

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7324846号

(P7324846)

(45)発行日 令和5年8月10日(2023.8.10)

(24)登録日 令和5年8月2日(2023.8.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/42 (2006.01)

C 0 7 D 215/42

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C S P

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 1 3

A 6 1 K 31/4375(2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 1 7 Z

A 6 1 K 31/4706(2006.01)

A 6 1 K 31/4375

請求項の数 13 (全57頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-535052(P2021-535052)

(86)(22)出願日 令和1年12月13日(2019.12.13)

(65)公表番号 特表2022-514015(P2022-514015
A)

(43)公表日 令和4年2月9日(2022.2.9)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/066302

(87)国際公開番号 WO2020/131631

(87)国際公開日 令和2年6月25日(2020.6.25)

審査請求日 令和3年6月28日(2021.6.28)

(31)優先権主張番号 62/781,132

(32)優先日 平成30年12月18日(2018.12.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 521263308

エランコ・ティアゲゾンタイト・アーゲ
ースイス国、4 0 5 8 ・バーゼル、マッテ
ンシュトラーセ・2 4 アー

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

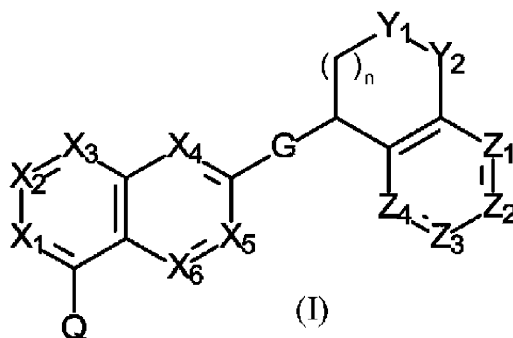
(54)【発明の名称】 二環式誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化1】



(式中

n は、0 又は 1 であり；

X₁ は、N 又は C R₁ であり；X₂ は、C R₂ であり；X₃ は、N 又は C R₃ であり；

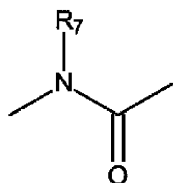
X₄ は、C R₄ であり；

X₅ は、C R₅ であり；

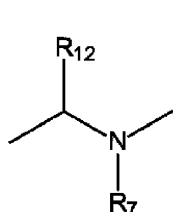
X₆ は、N であり；

G は、

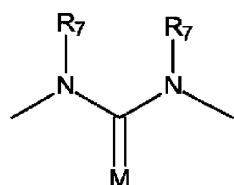
【化 2】



10



または



基であり；

20

Y₁ は、C R₈ R₉、O、S からなる群から選択され；

Y₂ は、C R₈ R₉、O、S からなる群から選択され；

前記基 Y₁ 又は Y₂ の少なくとも一方は、C R₈ R₉ であり；

Z₁ は、C R₁₁ からなる群から選択され；

Z₂ は、C R₁₁ からなる群から選択され；

Z₃ は、C R₁₁ からなる群から選択され；

Z₄ は、C R₁₁ からなる群から選択され；

R₁ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-SH、シアノ、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ ハロゲノアルキル、C₁-C₄ アルコキシからなる群から選択され；

R₂ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-SH、シアノ、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ ハロゲノアルキル、C₁-C₄ アルコキシからなる群から選択され；

30

R₃ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-SH、シアノ、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ ハロゲノアルキル、C₁-C₄ アルコキシからなる群から選択され；

R₄ は、ハロゲン、シアノ、-CHO、ヒドロキシル、C₁-C₄ アルキル、C₂-C₄ アルケニル、C₂-C₄ アルキニル、C₃-C₆ シクロアルキル、C₁-C₄ ハロゲノアルキル、C₁-C₄ アルコキシ置換-C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ アルコキシ、-NH₂、-NH (C₁-C₄ アルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル)₂、-NH (C₃-C₆ シクロアルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル) (C₃-C₆ シクロアルキル)、-NH (4~7 員のヘテロシクロアルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル) (C₃-C₆ シクロアルキル)、-N (C₁-C₄ アルキル) (C₁-C₄ アルコキシ)、6 員のアリール；及び 4~7 員のヘテロシクロアルキル、少なくとも 1 つの窒素原子（それを介して前記 5 員のヘテロアリール環が前記分子の残りに接続される）を有する 5 員のヘテロアリールの群から選択される単環式複素環；少なくとも 1 つの窒素原子を有する 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され；R₄ の前記アリール、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリール環の各々は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、C₁-C₄ ハロゲノアルキル、C₁-C₄ アルコキシ、-NH₂ からなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換され；R₄ の各 C₁-C₄ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル及び C₁-C₄ アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、-NH₂、シアノ及び C₁-C₄ アルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されてもよく；

40

50

R_5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-SH$ 、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシからなる群から選択され；

R_7 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び 1～5 つのハロゲン原子で場合により置換された C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキルからなる群から選択され；

R_8 は、選択毎に、水素、フルオロ、及び C_1-C_4 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_9 は、選択毎に、水素、フルオロ、及び C_1-C_4 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{11} は、選択毎に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_1 アルキル、 C_1 ハロゲノアルキル、 C_1 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択され；

R_{12} は、 CF_3 であり；

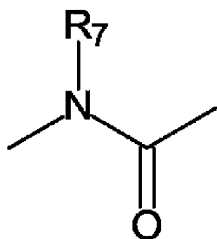
Q は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SC_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-SO_2C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)C_1-C_4 \text{ ハロゲノアルキル}$ 及び $-SO_2C_1-C_4 \text{ ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換された 6 員のアリアルからなる群から選択され；

M は、 O 、及び S からなる群から選択される；)
の化合物又はその塩。

【請求項 2】

G は

【化 3】

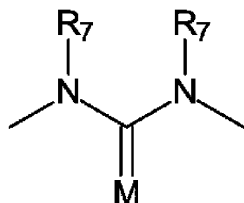


である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

G は

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】

X_1 は CR_1 であり； X_2 は CR_2 であり； X_3 は CR_3 であり； X_4 は CR_4 であり； X_5 は CR_5 であり；及び X_6 は N である；請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

X_1 は N であり； X_2 は CR_2 であり； X_3 は CR_3 であり； X_4 は CR_4 であり； X_5 は CR_5 であり；及び X_6 は N である；請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】

n は 1 である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物；又はその塩。

【請求項 7】

Y_1 は CR_8R_9 であり、 Y_2 は O である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物；又はその塩。

【請求項 8】

R_4 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、及び 4～7 員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物；又はその塩。

【請求項 9】

前記化合物は、

(4R) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(1R) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] テトラリン - 1 - カルボキサミド

(1S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] テトラリン - 1 - カルボキサミド；

(4R) - N - [4 - シクロプロピル - 8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [4 - シクロプロピル - 8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [メトキシ(メチル)アミノ] - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [メトキシ(メチル)アミノ] - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [8 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - モルホリノ - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - モルホリノ - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [4 - モルホリノ - 8 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [4 - モルホリノ - 8 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 3 - キノリル] クロマン - 4 - カルボキサミド；]

3 - [1 - [[(4R) - クロマン - 4 - イル] アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - N, N - ジメチル - キノリン - 4 - アミン；

3 - [1 - [[(4S) - クロマン - 4 - イル] アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - N, N - ジメチル - キノリン - 4 - アミ

10

20

30

40

50

ン；

(4S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [4 - モルホリノ - 8 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [4 - モルホリノ - 8 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジメチルアミノ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4R) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；

(4S) - N - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - モルホリノ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド；及び

1 - [(4S) - クロマン - 4 - イル] - 3 - [8 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - キノリル] 尿素

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物；又は上述した化合物の各々の塩。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩、及び少なくとも 1 つの許容可能な担体を含む組成物。

【請求項 11】

医薬としての請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩の、非ヒト哺乳動物における使用。

【請求項 12】

寄生虫を処置するための医薬の製造における請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩の使用。

【請求項 13】

犬糸状虫を制御するための医薬の製造における請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品化学、薬理学、及び獣医学及びヒト医学に関する。より詳細には、本発明は、式 (I) の化合物及び温血動物における内部寄生虫、例えば犬糸状虫の制御におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

犬糸状虫 (ジロフィラリア・インミティス (*Dirofilaria immitis*)) は、蚊に刺されて宿主から宿主へと広がる寄生性の回虫である。生活環は、雌の蚊が感染した宿主から血粉を摂取したときに始まる。蚊は未成熟な犬糸状虫を摂取し、これは感染幼虫期に脱皮して蚊の口器に移動する。次いで、蚊は、犬又は猫などの感受性宿主を餌とし、感染性幼虫を寄託する。次いで、幼虫は新しい宿主の中で次の幼虫期に脱皮した後、体中を移動し、最終的には血管に到達する。幼虫は組織中を移動するにつれて、脱皮して幼若成虫になる。幼若成虫は最終的に肺の血管に入り、そこで成熟して性的に活性な成虫になる。次いで、成虫の犬糸状虫は繁殖し、未成熟な犬糸状虫を放出してサイクルを

10

20

30

40

50

完了する。犬糸状虫感染は宿主にとって重篤な疾患をもたらすことがある。

【０００３】

成虫の犬糸状虫感染症はヒ素系化合物で処置される場合があり、この処置は時間がかかり、煩わしく、しばしば部分的にしか成功しない。したがって、処置は、犬糸状虫感染の制御に焦点が当てられている。犬糸状虫の制御は、現在、通年の定期的な薬物投与のみで行われている。典型的な処置には、イベルメクチン、モキシデクチン、及びミルベマイシンオキシムなどの大環状ラクトンが含まれる。残念ながら、大環状ラクトンに対するジロフィラリア・インミティス (*Dirofilaria immitis*) の耐性発現が観察されている。したがって、予防によって、又は犬糸状虫を直接殺すことによって、犬糸状虫を効果的に制御する新規化合物が必要とされている。内部寄生虫の特定の処置は、国際公開第２０１７／１７８４１６号パンフレット、国際公開第２０１８／０８７０３６号パンフレット、国際公開第２０１８／１９７４０１号パンフレット、国際公開第２０１９／０２５３４１号パンフレット、及び国際公開第２０１９／００２１３２号パンフレットに記載されている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

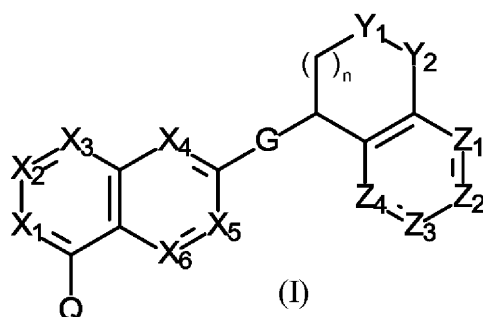
【０００４】

本発明は、温血動物における内部寄生虫（例えば、犬糸状虫）を効果的に処置及び／又は制御する、式（Ⅰ）の化合物を提供する。

【０００５】

一実施形態において、本発明は、式（Ⅰ）の化合物：

【化１】



30

（式中

n は、0 又は 1 であり；

X₁ は、N 及び C R₁ からなる群から選択され；

X₂ は、N 及び C R₂ からなる群から選択され；

X₃ は、N 及び C R₃ からなる群から選択され；

X₄ は、N 及び C R₄ からなる群から選択され；

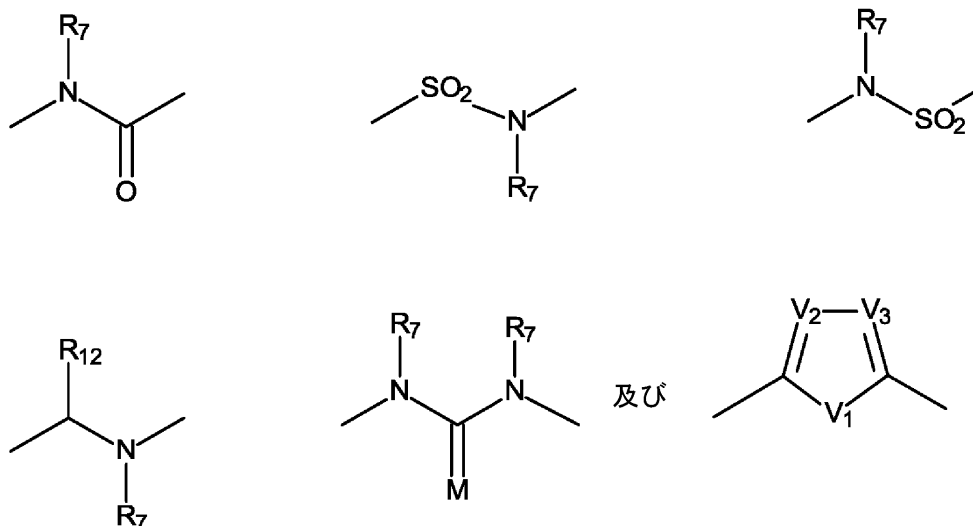
X₅ は、N 及び C R₅ からなる群から選択され；

X₆ は、N 及び C R₆ からなる群から選択され；

G は、

40

【化 2】



10

基であり；

Y_1 は、 CR_8R_9 、O、S、及び NR_{10} からなる群から選択され；

Y_2 は、 CR_8R_9 、O、S、及び NR_{10} からなる群から選択され；

基 Y_1 又は Y_2 の少なくとも一方は、 CR_8R_9 であり；

20

Z_1 は、N、O、S、及び CR_{11} からなる群から選択され；

Z_2 は、無、N、及び CR_{11} からなる群から選択され；

Z_3 は、無、N 及び CR_{11} からなる群から選択され；

Z_4 は、N、O、S、及び CR_{11} からなる群から選択され；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 の 2 つ以下は N であり、 Z_1 及び Z_4 の 1 つのみが、O 又は S であり、 Z_2 は、 Z_1 が O 又は S である場合にのみ無であり、及び Z_3 は、 Z_4 が O 又は S である場合にのみ無であり；

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)(C_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)_2(C_1-C_4$ アルキル、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-B(OR_{16})(OR_{17})$ からなる群から選択され、 R_{16} は、毎回、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる (or) 群から選択され、 R_{17} は、毎回、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる (or) 群から選択され、又は R_{16} 及び R_{17} は、それらが結合する酸素原子と共に 5～7 員の環を形成し、これは、1～4 つの C_1-C_4 アルキル； $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ アルキル)、及び $-N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ で場合により置換され；

30

R_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)(C_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)_2(C_1-C_4$ アルキル、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-B(OR_{16})(OR_{17})$ からなる群から選択され、 R_{16} は、毎回、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる (or) 群から選択され、 R_{17} は、毎回、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる (or) 群から選択され、又は R_{16} 及び R_{17} は、それらが結合する酸素原子と共に 5～7 員の環を形成し、これは、1～4 つの C_1-C_4 アルキル； $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ アルキル)、及び $-N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ で場合により置換され；

40

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)(C_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)_2(C_1-C_4$ アルキル、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-B(OR_{16})(OR_{17})$ からなる群から選択され、 R_{16} は、毎回、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる (or) 群から選択され、 R_{17} は、毎回、水素、 C_1-C_4 アルキル

50

、及びC₃－C₆シクロアルキルからなる（or）群から選択され、又はR₁₆及びR₁₇は、それらが結合する酸素原子と共に5～7員の環を形成し、これは、1～4つのC₁－C₄アルキル；－NH₂、－NH（C₁－C₄アルキル）、及び－N（C₁－C₄アルキル）₂で場合により置換され；

R₄は、ハロゲン、シアノ、－CHO、ヒドロキシル、C₁－C₄アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₂－C₄アルキニル、C₃－C₆シクロアルキル、C₁－C₄ハロゲノアルキル、C₁－C₄－アルコキシ置換－C₁－C₄アルキル、1～5つのハロゲン原子で場合により置換されたベンジル、C₁－C₄アルコキシ、－NH₂、－NH（C₁－C₄アルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）₂、－NH（C₃－C₆シクロアルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）（C₃－C₆シクロアルキル）、－NH（4～7員のヘテロシクロアルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）（4～7員のヘテロシクロアルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）（C₃－C₆シクロアルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）（C₁－C₄アルコキシ）、－C（O）NH（C₁－C₄アルキル）、－C（O）N（C₁－C₄アルキル）₂、－NHSO₂（C₁－C₄アルキル）、－SC₁－C₄アルキル、－S（O）C₁－C₄アルキル、－S（O）₂C₁－C₄アルキル、－B（OR₁₆）（OR₁₇）（R₁₆は、毎回、水素、C₁－C₄アルキル、及びC₃－C₆シクロアルキルからなる（or）群から選択され、R₁₇は、毎回、水素、C₁－C₄アルキル、及びC₃－C₆シクロアルキルからなる（or）群から選択され、又はR₁₆及びR₁₇は、それらが結合する酸素原子と共に5～7員の環を形成し、これは、1～4つのC₁－C₄アルキルで場合により置換される）；6又は10員のアリール；及び4～7員のヘテロシクロアルキル、少なくとも1つの窒素原子（それを介して5員のヘテロアリール環が分子の残りに接続される）を有する5員のヘテロアリールの群から選択される単環式複素環；少なくとも1つの窒素原子を有する6員のヘテロアリールからなる群から選択され；R₄のアリール、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリール環の各々は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、C₁－C₄アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、C₁－C₄ハロゲノアルキル、C₁－C₄アルコキシ、－NH₂、－NH（C₁－C₄アルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）₂、－NH（C₃－C₆シクロアルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）（C₃－C₆シクロアルキル）、－NHSO₂（C₁－C₄アルキル）、－SC₁－C₄アルキル、－S（O）C₁－C₄アルキル、－S（O）₂C₁－C₄アルキル、－S（O）C₁－C₄ハロゲノアルキル及び－S（O）₂C₁－C₄ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換され；R₄の各C₁－C₄アルキル、C₃－C₆シクロアルキル及びC₁－C₄アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、－NH₂、－NH（C₁－C₄アルキル）、－N（C₁－C₄アルキル）₂、シアノ、カルボキシル、カルバモイル、C₁－C₄アルコキシカルボニル、－C（O）NH（C₁－C₄アルキル）、－C（O）N（C₁－C₄アルキル）₂、及びC₁－C₄アルコキシからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換されてもよく；

R₅は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、－SH、－SC₁－C₄アルキル、－S（O）（C₁－C₄アルキル、－S（O）₂（C₁－C₄アルキル、シアノ、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロゲノアルキル、C₁－C₄－アルコキシ、－B（OR₁₆）（OR₁₇）からなる群から選択され、R₁₆は、毎回、水素、C₁－C₄アルキル、及びC₃－C₆シクロアルキルからなる（or）群から選択され、R₁₇は、毎回、水素、C₁－C₄アルキル、及びC₃－C₆シクロアルキルからなる（or）群から選択され、又はR₁₆及びR₁₇は、それらが結合する酸素原子と共に5～7員の環を形成し、これは、1～4つのC₁－C₄アルキル；－NH₂、－NH（C₁－C₄アルキル）、及び－N（C₁－C₄アルキル）₂で場合により置換され；

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、－SH、－SC₁－C₄アルキル、－S（O）（C₁－C₄アルキル、－S（O）₂（C₁－C₄アルキル、シアノ、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロゲノアルキル、C₁－C₄－アルコキシ、－B（OR₁₆）（OR₁₇）からなる群から選択され、R₁₆は、毎回、水素、C₁－C₄アルキル、及びC₃－C₆シクロアルキルからなる（or）群から選択され、R₁₇は、毎回、水素、C₁－C₄アルキル

10

20

30

40

50

Qは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (C_3-C_6 シクロアルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_3-C_6 -シクロアルキル)、 $-NH SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-SO_2C_1-C_4$ アルキル、 $-S(O)C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び $-SO_2C_1-C_4$ ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された6又は10員のアリールからなる群から選択され(6又は10員のアリールは、場合により、O、S、及びNの群から選択される1又は2つのヘテロ原子を有する4~7員のヘテロシクロアルキルと縮合され、ヘテロシクロアルキルの炭素は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 アルキル)、及び $-N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ の群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換され、ヘテロシクロアルキルの任意のNは、原子価が可能な限り、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される置換基で置換される)；O、S、及びNの群から選択される1又は2つのヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール(5~10員のヘテロアリールの炭素は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 アルキル)、及び $-N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ からなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換され、ヘテロアリールの任意のNは、原子価が可能な限り、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換される)；O、S、Nの群から選択される1又は2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロシクロアルキル(ヘテロシクロアルキルは、場合によりベンゾ縮合され、4~7員のヘテロシクロアルキル又は場合によりベンゾ縮合された4~7員のヘテロシクロアルキルの炭素は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 アルキル)、及び $-N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ からなる群から独立して選択される1、2、3、又は4個の置換基で場合により置換され、ヘテロシクロアルキルの任意のNは、水素、 C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換される)；ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (C_3-C_6 シクロアルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_3-

C₆-シクロアルキル)、-NH₂SO₂(C₁-C₄アルキル)、-SC₁-C₄アルキル、-S(O)C₁-C₄アルキル、-SO₂C₁-C₄アルキル、-S(O)C₁-C₄-ハロゲンアルキル及び-SO₂C₁-C₄ハロゲンアルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された6又は10員のアリールオキシ；1、2又は3個の置換基で場合により置換されたハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₄ハロゲンアルキル、C₁-C₄アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、-N(C₁-C₄アルキル)₂、-NH(C₃-C₆シクロアルキル)、-N(C₁-C₄アルキル)(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH₂SO₂(C₁-C₄アルキル)、-SC₁-C₄アルキル、-S(O)C₁-C₄アルキル、-SO₂C₁-C₄アルキル、-S(O)C₁-C₄-ハロゲンアルキル及び-SO₂C₁-C₄ハロゲンアルキルからなる群から独立して選択される6又は10員のアリールチオオキシ；並びにハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₄ハロゲンアルキル、C₁-C₄アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、-N(C₁-C₄アルキル)₂、-NH(C₃-C₆シクロアルキル)、-N(C₁-C₄アルキル)(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NH₂SO₂(C₁-C₄アルキル)、-SC₁-C₄アルキル、-S(O)C₁-C₄アルキル、-SO₂C₁-C₄アルキル、-S(O)C₁-C₄-ハロゲンアルキル及び-SO₂C₁-C₄ハロゲンアルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された5～10員のヘテロアリールオキシからなる群から選択され；

Mは、N-R₁₃、O、及びSからなる群から選択され；

R₁₃は、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、及び-NH₂からなる群から選択され；

V₁は、NR₁₄、O、及びSからなる群から選択され；

R₁₄は、水素及びC₁-C₄アルキルであり；

V₂及びV₃は、独立して、CR₁₅及びNからなる群から選択され；

R₁₅は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロゲンアルキル、及びC₁-C₄アルコキシからなる群から選択される；)

又はその塩を提供する。

【0006】

一実施形態において、本発明はまた：式(I)の化合物又はその塩及び許容可能な賦形剤を含む組成物を提供し、組成物は、場合により、少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

【0007】

一実施形態において、本発明はまた、寄生虫を処置するための方法を提供し、当該方法は：有効量の式(I)の化合物又はその塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、本方法は、場合により、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

【0008】

一実施形態において、本発明はまた、寄生虫を制御するための方法を提供し、当該方法は：有効量の式(I)の化合物又はその塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、本方法は、場合により、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

【0009】

一実施形態において、本発明はまた、寄生虫を処置又は制御するための方法を提供し、当該方法は：対象の環境を有効量の式(I)の化合物又はその塩と接触させることを含み、本方法は、場合により、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

【0010】

したがって、本発明は、医薬の製造のためを含む、医薬としての本発明の化合物の使用を提供する。一実施形態において、本発明は、寄生虫を処置するための式(I)の化合物又はその塩を含む医薬の製造を提供する。一実施形態において、本発明は、寄生虫を制御するための式(I)の化合物又はその塩を含む医薬の製造を提供する。

【0011】

本発明はまた、本発明の化合物及びその中間体の作製のための (f r o m) プロセスを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

用語「C₁ - C₄アルキル」は、1～4つの炭素原子を有する直鎖又は分枝状アルキル鎖を指し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどを含む。

【0013】

用語「C₁ - C₄ハロゲノアルキル」は、1～4つの炭素原子及び1～5つのハロゲン原子を有する直鎖又は分枝状アルキル鎖を指し、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルなどを含む。

10

【0014】

用語「C₂ - C₄アルケニル」は、2～4つの炭素原子及び1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝状アルケニル鎖を指し、及びエチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレンなどを含む。

【0015】

用語「C₂ - C₄アルキニル」は、2～4つの炭素原子及び1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝状アルキニル鎖を指し、アセチレン、プロパルギルなどを含む。

【0016】

用語「C₁ - C₄アルコキシ」は、酸素原子を介して結合したC₁ - C₄アルキルを指し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどを含む。

20

【0017】

用語「C₃ - C₆シクロアルキル」は、3～6つの炭素原子のアルキル環を指し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。

【0018】

用語「ハロゲン」及び「ハロゲノ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨード原子を指す。

【0019】

用語「C₆又はC₁₀員のアリール」は、フェニル又はナフチルを指す。

【0020】

用語「C₆又はC₁₀員のアリールオキシ」は、酸素原子を介して結合したフェニル又はナフチルを指し、フェノキシ及びナフチルオキシを含む。

30

【0021】

用語「C₆又はC₁₀員のアリールチオオキシ」は、硫黄原子を介して結合したフェニル又はナフチルを指し、フェンチオ (p h e n t h i o) -オキシ及びナフチルチオオキシを含む。更に、用語「C₆又はC₁₀員のアリールチオオキシ」は、硫黄が-SO₂-及び-S(O)-であるものも包含することが理解される。

【0022】

用語「4～7員のヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1又は2つのヘテロ原子を有する4～7員の単環式飽和又は部分 (完全ではない) 不飽和環を指し、環は、場合によりカルボニルを含んでラクタム又はラク톤を形成する。硫黄は、硫黄が-S-、-SO-、又は-SO₂-のいずれかであり得るものを含むことが理解される。例えば、限定するものではないが、この用語は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキセタニル、ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロイミダゾリルなどを含む。

40

【0023】

用語「5員のヘテロアリール」は、1～4つの炭素原子と窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～4つのヘテロ原子とを有する、5員の単環式完全不飽和環を指す

50

。例えば、限定するものではないが、この用語は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾニル、テトラゾリルなどを含む。5員のヘテロアリアルは、置換基として環炭素又は環窒素原子を介して結合できることが理解され、そのような結合モードは、例えばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾニルなどについて利用可能である。

【0024】

用語「6員のヘテロアリアル」は、1～5つの炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1つ以上、典型的には1～4つのヘテロ原子とを有する6員の単環式完全不飽和環を指す。例えば、限定するものではないが、この用語は、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジルなどを含む。6員のヘテロアリアルは、置換基として環炭素又は環窒素原子を介して結合できることが理解され、そのような結合モードは利用可能である。

【0025】

用語「O、S、及びNの群から選択される1又は2つのヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリアル」は、1～9つの炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1又は2つのヘテロ原子とを有する5～10員の単環式又は多環式完全不飽和環又は環系を指す。例えば、限定するものではないが、この用語は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、アゼピニル、ジアゼピニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラジニル、ベンゾピラゾリル、キナゾリル、チエノピリジル、キノリル、イソキノリルベンゾチアゾリルなどを含む。O、S、及びNの群から選択される1又は2つのヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリアルは、置換基として環炭素又は環窒素原子を介して結合できることが理解され、そのような結合モードは利用可能である。

【0026】

用語「5～10員のヘテロアリアルオキシ」は、酸素原子を介して結合した、O、S、及びNの群から選択される1又は2つのヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリアルを指し、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、キノリルオキシなどを含む。

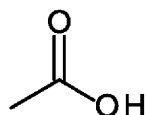
【0027】

用語「オキシ」は、それが結合する炭素に二重結合して、ケトン又はアルデヒドのカルボニルを形成する酸素原子を指す。例えば、ピリドン基は、オキシ置換された6員のヘテロアリアルとして意図される。

【0028】

用語「カルボキシル」は、下記の基を指す：

【化3】



【0029】

用語「カルバモイル」は、下記の基を指す：

10

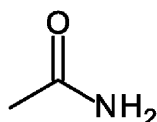
20

30

40

50

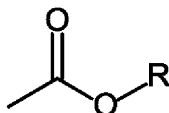
【化 4】



【0030】

用語「C₁－C₄アルコキシカルボニル」は、下記の基を指す：

【化 5】



式中、Rは、C₁－C₄アルキルである。

【0031】

基、置換基、部分などを参照して本明細書で使用される用語「無」は、その基、置換基、又は部分が存在しないことを示す。基、置換基、又は部分が、通常、2つ以上の他の基、置換基、又は部分に結合する場合、この他の基、置換基、又は部分は、無である基、置換基、又は部分の代わりに互いに結合する。例えば、Bは無である構造A－B－Cを有する化合物の場合；Aは、Cに直接結合し、化合物は、A－Cである。別の例として、Cが無である構造A－B－Cを有する化合物の場合；化合物は、A－Bである。

【0032】

用語「塩」は、獣医学的又は薬学的に許容可能な有機酸及び塩基又は無機酸及び塩基の塩を指す。そのような塩は、当技術分野で周知であり、*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2－19 (1977)に記載されているものを含む。例は、塩酸塩である。

【0033】

用語「置換されている」は、「場合により置換されている」において使用される場合を含めて、基の1つ以上の水素基が非水素基（置換基）で置き換えられていることを指す。置換基は置換された全ての位置で同じ又は異なり得ることが理解される。本発明により想定される基及び置換基の組み合わせは、安定であり又は化学的に実行可能であるものである。

【0034】

用語「安定な」は、それらの生成を可能にする条件に供された場合に実質的に変化しない化合物を指す。非限定的な例では、安定な化合物又は化学的に実行可能な化合物は、水分又は他の化学反応性条件の非存在下で、40℃以下の温度に約1週間保たれた場合に実質的に変化しない化合物である。

【0035】

本明細書で定義される用語が多数の炭素原子に言及する場合、言及された数は言及された基を指し、その上の任意の場合による置換基に存在し得る炭素、又はベンゾ縮合環を含む縮合環の一部として存在し得る炭素を含まないことが理解される。

【0036】

当業者は、本発明の化合物の特定のものは、異性体として存在することを認識するであろう。幾何異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーを任意の比で含む本発明の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内であることが意図される。

【0037】

当業者はまた、本発明の化合物の特定のものは、互変異性体として存在することを認識するであろう。本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内であることが意

10

20

30

40

50

図される。

【0038】

本発明の化合物はまた、優勢な原子質量の少なくとも1つの原子が、同じ原子番号を有するが、優勢な原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置換される、全ての同位体変形を含む。同位体変形（例えば、重水素、 ^2H ）の使用により、より大きな代謝安定性が得られる。加えて、本発明の化合物の特定の同位体変形は、放射性同位体（例えば、トリチウム、 ^3H 、又は ^{14}C ）を組み込み得、これは、薬物及び／又は基質組織分布研究において有用であり得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などの陽電子放出同位体との置換は、陽電子放出トポグラフィー（PET）研究において有用であり得る。

【0039】

「本発明の化合物」などの用語は、式（I）の実施形態、及び本明細書に記載される式（I）に包含され、且つ本明細書に記載される化合物によって例示される他のより具体的な実施形態と、これらの実施形態の各々の塩とを含む。

【0040】

Gが定義される通りである式（I）の化合物は、以下の式を有する：

10

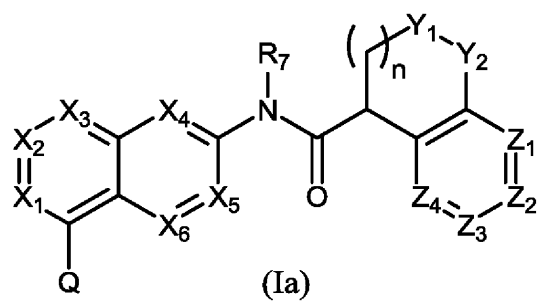
20

30

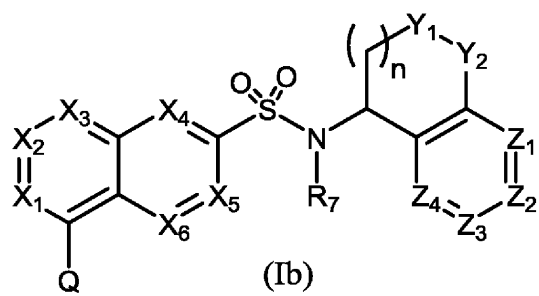
40

50

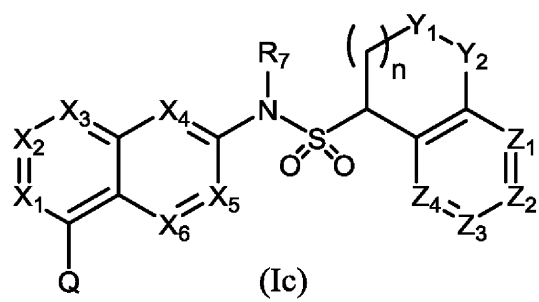
【化 6】



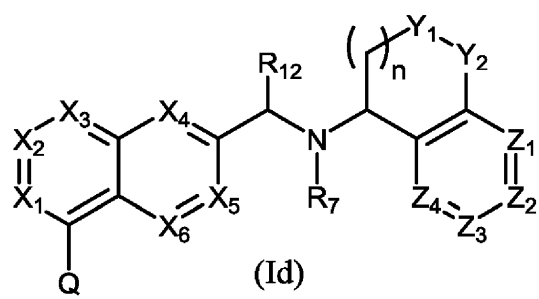
10



20



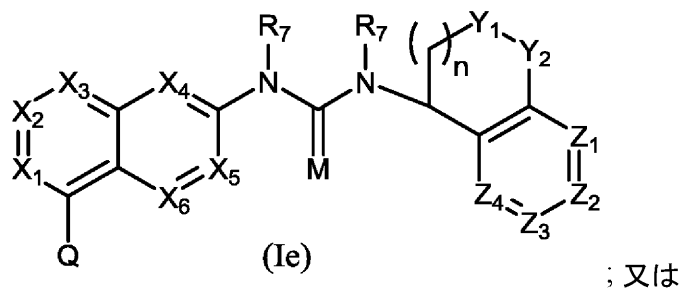
30



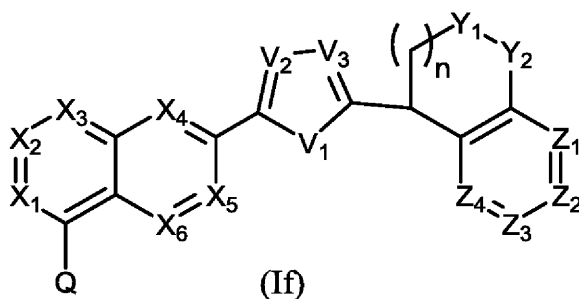
40

50

【化 7】



10



20

【0041】

本発明の化合物の更なる実施形態は、下記に提供される：

(a) 一実施形態は、式 (I) の化合物に関する。

(b) 一実施形態は、G が式 (I a) の化合物におけるものと同様である、式 (I) の化合物；又はその塩に関する。

(c) 一実施形態は、G が式 (I b) の化合物におけるものと同様である、式 (I) の化合物；又はその塩に関する。

(d) 一実施形態は、G が式 (I c) の化合物におけるものと同様である、式 (I) の化合物；又はその塩に関する。

(e) 一実施形態は、G が式 (I d) の化合物におけるものと同様である、式 (I) の化合物；又はその塩に関する。

30

(f) 一実施形態は、G が式 (I e) の化合物におけるものと同様である、式 (I) の化合物；又はその塩に関する。

(g) 一実施形態は、G が式 (I f) の化合物におけるものと同様である、式 (I) の化合物；又はその塩に関する。

(l) 一実施形態は、X₁、X₂、X₃、及びX₅の少なくとも1つがNである、実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、及び(g)に関する。

(h) 一実施形態は、X₁はCR₁であり；X₂はCR₂であり；X₃はCR₃であり；X₄はCR₄であり；X₅はCR₅であり；及びX₆はCR₆である実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、及び(1)；又はその塩に関する。

40

(i) 一実施形態は、X₁はNであり；X₂はCR₂であり；X₃はCR₃であり；X₄はCR₄であり；X₅はCR₅であり；及びX₆はNである実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、及び(g)；又はその塩に関する。

(j) 一実施形態は、X₁はCR₁であり；X₂はCR₂であり；X₃はCR₃であり；X₄はCR₄であり；X₅はNであり；及びX₆はNである実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、及び(1)；又はその塩に関する。

(k) 一実施形態は、X₁はCR₁であり；X₂はCR₂であり；X₃はCR₃であり；X₄はCR₄であり；X₅はNであり；及びX₆はCR₆である実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、及び(1)；又はその塩に関する。

(l) 一実施形態は、X₁はCR₁であり；X₂はCR₂であり；X₃はCR₃であり；X

50

4 は N であり；X₅ は N であり；及び X₆ は N である実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、及び (1)；又はその塩に関する。

(m) 一実施形態は、Q は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁–C₄ アルキル、C₁–C₄ ハロゲノアルキル、C₁–C₄ アルコキシ、C₃–C₆ シクロアルキル、–NH₂、–NH (C₁–C₄ アルキル)、–N (C₁–C₄ アルキル)₂、–NH (C₃–C₆ シクロアルキル)、–N (C₁–C₄ アルキル) (C₃–C₆–シクロアルキル)、–NH SO₂ (C₁–C₄ アルキル)、–S C₁–C₄ アルキル、–S (O) C₁–C₄ アルキル、–SO₂ C₁–C₄ アルキル、–S (O) C₁–C₄–ハロゲノアルキル及び–SO₂ C₁–C₄ ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換された 6 又は 10 員のアリールである実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、及び (l)；又はその塩に関する。

10

(n) 一実施形態は、Q は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁–C₄ アルキル、C₁–C₄ ハロゲノアルキル、C₁–C₄ アルコキシ、C₃–C₆ シクロアルキル、–NH₂、–NH (C₁–C₄ アルキル)、–N (C₁–C₄ アルキル)₂、–NH (C₃–C₆ シクロアルキル)、–N (C₁–C₄ アルキル) (C₃–C₆–シクロアルキル)、–NH SO₂ (C₁–C₄ アルキル)、–S C₁–C₄ アルキル、–S (O) C₁–C₄ アルキル、–SO₂ C₁–C₄ アルキル、–S (O) C₁–C₄–ハロゲノアルキル及び–SO₂ C₁–C₄ ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換された 6 員のアリールであり、6 員のアリールは、O、S、及び N の群から選択される 1 又は 2 つのヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロシクロアルキルと縮合され、ヘテロシクロアルキルの炭素は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁–C₄ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、C₁–C₄ ハロゲノアルキル、C₁–C₄ アルコキシ、–NH₂、–NH (C₁–C₄ アルキル)、及び–N (C₁–C₄ アルキル)₂ からなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換され、ヘテロシクロアルキル (heterocyclic) の任意の N は、水素、C₁–C₄ アルキル、及び C₃–C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基で置換される実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、及び (l)；又はその塩に関する。

20

(o) 一実施形態は、Q は、O、S、及び N の群から選択される 1 又は 2 つのヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールであり、ヘテロアリールの炭素は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、–OH、C₁–C₄ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、C₁–C₄ ハロゲノアルキル、C₁–C₄ アルコキシ、–NH₂、–NH (C₁–C₄ アルキル)、及び–N (C₁–C₄ アルキル)₂ からなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換され、ヘテロアリールの任意の N は、水素、C₁–C₄ アルキル、及び C₃–C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換される実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k) 及び (l)；又はその塩に関する。

30

(p) 一実施形態は、Q は、O、S、N の群から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、場合によりベンゾ縮合され、ヘテロシクロアルキル又は場合によりベンゾ縮合されたヘテロシクロアルキルの炭素は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁–C₄ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、C₁–C₄ ハロゲノアルキル、C₁–C₄ アルコキシ、–NH₂、–NH (C₁–C₄ アルキル)、及び–N (C₁–C₄ アルキル)₂ からなる群から独立して選択される 1、2、3、又は 4 個の置換基で場合により置換され、ヘテロシクロアルキルの任意の N は、水素、C₁–C₄ アルキル、及び C₃–C₆ シクロアルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換される実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k) 及び (l)；又はその塩に関する。

40

(q) 一実施形態は、Q は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁–C₄ アル

50

キル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4アルキル)_2$ 、 $-NH(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4アルキル)(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-SC_1-C_4アルキル$ 、 $-S(O)C_1-C_4アルキル$ 、 $-SO_2C_1-C_4アルキル$ 、 $-S(O)C_1-C_4ハロゲノアルキル$ 及び $-SO_2C_1-C_4ハロゲノアルキル$ からなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された6又は10員のアリーールオキシである実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)及び(l)；又はその塩に関する。

(r) 一実施形態は、Qは、及びハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4アルキル)_2$ 、 $-NH(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4アルキル)(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-SC_1-C_4アルキル$ 、 $-S(O)C_1-C_4アルキル$ 、 $-SO_2C_1-C_4アルキル$ 、 $-S(O)C_1-C_4ハロゲノアルキル$ 及び $-SO_2C_1-C_4ハロゲノアルキル$ からなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された5～10員のヘテロアリーールオキシである実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)及び(l)；又はその塩に関する。

(s) 一実施形態は、nは1である実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、及び(r)；又はその塩に関する。

(t) 一実施形態は、 Y_1 は CR_8R_9 であり、 Y_2 はOである実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)及び(s)；又はその塩に関する。

(u) 一実施形態は、 Z_1 は CR_{11} であり、 Z_2 は CR_{11} であり、 Z_3 は CR_{11} であり、 Z_4 は CR_{11} である実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)及び(t)；又はその塩に関する。

(v) 一実施形態は、 Z_1 は CR_{11} であり、 Z_2 は CR_{11} であり、 Z_3 は無であり、 Z_4 はSである実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)及び(t)；又はその塩に関する。

(w) 一実施形態は、 R_4 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-N(C_1-C_4アルキル)_2$ 、及び4～7員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択される実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)及び(v)；又はその塩に関する。

(v) 一実施形態は、 R_4 は $-N(C_1-C_4アルキル)_2$ である実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(1)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)及び(v)；又はその塩に関する。

(w) 別の実施形態は、例示された化合物の各々の塩に関する。

【0042】

本発明の化合物は、多様な手順により調製することができ、そのいくつかは以下に記載される。全ての置換基は、特に示されない限り、以前に定義した通りである。

【0043】

各ステップの生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉碎、結晶化などを含む従来の方法により回収することができる。望ましくない反応を最小限にするた

10

20

30

40

50

めに、特定の基、例えばヒドロキシ、チオール、アミノ、又はカルボキシ基を保護する手順を必要とする場合がある。保護基の選択、使用、及び除去は周知であり、標準的な実践として認識されている（例えば T. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991)）。

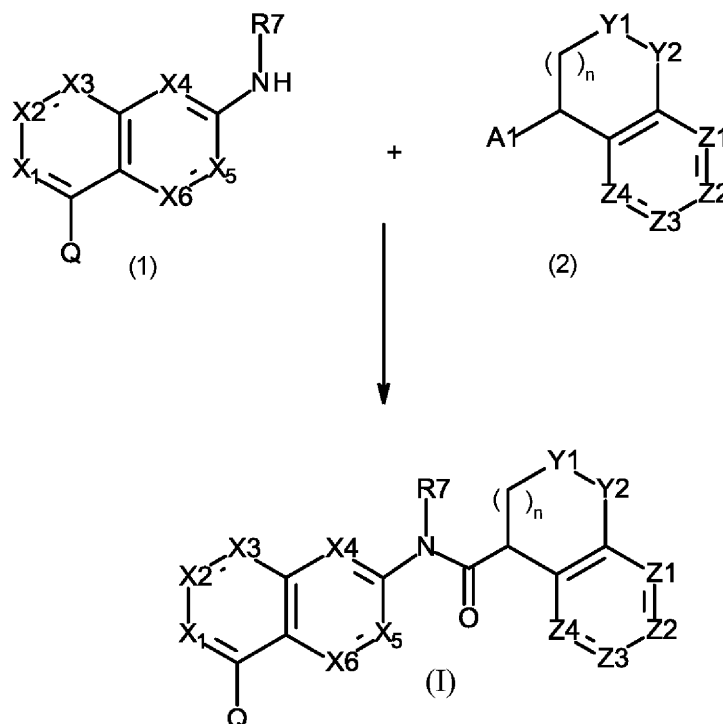
【0044】

本明細書で使用される場合：AcOHは酢酸を指し；aq. は水性を指し、brは幅広を指し、CH₃CNはアセトニトリルを指し、CH₂Cl₂は塩化メチレンを指し、dは二重項を指し、ddは二重項の二重項を指し、DIPEAはN-ジイソプロピルエチルアミンを指し、DMAはN,N-ジメチルアセトアミドを指し、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを指し、DMSOはジメチルスルホキシドを指し、ee: はエナンチオマー過剰率を指し、eq. は等価を指し、ESはエレクトロスプレーイオン化を指し、EtOAcは酢酸エチルを指し、EtOHはエタノールを指し、HATUは1-[ビス(ジエチルアミノ)メチレン]-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートを指し、HPLCは高速液体クロマトグラフィーを指し、iPrOHはイソプロパノールを指し、Jは結合定数を指し、KOAcは酢酸カリウムを指し、K₂CO₃は炭酸カリウムを指し、LCMSは液体クロマトグラフィー-質量分析を指し、m/z: は質量電荷比を指し、Mはモル濃度を指し、mは多重項を指し、MeOHはメタノールを指し、minは分を指し、NaHCO₃は重炭酸ナトリウムを指し、Na₂CO₃は炭酸ナトリウムを指し、NEt₃はトリエチルアミンを指し、NMRは核磁気共鳴を指し、NMPはN-メチルピロリドン(2)を指し、qは四重項を指し、rtは室温を指し、R_tは保持時間を指し、sは一重項を指し、sat. は飽和を指し、Tは温度を指し、tは三重項を指し、tdは、二重項の三重項を指し、THFはテトラヒドロフランを指し、wtは重量を指し、δは化学シフトを指す。

【0045】

【化8】

スキームA



スキームAは、式(I)の化合物を提供するための、式(1)の化合物と式(2)の化合物との反応を示す。示される式(1)の化合物Q、R₇、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅

、及び X_6 は、最終的な式(I)の化合物に所望されるものであり、又は最終的な式(I)の化合物に所望される Q 、 R_7 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 を生じる基であるものである。例えば、式(1)の化合物は、示される基「 Q 」が、図示しない続くステップで更に精緻化(elaborate)されて、 Q が式(I)に定義される化合物を提供するハロゲンであるものであり得る。そのような式(1)の化合物の調製は、当技術分野で容易に認識される。式(2)の化合物は、基 A_1 がカルボキシ基、又は以下に論じられる活性化基、又はハロゲン化スルホニルであり、 n 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 が式(I)の最終生成物に所望されるものであり、又は式(I)の最終生成物に所望される Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 を生じる基であるものである。式(2)の化合物の調製は、当技術分野で容易に認識される。

10

【0046】

上述したように、スキームAは、式(2)の化合物を使用して式(I)の化合物を提供する、式(1)の化合物のアミド化を示している。典型的な基 A_1 は、スルホニルクロリド、カルボキシ又は酸塩化物若しくは酸臭化物、又はイミダジド(imidazide)、活性化部分、ギ酸、酢酸などの別のカルボン酸の混合無水物であり、又は A_1 がカルボキシである2つの式(2)の化合物から形成される対称的な無水物の他方の部分を表す。例えば、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム(HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、及び1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・HClなどの、ペプチドカップリングに使用されるものを含むカップリング剤を使用するなどの標準的なカルボキシアミド形成条件を使用することができる。必要又は所望であれば、4-(ジエチルアミノ)ピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの添加剤を使用して反応を促進してもよい。そのような反応は、一般に、 CH_2Cl_2 、DMF、N-メチルピロリドン(NMP)、DMA、THFなどの非常に様々な適切な溶媒中で、N-メチルモルホリン又はトリエチルアミンなどの塩基を使用して行われる。そのようなカルボキシアミド形成反応は、当技術分野で十分理解及び認識されている。スルホニルアミドの形成も同様に、一般に、 CH_2Cl_2 、トルエン、THFなどの非常に様々な適切な溶媒中で、N-メチルモルホリン又はトリエチルアミンなどの塩基を使用して行われる。そのようなスルホニルアミド形成反応は、当技術分野で十分理解及び認識されている。

20

30

【0047】

当業者は、式(I)の化合物が多様な方法で精緻化されて、他の式(I)の化合物を提供できることを認めるであろう。そのような反応には、加水分解、酸化、還元、アルキル化、アリール化(ヘテロアリール基を含む)アミド化、スルホン化などが含まれる。

【0048】

また、図示しない、場合によるステップにおいて、式(I)の化合物は、当業者に周知であり且つ認識される方法によって塩に変換され得る。

【0049】

当業者は、式Ibの化合物が、 $-NHR_7$ がハロゲン化スルホニルで置き換えられている式(1)に関する化合物と、「 A_1 」が $-NHR_7$ である式(2)の化合物とを使用して、スキームAの方法論によって容易に調製されることを容易に認識するであろう。

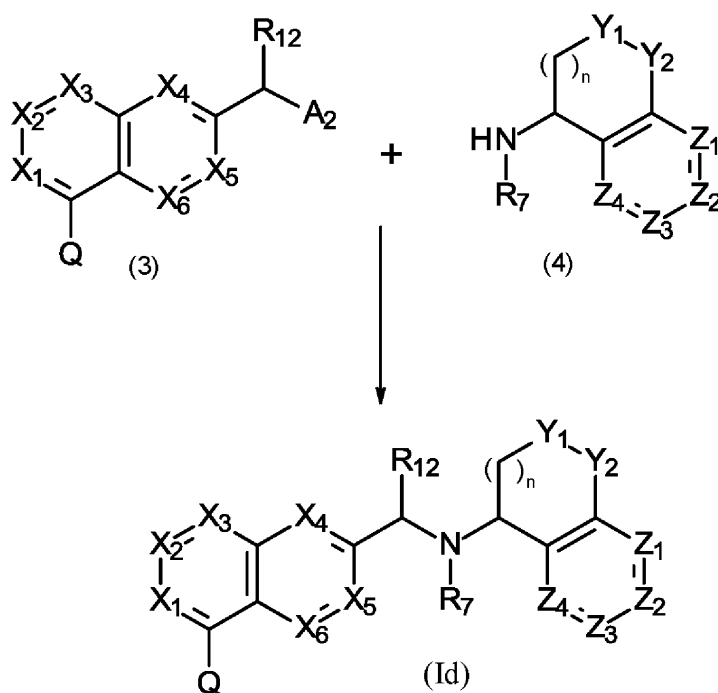
40

【0050】

50

【化 9】

スキーム B



スキーム B は、式 (I) の化合物を提供するための、式 (3) の化合物及び式 (4) の化合物の Mitsunobu 型反応を示す。示される式 (3) の化合物は、 A_2 が $-OH$ 基であり、 Q 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 が、最終的な式 (I) の化合物に所望されるもの、又は最終的な式 (I) の化合物に所望される Q 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 を生じるものである。例えば、式 (3) の化合物は、示される基「 Q 」が、図示しない続くステップで更に精緻化されて、 Q が式 (I) に定義される化合物を提供するハロゲンであるものであり得る。そのような式 (1) の化合物の調製は、当技術分野で容易に認識される。式 (4) の化合物は、 n 、 R_7 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 が式 (I) の最終生成物に所望されるものであり、又は式 (I) の最終生成物に所望される R_7 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 を生じる基であるものである。そのような式 (4) の化合物の調製は、当技術分野で容易に認識される。このようなアルコール及び酸性成分の Mitsunobu 型反応は、当技術分野で周知であり且つ認識されている。

【0051】

或いは、スキーム B は、式 (I) の化合物を提供するための、上述したような式 (3) の化合物 (A_2 が酸素原子であり、 A_2 と A_2 が結合する炭素との間が二重結合であることを除く) と、上述したような式 (4) の化合物との還元的アミノ化を示す。このようなアルデヒド又はケトンとアミンとの還元的アミノ化は、当技術分野で周知であり且つ認識されている。

【0052】

10

20

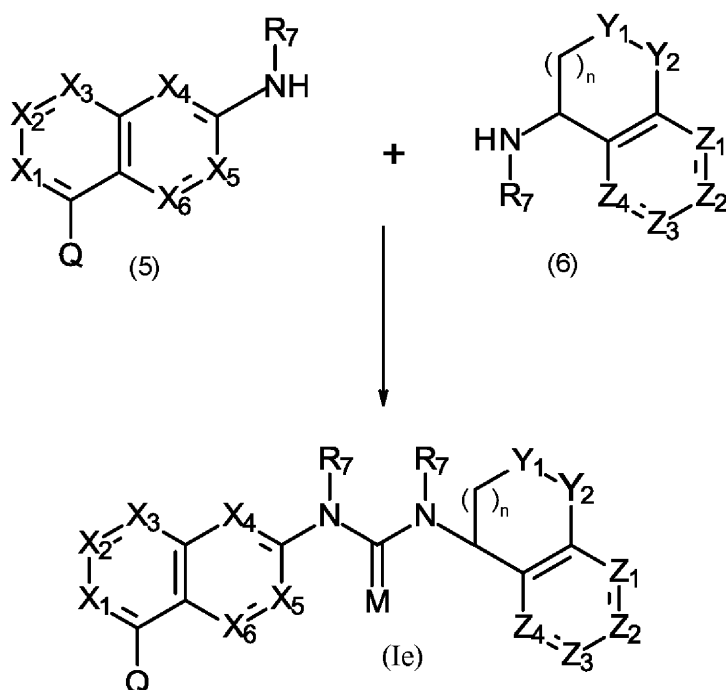
30

40

50

【化 10】

スキーム C



スキーム C は、M が O である式 (I) の化合物を提供するための、式 (5) の化合物と式 (6) の化合物との反応を示す。示される式 (5) の化合物は、示される R_7 及び Q、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 が、最終的な式 (I) の化合物に所望されるものであり、又は最終的な式 (I) の化合物に所望される示される R_7 、及び Q、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 を生じる基であるものである。上記のように、式 (5) の化合物は、示される基「Q」が、図示しない続くステップで更に精緻化されて、Q が式 (I) に定義される化合物を提供するハロゲンであるものであり得る。そのような式 (5) の化合物の調製は、当技術分野で容易に認識される。式 (6) の化合物は、示される R_7 及び n 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 が、最終的な式 (I) の生成物に所望されるものであり、又は最終的な式 (I) の生成物に所望される示される R_7 、及び Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 を生じる基であるものである。そのような式 (6) の化合物の調製は、当技術分野で容易に認識される。非対称尿素の形成は、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、及びイソプロペニルカルバメートを使用して周知である。

【実施例】

【0053】

以下の実施例は、例示及び非限定的であることが意図され、本発明の特定の実施形態を表す。

【0054】

分析方法 A 及び B は、1260 HiP 脱気装置 (G4225A)、1260 バイナリポンプ (G1312B)、1290 オートサンプラー (G4226A)、1290 サーモステート (thermo-stated) カラムコンパートメント (G1316C)、及び Agilent 6150 単一四重極質量分析 (MS) 検出器に連結された 1260 ダイオードアレイ検出器 (G4212B) からなる Agilent 1200 Infinity シリーズ液体クロマトグラフィー (LC) システムを使用して行った。注入容量は、デフォルトで $1\mu\text{L}$ に設定した。UV (DAD) 取得は 40Hz で行い、スキャン範囲は $190\sim 400\text{nm}$ (5nm ステップにより) であった。MS 検出器の前に、1:1 のフロースプリットを使用した。MS は、エレクトロスプレーイオン化源 (ESI) を

用いて、陽イオンモード及び陰イオンモードの両方で操作した。ネブライザー圧を50 psiに設定し、乾燥ガス温度及び流量を各々350℃及び12 L/分に設定した。使用したキャピラリー電圧は、正モードで4000 V、負モードで3500 Vであった。MS取得範囲は、両方の極性モードにおいて0.2 m/zのステップサイズで100~800 m/zに設定した。フラグメンター電圧を70 (ESI+)又は120 (ESI-)、利得を0.40 (ESI+)又は1.00 (ESI-)、イオンカウント閾値を4000 (ESI+)又は1000 (ESI-)に設定した。全体のMSスキャンサイクル時間は0.15 s/サイクルであった。データ取得は、Agilent Chemstationソフトウェアを用いて行った。

【0055】

方法A：分析は、長さ50 mm、内径2.1 mm及び粒子サイズ3 µmのPhenomenex Gemini-NX C18カラム上で行った。使用した移動相は：A1=0.1%ギ酸を有する水/B1=0.1%ギ酸を有するCH₃CNであった。溶出(run)は、50℃の温度、1.2 mL/分の流速、1.5分間の5%~95% (B1)の勾配溶出で行い、続いて95% (B1)で0.5分保持した。

【0056】

方法B：分析は、長さ50 mm、内径2.1 mm及び粒子サイズ3.5 µmのWaters XBridge C18カラム上で行った。使用した移動相は：A2=水酸化アンモニウムでpH9に調整した、10 mM重炭酸アンモニウムを有する水/B2=CH₃CNであった。溶出は、50℃の温度及び1.2 mL/分の流速で行い、1.5分間の5%~95% (B2)の勾配溶出で行い、続いて95% (B2)で0.5分保持した。

【0057】

分析方法C及びDは、Waters SQ Detector 2単一四重極質量分析(MS)検出器に連結されたWaters Acquity UPLC液体クロマトグラフィー(LC)システムを使用して行った。UV(DAD)取得は200~400 nm(1.2 nm分割による)のスキャン範囲で行った。MSは、エレクトロスプレーイオン化源(ESI)を用いて、陽イオンモード及び陰イオンモードの両方で操作した。キャピラリー電圧3.50 (kV)、コーン電圧35 (V)、及び脱溶媒和温度550℃。脱溶媒和ガス流1000 (L/Hr)、コーンガス流50 (L/Hr)。MS取得範囲は、100~1500 m/zに設定した。MSスキャンサイクル時間は0.5 sであった。データ取得は、Waters Masslynxソフトウェアを用いて行った。

【0058】

方法C：分析は、長さ50 mm、内径2.1 mm及び粒子サイズ1.7 µmのAcquity UPLC BEH C18カラム上で行った。使用した移動相は：A1=0.1%ギ酸を有する水/B1=0.1%ギ酸を有するCH₃CNであった。注射容量は、1 µLであった。溶出は、40℃の温度及び0.6 mL/分の流速で、勾配溶出を用いて行った。方法情報(info)(時間(分)及びB%)：0-5；0.3-5；2.5-95；3.7-95；4-5；4.6-5。

【0059】

方法D：分析は、長さ50 mm、内径2.1 mm及び粒子サイズ1.7 µmのAcquity UPLC BEH C18カラム上で行った。使用した移動相は：A1=10 mM酢酸アンモニウムを有する水/B1=0.1%ギ酸を有するCH₃CNであった。注射容量は、0.1 µLであった。溶出は、45℃の温度及び0.5 mL/分の流速で、勾配溶出を用いて行った。方法情報(時間(分)及びA%)：0-98；0.3-98；3.2-2；4.4-2；4.7-98。

【0060】

実施例1.1及び1.2

(4R)及び(4S)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド

10

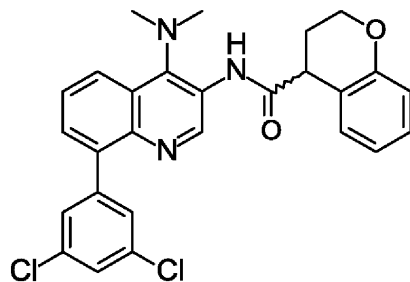
20

30

40

50

【化 11】



10
 20
 30
 40
 50
 60
 70
 80
 90
 100
 110
 120
 130
 140
 150
 160
 170
 180
 190
 200
 210
 220
 230
 240
 250
 260
 270
 280
 290
 300
 310
 320
 330
 340
 350
 360
 370
 380
 390
 400
 410
 420
 430
 440
 450
 460
 470
 480
 490
 500
 510
 520
 530
 540
 550
 560
 570
 580
 590
 600
 610
 620
 630
 640
 650
 660
 670
 680
 690
 700
 710
 720
 730
 740
 750
 760
 770
 780
 790
 800
 810
 820
 830
 840
 850
 860
 870
 880
 890
 900
 910
 920
 930
 940
 950
 960
 970
 980
 990
 1000
 1010
 1020
 1030
 1040
 1050
 1060
 1070
 1080
 1090
 1100
 1110
 1120
 1130
 1140
 1150
 1160
 1170
 1180
 1190
 1200
 1210
 1220
 1230
 1240
 1250
 1260
 1270
 1280
 1290
 1300
 1310
 1320
 1330
 1340
 1350
 1360
 1370
 1380
 1390
 1400
 1410
 1420
 1430
 1440
 1450
 1460
 1470
 1480
 1490
 1500
 1510
 1520
 1530
 1540
 1550
 1560
 1570
 1580
 1590
 1600
 1610
 1620
 1630
 1640
 1650
 1660
 1670
 1680
 1690
 1700
 1710
 1720
 1730
 1740
 1750
 1760
 1770
 1780
 1790
 1800
 1810
 1820
 1830
 1840
 1850
 1860
 1870
 1880
 1890
 1900
 1910
 1920
 1930
 1940
 1950
 1960
 1970
 1980
 1990
 2000
 2010
 2020
 2030
 2040
 2050
 2060
 2070
 2080
 2090
 2100
 2110
 2120
 2130
 2140
 2150
 2160
 2170
 2180
 2190
 2200
 2210
 2220
 2230
 2240
 2250
 2260
 2270
 2280
 2290
 2300
 2310
 2320
 2330
 2340
 2350
 2360
 2370
 2380
 2390
 2400
 2410
 2420
 2430
 2440
 2450
 2460
 2470
 2480
 2490
 2500
 2510
 2520
 2530
 2540
 2550
 2560
 2570
 2580
 2590
 2600
 2610
 2620
 2630
 2640
 2650
 2660
 2670
 2680
 2690
 2700
 2710
 2720
 2730
 2740
 2750
 2760
 2770
 2780
 2790
 2800
 2810
 2820
 2830
 2840
 2850
 2860
 2870
 2880
 2890
 2900
 2910
 2920
 2930
 2940
 2950
 2960
 2970
 2980
 2990
 3000
 3010
 3020
 3030
 3040
 3050
 3060
 3070
 3080
 3090
 3100
 3110
 3120
 3130
 3140
 3150
 3160
 3170
 3180
 3190
 3200
 3210
 3220
 3230
 3240
 3250
 3260
 3270
 3280
 3290
 3300
 3310
 3320
 3330
 3340
 3350
 3360
 3370
 3380
 3390
 3400
 3410
 3420
 3430
 3440
 3450
 3460
 3470
 3480
 3490
 3500
 3510
 3520
 3530
 3540
 3550
 3560
 3570
 3580
 3590
 3600
 3610
 3620
 3630
 3640
 3650
 3660
 3670
 3680
 3690
 3700
 3710
 3720
 3730
 3740
 3750
 3760
 3770
 3780
 3790
 3800
 3810
 3820
 3830
 3840
 3850
 3860
 3870
 3880
 3890
 3900
 3910
 3920
 3930
 3940
 3950
 3960
 3970
 3980
 3990
 4000
 4010
 4020
 4030
 4040
 4050
 4060
 4070
 4080
 4090
 4100
 4110
 4120
 4130
 4140
 4150
 4160
 4170
 4180
 4190
 4200
 4210
 4220
 4230
 4240
 4250
 4260
 4270
 4280
 4290
 4300
 4310
 4320
 4330
 4340
 4350
 4360
 4370
 4380
 4390
 4400
 4410
 4420
 4430
 4440
 4450
 4460
 4470
 4480
 4490
 4500
 4510
 4520
 4530
 4540
 4550
 4560
 4570
 4580
 4590
 4600
 4610
 4620
 4630
 4640
 4650
 4660
 4670
 4680
 4690
 4700
 4710
 4720
 4730
 4740
 4750
 4760
 4770
 4780
 4790
 4800
 4810
 4820
 4830
 4840
 4850
 4860
 4870
 4880
 4890
 4900
 4910
 4920
 4930
 4940
 4950
 4960
 4970
 4980
 4990
 5000
 5010
 5020
 5030
 5040
 5050
 5060
 5070
 5080
 5090
 5100
 5110
 5120
 5130
 5140
 5150
 5160
 5170
 5180
 5190
 5200
 5210
 5220
 5230
 5240
 5250
 5260
 5270
 5280
 5290
 5300
 5310
 5320
 5330
 5340
 5350
 5360
 5370
 5380
 5390
 5400
 5410
 5420
 5430
 5440
 5450
 5460
 5470
 5480
 5490
 5500
 5510
 5520
 5530
 5540
 5550
 5560
 5570
 5580
 5590
 5600
 5610
 5620
 5630
 5640
 5650
 5660
 5670
 5680
 5690
 5700
 5710
 5720
 5730
 5740
 5750
 5760
 5770
 5780
 5790
 5800
 5810
 5820
 5830
 5840
 5850
 5860
 5870
 5880
 5890
 5900
 5910
 5920
 5930
 5940
 5950
 5960
 5970
 5980
 5990
 6000
 6010
 6020
 6030
 6040
 6050
 6060
 6070
 6080
 6090
 6100
 6110
 6120
 6130
 6140
 6150
 6160
 6170
 6180
 6190
 6200
 6210
 6220
 6230
 6240
 6250
 6260
 6270
 6280
 6290
 6300
 6310
 6320
 6330
 6340
 6350
 6360
 6370
 6380
 6390
 6400
 6410
 6420
 6430
 6440
 6450
 6460
 6470
 6480
 6490
 6500
 6510
 6520
 6530
 6540
 6550
 6560
 6570
 6580
 6590
 6600
 6610
 6620
 6630
 6640
 6650
 6660
 6670
 6680
 6690
 6700
 6710
 6720
 6730
 6740
 6750
 6760
 6770
 6780
 6790
 6800
 6810
 6820
 6830
 6840
 6850
 6860
 6870
 6880
 6890
 6900
 6910
 6920
 6930
 6940
 6950
 6960
 6970
 6980
 6990
 7000
 7010
 7020
 7030
 7040
 7050
 7060
 7070
 7080
 7090
 7100
 7110
 7120
 7130
 7140
 7150
 7160
 7170
 7180
 7190
 7200
 7210
 7220
 7230
 7240
 7250
 7260
 7270
 7280
 7290
 7300
 7310
 7320
 7330
 7340
 7350
 7360
 7370
 7380
 7390
 7400
 7410
 7420
 7430
 7440
 7450
 7460
 7470
 7480
 7490
 7500
 7510
 7520
 7530
 7540
 7550
 7560
 7570
 7580
 7590
 7600
 7610
 7620
 7630
 7640
 7650
 7660
 7670
 7680
 7690
 7700
 7710
 7720
 7730
 7740
 7750
 7760
 7770
 7780
 7790
 7800
 7810
 7820
 7830
 7840
 7850
 7860
 7870
 7880
 7890
 7900
 7910
 7920
 7930
 7940
 7950
 7960
 7970
 7980
 7990
 8000
 8010
 8020
 8030
 8040
 8050
 8060
 8070
 8080
 8090
 8100
 8110
 8120
 8130
 8140
 8150
 8160
 8170
 8180
 8190
 8200
 8210
 8220
 8230
 8240
 8250
 8260
 8270
 8280
 8290
 8300
 8310
 8320
 8330
 8340
 8350
 8360
 8370
 8380
 8390
 8400
 8410
 8420
 8430
 8440
 8450
 8460
 8470
 8480
 8490
 8500
 8510
 8520
 8530
 8540
 8550
 8560
 8570
 8580
 8590
 8600
 8610
 8620
 8630
 8640
 8650
 8660
 8670
 8680
 8690
 8700
 8710
 8720
 8730
 8740
 8750
 8760
 8770
 8780
 8790
 8800
 8810
 8820
 8830
 8840
 8850
 8860
 8870
 8880
 8890
 8900
 8910
 8920
 8930
 8940
 8950
 8960
 8970
 8980
 8990
 9000
 9010
 9020
 9030
 9040
 9050
 9060
 9070
 9080
 9090
 9100
 9110
 9120
 9130
 9140
 9150
 9160
 9170
 9180
 9190
 9200
 9210
 9220
 9230
 9240
 9250
 9260
 9270
 9280
 9290
 9300
 9310
 9320
 9330
 9340
 9350
 9360
 9370
 9380
 9390
 9400
 9410
 9420
 9430
 9440
 9450
 9460
 9470
 9480
 9490
 9500
 9510
 9520
 9530
 9540
 9550
 9560
 9570
 9580
 9590
 9600
 9610
 9620
 9630
 9640
 9650
 9660
 9670
 9680
 9690
 9700
 9710
 9720
 9730
 9740
 9750
 9760
 9770
 9780
 9790
 9800
 9810
 9820
 9830
 9840
 9850
 9860
 9870
 9880
 9890
 9900
 9910
 9920
 9930
 9940
 9950
 9960
 9970
 9980
 9990
 10000

【0061】

8-ブロモ-3-ニトロキノリン-4-オール（1.52 g、5.37 mmol）の溶液に、POCl₃（10 mL、107 mmol）を加えた。この懸濁液を加熱還流し、2時間攪拌したままにした。反応混合物を室温に冷却させ、一晩放置した。反応混合物を真空下で濃縮して（トルエンとの共沸）8-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリンを提供し、これを直接次のステップで使用した。

【0062】

8-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリン（2.32 g、5.38 mmol）のTHF（30 mL）溶液に、ジメチルアミン（THF中2 M、7 mL、14 mmol、2 M）をゆっくり加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌したままにした。反応混合物をEtOAcと飽和aq. NaHCO₃（各々50 mL）の間に分割した。ブライン（50 mL）を加えた。層を分離し、水層をEtOAc（2 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、8-ブロモ-N,N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミンを提供した。LCMS（方法B）：R_t = 1.13分、m/z = 296 [M+H]⁺。

【0063】

8-ブロモ-N,N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミン（505 mg、1.62 mmol）の溶液に、（3,5-ジクロロフェニル）ボロン酸（314 mg、1.61 mmol）、テラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（92 mg、0.079 mmol）、及びNa₂CO₃（351 mg、3.28 mmol）を加えた。バイアルを密封し、次いで排気し、N₂で3回再充填した。1,4-ジオキサン（9 mL）、次いで水（3 mL）を加え、反応物をマイクロ波中で100℃に1時間加熱した。反応混合物をEtOAcと飽和aq. NaHCO₃（各々50 mL）の間に分割した。層を分離し、水層をEtOAc（2 x 25 mL）で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-（3,5-ジクロロフェニル）-N,N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミンを提供した。LCMS（方法B）：R_t = 1.57分、m/z = 362 [M+H]⁺。

【0064】

攪拌している8-（3,5-ジクロロフェニル）-N,N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミン（401 mg、1.052 mmol）のTHF（5 mL）、EtOH（5 mL）及び水（2.5 mL）中の懸濁液に、鉄（184 mg、3.23 mmol）及びNH₄Cl（168 mg、3.13 mmol）を加えた。反応物を75℃に加熱し、45時間攪拌したままにした。反応物を室温に冷却させ、次いで、飽和aq. NaHCO₃

とEtOAc（各々25mL）の間に分割した。この混合物をCelite（登録商標）で濾過し（EtOAcで洗浄）、濾液の層を分離した。水層をEtOAc（2×25mL）で抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィーにより精製して、8-（3,5-ジクロロフェニル）-N4, N4-ジメチル-キノリン-3,4-ジアミンを提供した。LCMS（方法B）： $R_t=1.48$ 分、 $m/z=3632$ [M+H]⁺。

【0065】

撈拌している（rac）-クロマン-4-カルボン酸（182mg、0.97mmol）のCH₂Cl₂（10mL）溶液に、N₂雰囲気下で塩化オキサリル（172μL、1.94mmol）、次いでDMF（4μL、0.0516mmol）を加えた。反応物を室温で45分間撈拌したままにした。この反応混合物を真空下で濃縮して、（rac）-クロマン-4-カルボン酸クロリドを提供し、これを直接次のステップで使用した。

【0066】

撈拌している8-（3,5-ジクロロフェニル）-N4, N4-ジメチル-キノリン-3,4-ジアミン（0.237g、0.62mmol）及びNEt₃（262μL、1.86mmol）のCH₂Cl₂（6mL）中の懸濁液に、N₂下でCH₂Cl₂（6mL）中の（rac）-クロマン-4-カルボニルクロリド（242mg、0.97mmol）を滴加した。反応物を室温で15分間撈拌したままにした。この反応混合物を飽和aq. NaHCO₃とCH₂Cl₂（各々25mL）の間に分割した。合わせた層を濾過し、水層を分離し、CH₂Cl₂（2×25mL）で洗浄した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を提供した。LCMS（方法B）： $R_t=1.58$ 分、 $m/z=492$ [M+H]⁺。Chiral SFC分離を、カラム寸法250mm×30mm（5μm）、流速118g/分、及び0.2%イソプロピルアミンを添加物として含む40% iPrOHを有するCO₂ベースの移動相を有するChiralpak（登録商標）IG上で行って、（4R）-N-〔8-（3,5-ジクロロフェニル）-4-（ジメチルアミノ）-3-キノリル〕クロマン-4-カルボキサミド及び（4S）-N-〔8-（3,5-ジクロロフェニル）-4-（ジメチルアミノ）-3-キノリル〕クロマン-4-カルボキサミドを提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ [ppm] : 9.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.86 (dd, J=1.6, 8Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (t, J=2Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.98 (d, J=8Hz, 1H), 4.37 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.09 (td, J=2, 12Hz, 1H), 3.88 (d, J=2.8Hz, 1H), 2.7 (s, 6H), 2.65 (m, 1H), 2.25 (m, 1H)。

【0067】

以下の化合物は、実施例1の方法論によって同様に調製した：

【0068】

10

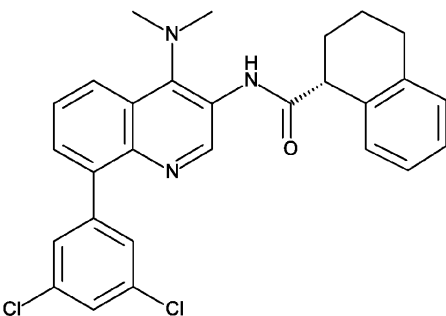
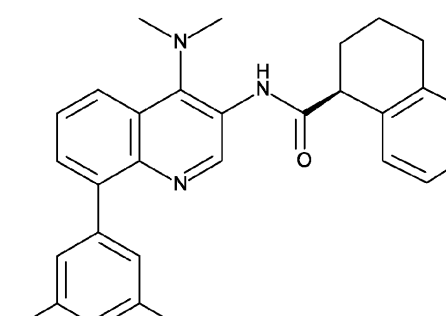
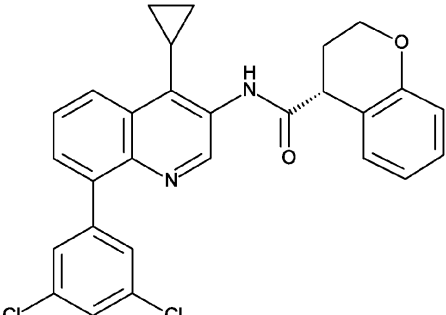
20

30

40

50

【表 1】

Ex.	名称	構造
1.3	(1R)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]テトラリン-1-カルボキサミド	
1.4	(1S)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]テトラリン-1-カルボキサミド	
1.5	(4R)-N-[4-シクロプロピル-8-(3,5-ジクロロフェニル)-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド	

【 0 0 6 9 】

10

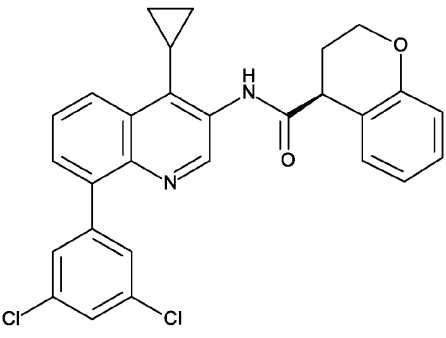
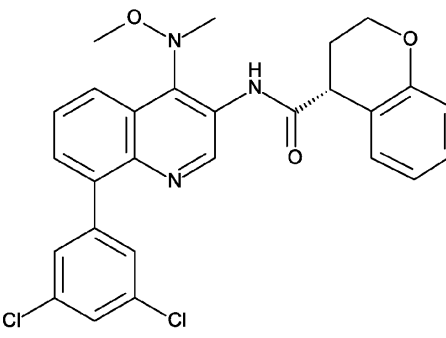
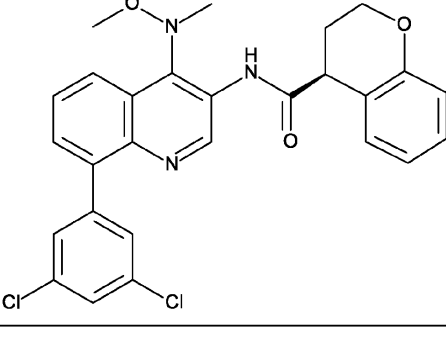
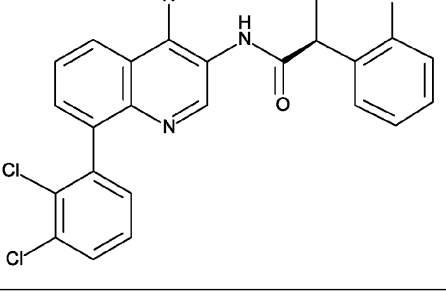
20

30

40

50

【表 2】

1.6	(4S)-N-[4-シクロプロピル -8-(3,5-ジクロロフェニル)-3- キノリル]クロマン-4- カルボキサミド	
1.7	(4R)-N-[8-(3,5- ジクロロフェニル)-4- [メトキシ(メチル)アミノ]-3- キノリル]クロマン-4- カルボキサミド	
1.8	(4S)-N-[8-(3,5- ジクロロフェニル)-4- [メトキシ(メチル)アミノ]-3- キノリル]クロマン-4- カルボキサミド	
1.9	(4S)-N-[8-(2,3- ジクロロフェニル)-4- (ジメチルアミノ)-3-キノリル] クロマン-4-カルボキサミド	

【 0 0 7 0 】

10

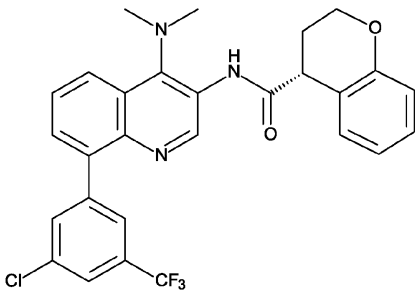
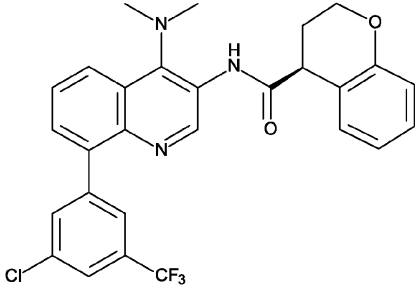
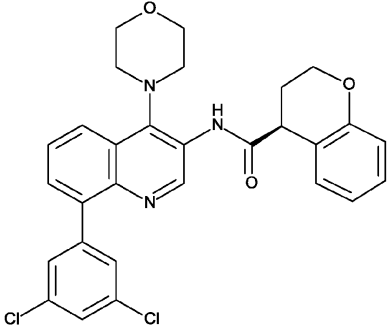
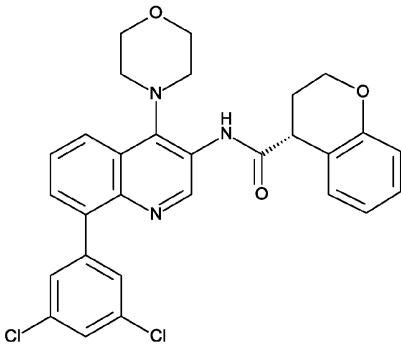
20

30

40

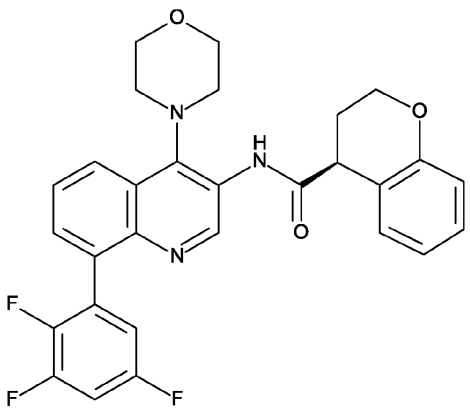
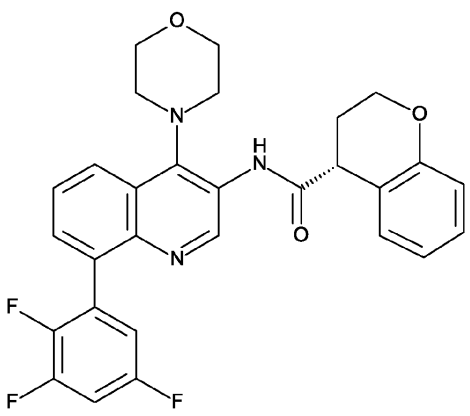
50

【表 3】

1.10	(4R)-N-[8-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド		10
1.11	(4S)-N-[8-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド		20
1.12	(4S)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-モルホリノ-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド		30
1.13	(4R)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-モルホリノ-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド		40

【 0 0 7 1 】

【表 4】

1.14	(4S)-N-[4-モルホリノ-8-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド	
1.15	(4R)-N-[4-モルホリノ-8-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-3-キノリル]クロマン-4-カルボキサミド	

10

20

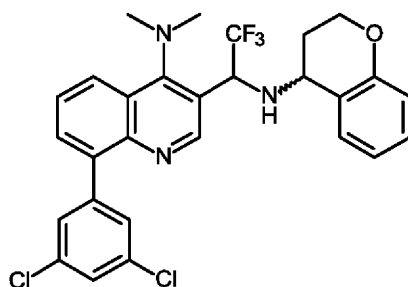
【0072】

実施例 2. 1

3-[1-[[(4R及びS)-クロマン-4-イル]アミノ]-2,2,2-トリフルオロエチル]-8-(3,5-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルキノリン-4-アミン

30

【化12】



40

8-ブロモキノリン-4-オール (1 g、4.46 mmol) をマイクロ波バイアルに入れ、 POCl_3 (3 mL、32.3 mmol) 中に懸濁した。この混合物にマイクロ波照射を 100°C で 1 時間提供した。反応混合物を氷/水混合物に注ぎ、約 5 分間攪拌した。固体 K_2CO_3 を用いて pH を pH = 9 に調整した。この混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、8-ブロモ-4-クロロキノリンを提供した。LCMS (方法 B) : $R_t = 1.13$ 分、 $m/z = 241.8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0073】

8-ブロモ-4-クロロキノリン (0.99 g、4 mmol) をマイクロ波バイアル

50

に入れ、1, 4-ジオキサン (13 mL) に溶解した。この溶液にジメチルアミン HCl (650 mg、7.97 mmol) を加えた後、DIPEA (2.8 mL、16 mmol) を加えた。この混合物にマイクロ波照射を 150 °C で 2.5 時間提供した。反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ブロモ-N, N-ジメチル-キノリン-4-アミンを提供した。LCMS (方法 B) : $R_t = 1.04$ 分、 $m/z = 251.0$ [M+H]⁺。

【0074】

4-ジメチル (Dimethyl) アミノピリジン (1.2 g、9.8 mmol) を o-キシレン (16 mL) に溶解した。この溶液に無水トリフルオロ酢酸 (1.4 mL、10 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分攪拌した。次いで、8-ブロモ-N, N-ジメチル-キノリン-4-アミン (0.85 g、3.3 mmol) の o-キシレン (6 mL) 溶液をフラスコに加え、この混合物を還流下で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 aq. NaHCO₃ 溶液の添加によりクエンチした。層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空下で減少させて粗物質を提供し、これをカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-[8-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノンを得た。LCMS (方法 A) : $R_t = 0.90$ 分、 $m/z = 346.8$ [M+H]⁺。

【0075】

1-[8-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (1.13 g、2.93 mmol) を、(3, 5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (560 mg、2.93 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-Pd (II) · CH₂Cl₂ 複合体 (125 mg、0.150 mmol) 及び Na₂CO₃ (620 mg、5.85 mmol) と共にマイクロ波バイアルに装填した。次いで、1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (5 mL) をバイアルに加え、混合物にマイクロ波照射を 100 °C で 1 時間提供した。粗反応混合物を乾燥するまで減少させ、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノンを提供した。LCMS (方法 A) : $R_t = 1.34$ 分、 $m/z = 413.0$ [M+H]⁺。

【0076】

1-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (513 mg、0.95 mmol) を MeOH (3 mL) に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却し、次いで NaBH₄ (72 mg、1.90 mmol) をフラスコに加えた。この混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで室温に温めさせた。反応混合物を水 (50 mL) の添加によりクエンチした。層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥するまで真空下で減少させて (1R)-1-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノールを提供した。LCMS (方法 A) : $R_t = 1.34$ 分、 $m/z = 415.0$ [M+H]⁺。

【0077】

(1R)-1-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール (360 mg、0.67 mmol) 及び (4S)-クロマン-4-アミン HCl (250 mg、1.35 mmol) を 1, 4-ジオキサン (2.5 mL) 及び NEt₃ (0.1 mL、0.72 mmol) に溶解した。次いで、PPh₃ (880 mg、3.32 mmol) 及び DIAD (0.660 mL、3.33 mmol) を室温でフラスコに加えた。この混合物を一晩、90 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で乾燥するまで減少させ、クロマトグラフィー (0 ~ 20 % シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、表題化合物を提供した。LCMS (方法 B) : $R_t = 1.81$ 分、 $m/z = 546.0$ [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 9.14 (s, 1H), 8.19 (dd, J =

10

20

30

40

50

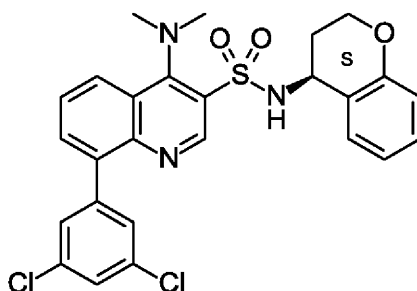
0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.46–7.76 (m, 4H), 7.41 (dd, J=0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.97 (dd, J=0.8, 7.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.8 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (t, J=9.6 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.29 (t, J=10 Hz, 1H), 3.97–4.19 (m, 2H), 3.54–3.59 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.64–2.04 (m, 2H).

【0078】

実施例 3.1

N-[(4S)-クロマン-4-イル]-8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-スルホンアミド

【化13】



8-ブロモキノリン-4-オール (496.4 mg、2.21 mmol) のクロロスルホン酸 (5 mL、75.22 mmol) 溶液を N_2 雰囲気下で $100^\circ C$ に加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、氷上に注ぎ、固体を沈殿させた。この固体を濾去し、水 (50 mL) で洗浄し、風乾して無色固体を得た。8-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-3-スルホニルクロリドを更に精製することなく次のステップに持ち込んだ。

【0079】

8-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-3-スルホニルクロリド (571.9 mg、1.59 mmol) の $POCl_3$ (5 mL、53.8 mmol) 中の懸濁液を N_2 雰囲気下で $130^\circ C$ に加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで、真空下で濃縮した。次いで、残留物をトルエン (2 x 15 mL) と共に共沸して、8-ブロモ-4-クロロキノリン-3-スルホニルクロリドを茶色油として提供した。LCMS (方法B) : $R_t = 1.27$ 分、 $m/z = 340$ [M+H]⁺。

【0080】

冷却した 8-ブロモ-4-クロロキノリン-3-スルホニルクロリド (985 mg、2.54 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、 $0^\circ C$ で N_2 雰囲気下で (4S)-クロマン-4-アミン HCl (365 mg、1.96 mmol)、次いで NEt_3 (0.54 mL、3.9 mmol) を加えた。反応物を $0^\circ C$ で攪拌し、室温まで一晩ゆっくり温まらせた。この反応混合物を真空下で濃縮し、次いで、固体をカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ブロモ-4-クロロ-N-[(4S)-クロマン-4-イル]キノリン-3-スルホンアミドを提供した。LCMS (方法B) : $R_t = 1.25$ 分、 $m/z = 453$ [M+H]⁺。

【0081】

5 mL マイクロ波バイアル内の 8-ブロモ-4-クロロ-N-[(4S)-クロマン-4-イル]キノリン-3-スルホンアミド (420 mg、0.88 mmol)、ジメチルアミン HCl (144 mg、1.77 mmol) 及び DIPEA (0.62 mL、3.6 mmol) の 1,4-ジオキサン (4 mL) 中の混合物を、 $100^\circ C$ まで 1 時間照射した。反応物を濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ブロモ-N-[(4S)-クロマン-4-イル]-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-

スルホンアミドを提供した。LCMS（方法B）： $R_t = 1.26$ 分、 $m/z = 462$ [$M+H$]⁺。

【0082】

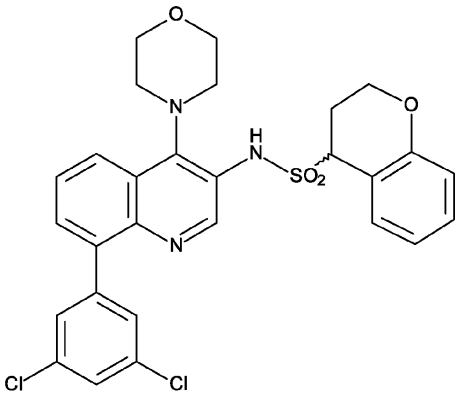
5 mL マイクロ波バイアル内の（3，5-ジクロロフェニル）ボロン酸（158.3 mg、0.83 mmol）、 Na_2CO_3 （192 mg、1.81 mmol）及び1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-Pd（II）・ CH_2Cl_2 複合体（38.8 mg、0.047 mmol）の混合物に、1，4-ジオキサン（3 mL）中の8-ブロモ-N-[(4S)-クロマン-4-イル]-4-(ジメチルアミノ)キノリン-3-スルホンアミド（383 mg、0.78 mmol）、次いで水（1.5 mL）を加えた。次いで、マイクロ波バイアルを密封し、100℃まで1時間照射した。反応物をEtOAc（20 mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通した。Celite（登録商標）をEtOAc（100 mL）を通して洗浄した。次いで、合わせた濾液を真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。LCMS（方法B）： $R_t = 1.58$ 分、 $m/z = 528.1$ [$M+H$]⁺。1H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：9.15（s，1H），8.50（d，J = 8.4 Hz，1H），8.29（dd，J = 1.2，8.4 Hz，1H），7.93（dd，J = 1.2，7.2 Hz，1H），7.75（t，J = 7.2 Hz，1H），7.67（s，3H），7.12（m，2H），6.75（m，2H），4.58（q，J = 7.8 Hz，1H），4.18（m，2H），3.18（s，6H），1.87（q，J = 5.8 Hz，2H）。

【0083】

以下の化合物は、実施例3.1の方法論によって同様に調製した：

【0084】

【表5】

Ex.	名称	構造
3.2	N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]-(4R及びS)-クロマン-4-スルホンアミド	

【0085】

実施例4.1

（4S）-N-[8-（3，5-ジクロロフェニル）-4-（ジメチルアミノ）-1，7-ナフチリジン-3-イル]クロマン-4-カルボキサミド

10

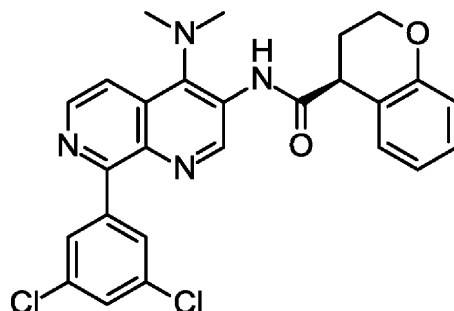
20

30

40

50

【化 14】



10

2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸（15.1 g、84.2 mmol）及び塩化チオニル（60 mL、821 mmol）の溶液を80℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却させ、真空下で濃縮して、2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニルクロリドを残留物として提供し、これを次のステップで直接使用した。

【0086】

撹拌している2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニルクロリド（17.5 g、83.9 mmol）のトルエン（210 mL）溶液に、NEt₃（14 mL、99.4 mmol）、次いでエチル3-（ジメチルアミノ）プロパ-2-エノエート（14.7 g、101 mmol）を加えた。反応物を80℃に加熱し、45分間撹拌したままにした。この反応物を室温に冷却させ、Celite（登録商標）で濾過した（EtOAcで洗浄）。濾液を真空下で濃縮し、残留物をEtOAcとaq. 2M HCl（各々200 mL）の間に分割した。層を分離し、水層をEtOAc（200 mL）で抽出した。合わせた有機物を無水MgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮してエチル2-（2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル）-3-〔（4-メトキシフェニル）メチルアミノ〕プロパ-2-エノエートを提供した。LCMS（方法B）R_t=0.86分、m/z=301.0 [M+H]⁺。

20

【0087】

撹拌しているエチル2-（2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル）-3-〔（4-メトキシフェニル）メチルアミノ〕プロパ-2-エノエート（19.37 g、46.8 mmol）のDMF（90 mL）溶液にK₂CO₃（19.3 g、140 mmol）を加えた。反応物を50℃に加熱し、2時間撹拌したままにした。反応物を室温に冷却させ、真空下で濃縮した。次いで、この混合物をEtOAcと水の間に分割した。水層をEtOAc（2x）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、濾過した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、残留物をEt₂Oで粉碎した。溶媒を減圧下で除去して、エチル8-クロロ-1-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-4-オキソ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS（方法B）R_t=1.02、m/z=373.0 [M+H]⁺。

30

【0088】

撹拌しているエチル8-クロロ-1-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-4-オキソ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート（9.00 g、22.93 mmol）のCH₂Cl₂（115 mL）溶液に、アニソール（12.5 mL、114 mmol）、次いでTFA（35 mL、458.3 mmol）を加えた。反応物を室温で1時間撹拌したままにした。反応物を真空下で濃縮し、粗生成物を飽和aq. NaHCO₃とEtOAc（各々300 mL）の間に分割した。懸濁液を15分間激しく撹拌した。沈殿を濾過により単離して（水、次いでEtOAcで洗浄）エチル8-クロロ-4-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS（方法B）R_t=0.47分、m/z=253.0 [M+H]⁺。

40

【0089】

撹拌しているエチル8-クロロ-4-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-3-カルボ

50

キシレート (4.76 g、18.85 mmol) の CH_2Cl_2 (190 mL) 中の懸濁液に、塩化オキサリル (2.5 mL、28 mmol)、次いで DMF (73 μL 、0.94 mmol) を 0°C で加えた。反応物を室温で4時間攪拌したままにした。反応物を NaHCO_3 (200 mL) 中に加えることによりクエンチし、反応混合物を CH_2Cl_2 で2回抽出した。合わせた有機物を無水 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、エチル 4, 8-ジクロロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法B) $R_t = 1.07$ 分、 $m/z = 271.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0090】

THF (18 mL) 中のエチル 4, 8-ジクロロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート (5.23 g、18.33 mmol) に、THF 中のジメチルアミン (18 mL、36 mmol、2 M) を加え、沈殿を伴う黄色溶液が直ちに形成した。反応物を室温で20分間攪拌したままにした。EtOAc (250 mL)、次いで aq. NaHCO_3 (200 mL) を加えた。層を分離し、水層を EtOAc (250 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮してエチル 8-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法B) $R_t = 0.96$ 分、 $m/z = 280.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0091】

エチル 8-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート (3.00 g、10.2 mmol)、(3, 5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (1.89 g、9.68 mmol)、 Na_2CO_3 (2.12 g、20.4 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (50 mL)、次いで水 (17 mL) を加えた。 N_2 ガスを混合物中に5分間バブリングした。次いで、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン-Pd (II) $\cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 複合体 (380 mg、0.51 mmol) を加え、反応物を 80°C で90分間加熱した。反応物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 / 水で希釈した。層が分離した。 CH_2Cl_2 層を収集し、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を提供した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~40% EtOAc: シクロヘキサン) により精製して、エチル 8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法B) $R_t = 1.52$ 分、 $m/z = 390.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0092】

エチル 8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート (4.46 g、9.71 mmol) の THF (95 mL) 及び MeOH (32 mL) 溶液に、水 (32 mL) 中の水酸化リチウム (712 mg、29.1 mmol) を加えた。反応物を 50°C に加熱し、4時間攪拌したままにした。この混合物を減圧下で濃縮し、水を加え、水層を EtOAc で洗浄した。水層を 2 M HCl の添加により pH 4 に調整し、黄色沈殿が形成し、これを濾過により単離して 8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸を提供した。LCMS 分析 (方法B) $R_t = 0.78$ 分、 $m/z = 362.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0093】

8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 (0.42 g、0.93 mmol) の DMF (10 mL) 中の懸濁液を N_2 雰囲気下に置き、 NEt_3 (2.9 mmol、0.4 mL) で処理した。得られた溶液をジフェニルホスホリルアジド (0.41 g、1.5 mmol、0.325 mL) で処理した後、室温で45分間攪拌した。次いで、反応混合物を MeOH (4 mL) で処理し、一晩攪拌したままにした。反応混合物を飽和 aq. NaHCO_3 (25 mL) の添加によりクエンチし、 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濾過し、真空下で濃縮した。メチル N-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-イル] カルバメートを含む残留物を、更に精製することなく、次のステップに持ち込んだ。

【0094】

メチルN-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1,7-ナフチリジン-3-イル]カルバメート(1.23g、0.932mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液を水(10mL)中の水酸化ナトリウム(2mol/L)で処理し、100℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、水(20mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(0~25%シクロヘキサン中EtOAc)により精製して、8-(3,5-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチル-1,7-ナフチリジン-3,4-ジアミンを提供した。LCMS分析(方法B)R_t=1.29分、m/z=333.0[M+H]⁺。

10

【0095】

8-(3,5-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチル-1,7-ナフチリジン-3,4-ジアミン(105mg、0.3mmol)及びS-クロマン-4-カルボン酸(0.065g、0.35mmol)の混合物をN₂雰囲気下に置き、EtOAc(1.5mL)で処理し、氷上で冷却した。次いで、反応混合物をピリジン(0.075mL、0.918mmol)及びT₃P(EtOAc中50重量%;0.608mmol、0.365mL)で処理し、その後、一晩攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を濾過し、真空下で濃縮した。残留物をMeOHに溶解し、濾過し、分取HPLC((Phenomenex Gemini 5ミクロン30×100mm C-18)(濃水酸化アンモニウム溶液[水2.5L当たり濃水酸化アンモニウム0.5mL]で約pH9に調整したアセトニトリル及び水、30%~100%CH₃CN、60mL/分で9分間)により精製して、表題化合物を提供した。LCMS分析(方法B)R_t=1.47分、m/z=493.0[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ [ppm]: 10.15(s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.63(d, J=5.6Hz, 1H), 8.09(d, J=2Hz, 2H), 8.00(d, J=2.8Hz, 1H), 7.72(t, J=2Hz, 1H), 7.27(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 6.91(m, 1H), 6.82(d, J=8Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 4.2(m, 1H), 4.08(t, J=6Hz, 1H), 3.04(s, 6H), 2.25(m, 2H)。

20

【0096】

以下の化合物は、実施例4.1の方法論によって同様に調製した:

30

【0097】

40

50

【表 6】

Ex.	名称	構造
4.2	(4R)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1,7-ナフチリジン-3-イル]クロマン-4-カルボキサミド	
4.3	(4S)-N-[4-モルホリノ-8-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,7-ナフチリジン-3-イル]クロマン-4-カルボキサミド	
4.4	(4R)-N-[4-モルホリノ-8-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,7-ナフチリジン-3-イル]クロマン-4-カルボキサミド	

【 0 0 9 8 】

実施例 5 . 1

(4 S) - N - [4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジメチルアミノ) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル] クロマン - 4 - カルボキサミド

10

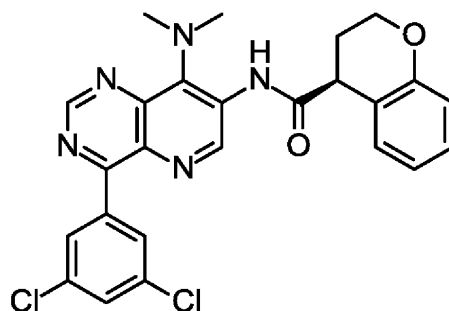
20

30

40

50

【化15】



10

エチル6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキシレート (5.04 g、28.7 mmol) のDMF (25 mL、323 mmol) 中の懸濁液に、N₂雰囲気下で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン (dimethylhydantoin) (3.48 g、17.3 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (200 mL) とEtOAc (100 mL) の間に分割した。水層を分離し、EtOAc (2 x 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。LCMS (方法B) R_t = 0.54分、m/z = 203.0 [M+H]⁺。

【0099】

20

エチル5-クロロ-6-ヒドロキシ-ピリミジン-4-カルボキシレート (8.74 g、28.1 mmol) のCH₃CN (100 mL) 中の懸濁液に、室温でN₂雰囲気下でDIPEA (6.4 mL、36 mmol)、次いでオキシ臭化リン (9.44 g、31.28 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。反応物をCH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) 中にゆっくり注いだ。次いで、この混合物をCH₂Cl₂ (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。この油をカラムクロマトグラフィー (0~10% シクロヘキサン中EtOAc) により精製して、エチル6-ブロモ-5-クロロ-ピリミジン-4-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法B) R_t = 0.98分、m/z = 265.0 [M+H]⁺。

30

【0100】

攪拌しているエチル6-ブロモ-5-クロロ-ピリミジン-4-カルボキシレート (4.31 g、14.9 mmol) 及び (3,5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (2.71 g、14.20 mmol) の1,4-ジオキサン (55 mL) 溶液に、N₂雰囲気下でK₂CO₃ (8.69 g、62.87 mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (732 mg、0.63 mmol) を加えた。反応物を脱気し、N₂雰囲気下に置き、次いで90℃で16時間加熱した。混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、Celite (登録商標) に通した。合わせた有機濾液を真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0~20% シクロヘキサン中EtOAc) により精製して、エチル5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル) ピリミジン-4-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法A) R_t = 1.43分、m/z = 331.0 [M+H]⁺。

40

【0101】

エチル5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル) ピリミジン-4-カルボキシレート (2.90 g、8.75 mmol) のTHF (85 mL) 及び水 (30 mL) 中の混合物に、室温でN₂雰囲気下で水酸化リチウム (624.4 mg、25.55 mmol) を加えた。得られた混合物を50℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで、真空下で濃縮してTHFを除去した。得られた溶液を水 (50 mL) で希釈し、次いで、2M HClでpH = 1まで酸性化し、固体を沈殿させた。沈殿を濾去し、水 (25 mL) で洗浄した。次いで、沈殿を真空下で50℃で乾燥して5-クロロ-6-(3,5-ジ

50

クロロフェニル) ピリミジン-4-カルボン酸を提供した。LCMS (方法A) $R_t = 0.72$ 分、 $m/z = 303.0$ $[M+H]^+$ 。

【0102】

5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (2.49 g、7.82 mmol) の塩化チオニル (30 mL、411 mmol) 中の懸濁液を、 N_2 雰囲気下で $80^\circ C$ に加熱した。DMF (0.5 mL、6 mmol) を加え、反応物は完全に溶解した。次いで、反応物を真空下で濃縮した。残留物をトルエン (20 mL) 中に取り上げ、共沸させて (3x) 5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボニルクロリドを提供し、これを更に精製することなく、次のステップで使用した。

【0103】

5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボニルクロリド (2.65 g、7.82 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、室温で N_2 雰囲気下で NEt_3 (2 mL、14 mmol)、次いでエチル 3-(ジメチルアミノ)プロパー-2-エノエート (1.4 mL、9.7 mmol) を加えた。反応物を室温で N_2 雰囲気下で攪拌した。反応物を $EtOAc$ (125 mL) で希釈し、*Celite* (登録商標) で濾過した。*Celite* (登録商標) を $EtOAc$ (125 mL) を通して洗浄した。合わせた有機濾液を真空下で濃縮した。残留物を $EtOAc$ (250 mL) 及び 2M HCl (aq、100 mL) 中に取り上げた。水層を分離し、 $EtOAc$ (125 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、エチル 2-[5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボニル]-3-(ジメチルアミノ)プロパー-2-エノエートを提供した。LCMS (方法A) $R_t = 1.24$ 分、 $m/z = 428.0$ $[M+H]^+$ 。

【0104】

4-メトキシベンジルアミン (1.20 mL、9.09 mmol) をエチル 2-[5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボニル]-3-(ジメチルアミノ)プロパー-2-エノエート (3.59 g、6.29 mmol) のジエチルエーテル (25 mL) 及び $EtOH$ (6 mL) 溶液に、室温で N_2 雰囲気下で 1 時間加えた。反応物を水 (150 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (4x75 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、エチル 2-[5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボニル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]プロパー-2-エノエートを提供し、これを更に精製することなく採用した。LCMS (方法A) $R_t = 1.49$ 分、 $m/z = 520.0$ $[M+H]^+$ 。

【0105】

エチル 2-[5-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-カルボニル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]プロパー-2-エノエート (4.4 g、5.66 mmol) の DMF (15 mL、194 mmol) 溶液に、室温で N_2 雰囲気下で K_2CO_3 (2.37 g、17.1 mmol) を加えた。得られた混合物を $90^\circ C$ に 24 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで水 (300 mL) 中に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3x100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0~5% CH_2Cl_2 中 $MeOH$) により精製して、エチル 4-(3,5-ジクロロフェニル)-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-8-オキソ-ピリド [3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法A) $R_t = 1.17$ 分、 $m/z = 484.0$ $[M+H]^+$ 。

【0106】

エチル 4-(3,5-ジクロロフェニル)-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-8-オキソ-ピリド [3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート (1.89 g、3.70 mmol) の CH_2Cl_2 (75 mL) 及び DMF (0.5 mL、6 mmol)

10

20

30

40

50

溶液に、室温で N_2 雰囲気下で塩化オキサリル (2 mL、23.1 mmol) をゆっくり加えた。反応物を60℃で1時間、加熱還流した。反応物を室温に冷却し、次いで、飽和 aq. $NaHCO_3$ (200 mL) の添加によりクエンチし、 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を合わせ、真空下で濃縮して、エチル 8-クロロ-4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法A) $R_t = 1.52$ 分、 $m/z = 382.0$ [$M+H$]⁺。

【0107】

エチル 8-クロロ-4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキシレート (1.04 g、1.93 mmol) の THF (10 mL) 中の懸濁液に、室温で N_2 雰囲気下でTHF中のジメチルアミン (2 mL、4 mmol、2 M) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。この混合物を飽和 aq. $NaHCO_3$ (50 mL) 中に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0~15% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、エチル 4-(3, 5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法B) $R_t = 1.58$ 分、 $m/z = 391.0$ [$M+H$]⁺。

【0108】

エチル 4-(3, 5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキシレート (571 mg、1.34 mmol) の1, 4-ジオキサン (14 mL) 及び水 (4.5 mL) 中の混合物に、室温で N_2 雰囲気下で水酸化リチウム (107 mg、4.375 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃に4時間加熱した。この反応物を真空下で濃縮してジオキサンを除去した。残留物を水 (20 mL) 中に取り上げ、2 M HCl (aq., 2.2 mL) で酸性化した。得られた黄色沈殿を濾去し、水 (20 mL) で洗浄した。次いで、黄色固体を真空下で60℃で乾燥して4-(3, 5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸を提供した。LCMS (方法B) $R_t = 0.78$ 分、 $m/z = 363$ [$M+H$]⁺。

【0109】

4-(3, 5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (209 mg、0.52 mmol) のDMF (5.2 mL) 溶液に、室温で N_2 雰囲気下で NEt_3 (0.22 mL、1.6 mmol)、次いでジフェニルホスホリルアジド (0.17 mL、0.79 mmol) を加えた。室温で2時間後、無水 $MeOH$ (2.1 mL、52 mmol) を加え、反応物を室温で N_2 雰囲気下で一晩攪拌したままにした。

【0110】

反応を飽和 aq. $NaHCO_3$ (25 mL) の添加によりクエンチし、次いで、 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、メチル N-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-イル] カルバメートを提供した。LCMS (方法B) $R_t = 1.47$ 分、 $m/z = 392$ [$M+H$]⁺。

【0111】

メチル N-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-イル] カルバメート (0.517 mmol、0.517 mmol) の1, 4-ジオキサン (5.2 mL) 溶液を、室温で N_2 雰囲気下で水酸化ナトリウム (aq., 2 M) で処理した。次いで、この混合物を100℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (25 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0~25% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して4-(3, 5-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7

10

20

30

40

50

， 8-ジアミンを提供した。LCMS（方法B） $R_t = 1.41$ 分、 $m/z = 334.0$ $[M+H]^+$ 。

【0112】

4-（3，5-ジクロロフェニル）-N，N-ジメチル-ピリド[3，2-d]ピリミジン-7，8-ジアミン（114mg、0.32mmol）及び（4S）-クロマン-4-カルボン酸（69.4mg、0.39mmol）のEtOAc（5mL）中の懸濁液を、氷浴を用いてN₂雰囲気下で0℃に冷却した。次いで、ピリジン（0.08mL、1mmol）を反応物に0℃で加え、次いでT₃P（EtOAc中50重量%；0.39mL、0.65mmol）を加えた。この反応物を室温にゆっくり温まらせ、一晚攪拌した。反応混合物を水（25mL）で希釈し、CH₂Cl₂（3×25mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。この油をカラムクロマトグラフィー（0～15%シクロヘキサン中EtOAc）により精製して表題化合物を提供した。LCMS（方法B） $R_t = 1.61$ 分、 $m/z = 494.0$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR（400MHz，DMSO） δ [ppm] 10.15（s，1H），9.32（s，1H），8.93（s，1H），8.29（d，J=1.6Hz，2H），7.84（t，J=2Hz，1H），7.27（d，J=7.2Hz，1H），7.17（t，J=7.2Hz，1H），6.91（t，J=7.2Hz，1H），9.82（d，J=8Hz，1H），4.33-4.41（m，1H），4.16-4.24（m，1H），4.11（t，J=7.2Hz，1H），3.17（s，6H），2.17-2.27（m，2H）。

【0113】

以下の化合物は、実施例5.1の方法論によって同様に調製した：

【0114】

【表7】

Ex.	名称	構造
5.2	(4R)-N-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-7-イル]クロマン-4-カルボキサミド	

【0115】

実施例6.1

（4R）-N-〔8-（3，5-ジクロロフェニル）-4-（ジメチルアミノ）-1，5-ナフチリジン-3-イル〕クロマン-4-カルボキサミド

10

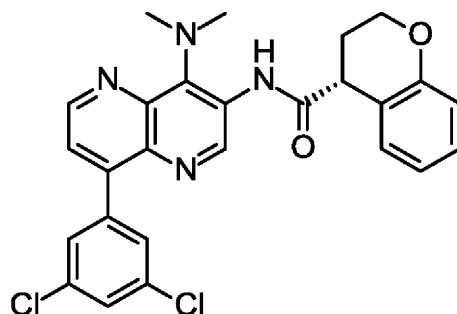
20

30

40

50

【化 16】



10

塩化チオニル（15 mL、205 mmol）を3,4-ジクロロピリジン-2-カルボン酸（3.96 g、20.6 mmol）に加え、反応物を80℃で1時間加熱した。反応物を室温に冷却させ、真空下で濃縮して3,4-ジクロロピリジン-2-カルボニルクロリドを提供し、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【0116】

3,4-ジクロロピリジン-2-カルボニルクロリド（20.6 mmol、4.76 g）のトルエン（50 mL）溶液に、NEt₃（3.5 mL、2.5 g）、次いでエチル3-（ジメチルアミノ）プロパン-2-エノエート（3.6 mL、25 mmol）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物をCelite（登録商標）で濾過した（EtOAcで洗浄）。濾液を真空下で濃縮し、残留物をEtOAcとaq. 1M HCl（各々100 mL）の間に分割した。層を分離し、水層をEtOAc（50 mL）で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、エチル2-（3,4-ジクロロピリジン-2-カルボニル）-3-（ジメチルアミノ）プロパン-2-エノエートを提供した。LCMS（方法B）R_t=0.88分、m/z=317.0 [M+H]⁺。

20

【0117】

撹拌しているエチル2-（3,4-ジクロロピリジン-2-カルボニル）-3-（ジメチルアミノ）プロパン-2-エノエート（5.58 g、12.7 mmol）のジエチルエーテル（50 mL）及びEtOH（12 mL）溶液に、4-メトキシベンジルアミン（1.9 mL、14 mmol）を加えた。反応物を室温で2時間撹拌したままにした。この反応混合物を水（100 mL）で希釈した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、エチル2-（3,4-ジクロロピリジン-2-カルボニル）-3-〔（4-メトキシフェニル）メチルアミノ〕プロパン-2-エノエートを提供した。

30

【0118】

エチル2-（3,4-ジクロロピリジン-2-カルボニル）-3-〔（4-メトキシフェニル）メチルアミノ〕プロパン-2-エノエート（5.92 g、9.40 mmol）をDMF（24 mL）に溶解した。K₂CO₃（4.00 g、28.9 mmol）を加え、この混合物を90℃で6時間撹拌した。反応物を室温に冷却した。この反応混合物を水（250 mL）の添加によりクエンチし、CH₂Cl₂（100 mL）で希釈した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をCelite（登録商標）で濾過し、次いでブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー（0～6% CH₂Cl₂中MeOH）により精製して、エチル8-ヒドロキシ-1-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-4-オキソ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。

40

【0119】

エチル8-ヒドロキシ-1-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-4-オキソ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート（840 mg、1.09 mmol）をCH₂Cl₂（11 mL）及びDMF（0.05 mL）に溶解した。この混合物に塩化オキサリル（0.48 mL、5.5 mmol）を加え、この混合物を3時間加熱還流した。次いで、

50

反応混合物を冷却し、飽和 aq. NaHCO_3 溶液 (50 mL) の添加によりクエンチした。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で減少させて、エチル 4, 8-ジクロロ-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。

【0120】

エチル 4, 8-ジクロロ-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシレート (950 mg、2.21 mmol) を THF (5 mL) に溶解した。この溶液に、THF 中のジメチルアミン (1.1 mL、2.2 mmol、2 M) を滴加し、この混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー (20~50% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、エチル 8-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法 B) $R_t = 1.07$ 分、 $m/z = 280.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

【0121】

エチル 8-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシレート (315 mg、0.93 mmol) を 1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (1 mL) に溶解した。この混合物に、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (40 mg、0.048 mmol) を加え、次いで (3, 5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (215 mg、1.13 mmol) 及び Na_2CO_3 (300 mg、2.83 mmol) を加えた。混合物にマイクロ波照射を 100°C で 1 時間提供した。粗反応混合物を乾燥するまで減少させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (5~40% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、エチル 8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシレートを提供した。LCMS (方法 B) $R_t = 1.56$ 分、 $m/z = 390.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0122】

攪拌しているエチル 8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシレート (272 mg、0.65 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (32 mg、1.34 mmol) を加えた。反応物を 100°C に一晩加熱した。この反応混合物を冷却した。反応混合物を水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) の添加によりクエンチした。pH を 2 M HCl で pH = 4 に調整した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で減少させて 8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸を提供した。LCMS (方法 B) $R_t = 0.82$ 分、 $m/z = 362.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0123】

8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸 (282 mg、0.71 mmol) の DMF (7 mL) 溶液に、室温で N_2 雰囲気下で NEt_3 (3 当量、2.12 mmol)、次いでジフェニルホスホリルアジド (230 μL 、1.06 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。無水 MeOH (2.90 mL) を加え、反応物を N_2 雰囲気下で室温で一晩攪拌したままにした。反応を飽和 aq. NaHCO_3 (25 mL) の添加によりクエンチした。有機層を分離し、 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、メチル N-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-イル] カルバメートを提供した。LCMS (方法 B) $R_t = 1.43$ 分、 $m/z = 391$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0124】

メチル N-[8-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1, 5-ナフチリジン-3-イル] カルバメート (0.71 mmol) の 1, 4-ジオキサン (12 mL) 溶液を、室温で N_2 雰囲気下で水中の水酸化ナトリウム (10.6 mL、21.2 mmol、2 M) で処理した。この混合物を 100°C に 90 分間加熱した。反応物を水

50

(25 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (5~10% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、8-(3, 5-ジクロロフェニル)-N4, N4-ジメチル-1, 5-ナフチリジン-3, 4-ジアミンを提供した。LCMS (方法B) $R_t = 1.41$ 分、 $m/z = 333$ [$M+H$]⁺。

【0125】

8-(3, 5-ジクロロフェニル)-N4, N4-ジメチル-1, 5-ナフチリジン-3, 4-ジアミン (93.7 mg、0.28 mmol) 及び (S)-クロマン-4-カルボン酸 (65.7 mg、0.35 mmol) の EtOAc (4 mL) 溶液を、氷浴を用いて N_2 雰囲気下で 0℃ に冷却した。ピリジン (0.07 mL、0.9 mmol) を反応物に 0℃ で加え、次いで T_3P (EtOAc 中 50 重量%; 0.34 mL、0.57 mmol) を加えた。反応物を室温にゆっくり温まらせ、一晩攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (5~15% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、表題化合物を提供した。LCMS (方法B) $R_t = 1.61$ 分、 $m/z = 493$ [$M+H$]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.97 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.2, 8$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.26 (m, 2H)。

【0126】

以下の化合物は、実施例 6.1 の方法論によって同様に調製した：

【0127】

10

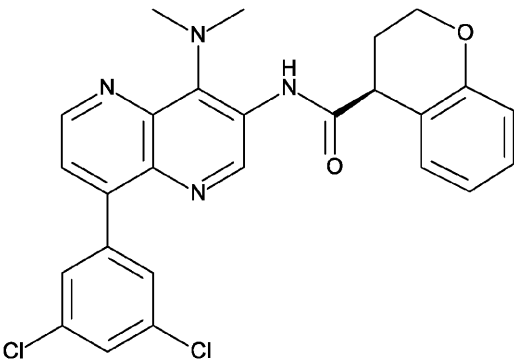
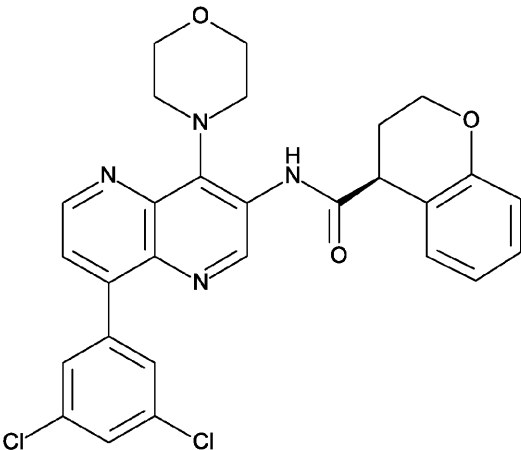
20

30

40

50

【表 8】

Ex.	名称	構造
6.2	(4S)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-3-イル]クロマン-4-カルボキサミド	
6.3	(4S)-N-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-3-イル]クロマン-4-カルボキサミド	

10

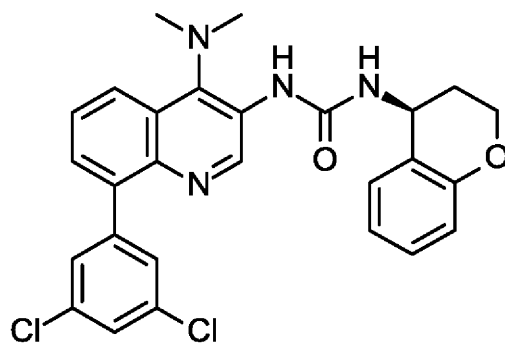
20

【0128】

実施例 7. 1

1-[(4S)-クロマン-4-イル]-3-[8-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-3-キノリル]尿素

【化 17】



40

攪拌している 8-ブロモキノリン-4-オール (2.0 g、8.82 mmol) のプロピオン酸 (20 mL、265 mmol) 溶液に、100℃で硝酸 (1 mL、16 mmol) を 5 分間かけてゆっくり加えた。反応物を 125℃に加熱し、45 分間攪拌したままにした。次いで、反応物を室温に冷却させ、生成物を沈殿させた。固体を濾過により収集し、水 (3 x 10 mL)、iPrOH (10 mL)、イソヘキサン (10 mL) で洗浄し、次いで真空炉内で 1 時間乾燥して 8-ブロモ-3-ニトロキノリン-4-オールを提供

50

した。LCMS (方法B) : $R_t = 0.54$ 分、 $m/z = 269$ [$M+H$]⁺。

【0129】

8-ブロモ-3-ニトロキノリン-4-オール (1.52 g、5.37 mmol) の溶液に、 $POCl_3$ (10 mL、107 mmol) を加えた。この懸濁液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却させ、一晚放置した。反応混合物を真空下で濃縮して (トルエンとの共沸) 8-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリンを提供し、これを更に精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0130】

8-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリン (2.32 g、5.38 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、ジメチルアミン (THF 中 2 M、7 mL、14 mmol) をゆっくり加えた。反応物を室温で1.5時間、攪拌したままにした。反応混合物を EtOAc と飽和 aq. $NaHCO_3$ (各々 50 mL) の間に分割した。ブライン (50 mL) を加えた。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、8-ブロモ-N, N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミンを提供した。LCMS (方法B) : $R_t = 1.13$ 分、 $m/z = 296$ [$M+H$]⁺。

【0131】

8-ブロモ-N, N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミン (505 mg、1.62 mmol) の溶液に、(3, 5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (314 mg、1.61 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (92 mg、0.08 mmol)、及び Na_2CO_3 (351 mg、3.28 mmol) を加えた。バイアルを密封し、次いで排気し、 N_2 雰囲気中で3回再充填した。1, 4-ジオキサン (9 mL)、次いで水 (3 mL) を加え、反応物をマイクロ波中で100℃に1時間加熱した。反応混合物を EtOAc と飽和 aq. $NaHCO_3$ (各々 50 mL) の間に分割した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-(3, 5-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミンを提供した。LCMS (方法B) : $R_t = 1.57$ 分、 $m/z = 362$ [$M+H$]⁺。

【0132】

攪拌している8-(3, 5-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル-3-ニトロキノリン-4-アミン (401 mg、1.05 mmol) の THF (5 mL)、EtOH (5 mL) 及び水 (2.5 mL) 中の懸濁液に、鉄 (184 mg、3.23 mmol) 及び NH_4Cl (168 mg、3.13 mmol) を加えた。反応物を75℃に加熱し、45分間攪拌したままにした。反応物を室温に冷却させ、次いで飽和 aq. $NaHCO_3$ と EtOAc (各々 25 mL) の間に分割した。この混合物を Celite (登録商標) で濾過し (EtOAc で洗浄)、濾液の層を分離した。水層を EtOAc (2 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィーにより精製して、8-(3, 5-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル-3, 4-ジアミンを提供した。LCMS (方法B) : $R_t = 1.48$ 分、 $m/z = 363.2$ [$M+H$]⁺。

【0133】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (94 mg、0.45 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、0℃で N_2 雰囲気下で、THF (2.5 mL) 中の8-(3, 5-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル-3, 4-ジアミン (151 mg、0.43 mmol) を2分間かけて滴加した。反応物を0℃で1時間攪拌したままにした。この反応混合物に (4S)-クロマン-4-アミンHCl (90 mg、0.47 mmol) 及び NEt_3 (179 μ L、1.27 mmol) を加えた。反応物を室温に温ませ、30分間攪拌した。反応混合物を飽和 aq. $NaHCO_3$ と CH_2Cl_2 (各々 20 mL) の間に分割した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。LCMS (方法B) $R_t = 1.49$ 分、 $m/z = 507$ [$M+H$]⁺。 ^1H NMR (40

10

20

30

40

50

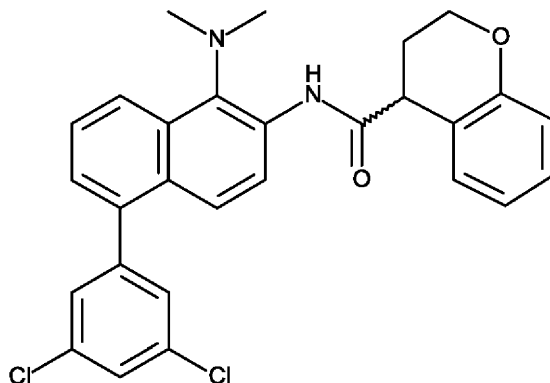
0 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 9.51 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.38 (t, J=2 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8 Hz, 1H), 5.12 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.23 (m, 2H).

【0134】

実施例 8.1 及び 8.2

(4S 及び 4R) - N - [5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - (ジメチルアミノ) - 2 - ナフチル] クロマン - 4 - カルボキサミド
【化18】

10



20

撹拌している 1 - ブロモ - 5 - ニトロナフタレン (6.0 g、23.90 mmol) 及び 3, 5 - ジクロロフェニルボロン酸 (4 g、21.05 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (80 mL) - 水 (26 mL) 溶液に Na₂CO₃ (5.06 g、47.73 mmol) を加え、反応混合物を N₂ を使用して 10 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.87 g、1.19 mmol) を加えた後、得られた反応混合物を 80℃ で 45 分間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) を加えることによってクエンチし、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗化合物を、エーテル中 50% EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - ニトロナフタレンを得た。

30

【0135】

撹拌している 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - ニトロナフタレン (5 g、15.77 mmol) 及び NH₄Cl (2.6 g、48.88 mmol) の THF (70 mL)、EtOH (70 mL) 及び水 (35 mL) 溶液に鉄粉 (2.6 g、47.31 mmol) を加え、反応混合物を 75℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、EtOH (30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、次いで飽和 aq. NaHCO₃ 溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗化合物を Et₂O 及びペンタン (1 : 1) で粉碎して、5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ナフタレン - 1 - アミンを得た。

40

【0136】

撹拌している 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ナフタレン - 1 - アミン (3.3 g、11.49 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、NBS (2.04 g、11.49 mmol) を -5℃ で加え、反応混合物を 30 分間撹拌した。反応混合物を飽和 aq. NaHCO₃ 溶液 (20 mL) を加えることによってクエンチし、CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、エーテル中 30% EtOAc で溶出するフラッシュクロマ

50

トグラフィーにより精製して、2-ブロモ-5-(3,5-ジクロロフェニル)ナフタレン-1-アミンを得た。LCMS (方法D) $R_t = 2.69$ 分、 $m/z = 368.05$ [$M+H$]⁺。

【0137】

撹拌している2-ブロモ-5-(3,5-ジクロロフェニル)ナフタレン-1-アミン (1.6 g、4.38 mmol) のホルムアルデヒド溶液 (水中37%、15 mL) 及びギ酸 (15 mL) の溶液を、100℃で1時間撹拌した。反応を、飽和 aq. NaHCO_3 溶液 (2 x 20 mL) を0℃で加えることによってクエンチし、 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、 Et_2O 中30% EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルナフタレン-1-アミンを得た。LCMS (方法D) $R_t = 3.76$ 分、 $m/z = 394.09$ [$M+H$]⁺。

【0138】

撹拌している2-ブロモ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルナフタレン-1-アミン (1.2 g、3.06 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、tert-ブチルカルバメート (537 mg、4.59 mmol)、炭酸セシウム (5.23 g、9.18 mmol) を加え、 N_2 を使用して10分間脱気した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.248 g、0.15 mmol) 及びXantphos (0.162 g、0.15 mmol) を連続して加え、得られた反応混合物を110℃で16時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) を加えることによってクエンチし、 EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、エーテル中50% EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(5-(3,5-ジクロロフェニル)-1-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)カルバメートを得た。LCMS (方法D) $R_t = 3.06$ 分、 $m/z = 431$ [$M+H$]⁺。

【0139】

撹拌しているtert-ブチル(5-(3,5-ジクロロフェニル)-1-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)カルバメート (0.56 g、1.30 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に、 EtOH (5 mL) 中5M HCl を室温に加え、50℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。粗化合物をジエチルエーテル及びペンタン (1:1) で粉砕することにより精製した。LCMS (方法D) $R_t = 2.7$ 分； $m/z = 331.21$ [$M+H$]⁺。

【0140】

撹拌している5-(3,5-ジクロロフェニル)-N1,N1-ジメチルナフタレン-1,2-ジアミン HCl (0.44 g、1.34 mmol)、(S)-クロマン-4-カルボン酸 (0.2 g、1.12 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、DIPEA (0.6 mL、3.37 mmol) 及び T_3P (EtOAc 中50重量%、0.5 mL、1.68 mmol) を0℃で加えた。得られた反応混合物を50℃で24時間撹拌した。反応混合物を水 (5 mL) の添加によりクエンチし、 CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗化合物をSFC: Chiralpak IC (30 x 250 mm)、5 μm CO_2 : 65% 共溶媒: 35% (MeOH) 総流量: 100 g/分 背圧: 100 bar 温度: 35℃ UV: 260 nm) により精製して、表題化合物を提供した。LCMS (方法D) $R_t = 3.83$; $m/z = 491.0$ [$M+H$]⁺。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm]: 9.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.49–7.59 (m, 4H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.26 (td, $J = 1.2, 8$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05–4.25 (m, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.

3 3 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 2 . 1 8 (m , 1 H) .

【 0 1 4 1 】

表の化合物についての実験の詳細：

【 0 1 4 2 】

【表 9】

Ex.	HPLC	NMR
1.3	R _t = 1.69; m/z (ES+)= 490.0 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.98 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.83 (dd, J= 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (t, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 2.65 (s, 6H), 2.56 (m, 1 H), 1.91 (m, 3 H)
1.4	R _t = 1.69; m/z (ES+)= 490.0 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.98 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.83 (dd, J= 1.6, 7.6Hz, 1 H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (t, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 2.65 (s, 6H), 2.56 (m, 1 H), 1.91 (m, 3 H)
1.5	R _t = 1.59; m/z (ES+)= 489.0 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.78 (s, 1H), 8.36 (dd, J= 2.8, 7.6Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.53 (d, J= 2 Hz, 2 H), 7.37 (d, J= Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 0.91 (m, 1 H), 0.72 (m, 1 H), 0.46 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H)
1.6	R _t = 1.59; m/z (ES+)= 489.0 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.78 (s, 1H), 8.36 (dd, J= 2.8, 7.6Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.53 (d, J= 2 Hz, 2 H), 7.37 (d, J= Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 0.91 (m, 1 H), 0.72 (m, 1 H), 0.46 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H)
1.7	R _t = 1.67; m/z (ES+)= 508.2 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.88 (s, 1H), 9.25 (s, 1 H), 8.25 (dd, J= 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.51-7.59 (m, 4 H), 7.38 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7.23-7.31 (m, 32 H), 6.96-7.02 (m, 2 H), 4.35-4.39 (m, 1 H), 4.11 (td, J= 2, 12 Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.6-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.31 (m, 1 H)
1.8	R _t = 1.67; m/z (ES+)= 508.2 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.88 (s, 1H), 9.25 (s, 1 H), 8.25 (dd, J= 1.6, Hz, 1 H), 7.51-7.59 (m, 4 H), 7.38 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7.23-7.31 (m, 2 H), 6.96-7.02 (m, 2 H), 4.35-4.39 (m, 1 H), 4.11 (td, J= 2, 12 Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.6-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.31 (m, 1 H)
1.9	R _t = 1.45; m/z (ES+)= 492.2 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1 H), 7.89 (dd, J= 1.2, 8 Hz, 1 H), 7.46-7.54 (m, 5 H), 7.01-7.05 (t, J= 8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4.35 (d, J= 11 Hz, 1 H), 4.08 (q, J= 12 Hz, 1 H), 3.86 (d, J= 2.8 Hz, 1 H), 3.49 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.65 (d, J= 14 Hz, 2 H), 2.24 (m, 1 H)
1.10	R _t = 1.45; m/z (ES+)= 526.2 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1 H), 7.88 (dd, J= 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.34 (td, J= 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.04 (td, J= 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.09 (td, J= 12.4, 2 Hz, 1 H), 3.89 (d, J= 3.2 Hz, 1 H), 2.7 (s, 6 H), 2.62 (m, 1 H)

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 10】

1.11	$R_t = 1.45$; m/z (ES ⁺) = 526.2 [M+H] ⁺ /方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.34 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.04 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.09 (td, J = 12.4, 2 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.7 (s, 6 H), 2.62 (m, 1 H)
1.12	$R_t = 2.49$; $m/z = 534-35$ [M+H] ⁺ /方法 C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10.7 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.23 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.63-7.66 (m, 3 H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.17 (td, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 6.92 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 4.19-4.23 (m, 1 H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (m, 4 H), 3.27 -3.29 (m, 4 H), 2.21-2.28 (m, 2 H)
1.13	$R_t = 2.49$; $m/z = 534-35$ [M+H] ⁺ /方法 C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10.7 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.23 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.63-7.66 (m, 3 H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.17 (td, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 6.92 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 4.19-4.23 (m, 1 H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (m, 4 H), 3.27 -3.29 (m, 4 H), 2.21-2.28 (m, 2 H)
1.14	$R_t = 3.13$; $m/z = 520.1$ [M+H] ⁺ /方法 D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 8.58 (s, 1 H), 8.27 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.68-7.76 (m, 2 H), 7.56-7.61 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 6.91 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 4.19-4.22 (m, 1 H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (t, J = 4.4 Hz, 4 H), 3.20-3.32 (m, 4H), 2.24 (m, 2 H)
1.15	$R_t = 3.13$; $m/z = 520.1$ [M+H] ⁺ /方法 D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 8.58 (s, 1 H), 8.27 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.68-7.76 (m, 2 H), 7.56-7.61 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 6.91 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 4.19-4.22 (m, 1 H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (t, J = 4.4 Hz, 4 H), 3.20-3.32 (m, 4H), 2.24 (m, 2 H)
3.2	$R_t = 1.39$ min, $m/z = 526.0$ [M-H] ⁻ /方法 B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9.14 (s, 1 H), 7.98-8.01 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.25-7.27 (m, 2 H), 6.68-6.88 (m, 2 H), 4.62 (td, J = 2.4, 12 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.27-4.34 (m, 1 H), 3.05 (s, 6 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 2.35-2.45 (m 1 H),
4.2	$R_t = 1.46$; m/z (ES ⁺) = 491.0 [M+H] ⁺ /方法 B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10.15 (s, 1 H), 8.8 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.2 (m, 1 H), 4.08 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3.04 (s, 6 H), 2.25 (m, 2 H)

【0144】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

4.3	R _t = 2.15 ; m/z (ES+)= 521.33 [M+H] ⁺ / 方法 C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10.19 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.68 (d, J= 5.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J= 6 Hz, 1 H), 7.65-7.72 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 7.17 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.18-4.22 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 4 H), 3.31 (s, 4 H), 2.25 (m, 2 H)
4.4	R _t = 2.15 ; m/z (ES+)= 521.33 [M+H] ⁺ / 方法 C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10.19 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.68 (d, J= 5.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J= 6 Hz, 1 H), 7.65-7.72 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 7.17 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.18-4.22 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 4 H), 3.31 (s, 4 H), 2.25 (m, 2 H)
5.2	R _t = 1.61; m/z (ES+)= 494.0 [M+H] ⁺ /方法 B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10.15 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.29 (d, J= 1.6Hz, 2 H), 7.84 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7.27 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.17 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 9.82 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 4.16-4.24 (m, 1 H), 4.11 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.17 (s, 6 H), 2.17-2.27 (m, 2 H)
6.2	R _t = 1.61; m/z (ES+)= 493.0 [M+H] ⁺ /方法 B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 9.97 (s, 1 H), 8.92 (d, J= 4 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.74 (m, 4 H), 7.28 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.17 (td, J= 1.6, 8.4 Hz), 6.91 (td, J= 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J= 1.2, 8 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.10 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 3.12 (s, 6 H), 2.26 (m, 2 H)
6.3	R _t = 1.57; m/z (ES+)= 535.2 [M+H] ⁺ / 方法 B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 9.81 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 9.87 (d, J= 4.4 Hz, 1 H), 7.73-7.77 (m, 4 H), 7.32 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (td, J= 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (td, J= 0.8, 7.2 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J= 0.8, 8 Hz, 1 H), 4.22-4.31 (m, 2 H), 4.09 (t, J= 5.2 Hz, 1 H), 3.63-3.72 (m, 4 H), 3.38-3.48 (m, 4 H), 2.15-2.33 (m, 2 H)

10

20

【0145】

本発明の式 (I) の化合物は、内部寄生線虫及び吸虫が哺乳動物及び家禽の重篤な疾患の原因であり得る、特に蠕虫の処置及び／又は制御に有用である。この適応症の典型的な線虫は：糸状虫科 (Filaridae)、セタリア科 (Setariidae)、捻転胃虫属 (Haemonchus)、トリコストロンギルス属 (Trichostrongylus)、オステルタジア属 (Ostertagia)、ネマトジルス属 (Nematodirus)、クーペリア属 (Cooperia)、カイチュウ属 (Ascaris)、ブノストヌム属 (Bunostomum)、腸結節虫属 (Oesophagostomum)、シャルベルティア属 (Charbertia)、鞭虫属 (Trichuris)、円虫属 (Strongylus)、トリコネマ属 (Trichonema)、ディクチオカウルス属 (Dictyocaulus)、毛細線虫属 (Capillaria)、ヘテラキス属 (Heterakis)、トキシカラ属 (Toxocara)、アスカリディア属 (Ascaridia)、ギョウ虫属 (Oxyuris)、鉤虫属 (Ancylostoma)、ウンシナリア属 (Uncinaria)、イヌ回虫属 (Toxascaris) 及びウマ回虫属 (Parascaris) である。吸虫には、特に、ファスキオリデア科 (Fasciolidae)、特にファスシオラ・ヘパティカ (Fasciola hepatica) が含まれる。

30

40

【0146】

ネマトジルス属 (Nematodirus)、クーペリア属 (Cooperia) 及び腸結節虫属 (Oesophagostomum) の種の特定の寄生虫は、宿主動物の異腸管に寄生するが、その他のヘモンクス属 (Haemonchus) 及びオステルタジア属 (Ostertagia) の種は胃に寄生し、ディクチオカウルス属 (Dictyocaulus) の種のものは、肺組織に寄生する。科の寄生虫は、内部細胞組織内、並びに例えば心臓、血管、リンパ管、及び皮下組織などの器官内に見出すことができる。特に注目

50

すべき寄生虫は、犬の犬糸状虫、ジロフィラリア・インミティス (*Dirofilaria immitis*) である。

【0147】

式 (I) の化合物によって処置及び／又は制御することができる寄生虫には、条虫 (*Cestoda*) (サナダムシ) の綱のもの、例えばメソセストイダエ (*Mesocestoidae*) 科、特にメソセストイデス (*Mesocestoides*) 属のもの、特に *M. リネアツス* (*M. lineatus*) ; ジピリジイダエ (*Dipylidiidae*)、特にジピリジウム・カニヌム (*Dipylidium caninum*)、ジョイエウキシエラ種 (*Joyeuxiella spp.*)、特にジョイエウキシエラ・パスカリ (*Joyeuxiella pasquali*)、及びジプロピリジウム種 (*Diplopylidium spp.*)、及びテニア科 (*Taeniidae*)、特にテニア・ピスフォルミス (*Taenia pisiformis*)、テニア・セルビ (*Taenia cervi*)、テニア・オビス (*Taenia ovis*)、テニア・ヒダチゲナ (*Taenia hydatigena*)、テニア・ムルチセプス (*Taenia multiceps*)、テニア・タエニアフォルミス (*Taenia taeniaeformis*)、テニア・セリアルリス (*Taenia serialis*)、及びエキノкокクス種 (*Echinococcus spp.*)、最も特にはテニア・ヒダチゲナ (*Taenia hydatigena*)、テニア・オビス (*Taenia ovis*)、テニア・ムルチセプス (*Taenia multiceps*)、テニア・セリアルリス (*Taenia serialis*) ; 単包条虫 (*Echinococcus granulosus*) 及び多包条虫 (*Echinococcus multilocularis*) も含まれる。

【0148】

更に、式 (I) の化合物は、ヒト病原性寄生虫の処置及び／又は制御に適切である。このうち、消化管内に現れる代表的なものは、アンシロストーマ (*Ancylostoma*)、ネカトル (*Necator*)、アスカリス (*Ascaris*)、ストロングロイデス (*Strongyloides*)、トリキネラ (*Trichinella*)、キャピラリア (*Capillaria*)、トリチュリス (*Trichuris*) 及びエンテロビウス (*Enterobius*) 属のものである。本発明の化合物はまた、ドラクンクルス (*Dracunculus*) 科からのウケレリア (*Wuchereria*)、ブルギア (*Brugia*)、オンコセルカ (*Onchocerca*) 及びロア (*Loa*) 属の寄生虫、並びに、特に胃腸管に感染するストロングロイデス (*Strongyloides*) 及びトリキネラ (*Trichinella*) 属の寄生虫にも対抗する。

【0149】

本発明の化合物によって処置及び／又は制御される特定の寄生虫は、犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) である。そのような処置のための特定の対象は、犬及び猫である。

【0150】

本発明の化合物は、単独で、又は組成物の形態で投与することができる。実際には、本発明の化合物は、通常、組成物の形態で、即ち、少なくとも1つの許容可能な賦形剤との混合物で投与される。任意の許容可能な賦形剤の割合及び性質は、本発明の選択された化合物の特性、選択された投与経路、並びに獣医学及び医薬分野におけるような標準的実践によって決定される。

【0151】

一実施形態において、本発明は：本発明の化合物及び少なくとも1つの許容可能な賦形剤を含む組成物を提供する。

【0152】

このような処置及び／又は制御を行う際に、本発明の化合物は、化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態及び経路で投与され得る。本発明の化合物は、経口、特に錠剤及びカプセル剤を含む多様な経路によって投与することができる。本発明の化合物は、非経口経路、より詳細には、吸入、皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、経皮、経鼻、直腸、膺、

眼、局所、舌下、及び口腔、腹腔内、脂肪内、髄腔内、及び例えばカテーテル又はステントによる局所送達を介して投与することができる。

【0153】

当業者は、選択される化合物の特定の特徴、処置される障害又は状態、障害又は状態の段階、及び他の関連する状況に応じて、適切な形態及び投与経路を容易に選択することができる。本発明の医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、紙、ロゼンジ、ウエハース、エリキシル、軟膏、経皮パッチ、エアロゾル、吸入剤、坐剤、ドレンチ、溶液、及び懸濁液の形態で対象に投与され得る。

【0154】

用語「許容可能な賦形剤」は、獣医学的及び医薬組成物を調製する際に典型的に使用されるものを指し、使用される量で純粋且つ無毒であるべきである。それらは、一般に、集合体で活性成分のためのビヒクル又は媒体として働くことができる固体、半固体、又は液体材料である。許容可能な賦形剤のいくつかの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipientsに見出され、希釈剤、ビヒクル、担体、軟膏基剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、甘味剤、香味剤、ゲル基剤、徐放性マトリクス、安定化剤、保存剤、溶媒、懸濁化剤、緩衝剤、乳化剤、染料、噴射剤、コーティング剤、及びその他を含む。

【0155】

一実施形態では、組成物は、経口投与に適合した錠剤又はカプセル剤又は液体製剤、例えば溶液又は懸濁液など、経口投与に適合する。一実施形態では、組成物は、経口投与に適合したチュアブル製剤など、経口投与に適合する。更に別の実施形態では、組成物は、非経口投与に適合した液体又は半固体製剤、例えば、溶液又は懸濁液又はペーストである。

【0156】

線虫／蠕虫の処置及び／又は制御において対象に使用するための特定の組成物は、溶液；古典的なエマルジョン、マイクロエマルジョン及び自己乳化組成物（これは、対象の身体に添加すると体液と一緒にエマルジョンを形成する、水なし有機組成物、好ましくは油性組成物である）を含むエマルジョン；懸濁液（ドレンチ）；注ぎ込み製剤；食品添加物；粉末；発泡性錠剤を含む錠剤；巨塊剤；マイクロカプセルを含むカプセル剤；並びにチュアブルトリートを含む。特に、組成物形態は、錠剤、カプセル剤、食品添加物又はチュアブルトリートである。

【0157】

本発明の組成物は、獣医学及び医薬技術分野で周知の方法で調製され、活性成分として本発明の化合物の少なくとも1つを含む。本発明の化合物の量は、その特定の形態に応じて変化させることができ、都合よくは単位剤形の1%～約50%であり得る。本医薬組成物は、好ましくは単位剤形に処方され、各用量は、典型的には約0.5mg～約100mgの本発明の化合物を含有する。処置投与量に影響を及ぼすために、1つ以上の単位剤形をとることができる。

【0158】

一実施形態において、本発明はまた、寄生虫を処置するための方法を提供し、当該方法は：有効量の式（I）の化合物又はその塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、本方法は、場合により、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

【0159】

一実施形態において、本発明はまた、寄生虫を制御するための方法を提供し、当該方法は：有効量の式（I）の化合物又はその塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、本方法は、場合により、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

【0160】

一実施形態において、本発明はまた、寄生虫を処置又は制御するための方法を提供し、当該方法は：対象の環境を有効量の式（I）の化合物又はその塩と接触させることを含み、本方法は、場合により、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を更に含む。

10

20

30

40

50

【0161】

したがって、本発明は、医薬の製造のためを含む、医薬としての本発明の化合物の使用を提供する。一実施形態において、本発明は、寄生虫を処置するための式(I)の化合物又はその塩を含む医薬の製造を提供する。一実施形態において、本発明は、寄生虫を制御するための、本発明の化合物又はその塩を含む医薬の製造を提供する。

【0162】

用語「処置する」、「処置すること」、「処置した」、又は「処置」は、限定するものではないが、既存の症状の進行若しくは重症度を抑制する、遅延させる、停止させる、減少させる、改善する、逆転させる、又は障害、状態、若しくは疾患を予防することを含む。例えば、成体の犬糸状虫感染は、本発明の化合物を投与することによって処置される。処置は、治療的に適用又は投与することができる。

10

【0163】

用語「制御する」、「制御している」、又は「制御される」は、症状、障害、状態、又は疾患のリスクを低下させる、減少させる、又は改善すること、及び症状、障害、状態、又は疾患から動物を保護することを含むことに言及する。制御は、治療的、予防的(prophylactic)、又は予防的(preventative)投与を指すことができる。幼虫又は未成熟の犬糸状虫感染は無症候性であり、成熟した寄生虫による感染は症候性及び／又は衰弱性であることはよく理解されている。したがって、例えば、犬糸状虫感染は、幼虫又は未成熟な寄生虫に作用して、感染が成熟した寄生虫による感染に進行するのを防ぐことによって制御されるであろう。

20

【0164】

したがって、内部寄生線虫及び吸虫である寄生虫、特に蠕虫の処置及び／又は制御における本発明の化合物の使用は、罹患率又は死亡率を含む症状を対象が発現しているかどうかにかかわらず、及び寄生虫チャレンジの段階とは独立して、その生活環全体にわたって様々な形態の寄生虫に作用するための本発明の化合物の使用を指す。

【0165】

本明細書中で使用される場合、「対象に投与する」は、皮膚、皮下、筋肉内、粘膜、粘膜下、経皮、経口又は鼻腔内投与を含むが、これらに限定されない。投与は、注射又は局所投与を含み得る。

【0166】

用語「対象」及び「患者」は、ヒト及びイヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、フェレット、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタなどの非ヒト哺乳動物を含むことに言及する。より特定の対象は、ヒトであることが理解される。また、より特定の対象は、哺乳動物のペット又はコンパニオン動物、例えば、イヌ及びネコ、並びにマウス、モルモット、フェレット、及びウサギである。

30

【0167】

用語「有効量」は、対象に所望の利益を与え、処置及び制御の両方のための投与を含む量を指す。この量は、個々の対象ごとに異なり、対象の全体的な身体状態及び処置されるべき状態の根本的な原因の重篤度、付随する処置、並びに有益なレベルで所望の応答を維持するために使用される本発明の化合物の量を含む、多くの因子に依存するであろう。

40

【0168】

有効量は、当業者のように、既知の技術の使用によって、及び類似の状況下で得られた結果を観察することによって、担当の診断医によって容易に決定され得る。有効量、用量を決定する際には、多くの因子が担当の診断医によって考慮され、それらには；患者の種；その大きさ、年齢、及び全身の健康状態；関与する特定の状態、障害、感染、又は疾患；状態、障害、又は疾患の程度又は重篤度、個々の患者の反応；投与される特定の化合物；投与モード；投与される製剤のバイオアベイラビリティ特性；選択された投与レジメン；併用薬の使用；及び他の関連する状況が含まれるが、これらに限定されない。本発明の有効量、処置投与量は、0.5mg～100mgの範囲であると予想される。特定の量は、当業者によって決定され得る。これらの投与量は、約1kg～約20kgの質量を有す

50

る対象に基づくが、診断医は、その質量がこの体重範囲外にある対象について適切な用量を決定することができるであろう。本発明の有効量、処置投与量は、対象の0.1 mg ~ 10 mg / kg の範囲であると予想される。投与レジメンは、連日投与、週1回投与、又は月1回投与が予想される。

【0169】

本発明の化合物は、当該化合物が指示される寄生虫の処置を含む、1つ以上の障害、疾患又は状態の処置のために、1つ以上の他の活性化合物又は処置と組み合わせることができる。本発明の化合物は、寄生虫及び他の障害を処置するための1つ以上の化合物又は処置と組み合わせ、同時に、連続して、又は別々に投与され得る。

【0170】

例えば、寄生虫（犬糸状虫を含む）を処置するために使用される場合、本発明の化合物は、大環状ラクトン（例えば、イベルメクチン、モキシデクチン、又はミルベマイシンオキシム）、又はイミダクロプリドと組み合わせられ得る。寄生虫を処置するための特定の組み合わせには、本発明の化合物及びイベルメクチンが含まれる。寄生虫を処置するための別の特定の組み合わせには、本発明の化合物及びミルベマイシンオキシムが含まれる。

【0171】

したがって、本発明の組成物及び方法は、有効量の少なくとも1つの追加の活性化合物を場合により含むことが理解される。

【0172】

寄生虫駆除剤としての化合物の活性は、インビトロ及びインビボ方法を含む多様な方法によって決定することができる。

【0173】

実施例 A

犬糸状虫ミクロフィラリア

D. インミチス (D. i m m i t i s) ミクロフィラリアを、ビーグルの感染ドナーの血液から濾過によって単離し、適切な培地中でインキュベートする。試験化合物をDMSOで希釈し、寄生虫を含有する96ウェルプレートに添加する。プレートを所望の時間インキュベートし、LCDカメライメージングシステムを用いて運動性を評価する。血清の効果を、アッセイにおいて20%までのウシ胎仔血清の添加によって試験する。パーセント運動性阻害値を、DMSOのみのウェルの平均に対して生成する。

【0174】

例えばこの試験では、調製例からの以下の化合物は、 $EC_{50} < 0.1 \mu g / mL$ を示した：1.1、1.3、1.4、1.6、1.7、1.9、1.11、1.12、6.2、及び6.3。

【0175】

実施例 B

反芻動物胃腸 (H. コントーツス (H. c o n t o r t u s) (H. c.)) :

ヒツジの糞便から分離したH. c. の卵を一晩孵化させる。試験化合物をDMSOで希釈し、適切な培地を含む96ウェルプレートに添加する。H. c. 幼虫を各ウェルに添加し、プレートを所望の時間インキュベートする。LCDカメライメージングシステムを用いて運動性を評価する。パーセント運動性阻害値を、DMSOのみのウェルの平均に対して生成する。

【0176】

例えばこの試験では、調製例からの以下の化合物は、 $EC_{50} < 1 \mu g / mL$ を示した：1.1、1.4、1.6、1.9、1.11、1.12、4.2、6.1、6.2、6.3、及び7.1。

【0177】

実施例 C

胃腸線虫

スナネズミ (j i r d) (メリオネス・ウングイクラツス (M e r i o n e s u n g

10

20

30

40

50

uiculatus)) を、T. コルブリホルミス (T. colubriiformis) 及び H. コントーツス (H. contortus) の各々の 3 齢幼虫を強制経口投与することにより人工的に感染させる。次いで、例えば DMSO/PEG 2/1 中に処方した試験化合物で、感染後 6 日目に $1 \times 3 \text{ mg/kg} \sim 1 \times 32 \text{ mg/kg}$ の範囲の用量で経口的に処置する。処置の 3 日後、スナネズミ (gerbil) を安楽死させ、解剖して胃から H. コントーツス (H. contortus)、小腸から T. コルブリホルミス (T. colubriiformis) を回収する。有効性は、Abbott の公式を用いて、プラセボ処置群と比較した虫数の % 減少として表される。

【0178】

実施例 1. 1 の化合物は、Hc 及び Tc に対して > 80 % 有効であった。実施例 1. 4 及び 1. 11 の化合物は、Hc に対して > 80 % 有効であった。

【0179】

実施例 D

フィラリア線虫

Av モデル：感染性 A. ピテアエ (A. viteae) 幼虫を皮下注射したスナネズミを、続いて、例えば DMSO/PEG 2/1 中に処方した試験物質で、 $1 \times 3 \text{ mg/kg} \sim 5 \times 32 \text{ mg/kg}$ の範囲の用量 (1 日 1 用量、連続 5 日間) で強制経口投与することにより処置した。感染 12 週後の剖検において、有効性は、Abbott の式を用いて、プラセボ処置群と比較した虫数の % 減少として表される。

【0180】

実施例 1. 1、1. 4、及び 1. 11 の化合物は、Av に対して > 80 % の有効性を示した。

【0181】

実施例 E

L. s. モデル

感染性 L. シグモドンティス (L. sigmodontis) 幼虫を皮下注射したマウスを、続いて、例えば DMSO/PEG 2/1 中に処方した試験物質で、 $1 \times 3 \text{ mg/kg} \sim 5 \times 32 \text{ mg/kg}$ の範囲の用量 (1 日 1 用量、連続 5 日間) で強制経口投与することにより処置した。感染 5 週後の剖検において、Abbott の式を用いて、発育した幼虫対未処置動物を数えることにより有効性を算出する。

【0182】

実施例 1. 4 の化合物は、Ls に対して > 80 % の有効性を示した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/4709(2006.01)
 A 6 1 K 31/519(2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 P 33/10 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4706
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 33/10

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 デュクレイ, ピエール

アメリカ合衆国、インディアナ・4 6 1 4 0、グリーンフィールド、イノベーション・ウェイ・2 5 0 0、ピーオー・ボックス・7 0 8、エランコ・アニマル・ヘルス気付

(72)発明者 ポートラット, フランソワ

アメリカ合衆国、インディアナ・4 6 1 4 0、グリーンフィールド、イノベーション・ウェイ・2 5 0 0、ピーオー・ボックス・7 0 8、エランコ・アニマル・ヘルス気付

(72)発明者 ラゲオット, デニス

アメリカ合衆国、インディアナ・4 6 1 4 0、グリーンフィールド、イノベーション・ウェイ・2 5 0 0、ピーオー・ボックス・7 0 8、エランコ・アニマル・ヘルス気付

(72)発明者 タータウィ, シュエブ

アメリカ合衆国、インディアナ・4 6 1 4 0、グリーンフィールド、イノベーション・ウェイ・2 5 0 0、ピーオー・ボックス・7 0 8、エランコ・アニマル・ヘルス気付

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第2018/087036 (WO, A1)

特表2020-525444 (JP, A)

特表2020-528921 (JP, A)

特表2021-523131 (JP, A)

特表2022-514571 (JP, A)

国際公開第2017/178416 (WO, A1)

国際公開第2008/050140 (WO, A2)

国際公開第2009/080546 (WO, A1)

特表2003-514812 (JP, A)

国際公開第2010/045505 (WO, A1)

特表2022-505591 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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