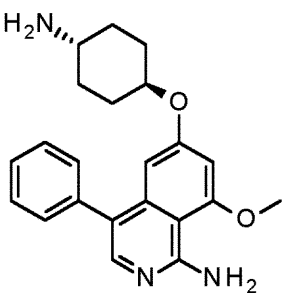
【0664】

4-[(8-メトキシ-4-フェニル-6-イソキノリル)オキシ]シクロヘキサミンから開始して、5ステップにより、以下の実施例を実施例318と同様に調製した。

【0665】

50

【表 9 3】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^{+}$
321 	(DMSO- d_6 + D_2O) 7.54-7.47 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 2H), 6.86(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 4H).	364.1

10

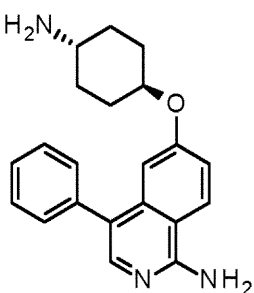
【0666】

4-[(4-フェニル-6-イソキノリル)オキシ]シクロヘキサミンから開始して、5ステップにより、以下の実施例を実施例318と同様に調製した。

20

【0667】

【表 9 4】

実施例	^1H NMR (400 MHz) δ ppm	MS (+ESI) [M+H] $^{+}$
322 	(DMSO- d_6 + D_2O) 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 7H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 4H).	334.2

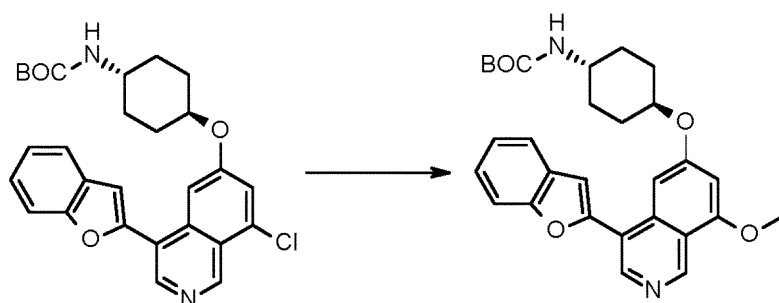
30

【0668】

トランス-4-ブチルN-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル]オキシ]シクロヘキシル]カルバメート

40

【化 3 4 6】



50

0.9 g (1.73 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-クロロ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートのジオキサン (6 mL) および MeOH (6 mL) 中の溶液に、0.47 g (8.67 mmol) のナトリウムメトキシド、0.1 g (0.21 mmol) の 2-(ジ-*t*-)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシビフェニルおよび 0.16 g (0.17 mmol) の Pd₂(dba)₃ を添加した。混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、沈殿物をろ過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて 0.49 g の *t*-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートをオフホワイトの固体として得た。

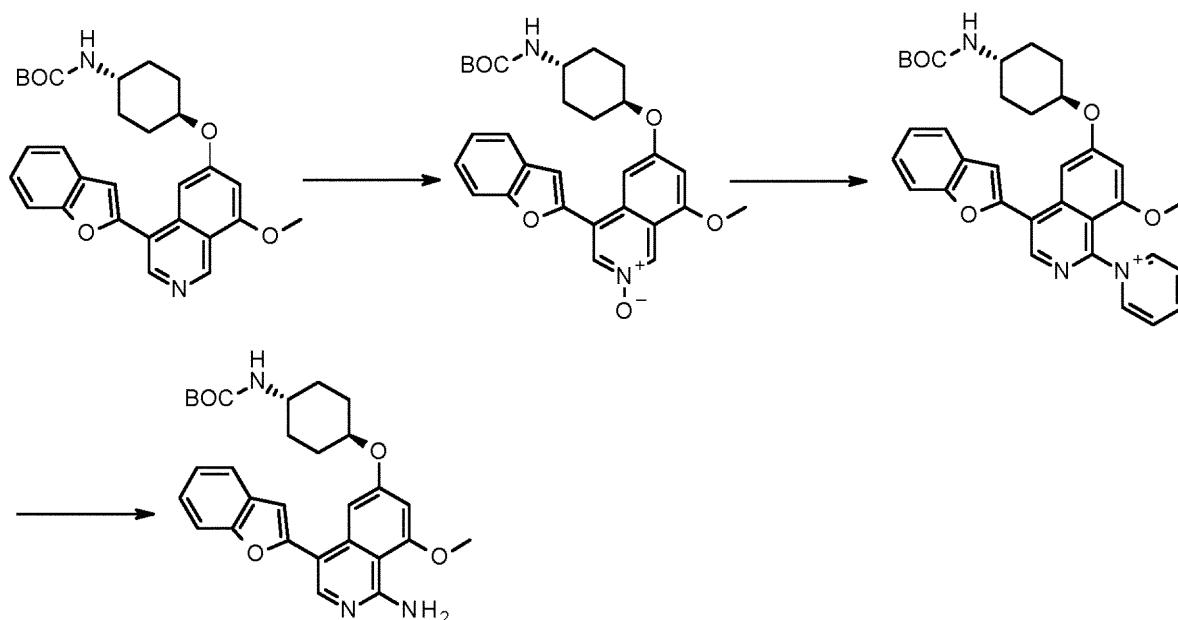
MS (ESI⁺) : 489.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Ppm : 9.49 (s, 1h), 8.82 (s, 1h), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1h), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1h), 7.39–7.34 (m, 3h), 7.10 (s, 1h), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1h), 4.49–4.41 (m, 1h), 4.04 (s, 3h), 3.65–3.53 (m, 1h), 2.31–2.24 (m, 2h), 2.20–2.13 (m, 2h), 1.70–1.63 (m, 2h), 1.48 (s, 9h), 1.36–1.30 (m, 2h).

【0669】

トランス-*t*-ブチル N-[4-[[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメート

【化347】



0.49 g (0.95 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートの DCM (20 mL) 中の溶液に、0.43 g (1.91 mmol) の mCPBA を添加し、混合物を 15 °C で 16 時間攪拌した。反応を Na₂SO₃ 水溶液および NaHCO₃ 水溶液で失活させ、DCM で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶剤を減圧下で除去して、0.51 g の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-2-オキシド-イソキノリン-2-イル] オキシシクロヘキシル] カルバメートを茶色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0670】

0.51 g (0.91 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム-6-イル] オキシシクロヘキシル] カルバメートのピリジン (7 mL) 中の溶液に、0.21 g (1.09 mmol) の *p*-トルエンスルホニルクロリドを添加し、次いで、混合物を 25℃で2時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去して、0.57 g の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートを茶色の固体として得、これを、次のステップにおいてさらに精製することなく用いた。

【0671】

0.57 g (0.91 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-1-ピリジン-1-イウム-1-イル-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートの DCM (5 mL) 中の溶液に、1.82 mL (29.87 mmol) のエタノールアミンを添加した。得られた混合物を 15℃で16時間攪拌した。DCM を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、113 mg の *t*-ブチル N-[4-[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートを黄色の固体として得た。

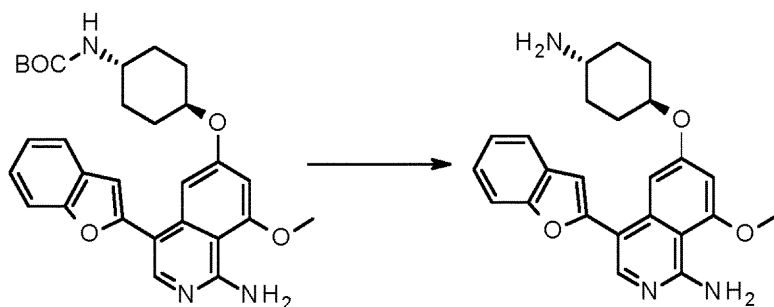
MS (ESI⁺): 504.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Ppm: 7.96 (s, 1h), 7.74 (d, J=7.2 Hz, 1h), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1h), 7.41-7.31 (m, 2h), 7.28 (s, 1h), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1h), 6.90 (d, J=2.0 Hz, 1h), 4.51-4.46 (m, 1h), 4.06 (s, 3h), 3.33-3.25 (m, 1h), 2.12-2.10 (m, 2h), 1.82-1.82 (m, 2h), 1.53-1.43 (m, 2h), 1.36 (s, 9h), 1.30-1.21 (m, 2h).

【0672】

トランス-6-(4-アミノシクロヘキソキシ)-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシイソキノリン-1-アミン (実施例 323)

【化348】



113 mg (0.21 mmol) の *t*-ブチル N-[4-[1-アミノ-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシ-6-イソキノリル] オキシ] シクロヘキシル] カルバメートの DCM (10 mL) 中の溶液に、0.52 mL (7.03 mmol) の TFA を添加した。得られた混合物を 15℃で4時間攪拌した。DCM を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、120 mg の 6-(4-アミノシクロヘキソキシ)-4-(ベンゾフラン-2-イル)-8-メトキシイソキノリン-1-アミンを茶色の固体として得た。

MS (ESI⁺): 404.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) Ppm: 7.97 (s, 1h), 7.72 (d, J=7.2 Hz, 1h), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1h), 7.40-7.30 (m, 2h), 7.29 (s, 1h), 7.13 (d, J=2.0 Hz

, 1 h), 6.90 (D, J = 2.0 Hz, 1 h), 4.55–4.50 (M, 1 h), 4.07 (S, 3 h), 3.10–3.05 (M, 1 h), 2.18–2.15 (M, 2 h), 2.01–1.98 (M, 2 h), 1.54–1.40 (M, 4 h).

【0673】

MNK阻害アッセイ:

MNK1キナーゼの活性を計測するために、Z-Lyteキナーゼアッセイシステムを用いた。MNK1のキナーゼ活性は、Z-LyteキナーゼアッセイキットSer/Thr7ペプチド(Life Technologies PV3180)で定量化が可能である。キットは、提供者の説明書に従って利用した。バキュロウイルスに感染させた昆虫細胞で生成して精製した組み換え型GST-MNK1融合タンパク質を酵素供給源として用いた(GST-MNK1 Life Technologies PV6023またはCarna Biosciences 02-145)。MNK1酵素の両方の供給源が数々の化合物で同様のIC50値をもたらすことが確認された。MNK1酵素アッセイを、384ウェル丸底黒色マイクロタイタープレート(Corning 3676)で行った。キナーゼ反応を3時間、31℃で実施した。キットの供給者による指示のとおり、緩衝剤のみを含有する対照ウェル中において基質ペプチドの約30%がリン酸化されるように酵素の量を選択した。化合物のMNK1阻害活性を、この化合物を10000、5000、2000、1000、500、200、100、50 nMの濃度でキナーゼ反応に添加することによりテストした。強いMNK1阻害を示した化合物については、追加的に20、10、5、2、1および0.5 nMでテストを行った。各化合物濃度は少なくとも二回反復してテストした。各化合物濃度での基質ペプチドの%リン酸化は、アッセイマニュアルに記載されているとおり算出した。蛍光シグナルをBiotek Cytation 3マイクロプレートリーダーで記録した。緩衝剤のみのウェルと比した場合に基質リン酸化を50%低減させる濃度であるIC50はGrafit6ソフトウェア(Erythacus software)で算出した。

10

20

【0674】

MNK2の活性および化合物によるその阻害は、例えば、酵素供給源としてGST-MNK2 Life technologies PV5607を用いることにより、MNK1に記載のとおり計測可能である。

【0675】

細胞増殖アッセイ:

化合物による細胞増殖の阻害を、ヒト膀胱癌株細胞MiaPaCa2(ATCC CRL-1420)を化合物に露出させることによりテストした。アッセイは、384ウェルの透明な底の白色のマイクロタイタープレート(Greiner #781098)で行った。各ウェルに、10%ウシ胎児血清(Sigma F7524)、2.5%ウマ血清(Sigma H0146)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン(Sigma P0781)、1% MEM非必須アミノ酸溶液100倍(Sigma M71459)および1% 200 mM L-グルタミン(Sigma G7513)培地を補充した20 μ lのダルベッコ変法イーグル培地(Sigma D6796)中の10³個の細胞を播種した。37℃、5%のCO₂中で一晩インキュベーションした後、本化合物を以下の濃度: 100、50、20、10、5、2、1、0.5、0.2および0.1 μ Mで添加した。各化合物濃度を4重反復でテストした。次いで、インキュベーションを72時間継続した。72時間、細胞の増殖を、Cell Titer Glo試薬(Promega G9242)を添加して供給者による指示のとおりアッセイを行った。発光シグナルをSpectraMax M2マイクロプレートリーダーで記録した。培地のみのウェルで得られたシグナルを減じた後に、化合物の不在下で培養した細胞を含有するウェルで得られたシグナルを100%の増殖と設定した。各ウェルにおける%増殖を、培地のみの値を減じ、100%増殖値で除することにより算出した。細胞増殖が50%に低減された化合物の濃度である細胞増殖に係るIC50を、GraFit6ソフトウェア(Erythacusソフトウェア)で算出した。結果が以下の表に示されている。

30

40

50

【 0 6 7 6 】

【 表 9 5 】

表 1

実施例	IC50 MNK1 nM	記載の 濃度での MNK1 活性の 阻害	IC50 MiaPaCa μ M	記載の 濃度での MiaPaCa 増殖の 阻害
1	109.5		3.54	
2	93		34.58	
3	847		20.63	
4	334		25.96	
5		1 μ M で 39%	32.58	
6	917		6.05	
7	744		17.47	
8		10 μ M で 95%	n.d.	
9	258		10.79	
10	325		11.68	
11		1 μ M で 33%	10.08	
12		10 μ M で 92%		100 μ M で 60%
13	285		24.28	
14		1 μ M で 34%		50 μ M で 52%
15	3964			
16	1909			100 μ M で 67%
17		10 μ M で 100%		50 μ M で 61%
18	459		30.37	
19		1 μ M で 39%	29.66	
20		1 μ M で 45%		100 μ M で 62%
21		1 μ M で 49%		100 μ M で 64%
22	662			100 μ M で 69%
23	2359		30.62	
24	926		45.51	
25	166		14.61	
26		1 μ M で 40%	54.27	
28	353		47.61	
29		1 μ M で 43%	n.d.	
30		1 μ M で 34%	n.d.	
31	484		2.19	
32	2408		8.4	
33	866		n.d.	
34	1091		n.d.	

10

20

30

40

【 0 6 7 7 】

【表 9 6】

35		1 μ M で 56%	11.82	
36	99		20.21	
37	336			50 μ M で 57%
38	351		25	
39	496		n.d.	
40	263			100 μ M で 48%
41	254			100 μ M で 67%
42	496			50 μ M で 44%
43	219		32.25	
44	61		20.55	
46	618		8.21	
47	1120		10.93	
48	1150		25.02	
50	384		5.59	
51	4217		6.34	
52	163		14.06	
53	580		18.59	
54	15		2.85	
55	14		1.83	
56	143			100 μ M で 85%
57	7.9		3.37	
58	50		13.61	
59	90		47	
60	135		n.d.	
61	3		5.25	
62	2138		n.d.	
63	68		n.d.	
64		10 μ M で 41%	14.8	
65	157		n.d.	
66	5.4		1.37	
67	57		5.58	
68	45		6.19	
69	17		7	
70	32		12.21	
71	128		10.33	
72	12		5.08	
73	5		15	

10

20

30

40

【 0 6 7 8 】

【表 9 7】

74	5.3		19.23	
75	2128		18	
76	5.9		4.75	
77	1130		10	
78	208		3.46	
79	401		4.72	
80	675		3.55	
81	n.d.		2.21	
82	n.d.		2.17	
83		10 μ M で 54%		100 μ M で 31%
84	3734			100 μ M で 33%
85	318			100 μ M で 33%
86	174			100 μ M で 50%
87	1980		4.47	
88	171		n.d.	
89		10 μ M で 35%	n.d.	
90	1065		n.d.	
91	476		11.3	
92	577		7.2	
93	197			50 μ M で 27%
94	221			50 μ M で 27%
95	1734		8.38	
96	3986		6.14	
97	397		10.76	
98		1 μ M で 40%	9.88	
99		1 μ M で 60%	4.39	
100		10 μ M で 51%	4.01	
101	180		18.95	
102	1048		7	
103	88		4.12	
104	n.d.		18.49	
105	89		12.8	
106		1 μ M で 34%	20.71	
107	1117		20.97	
108	3507		14.95	
109	687		8.54	
110	395		11.32	

10

20

30

40

【表 9 8】

111	1153		8.32	
112		1 μ M で 19%	43.83	
113	3151		9.21	
114	1211		3.83	
115	490			100 μ M で 52%
116	887		3.07	
117	603			100 μ M で 34%
118	422			100 μ M で 48%
119	388		2.56	
120	683		18.65	
121	165		21.82	
122	28			100 μ M で 37%
123	132		7.92	
124	2084		45.77	
125	52		4.04	
126	363		5.5	
127	21		8.48	
128	84		15.83	
129	143		23.14	
130	21		0.58	
131	24		n.d.	
132	3118			100 μ M で 53%
133	152		11.53	
134	4679			100 μ M で 45%
135	4679		10.93	
136	558		20.58	
137	1086		3.25	
138	1596		12.11	
139	903		10.41	
140	10		1.87	
141	187		2.26	
142	180		3.79	
143	474		1.96	
144	1891		4.61	
145	2716		29	
146	268		19.98	
147	92		7.14	

10

20

30

40

【 0 6 8 0 】

【表 9 9】

148	58		1.745	
151	11		2.51	
152	17		1.56	
153	131		3.5	
156	371		10.44	
157	50		7.88	
160	284		12.19	
161	465		23.98	
162		1 μ M で 54%	9.88	
163	142		13.75	
164	847		6.62	
165	6		5.7	
166	57		n.d.	
167	1039		0.8	
168	760		12.37	
169	247		10.3	
170	361		2.6	
171	189		11.15	
172	270		11.94	
173	958		9.87	
174	465		4.7	
175	1074		7.72	
176	3701		29	
177	125		3.65	
178	154		4.98	
179	276		4.97	
180	177		12.12	
181	522		22.8	
182	1177		38	
183	306		8.64	
184		1 μ M で 35%	7.89	
185	849		22	
186	1244		24	
187	266		13	
188	340		5.63	
189	11		8.39	
190	87		7.44	

10

20

30

40

【表 1 0 0】

191	437		19	
192	1550		26	
193	1048		11.53	
194	797		16.33	
195	797		16.2	
196	331		20.35	
197	1392		9.86	
198	882		11.1	
199	212		8.67	
200	245		16.4	
201	803		25.16	
202	1271		19.41	
203	624			50 μ M で 48%
204	4703			50 μ M で 55%
205	2145		4.52	
206	17		8.06	
207	606		8.04	
208	56		8.17	
209	56		7.5	
210	22		1.76	
211	425		5.57	
212	418		1.7	
213	113		3.48	
214	534		1.42	
215	473		3.3	
216	1106		2.52	
217	3006		3.06	
218	5720		2.47	
219	1018		5.31	
220	1465		4.28	
221	351		5.03	
222	1910		3.5	
223	1137		3.94	
224	222		11.56	
225	96			50 μ M で 65%
226	229		20.45	
227	1019		4.43	

10

20

30

40

【 0 6 8 2】

【表 1 0 1】

228	483		4.98	
229	225		4.5	
230	2194		6.02	
231		10 μ M で 54%	3.24	
232	21		1.23	
233	4302		6.8	
234	74		0.9	
235	871		4.52	
236	579		4.4	
237	426		7.8	
238	234		9.08	
239	100		3.2	
240	145		5.76	
241	213		10.44	
242	164		2.74	
243	347		5.73	
244	116		14.2	
245	24		3.33	
246	432		5.73	
247	228		8.4	
248	147		10.04	
249	44		7.86	
250	64		4.94	
251	55		4.55	
252	308		20.53	
253	50		2.67	
254	57		6.99	
255	18		5.27	
256	216		1.22	
257	159		4.87	
258	149		3.57	
259	66		1.3	
260	1588		17.51	
261	54		3.99	
262	28		6.8	
263	703		9.97	
264	194		5.93	

10

20

30

40

【 0 6 8 3】

【表 1 0 2】

265	308		21.87	
266	59		14.41	
267	340		3.93	
268	53		5.33	
269	141		9.03	
270	934		13.67	
271	288		4.29	
272	5.4		7.25	
273	767		30.37	
274	624		3.98	
275	175		5.07	
276	161		15.52	
277	131		5.76	
278	43		3.57	
279	116		5.63	
280	536		5.66	
281	297		2.81	
282	152		4.63	
283	750		2.55	
284	160		4.23	
285	150		6.77	
286	27		1.64	
287	142		4.74	
288	241		4.61	
289	418		10.26	
290	183		5.21	
291	638		4.75	
292	161		5.09	
293	2081		14.45	
294	1515		35.26	
295	300		1.68	
296	453		5.34	
297	290		1.21	
298	282		3.58	
299	237			100 μ M で 85%
300	89		8.36	
301	1717		51.74	

10

20

30

40

【 0 6 8 4】

【表 1 0 3】

302	142		18.04	
303	31		9.52	
304	10		1.96	
305	1299		28.02	
306	179		9.13	
307	256		47.73	
308	28		2.34	
309	61		4.43	
310	135		2.37	
311	105		5.76	
312	171		1.3	
313	282		2.06	
314	302		4.74	
315	87		2.55	
316	55		5.57	
317	312		4.58	
318	296		3.8	
319	38		2.85	
320	94		2.27	
321	175		1.31	
322	153		2.17	
323	211		3.2	

10

20

n.d.= 測定せず。

【 0 6 8 5】

30

アッセイシステムに干渉する蛍光によって、実施例 8 1、8 2 および 1 0 4 については、M N K 1 阻害の意味のある結果を測定することはできなかった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/052828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P35/00 A61K31/435 A61K31/502 C07D401/14 C07D405/14
 C07D413/14 C07D217/04 C07D217/12 C07D217/22 C07D401/06
 C07D401/12 C07D237/28 C07D405/04 C07D405/12 C07D409/14

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

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 418 203 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 15 February 2012 (2012-02-15) page 44 - page 64; claim 1; tables 1-17 -----	1-4, 6, 7, 12-15, 17-19, 21, 22, 24, 31, 32
X	US 2006/030584 A1 (HANSON GUNNAR J [US] ET AL) 9 February 2006 (2006-02-09) pages 38, 45; claims 1, 20; examples 16, 21, 87 ----- -/--	1, 8, 13-15, 17-19, 21, 29, 31, 33, 35

☒ 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

10 March 2016

Date of mailing of the international search report

21/03/2016

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

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/052828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/103260 A1 (AMGEN INC [US]; MEMORY PHARM CORP [US]; ARRINGTON MARK P [US]; HOPPER) 13 September 2007 (2007-09-13) page 37; table 1; compounds 7, 14 page 51, paragraph 161 -----	1,2,5,9, 10, 13-15, 17-19, 29,31, 33,35
X	WO 2010/101949 A1 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; VU CHI B [US]; CASAUBON REBECCA L [U]) 10 September 2010 (2010-09-10) page 151 - page 152; examples 219-220 page 3, line 18 -----	1,8, 13-15, 17-19, 21,31
X	LUCÍA FLORENTINO ET AL: "Synthesis of Polysubstituted Isoquinolines through Cross-Coupling Reactions with [alpha]-Alkoxytosylhydrazones", ORGANIC LETTERS, vol. 14, no. 9, 4 May 2012 (2012-05-04), pages 2323-2325, XP055184963, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1300810p page 2325; examples 4e-4f, 4j-4l; table 1 -----	1,2,6,7, 9,10, 13-15, 17-19, 21,22,24
X	WO 2014/079787 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 30 May 2014 (2014-05-30) page 65; examples 53-55 page 12; table 1 -----	1-4,8, 12-15, 17-19, 21,22,31
X	WO 2014/177596 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 6 November 2014 (2014-11-06) claims 1, 4 page 16 - page 21; tables 1-2 -----	1-4,6,7, 12-15, 17-19, 21,22, 24,31
X	WO 2007/100880 A1 (AMGEN INC [US]; MEMORY PHARM CORP [US]; HITCHCOCK STEPHEN A [US]; ARRI) 7 September 2007 (2007-09-07) page 78; example 37 -----	1,9,10, 13-15, 17-19,31
X	WO 2007/103554 A1 (AMGEN INC [US]; MEMORY PHARM CORP [US]; LIU RUIPING [US]; ARRINGTON MA) 13 September 2007 (2007-09-13) page 67; example 12 page 48, paragraph 181 -----	1,6,7,9, 10, 13-15, 17-19, 24,29, 31-36
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/052828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMELIA AWUAH ET AL: "Strategies and Synthetic Methods Directed Toward the Preparation of Libraries of Substituted Isoquinolines", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 75, no. 16, 20 August 2010 (2010-08-20), pages 5627-5634, XP055185121, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo100980p Scheme 6, compound 24; page 5630 -----	1,6,7,9, 10, 13-15, 17-19, 21,22,24
X	EP 2 463 276 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 13 June 2012 (2012-06-13) page 65; example 339 -----	1,6,7, 13-15, 17-19, 21,22, 24,31,32
X	ESSA HU ET AL: "Discovery of potent, selective, and metabolically stable 4-(pyridin-3-yl)cinnolines as novel phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 6, 23 January 2012 (2012-01-23), pages 2262-2265, XP028402853, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.01.086 [retrieved on 2012-02-08] page 2263; compounds 1-9 -----	1,9,10, 13-15, 17-19, 21,31
X	ESSA HU ET AL: "Rapid Identification of a Novel Small Molecule Phosphodiesterase 10A (PDE10A) Tracer", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 10, 24 May 2012 (2012-05-24), pages 4776-4787, XP055185148, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3002372 page 4777; compounds 4, 15 -----	1,9,10, 13-15, 17-19, 21,31
X	WO 2012/176856 A2 (ISHIHARA SANGYO KAISHA [JP]; NAKAMOTO KENICHI [JP]; SERIZAWA MASAKAZU) 27 December 2012 (2012-12-27) page 53; table 19; compounds 19-23 ----- -/--	1,9,10, 13-15, 17-19, 21,31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/052828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/142390 A1 (GTX INC [US]; DALTON JAMES T [US]; MILLER DUANE D [US]; NARAYANAN RAME) 26 September 2013 (2013-09-26) page 218; compound 77 page 1, paragraph 1 -----	1,7,9, 10, 13-15, 17-19, 21,31
X	WO 2005/028444 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FINK CYNTHIA ANNE [US]; P) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application page 1 - page 2 page 79; table 2 -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/052828

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2418203	A1	15-02-2012	AU 2010235619 A1	10-11-2011
			CA 2758144 A1	14-10-2010
			CN 102803223 A	28-11-2012
			CO 6450648 A2	31-05-2012
			EP 2418203 A1	15-02-2012
			ES 2444443 T3	25-02-2014
			JP 5698658 B2	08-04-2015
			KR 20120006016 A	17-01-2012
			NZ 596154 A	20-12-2013
			SG 175091 A1	28-11-2011
			TW 201040180 A	16-11-2010
			US 2012040936 A1	16-02-2012
			WO 2010116915 A1	14-10-2010

US 2006030584	A1	09-02-2006	BR PI0514126 A	27-05-2008
			CA 2575571 A1	16-02-2006
			EP 1773834 A2	18-04-2007
			JP 2008509151 A	27-03-2008
			US 2006030584 A1	09-02-2006
			US 2008032991 A1	07-02-2008
			WO 2006017672 A2	16-02-2006

WO 2007103260	A1	13-09-2007	AU 2007224094 A1	13-09-2007
			CA 2644280 A1	13-09-2007
			EP 1989195 A1	12-11-2008
			JP 2009528374 A	06-08-2009
			US 2009099175 A1	16-04-2009
			WO 2007103260 A1	13-09-2007

WO 2010101949	A1	10-09-2010	AU 2010221417 A1	22-09-2011
			CA 2754058 A1	10-09-2010
			CN 102414180 A	11-04-2012
			EA 201171098 A1	30-04-2012
			EP 2403833 A1	11-01-2012
			JP 2012519211 A	23-08-2012
			KR 20110128908 A	30-11-2011
			WO 2010101949 A1	10-09-2010

WO 2014079787	A1	30-05-2014	CA 2890685 A1	30-05-2014
			CN 104812387 A	29-07-2015
			EP 2922540 A1	30-09-2015
			HK 1207317 A1	29-01-2016
			JP 2016505534 A	25-02-2016
			KR 20150085538 A	23-07-2015
			TW 201425312 A	01-07-2014
			US 2015252044 A1	10-09-2015
			WO 2014079787 A1	30-05-2014

WO 2014177596	A1	06-11-2014	CA 2911156 A1	06-11-2014
			CN 105163727 A	16-12-2015
			EP 2991635 A1	09-03-2016
			KR 20160003242 A	08-01-2016
			US 2016046583 A1	18-02-2016
			WO 2014177596 A1	06-11-2014

WO 2007100880	A1	07-09-2007	AU 2007221049 A1	07-09-2007
			CA 2643044 A1	07-09-2007
			EP 1991531 A1	19-11-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/052828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2009528365 A	06-08-2009
		US 2007287707 A1	13-12-2007
		WO 2007100880 A1	07-09-2007
WO 2007103554 A1	13-09-2007	AU 2007223801 A1	13-09-2007
		CA 2644850 A1	13-09-2007
		EP 1996574 A1	03-12-2008
		JP 2009529060 A	13-08-2009
		US 2007299067 A1	27-12-2007
		WO 2007103554 A1	13-09-2007
EP 2463276 A1	13-06-2012	AU 2010279999 A1	01-03-2012
		CA 2770409 A1	10-02-2011
		CN 102482220 A	30-05-2012
		EP 2463276 A1	13-06-2012
		ES 2454769 T3	11-04-2014
		JP 5692072 B2	01-04-2015
		KR 20120043058 A	03-05-2012
		RU 2012108423 A	20-09-2013
		TW 201116281 A	16-05-2011
		US 2012142727 A1	07-06-2012
		WO 2011016504 A1	10-02-2011
WO 2012176856 A2	27-12-2012	AR 086718 A1	15-01-2014
		JP 2013028588 A	07-02-2013
		TW 201311149 A	16-03-2013
		WO 2012176856 A2	27-12-2012
WO 2013142390 A1	26-09-2013	NONE	
WO 2005028444 A1	31-03-2005	AR 045944 A1	16-11-2005
		AU 2004274173 A1	31-03-2005
		BR PI0414716 A	21-11-2006
		CA 2538855 A1	31-03-2005
		CN 1886378 A	27-12-2006
		CO 5690609 A2	31-10-2006
		EC SP066447 A	18-09-2006
		EP 1667980 A1	14-06-2006
		IS 8418 A	18-04-2006
		JP 2007506696 A	22-03-2007
		KR 20070009530 A	18-01-2007
		MA 28077 A1	01-08-2006
		MX PA06003340 A	08-06-2006
		PE 09522005 A1	19-12-2005
		SG 132672 A1	28-06-2007
		TW 200526650 A	16-08-2005
		US 2007060582 A1	15-03-2007
		WO 2005028444 A1	31-03-2005
		ZA 200602004 A	25-04-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 217/16 (2006.01)	C 0 7 D 217/16	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
C 0 7 D 217/24 (2006.01)	C 0 7 D 217/24	
C 0 7 D 217/22 (2006.01)	C 0 7 D 217/22	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	C 0 7 D 491/048	

(81)指定国 AP(BW, 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, MC, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 シュティゲル, マルティン

スイス国、ツェーハー 4 0 5 8 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 4 8 7、バジリア
・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー

(72)発明者 ライネルト, シュテファン

スイス国、ツェーハー 4 0 5 8 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 4 8 7、バジリア
・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー

(72)発明者 ラーネ, ハイディ

スイス国、ツェーハー 4 0 5 8 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 4 8 7、バジリア
・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー

F ターム (参考) 4C034 AG03 AH01 AL03 AM06 AM20

4C050 AA01 BB07 CC16 EE01 FF05 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC15 CC22 CC28 CC51 CC52
CC75 CC76 CC81 CC92 CC94 DD03 DD06 DD10 DD15 EE01

4C065 AA04 AA05 BB04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 HH04 JJ01
JJ07 KK01 KK08 LL01 LL08 PP07 PP12 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC41 BC42 BC50 BC73 CB09 GA02
GA03 GA07 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC20 ZC41

【要約の続き】

R 3 は、各出現において独立して、水素、R 4 -C 1 ~C 4 アルキルまたはR 4 -C 1 ~C 4 ハロゲノアルキルを表し；

R 3 a は、各出現において独立して、水素またはC 1 ~C 4 アルキルを表し；

R 4 は、各出現において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、OH、SH、NH₂、NH(CH₃)またはN(CH₃)₂を表し；

Xは式-E-または-E-F-の基を表し、式中、EおよびFは相互に異なると共に、-C(R 3 a)₂-, -(C=O)-, -NR 3 a-および-O-から選択される基を表し、ならびに、FはYに結合しているが、ただし、Xが-E-F-を表す場合、EまたはFの一方が-C(R 3 a)₂-または-(C=O)-を表し；

Yは、C 1 ~C 6 アルキル、部分不飽和であり得る単環式もしくは二環式C 3 ~C 11 シクロアルキル、部分不飽和であり得る単環式もしくは二環式3 ~11員ヘテロシクロアルキル、少なくとも1つのアリールまたはヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式基から選択される基を表し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基および少なくとも1つのヘテロアリール環を含む前記基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子を含み、ならびに、前記基Yは、無置換であるか、または、1つもしくは複数の置換基により置換されていると共に、その置換基を含めて、孤立電子対を有する1個または2個以上の窒素原子を含み；および

Zは、少なくとも1つのアリールまたはヘテロアリール環を含む単環式もしくは二環式基を表し、前記ヘテロアリール環は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数個のヘテロ原子を含み、このアリールまたはヘテロアリール基は無置換であるかもしくは1個または複数個の置換基により置換されている）

が開示されており、これは、前記化合物の互変異性体、前記化合物の2種の互変異性形態の混合物、および、前記化合物の薬学的に許容可能な塩、その互変異性体またはその2種の互変異性形態の混合物を含み、

好ましくは、ただし、Xが-(C=O)-または-(C=O)-NR 3 a-を表し、式中、R 3 aが水素またはC 1 ~C 4 アルキルを表す場合、Yは1つまたは複数の第1級アミノ基-NH₂を含み；

これは、癌などの増殖異常または疾患の処置に有用である。