

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-59783

(P2019-59783A)

(43) 公開日 平成31年4月18日 (2019.4.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04 C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496 Z N A	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 有 請求項の数 9 O L (全 157 頁) 最終頁に続く		

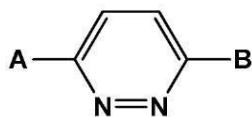
(21) 出願番号	特願2018-240458 (P2018-240458)	(71) 出願人	504389991
(22) 出願日	平成30年12月25日 (2018.12.25)		ノバルティス アーゲー
(62) 分割の表示	特願2016-531875 (P2016-531875) の分割		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
原出願日	平成26年7月30日 (2014.7.30)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	61/860,388		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成25年7月31日 (2013.7.31)	(74) 代理人	100095360
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 片山 英二
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100120134
1. T W E E N			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100162617
			弁理士 大賀 沙央里
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 4-二置換ピリダジン誘導体およびSMN欠損に関連する状態を処置するためのその使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 脊髄性筋萎縮症の処置のための化合物の提供。

【解決手段】 式 I A の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、近位型脊髄性筋萎縮症 (SMA) モジュレーター。



(IA)

(Aは、9又は10個の環原子、及び1又は2個の環N原子、及び0又は1個のO原子を有する二環式ヘテロアリアル又は複素環、Bは、置換しても良いピペリジン、ピロロ [3, 4-c] ピロール又はピペラジン等の環状アミノ基を表す。)

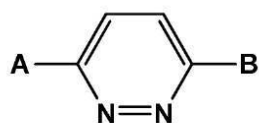
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される化合物またはその塩：

【化 1】



(IA)

10

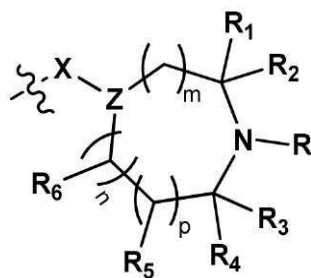
[式中、

A は、9 または 10 個の環原子、および 1 または 2 個の環 N 原子、および 0 または 1 個の O 原子を有する二環式ヘテロアリールまたは複素環であり（ここで、二環式ヘテロアリールまたは複素環は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、オキソ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている）；

20

B は、下式の基であるか：

【化 2】



30

(式中、

m 、 n 、および p は、0 または 1 から独立に選択され；

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）；

40

R_5 および R_6 は、水素およびフッ素から独立に選択されるか；または

R および R_3 は、組み合わせあって、N、O、または S から選択される 0 または 1 個の追加の環ヘテロ原子を有する縮合 5 員または 6 員複素環を形成しており；

R_1 および R_3 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており；

R_1 および R_5 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており；

R_3 および R_4 は、それらが結合している炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成しており；

X は、 $CR_A R_B$ 、O、 NR_7 、または結合であり；

R_7 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

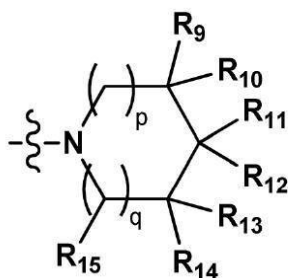
R_A および R_B は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択されるか、または R

50

A および R_B は、組み合わせあって、二価 $C_2 \sim C_5$ アルキレン基を形成しており；
 Z は、 CR_8 または N であり； Z が N である場合、 X は結合であり；
 R_8 は水素であるか、または R_6 と組み合わせあって、二重結合を形成している）
 あるいは

B は、下式の基である：

【化 3】



10

(式中、

p および q は、0、1、および 2 からなる群から独立に選択され；

R_9 および R_{13} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され；

R_{10} および R_{14} は、水素、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、
 ならびに $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、ア
 ミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）；

20

R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アル
 キルアミノであり；

R_{12} は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；または

R_9 および R_{11} は、組み合わせあって、4～7 個の環原子を有し、1～3 個の $C_1 \sim C_4$
 アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成しているか；または

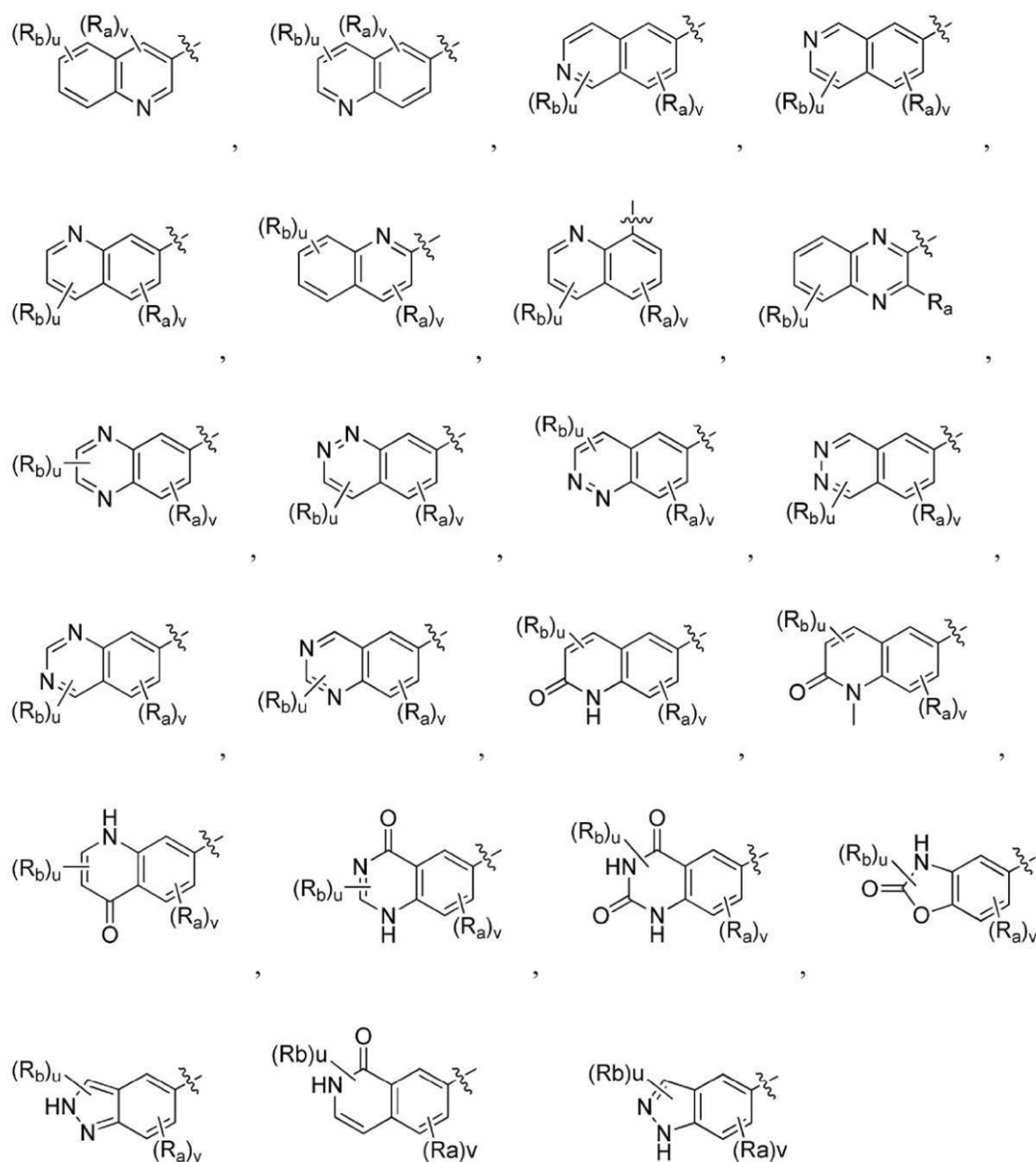
R_{10} および R_{12} は、組み合わせあって、4～7 個の環原子を有し、1～3 個の $C_1 \sim C_4$
 アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成している）】。

【請求項 2】

A が、

30

【化 4】



および

〔式中、

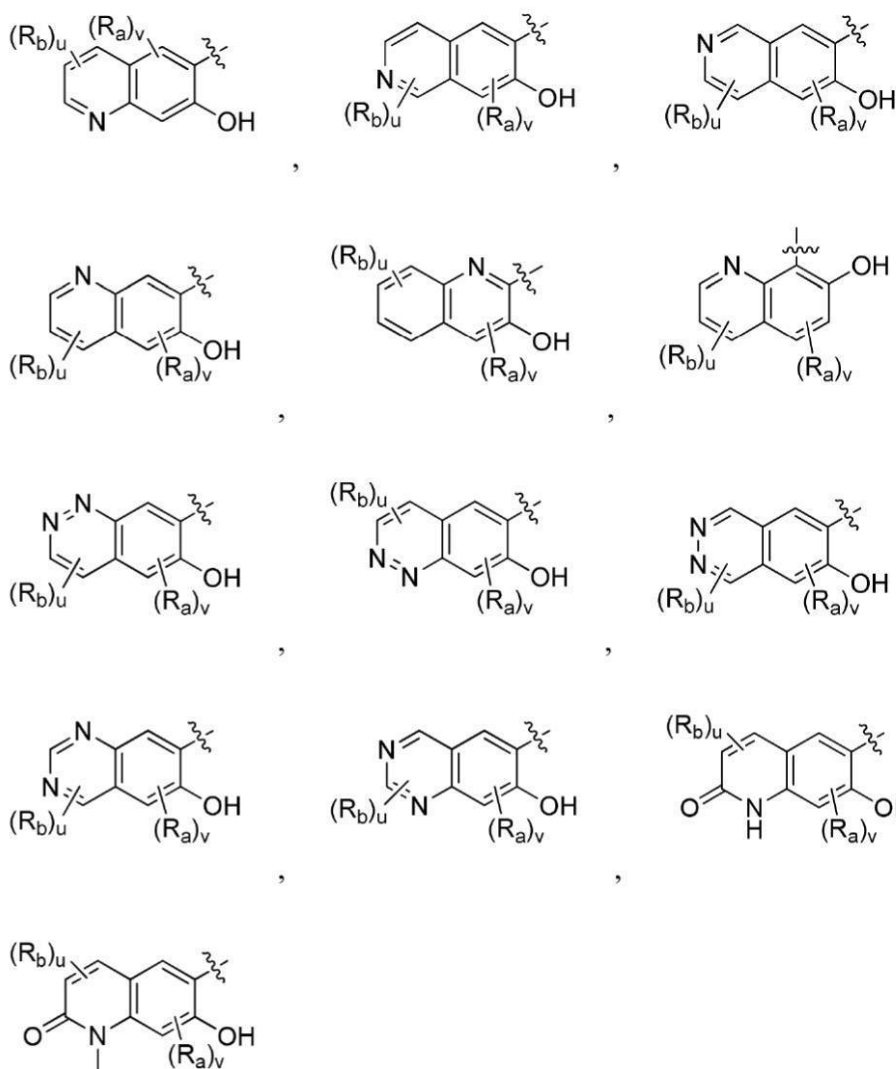
u および v は、各々独立に、0、1、2 または 3 であり；

各 R_a および R_b は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される]

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

A が、
【化 5】



10

20

および

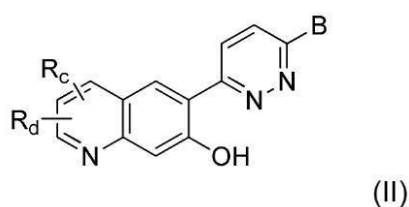
30

から選択される、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

前記化合物が式 I I の化合物：

【化 6】



40

【式中、

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコ

50

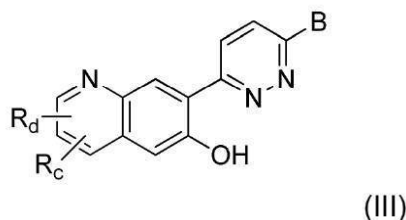
キシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

前記化合物が式IIIの化合物：

【化7】



10

[式中、

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

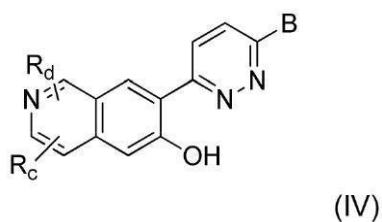
20

である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

前記化合物が式IVの化合物：

【化8】



30

[式中、

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

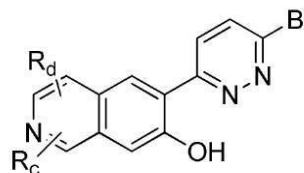
40

である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

前記化合物が式Vの化合物：

【化 9】



(V)

[式中、

10

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～C₄ アルキル、C₂～C₄ アルケニル、C₂～C₄ アルキニル、C₁～C₄ アルコキシ、C₃～C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ アルキルアリール、C₁～C₄ アルキルヘテロシクリル、C₁～C₄ アルキルヘテロアリール、C₁～C₄ アルコキシアリール、C₁～C₄ アルコキシヘテロシクリル、C₁～C₄ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、C₁～C₄ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジー C₁～C₄ アルキルアミノで置換されている C₁～C₄ アルコキシから選択される]

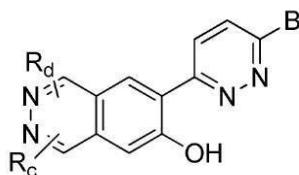
である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

20

前記化合物が式 V I の化合物：

【化 10】



(VI)

30

[式中、

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～C₄ アルキル、C₂～C₄ アルケニル、C₂～C₄ アルキニル、C₁～C₄ アルコキシ、C₃～C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ アルキルアリール、C₁～C₄ アルキルヘテロシクリル、C₁～C₄ アルキルヘテロアリール、C₁～C₄ アルコキシアリール、C₁～C₄ アルコキシヘテロシクリル、C₁～C₄ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、C₁～C₄ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジー C₁～C₄ アルキルアミノで置換されている C₁～C₄ アルコキシから選択される]

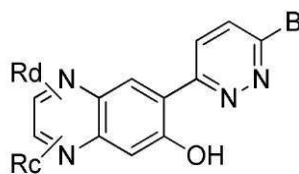
である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 9】

前記化合物が式 V I I の化合物：

【化 11】



(VII)

50

[式中、

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

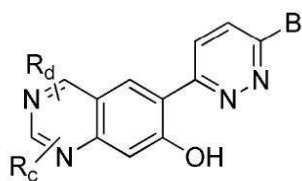
10

である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

前記化合物が式 V I I I の化合物：

【化 12】



(VIII)

20

[式中、

R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

30

である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

B が、

- ーイル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-3-カルボニトリル;
 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ)
 ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラ
 メチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 3-クロロ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペ
 リジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 6-(3-(ベンジルオキシ) イソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2 10
 , 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン;
 8-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ)
 ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ)
 ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1, 6-ジオール;
 7-(6-(メチル(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル) アミ
 ノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 1-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン
 -4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) 20
 ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 6-(1-(ベンジルオキシ) イソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2
 , 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ)
 ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル 30
) キノリン-7-オール;
 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-エトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペ
 リジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ)
 ピリダジン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-7
 -オール;
 3-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ 40
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 3-プロモ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イ
 ル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 5-プロモ-3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリ
 ジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 6-ヒドロキシ-1-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピ
 ペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4(1H)-オン;
 2, 3-ジメチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン- 50

4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノキサリン-6-オール;

2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノキサリン-6-オール;

3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノキサリン-6-オール;

4-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;

4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;

7-ヒドロキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4-カルボニトリル;

4-シクロプロピル-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;

4-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;

2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-7-オール;

2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イル) キノリン-7-オール;

4-(ジメチルアミノ)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4(1H)-オン;

6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-7-オール;

7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン;

7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン;

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル;

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2-カルボニトリル;

6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2-カルボニトリル;

6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2-カルボキサミド;

6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2-カルボキサミド;

メチル 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2-カルボキシレート;

6-ヒドロキシ-7-(6-(ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル) キノリ

10

20

30

40

50

ン-2-カルボニトリル；

7-ヒドロキシ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル；

7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

7-(6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール；

1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オール；

1-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

1, 3-ジメチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル；

1-アミノ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

7-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン；

6-ヒドロキシ-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

2-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-2H-インダゾール-6-オール；

1-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-1H-インダゾール-6-オール；

6-ヒドロキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン；

2-エチル-6-ヒドロキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン；

1-エトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1, 6-ジオール；

7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-フェニルイソキノリン-6-オール；

3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

3-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

3-イソプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

3-プロピル-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

3-イソプロピル-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；および

3-メチル-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリ

10

20

30

40

50

ン－６－オール

からなる群から選択される化合物またはその塩。

【請求項１３】

治療有効量の請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、１種以上の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項１４】

治療有効量の請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、１種以上の治療的に活性な補助剤とを含む組み合わせ物。

【請求項１５】

有効量の請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ＳＭＮ欠損に関連する状態を処置、予防、または寛解する方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

近位型脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）は、脊髄の前角細胞の変性によって特徴づけられる臨床的に多様な遺伝性の神経筋障害群である。患者は、体幹筋および四肢の筋肉の対称性の衰弱を患っており、その際、上肢よりも下肢の方が、より影響を受け、遠位の筋肉よりも近位の筋肉の方が弱く；横隔膜筋、顔面筋、および眼筋は害を免れる。小児期発症型ＳＭＡの３つの型（Ⅰ、ⅠⅠ、およびⅠⅠⅠ型）と、比較的最近に分類された成人発症型のⅠⅤ型とが存在し、これらはすべて、発症年齢と、臨床検査、筋肉生検、および筋電図検査（ＥＭＧ）（Munsat T L, Davies K E (1992)）によって評定される臨床経過の重症度とに基づき区別することができる。

【０００２】

Ⅰ型（ウェルドニッヒ－ホフマン病）は、最も急性かつ重症の形態であり、６カ月齢前に発症し、通常は２歳以前に死亡し；小児は、サポートなしに座ることが決してできない。この疾患の症状は、胎動の低減として子宮内で；出生時に；またはより多くの場合には、誕生から４カ月以内に存在し得る。罹患している小児は、特に筋緊張が低下しており（floppy）、摂食困難があり、腹式呼吸を行い、また、肋間筋および呼吸補助筋の全般的な衰弱によって特徴づけられる。罹患している小児は、座ったり立ったりすることが決してなく、通常、２歳以前に死亡し；死亡は一般に、呼吸不全によるものである。

【０００３】

ⅠⅠ型（中間慢性型）は、６カ月齢から１８カ月齢の間に発症し；筋線維性攣縮が一般的であり、腱反射が進行性に低減する。小児は、補助なしに立ったり歩いたりすることができない。摂食および嚥下についての問題は、通常、ⅠⅠ型ＳＭＡにおいては存在しないが、一部の患者では、栄養管が必要になることもある。多くの患者は一般に、外科的修正を必要とし得る進行性の筋性脊柱側弯を発生させる。Ⅰ型疾患の患者と同様に、不十分な延髄機能および肋間筋の弱さによって、気管分泌物の除去および咳が困難になることがある。これらの患者は、超低血圧、対称性の弛緩麻痺、および無制御の頭部運動を示す。

【０００４】

ⅠⅠⅠ型（クーゲルバーグ－ヴェランダー病または若年性脊髄性筋萎縮症）は軽度慢性型であり、１８カ月齢以降に発症し；運動発達のマイルストーン（motor milestones）の達成は正常であり、遊歩は、様々な年齢まで保持され得る。これらの患者は、多くの場合に、脊柱側弯を発生させ、一般に衰弱に起因する関節乱用の症状が頻繁に観察される。平均余命はほぼ正常であるが、生活の質は著しく損なわれる。

【０００５】

Ⅰ、ⅠⅠ、およびⅠⅠⅠ型は経時的に進行し、それに伴って、患者の状態は悪化する。

【０００６】

成人発症型のⅠⅤ型は、二十歳代または三十歳代での衰弱によって特徴づけられ、軽度の運動障害を伴うが、呼吸または栄養の問題は伴わない。成人型ＳＭＡは、潜行性発症お

10

20

30

40

50

よび非常にゆっくりとした進行によって特徴づけられる。I V型では、延髄筋肉が影響を受けることはまれである。I V型SMAが、I～I I I型に病原学的に関連しているかは、明らかではない。

【0007】

脊髄性筋萎縮症の他の形態には、X連鎖病、呼吸困難を伴う脊髄性筋萎縮症（SMARD）、球脊髄性（spinal and bulbar）筋萎縮症（ケネディ病または球脊髄性（Bulbo-Spinal）筋萎縮症）、および遠位型脊髄性筋萎縮症が含まれる。

【0008】

SMAは、ヒトにおいては2つの形態（SMN1およびSMN2）で存在する運動ニューロン生存（SMN）遺伝子の変異によるものである。SMNの喪失は、運動ニューロンに有害であり、この疾患のホールマークである神経筋不全を結果としてもたらす。遺伝的観点では、SMAは常染色体劣性状態であり、5q13に位置するSMN1遺伝子の破壊に起因する（Lefebvre S., et al. (1995) Cell 80: 155-165）。脊髄性筋萎縮症の患者の98%超が、欠失、再編成、または変異によるSMN1の同型接合型破壊を有する。しかしながら、これらの患者はすべて、少なくとも1つのSMN2のコピーを保持している。

【0009】

ゲノムレベルでは、SMN1遺伝子をSMN2遺伝子から区別するヌクレオチドは5種しか見出されていない。さらに、2種の遺伝子は、SMN2中のエキソン7におけるサイレントヌクレオチド変化、すなわち、エキソン7内部の6塩基対のC→T変化を除いて、同一のmRNAを産生する。この変異は、エキソンスプライシングエンハンサーの活性をモデュレートする（Lorson and Androphy (2000) Hum. Mol. Genet. 9:259-265）。このヌクレオチド変化およびイントロンおよびプロモーター領域における他のヌクレオチド変化の結果、たいていのSMN2は別にスプライシングされ、それらの転写物はエキソン3、5、または7を欠いている。対照的に、SMN1遺伝子から転写されたmRNAは一般に、全長mRNAであり、エキソン3、5、または7を除去するようにスプライシングされたその転写物はわずかなフラクションでしか含まない（Gennarelli et al. (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun. 213:342-348、Jong et al. (2000) J. Neurol. Sci. 173:147-153）。SMA対象はすべて、SMN1と同じタンパク質をコードする少なくとも1つ、一般に2～4つのSMN2遺伝子のコピーを有するが；しかしながら、SMN2遺伝子は、全長SMNタンパク質を低レベルでしか産生しない。

【0010】

SMNΔ7タンパク質は、非機能性で、迅速に分解されると考えられている。SMN2プレmRNAのうちの約10%は適正にスプライシングされ、その後、全長SMNタンパク質（FL-SMN）に翻訳されるが、残りは、SMNΔ7コピーである。SMN2スプライシングの効率は、疾患の重症度に依存しているようであり、SMN2の全長転写物の産生は、10%～50%の範囲であり得る。さらに、そのうちのおよそ90%がFL-SMN遺伝子産物およびタンパク質になるSMN1遺伝子の有無は、それが切断SMNΔ7コピーを補償し得るかどうかによって、SMAの重症度に影響を及ぼす。低レベルのSMNタンパク質は胚発生こそ可能にするが、脊髄の運動ニューロン生存の持続には不十分である。

【0011】

SMA患者の臨床重症度は、SMN2遺伝子の数、および産生される機能性SMNタンパク質のレベルに逆相関する（Lorson C L, et al. (1999) PNAS; 96:6307-6311)(Vitali T. et al. (1999) Hum Mol Genet; 8:2525-2532)(Brahe C. (2000) Neuromusc. Disord. ; 10:274-275)(Feldkotter M, et al. (2002) Am J Hum Genet; 70:358-368)(Lefebvre S, et al. (1997) Nature Genet; 16:265-269)(Coovert D D, et al. (1997) Hum Mol Genet; 6:1205-1214)(Patrizi A L, et al. (1999) Eur J Hum Genet; 7:301-309)。

【0012】

SMAのための現行の治療ストラテジーの大部分は、全長（野生型）SMNタンパク質

レベルを上昇させること、エキソン7を包含するようにスプライシングをモジュレートすること、野生型タンパク質を安定させること、および小規模ではあるが、栄養的支持を提供するか、または骨格筋萎縮を阻害することによって、SMAにおいて筋肉機能を再生させることに集中している。

【0013】

運動ニューロンの喪失および筋萎縮に至る機序は、いまだ不明瞭なままであるが、この疾患の動物モデルが利用できることによって、この分野における知識は急速に増えつつある (Frugier T, et al. (2000) Hum Mol. Genet. 9:849-58、 Monani U R, et al. (2000) Hum Mol Genet 9:333-9、 Hsieh-Li H M, et al. (2000) Nat Genet 24:66-70、 Jablonka S, et al. (2000) Hum Mol. Genet. 9:341-6)。SMNタンパク質の機能も、いまだ部分的に不明であり、研究によって、これがmRNA代謝に (Meister G, et al. (2002) Trends Cell Biol. 12:472-8、 Pellizzoni L, et al. (2002). Science. 298: 1775-9)、かつおそらく、タンパク質／mRNAの神経筋接合部への輸送に関係し得ることが示されている (Ci-fuentes-Diaz C, et al. (2002) Hum Mol. Genet. 11: 1439-47、 Chan Y B, et al. (2003) Hum Mol. Genet. 12:1367-76、 McWhorter M L, et al. (2003) J. Cell Biol. 162:919-31、 Rossoll W, et al. (2003) J. Cell Biol. 163:801-812)。

【0014】

SMAに加えて、多重先天性の神経原性型関節拘縮 (先天性AMC) のサブクラスが、SMN1遺伝子欠失を伴うと別に報告されており、このことは、罹患しているヒトにおける病理のうちの一定程度は、低レベルの運動ニューロンSMNによる可能性があることを示唆している (L. Burgien et al., (1996) J. Clin. Invest. 98(5):1130-32)。先天性AMCには、ヒトならびに動物、例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、イヌ、およびネコが罹患する (M. Longeri et al., (2003) Genet. Sel. Evol. 35:S167-S175)。また、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の発生リスクまたはその重症度は、低レベルの運動ニューロンSMNと相関していることが判明している。

【0015】

現在まで、利用可能なSMAのための治療法はなく、したがって、SMA、神経原性先天性AMC、ALS、または他のSMN欠損に関連する状態に罹患しているヒトを処置するために、SMNをモジュレートする新規の方法を提供することは有利であろう。さらに、そのようなニューロン状態のために有効な治療薬または診断薬を開発するためのベースとして使用することができるであろう新規の薬物標的を提供することは有利であろう。

【発明の概要】

【0016】

脊髄性筋萎縮症のための新たな処置および療法が依然として必要とされている。本発明は、脊髄性筋萎縮症モジュレーターである化合物、その塩、その医薬製剤、およびその組み合わせ物を提供する。本発明はさらに、脊髄性筋萎縮症を処置、予防、または寛解する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のSMNモジュレーター (例えば、本発明の化合物) を投与することを含む方法を提供する。

【0017】

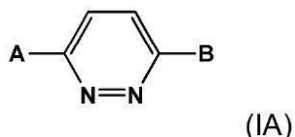
本発明の様々な実施形態を本明細書において記載する。各実施形態において規定する特徴を、他の規定の特徴と組み合わせて、さらなる実施形態を提供することができることは認められるであろう。

【0018】

ある種の態様の範囲内では、本明細書において提供するSMNモジュレーターは、式IAの化合物およびその塩：

【0019】

【化 1】



である。

【0020】

別の実施形態では、本発明は、治療有効量の、式（I）またはその下位式の定義による化合物と、1種以上の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0021】

別の実施形態では、本発明は、治療有効量の式（I）またはその下位式の定義による化合物と、1種以上の治療活性薬とを含む組み合わせ物、詳細には医薬組み合わせ物を提供する。

【0022】

本発明の一実施形態は、SMN欠損に関連する状態を処置、予防、または寛解するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量のSMNモジュレーターまたはそれを含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供することである。

【0023】

本発明の別の実施形態は、SMNモジュレーターの投与を介して、SMNタンパク質をモジュレートする方法である。別の実施形態では、前記SMNモジュレーターは、FL-SMNまたはSMNΔ7レベルの1つ以上を上昇させることができる。さらに別の実施形態では、前記SMNモジュレーターは、エキソン7がSMN転写物からスプライシングされることを防止することができる。

20

【0024】

本発明は、本発明のSMNモジュレーター（例えば、式（I）の化合物および／または式（I-A）の化合物）が、例えば、SMNプロモーターの活性化、スプライシングのモジュレート（例えば、エキソン7がSMN遺伝子からスプライシングされることを防止）、および／またはSMNタンパク質安定性のモジュレートを介して、SMNタンパク質をモジュレートすることができるという発見に基づく。

30

【発明を実施するための形態】

【0025】

上記のとおり、本発明は、SMN活性をモジュレートする化合物を提供する。そのような化合物は、様々な状況においてSMN産生および活性をモジュレートする（好ましくは増加させる）ために、インビトロまたはインビボで 사용할 ことができる。

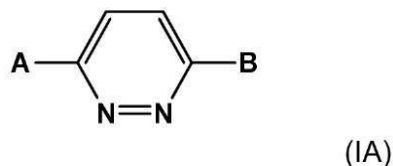
【0026】

第1の実施形態では、本発明は、SMN活性をモジュレートする式（IA）の化合物および薬学的に許容されるその塩を提供する。式Iの化合物は、構造（IA）によって表される：

40

【0027】

【化 2】



〔式中、Aは、9または10個の環原子、および1または2個の環N原子、および0または1個のO原子を有する二環式ヘテロアリアルまたは複素環であり（ここで、二環式ヘテ

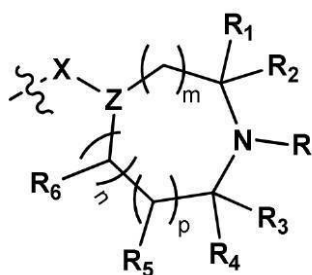
50

ロアリールまたは複素環は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、オキソ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている)；

B は、下式の基であるか：

【0028】

【化3】

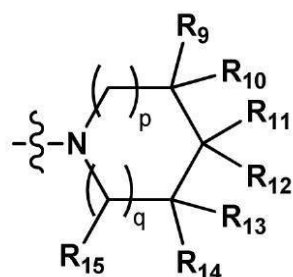


(式中、m、n、および p は、0 または 1 から独立に選択され；R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）； R_5 および R_6 は、水素およびフッ素から独立に選択されるか；または R および R_3 は、組み合わせあって、N、O、または S から選択される 0 または 1 個の追加の環ヘテロ原子を有する縮合 5 員または 6 員複素環を形成しており； R_1 および R_3 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており； R_1 および R_5 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており； R_3 および R_4 は、それらが結合している炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成しており；X は、 $CR_A R_B$ 、O、 NR_7 、または結合であり； R_7 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R_A および R_B は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択されるか、または R_A および R_B は、組み合わせあって、二価 $C_2 \sim C_5$ アルキレン基を形成しており；Z は、 CR_8 または N であり；Z が N である場合、X は結合であり； R_8 は水素であるか、または R_6 と組み合わせあって、二重結合を形成している)；あるいは

B は、下式の基である：

【0029】

【化4】



(式中、p および q は、0、1、および 2 からなる群から独立に選択され； R_9 および R_{10} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され； R_{11} および R_{14} は、水

10

20

30

40

50

素、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ならびに $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）； R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノであり； R_{12} は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；または R_9 および R_{11} は、組み合わせあって、4～7個の環原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成しているか；または R_{11} および R_{12} は、組み合わせあって、4～7個の環原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成している）】。

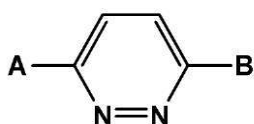
【0030】

10

第2の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物である、第1の実施形態による化合物またはその塩である：

【0031】

【化5】



(I)

20

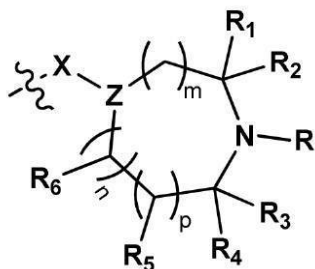
〔式中、Aは、10個の環原子、および1または2個の環N原子を有する二環式ヘテロアリールであり（ここで、二環式ヘテロアリールは、オキソ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される0、1、または2個の置換基で置換されている）；

30

Bは、下式の基であるか：

【0032】

【化6】



40

（式中、 m 、 n 、および p は、0または1から独立に選択され； R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）； R_5 および R_6 は、水素およびフッ素から独立に選択されるか；または R および R_3 は、組み合わせあって、N、O、またはSから選択される0または1個の追加の環ヘテロ原子を有する縮合5員または6員複素環を形成しており； R_1 および R_3 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており； R_1 および R_5 は、組み

50

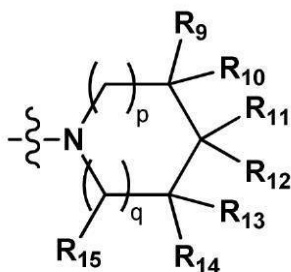
合わさって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており； R_3 および R_4 は、それらが結合している炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成しており； X は、 $CR_A R_B$ 、 O 、 NR_7 、または結合であり； R_7 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R_A および R_B は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択されるか、または R_A および R_B は、組み合わせあって、二価 $C_2 \sim C_5$ アルキレン基を形成しており； Z は、 CR_8 または N であり； Z が N である場合、 X は結合であり； R_8 は水素であるか、または R_6 と組み合わせあって、二重結合を形成している）；あるいは

B は、下式の基である：

【0033】

【化7】

10



（式中、 p および q は、0、1、および 2 からなる群から独立に選択され； R_9 および R_{13} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され； R_{10} および R_{14} は、水素、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ならびに $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）； R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノであり； R_{12} は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；または R_9 および R_{11} は、組み合わせあって、4～7 個の環原子を有し、1～3 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成しているか；または R_{11} および R_{12} は、組み合わせあって、4～7 個の環原子を有し、1～3 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成している）】。

20

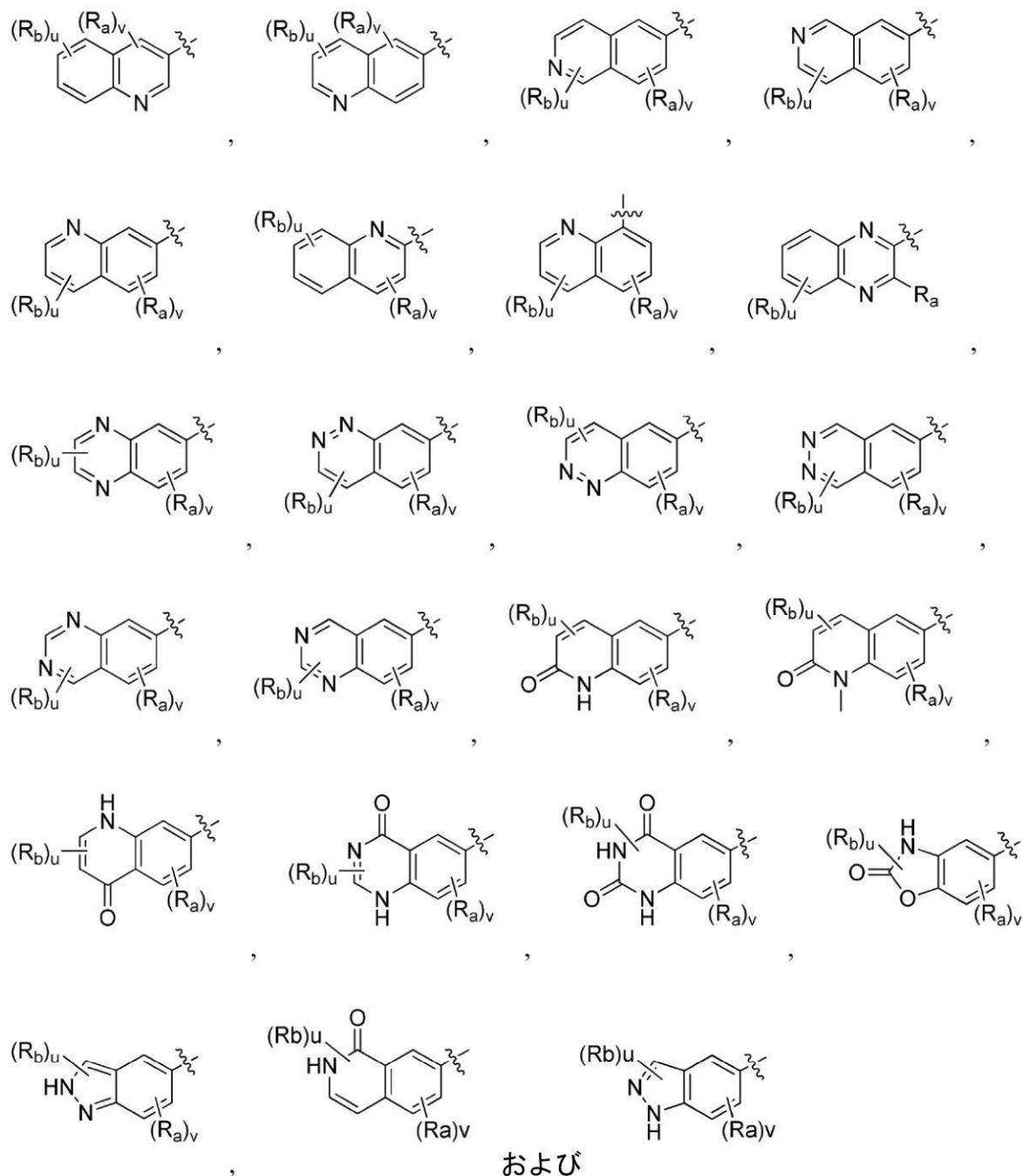
【0034】

第 3 の実施形態では、本発明は、 A が、

【0035】

30

【化 8】



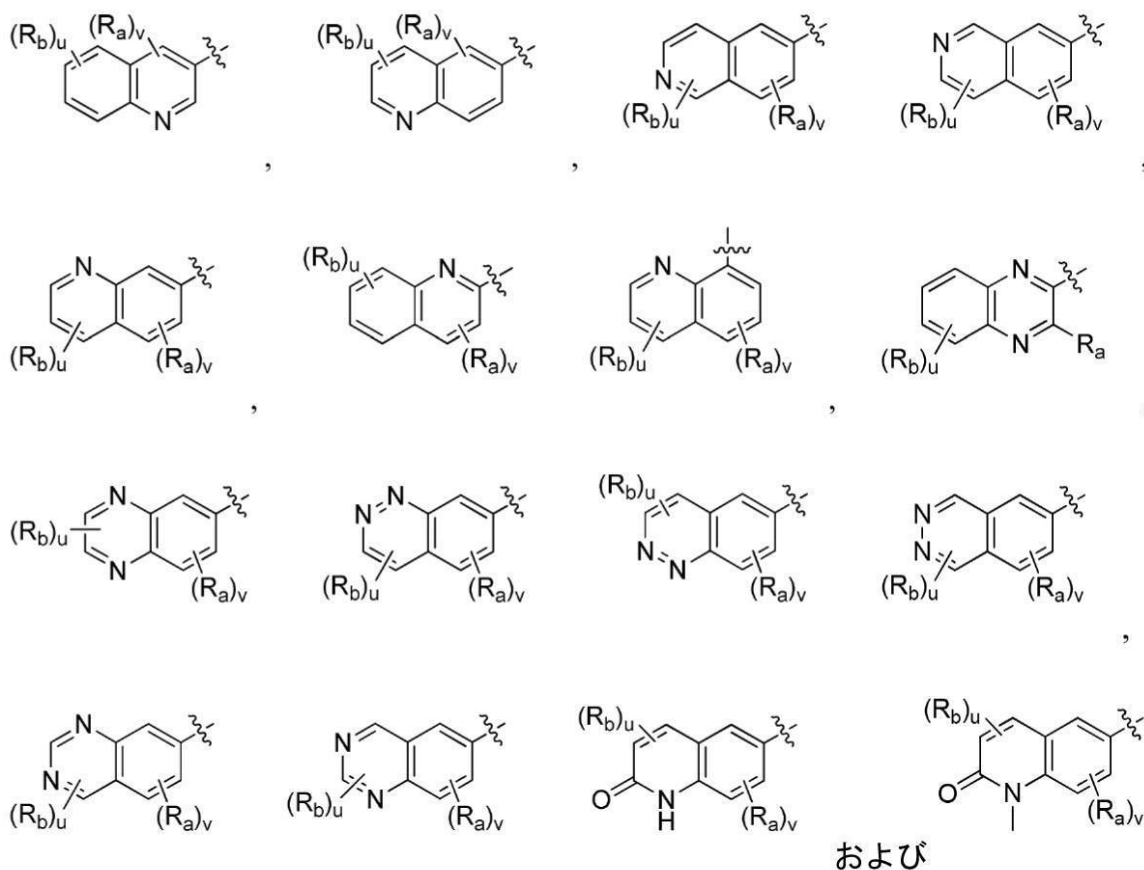
〔式中、 u および v は、各々独立に、0、1、2 または 3 であり；各 R_a および R_b は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される〕から選択される、第 1 または第 2 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0036】

第 4 の実施形態では、本発明は、A が、

【 0 0 3 7 】

【 化 9 】



10

20

30

40

〔式中、 u および v は、各々独立に、0、1、2または3であり；かつ各 R_a および R_b は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される〕から選択される、第1から第3の実施形態のいずれか一つの化合物またはその塩である。

【 0 0 3 8 】

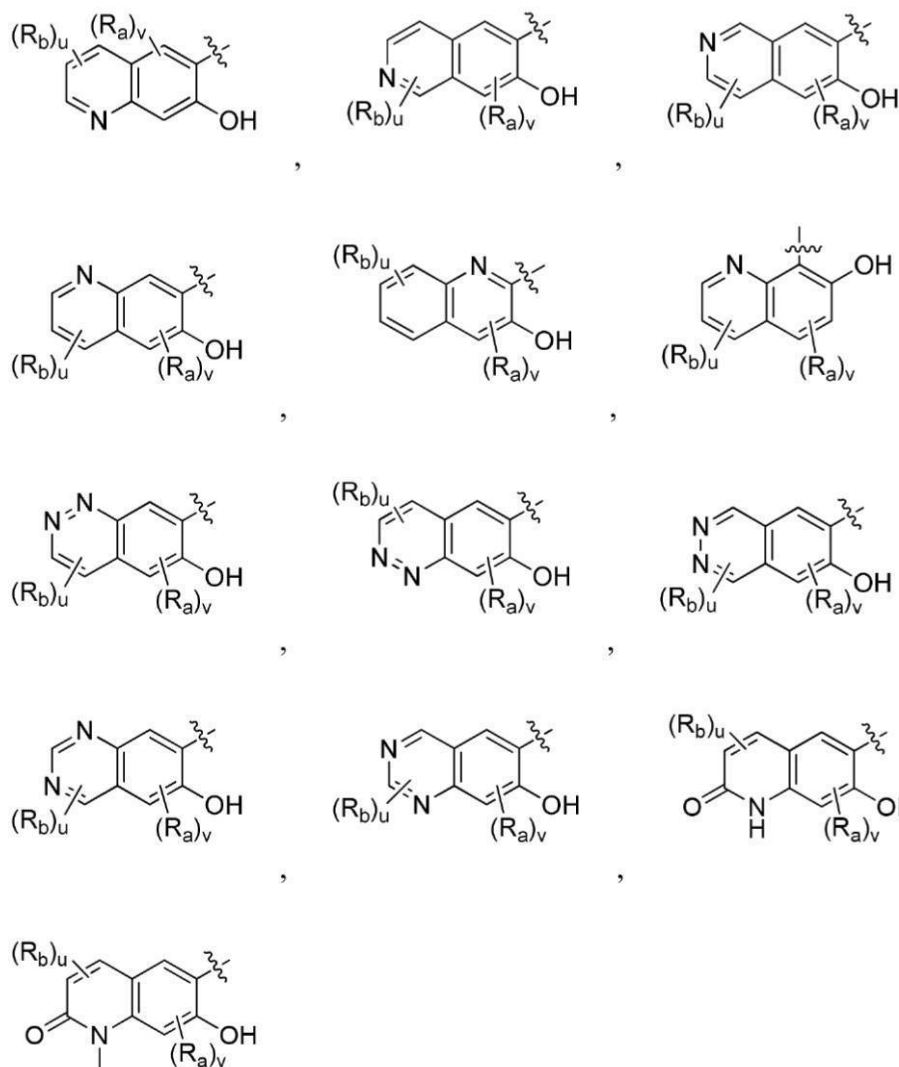
別の実施形態では、本発明は、Aが、オルト位においてヒドロシル基で置換されている、第1から第4の実施形態のいずれか一つによる化合物である。

【 0 0 3 9 】

第5の実施形態では、本発明は、Aが、

【 0 0 4 0 】

【化 1 0】



10

20

および

30

から選択される、第 1 から第 4 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0 0 4 1】

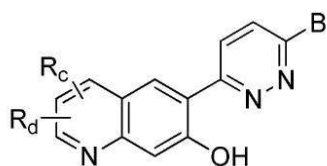
第 6 の実施形態では、本発明は、A が、単一の N 原子を有する、第 1 から第 5 の実施形態のいずれか一つの化合物またはその塩である。

【0 0 4 2】

第 7 の実施形態では、本発明は、式 I I の化合物：

【0 0 4 3】

【化 1 1】



(II)

40

〔式中、R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル C₁ ~ C

50

4 アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

である、第 1 から第 6 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

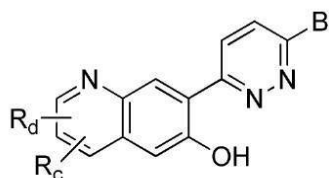
【0044】

第 8 の実施形態では、本発明は、式 I I I の化合物：

【0045】

【化 1 2】

10



(III)

[式中、 R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

20

である、第 1 から第 6 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

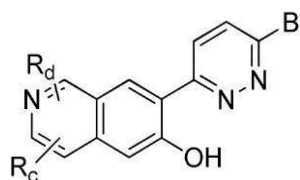
【0046】

第 9 の実施形態では、本発明は、式 I V の化合物：

【0047】

【化 1 3】

30



(IV)

[式中、 R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

40

である、第 1 から第 6 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

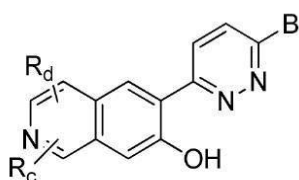
【0048】

第 10 の実施形態では、本発明は、式 V の化合物：

50

【 0 0 4 9 】

【 化 1 4 】



(V)

10

〔式中、 R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される〕

である、第 1 から第 6 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

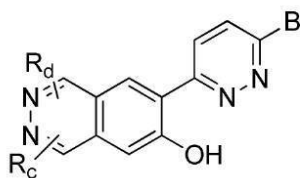
【 0 0 5 0 】

20

第 11 の実施形態では、本発明は、式 V I の化合物：

【 0 0 5 1 】

【 化 1 5 】



(VI)

30

〔式中、 R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される〕

である、第 1 から第 6 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

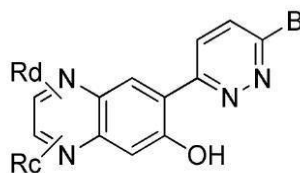
40

【 0 0 5 2 】

第 12 の実施形態では、本発明は、式 V I I の化合物：

【 0 0 5 3 】

【 化 1 6 】



(VII)

50

[式中、 R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

である、第1から第6の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

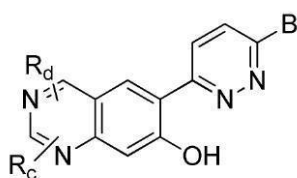
10

【0054】

第13の実施形態では、本発明は、式VIIIの化合物：

【0055】

【化17】



(VIII)

20

[式中、 R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

である、第1から第6の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

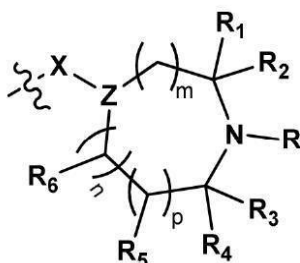
30

【0056】

第14の実施形態では、本発明は、Bが、下式の基：

【0057】

【化18】



40

[式中、 m 、 n 、および p は、0または1から独立に選択され； R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）； R_5 および R_6 は水素であるか；または R および R_3 は、組み合わさって、N、O、またはSから選択される0または1個の追加の環ヘテロ原子を有する縮合5員または6員複素環を形成しており； R_1 および R_3 は、組み合わさって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており； R_1 および R_5 は、組み合わさって、 $C_1 \sim C_3$ アルキ

50

レン基を形成しており； R_3 および R_4 は、それらが結合している炭素原子と組み合わさって、スピロ環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成しており； X は、 $CR_A R_B$ 、 O 、 N 、 R_7 、または結合であり； R_A および R_B は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択されるか、または R_A および R_B は、組み合わさって、二価 $C_2 \sim C_5$ アルキレン基を形成しており； Z は、 CR_8 または N であり； Z が N である場合、 X は結合であり； R_8 は、水素であるか、または R_6 と組み合わさって、二重結合を形成している]

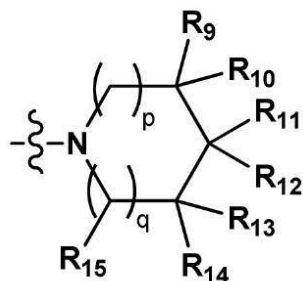
である、第 1 から第 13 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0058】

第 15 の実施形態では、本発明は、 B が、下式の基：

【0059】

【化 19】



10

20

[式中、 p および q は、0、1、および 2 からなる群から独立に選択され； R_9 および R_{13} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され； R_{10} および R_{14} は、水素、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ならびに $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）； R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノであり； R_{12} は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；または R_9 および R_{11} は、組み合わさって、4～7 個の環原子を有し、1～3 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい飽和アザ環を形成しているか；または R_{11} および R_{12} は、組み合わさって、4～7 個の環原子を有し、1～3 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい飽和アザ環を形成している]

30

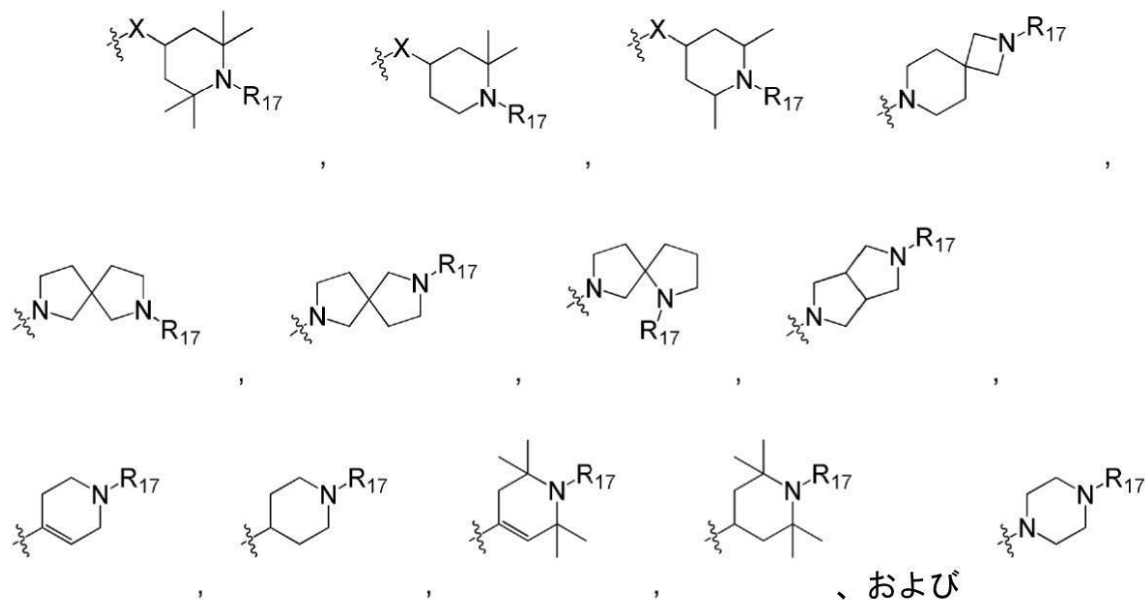
である、第 1 から第 13 の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0060】

第 16 の実施形態では、本発明は、 B が、

【0061】

【化 20】



10

〔式中、Xは、OまたはN（Me）またはNHであり；R₁₇は、水素またはメチルである〕

20

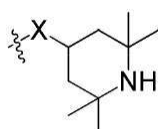
からなる群から選択される、第1から第15の実施形態のいずれか一つの化合物である。

【0062】

第17の実施形態では、本発明は、Bが、

【0063】

【化 21】



30

である、第1から第16の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0064】

第18の実施形態では、本発明は、Xが-O-である、第1から第17の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0065】

第19の実施形態では、本発明は、XがN（Me）である、第1から第18の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩である。

【0066】

第20の実施形態では、本発明は、

40

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン；

6-(6-(3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール；

7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン；

6-(6-(メチル(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール；

2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-モルホリノキノリン-7-オール；

50

- 4-クロロ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 3-ブロモ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 3-エチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 3-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オール;
- 3-イソプロピル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3, 7-ジオール;
- 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-カルボニトリル;
- 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 3-クロロ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 4-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 6-(3-(ベンジルオキシ)イソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン;
- 8-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1, 6-ジオール;
- 7-(6-(メチル(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール;
- 1-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール;
- 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール;
- 6-(1-(ベンジルオキシ)イソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン;
- 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;
- 2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;
- 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-7-オール;
- 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;
- 4-エトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;

4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;

6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-7-オール;

3-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;

3-ブロモ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;

3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;

5-ブロモ-3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール;

6-ヒドロキシ-1-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン;

2, 3-ジメチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール;

2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール;

3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール;

4-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;

4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;

7-ヒドロキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4-カルボニトリル;

4-シクロプロピル-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;

4-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;

2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-7-オール;

2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イル)キノリン-7-オール;

4-(ジメチルアミノ)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール;

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-4(1H)-オン;

6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-7-オール;

7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン;

7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2(

10

20

30

40

50

- 1 H) -オン；
- 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル；
- 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル；
- 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル；
- 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボキサミド；
- 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミド；
- 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミド；
- メチル6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキシレート；
- 6-ヒドロキシ-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル；
- 7-ヒドロキシ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル；
- 7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
- ；
- 7-(6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール；
- 1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オール；
- 1-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；
- 1, 3-ジメチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；
- 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル
- ；
- 1-アミノ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；
- 7-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオン；
- 6-ヒドロキシ-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3 H)-オン；
- 2-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-2 H-インダゾール-6-オール；
- 1-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-1 H-インダゾール-6-オール；
- 6-ヒドロキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1 (2 H)-オン；
- 2-エチル-6-ヒドロキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1 (2 H)-オン；
- 1-エトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；
- 7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジ

ン-3-イル) イソキノリン-1, 6-ジオール;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ)-
 -ピリダジン-3-イル)-3-フェニルイソキノリン-6-オール;
 3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)
) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 3-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-
 4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 3-イソプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-
 4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 3-プロピル-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) オ
 キシ)-ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 3-イソプロピル-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル
) オキシ)-ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール; および
 3-メチル-7-(6-(ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル) イソキノリン
 -6-オール

からなる群から選択される化合物またはその塩である。

【0067】

第21の実施形態では、本発明は、

7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-
 イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2(1H)-オン;
 6-(6-(3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロー
 ル-2(1H)-イル) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペ
 リジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2(1H)-オン;
 6-(6-(メチル(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル) アミノ
) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル
) アミノ) ピリダジン-3-イル)-4-モルホリノキノリン-7-オール;
 4-クロロ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジ
 ン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 3-ブロモ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル
) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 3-エチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル
) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 3-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラ
 メチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピ
 リダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キノリン-
 7-オール;
 3-イソプロピル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4
 -イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピ
 リダジン-3-イル) キノリン-3, 7-ジオール;
 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-
 イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-3-カルボニトリル;
 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピ
 リダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメ
 チルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 3-クロロ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル

) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 6-(3-(ベンジルオキシ) イソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン;
 8-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1, 6-ジオール;
 7-(6-(メチル(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 1-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 6-(1-(ベンジルオキシ) イソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン;
 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール;
 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-7-オール;
 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール;
 4-エトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール; および
 4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール

10

20

30

からなる群から選択される化合物またはその塩である。

【0068】

第22の実施形態では、本発明は、

7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール;
 2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノキサリン-6-オール;
 3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノキサリン-6-オール;
 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-7-オール;
 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-2-カルボニトリル; および
 1-アミノ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール

40

からなる群から選択される化合物またはその塩である。

【0069】

第23の実施形態では、本発明は、治療有効量の、第1から第23の実施形態のいずれか一つによる化合物または薬学的に許容されるその塩と、1種以上の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。

50

【0070】

第24の実施形態では、本発明は、治療有効量の、第1から第22の実施形態のいずれか一つによる化合物または薬学的に許容されるその塩と、1種以上の治療活性な補助剤を含む組み合わせ物である。

【0071】

第25の実施形態では、本発明は、SMN欠損に関連する状態を処置、予防、または寛解する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、第1から第22の実施形態のいずれか一つによる化合物またはその塩を投与することを含む方法である。

【0072】

第26の実施形態では、本発明は、前記SMN欠損に関連する状態が脊髄性筋萎縮症である、第25の実施形態の方法である。

10

【0073】

第27の実施形態では、本発明は、医薬品として使用するための、第1から第22の実施形態のいずれか一つによる化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0074】

第28の実施形態では、本発明は、SMN欠損に関連する状態の処置で使用するのための、第1から第22の実施形態のいずれか一つによる化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0075】

第29の実施形態では、本発明は、脊髄性筋萎縮症の処置で使用するのための、第28の実施形態による化合物または薬学的に許容されるその塩である。

20

【0076】

第30の実施形態では、本発明は、脊髄性筋萎縮症を処置するための医薬品の製造における、第1から第22の実施形態のいずれか一つによる化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

【0077】

本明細書の解釈では、以下の定義が当てはまり、適切な場合には常に、単数形で使用されている用語は、その複数形も含み、その逆も同様である。

【0078】

本明細書で使用する場合、用語「SMNモジュレーター」には、複数の可能な機序のうちの少なくとも1つによって、SMNタンパク質レベルをモジュレートする、例えば、上昇させることができる本発明の化合物などの物質が含まれる。非限定的な一群の機序には、SMNプロモーターの活性化、スプライシングのモジュレート（例えば、エキソン7がSMN遺伝子からスプライシングされることを防止）、およびSMNタンパク質安定性のモジュレートが含まれる。SMNモジュレーターは、前記機序のいずれかを介して、FL-SMNおよび／またはSMN Δ 7レベルをモジュレート、例えば、上昇させることができ、かつ／またはSMN Δ 7が分解することを防止することができる。

30

【0079】

本明細書で使用する場合、用語「本発明の化合物」には、これらだけに限定されないが、式(I)の化合物および式(I-A)の化合物が含まれる。

40

【0080】

本明細書で使用する場合、用語「SMN欠損に関連する状態」には、これらだけに限定されないが、脊髄性筋萎縮症(SMA)、多重先天性の神経原性型関節拘縮(先天性AMC)、および筋萎縮性側索硬化症(ALS)が含まれる。

【0081】

本明細書で使用する場合、用語「脊髄性筋萎縮症」、「SMA」には、小児期発症型SMAの3つの型：I型(ウェルドニッヒーホフマン病)；II型(中間慢性型)、III型(クーゲルバーグーヴェランダー病または若年性脊髄性筋萎縮症)；成人発症型のIV型；さらに、X連鎖病、呼吸困難を伴う脊髄性筋萎縮症(SMARD)、球脊髄性筋萎縮症(ケネディ病または球脊髄性筋萎縮症)、および遠位型脊髄性筋萎縮症を含む、SMA

50

の他の形態が含まれる。

【0082】

本明細書の解釈では、以下の定義が当てはまり、適切な場合には常に、単数形で使用されている用語は、その複数形も含み、その逆も同様である。

【0083】

本明細書で使用する場合、用語「 $C_1 \sim 10$ アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する完全飽和の分枝または非分枝炭化水素部分を指す。用語「 $C_1 \sim 6$ アルキル」および「 $C_1 \sim 4$ アルキル」も、それに応じて解釈されるべきである。 $C_1 \sim 10$ アルキルの代表的な例には、これらだけに限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルペンチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、および *n*-デシルが含まれる。

10

【0084】

本明細書で使用する場合、用語「 $C_1 \sim 10$ アルキレン」は、1～10個の炭素原子を有する、本明細書において上記で定義したとおりの二価のアルキル基を指す。用語「 $C_1 \sim 6$ アルキレン」および「 $C_1 \sim 4$ アルキレン」は、それに応じて解釈されるべきである。 $C_1 \sim 10$ アルキレンの代表的な例には、これらだけに限定されないが、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、*sec*-ブチレン、イソブチレン、*tert*-ブチレン、*n*-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、*n*-ヘキシレン、3-メチルヘキシレン、2, 2-ジメチルペンチレン、2, 3-ジメチルペンチレン、*n*-ヘプチレン、*n*-オクチレン、*n*-ノニレン、および *n*-デシレンが含まれる。

20

【0085】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ $C_1 \sim 10$ アルキル」は、水素原子の少なくとも1個がハロ原子によって置き換えられている、本明細書において定義したとおりの $C_1 \sim 10$ アルキル基を指す。ハロ $C_1 \sim 10$ アルキル基は、モノハロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ジハロ $C_1 \sim 10$ アルキル、またはペルハロ $C_1 \sim 10$ アルキルを含むポリハロ $C_1 \sim 10$ アルキルであってよい。モノハロ $C_1 \sim 10$ アルキルは、1個のヨード、ブロモ、クロロ、またはフルオロをアルキル基内に有し得る。ジハロ $C_1 \sim 10$ アルキルおよびポリハロ $C_1 \sim 10$ アルキル基は、2個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせをアルキル内に有し得る。典型的には、ポリハロ $C_1 \sim 10$ アルキル基は、12個、または10個、または8個、または6個、または4個、または3個、または2個までのハロ基を含有する。ハロ $C_1 \sim 10$ アルキルの非限定的例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが含まれる。ペルハロ $C_1 \sim 10$ アルキル基は、すべての水素原子がハロ原子で置き換えられている $C_1 \sim 10$ アルキル基を指す。

30

【0086】

用語「アリール」は、6～20個の炭素原子を環部分に有する芳香族炭化水素基を指す。典型的には、アリールは、6～20個の炭素原子を有する単環式、二環式、または三環式アリールであり、これには、1個以上の非芳香族炭化水素環に縮合している1個以上の芳香環が含まれる。非限定的例には、フェニル、ナフチル、またはテトラヒドロナフチルが含まれる。

40

【0087】

本明細書で使用する場合、用語「 $C_1 \sim 10$ アルコキシ」は、 $C_1 \sim 10$ アルキル-Oを指し、ここで、 $C_1 \sim 10$ アルキルは、本明細書において上記で定義している。 $C_1 \sim 10$ アルコキシの代表的な例には、これらだけに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキ

50

シルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、およびデシルオキシが含まれる。

【0088】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロ」は、飽和または不飽和の非芳香環または環系を指し、これは、O、S、およびNから選択される1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する4員、5員、6員、もしくは7員の単環式環、O、S、およびNから選択される1、2、3、4、もしくは5個のヘテロ原子を含有する7員、8員、9員、10員、11員、もしくは12員の二環式環系、またはO、S、およびNから選択される1、2、3、4、5、6、もしくは7個のヘテロ原子を含有する10員、11員、12員、13員、14員、もしくは15員の三環式環系であり、ここで、NおよびSは、任意に様々な酸化状態まで酸化されていてもよい。複素環基は、ヘテロ原子または炭素原子を介して結合してよい。ヘテロシクリルには、縮合環または架橋環、さらにスピロ環が含まれ得る。複素環の例には、テトラヒドロフラン（THF）、ジヒドロフラン、1、4-ジオキサン、モルホリン、1，4-ジチアン、ペペラジン、ペペリジン、1，3-ジオキソラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアン、オキサチアン、およびチオモルホリンが含まれる。

10

【0089】

本明細書で使用する場合、用語「C₃～₁₂シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子の飽和または不飽和の単環式、二環式、または三環式炭化水素基を指す。用語「C₃～₁₈シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子の完全飽和または不飽和単環式炭化水素基を指す。例示的な単環式炭化水素基には、これらだけに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルが含まれる。例示的な二環式炭化水素基には、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキシル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプテニル、6，6-ジメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、2，6，6-トリメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチルが含まれる。例示的な三環式炭化水素基には、例えば、アダマンチルが含まれる。

20

【0090】

本明細書で使用する場合、用語「C₃～₁₂シクロアルキルオキシ」は、C₃～₁₂シクロアルキル-O-を指し、ここで、C₃～₁₂シクロアルキルは、本明細書において上記で定義されている。C₃～₁₂シクロアルキルオキシの代表的な例には、これらだけに限定されないが、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキシルオキシ、およびシクロヘキセニルオキシなどの単環式基が含まれる。例示的な二環式炭化水素基には、ボルニルオキシ、インジルオキシ、ヘキサヒドロインジルオキシ、テトラヒドロナフチルオキシ、デカヒドロナフチルオキシ、ビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキシルオキシ、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチルオキシ、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプテニルオキシ、6，6-ジメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチルオキシ、2，6，6-トリメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチルオキシ、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチルオキシなどが含まれる。例示的な三環式炭化水素基には、例えば、アダマンチルオキシが含まれる。

30

40

【0091】

本明細書で使用する場合、用語「アリールオキシ」は、-O-アリールおよび-O-ヘテロアリール基の両方を指し、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、本明細書において定義されている。

【0092】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、O、S、およびNから選択される1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子を含有する5員、6員、もしくは7員の単環式芳香環、O、S、およびNから選択される1、2、3、4、もしくは5個のヘテロ原子を含有する8員、9員、または10員の縮合二環式環系、またはO、S、およびNから選択

50

される1、2、3、4、5、もしくは6個のヘテロ原子を含有する11員、12員、13員、もしくは14員の縮合三環式環系を指し、ここで、二環式または三環式環系の少なくとも1個の環は、完全に芳香族である。典型的なヘテロアリアル基には、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-、または5-イミダゾリル、3-、4-、または5-ピラゾリル、2-、4-、または5-チアゾリル、3-、4-、または5-イソチアゾリル、2-、4-、または5-オキサゾリル、3-、4-、または5-イソオキサゾリル、3-または5-1, 2, 4-トリアゾリル、4-または5-1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-、3-、または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、3-、4-、または5-ピラジニル、2-ピラジニル、2-、4-、または5-ピリミジニル、1-、2-、3-、5-、6-、7-、または8-インドリジニル、1-、3-、4-、5-、6-、または7-イソインドリル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-インダゾリル、2-、4-、5-、6-、7-、または8-プリニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、または9-キノリジニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-キノリイル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-イソキノリニル、1-、4-、5-、6-、7-、または8-フタラジニル、2-、3-、4-、5-、または6-ナフチリジニル、2-、3-、5-、6-、7-、または8-キナゾリニル、3-、4-、5-、6-、7-、または8-シンノリニル、2-、4-、6-、または7-プテリジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-4 a Hカルバゾリル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-カルバゾリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-カルボリニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、または10-フェナントリジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-アクリジニル、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-ペリミジニル、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、または10-フェナトロリニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、または9-フェナジニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、または10-フェノチアジニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、または10-フェノキサジニル、2-、3-、4-、5-、6-、または1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、または10-ベンゾイソキノリニル、2-、3-、4-、またはチエノ[2, 3-b]フラニル、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、または11-7H-ピラジノ[2, 3-c]カルバゾリル、2-、3-、5-、6-、または7-2H-フロ[3, 2-b]-ピラニル、2-、3-、4-、5-、7-、または8-5H-ピリド[2, 3-d]-o-オキサジニル、1-、3-、または5-1H-ピラゾロ[4, 3-d]-オキサゾリル、2-、4-、または5-4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾリル、3-、5-、または8-ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル、2-、3-、5-、または6-イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、1-、3-、6-、7-、8-、または9-フロ[3, 4-c]シンノリニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10-、または11-4H-ピリド[2, 3-c]カルバゾリル、2-、3-、6-、または7-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジニル、7-ベンゾ[b]チエニル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾオキサゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾイミダゾリル、2-、4-、4-、5-、6-、または7-ベンゾチアゾリル、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-ベンゾオキサピニル、2-、4-、5-、6-、7-、または8-ベンゾオキサジニル、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、または11-1H-ピロロ[1, 2-b][2]ベンゾアザピニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-イソキノリニル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-ベンゾ[b]チエニル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾオキサゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾイミダゾリル、および2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾチアゾリルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0093】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0094】

本明細書で使用する場合、用語「異性体」は、同じ分子式を有するが、原子の配置および立体配置において異なる別の化合物を指す。また、本明細書で使用する場合、用語「光学異性体」または「立体異性体」は、本発明の所与の化合物について存在し得る様々な立体異性体配置のいずれかを指し、これには、幾何異性体が含まれる。置換基は、炭素原子のキラル中心に結合していてもよいと理解される。したがって、本発明は、当該化合物のエナンチオマー、ジアステレオ異性体、またはラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合に、ラセミ混合物を指定するために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン-インゴルド-プレローグR-Sシステムに従って規定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかによって規定され得る。その絶対配置が分かっていない分割された化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて、（+）または（-）と指定され得る。本明細書に記載の化合物のうちのいくつかは、1個以上の不斉中心または軸を含み、したがって、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、および絶対立体化学の用語で（R）-または（S）-と定義され得る他の立体異性体型を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、および中間混合物を含む、そのような可能な異性体すべてを含むことが意図されている。光学的に活性な（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができるか、または従来技法を使用して分割することができる。化合物が二重結合を含む場合には、置換基は、EまたはZ配置であることがある。化合物が二置換のシクロアルキルを含む場合には、シクロアルキル置換基は、シス配置またはトランス配置を有してよい。互変異性型もすべて含まれることが意図されている。

【0095】

本明細書で使用する場合、用語「塩（単数）」または「塩（複数）」は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には特に、「薬学的に許容される塩」が含まれる。用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を維持しており、かつ典型的には、生物学的に、またはその他の点でも、望ましくないことのない塩を指す。多くの場合に、本発明の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基、またはそれらに類似した基の存在によって、酸塩および／または塩基塩を形成することができる。

【0096】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩(chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロ酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩である。

【0097】

塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン

酸などが含まれる。

【0098】

塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基を用いて形成することができる。

【0099】

塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩および周期表のⅠからⅩⅠⅠ列の金属が含まれる。ある種の実施形態では、これらの塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導される；特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩が含まれる。

【0100】

塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。ある種の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート(cholinate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジン、およびトロメタミンが含まれる。

【0101】

本発明の薬学的に許容される塩は、親化合物、塩基性または酸性部分から、慣例の化学的方法により合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離形態を、化学量論的量の適切な塩基(Na、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩など)と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論的量の適切な酸と反応させることによって、調製することができる。そのような反応を、典型的には、水中もしくは有機溶媒中で、または、これら2つの混合物中で実施する。一般に、実行可能であれば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体の使用が望ましい。追加の適切な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)、および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)において見出すことができる。

【0102】

本明細書において示すいずれの式も、当該化合物の非標識形態、さらには同位元素で標識された形態を表すことが意図されている。同位体標識された化合物は、1個以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書において示されている式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が含まれる。本発明には、本明細書において定義したとおりの様々な同位体標識された化合物、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、および ^{14}C などの放射性同位体が存在するものが含まれる。このような同位体標識された化合物は、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む代謝研究(^{14}C を用いる)、反応動態研究(例えば、 ^2H または ^3H を用いる)、陽電子放射型断層撮影法(PET)もしくは単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)などの検出もしくは造影法、または患者の放射性処置に有用である。特に、 ^{18}F または標識された化合物は、特にPETまたはSPECT研究に望ましいことがある。同位体標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、一般に、下記のスキームに、または実施例および調製に開示されている手順を、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に利用可能な同位体標識された試薬を用いることによって実施することによって、調製することができる。

【0103】

さらに、より重い同位体、特にジュウテリウム（すなわち、 ^2H またはD）での置換は、より高い代謝安定性の結果として生じるある種の治療的利点、例えば、インビボ半減期の延長または必要な投薬量の減少または治療係数の改善を与え得る。この文脈におけるジュウテリウムは、式（I）の化合物の置換基とみなされると理解される。そのようなより重い同位体、特にジュウテリウムの濃度は、同位体濃縮係数（isotopic enrichment factor）により定義され得る。用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で使用する場合、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本発明の化合物の置換基がジュウテリウムと示されている場合、そのような化合物は、示されたジュウテリウム原子それぞれについて、少なくとも3500（各々の示されたジュウテリウム原子について、52.5%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも4000（60%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも4500（67.5%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも5000（75%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも5500（82.5%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも6000（90%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも6333.3（95%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも6466.7（97%のジュウテリウム取り込み）、少なくとも6600（99%のジュウテリウム取り込み）、または少なくとも6633.3（99.5%のジュウテリウム取り込み）の同位体濃縮係数を有する。

10

【0104】

同位体標識された式（I）の化合物は、一般に、当業者に知られている従来の技法により、または、付随する実施例および調製に記載の方法と類似の方法により、以前に用いた標識されていない試薬の代わりに、適切な同位体標識された試薬を使用して、調製することができる。

20

【0105】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体的に置換されているもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。

【0106】

水素結合のドナーおよび／またはアクセプターとして作用することができる基を含む本発明の化合物、すなわち、式（I）の化合物は、適切な共結晶形成剤と共に、共結晶を形成することができることがある。これらの共結晶は、式（I）の化合物から、既知の共結晶形成手順によって調製することができる。このような手順は、式（I）の化合物を共結晶形成剤と共に、結晶化条件下で、粉碎するか、加熱するか、共昇華させるか、共融解させるか、または溶液中で接触させ、それによって形成した共結晶を単離することを含む。適切な共結晶剤には、WO2004/078163に記載されているものが含まれる。したがって、本発明は、式（I）の化合物を含む共結晶をさらに提供する。

30

【0107】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素またはタンパク質活性の低減または阻害を誘発するか、あるいは症状を寛解させるか、状態を緩和させるか、疾患の進行を減速もしくは遅延させるか、または疾患を予防するなどの本発明の化合物の量を指す。非限定的な一実施形態では、用語「治療有効量」は、対象に投与したときに、（1）（i）運動ニューロン生存（SMN）遺伝子もしくは遺伝子産物によって、またはSMN Δ 7分解によって、またはFL-SMNおよびSMN Δ 7の相対レベルによって媒介されるか、（ii）SMN活性に関連するか、あるいは（iii）SMNの活性（正常または異常）によって特徴づけられる状態、または障害もしくは疾患を少なくとも部分的に緩和、阻害、予防、および／または寛解するために；あるいは（2）SMNの活性を低減または阻害するために；あるいは（3）SMN1またはSMN2の発現を低減または阻害するために有効な本発明の化合物の量を指す。

40

【0108】

別の非限定的実施形態では、用語「治療有効量」は、細胞、または組織、または非細胞の生物学的物質、または培地に投与したときに、両方の場合において、FL-SMNおよ

50

び S M N Δ 7 の相対レベルをモジュレートすることによって、S M N の活性を少なくとも部分的に低減もしくは阻害するか；または S M N の発現を少なくとも部分的に低減または阻害するために有効である本発明の化合物の量を指す。

【0109】

語句「治療有効量」および「有効量」は、本明細書では、受容者の活性、機能、および応答の臨床的に有意な不足を少なくとも約 15 パーセント、好ましくは少なくとも 50 パーセント、より好ましくは少なくとも 90 パーセント低減し、かつ最も好ましくは防止するために十分な量を意味するために使用する。別法では、治療有効量は、受容者において臨床的に有意な状態／症状の改善をもたらすのに十分な量である。

【0110】

有効量は、対象の体格および体重、疾病の種類、または特定の本発明の化合物などの因子に応じて、変化し得る。例えば、本発明の化合物の選択は、「有効量」の構成に影響を及ぼし得る。当業者であれば、ここに含まれる因子を研究し、過度の実験を伴うことなく、本発明の化合物の有効量について決定することができるであろう。

【0111】

投与のレジメンは、有効量の構成に影響を及ぼし得る。本発明の化合物は、対象に、S M N 欠損に関連する状態を発症する前、またはその後に投与することができる。さらに、複数回に分けた投薬量、さらには、スタaggered (staggered) 投薬量を 1 日 1 回もしくは逐次投与することができるか、または用量を連続注入することができるか、または大量注射することができる。さらに、本発明の化合物の投薬量は、治療的状況または予防的状況の緊急性によって示されるように、比例的に上昇または低下させることができる。

【0112】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は動物を指す。典型的には、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、サカナ、トリなどを指す。ある種の実施形態では、対象は霊長類である。また他の実施形態では、対象はヒトである。

【0113】

本明細書で使用する場合、用語「阻害する」、「阻害」、または「阻害すること」は、所与の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な低下を指す。

【0114】

本明細書で使用する場合、任意の疾患または障害を「処置する」、それらを「処置すること」、またはその「処置」という用語は、一実施形態では、それらの疾患または障害を寛解すること（すなわち、それらの疾患またはその臨床的症候の少なくとも 1 つの発生を減速、または停止、または低減すること）を指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、患者が識別し得ないものを含む、少なくとも 1 つの生理的パラメーターの緩和または改善を指す。またさらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、身体的に（例えば、識別し得る症状の安定化を介して）、生理的に（例えば、生理的パラメーターの安定化を介して）、またはその両方で、疾患または障害をモジュレートすることを指す。またさらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害の発症または発生または進行を予防または遅延させることを指す。

【0115】

本明細書で使用する場合、対象が生物学的に、医学的に、または、生活の質において、そのような処置から利益を得るならば、その対象は処置を「必要としている」。

【0116】

本明細書で使用する場合、本発明の文脈で（特に、特許請求の範囲の文脈で）使用される用語「1 つの (a)」、「1 つの (an)」、「その (the)」、および類似の用語は、本明細書において別段に示さない限り、または文脈によって明らかに否定されない限り、単数と複数の両方に及ぶと解釈されるべきである。

【0117】

本明細書に記載の方法はすべて、本明細書において別段に示さない限り、または文脈により明らかに否定されない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書で提供する任意かつすべての例または例示的文言（例えば、「など」）の使用は、本発明をより良好に例示すること意図しているものに過ぎず、別段に特許請求される本発明の範囲に限定を与えるものではない。

【0118】

本発明の化合物のいずれの不斉原子（例えば、炭素など）も、ラセミまたはエナンチオマーリッチな、例えば、（R）－、（S）－、または（R,S）－立体配置で存在し得る。ある種の実施形態では、各不斉原子は、（R）－または（S）－立体配置で、少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和結合を伴う原子での置換基は、可能であれば、cis－（Z）型またはtrans－（E）型で存在し得る。

10

【0119】

したがって、本明細書で使用する場合、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体、またはそれらの混合物、例えば、実質的に純粋な幾何（シスまたはトランス）異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体（対掌体）、ラセミ体、またはそれらの混合物の1つの形態であり得る。

20

【0120】

結果として生じた任意の異性体の混合物は、構成成分の物理化学的差異に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化によって、純粋または実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ体に分離することができる。

【0121】

結果として生じた任意の最終生成物または中間体のラセミ体は、既知の方法によって、例えば、光学的に活性な酸または塩基で得られるそのジアステレオ異性体の塩を分離し、光学的に活性な酸または塩基の化合物を遊離させることによって、光学対掌体に分割することができる。したがって、特に、例えば、光学的に活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O,O'－p－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リ
ンゴ酸、またはカンファー－10－スルホン酸で形成される塩の分別結晶化によって、塩
基性部分を用いて、本発明の化合物をそれらの光学対掌体に分割することができる。ラセ
ミの生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラルの吸着剤を使用する高圧液体
クロマトグラフィー（HPLC）によっても分割することができる。

30

【0122】

本発明の化合物は、遊離の形態で、その塩として、またはそのプロドラッグ誘導体としてかのいずれかで得られる。

【0123】

塩基性基と酸性基の両方が同じ分子中に存在するとき、本発明の化合物は、分子内塩、例えば双性イオン分子も形成し得る。

40

【0124】

さらに、その塩を含む本発明の化合物はまた、その水和物の形態で得られ得るか、またはそれらの結晶化で使用する他の溶媒を含んでもよい。本発明の化合物は、生得的に、または意図的に、薬学的に許容される溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成してもよい。したがって、本発明は、溶媒和された形態および溶媒和されていない形態の両方を包含することが意図されている。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物（薬学的に許容されるその塩を含む）と1個以上の溶媒分子との分子複合体を指す。このような溶媒分子は、医薬分野で一般に用いられ、レシピエントに無害であることが知られているもの、例えば水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0125】

50

その塩、水和物、および溶媒和物を含む本発明の化合物は、生得的に、または意図的に、多形を形成することがある。

【0126】

本発明はさらに、その任意の段階で得られる中間体生成物を出発物質として使用し、残りのステップを実施するか、または出発物質を反応条件下でその場で形成させるか、または反応成分をそれらの塩または光学的に純粋な物質の形態で使用する本方法の任意の変法を含む。

【0127】

本発明の化合物および中間体を、当業者に一般に知られている方法によって、互いに交換することもできる。

【0128】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、経口投与、非経口投与、および直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化することができる。加えて、本発明の医薬組成物を、固体形態（限定ではないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、または坐剤を含む）、または液体形態（限定ではないが、液剤、懸濁剤、または乳剤を含む）に製剤化することができる。医薬組成物は、滅菌などの従来の医薬処置に掛けることができ、かつ／または従来の不活性賦形剤、滑沢剤、または緩衝剤、さらに保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、および緩衝剤などのアジュバントを含有することができる。

【0129】

典型的には、医薬組成物は、活性成分を、

賦形剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および／またはグリシンと；

滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコールと；他にも、錠剤では、

結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト剤、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドンと；所望の場合には、

崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡混合物と；ならびに／または

吸収剤、着色剤、香味剤、および甘味剤と一緒に含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

【0130】

錠剤は、当技術分野で知られている方法によって、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティングされていてよい。

【0131】

経口投与に適した組成物は、本発明の化合物の有効量を、錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散可能な散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤の形態で含む。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野で知られている任意の方法によって調製され、そのような組成物は、薬学的に優れていて、かつ美味な調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される1種以上の物質を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される添加剤との混合物中に、活性成分を含有し得る。これらの添加剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性賦形剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアラビアゴム；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または、胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたり持続的作用をもたらす既知の技法によってコーティングされている。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたは

10

20

30

40

50

ジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を用いることができる。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として存在してよい。

【0132】

ある種の注射可能な組成物は、水性等張液剤または懸濁剤であり、坐剤は、脂肪性乳液または懸濁液から有利に調製される。前記組成物は、滅菌されていてよく、および／または、保存剤、安定剤、湿潤剤、または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および／または緩衝剤などのアジュバントを含有してよい。加えて、それらは、他の治療的に価値のある物質も含有してよい。前記組成物は、それぞれ従来の混合、造粒、またはコーティングの方法によって調製され、活性成分を約0.1～75%含有するか、または、約1～50%含有する。

10

【0133】

経皮適用に適した組成物は、本発明の化合物の有効量を、適切な担体と共に含む。経皮送達に適した担体には、受容者の皮膚を介する通過を補助するために、薬理的に許容される吸収性の溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、裏当て膜を含む絆創膏、任意に担体と、任意に、長期間にわたり、制御された所定の速度で化合物を受容者の皮膚に送達するための速度制御障壁と、皮膚に装置を固定する手段と共に化合物を含有するレザーバーの形態である。

20

【0134】

例えば、皮膚および眼への局所適用に適した組成物には、水性液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または噴霧可能な製剤、例えば、エアゾールによる送達用のものなどが含まれる。そのような局所送達システムは、特に、皮膚適用に、例えば、皮膚がんを処置するために、例えば、サンクリーム、ローション剤、噴霧剤などにおいて予防的に使用するために適しているであろう。したがって、それらは、局所使用に特に適しており、当技術分野で周知の化粧用製剤を含む。そのようなものは、溶解補助剤、安定剤、浸透圧増強剤、緩衝剤、および保存剤を含有してよい。

【0135】

本明細書で使用する場合、局所適用は、吸入または鼻腔内適用にも関し得る。それらは、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末（単独で、混合物、例えば、ラクトースとの乾燥配合物として、または、例えばリン脂質と、成分が混合された粒子として）、または適切な噴射剤の使用を伴うか、もしくは伴わない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、もしくはネブライザーからのエアゾールスプレー提示の形態で、好都合に送達され得る。

30

【0136】

水はある種の化合物の分解を促進し得るので、本発明はさらに、本発明の化合物を活性成分として含む無水医薬組成物および剤形を提供する。

【0137】

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有の成分と、低水分または低湿度の条件とを使用して、調製することができる。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製および保存され得る。したがって、無水組成物は、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して、それらが適切な製剤キットに含まれ得るように包装される。適切な包装の例には、これらだけに限定されないが、気密性に密封されたホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリストアパック、およびストリップパックが含まれる。

40

【0138】

本発明はさらに、活性成分としての本発明の化合物が崩壊する速度を低減する1種以上の物質を含む医薬組成物および剤形を提供する。本明細書で「安定剤」と称されるそのような物質には、これらだけに限定されないが、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などが含まれる。

50

【0139】

遊離の形態または塩の形態での式 I の化合物は、例えば、次のセクションにおいて提示するおりのインビトロおよびインビボ試験において示されるように、価値のある薬理学的特性、例えば、全長 SMN タンパク質産生のモジュレート特性を示し、したがって、療法に、または研究用薬品として、例えば、ツール化合物として使用するために適応とされる。

【0140】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、療法における式 (I) の化合物またはその塩の使用を提供する。さらなる実施形態では、当該療法は、全長 SMN タンパク質の産生をモジュレートすることによって処置され得る疾患から選択される。別の実施形態では、この疾患は、上述のリスト、適切には、脊髄性筋萎縮症から選択される。

10

【0141】

別の実施形態では、本発明は、全長 SMN タンパク質の産生をモジュレートすることによって処置される疾患を処置する方法であって、治療的に許容される量の式 (I) の化合物またはその塩を、そのような療法を必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。さらなる実施形態では、この疾患は、上述のリスト、適切には、脊髄性筋萎縮症から選択される。

【0142】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、医薬品を製造するための、式 (I) の化合物またはその塩の使用を提供する。さらなる実施形態では、この医薬品は、SMN タンパク質の産生をモジュレートすることによって処置され得る疾患を処置するためのものである。別の実施形態では、この疾患は、上述のリスト、適切には、脊髄性筋萎縮症から選択される。

20

【0143】

本発明の医薬組成物または組み合わせ物は、約 0.05 ~ 70 kg もしくは約 1 ~ 20 kg の対象で活性成分約 0.01 ~ 1000 mg、または活性成分約 1 ~ 500 mg、もしくは約 1 ~ 250 mg、もしくは約 1 ~ 150 mg、もしくは約 0.5 ~ 100 mg、もしくは約 0.01 ~ 1 mg、もしくは約 0.01 ~ 0.1 mg、もしくは約 1 ~ 50 mg の単位投薬量であってよい。化合物、その医薬組成物、またはその組み合わせ物の治療上有効な投薬量は、対象の種、体重、年齢、および個体の状態、処置される障害または疾患またはその重症度に依存する。通常、技能を有する医師、臨床医、または獣医師であれば、障害または疾患の進行を予防、処置、または阻害するのに必要な各活性成分の有効量を容易に決定することができる。

30

【0144】

上記の投薬量の特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、または単離された器官、組織、およびそれらの調製物を使用するインビトロおよびインビボでの試験で実証され得る。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば水性溶液の形態で、およびインビボで、例えば、腸内で、非経口で、有利には静脈内で懸濁液または水性溶液として適用することができる。インビトロの投薬量は、約 10^{-3} モル濃度 ~ 10^{-9} モル濃度の範囲であってよい。インビボの治療有効量は、投与経路に依存して、約 0.1 ~ 500 mg/kg または約 1 ~ 1000 mg/kg の範囲であってよい。

40

【0145】

本発明の化合物は、1 種以上の他の治療薬と同時に、またはその前に、またはその後に投与することができる。本発明の化合物は、別々に、同じかもしくは異なる投与経路で、または他の物質と同じ医薬組成物中で一緒に投与することができる。

【0146】

一実施形態では、本発明は、療法において同時に、別々に、または逐次に使用するための組み合わせ製剤として、式 (I) の化合物および少なくとも 1 種の他の治療薬を含む製品を提供する。一実施形態では、この療法は、脊髄性筋萎縮症の処置である。組み合わせ製剤として提供される製品には、式 (I) の化合物および他の治療薬と一緒に同じ医薬組

50

成物中に含む組成物、または別々の形態、例えば、キットの形態での式（I）の化合物および他の治療薬が含まれる。

【0147】

一実施形態では、本発明は、式（I）の化合物および別の治療薬を含む医薬組成物を提供する。任意に、この医薬組成物は、上記のと通りの薬学的に許容される担体を含んでよい。

【0148】

一実施形態では、本発明は、そのうちの少なくとも1つは式（I）の化合物を含有する、2種以上の別々の医薬組成物を含むキットを提供する。一実施形態では、このキットは、容器、分割ボトル、または分割ホイルパッケージなどの、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセルなどを包装するために典型的に使用されるようなブリスターパックである。

【0149】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば、経口用剤形および非経口用剤形を投与するために、別々の組成物を異なる投薬間隔で投与するために、または別々の組成物を互いに用量決定するために使用することができる。服薬遵守を補助するために、本発明のキットは、典型的には、投与のための指示書を含む。

【0150】

本発明の併用療法では、本発明の化合物および他の治療薬は、同じか、または異なる製造業者によって製造および／または製剤化されていてもよい。さらに、本発明の化合物および他の治療薬は、（i）組み合わせ製品が医師に引き渡される前に（例えば、本発明の化合物および他の治療薬を含むキットの場合）；（ii）投与の直前に医師自身によって（または医師の指導下で）；（iii）例えば、本発明の化合物および他の治療薬の逐次投与の間に患者自身で、併用療法にまとめられてよい。

【0151】

以下の実施例は、本発明の例示を意図したものであり、本発明に対する限定であると解釈されるべきではない。温度は、摂氏温度で示す。別段に述べられていない限り、すべての蒸発は減圧下で、典型的には約15 mmHg～100 mmHg（＝20～133 mbar）で行う。最終生成物、中間体、および出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析および分光学的特徴、例えば、MS、IR、NMRによって確認される。使用する略語は、当技術分野の従来のものである。

【0152】

本発明の化合物を合成するために利用するすべての出発物質、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、および触媒は、市販されているか、または当業者に知られている有機合成法によって製造することができる（Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21）。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例において示すとおりの当業者に知られている有機合成法によって製造することができる。

【0153】

化合物の調製

以下の記載では、示されている式の置換基および／または変数記号の組み合わせは、そのような寄与が安定な化合物を結果としてもたらず場合にのみ、許容されると理解される。

【0154】

当業者であれば、以下に記載のプロセスにおいて、中間体化合物の官能基が、適切な保護基によって保護されていることを必要とすることがあることも認めるであろう。そのような官能基には、ヒドロキシ、フェノール、アミノ、およびカルボン酸が含まれる。ヒドロキシまたはフェノールに適した保護基には、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、またはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジル、置換ベンジル、メチルなどが含まれる。アミノ、アミジノ、およびグアニジノに適した適切な保護基には、*t*-ブトキシ

カルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。カルボン酸に適した保護基には、アルキル、アリール、またはアリールアルキルエステルが含まれる。

【0155】

保護基は、当業者に周知で、かつ本明細書に記載されているとおりの標準的な技術に従って、付加または除去することができる。保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wileyに詳細に記載されている。保護基は、Wang樹脂または2-クロロトリチルクロリド樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

【0156】

当業者であれば、本発明の化合物のそのような保護誘導体は、そのままでは薬理活性を有さないこともあるが、対象に投与された後に、体内で代謝されて、薬理的に活性な本発明の化合物を形成し得ることを認めるであろう。したがって、そのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載され得る。本発明の化合物のプロドラッグはすべて、本発明の範囲内に含まれる。

【0157】

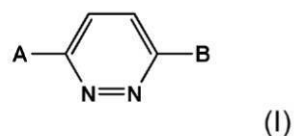
以下の反応スキームでは、本発明の化合物を製造する方法を例示する。当業者であれば、類似した方法または当業者に知られている方法によって、これらの化合物を製造することができるであろうと理解される。一般に、出発成分および試薬は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USA、Strem、他の市場供給者などの供給源から得ることができるか、または当業者に知られている供給源に従って合成することができるか、または本発明に記載されているとおりに調製することができる。特に定義されていない限り、A、B、X、R、R¹、R²、R³、R⁴は、本明細書においてのとおり定義される。

【0158】

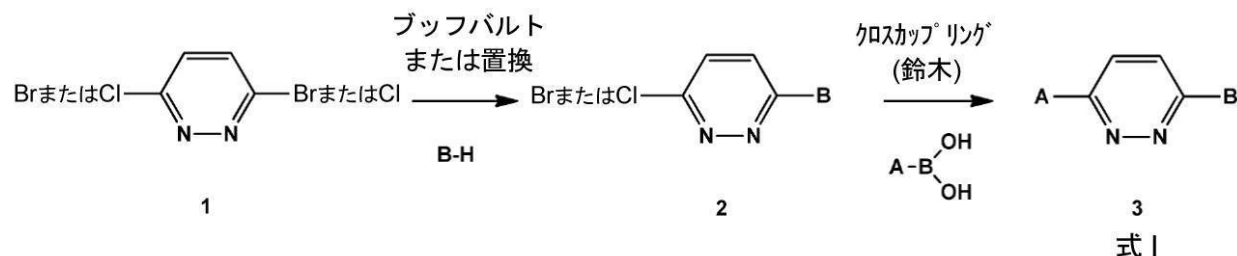
一般に、本発明の式(I)のピリダジン化合物は、スキーム1に記載されている一般手順に従って合成することができる。

【0159】

【化22】



一般スキーム1



【0160】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、または当業者に知られている方法によって、もしくは本明細書において開示する方法によって調製することができる。一般に、本発明の化合物は、上記の反応スキーム1において、以下のとおりに調製される：

【0161】

ジーハロピリダジン(1)を置換反応または金属媒介性クロスカップリング反応(ブッ

フバルト)で、アルコールまたはアミン (B) と反応させて、ピリダジン中間体 (2) を得る。ハライド化合物 (2) と、ボロン酸 (boronate acid) またはボロン酸エステルなどの置換アリールまたはヘテロアリール化合物 A との間での鈴木反応などの遷移金属媒介性クロスカップリング反応によって、本発明の式 (I) の化合物 (3) を得る。

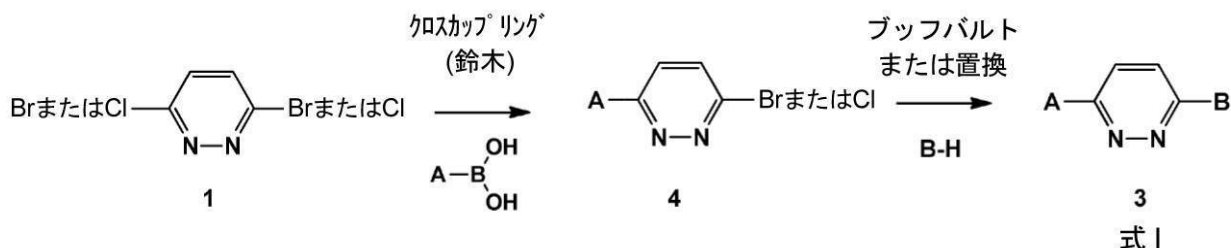
【0162】

補足的な手法では、式 (I) の化合物は、スキーム 2 に記載されている一般手順に従って合成することができる。

【0163】

【化 2 3】

一般スキーム 2



10

【0164】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、または当業者に知られている方法によって、もしくは本明細書において開示する方法によって調製することができる。一般に、本発明の化合物は、上記の反応スキーム 2 において、以下のとおりに調製される：

【0165】

ジーハロピリダジン (1) を鈴木反応などの遷移金属媒介性クロスカップリング反応で、ボロン酸またはボロン酸エステルなどの置換アリールまたはヘテロアリール化合物 A と反応させて、ピリダジン中間体 (4) を得る。ピリダジン中間体 (4) を、置換反応を介して、アルコールまたはアミン (B) と反応させて、本発明の式 (I) のピリダジン (3) を得る。

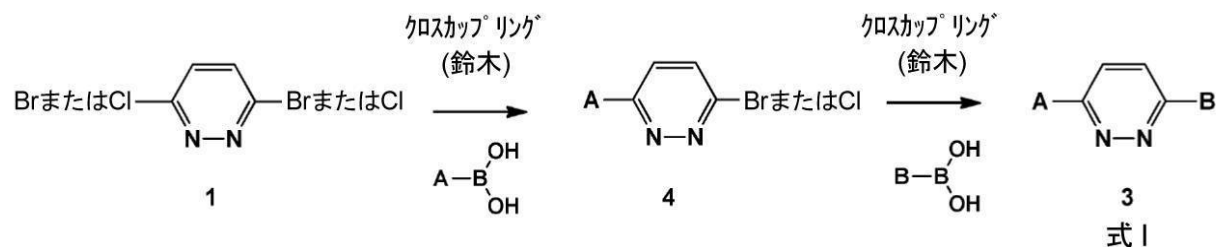
【0166】

式 (I) の化合物はまた、スキーム 3 に記載されている一般手順に従って調製することもできる。

【0167】

【化 2 4】

一般スキーム 3



40

【0168】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、または当業者に知られている方法によって、もしくは本明細書において開示する方法によって調製することができる。一般に、本発明の化合物は、上記の反応スキーム 3 において、以下のとおりに調製される：

【0169】

ジーハロピリダジン (1) を鈴木反応などの遷移金属媒介性クロスカップリング反応で

50

、ボロン酸またはボロン酸エステルなどの置換アリールまたはヘテロアリール化合物 A と反応させて、ピリダジン中間体 (4) を得る。ピリダジン中間体 (4) を、鈴木反応などの第 2 の金属媒介性クロスカップリングを介して反応させて、本発明の式 (I) のピリダジン (3) を得る。

【0170】

置換フェノール、ナフチル、ヘテロアリールなどの様々な芳香族 A 基について、かつ置換アミノピペリジン (piperdine)、ピペラジン、ホモピペラジン、4-ヒドロキシピペリジンなどの様々なアミンまたはアルコール B 基について、一般スキーム 1、2、および 3 に従うことで、本発明の式 (I) の化合物を得ることができる。最終的な式 (I) の化合物を得るために、日常的な保護基ストラテジーが必要なこともある。

10

【0171】

本発明の化合物を合成するために利用するすべての出発物質、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、触媒、および捕捉剤は、市販されているか、または当業者に知られている有機合成方法によって製造することができる。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例において示すとおりの当業者に知られている有機合成方法によって、製造することができる。

【0172】

以下の実施例は、本発明の例示を意図したものであり、本発明に対する限定であると解釈されるべきではない。温度は、摂氏温度で示す。別段に述べられていない限り、すべての蒸発は減圧下で、好ましくは約 15 mmHg ~ 100 mmHg (= 20 ~ 133 mbar) で行う。最終生成物、中間体、および出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析および分光学的特徴、例えば、LCMS、NMR、CHN によって確認される。使用する略語は、当技術分野の従来のものであり、そのリストを、実験セクションの最後に示す。

20

【0173】

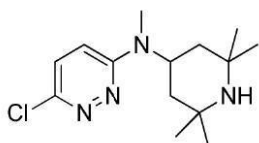
調製 1

中間体 1 : 6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンの合成 :

【0174】

【化 25】

30



ブタン-1-オール (67 mL) 中、3, 6-ジクロロピリダジン (4.00 g、26.8 mmol) および N, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-アミン (7.32 g、43.0 mmol) の溶液を、120 °C で 72 時間加熱した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物を水と DCM との間で分配し、水層を DCM でさらに抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。黒色粗製物質を少量の EtOAc 中で終夜攪拌し、得られたオフホワイトの固体を収集して、中間体 1 である 6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (4.18 g) を得た。MS (M+1) = 283.5。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.40 (d, J=9.60 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.60 Hz, 1H), 4.96-5.13 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.51 (t, J=12.38 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)。

40

【0175】

調製 2

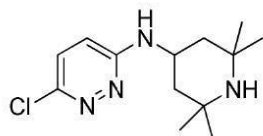
中間体 2 : 6-クロロ-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピ

50

リダジン-3-アミンの合成

【0176】

【化26】



3, 6-ジクロロピリダジン (6.26 g、42 mmol) および 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-アミン (14.7 mL、84 mmol) の混合物を、無溶媒で、120℃で1時間攪拌した。この混合物にブタン-1-オール (40 mL) を添加し、反応物を120℃で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水とDCMとの間で分配した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をアセトニトリルから再結晶させて、中間体2である6-クロロ-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (7.3 g) をオフホワイトの固体として得た。MS (M+1) = 269.2。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.08 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.05-4.26 (m, 1H), 1.98 (dd, J=12.6, 3.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 0.93 (見かけ上t, J=12.1 Hz, 2H).

10

20

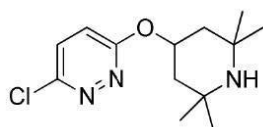
【0177】

調製3

中間体3：3-クロロ-6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジンの合成

【0178】

【化27】



30

DMF (6.7 mL) 中の 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-オール (106 mg、0.67 mmol) の溶液に、NaH (60 重量%、35 mg、0.87 mmol) を添加した。溶液を室温で30分間攪拌し、次いで 3, 6-ジクロロピリダジン (100 mg、0.67 mmol) を添加し、反応物を1時間攪拌した。粗製反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水 (5×) およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体3である3-クロロ-6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジン (135 mg) を得た。MS (M+1) = 270.2。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.68-5.78 (m, 1H), 2.20 (dd, J=12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.27-1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).

40

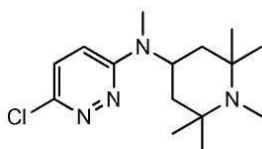
【0179】

調製4

中間体4：6-クロロ-N-メチル-N-(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンの合成

【0180】

【化 2 8】



0℃に冷却したDMF（140mL）中の中間体2である6-クロロ-N-（1，2，2，6，6-ペンタメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（4.0g、14.1mmol）の懸濁液に、NaH（60重量%、735mg、18.39mmol）を少量ずつ添加した。反応物を室温に加温し、60分間攪拌した。60分後、ヨウ化メチル（0.88mL、14.1mmol）を添加し、反応物をさらに3時間攪拌し、次いで室温の水でゆっくりとクエンチした。混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水（5×）およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体4である6-クロロ-N-メチル-N-（1，2，2，6，6-ペンタメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（3.98g）を得た。MS（M+1）=297.0。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.10（d，J=9.6 Hz，1H），6.69（d，J=9.6 Hz，1H），4.79-5.00（m，1H），2.86（s，3H），2.22（s，3H），1.61-1.73（m，2H），1.48-1.57（m，2H），1.14（s，6H），1.10（s，6H）。

10

【0181】

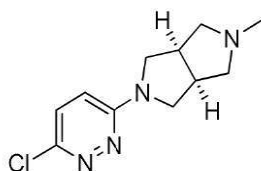
調製 5

中間体5：（3aR，6aS）-2-（6-クロロピリダジン-3-イル）-5-メチルオクタヒドロピロロ[3，4-c]ピロールの合成

20

【0182】

【化 2 9】



30

ブタン-1-オール（10mL）中の3，6-ジクロロピリダジン（0.596g、4.00mmol）の溶液に、DIPEA（1.40mL、8.00mmol）および2-メチルオクタヒドロピロロ[3，4-c]ピロール（0.505g、4.00mmol）を添加した。溶液を120℃で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の0～25% MeOH中2Nアンモニア勾配）によって精製して、（3aR，6aS）-2-（6-クロロピリダジン-3-イル）-5-メチルオクタヒドロピロロ[3，4-c]ピロール、中間体5（0.67g）をオフホワイトの固体として得た。MS（M+1）=239.1。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 7.47（d，J=9.6Hz，1H），7.11（d，J=9.6Hz，1H），3.58-3.70（m，4H），3.47（dd，J=10.9，7.3Hz，2H），3.3（2H，残存メタノール溶媒ピークにより一部不明確），3.15（d，J=11.1 Hz，2H），2.80（s，3H）。

40

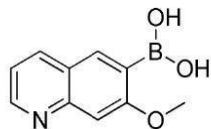
【0183】

調製 6

中間体6：（7-メトキシキノリン-6-イル）ボロン酸の合成

【0184】

【化 3 0】



ステップ 1：6-ブロモ-7-メトキシキノリン

100 mL の丸底フラスコ内で、水 (6.5 mL) 中の硫酸 (7.1 mL、130 mmol) の溶液を、3-ニトロベンゼンスルホン酸 (7.07 g、34.8 mmol) およびグリセロール (8.7 mL、120 mmol) で処理して、濃厚な灰色懸濁液を得た。懸濁液を 110 °C に加熱し、4-ブロモ-3-メトキシアニリン (6.7 g、33 mmol) を添加すると、結果としてスラリーが生じた。追加量の水 (6 mL)、グリセロール (6 mL)、硫酸 (6 mL) を添加し、温度を 140 °C に上昇させた。約 3 時間後、混合物は均一な暗褐色溶液になった。溶液を室温に冷却し、氷上に注ぎ、pH を濃水酸化アンモニウム の添加によって 8 に調整した。混合物を 1 : 1 EtOAc / ジエチルエーテル (5×) で抽出し、Mg₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して褐色液体を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 20 % EtOAc) により表題化合物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 20 % MeOH) によってさらに精製して、6-ブロモ-7-メトキシキノリン (3.94 g) をオフホワイトの固体として得た。MS (M+1) = 240.1。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.86 (dd, J=4.0, 1.5Hz, 1H), 8.01-8.12 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (dd, J=8.1, 4.5Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

10

20

【0185】

ステップ 2：(7-メトキシキノリン-6-イル) ボロン酸

ブチルリチウム (ヘプタン中 1.6 M、4.90 mL、7.90 mmol) を、-78 °C に冷却した 6-ブロモ-7-メトキシキノリン (1.71 g、7.18 mmol) の溶液に滴下添加した。溶液を 0.5 時間攪拌し、その後、ホウ酸トリメチル (2.0 mL、1.8 mmol) を一度に添加した。反応物を室温に加温させ、終夜攪拌させた。粗反応物を濃縮乾固し、次いでヘプタン (2×) から濃縮した。得られた固体を、9 : 1 DCM / MeOH で溶出するシリカゲルのプラグ (80 mL、乾量) に通過させて、(7-メトキシキノリン-6-イル) ボロン酸、中間体 6 を橙色固体 (778 mg) として得た。MS (M+1) = 204.1

30

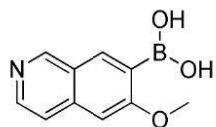
【0186】

調製 7

中間体 7：(6-メトキシイソキノリン-7-イル) ボロン酸の合成

【0187】

【化 3 1】



40

ステップ 1. 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン

7-ブロモ-6-メトキシイソキノリンを、WO 2007 000 240 に記載されている通りに調製した。MS (M+1) = 240.3。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.08 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

【0188】

ステップ 2. (6-メトキシイソキノリン-7-イル) ボロン酸

50 mL の丸底フラスコに、7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン (300 mg、1

50

． 26 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(640 mg、2.52 mmol)、酢酸カリウム(742 mg、7.56 mmol)およびPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(103 mg、0.126 mmol)を添加した。1,4-ジオキサンを添加し(0.2 M)、フラスコをN₂(3×)で排気／パージした。反応混合物を100℃で2時間撹拌した。LC/MS分析による判定では、反応は3時間後に完了した；ボロン酸のみが観察された(ピナコールボロン酸エステルは観察されなかった)。混合物をEtOAcで希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、濃縮して、(6-メトキシイソキノリン-7-イル)ボロン酸、中間体7を得、これをさらに精製することなく使用した。MS(M+1)=204.4

【0189】

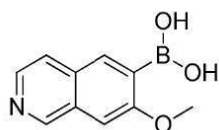
10

調製8

中間体8：(7-メトキシイソキノリン-6-イル)ボロン酸の合成

【0190】

【化32】



20

ステップ1：(E)-N-(4-ブロモ-3-メトキシベンジリデン)-2,2-ジメトキシエタンアミン

Dean-Starkトラップおよび還流冷却器を備えた100 mLの丸底フラスコ内で、4-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド(3.65 g、17.0 mmol)および2,2-ジメトキシエタンアミン(1.32 mL、18.6 mmol)を、ベンゼン(37 mL)中で終夜還流させた。混合物を真空濃縮して、表題化合物を琥珀色油状物(3.65 g)として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.20-8.26 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.76, 8.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 2H), 3.43 (s, 6H).

【0191】

30

ステップ2：6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン

100 mLの丸底フラスコに、(E)-N-(4-ブロモ-3-メトキシベンジリデン)-2,2-ジメトキシエタンアミン(3.65 g、12.1 mmol)およびTHF(24 mL)を入れて、黄褐色溶液を得た。N₂下で、混合物を0℃に冷却し、クロロギ酸エチル(1.16 mL、12.1 mmol)を滴下添加した。5分後、亜リン酸トリエチル(2.54 mL、14.5 mmol)を滴下添加し、混合物を室温に加温させ、終夜撹拌させた。LC/MS分析は出発物質の消費を示し、混合物を真空濃縮した。トルエンを添加し、真空で除去した(2×)。粗残留物をクロロホルム(39 mL)に溶解し、TiCl₄(5.17 mL、46.8 mmol)を添加して、褐色溶液を得た。溶液をN₂下で2日間還流させた。生成物形成がLC/MS分析によって確認され、溶液を室温に冷却した。反応混合物を氷／水浴(300 mL)に注ぎ入れ、数時間撹拌した。pHを水酸化アンモニウム水溶液で中性に調整すると、褐色を帯びた沈殿物が形成された。EtOAc(200 mL)を添加し、混合物を1時間撹拌し、次いでCelite(登録商標)に通して濾過して、不溶性物質を除去した。水層をEtOAc(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(80 gのカラム、30～80% EtOAc／ヘプタン)により、表題化合物(1.64 g)を得た。MS(M+1)=238.3。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

40

【0192】

50

ステップ 3：（7-メトキシイソキノリン-6-イル）ボロン酸

50 mL の丸底フラスコに、6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン（400 mg、1.68 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（853 mg、3.36 mmol）、酢酸カリウム（989 mg、10.1 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （137 mg、0.168 mmol）および 1,4-ジオキサン（10 mL）を添加した。フラスコを N_2 （3×）で真空／パージし、次いで 100℃ で 2 時間撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、Cellite（登録商標）に通して濾過して、（7-メトキシイソキノリン-6-イル）ボロン酸、中間体 8 を得、これをさらに精製することなく使用した。MS ($M+1$) = 204.4

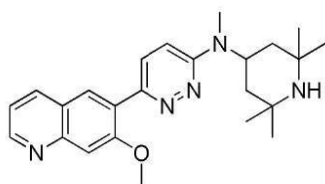
【0193】

調製 9

中間体 9：6-（7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミンの合成

【0194】

【化 3 3】



鈴木カップリングのための一般的方法 1-2 を用いて、6-クロロ-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（中間体 1、0.660 g、2.334 mmol）を、（7-メトキシキノリン-6-イル）ボロン酸（中間体 6、0.771 g、3.27 mmol）とカップリングさせた。混合物を水で希釈し、DCM（5×）で抽出し、濃縮した。粗生成物を一般的方法 4-1 に記載のシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-（7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン、中間体 9（0.857 g）を黄色固体として得た。MS ($M+1$) = 406.2。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.80 (dd, $J=4.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.25 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

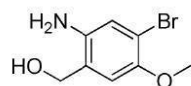
【0195】

調製 10

中間体 10：（2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニル）メタノールの合成

【0196】

【化 3 4】



ステップ 1：4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸

Beaulieu、P. ら、WO2010037210 の手順に従って、4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸（10.0 g、45.7 mmol）および濃硫酸（75 mL）の混合物を、均一な溶液が形成されるまで（約 15 分間）撹拌した。硝酸カリウム（4.85 g、47.9 mmol）を 5 分間かけて少量ずつ添加し、反応混合物を終夜撹拌させた。混合物を 500 mL の碎氷に注ぎ入れた。氷が溶けた後、混合物を 1：1 酢酸エチル／ジエチルエーテル（3×）で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥さ

10

20

30

40

50

せ、濃縮して、4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸をくすんだ黄色固体 (12.14 g) として得た。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.18 (d, $J_{\text{H-F}}=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J_{\text{H-F}}=7.6\text{Hz}$, 1H).

【0197】

ステップ2: メチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート

塩化オキサリル (4.18 ml, 47.7 mmol) を、DCM (175 mL) および触媒 DMF (100 μL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (11.46 g, 43.4 mmol) の懸濁液に滴下添加した。3時間後、揮発物を回転蒸発によって除去した。残った残留物を DCM (25 mL) 中に再溶解し、迅速攪拌しているメタノール (100 mL) に少量ずつ添加した。溶媒を再度除去し、残留物をトルエン (2 $\times$) から濃縮して、メチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾエートを黄色液体 (12.07 g) として得、これを精製することなく持ち込んだ。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.39 (d, $J_{\text{H-F}}=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J_{\text{H-F}}=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H).

10

【0198】

ステップ3: メチル4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

ナトリウムメトキシド (メタノール中25重量%溶液、10.9 mL, 47.7 mmol) を、メタノール (125 mL) 中のメチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート (12.07 g, 43.4 mmol) の溶液に添加し、溶液を終夜攪拌させると、その間に濃厚な沈殿物が形成された。混合物を水 (400 mL) で希釈し、固体を濾過によって単離し、水で洗浄した。固体を酢酸エチル中に溶解し、溶液を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、メチル4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (10.55 g) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

20

【0199】

ステップ4: メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシベンゾエート

亜鉛粉末 (6.24 g, 95.4 mmol) を、3:1 DCM/AcOH (55 mL) 中のメチル4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (3.076 g, 10.60 mmol) の溶液に、30分間かけて少量ずつ添加した (注意! 発熱の可能性あり)。混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、フィルターパッドを EtOAc で洗浄し、濃縮した。粗生成物を EtOAc 中に再溶解し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して黄色油状物を得た。油状物のトルエン (2 $\times$) からの濃縮により、メチル2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシベンゾエートを黄色固体 (2.737 g) として得た。MS ($M+1$) = 262.1。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.37 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

30

【0200】

ステップ5: (2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニル) メタノール

-78°C に冷却した THF (52 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (THF 中 1.0 M, 11.5 mL, 11.5 mmol) の溶液に、2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシベンゾエート (2.724 g, 10.47 mmol) を THF 中溶液 (30 mL) として、10分間かけてシリンジにより滴下添加した。冷却浴を2時間かけて室温に加温させた。反応物を、酢酸エチルをゆっくりと添加することによってクエンチした。溶液を酢酸エチル (100 mL) でさらに希釈し、ロッシェル塩 (酒石酸カリウムナトリウム) の飽和溶液と共に2日間迅速に攪拌した。層を分離し、水相を酢酸エチル (3 $\times$) およびエーテルで抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニル) メタノール、中間体 10 (2.358 g) を橙色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。MS ($M+1$) = 232.1。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.78

40

50

(s, 3H).

【0201】

調製 1 1

中間体 1 1 : 4-クロロ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールの合成

【0202】

【化35】



10

ステップ 1 : (Z)-エチル 3-((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)ブター-2-エノエート

4-ブロモ-3-メトキシアニリン (5.00 g、24.8 mmol) およびアセト酢酸エチル (3.1 mL、25 mmol) の混合物に、3 滴 (約 0.1 mL) の 1 M HCl を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで DCM で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で中和し、DCM で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 0~20% EtOAc) によって精製して、(Z)-エチル 3-((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)ブター-2-エノエートを白色固体 (4.05 g) として得た。MS (M+1) = 315.9。¹H NMR (クロロホルム-d) δ: 10.41 (br s, 1H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H).

20

【0203】

ステップ 2 : 6-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-4(1H)-オン

ジフェニルエーテル (12 mL) 中の (Z)-エチル 3-((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)ブター-2-エノエート (4.0 g、12 mmol) の混合物を、190 °C で 1 時間加熱した。褐色反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空オーブン内 50 °C で終夜乾燥させて、6-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-4(1H)-オンを薄褐色固体 (2.64 g) として得た。MS (M+1) = 270.1。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.54 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

30

【0204】

ステップ 3 : (7-メトキシ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸および 7-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4(1H)-オン

6-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-4(1H)-オン (1.00 g、3.73 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.84 g、11.2 mmol)、dppf (207 mg、0.37 mmol)、PdCl₂(dppf) (304 mg、0.37 mmol) および KOAc (2.20 g、22.4 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (15 mL) および DMF (3.0 mL) を添加した。反応混合物を排気し、窒素 (4×) で再充填し、次いで 90 °C で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで Celite (登録商標) に通して濾過し、EtOAc、次いで DCM 中 10% MeOH で洗浄し、真空濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0~15% MeOH) の後、(7-メトキシ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸 (262 mg) および 7-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2

40

50

ール)キノリン-4(1H)-オン(269mg)の混合物を薄褐色固体として得た。
 (7-メトキシ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸:MS(M+1)=234.1。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.39(br s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.72(s, 2H), 6.76-6.88(m, 1H), 5.76(s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.29(s, 3H).
 7-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4(1H)-オン:MS(M+1)=316.0。¹H NMR(クロロホルム-d) δ 12.03(br s, 1H), 8.68(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.10(s, 1H), 3.73(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.28(s, 12H).

【0205】

ステップ4:7-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン

(7-メトキシ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸(396mg、1.69mmol)、6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体1、400mg、1.41mmol)、Pd(PPh₃)₄(123mg、0.11mmol)およびNa₂CO₃(375mg、3.54mmol)をマイクロ波バイアルに添加し、続いて4:1 1,4-ジオキサン/水(7.5mL)を添加した。反応混合物を密封し、次いで排気し、窒素(4×)で再充填し、マイクロ波照射により110℃で1時間加熱した。混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた濾液を濃縮し、1,4-ジオキサン中4M HClによりpH3に酸性化した。SCX精製(一般的方法3-1)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~30%MeOH)により、7-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン(475mg)を暗紫色固体として得た。MS(M+1)=436.1。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.37(s, 1H), 7.70(d, J=9.6Hz, 1H), 7.12(d, J=9.6Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.21(t, J=12.1Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.00(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.65-1.73(m, 2H), 1.51-1.61(m, 2H), 1.37(s, 6H), 1.22(s, 6H).

【0206】

ステップ5:6-(4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

7-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン(495mg、1.14mmol)およびオキシ塩化リン(2.5mL、27mmol)の混合物を密封し、マイクロ波照射により110℃で1時間加熱した。反応混合物を50mLの碎氷に注ぎ入れ、次いで固体K₂CO₃をゆっくりと添加することによって塩基性化した。混合物をDCM(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。SCX精製(一般的方法3-1、5gのSilicaBond Propylsulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)により、6-(4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを黄色固体(350mg)として得た。MS(M+1)=454.0。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.60(s, 1H), 8.12(d, J=10.1Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.53(d, J=9.6Hz, 1H), 5.36(t, J=12.1Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.85(s, 3H), 1.95-2.14(m, 4H), 1.66(s, 6H), 1.57(s, 6H).

【0207】

ステップ6:4-クロロ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

6-(4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(195mg、0.43mmol)を、三臭化ホウ素(DCM中1M溶液、2.49mL、2.49mmol)を用いる一般的方法2-3に記載のメトキシ脱保護条件に供した。SCX精製(一般的方法3-1、2gのSilicaBond Propylsulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)により、4-クロロ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール、中間体11を薄橙色固体(172mg、純度93%)として得、これをさらに精製することなくその後の反応において使用した。LC/MS保持時間=0.50分。MS(M+1)=440.2。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.54(s, 1H), 8.26(d, J=9.6Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.34(d, J=9.6Hz, 1H), 5.23(t, J=12.0Hz, 1H), 3.04(s, 3H), 2.65(s, 3H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.59-1.71(m, 2H), 1.44(s, 6H), 1.29(s, 6H).

10

【0208】

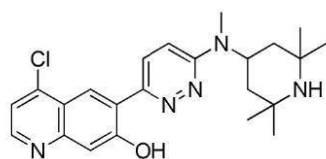
調製12

中間体12: 4-クロロ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールの合成

【0209】

【化36】

20



ステップ1: 5-(((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン

EtOH(30mL)中の4-ブロモ-3-メトキシアニリン(5.10g、25.2mmol)および2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン(メルドラム酸、4.37g、30.3mmol)の混合物に、オルトギ酸トリエチル(5.0mL、30mmol)を添加した。反応混合物を終夜還流させた。混合物を室温に冷却し、固体を濾過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させて、5-(((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオンを黄色固体(2.93g)として得た。MS(M-1)=355.8。¹H NMR(クロロホルム-d) δ 11.25(d, J=14.1Hz, 1H), 8.62(d, J=14.1Hz, 1H), 7.59(d, J=8.1Hz, 1H), 6.72-6.78(m, 2H), 3.96(s, 3H), 1.77(s, 6H).

30

【0210】

ステップ2: 6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4(1H)-オン

ジフェニルエーテル(15mL)中の5-(((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン(2.60g、7.30mmol)の混合物を、185℃で40分間加熱した。褐色混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空オーブン内50℃で終夜乾燥させて、6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4(1H)-オンを薄褐色固体(1.56g)として得た。MS(M+1)=256.1。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.67(br s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.86(dd, J=7.6, 5.6Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 5.99(d, J=7.6Hz, 1H), 3.94(s, 3H).

40

【0211】

ステップ3: 7-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4(1H)-オンおよび(7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸

50

6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4(1H)-オン(0.92g、2.72mmol)、dppf(151mg、0.272mmol)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(222mg、0.272mmol)およびKOAc(1.33g、13.6mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(7mL)およびDMF(0.7mL)を添加した。反応混合物を排気し、窒素(4×)で再充填し、次いで80℃で0.5時間加熱した。次いで、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.72g、6.79mmol)を添加し、混合物を90℃で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、9:1 MeOH/DCM、次いで1:1 MeOH/DCMで洗浄した。濾液を真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~30%MeOH)の後、7-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4(1H)-オン(380mg)および(7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸(270mg、純度約50%)を得た。それぞれ、MS(M+1)=302.0および220.2。

10

【0212】

ステップ4: 7-メトキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン

7-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4(1H)-オン(380mg、1.69mmol)、6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体1、250mg、0.88mmol)、Pd(PPh₃)₄(51mg、0.044mmol)、Na₂CO₃水溶液(2.5M、1.1mL、2.2mmol)および1,4-ジオキサン(4mL)を、マイクロ波容器内で合わせた。容器を排気し、窒素(4×)で再充填し、マイクロ波照射により110℃で1.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、MeOH(3mL)で希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、9:1 MeOH/DCMで、次いで1:1 MeOH/DCMで洗浄した。得られた濾液を濃縮し、ジエチルエーテル中1M HClでpH3に酸性化した。SCX精製(一般的方法3-1)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~20%の2M NH₃/MeOH)により、7-メトキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン(370mg)を薄褐色固体として得た。MS(M+1)=422.1。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.45(s, 1H), 7.91(d, J=7.6Hz, 1H), 7.76(d, J=9.6Hz, 1H), 7.16(d, J=9.6Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.28(d, J=7.1Hz, 1H), 5.39(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.01(s, 3H), 1.78-1.90(m, 4H), 1.54(s, 6H), 1.41(s, 6H)。

20

30

【0213】

ステップ5: 6-(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

7-メトキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン(59mg、0.14mmol)、オキシ塩化リン(0.65mL、7.0mmol)およびアセトニトリル(0.60mL)の混合物を密封し、マイクロ波照射により100℃で1時間加熱した。反応混合物を碎氷に注ぎ入れ、固体K₂CO₃をゆっくりと添加することによって塩基性化した。混合物をDCM(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。SCX精製(一般的方法3-1、1gのSiliaBond Propylsulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~20%MeOH)により、6-(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを褐色固体(70mg)として得た。MS(M+1)=440.1

40

【0214】

ステップ6: 4-クロロ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジ

50

ン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール

6-(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(62mg、0.14mmol)を、三臭化ホウ素(DCM中1M溶液、0.70mL、0.70mmol)を用いる一般的方法2-3に記載のメトキシ脱保護条件に供した。SCX精製(一般的方法3-1、1gのSiliaBond Propylsulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~20%の1.5M NH₃/MeOH)により、4-クロロ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール、中間体12を白色固体(21mg)として得た。LC/MS保持時間=0.50分。MS(M+1)=426.2。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.63(d, J=5.1Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.28(d, J=9.6Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.46(d, J=4.0Hz, 1H), 7.34(d, J=9.6Hz, 1H), 5.22(t, J=11.9Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 1.69-1.79(m, 2H), 1.57-1.68(m, 2H), 1.43(s, 6H), 1.27(s, 6H).

10

【0215】

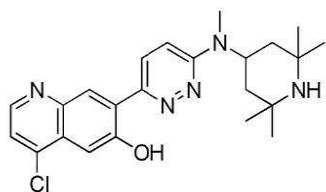
調製13

中間体13: 4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オールの合成

【0216】

【化37】

20



ステップ1: 5-(((3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン

トリエトキシメタン(11mL、64mmol)および2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(メルドラム酸、10.7g、74.2mmol)を、エタノール(60mL)中の3-クロロ-4-メトキシアニリン(10.0g、63.5mmol)に添加した。混合物を終夜攪拌還流した。追加分量のトリエトキシメタン(2.1mL、13mmol)および2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(2.74g、19.0mmol)を反応物に添加し、混合物を3時間攪拌還流した。混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過によって収集し、エタノールで洗浄して、5-(((3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンをベージュ色の固体(18.5g)として得た。MS(M-1)=310.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.20(d, J=14.4Hz, 1H), 8.47(d, J=14.5Hz, 1H), 7.79(d, J=2.8Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.19(d, J=9.0Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 1.67(s, 6H).

30

40

【0217】

ステップ2: 7-クロロ-6-メトキシキノリン-4(1H)-オンおよび5-クロロ-6-メトキシキノリン-4(1H)-オン

ジフェニルエーテル(100mL)中の5-(((3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン(12.9g、41.4mmol)を、190℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル(100mL)で希釈した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、7-クロロ-6-メトキシキノリン-4(1H)-オンおよび5-クロロ-6-メトキシキノリン-4(1H)-オンの混合物(7.54g)を4:1の比で(¹H NMR

50

Rにより測定) 得た。7-クロロ-6-メトキシキノリン-4 (1H)-オン: MS ($M+1$) = 210.1。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 7.95 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.33 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H)。5-クロロ-6-メトキシキノリン-4(1H)-オン: MS ($M+1$) = 210.1。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 7.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0218】

ステップ3: 6-メトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4 (1H)-オン

7-クロロ-6-メトキシキノリン-4 (1H)-オンおよび5-クロロ-6-メトキシキノリン-4 (1H)-オン (1.42 g、6.67 mmol)、テトラヒドロキシジボロン (1.82 g、20.3 mmol)、第二世代 XPhos プレ触媒 (2nd Generation XPhos Precatalyst) (0.27 g、0.34 mmol)、XPhos (0.32 g、0.68 mmol) および酢酸カリウム (1.99 g、20.3 mmol) の混合物を、エタノール (70 mL) 中 80°C で2時間撹拌した。K₂CO₃ の水溶液 (1.8 M、15 mL、27 mmol)、続いて中間体1 (1.92 g、6.77 mmol) を反応物に室温で添加した。混合物を80°Cで終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、1 M HCl (60 mL) を用いて pH 1 に酸性化し、濾過した。濾液を DCM (2×) で洗浄し、次いで K₂CO₃ の飽和溶液で pH 11 に塩基性化した。水相を 9:1 DCM/MeOH (3×) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 2~15% MeOH 中 7 M アンモニア勾配) によって精製して、6-メトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4 (1H)-オン (0.45 g) を褐色固体として得た。MS ($M+1$) = 422.4。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 7.99 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.16 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.33 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.72 (dd, $J=12.7, 3.5\text{Hz}$, 2H), 1.60 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。

【0219】

ステップ4: 6-(4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

オキシ塩化リン (1.5 mL) 中の 6-メトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4 (1H)-オン (0.22 g、0.52 mmol) を、マイクロ波により 100°C で2時間加熱した。反応混合物を碎水に注ぎ入れ、K₂CO₃ の飽和溶液をゆっくりと添加することによって塩基性化した。混合物を DCM (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 2~15% MeOH 中 7 M アンモニア勾配) によって精製して、6-(4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (0.20 g) を褐色固体として得た。MS ($M+1$) = 440.5。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 5.26 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.72 (dd, $J=12.6, 3.6\text{Hz}$, 2H), 1.59 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)。

【0220】

ステップ5: 4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール

DCM 中の BBr₃ の溶液 (1 M、0.7 mL、0.7 mmol) を、DCM (2.2

mL) 中の 6-(4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (0.10 g, 0.24 mmol) に添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。MeOH を反応物に添加し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を MeOH 中 2 M アンモニアおよび DMSO で可溶化し、分取逆相 HPLC (水中 15~45% アセトニトリル、5 mM 水酸化アンモニウムモディファイアー) によって精製して、4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール (9 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.56 分。MS (M+1) = 426.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.17-5.47 (m, 1H), 1.78 (dd, J=12.9, 3.7 Hz, 2H), 1.67 (t, J=12.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

10

【0221】

一般的方法

一般的方法 1-1

鈴木カップリングのための代表的な手順

DMF 中の中間体 1 などのクロロピリダジン中間体 (1.0 当量)、三リン酸カリウム (5.0 当量) および第二世代 XPhos プレ触媒 (0.07 当量) の混合物 (0.3 M) を、真空/N₂ パージ (3×) により脱気し、50℃で加熱する。次に、DMF 中の中間体 7 または中間体 8 などのボロン酸の 50 または 100 mg/mL の溶液を、中間体 1 が消費されるまで 2~3 時間ごとに 1 mL のアリコート中に添加する。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、EtOAc で洗浄し、部分的に濃縮する。粗生成物を、SCX (一般的方法 3-1) およびシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

20

【0222】

一般的方法 1-2

鈴木カップリングのための代表的な手順

マイクロ波バイアル内の 3:1 DME/水中の中間体 1 などのクロロピリダジン中間体 (1.0 当量)、ボロン酸試薬 (1.5~2 当量) および Na₂CO₃ (3 当量) の混合物 (0.12 M) を、乾燥窒素の気流で脱気する。Pd(PPh₃)₄ (0.1 当量) を反応混合物に添加し、バイアルを密封し、BiotaGe (登録商標) Initiator マイクロ波反応器内 140℃で 30 分間加熱する。混合物を水で希釈し、DCM (4×) で抽出する。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物を、一般的方法 4-1 に記載のシリカクロマトグラフィーによって精製する。

30

【0223】

一般的方法 2-1

ピリジン HCl を用いるメトキシ脱保護のための代表的な手順

メトキシ基質 (1 当量) およびピリジン塩酸塩 (20~30 当量) を、BiotaGe (登録商標) Initiator マイクロ波反応器内 160~190℃で 15~120 分間加熱する。反応混合物を MeOH/DMSO で可溶化し、分取逆相 HPLC (水中 15~45% アセトニトリル、5 mM 水酸化アンモニウムモディファイアー) によって精製する。

40

【0224】

一般的方法 2-2

ピリジン HCl を用いるメトキシ脱保護のための代表的な手順

メトキシ基質 (1 当量) およびピリジン塩酸塩 (20~25 当量) を、BiotaGe (登録商標) Initiator マイクロ波反応器内 160~190℃で 15~120 分間加熱する。反応混合物を MeOH で可溶化し、溶液を固体重炭酸ナトリウム (30 当量) およびシリカゲル (約 6 g/mmole メトキシ基質) の混合物上に装填し、濃縮乾固す

50

る。一般的方法 4-1 に記載のカラムクロマトグラフィーにより、生成物を得た。

【0225】

一般的方法 2-3

三臭化ホウ素 (BBr_3) を用いるメトキシ脱保護のための代表的な手順

メトキシ基質 (1.0 当量) を DCM に溶解し (0.03 M)、溶液を 0℃ に冷却する。三臭化ホウ素 (DCM 中 1 M 溶液、3~10 当量) を滴下添加する。粗製反応混合物を室温で終夜攪拌する。反応が完了していない場合、4~24 時間加熱還流してもよい。反応混合物を DCM および水で希釈する。有機層を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 (2×)、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 または MgSO_4 で乾燥させる。粗生成物を、分取逆相 HPLC、シリカゲルクロマトグラフィー (一般的方法 4-1) によって、または再結晶によって精製する。

10

【0226】

一般的方法 2-4

チオフェノールを用いるメトキシ脱保護のための代表的な手順

チオフェノール (5.0 当量) および炭酸カリウム (1.0 当量) を、NMP 中のメトキシ基質 (1.0 当量) に添加し (0.2 M)、反応物を Biotage (登録商標) Initiator マイクロ波反応器内 190℃ で 15~30 分間加熱する。反応混合物を一般的方法 3-1 に記載のキャッチアンドリリースによって精製し、生成物を逆相分取 HPLC またはシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。

20

【0227】

一般的方法 3-1

キャッチアンドリリース (SCX) 精製/フリーベース化のための代表的な手順

粗生成物を MeOH に溶解し、SilicaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ (Silicycle, Inc.)、または MeOH もしくはアセトニトリルで事前調整した Bond Elut SCX カートリッジ (Agilent Technologies, Inc.) 上に装填する。カートリッジを MeOH またはアセトニトリルでフラッシュし、生成物を、MeOH 中 2~7 N アンモニアを用いる溶出によりリリースする。溶離液の濃縮により、精製された生成物を得る。

【0228】

一般的方法 4-1

シリカゲルクロマトグラフィー精製のための代表的な手順

粗生成物 (無溶媒であるか、DCM 中に溶解するか、またはシリカゲルもしくは Celite (登録商標) などの固体支持体上に装填する) を、DCM 中の 1~20% MeOH 中アンモニア (濃度 1.5 N または 3.5 N) の溶出勾配で RediSep (登録商標) Rf プレパックシリカゲルカートリッジ (Teledyne Isco, Inc.) を用いる順相フラッシュカラムクロマトグラフィーに供する。

30

【0229】

一般的方法 5-1

イリジウム触媒ボリル化のための代表的な手順

1, 4-ジオキサン中の基質 (1.0 当量)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.50 当量) および 4, 4'-ジ-tert-ブチルピリジン (0.1 当量) の脱気した混合物 (0.3 M) に、 $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ (0.05 当量) を添加する。混合物を 85℃ で終夜加熱した。得られたボロン酸溶液はその後の反応において直接使用することができ、またはボロン酸を単離し、精製してもよい。ピナコールボロン酸エステルは、典型的には反応生成物として観察されない。

40

【0230】

一般的方法 6-1

金属捕捉のための代表的な手順

残留パラジウムおよびある種の他の金属汚染物は、適切な溶媒 (例えば、THF、DCM またはアセトニトリル) に溶解し、用いられるパラジウム触媒 (または他の金属) の量

50

に対して3～5当量を用いるSiliaMetS（登録商標）ジメルカプトトリアジン（DMT）樹脂（Silicycle, Inc.）と共に4～24時間攪拌することによって、反応生成物から捕捉することができる。樹脂の濾過および洗浄、続いて濃縮により、精製された生成物を得る。

【0231】

一般的方法7-1

ボロン酸エステル形成のための代表的な手順。

ビス（ピナコラト）ジボロン（2.0当量）、KOAc（6.0当量）およびPdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（0.1当量）を、臭化アリール（1.0当量）を含有するフラスコに添加した。DMSOを添加し（0.2M）、反応容器を排気し、次いでN₂（2×）で充填し、100℃で終夜加熱する。反応混合物を室温に冷却し、次いでEtOAcを用いてCelite（登録商標）（予め充填した濾過漏斗）に通して濾過し、真空濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／ヘプタン）によって精製する。

【実施例】

【0232】

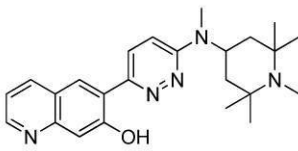
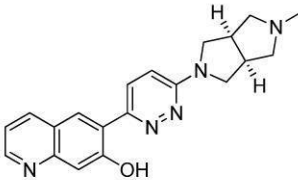
一般的方法1-2、続いて一般的方法2-2で概説したメトキシ脱保護および精製によって、クロロピリダジン中間体1、中間体4または中間体5、および7-メトキシキノリン-6-イル）ボロン酸（中間体6）から、以下の化合物を調製した。塩酸塩は、遊離塩基を1M HCl水溶液（3当量）に溶解し、続いて凍結乾燥することによって形成した。

【0233】

10

20

【表 1】

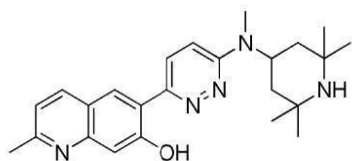
実施例	化合物	MS (M+1), LC/MS 保 持時間	¹ H NMR 400 MHz
1-1	 6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	392.3 0.40 分	メタノール-d ₄ δ 8.72 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 5.16 (t, J=11.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)
1-2	 6-(6-(メチル(1,2,2,6,6-エンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール塩酸塩	406.3 0.39 分	メタノール-d ₄ δ 9.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 9.09 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.05-5.17 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.40 (t, J=13.1 Hz, 2H), 2.16 (dd, J=13.9, 3.3 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
1-3	 6-(6-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	348.0 0.33 分	メタノール-d ₄ δ 8.73 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25-8.37 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.1, 8.1 Hz, 2H), 3.59 (dd, J=11.1, 3.0 Hz, 2H), 3.13 (d, J=3.0 Hz, 2H), 2.82 (dd, J=9.6, 7.1 Hz, 2H), 2.60 (dd, J=10.1, 3.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)

【0234】

実施例 2-1: 2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールの合成

【0235】

【化38】



窒素雰囲気下の MeOH (2 mL) 中の中間体 11 (22 mg、0.050 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (10 重量%、5.9 mg、0.005 mmol) および 1 滴の濃 HCl を添加した。混合物を排気し、水素 (4×) で再充填し、終夜迅速に攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、MeOH ですすぎ、濃縮した。SCX 精製 (一般的な方法 3-1、1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) および分取逆相 HPLC 精製により、2-メチ

10

20

30

40

50

ル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールを薄黄色固体(11.5mg)として得た。LC/MS 保持時間=0.39分。MS (M+1)=406.0。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.09 (t, J=12.1Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

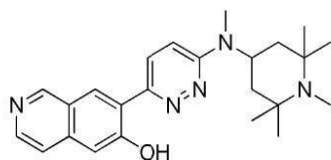
【0236】

実施例3-1: 7-(6-(メチル(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オールの合成

10

【0237】

【化39】



ステップ1. 6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

20

中間体4(75mg、0.25mmol)および中間体7(77mg、0.38mmol)の鈴木反応について一般的方法1-1に従って、表題化合物(63mg、0.15mmol)を調製した。MS (M+1)=420.1

【0238】

ステップ2. 7-(6-(メチル(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

チオフェノールを用いる脱メチル化のための一般的方法2-4に従って、6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(63mg、0.150mmol)から、表題化合物(26mg)を調製した。粗残留物を、分取逆相HPLC(水中25~50%アセトニトリル、5mM水酸化アンモニウムモディファイアー)によって精製した。LC/MS 保持時間=0.38分。MS (M+1)=406.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 9.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.40 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.61 (s, 6H).

30

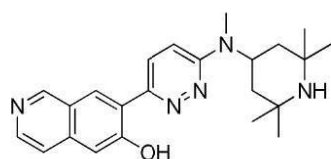
【0239】

実施例3-2: 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オールの合成

【0240】

40

【化40】



ステップ1. 6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

50

セプタムキャップを備えた 30 mL のバイアルに、6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン、中間体 1 (200 mg、0.71 mmol)、三リン酸カリウム (751 mg、3.54 mmol) および第二世代 XPhos プレ触媒 (39 mg、0.05 mmol) ならびに DMF (2.5 mL) を入れた。混合物を真空/パージ (3×) により脱気し、50℃で加熱した。DMF 中の中間体 7 の溶液 (100 mg/mL) を、中間体 1 が消費されるまで 2~3 時間ごとに 1 mL のアリコート中に添加した。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) カラムに通して濾過し、EtOAc で洗浄し、部分的に濃縮した。混合物を MeOH で希釈し、1 M HCl で pH < 4 に酸性化した。SCX 精製 (一般的方法 3-1)、続いてシリカゲルプラグ (10~50% MeOH/DCM) に通す溶出により、表題化合物 (130 mg) を得、これをさらに精製することなく持ち込んだ。MS (M+1) = 406.7

10

【0241】

ステップ 2. 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを、チオフェノールを用いる脱メチル化のための一般的方法 2-4 に従って脱保護した。SCX 精製 (一般的方法 3-1)、続いて分取逆相 HPLC (水中 25~50% アセトニトリル、5 mM 水酸化アンモニウムモディファイアー) により、表題化合物 (63 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.39 分。MS (M+1) = 392.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J=10.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 3.07 (s, 3H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

20

【0242】

実施例 3-3: 7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オールの合成

【0243】

【化 41】

30



ステップ 1. 6-メトキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン

鈴木反応のための一般的方法 1-1 に従って、中間体 3 (200 mg、0.741 mmol) および中間体 7 (256 mg、1.26 mmol) から、表題化合物 (生成物は単離せず) を調製した。MS (M+1) = 393.0

40

【0244】

ステップ 2. 7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

チオフェノールを用いる脱メチル化のための一般的方法 2-4 に従って、6-メトキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリンから、表題化合物 (66 mg) を調製した。LC/MS 保持時間 = 0.38 分。MS (M+1) = 379.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.50 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.28-8.33 (m, 1H), 8.12 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.80 (tt, J=4.1, 10.7 Hz, 1H)

50

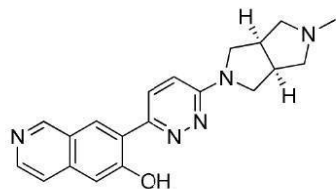
), 2.43 (dd, $J=4.0, 13.8\text{Hz}$, 2H), 1.80 (dd, $J=11.2, 13.4\text{Hz}$, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.48 (s, 6H).

【0245】

実施例3-4: 7-(6-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

【0246】

【化42】



10

ステップ1. 6-メトキシ-7-(6-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン

鈴木反応のための一般的方法1-1に従って、中間体5(75mg、0.314mmol)および中間体7(108mg、0.534mmol)から、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。MS(M+1)=362.5

20

【0247】

ステップ2. 7-(6-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

チオフェノールを用いる脱メチル化のための一般的方法2-4に従って、6-メトキシ-7-(6-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリンから、表題化合物(21mg)を調製した。LC/MS保持時間=0.33分。MS(M+1)=348.2。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.78 (dd, $J=2.9, 10.2\text{Hz}$, 2H), 2.49 (s, 3H).

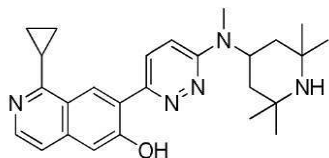
30

【0248】

実施例3-5: 1-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オールの合成

【0249】

【化43】



40

ステップ1. 3-(ベンジルオキシ)-4-ヨード安息香酸

臭化ベンジル(7mL、57.8mmol)を、アセトン(200mL)中の3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸(5.13g、18.9mmol)およびK₂CO₃(8.0g、58mmol)の混合物に添加した。次いで、混合物を終夜加熱還流した。混合物

50

を室温に冷却し、次いで小型のC e l i t e（登録商標）パッドに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。MeOH（30 mL）、続いて1 M NaOH（94 mL、94 mmol）を残留物に添加した。得られた混合物を70℃の油浴中で1時間加熱した。次に、混合物を室温に冷却し、次いで出発容量の約半分まで真空濃縮してMeOHを除去した。得られた溶液を水（20 mL）で希釈し、次いでEt₂O（2×100 mL）で抽出した。有機層を1 M NaOH（50 mL）で洗浄し、合わせた水層を、濃HClを用いてゆっくりとpH2に酸性化した。酢酸エチル（150 mL）を得られた沈殿物に添加した。分離した後、水層をEtOAc（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、表題化合物を白色固体（6.6 g）として得た。MS（M+1）= 353.5。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 12.93 (br s, 1H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.26 (s, 2H).

10

【0250】

ステップ2. (3-(ベンジルオキシ)-4-ヨードフェニル)メタノール

ボランテトラヒドロフラン錯体溶液（THF中1.0 M、7.83 mL、7.83 mmol）を、THF（50 mL）中の3-(ベンジルオキシ)-4-ヨード安息香酸（1.98 g、5.59 mmol）の冷却溶液（氷浴）にゆっくりと添加した。添加完了後、反応混合物を終夜室温に加温させた。反応混合物を氷浴中で5分間冷却し、次いで1 M HCl（10 mL）でゆっくりとクエンチした。次いで、反応物を水（20 mL）で希釈し、Et₂O（3×50 mL）で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで連続的に洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、表題化合物を濃厚な無色油状物（1.9 g）として得た。MS（M-OH）= 323.0

20

【0251】

ステップ3. 2-(3-(ベンジルオキシ)-4-ヨードベンジルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン

p-トルエンスルホン酸一水和物（0.215 g、1.129 mmol）を、室温のDCM（50 mL）中の(3-(ベンジルオキシ)-4-ヨードフェニル)メタノール（1.92 g、5.64 mmol）および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（0.64 mL、6.8 mmol）の溶液に添加した。2時間後、溶液をDCM（30 mL）で希釈し、次いで飽和NaHCO₃水溶液（2×20 mL）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた油状物を高真空下に終夜保存した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（80 gのシリカゲル、2~30% EtOAc/ヘプタン）によって精製して、所望生成物を濃厚な無色油状物（2.0 g、4.7 mmol）として得た。MS（M+H₂O）= 442.2。¹H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 6.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.1, 1.52Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.71 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.66 (t, J=3.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 4H).

30

【0252】

ステップ4. 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

2-(3-(ベンジルオキシ)-4-ヨードベンジルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン（1.96 g、4.62 mmol）を用いてボロン酸エステル形成のための一般的な方法7-1に従って、表題化合物（1.96 g）を得た。MS（M+H₂O）= 442.3。¹H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.68 (t, J=3.5Hz, 1H), 4.54 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.50-1.78 (m, 5H), 1.37 (s, 12

40

50

H).

【0253】

ステップ5. (3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)メタノール 6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体1、503mg、1.78mmol)を、2-(2-(ベンジルオキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.96g、3.23mmol))を含む丸底フラスコに添加した。Na₂CO₃(566mg、5.34mmol)およびPd(PPh₃)₄(230mg、0.20mmol)を添加し、続いて4:1 DME/水(15mL)を添加した。反応フラスコに還流冷却器を取り付け、フラスコを排気し、N₂(2×)で充填し、次いで100℃の油浴中で終夜(18時間)加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでMeOH洗液と共にCelite(登録商標)に通して濾過した。濾液を、1M HClを用いてpH2に酸性化し、次いで70℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでCelite(登録商標)に通して濾過し、MeOHで洗浄した。SCX精製(一般的方法3-1、20gカートリッジ)により、表題化合物(750mg)を、高真空下で数時間保存した後に黄色アモルファス固体として得た。MS(M+1)=461.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.74(d, J=9.6Hz, 1H), 7.68(d, J=8.1Hz, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.36(t, J=7.3Hz, 2H), 7.27-7.33(m, 1H), 7.19(s, 1H), 6.94-7.06(m, 2H), 5.16(s, 2H), 5.09(t, J=5.8Hz, 2H), 4.54(d, J=5.6Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 1.38-1.63(m, 5H), 1.28(br s, 6H), 1.13(br s, 6H).

10

20

【0254】

ステップ6. 3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド (3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)メタノール(218mg、0.47mmol)およびDCM(2.4mL)を含む50mLの丸底フラスコに、二酸化マンガン(259mg、2.98mmol)を添加した。反応物を室温で18時間攪拌し、追加の二酸化マンガン(123mg、1.42mmol)を添加した。反応物を室温で24時間攪拌し、次いでCelite(登録商標)に通して濾過し、真空濃縮して、3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド(217mg)を得た。MS(M+1)=459.5

30

【0255】

ステップ7. 1-(3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)-2-ニトロエタノール 3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド(200mg、0.44mmol)およびMeOH(2.2mL)を含む50mLの丸底フラスコに、ニトロメタン(0.47mL、0.87mmol)および1M NaOH水溶液(1.3mL、1.31mmol)を添加した。反応物を室温で18時間攪拌し、次いでpHを1M HCl水溶液で6~7に調整した。SCX精製(一般的方法3-1)および生成物を含む画分の濃縮により、1-(3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)-2-ニトロエタノール(176mg)を得た。MS(M+1)=520.5

40

【0256】

ステップ8. 2-アミノ-1-(3-メトキシ-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)エタ

50

ノール

MeOH (5.0 mL) 中の 1-(3-(ベンジルオキシ)-4-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)-2-ニトロエタノール (176 mg、0.40 mmol) を含有する 50 mL の丸底フラスコに、10%パラジウム炭素 (211 mg、0.20 mmol) を添加した。得られた懸濁液を、水素下大気圧および室温で 18 時間攪拌した。懸濁液を Celite (登録商標) に通して濾過し、フィルターパッドを MeOH で洗浄した。SCX 精製 (一般的方法 3-1) および生成物を含有する画分の濃縮により、2-アミノ-1-(3-メトキシ-4-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)エタノール (164 mg) を得た。MS (M+1) = 414.5

10

【0257】

ステップ 9. N-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコ内で、DCM (1.5 mL) および DMF (1.5 mL) 中の 2-アミノ-1-(3-メトキシ-4-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)エタノール (250 mg、0.61 mmol)、シクロプロパンカルボン酸 (104 mg、1.21 mmol)、DIPEA (0.42 mL、2.42 mmol) および HATU (230 mg、0.61 mmol) を合わせた。混合物を室温で 45 分間攪拌し、過剰の酢酸で酸性化し、真空濃縮した。SCX 精製 (一般的方法 3-1) および生成物を含有する画分の濃縮により、N-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド (112 mg) を得た。MS (M+1) = 482.6

20

【0258】

ステップ 10. 6-(1-シクロプロピル-6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

アセトニトリル (1.4 mL) 中の N-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド (68 mg、0.14 mmol) を含有する 50 mL の丸底フラスコに、オキシ塩化リン (POCl₃、0.66 mL、0.71 mmol) を添加した。混合物を 60 °C で 1 時間加熱し、次いで追加の POCl₃ (0.66 mL、0.71 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。追加の POCl₃ (0.66 mL、0.71 mmol) およびトルエン (1.4 mL) を添加し、反応物を 90 °C で 1 時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、最少量的の水でクエンチし、真空濃縮した。SCX 精製 (一般的方法 3-1) および生成物を含有する画分の濃縮により、6-(1-シクロプロピル-6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (63 mg) を得た。MS (M+1) = 446.1

30

40

【0259】

ステップ 11. 1-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

メトキシ脱保護のための標準的な一般的方法 2-3 に従い、三臭化ホウ素を用いて、表題化合物を得た。LC/MS 保持時間 = 0.43 分。MS (M+1) = 430. 4¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.18 (d, J=10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 4.99-5.16 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (s, 7H), 1.06-1.14 (m, 4H).

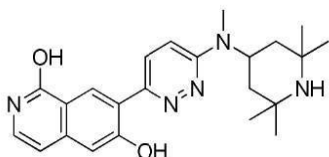
50

【0260】

実施例 3-6: 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1, 6-ジオールの合成

【0261】

【化44】



10

ステップ 1. 7-ブロモ-1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン

30 mL のバイアル内で、7-ブロモ-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン (200 mg、0.734 mmol) を、エタノール中ナトリウムエトキシド (3 M、2 mL、6.00 mmol) に部分的に溶解し、混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (5~30 % EtOAc / ヘプタン) によって精製して、表題化合物 (157 mg) を得た。MS (M+1) = 284.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H).

20

【0262】

ステップ 2: 1-エトキシ-6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン

ボロン酸エステル形成のための一般的方法 7-1 に従って、7-ブロモ-1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン (53 mg、0.188 mmol) から、表題化合物 (60 mg) を得た。MS (M+1) = 330.0

【0263】

ステップ 3. 6-(1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

30

鈴木反応のための一般的方法 1-1 に従って、中間体 1 (35 mg、0.12 mmol) および 1-エトキシ-6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン (60 mg) から、表題化合物 (生成物は単離せず) を調製した。MS (M+1) = 450.2

【0264】

ステップ 4. 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1, 6-ジオール

チオフェノールを用いる脱保護のための一般的方法 2-4 に従って、6-(1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンから、表題化合物 (11 mg、0.024 mmol) を調製した。LC/MS 保持時間 = 0.50 分。MS (M+1) = 408.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.8-5.1 (メチンシグナルは広幅な H₂O ピークにより不明確), 3.21 (s, 3H), 2.12 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.59 (s, 6H).

40

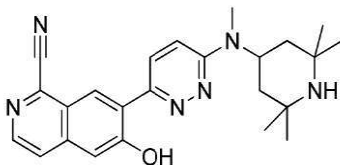
【0265】

実施例 3-7: 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリルの合成

【0266】

50

【化 4 5】



ステップ 1. 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン 2-オキシド

DCM (4.2 mL) 中の 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン (WO 2007 000 240 に記載されている通りに調製した) (200 mg、0.84 mmol) を含有する 50 mL の丸底フラスコに、m-クロロ過安息香酸 (mCPBA、269 mg、1.09 mmol) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌し、DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン 2-オキシド (213 mg) を得た。MS (M+1) = 256.3

10

【0267】

ステップ 2. 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-カルボニトリル

アセトニトリル (3.6 mL) 中の 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン 2-オキシド (181 mg、0.71 mmol) を含有する 50 mL の丸底フラスコに、TEA (0.20 mL、1.43 mmol) およびトリメチルシランカルボニトリル (0.29 mL、2.14 mmol) を添加した。混合物を 82 °C で 2 時間還流させ、冷却し、真空濃縮した。残留物を飽和 Na₂CO₃ 水溶液で塩基性化し、DCM で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘプタン) によって精製して、7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-カルボニトリル (184 mg) を得た。MS (M+1) = 265.0

20

【0268】

ステップ 3. 6-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル

ボロン酸エステル形成のための一般的方法 7-1 に従って、7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-カルボニトリル (184 mg、0.70 mmol) から、6-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル (217 mg) を得た。MS (M+1) = 311.5

30

【0269】

ステップ 4. 6-メトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル

鈴木カップリングのための一般的方法 1-1 に従って、6-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル (100 mg、0.32 mmol) および 6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (中間体 1、61 mg、0.22 mmol) から、6-メトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル (15 mg) を得る。MS (M+1) = 431.6

40

【0270】

ステップ 5. 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル

メトキシ脱保護のための標準的な一般的方法 2-1 に従って、表題化合物を得た。LC/MS 保持時間 = 0.51。MS (M+1) = 417.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.89-8.04 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.05-5.24 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.01-2.21 (m, 4H), 1.69 (s

50

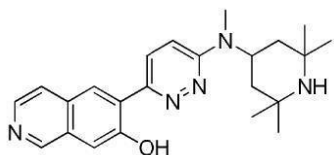
, 6H), 1.59 (s, 6H).

【0271】

実施例4-1: 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オール

【0272】

【化46】



10

ステップ1. 6-(7-メトキシイソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

鈴木カップリングのための一般的方法1-1に従って、中間体1 (240mg、0.849mmol) および中間体7 (350mg、1.724mmol) から、表題化合物 (300mg) を調製した。MS (M+1) = 406.5

【0273】

ステップ2. 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オール

20

チオフェノールを用いる脱メチル化のための一般的方法2-4に従って、6-(7-メトキシイソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (300mg、0.740mmol) から、表題化合物 (72mg) を調製した。LC/MS 保持時間 = 0.39分。MS (M+1) = 392.3. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.59-1.79 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

【0274】

実施例5-1: 8-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

30

【0275】

【化47】



ステップ1: 7-(ベンジルオキシ)-8-ブロモキノリン

40

DMF (12mL) 中の8-ブロモキノリン-7-オール (Chen, X. ら, WO 2010054006; 1257mg、5.61mmol) およびK₂CO₃ (2.32g、16.8mmol) の混合物に、臭化ベンジル (730μL、6.2mmol) を添加し、反応混合物を終夜攪拌した。反応を完了させるために、混合物を50℃に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を1:1 EtOAc/ジエチルエーテルで希釈し、水 (6×)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して褐色液体を得た。カラムクロマトグラフィー (DCM溶出、続いてDCM中0~10% EtOAc) により、7-(ベンジルオキシ)-8-ブロモキノリン (801mg) をオフホワイトの固体として得た。MS (M+1) = 314.1. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.05 (dd, J=1.8, 4.29Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.8, 8.34Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J

50

=7.1Hz, 2H), 7.31-7.47 (m, 5H), 5.39 (s, 2H).

【0276】

ステップ2: (7-(ベンジルオキシ)キノリン-8-イル)ボロン酸

ブチルリチウム(ヘプタン中2.5M、0.42mL、1.1mmol)を、-78℃に冷却した7-(ベンジルオキシ)-8-ブロモキノリン(300mg、0.95mmol)の溶液に滴下添加した。溶液を0.5時間攪拌し、その後、ホウ酸トリメチル(0.270mL、2.4mmol)を添加し、溶液をゆっくりと室温に加温し、終夜攪拌した。LC/MS分析は、臭化物のボロン酸への完全な転化を示す。溶液を回転蒸発乾固させ、ヘプタン(2×)から濃縮して、粗製の(7-(ベンジルオキシ)キノリン-8-イル)ボロン酸(276mg)をオフホワイトの固体として得た。MS(M+1)=280.2。LC/MS分析に基づいて、ボロン酸の収率はほぼ定量的と推定され、この物質をその後の鈴木カップリングにおいて直接使用した。

10

【0277】

ステップ3: 6-(7-(ベンジルオキシ)キノリン-8-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

3:1 DME/水(8mL)中の6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体1、200mg、0.707mmol)、粗製の(7-(ベンジルオキシ)キノリン-8-イル)ボロン酸(推定0.95mmol)および炭酸ナトリウム(300mg、2.83mmol)の混合物を、乾燥窒素の気流で5分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加し(123mg、0.106mmol)、混合物をマイクロ波照射下140℃で30分間加熱した。反応物をDCM/水で希釈し、DCM(4×)で抽出した。抽出物をMeOH中HCl(4当量)で酸性化し、濃縮した。粗製物質を、一般的方法3-1に記載のキャッチアンドリリース精製、続いて一般的方法4-1に記載のシリカゲルクロマトグラフィーに供して、6-(7-(ベンジルオキシ)キノリン-8-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを薄褐色泡状物(214mg)として得た。MS(M+1)=482.5

20

【0278】

ステップ4: 8-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

窒素雰囲気下の1:1 EtOAc/MeOH(3.6mL)中の6-(7-(ベンジルオキシ)キノリン-8-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(176mg、0.365mmol)の溶液に、パラジウム炭素(10重量%、39mg、0.037mmol)を添加した。雰囲気を水素(バルーン)で置き換え、混合物を終夜迅速に攪拌した。フラスコを窒素でフラッシュし、DCMで希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、濃縮した。一般的方法4-1に記載のシリカゲルクロマトグラフィーにより、8-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールを黄色泡状物(100mg)として得た。LC/MS保持時間=0.41分。MS(M+1)=392.3。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 8.83(d, J=10.1Hz, 1H), 8.75(dd, J=4.3, 1.8Hz, 1H), 8.22(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.81(d, J=9.1Hz, 1H), 7.24-7.38(m, 3H), 5.12(t, J=12.4Hz, 1H), 3.04(s, 3H), 1.68-1.77(m, 2H), 1.52-1.65(m, 2H), 1.39(s, 6H), 1.24(s, 6H).

30

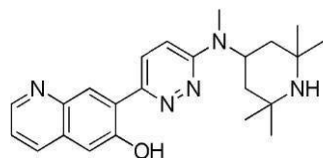
40

【0279】

実施例6-1: 7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オールの合成

【0280】

【化 48】



ステップ 1：7-ブロモ-6-メトキシキノリン

Martinez, R., et al, J. Org. Chem. 2008, 73, 9778-9780の一般手順に従って、100 mLの丸底フラスコ内で、1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の (2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニル) メタノール (中間体 10、2.36 g、9.14 mmol)、ベンゾフェノン (3.33 g、18.3 mmol)、KOtBu (2.05 g、18.3 mmol) およびエタノール (0.53 mL、9.1 mmol) の混合物を、80℃で2時間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、1M HCl (3×) で抽出した。酸性抽出物をエーテルで洗浄し、pH 10に塩基性化し、EtOAc (5×) で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して橙色油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中2~60% EtOAc) により、7-ブロモ-6-メトキシキノリン (603 mg) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 238.1。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

【0281】

ステップ 2：(6-メトキシキノリン-7-イル) ボロン酸

ブチルリチウム (ヘプタン中1.6M、1.90 mL、3.04 mmol) を、-78℃に冷却したTHF (12.6 mL) 中の7-ブロモ-6-メトキシキノリン (0.603 g、2.53 mmol) およびホウ酸トリイソプロピル (0.823 mL、3.55 mmol) の溶液に、1時間かけて滴下添加した。添加が完了した後、冷却浴を取り外し、スラリーを室温に加温させた。LC/MS分析は、ボロン酸へのほぼ定量的な転化を示す。混合物を濃縮し、次いで残留物をトルエンからおよびヘプタンから順次濃縮して、(6-メトキシキノリン-7-イル) ボロン酸を橙色泡状物として得、これを精製することなく直接使用した。MS (M+1) = 204.2

【0282】

ステップ 3. 6-(6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン

一般的方法1-2を用いる6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (中間体 1、100 mg、0.354 mmol) と粗製の(6-メトキシキノリン-7-イル) ボロン酸 (0.530 mmol) との鈴木カップリング、SCX精製 (一般的方法3-1、2 gのSilica Bond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ)、シリカゲルクロマトグラフィー (一般的方法4-1)、およびパラジウム捕捉 (一般的方法6-1、SilicaMetS (登録商標) DMT (232 mg、0.141 mmol)) により、6-(6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミンを薄黄色固体 (105 mg) として得た。MS (M+1) = 406.3。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.73 (dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.25 (t, J=12.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

【0283】

ステップ 4. 7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール

6-(6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを、一般的方法2-1に記載のメトキシ脱保護条件に供した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(一般的方法4-1)に2回供して、7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オールを薄黄色固体(35mg)として得た。LC/MS保持時間=0.47分。MS(M+1)=392.3。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.67(dd, J=4.0, 1.5Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.30(d, J=10.1Hz, 1H), 8.18(d, J=8.1Hz, 1H), 7.45(dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H), 7.37(d, J=10.1Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 5.09-5.24(m, 1H), 3.05(s, 3H), 1.67-1.76(m, 2H), 1.53-1.65(m, 2H), 1.40(s, 6H), 1.24(s, 6H).

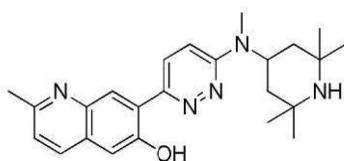
10

【0284】

実施例6-2: 2-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オールの合成

【0285】

【化49】



20

ステップ1. 7-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルキノリン

Matsugi, M, et al, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 8523の一般手順に従って、100℃に加熱した6M HCl(25mL)およびトルエン(6mL)中の3-ブロモ-4-メトキシアニリン(1.00g、4.95mmol)の溶液に、クロトンアルデヒド(0.407mL、4.95mmol)を滴下添加した。攪拌を100℃で2時間続け、次いで混合物を室温に冷却させた。トルエン層を除去し、水層を、2M NaOHをゆっくりと添加することによってpH7に塩基性化した。水相をDCM(6×)で抽出し、濃縮して緑色残留物を得た。Leir, C. M. J. Org. Chem., 1977, 42, 911によって記載されているキノリン精製のための一般手順に従って、残留物を1M HCl(75mL)中に溶解し、塩化亜鉛(1.349g、9.90mmol)を添加すると、結果として暗ガム状固体が直ちに形成された。混合物の超音波処理および攪拌により、ガム状固体を薄褐色沈殿物に転換した。固体を濾過によって単離し、1M HCl、2-プロパノール、次いで水で洗浄した。固体を1:1 EtOAc/ジエチルエーテルと1:1 水/濃水酸化アンモニウムとの間で分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、2つの可能性ある環化の位置異性体の混合物からなる暗褐色残留物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中のEtOAcの3~40%勾配)により、より移動性のある表題化合物、7-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルキノリン(365mg)を得、TLC(4:1 DCM/EtOAc) R_f 0.6、MS(M+1)=254.0、¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.10-8.18(m, 1H), 7.38(d, J=8.6Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 3.99(s, 3H), 2.66(s, 3H)、より移動性のない5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルキノリン(70mg)を得た。TLC(4:1 DCM/EtOAc) R_f 0.4、MS(M+1)=254.0、¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.49(d, J=8.6Hz, 1H), 7.98(d, J=9.1Hz, 1H), 7.67(d, J=9.1Hz, 1H), 7.48(d, J=8.6Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 2.71(s, 3H).

30

40

【0286】

ステップ2. (6-メトキシ-2-メチルキノリン-7-イル)ボロン酸

ブチルリチウム(ヘプタン中1.6M、0.41mL、0.65mmol)を、-78℃に冷却した7-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルキノリン(150mg、0.60mmol)およびホウ酸トリイソプロピル(0.180mL、0.77mmol)の溶液に

50

、1時間かけて滴下添加した。添加が完了した後、反応物を -78°C で1時間攪拌し、次いで室温に加温させ、終夜攪拌させた。LC/MS分析は、表題のボロン酸の脱臭素化副生成物（6-メトキシ-2-メチルキノリン）に対する比が9：1であることを示す。溶媒を回転蒸発により除去し、得られた固体をヘプタン（2×）から濃縮して、粗製の（6-メトキシ-2-メチルキノリン-7-イル）ボロン酸（MS（M+1）=218.1）を得、これをその後の鈴木カップリングにおいて直接使用し、収率はLC/MS分析に基づいて90%と推定された。

【0287】

ステップ3：6-（6-メトキシ-2-メチルキノリン-7-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン

10

6-クロロ-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン、中間体1（107mg、0.38mmol）および粗製の（6-メトキシ-2-メチルキノリン-7-イル）ボロン酸を、一般的方法1-2を用いて鈴木カップリングに供した。反応物をDCM/水の間で分配し、DCM（3×）で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（一般的方法4-1）に供して、6-（6-メトキシ-2-メチルキノリン-7-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（149mg）をオフホワイトの固体として得た。MS（M+1）=420.1。 ^1H NMR（400MHz, メタノール- d_4 ） δ 8.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.15 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.25 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

20

【0288】

ステップ4. 2-メチル-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-6-オール

6-（6-メトキシ-2-メチルキノリン-7-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（140mg、0.317mmol）を、一般的方法2-2に記載のメトキシ脱保護条件に供した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（一般的方法4-1）に供して、2-メチル-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-6-オール（97mg）を薄黄色固体として得た。LC/MS保持時間=0.47分。MS（M+1）=406.1。 ^1H NMR（400MHz, メタノール- d_4 ） δ 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.09-5.25 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

30

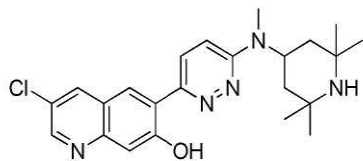
【0289】

実施例7-1：3-クロロ-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オール塩酸塩の合成

【0290】

【化50】

40



ステップ1：6-（3-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン

6-（7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（中間体9、50mg、0.1

50

23 mmol) を、反応物を 65℃で終夜加熱したことを除いて、一般的方法 5-1 に従ってボリル化した。粗製のボロン酸溶液に、水 (400 uL) および CuCl_2 (49.7 mg、0.370 mmol) を添加した。混合物を 65℃で 1 時間加熱し、次いで室温で終夜撹拌させた。混合物を DCM/水の間で分配し、DCM (6×) で洗浄した。水相を pH 1 に酸性化し、濃縮乾固した。得られた固体の SCX 精製 (一般的方法 3-1)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (一般的方法 4-1) により、6-(3-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (18 mg) を薄黄色固体として得た。MS (M+1) = 440.3

【0291】

ステップ 2: 3-クロロ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

6-(3-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (18 mg) を、一般的方法 2-2 に記載のメトキシ脱保護条件に供した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (一般的方法 4-1) に供して、表題化合物を得た。固体を HCl 水溶液 (1.0 M、0.21 mL、0.205 mmol) / 水 (300 uL) 中に溶解し、溶液を終夜凍結乾燥して、3-クロロ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール塩酸塩 (14 mg) を黄色/橙色固体として得た。LC/MS 保持時間 = 0.53 分。MS (M+1) = 426.3。遊離塩基: ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.68 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.33-8.39 (m, 2H), 8.27 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J=10.1 Hz, 1H), 5.14-5.25 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).

【0292】

実施例 7-2: 3-ブロモ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールの合成

【0293】

【化 51】



ステップ 1: 6-(3-ブロモ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

6-(7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (中間体 9、100 mg、0.247 mmol) を、一般的方法 5-1 に従ってボリル化した。粗製のボロン酸溶液に、水 (800 uL) および CuBr_2 (165 mg、0.740 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を DCM/水の間で分配した。水相を EtOAc (5×)、DCM (2×) で抽出し、合わせた有機抽出物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (一般的方法 4-1) により、6-(3-ブロモ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (73 mg) を薄黄色固体として得た。MS (M+1) = 484.3。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.84 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.27 (t, J=12.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

【0294】

ステップ2. 3-ブロモ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

6-(3-ブロモ-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(73 mg)を、一般的方法2-2に記載のメトキシ脱保護条件に供した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(一般的方法4-1)に供して、3-ブロモ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール(36 mg)を明黄色固体として得た。LC/MS 保持時間=0.53分。MS (M+1)=472.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.13-5.27 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

10

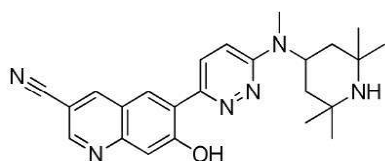
【0295】

実施例7-3: 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-カルボニトリルの合成

【0296】

【化52】

20



3-ブロモ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール(実施例7-2、52 mg、0.11 mmol)、Pd(PPh₃)₄(13 mg、0.01 mmol)およびシアン化亜鉛(26 mg、0.22 mmol)を含有するバイアルに、DMF(1 mL)を添加した。混合物を密封し、Biotage(登録商標)Initiatorマイクロ波反応器内120℃で1時間加熱した。ヨウ化銅(4 mg、0.02 mmol)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射下120℃で1時間加熱した。粗製反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、逆相分取HPLC(水中15~45%アセトニトリル、5 mM水酸化アンモニウムモディファイアー)によって精製した。生成物を含有する画分を真空濃縮して、7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-カルボニトリルを褐色固体(5 mg)として得た。LC/MS 保持時間=0.51分。MS (M+1)=417.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20-8.36 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.44-1.74 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).

30

40

【0297】

実施例7-4: 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オールの合成

【0298】

【化 5 3】



ステップ 1. (7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-イル)ボロン酸

表題化合物を、ボリル化のための一般的方法 5-1 に従って、6-(7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体 9) から合成し、一般的方法 3-1 に従って精製して、(7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-イル)ボロン酸を得た。MS (M+1) = 450.5

【0299】

ステップ 2. 6-(7-メトキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-イル)ボロン酸(0.24 g、0.53 mmol)、4-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール(0.26 g、1.6 mmol) および Na₂CO₃(0.20 g、1.9 mmol) を、マイクロ波バイアルに添加した。次いで、Pd(PPh₃)₄(0.05 g、0.04 mmol) を添加し、続いて 1, 4-ジオキサン(2.2 mL) および水(0.6 mL) を添加した。反応混合物を密封し、Biotage(登録商標) Initiator マイクロ波反応器内 130 °C で 1 時間加熱した。NaHCO₃ の溶液を反応物に添加し、水相を DCM(3×) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM 中の 1~10% MeOH 中 7 M アンモニア勾配)によって精製して、6-(7-メトキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを黄色固体(25 mg)として得た。MS (M+1) = 486.6

【0300】

ステップ 3. 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オール

一般的方法 2-1 に従って、6-(7-メトキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(0.05 g、0.10 mmol) のメトキシ脱保護により、6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オールを褐色固体(5 mg)として得た。LC/MS 保持時間 = 0.44 分。MS (M+1) = 472.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.52 (br s, 1H), 9.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 2H), 8.34 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.55 (dd, J=12.0, 3.5 Hz, 2H), 1.45 (t, J=12.0 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

【0301】

実施例 7-5: 3-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-(6-(メチル(2, 2,

10

20

30

40

50

6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オール塩酸塩の合成

【0302】

【化54】



10

ステップ1. 6-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-イル)ボロン酸(実施例7-4ステップ1、0.06g、0.14mmol)、イミダゾール(0.06g、0.8mmol)および硝酸銅(II)ヘミ(五水和物)(0.04g、0.2mmol)を、メタノール(2mL)中のテトラメチルエチレンジアミン(0.03mL、0.20mmol)に添加した。反応混合物を40℃で終夜加熱した。28%水酸化アンモニウム溶液を反応物に添加し、水相をDCM(3×)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の1~10% MeOH中7Mアンモニア勾配)によって精製して、6-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを得た。MS(M+1)=472.5。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 9.13(d, J=2.6Hz, 1H), 8.60(d, J=2.6Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.89(d, J=9.7Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.19(d, J=9.6Hz, 1H), 5.31(br s, 1H), 4.08(s, 3H), 3.05(s, 3H), 1.75(dd, J=12.3, 2.9Hz, 2H), 1.56-1.70(m, 2H), 1.42(s, 6H), 1.27(s, 6H).

20

【0303】

30

ステップ2. 3-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール塩酸塩および7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-オール

一般的方法2-1に従って、6-(7-メトキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(0.04g、0.07mmol)のメトキシ脱保護により、7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-オール(25mg、MS(M+1)=422.5)および6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オールの混合物を得、これを分取逆相HPLCによって分離した。6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オールをアセトニトリル/H₂O(3/1mL)中に懸濁させた。次いで、1M HCl水溶液(3当量)を添加し、溶媒を真空濃縮して、6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オール塩酸塩を黄色固体(9.1mg)として得た。LC/MS保持時間=0.42分。MS(M+1)=458.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74(s, 1H), 9.19(d,

40

50

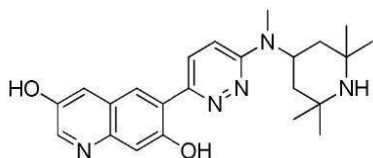
$J=2.5\text{Hz}$, 1H), 9.10-9.19 (m, 1H), 8.74 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.17-8.26 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 5.08-5.24 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.04 (t, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.80 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.49 (s, 6H).

【0304】

実施例 7-6: 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3, 7-ジオールギ酸塩の合成

【0305】

【化55】



10

DCM中の BBr_3 の1M溶液(1.2mL、1.2mmol)を、DCM(0.6mL)中の7-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-オール(実施例7-5 ステップ2、50mg、0.12mmol)に添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。MeOHを反応物に添加し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を、分取逆相HPLC(水中5~20%アセトニトリル、0.1%ギ酸モディファイアー)によって精製した。溶媒を真空濃縮して、6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3, 7-ジオールのギ酸塩(3mg)を得た。LC/MS保持時間=0.42分。MS($M+1$)=408.3。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.07 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.50 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.91-5.18 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

20

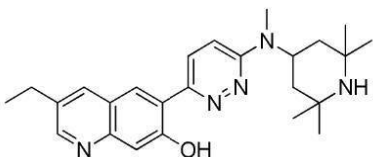
【0306】

実施例 8-1: 3-エチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールの合成

30

【0307】

【化56】



ステップ1: 6-ブロモ-3-エチル-7-メトキシキノリン

40

Mierde, V. and Verpoort, et al, Tetrahedron Lett., 2009, 50, 201の一般手順に従って、(2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシフェニル)メタノール(Ramurthy, S. ら、WO2008079988; 0.886g、3.82mmol)およびブチルアルデヒド(0.344mL、3.82mmol)の溶液を、1,4-ジオキサン(9mL)中80℃で2時間加熱した。ベンゾフェノン(0.765g、4.20mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(0.514g、4.58mmol)を添加し、混合物を120℃で0.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を1M HCl(3×)で抽出した。酸性抽出物を2M NaOHの添加によってpH12に塩基性化し、EtOAc(3×)およびジエチルエーテル(2×)で抽出した。有機抽出物を濃縮して黄色残留

50

物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中2～30% EtOAc）に供して、6-ブロモ-3-エチル-7-メトキシキノリン（433mg）を黄色固体として得た。MS（M+1）=267.9。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ ppm 8.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.84 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.6Hz, 3H).

【0308】

ステップ2：（3-エチル-7-メトキシキノリン-6-イル）ボロン酸

6-ブロモ-3-エチル-7-メトキシキノリン（150mg、0.564mmol）から、3-エチル-7-メトキシキノリン-6-イル）ボロン酸（0.564mmol、LC/MS分析に基づいて定量的転化と推定される。MS（M+1）=232.1）を、実施例5-1、ステップ2で概説した方法と同様の方法で生成した。この物質をその後の鈴木カップリングにおいて直接使用した。

10

【0309】

ステップ3：6-（3-エチル-7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン

6-クロロ-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（中間体1、115mg、0.407mmol）および粗製の3-エチル-7-メトキシキノリン-6-イル）ボロン酸（132mg、0.564mmol）を、一般的方法1-2を用いて鈴木カップリングに供した。反応物をDCM/水の間で分配し、DCM（3×）で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して薄黄色固体を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（一般的方法4-1）に供して、6-（3-エチル-7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（100mg）を得た。MS（M+1）=434.2。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ 8.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.26 (t, J=12.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.81-2.92 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 9H), 1.23 (s, 6H).

20

【0310】

ステップ4. 3-エチル-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オール

30

6-（3-エチル-7-メトキシキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（100mg、0.231mmol）を、一般的方法2-2に記載のメトキシ脱保護条件に供した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（一般的方法4-1）に供して、3-エチル-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オールを黄色固体（81mg）として得た。LC/MS保持時間=0.44分。MS（M+1）=420.2。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ 8.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.10-5.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.84 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.36 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.24 (s, 6H).

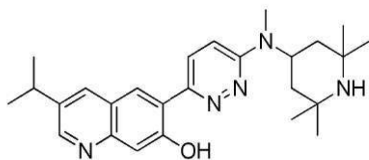
40

【0311】

実施例8-2：3-イソプロピル-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オールの合成

【0312】

【化 5 7】



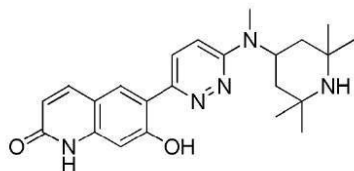
実施例 8-1、ステップ 1～4 に記載の手順を用い、3-メチルブタナールおよび（2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシフェニル）メタノールから開始して、3-イソプロピル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オールを薄黄色固体として生成した。LC/M S 保持時間 = 0.47 分。MS (M+1) = 434.5。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=10.1Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.15 (t, J=12.4Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 12H), 1.23 (s, 6H).

【0313】

実施例 9-1：7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オンの合成

【0314】

【化 5 8】



ステップ 1：6-ブロモ-7-メトキシキノリン 1-オキシド

DCM (42 mL) 中の 6-ブロモ-7-メトキシキノリン（調製 6 ステップ 1、2 g、8.40 mmol）の溶液に、メチルトリオキシソレニウム（VII）（0.209 g、0.840 mmol）を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、その後、過酸化水素（水中 30 重量%、1.03 mL、10.1 mmol）を添加した。溶液を終夜攪拌させると、その間に濃厚な沈殿物が形成された。混合物をヘプタンで希釈し、固体を濾過によって単離し、ヘプタンで洗浄した。固体の真空乾燥により、6-ブロモ-7-メトキシキノリン 1-オキシド（1.76 g）を得た。MS (M+1) = 255.9。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (dd, J=6.1, 1.0Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 6.3Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

【0315】

ステップ 2：6-ブロモ-7-メトキシキノリン-2（1H）-オン

無水トリフルオロ酢酸（1.4 mL、9.9 mmol）を、DMF（7 mL）中の 6-ブロモ-7-メトキシキノリン 1-オキシド（0.26 g、1.03 mmol）に滴下添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。水（20 mL）を反応物に添加し、得られた固体を濾過によって収集した。固体を熱アセトニトリルで摩砕し、濾過して、6-ブロモ-7-メトキシキノリン-2（1H）-オン（0.17 g）を得た。MS (M+1) = 256.0。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 6.1Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

【0316】

ステップ3：（7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル）ボロン酸および7-メトキシ-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-2（1H）-オン

DMSO（3.3 mL）中のビス（ピナコラト）ジボロン（0.33 g、1.31 mmol）、KOAc（0.19 g、2.0 mmol）、PdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（0.03 g、0.03 mmol）および6-ブロモ-7-メトキシキノリン-2（1H）-オン（0.17 g、0.65 mmol）を、80℃に3時間加熱した。追加分量のビス（ピナコラト）ジボロン（0.17 g、0.66 mmol）およびKOAc（0.19 g、2.0 mmol）を添加し、混合物を80℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過によって収集して、7-メトキシ-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-2（1H）-オンを得た。濾液を水で希釈し、水相を3：1 クロロホルム／プロパン-2-オール（2×）で抽出した。合わせた有機相に、先に収集した7-メトキシ-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-2（1H）-オンを添加し、溶媒を真空濃縮して、7-メトキシ-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-2（1H）-オン（MS（M+1）= 302.2）および（7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル）ボロン酸（MS（M+1）= 220.1）の混合物（0.18 g）を得た。

10

【0317】

ステップ4：7-メトキシ-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オン

20

6：1 1, 4-ジオキサン／水（3 mL）中の（7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル）ボロン酸および7-メトキシ-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-2（1H）-オンの混合物（0.18 g）、（中間体1、0.17 g、0.60 mmol）、Na₂CO₃（0.19 g、1.8 mmol）およびPd（PPh₃）₄（0.07 g、0.06 mmol）を、Biotage（登録商標）Initiatorマイクロ波反応器内130℃で1時間加熱した。ジクロロメタンおよび1M HClを添加した。水相をDCM（2×）で洗浄し、次いでK₂CO₃の飽和溶液でpH9に塩基性化した。水相をDCM（3×）で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の2～10% MeOH中7M アンモニア勾配）によって精製して、7-メトキシ-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オン（16 mg）を得た。MS（M+1）= 422.3

30

【0318】

ステップ5：7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オン

一般的方法2-1に従って、7-メトキシ-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オン（16 mg、0.038 mmol）のメトキシ脱保護により、7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オン（3.6 mg）を得た。LC/MS保持時間=0.44分。MS（M+1）= 408.2。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）
 δ 8.21 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 5.09-5.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.76 (dd, J=12.5, 3.5Hz, 2H), 1.65 (t, J=12.5Hz, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

40

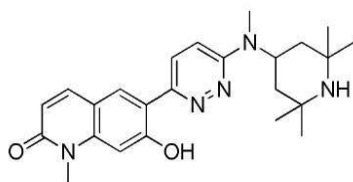
【0319】

実施例9-2：7-ヒドロキシ-1-メチル-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2（1H）-オン塩酸塩の合成

50

【0320】

【化59】



ステップ1. 6-クロロ-7-メトキシキノリン

調製6 ステップ1に類似する方法で、4-クロロ-3-メトシアニリンから、表題化合物を合成した。MS (M+1) = 194.0. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 8.26 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

【0321】

ステップ2. 6-クロロ-7-メトキシキノリン1-オキシド

メチルトリオキシソレニウム (0.03 g, 0.12 mmol) を、DCM (40 mL) 中の6-クロロ-7-メトキシキノリン (1.69 g, 8.73 mmol) に添加した。次いで、過酸化水素の溶液 (水中50重量%、1.0 mL、17 mmol) を5℃で添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。追加分量のメチルトリオキシソレニウム (0.03 g, 0.12 mmol)、続いて過酸化水素 (水中50重量%、1.0 mL、17 mmol) を添加し、反応物を4時間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集して、6-クロロ-7-メトキシキノリン1-オキシドをベージュ色の固体 (1.8 g) として得た。MS (M+1) = 210.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.5, 6.0Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

【0322】

ステップ3. 6-クロロ-7-メトキシキノリン-2(1H)-オン

無水トリフルオロ酢酸 (6.0 mL, 42 mmol) を、5℃のDMF (8.0 mL) 中の6-クロロ-7-メトキシキノリン1-オキシド (1.18 g, 5.63 mmol) に滴下添加した。反応混合物をBiota (登録商標) Initiatorマイクロ波反応器内100℃で30分間加熱した。水 (20 mL) を反応物に添加し、得られた固体を濾過によって収集した。固体を熱アセトニトリルで摩砕し、濾過して、6-クロロ-7-メトキシキノリン-2(1H)-オン (0.39 g) を得た。MS (M+1) = 210.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 7.79 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (dd, J=9.5, 2.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

【0323】

ステップ4. 6-クロロ-7-メトキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (トルエン中0.5M, 2.7 mL, 1.4 mmol) を、トルエン (5 mL) 中の6-クロロ-7-メトキシキノリン-2(1H)-オン (0.20 g, 0.95 mmol) に添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。ヨードメタン (0.07 mL, 1 mmol) を反応物に添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。追加分量のカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (トルエン中0.5M, 2.7 mL, 1.4 mmol) を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。ヨードメタン (0.08 mL, 1 mmol) を反応物に添加し、混合物を50℃で終夜攪拌した。水を反応物に添加し、水相をDCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中の50~100% 3:1 EtOAc/EtOHの勾配) によって精製して、6-クロロ-7-メトキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン (0.14 g) を得た。MS (M+1) = 224.1. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

【0324】

ステップ5. 7-メトキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン.

6-クロロ-7-メトキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(0.14g、0.62mmol)、テトラヒドロキシジボロン(0.22g、2.5mmol)、第二世代XPhosプレ触媒(0.01g、0.02mmol)、XPhos(0.02g、0.04mmol)および酢酸カリウム(0.24g、2.47mmol)を、エタノール(6.5mL)中80℃で30分間撹拌した。K₂CO₃の水溶液(1.8M、1.1mL、2.0mmol)、続いて中間体1(0.23g、0.80mmol)を反応物に室温で添加した。混合物を80℃で2時間撹拌し、次いでNa₂CO₃の4%溶液を反応物に添加し、水相をDCM(3×)で抽出した。合わせた有機相を2M HCl(3×)で抽出した。合わせた酸性水相を6M NaOHでpH11に塩基性化し、次いでDCM(3×)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の2~15% MeOH中7Nアンモニア勾配)によって精製して、7-メトキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンおよび中間体1の分離不能な混合物(0.26g)を得た。MS(M+1)=436.5

10

【0325】

20

ステップ6. 7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン塩酸塩.

DCM(0.2mL、3mmol)中のBBr₃の1M溶液を、DCM(0.6mL)中の7-メトキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンおよび中間体1(0.03g)の混合物に5℃で添加し、反応物を5℃で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を、分取逆相HPLC(水中5~20%アセトニトリル、7.5%ギ酸モディファイアー)によって精製した。生成物を含む画分を、一般的方法3-1に従ってフリーベース化した。得られた固体をアセトニトリル/H₂O(3/1mL)中に懸濁させた。1M HCl水溶液(3当量)を添加し、溶媒を真空濃縮して、7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン塩酸塩を黄色固体(5mg)として得た。LC/MS保持時間=0.48分。MS(M+1)=422.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.95-9.08(m, 1H), 8.21-8.41(m, 2H), 7.99-8.16(m, 1H), 7.84(d, J=9.5Hz, 1H), 7.49-7.74(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.45(d, J=9.5Hz, 1H), 5.00-5.20(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.01(s, 3H), 1.99(t, J=13.0Hz, 2H), 1.80(d, J=13.0Hz, 2H), 1.53(s, 6H), 1.46(s, 6H).

30

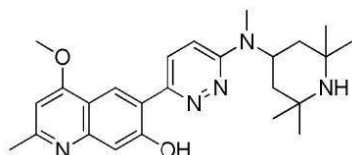
【0326】

実施例10-1: 4-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

40

【0327】

【化60】



50

MeOH (1.5 mL) 中の中間体 11 (150 mg、0.32 mmol) の混合物に、NaOMe (メタノール中 25 重量%、0.36 mL、1.6 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波照射下 120 °C で 1 時間加熱した。追加分量の NaOMe (メタノール中 25 重量%、0.2 mL) を添加し、次いで混合物を 130 °C で 2 時間加熱した。混合物を NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、薄褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% MeOH 中 2 M NH₃ / DCM) によって、次いで分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を白色固体 (82 mg) として得た。LC/MS 保持時間 = 0.41 分。MS (M+1) = 436.3。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.39 (s, 1H), 8.11 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.27 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.09 (t, J=12.1Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

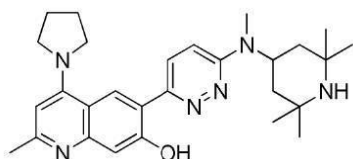
10

【0328】

実施例 10-2: 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キノリン-7-オール

【0329】

【化 61】



20

NMP (0.8 mL) 中の中間体 11 (22 mg、0.046 mmol) の混合物に、ピロリジン (26.3 mg、0.370 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波照射下 130 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテル中 1 M HCl の添加によって酸性化し、SCX 精製 (一般的方法 3-1、1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) に供した。粗生成物を分取逆相 HPLC によってさらに精製して、2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キノリン-7-オールを薄黄色固体 (7.5 mg) として得た。LC/MS 保持時間 = 0.44 分。MS (M+1) = 475.2。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.20 (t, J=12.4Hz, 1H), 3.91 (br s, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.03-2.17 (m, 4H), 1.71 (d, J=3.5Hz, 2H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

30

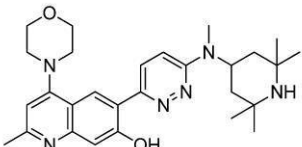
【0330】

実施例 10-1 または実施例 10-2 の調製に従って、中間体 11、および適切なナトリウムアルコキシドまたはアミンから、以下の実施例化合物を調製した。

40

【0331】

【表 2】

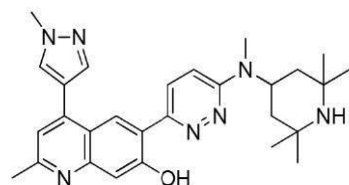
実施例	化合物	MS (M+1), LC/MS 保 持時間	¹ H NMR 400 MHz
10-3	 2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-モルホリノキノリン-7-オール	491.3 0.41 分	メタノール-d ₄ δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12 (t, J=11.6 Hz, 1H), 3.92-4.06 (m, 4H), 3.19-3.29 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)
10-4	 4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	449.3 0.42 分	メタノール-d ₄ δ 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.18 (t, J=12.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.27 (s, 6H)
10-5	 4-エトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	450.1 0.43 分	メタノール-d ₄ δ 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.13 (t, J=12.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 5H), 1.39 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)

【0332】

実施例 11-1：2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-7-オールの合成

【0333】

【化 6 2】



ステップ 1：6-(7-メトキシ-2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

1, 4-ジオキササン (1 mL) および水 (0.25 mL) 中の調製 11 ステップ 5 からの 6-(4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (35 mg, 0.077 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-メチル-ピラゾール (48.1 mg, 0.231 mmol)、XPhos プレ触媒 (CAS No. 1028206-56-5, 5.70 mg, 7.71 μ mol) および炭酸セシウム (100 mg, 0.308 mmol) の混合物を排気し、 N_2 (4 $\times$) で充填し、マイクロ波照射下 120 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、1, 4-ジオキササン中 4M HCl の添加によって pH 3 に酸性化した。SCX 精製 (一般的方法 3-1, 1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) により、粗生成物を 6-(7-メトキシ-2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (MS (M+1) = 500.2) と 7-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オンとの約 2:1 の混合物 (23 mg) として得た。

10

【0334】

ステップ 2: 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-7-オール

20

6-(7-メトキシ-2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンおよび 7-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オンの混合物 (21 mg) を、ピリジン HCl を用いる一般的方法 2-1 に記載のメトキシ脱保護条件に供した。分取逆相 HPLC 精製により、2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-7-オールを黄色固体 (4.6 mg) として得た。LC/MS 保持時間 = 0.42 分。MS (M+1) = 486.3. 1H NMR (メタノール- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.14 (t, J=12.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

30

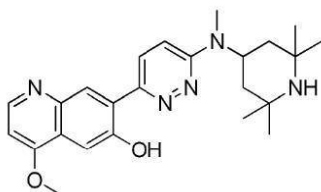
【0335】

実施例 12-1: 4-メトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オールギ酸塩の合成

【0336】

【化 63】

40



MeOH (0.2 mL) 中の 4-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール (中間体 13, 0.05 g, 0.12 mmol) に、NaOMe (メタノール中 25 重量%, 0.3 mL, 10 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波照射下 165 $^{\circ}$ C で 1 時

50

間加熱した。反応混合物をDMSO (5 mL) で希釈し、ギ酸 (0.5 mL) で酸性化し、分取逆相HPLC (水中5~20%アセトニトリル、モディファイアーとして7.5%ギ酸) によって精製して、4-メトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オールギ酸塩 (6 mg) を黄色固体として得た。LC/MS 保持時間 = 0.42 分。MS (M+1) = 422.5。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.57 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.40 (br s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)。

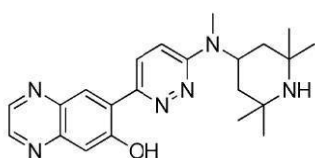
【0337】

10

実施例 13-1: 7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール塩酸塩の合成

【0338】

【化64】



20

ステップ 1: 4-ブロモ-5-エトキシベンゼン-1,2-ジアミン

酢酸 (2 mL) を、4℃のCH₂Cl₂ (100 mL) 中の4-ブロモ-5-エトキシ-2-ニトロアニリン (5.00 g、19.2 mmol) および亜鉛 (6.47 g、99.0 mmol) に滴下添加した (注意! 反応は発熱性である)。発熱の後、追加分量のAcOH (2 mL) を4℃で添加し、反応物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、4-ブロモ-5-エトキシベンゼン-1,2-ジアミン (8.41 g) を得た。MS (M+1) = 231.2

【0339】

ステップ 2: 6-ブロモ-7-エトキシキノキサリン

グリオキサール (水中8.8 M、1.7 mL、15.0 mmol) を、THF (50 mL) 中の4-ブロモ-5-エトキシベンゼン-1,2-ジアミン (1.16 g、5.00 mmol) に添加し、反応混合物を3時間攪拌した。シリカゲル (6 g) を反応物に添加し、溶媒を真空濃縮した。物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中の10~50% 3:1 EtOAc/EtOHの勾配) によって精製して、6-ブロモ-7-エトキシキノキサリン (0.94 g) を得た。MS (M+1) = 255.2、¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.0Hz, 3H)。

30

【0340】

ステップ 3: 6-(7-エトキシキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

40

Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Kunz, T.; Knochel, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9205-9209の一般手順に従って、Zn(OPiv)₂·2LiCl (1.64 g、4.64 mmol) を、磁気攪拌子およびセプタムを備えたシュレンクフラスコに入れ、ヒートガンを用いて真空下で5日間乾燥させた。亜鉛塩を乾燥THF (10 mL) に溶解した。6-ブロモ-7-エトキシキノキサリン (0.94 g、3.71 mmol) を添加し、混合物を室温で5日間攪拌した。削り屑状マグネシウム (0.23 g、9.28 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で4時間攪拌した。溶液を、カニューレを介して別の反応フラスコに移した。中間体1 (0.88 g、3.09 mmol) および [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロリド (0.21 g、0.31 mmol) を添加し

50

、反応混合物を50℃で5日間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発物を真空下で除去した。2M HCl水溶液を粗製物質に添加し、水相をDCMで洗浄し、6M NaOH水溶液でpH11に塩基性化した。沈殿物を濾過によって収集し、濾液を9:1 DCM/MeOH(3×)で抽出した。有機抽出物および収集した沈殿物を混合し、揮発物を真空下で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の2~15%

MeOH中7Mアンモニア勾配)によって精製し、続いて逆相分取HPLC(水中25~50%アセトニトリル、モディファイアーとして5mM NH₄OH)による第2の精製を行った。6-(7-エトキシキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(0.05g)を褐色固体として得た。MS(M+1)=421.2。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.84(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(d, J=2.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.95(d, J=9.5Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.20(d, J=9.5Hz, 1H), 5.24-5.49(m, 1H), 4.35(q, J=7.0Hz, 2H), 3.05(s, 3H), 1.76(dd, J=12.5, 3.5Hz, 2H), 1.64(t, J=12.5Hz, 2H), 1.51(t, J=7.0Hz, 3H), 1.43(s, 6H), 1.28(s, 6H).

【0341】

ステップ4: 7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール塩酸塩。

DCM中のBBr₃の溶液(1M、1.0mL、1mmol)を、DCM(1mL)中の6-(7-エトキシキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(0.04mg、0.10mmol)に迅速に添加した。反応混合物を40℃で4日間攪拌した。MeOHを反応物に0℃で添加し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を、2:1 DMSO/MeOH中7Nアンモニア(6mL)で溶解し、逆相分取HPLC(水中15~40%アセトニトリル、モディファイアーとして5mM水酸化アンモニウム)によって精製した。生成物を含有する画分を真空濃縮し、得られた固体を4:1 アセトニトリル/H₂O(5mL)に溶解した。1M HCl水溶液(3当量)を添加し、溶媒を真空濃縮して、7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール塩酸塩を褐色固体(26mg)として得た。LC/MS保持時間=0.48分。MS(M+1)=393.2。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.89(d, J=2.0Hz, 1H), 8.83(d, J=2.0Hz, 1H), 8.54(d, J=10.0Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.11(d, J=10.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 4.97(br s, 1H), 3.25(s, 3H), 1.95-2.29(m, 4H), 1.67(s, 6H), 1.59(s, 6H).

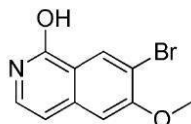
【0342】

調製14

中間体14: 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-オールの合成

【0343】

【化65】



10mLのマイクロ波バイアル内で、7-ブロモ-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン(240mg、0.881mmol)を、酢酸(5041μl、88mmol)に溶解した。混合物をマイクロ波中で150℃に180分間加熱した。次いで、水を反応容器に添加した。得られた沈殿物を収集し、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-オール、中間体14(171mg、0.660mmol、収率74.9%)を得た。MS(M+1)=256.3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27(d, J=3.26Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.20(dd, J=5.77, 7

10

20

30

40

50

.03Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.03Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

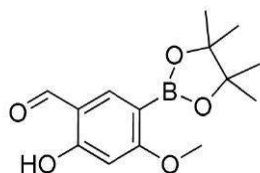
【0344】

調製15

中間体15：2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒドの合成

【0345】

【化66】



10

ステップ1：5-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

250 mLのフラスコ内で、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (5 g、32.9 mmol) を酢酸 (65.7 mL) に溶解し、0℃に冷却し、次いで10 mLの酢酸中のBr₂ (1.862 mL、36.1 mmol) をゆっくりと添加した。添加が完了したら、反応混合物を室温に加温させ、2時間攪拌した。100 mLの水を反応フラスコに添加し、得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄した。真空下での乾燥により、表題化合物 (6.8 g、29.4 mmol、収率90%) を得た。MS (M+1) = 233.3. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 11.45 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

20

【0346】

ステップ2：2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド

ボロン酸エステル形成のための一般的方法7-1に従って、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (5.0 g、21.64 mmol) から、表題化合物 (4.9 g、17.6 mmol、収率82%) を調製し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM) によって精製した。MS (M+1) = 279.3.

【0347】

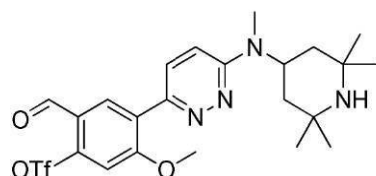
30

調製16

中間体16：2-ホルミル-5-メトキシ-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネートの合成

【0348】

【化67】



40

ステップ1：2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド

中間体1 (4.7 g、16.62 mmol) および中間体15 (7.86 g、28.3 mmol) の鈴木反応について一般的方法9-1に従って、表題化合物 (3.5 g、8.78 mmol、53%) を調製した。MS (M+1) = 399.2.

【0349】

ステップ2：2-ホルミル-5-メトキシ-4-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニルトリフルオロ

50

メタンスルホネート

100 mL のフラスコ内で、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(6-(メチル(2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド (2.07 g、5.19 mmol) および N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (3.71 g、10.39 mmol) を、N₂ 下で DCM (26.0 mL) に溶解した。TEA (2.90 mL、20.78 mmol) を添加し、不均一な混合物を、完全な溶解が観察されるまで室温で数時間攪拌した。反応物を終夜攪拌し、次いで最少量の DCM に溶かし、シリカゲルクロマトグラフィー (1~20% MeOH / DCM、5% MeOH で溶出、TEA で前処理したカラム) によって精製した。収集した画分を濃縮し、高真空下に数日間置いて、表題化合物 (2.3 g、4.03 mmol、収率 78%) を得た。MS (M+1) = 399.2。

10

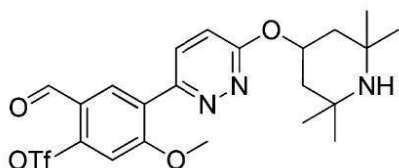
【0350】

調製 17

中間体 17: 2-ホルミル-5-メトキシ-4-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネートの合成

【0351】

【化 68】



20

ステップ 1: 2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド

中間体 15 (2.63 g、9.45 mmol) および中間体 3 (1.5 g、5.56 mmol) の鈴木反応について一般的方法 9-1 に従って、表題化合物 (3.5 g、8.78 mmol、53%) を調製した。MS (M+1) = 386.5。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J=9.35Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.09Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.76-5.90 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (dd, J=4.04, 12.38Hz, 2H), 1.35 (m, 8H), 1.14-1.27 (s, 6H)。

30

【0352】

ステップ 2. 2-ホルミル-5-メトキシ-4-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート

2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド (500 mg、1.297 mmol) および N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (927 mg、2.59 mmol) を、N₂ 下で DCM (6486 μl) に溶解した。トリエチルアミン (723 μl、5.19 mmol) を添加し、不均一な混合物を、完全な溶解が観察されるまで室温で数時間攪拌した。終夜攪拌した後、反応物を最少量のジクロロメタンに溶かし、シリカゲルクロマトグラフィー (1~20% MeOH / DCM、5% MeOH で溶出、TEA で前処理したカラム) によって精製して、表題化合物 (650 mg、1.256 mmol、収率 97%) を得た。MS (M+1) = 518.1。

40

【0353】

一般的方法 8-1:

MP-カーボネートフリーベース化のための代表的な手順

分取逆相 HPLC 精製からの生成物のトリフルオロ酢酸塩を、MeOH に溶解し、Me

50

OHで事前調整したPL-HCO₃ MP（登録商標）カートリッジ（Agilent Technologies）上に装填する。次いで、カートリッジを過剰のMeOHでフラッシュして、生成物を遊離塩基として得る。樹脂結合塩基であるMP-カーボネートは、Biotageからも入手可能である（10グラムは部品番号800267）。MP-カーボネートの化学名は、マクロ多孔質トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネートである。

【0354】

鈴木反応のための一般的方法9-1

Pd₂(dba)₃およびSPhosを用いる鈴木カップリングのための代表的な手順

4:1 ジオキサン／水中の中間体1などのクロロピリダジン中間体（1.0当量）、
 ボロン酸試薬（1.5～2当量）、SPhos（0.2当量）、Pd₂(dba)₃（0.05当量）およびK₃PO₄（3当量）の混合物（0.2M）を、油浴中100℃で18時間加熱した。混合物を真空濃縮し、粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（1～30%MeOH／DCM、TEAで前処理したカラム）によって精製した。

【0355】

菌頭反応（Sonogashira reaction）のための一般的方法10-1

菌頭反応のための代表的な手順

中間体16または中間体17（1当量）を、乾燥アセトニトリル（5A MS）およびTEAに溶解した（0.1M、比：3：1）。アセチレン（4当量）、CuI（0.6当量）およびPd(PPh₃)₂Cl₂（0.3当量）を添加した。容器をN₂でパージし、室温で6時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。粗残留物をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルクロマトグラフィー（1～20%MeOH／DCM、10%MeOHで溶出、TEAで前処理したカラム）によって精製し、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0356】

イソキノリン形成のための一般的方法11-1

アルデヒド環化のための代表的な手順

マイクロ波バイアル内で、菌頭反応からの生成物（1当量）およびNH₃（MeOH中2M）（2～5mL）を合わせ、マイクロ波中150℃で30分間加熱した。粗生成物を濃縮し、最少量のMeOHで希釈し、分取HPLC（0.1%TFA／MeCN／H₂O）によって精製するか、またはさらに精製することなく持ち込んだ。

【0357】

実施例14-1：6-（6-（メチル（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）キノリン-7-オール

【0358】

【化69】



実施例8-1、ステップ1～4に記載の手順を用い、2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アセトアルデヒドおよび（2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシフェニル）メタノールから開始して、6-（6-（メチル（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）キノリン-7-オールを薄黄色固体として生成した。LC/MS保持時間=0.48分。MS（M+1）=476.5。¹H NMR（400MHz,メタノール-d₄）δ ppm 8.71（d,J=2.0Hz,1H）,8.40（s,1H）,8.31（d,J=9.6Hz,1H）,8.20（d,J=2.0Hz,1H）

), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.15-5.29 (m, 1H), 4.12 (d, J=11.1Hz, 2H), 3.57-3.73 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

【0359】

実施例 15-1: 3-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール

【0360】

【化70】



10

実施例 7-1、ステップ 1~2 に記載の手順を用い、6-(6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(実施例 6-1 ステップ 3、50 mg、0.123 mmol)から開始して、3-クロロ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール(6 mg)を薄黄色固体として得た。LC/MS 保持時間=0.57 分。MS (M+1)=426.2。

20

【0361】

実施例 15-2: 3-ブロモ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール

【0362】

【化71】



30

実施例 7-2、ステップ 1~2 に記載の手順を用い、6-(6-メトキシキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(実施例 6-1 ステップ 3、200 mg、0.493 mmol)から開始して、3-ブロモ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール(48 mg)を薄黄色固体として得た。LC/MS 保持時間=0.60 分。MS (M+1)=472.1。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.75 (dd, J=36.1, 12.5Hz, 4H), 1.47 (s, 6H), 1.32 (s, 6H)。

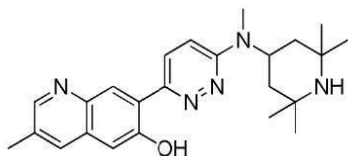
40

【0363】

実施例 15-3: 3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール

【0364】

【化 7 2】



ステップ 1. 7-ブロモ-6-メトキシ-3-メチルキノリン

Matsugi, M, et al, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 8523の一般手順に従って、100℃に加熱した6M HCl (25 mL) およびトルエン (6 mL) 中の3-ブロモ-4-メトキシアニリン (1.00 g、4.95 mmol) の溶液に、メタクロレイン (0.408 mL、4.95 mmol) を滴下添加した。加熱を2時間続けた。反応物を室温に冷却し、相を分離した。水相を2M NaOHの添加によってpH 12に塩基性化し、DCM (5×) および酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、緑色残留物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中のEtOAcの3~40%勾配) により、より移動性のある表題化合物、7-ブロモ-6-メトキシ-3-メチルキノリン (373 mg) をオフホワイトの固体として得、TLC (9:1 DCM/EtOAc) R_f 0.6、MS (M+1) = 254.2、¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.57 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)、より移動性のない異性体、5-ブロモ-6-メトキシ-3-メチルキノリン (245 mg) を褐色固体として得た、TLC (9:1 DCM/EtOAc) R_f 0.6、MS (M+1) = 254.2、¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.35-8.43 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

【0365】

ステップ 2. (6-メトキシ-3-メチルキノリン-7-イル) ボロン酸

実施例 6-2、ステップ 2に記載の手順を用い、7-ブロモ-6-メトキシ-3-メチルキノリン (373 mg) から出発して、シリカゲルクロマトグラフィー (12 gのシリカゲル、カラム容量の30倍量を超えるDCM中2~30% MeOH) による粗生成物の精製後に (6-メトキシ-3-メチルキノリン-7-イル) ボロン酸をオフホワイトの固体 (176 mg) として得た。MS (M+1) = 218.3。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

【0366】

ステップ 3. 6-(6-メトキシ-3-メチルキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン

実施例 6-2、ステップ 3に記載の手順を用い、(6-メトキシ-3-メチルキノリン-7-イル) ボロン酸 (172 mg、0.79 mmol) から出発して、6-(6-メトキシ-3-メチルキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (144 mg) を薄黄色固体として得た。MS (M+1) = 420.6。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.23 (t, J=12.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

【0367】

ステップ 4. 3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-6-オール

6-(6-メトキシ-3-メチルキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (144 mg、0.34 mmol) を、一般的方法 2-2に記載のメトキシ脱保護条件に供した。粗製物質

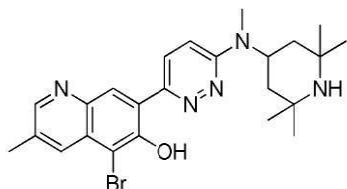
をシリカゲルクロマトグラフィー（一般的方法４－１）に供して、３－メチル－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）アミノ）ピリダジン－３－イル）キノリン－６－オールを黄色固体（１０７ｍｇ）として得た。LC／MS 保持時間＝０．４９分、MS（M＋１）＝４０６．６。¹H NMR（４００MHz，メタノール-*d*₄）
 δ ppm 8.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.37 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.08-5.24 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

【０３６８】

実施例１６－１：５－ブロモ－３－メチル－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）アミノ）ピリダジン－３－イル）キノリン－６－オールの合成

【０３６９】

【化７３】



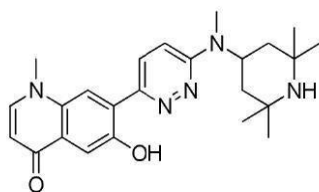
DCM（１ｍＬ）中の３－メチル－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）アミノ）ピリダジン－３－イル）キノリン－６－オール（実施例１５－３、３６ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）の溶液に、N－ブロモスクシンイミド（１９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。１時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重亜硫酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物質を、一般的方法４－１に従ってシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－３－メチル－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）アミノ）ピリダジン－３－イル）キノリン－６－オール（２０ｍｇ）を黄色固体として得た。LC／MS 保持時間＝０．５８分。MS（M＋１）＝４８６．４。¹H NMR（４００MHz，メタノール-*d*₄）
 δ ppm 8.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J=10.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

【０３７０】

実施例１７－１：６－ヒドロキシ－１－メチル－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）アミノ）ピリダジン－３－イル）キノリン－４（１H）－オンの合成

【０３７１】

【化７４】



ステップ１：６－メトキシ－１－メチル－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）アミノ）ピリダジン－３－イル）キノリン－４（１H）－オン

６－メトキシ－７－（６－（メチル（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－

イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4 (1H) -オン (調製13、ステップ3) (0.07 g、0.17 mmol)、ヨードメタン (0.05 g、0.32 mmol) およびKH (パラフィン中50重量%、0.02 g、0.03 mmol) を、乾燥窒素下、乾燥THF (2.0 mL) およびDMF (0.6 mL) 中室温で1時間撹拌した。重炭酸ナトリウムの溶液を、反応混合物に添加した。水相を9:1 DCM/MeOH (3×) で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の2~15% MeOH中7Mアンモニア勾配) によって精製して、6-メトキシ-1-メチル-7- (6- (メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4 (1H) -オンを褐色固体 (90 mg) として得た。MS (M+1) = 436.5. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.18 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.79 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.70 (t, J=12.9Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

10

【0372】

ステップ2: 6-ヒドロキシ-1-メチル-7- (6- (メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4 (1H) -オン

BBr₃の溶液 (DCM中1.0 M、1.0 mL、1.0 mmol) を、DCM (2.0 mL) 中の6-メトキシ-1-メチル-7- (6- (メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4 (1H) -オン (0.09 g、0.20 mmol) に添加し、反応物を5時間撹拌還流した。次いで、反応混合物をMeOH (10 mL) に滴下添加し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を分取逆相HPLC (水中15~40%アセトニトリル、5 mM水酸化アンモニウムモディファイアー) によって精製し、生成物を含有する画分を真空濃縮した。得られた固体をアセトニトリル/水 (3/1 mL) 中に懸濁させ、次いで1 M HCl水溶液 (3当量) を添加した。溶媒を真空濃縮して、6-ヒドロキシ-1-メチル-7- (6- (メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-4 (1H) -オン塩酸塩を黄色固体 (28 mg) として得た。LC/MS保持時間=0.43分。MS (M+1) = 422.2. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.58 (d, J=10.2Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.13 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.02 (br.s, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.27-2.02 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.59 (s, 6H).

20

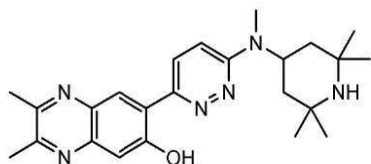
30

【0373】

実施例18-1: 2, 3-ジメチル-7- (6- (メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノキサリン-6-オール

【0374】

【化75】



40

ステップ1: 6-ブロモ-7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン

ピアセチル (0.51 mL、5.85 mmol) を、MeOH (45 mL) 中の4-ブロモ-5-エトキシベンゼン-1, 2-ジアミン (実施例13-1、ステップ1) (1.04 g、4.50 mmol) および塩化アンモニウム (0.24 g、4.50 mmol) に添加し、反応物を3時間撹拌還流した。シリカゲル (6 g) を添加し、溶媒を真空で除

50

去した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の5～40% 3:1 EtOAc/EtOHの勾配）により、6-ブロモ-7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリンを橙色固体（1.04 g）として得た。MS = 281.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0375】

ステップ2：（7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン-6-イル）ボロン酸

ビス（ピナコラト）ジボロン（0.50 g、2.0 mmol）、KOAc（0.29 g、3.0 mmol）およびPdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（0.06 g、0.07 mmol）を、ジオキサン（5 mL）中の6-ブロモ-7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン（0.28 g、0.99 mmol）に添加した。混合物を窒素雰囲気下80℃で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celite（登録商標）（予め充填した濾過漏斗）に通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空濃縮して、（7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン-6-イル）ボロン酸を黒色固体として得た。MS（M+1）= 247.1。

【0376】

ステップ3：6-（7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン

（7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン-6-イル）ボロン酸（0.49 g、1.98 mmol）、6-クロロ-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（0.85 g、3.00 mmol）およびNa₂CO₃（0.81 g、3.9 mmol）を、マイクロ波バイアルに添加した。次いで、Pd（PPh₃）₄（0.23 g、0.20 mmol）を添加し、続いて1, 4-ジオキサン（8.5 mL）および水（1.4 mL）を添加した。反応混合物を密封し、Biotope（登録商標）Initiatorマイクロ波反応器内130℃で1時間加熱した。NaHCO₃の溶液を反応物に添加し、水相をDCM（3×）で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の1～15% MeOH中7Mアンモニア勾配）によって精製し、続いて逆相分取HPLC（水中5～20%アセトニトリル、7.5%ギ酸モディファイアー）による第2の精製を行った。生成物を含有する画分を、SiliaBond Propylsulfonic Acid（登録商標）（4当量、溶離液としてアセトニトリル、および物質をリリースするためのMeOH中2Nアンモニア溶液）を用いるキャッチアンドリリースによってフリーベース化した。溶媒を真空濃縮して、6-（7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミンを黄色固体（0.35 g）として得た。MS（M+1）= 449.5。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.7Hz, 1H), 5.31 (t, J=12.6Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.77 (dd, J=12.6, 3.5Hz, 2H), 1.64 (t, J=12.4Hz, 2H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.29 (s, 6H)。

【0377】

ステップ4：2, 3-ジメチル-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノキサリン-6-オール

BBr₃の溶液（DCM中1.0 M、7.7 mL、7.7 mmol）を、DCM（7 mL）中の6-（7-エトキシ-2, 3-ジメチルキノキサリン-6-イル）-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（0.35 g、0.77 mmol）に添加した。反応混合物を40℃で終夜攪拌した。反応混合物を0℃のMeOH（50 mL）に添加し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の1～15% MeOH中7Mアンモニア勾

10

20

30

40

50

配)によって精製した。生成物を含有する画分を真空濃縮し、得られた固体を4:1 アセトニトリル/水(15 mL)に溶解した。1 M HCl水溶液(3当量)を添加し、溶媒を真空濃縮して、2, 3-ジメチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール

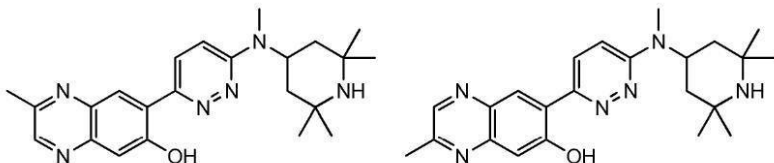
の塩酸塩を黄色固体(0.26 g)として得た。LC/MS保持時間=0.53分。MS (M+1)=421.3。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (br.s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 (残存水ピークにより一部不明確, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.36-1.95 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 6H)。

【0378】

実施例18-2および18-3: 2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オールおよび3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オールの合成

【0379】

【化76】



ステップ1: 6-ブロモ-7-エトキシ-2-メチルキノキサリンおよび7-ブロモ-6-エトキシ-2-メチルキノキサリン

2-オキソプロパナール(8.26 g、45.8 mmol)を、THF(360 mL)中の4-ブロモ-5-エトキシベンゼン-1, 2-ジアミン(実施例13-1 ステップ1)(8.41 g、36.4 mmol)に滴下添加し、反応物を終夜攪拌した。溶媒を真空で除去し、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の25~50% 3:1 EtOAc/EtOHの勾配)によって精製して、6-ブロモ-7-エトキシ-2-メチルキノキサリンおよび7-ブロモ-6-エトキシ-2-メチルキノキサリンの混合物(2.04 g)を得た。MS (M+1)=269.1。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d): 位置異性体の1.7:1.0混合物 δ 8.67 (s)および8.60 (s) (1H), 8.30 (s)および8.26 (s) (1H), 7.36 (s)および7.35 (s) (1H), 4.26 (q, J=7.0Hz)および4.26 (q, J=7.0Hz) (2H), 2.71 (s, 3H), 1.57 (t, J=6.9Hz)および1.54 (t, 7.0Hz) (3H)。

【0380】

ステップ2: 6-エトキシ-2-メチル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリン、(7-エトキシ-3-メチルキノキサリン-6-イル)ボロン酸、および7-エトキシ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリンおよび(7-エトキシ-2-メチルキノキサリン-6-イル)ボロン酸

ジオキササン(75 mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(4.85 g、19.1 mmol)、KOAc(2.25 g、22.3 mmol)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(0.47 g、0.08 mmol)、6-ブロモ-7-エトキシ-2-メチルキノキサリンおよび7-ブロモ-6-エトキシ-2-メチルキノキサリン(2.04 g、7.64 mmol)を、80℃で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)(予め充填した濾過漏斗)に通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の5~30% MeOHの勾配)により、(7-エトキシ-3-メチルキノキサリン-6-イル)ボロン酸、(7-エトキシ-2-メチルキノキサリン-6-イル)ボロン酸と6-エトキシ-2-メチル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリン、7-エ

トキシ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリンとの2. 1 : 1. 0混合物を暗色油状物として得た。(M + 1) = 233. 3および315. 3。

【0381】

ステップ3: 6-(7-エトキシ-3-メチルキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンおよび6-(7-エトキシ-2-メチルキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

1 : 1 THF/水(64 mL)中の、6-エトキシ-2-メチル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリン、(7-エトキシ-3-メチルキノキサリン-6-イル)ボロン酸、7-エトキシ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリンおよび(7-エトキシ-2-メチルキノキサリン-6-イル)ボロン酸、6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体1、2. 52 g、8. 90 mmol)、リン酸三カリウム水溶液(0. 5 M、36 mL、18 mmol)、第二世代XPhosプレ触媒(0. 21 g、0. 27 mmol)ならびにXPhos(0. 12 g、0. 27 mmol)の混合物を、50℃で終夜撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、水で希釈した。水相を9 : 1 DCM/MeOH(3×)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の1~15% MeOH中7Mアンモニア勾配)により、6-(7-エトキシ-3-メチルキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンおよび6-(7-エトキシ-2-メチルキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(2. 60 g)を位置異性体の2 : 1混合物として得た。MS (M + 1) = 435. 5。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.75 (s)および8.68 (s) (1H), 8.27 (s)および8.23 (s) (1H), 7.91 (d, J=9.7Hz)および7.90 (d, J=9.7Hz) (1H), 7.52 (s)および7.46 (s) (1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.27 (t, J=12.6Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz)および4.30 (q, J=6.9Hz) (2H), 3.02 (s)および2.93 (s) (3H), 2.75 (s)および2.74 (s) (3H), 1.72 (dd, J=12.5, 3.5Hz)および1.68-1.50 (m) (4H), 1.48 (t, J=7.0Hz)および1.48 (t, J=7.0Hz) (3H), 1.39 (s)および1.33 (s) (6H), 1.24 (s)および1.20 (s) (6H).

【0382】

ステップ4: 2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オールおよび3-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール

BBr₃の溶液(DCM中1. 0 M、16 mL、16 mmol)を、DCM(16 mL)中の6-(7-エトキシ-2-メチルキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンおよび6-(7-エトキシ-3-メチルキノキサリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(0. 70 g、1. 61 mmol)に添加し、反応物を終夜撹拌還流した。次いで、混合物を0℃のMeOH(50 mL)に滴下添加し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物質を分取逆相HPLC(水中15~40%アセトニトリル、5 mM水酸化アンモニウムモディファイアー)によって精製し、位置異性体を分取SFC(AS-H 21×250 mmカラム、CO₂中15% MeOH 10 mM NH₄OH)によって分離した。残留パラジウムを、一般的方法6-1を用いて各々から捕捉した。2つ固体を別々に3 : 1 アセトニトリル/水(8 mL)中に懸濁させた。1 M HCl水溶液(3当量)を添加し、溶媒を真空濃縮して、2つの黄色固体、主位置異性体(56 mg)および副位置異性体(19 mg)を得た。NM R構造決定の試みでは、2つの位置異性体を決定的に区別することはできなかった。

主位置異性体、18-3、LC/MS 保持時間 = 0.49 分。MS (M+1) = 407.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.00 (残存水ピークにより一部不明確, 1H) 3.23 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 6H)。

副位置異性体、18-2、LC/MS 保持時間 = 0.50 分; MS (M+1) = 407.3。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.97 (残存水ピークにより一部不明確, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 6H)。

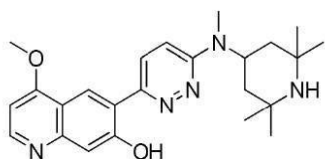
10

【0383】

実施例 19-1: 4-メトキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

【0384】

【化77】



20

MeOH (0.8 mL) 中の中間体 12 (19.5 mg、0.046 mmol) の混合物に、NaOMe (メタノール中 25 重量%、0.084 mL、0.37 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波照射下 120 °C で 1 時間加熱した。追加分量の NaOMe (メタノール中 25 重量%、0.08 mL) を添加し、次いで混合物を 130 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテル中 1M HCl の添加によって酸性化し、SCX 精製 (一般的な方法 3-1、1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) に供した。粗生成物を分取逆相 HPLC によってさらに精製して、表題化合物を白色固体 (8 mg) として得た。LC/MS 保持時間 = 0.39 分。MS (M+1) = 422.3。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.14 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.74 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.07 (t, J=12.1Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.16 (s, 6H)。

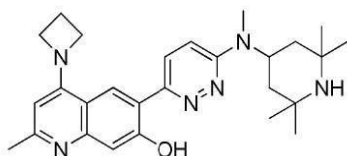
30

【0385】

実施例 20-1: 4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

【0386】

【化78】



40

NMP (0.8 mL) 中の中間体 11 (31 mg、0.070 mmol) の混合物に、アゼチジン (0.047 mL、0.70 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波照射下 130 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテル中 1M HCl の添加によって酸性化し、SCX 精製 (一般的な方法 3-1、1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) に供した。粗生成物を分取

50

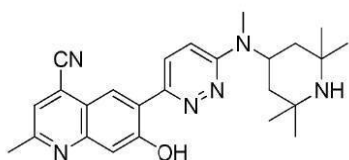
逆相 H P L C によってさらに精製して、4-（アゼチジン-1-イル）-2-メチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オールを薄黄色固体（16 mg）として得た。L C / M S 保持時間 = 0.48 分。M S (M + 1) = 461.3。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.22 (t, J=12.4Hz, 1H), 4.62 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.56 (dt, J=15.5, 7.6Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。

【0387】

実施例 20-2：7-ヒドロキシ-2-メチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-4-カルボニトリルの合成

【0388】

【化79】



N M P (1 mL) 中の中間体 11 (40 mg、0.091 mmol)、シアン化亜鉛 (21 mg、0.18 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (11 mg、9.1 μmol) の混合物を排気し、N₂ (4×) で充填し、マイクロ波照射下 150℃ で 1.5 時間加熱した。反応混合物を C e l i t e (登録商標) に通して濾過し、M e O H で洗浄し、濃縮し、S C X 精製 (一般的方法 3-1、1 g の S i l i a B o n d P r o p y l s u l f o n i c A c i d (登録商標) カートリッジ) に供した。粗生成物を分取逆相 H P L C によって精製して、7-ヒドロキシ-2-メチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-4-カルボニトリルを黄色固体 (22 mg) として得た。L C / M S 保持時間 = 0.54 分。M S (M + 1) = 431.3。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.23 (t, J=11.9Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.27 (s, 6H)。

【0389】

実施例 20-3：4-シクロプロピル-2-メチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-7-オールの合成

【0390】

【化80】



ステップ 1：6-（4-シクロプロピル-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン

トルエン (1 mL) および水 (0.1 mL) 中の 6-（4-クロロ-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル）-N-メチル-N-（2，2，6，6-テトラメチルピペ

リジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(調製11 ステップ5、48mg、0.11mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸塩(24mg、0.16mmol)、n-ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン(5mg、0.013mmol)および炭酸セシウム(103mg、0.32mmol)の混合物を含有するフラスコを排気し、N₂(4×)で充填し、100℃で7時間加熱した。反応混合物を濃縮し、エーテル中1M HClの添加によって酸性化した。SCX精製(一般的方法3-1、2gのSilila Bond Propyl sulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)により、粗生成物を薄褐色固体(50mg、純度93%)として得た。

【0391】

ステップ2: 4-シクロプロピル-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール

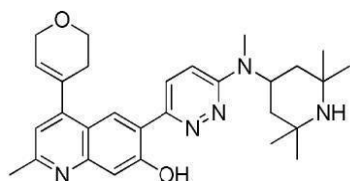
6-(4-シクロプロピル-7-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(50mg、0.10mmol)を、BBR₃を用いる一般的方法2-3に記載のメトキシ脱保護条件に供した。分取逆相HPLC精製により、4-シクロプロピル-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールをベージュ色の固体(28mg)として得た。LC/MS保持時間=0.46分。MS(M+1)=446.3。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.70(s, 1H), 8.29(d, J=9.6Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.32(d, J=9.6Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 5.17(t, J=12.4Hz, 1H), 3.04(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.53-2.65(m, 1H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.54-1.67(m, 2H), 1.41(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.21-1.24(m, 2H), 0.88-0.95(m, 2H)。

【0392】

実施例20-4: 4-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールの合成

【0393】

【化81】



1, 4-ジオキサン(0.8mL)中の中間体11(27mg、0.061mmol)、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル(38.7mg、0.18mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7mg、6μmol)およびNaHCO₃(1M水溶液、0.18mL、0.18mmol)の混合物を排気し、N₂(4×)で充填し、マイクロ波照射下120℃で1時間加熱した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮し、SCX精製(一般的方法3-1、1gのSilila Bond Propyl sulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)に供した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(一般的方法4-1)によってさらに精製して、4-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールを黄色固体(27mg)として得た。LC/MS保持時間=0.43分。MS(M+1)=488.3。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.36(s, 1H), 8.12(d, J=10.1Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(d, J=10.1Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.01(t, J=1.5Hz, 1H), 5.14(t, J=12.1Hz

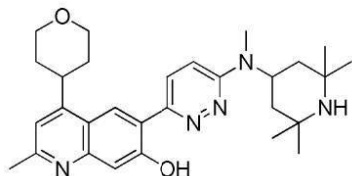
, 1H), 4.41 (q, J=2.5Hz, 2H), 4.04 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (dd, J=4.5, 2.5Hz, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.20-1.27 (m, 6H).

【0394】

実施例20-5: 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-7-オールギ酸塩の合成

【0395】

【化82】



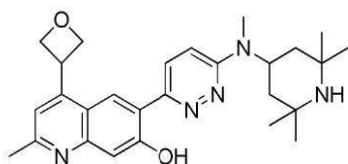
メタノール(10 mL)中の実施例20-4(14 mg、0.029 mmol)、Pd-C(3 mg、炭素上10重量%、3 μmol)、Pd(OH)₂(2.0 mg、炭素上20重量%、3 μmol)および1滴の濃HCl水溶液の混合物を排気し、H₂(4×)で充填し、H₂(50 psi)下、Parrシェーカー水素化装置上において室温で終夜振とうした。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮し、SCX精製(一般的方法3-1、1 gのSiliaBond Propylsulfonic Acid(登録商標)カートリッジ)に供した。粗生成物を分取逆相HPLCによってさらに精製して、2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-7-オールギ酸塩を黄色固体(6 mg)として得た。LC/MS保持時間=0.42分。MS(M+1)=490.4。¹H NMR(メタノール-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40 (p, J=8.0Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 8H), 1.57 (s, 6H), 1.42 (s, 6H).

【0396】

実施例20-6: 2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イル)キノリン-7-オール塩の合成

【0397】

【化83】



DMSO(0.5 mL)中の中間体11(46 mg、0.11 mmol)、3-ヨードオキセタン(27 mg、0.15 mmol)、FeSO₄·7H₂O(10 mg、0.034 mmol)およびH₂SO₄(0.024 mL、0.45 mmol、約1滴)の混合物に、H₂O₂(30%水溶液、0.035 mL、0.34 mmol)を室温で添加した。30分後、追加分量のFeSO₄·7H₂O(9.5 mg、0.034 mmol)を添加し、混合物を室温で40分間攪拌した。さらなるFeSO₄·7H₂O(9.5 mg、0.034 mmol)およびH₂O₂(30%水溶液、0.035 mL、0.34 mmol)

1) を添加し、混合物を室温で60分間攪拌し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5 mL、20%水溶液) で処理し、SCX精製 (一般的方法3-1、2 gのSilicaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) に供した。粗生成物を分取逆相HPLCによってさらに精製して、2-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イル) キノリン-7-オール (5 mg) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 462.3。 ^1H NMR (メタノール- d_4) δ 8.22 (d, J=10.1Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 5.29 (dd, J=8.1, 5.6Hz, 2H), 5.08 (q, J=7.9, 1H), 4.97 (dd, J=7.1, 5.7Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.71 (dd, J=12.6, 3.6Hz, 2H), 1.59 (t, J=12.4Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

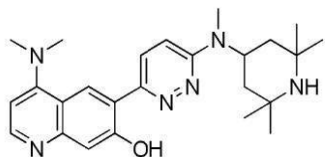
10

【0398】

実施例21-1: 4-(ジメチルアミノ)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オールニギ酸塩の合成

【0399】

【化84】



20

NMP (1 mL) 中の中間体12 (45 mg、0.094 mmol) の混合物に、ジメチルアミン (THF中2 M、0.25 mL、0.50 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波照射下140℃で1.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテル中1 M HClの添加によって酸性化し、SCX精製 (一般的方法3-1、1 gのSilicaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ) に供した。粗生成物を分取逆相HPLCによってさらに精製して、4-(ジメチルアミノ)-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キノリン-7-オールニギ酸塩を薄黄色固体 (25 mg) として得た。LC/MS 保持時間=0.43分。MS (M+1) = 435.3。 ^1H NMR (メタノール- d_4) 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.28 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.49 (tt, J=11.0, 5.0Hz, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 5H), 1.66 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).

30

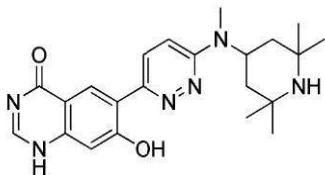
【0400】

実施例22-1: 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4(1H)-オンの合成

40

【0401】

【化85】



ステップ1: 2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシ安息香酸

DCM (10 mL) およびDMF (3 mL) 中の4-メトキシアントラニル酸 (0.6

50

7 g、4.0 mmol) の混合物に、NBS (0.71 g、4.0 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) に供して、2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシ安息香酸をベージュ色の固体 (1.30 g、1 当量のスクシンアミドを含有) として得た。MS (M-1) = 244.3 / 246.3。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.79 (s, 3H)。この物質をさらに精製することなく使用した。

【0402】

ステップ 2: 6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-4 (1H) -オン

EtOH (15 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシ安息香酸 (1.25 g、3.6 mmol) およびホルムイミドアセテート (0.75 g、7.2 mmol) の混合物を、24 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-4 (1H) -オンを白色固体 (0.858 g) として得た。MS (M+1) = 255.0 / 257.0。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.30 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

【0403】

ステップ 3: 7-メトキシ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン

1, 4-ジオキサン (6 mL) および DMF (1 mL) 中の 6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-4 (1H) -オン (385 mg、1.51 mmol)、dppf (84 mg、0.15 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (123 mg、0.15 mmol) および KOAc (899 mg、9.1 mmol) の混合物を排気し、窒素 (4 ×) で再充填し、次いで 90 °C で 45 分間加熱した。次いで、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.15 g、4.5 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 21 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 20 % MeOH) の後、7-メトキシ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン (305 mg、純度約 61 %) を褐色固体として得た。MS (M+1) = 303.1。

【0404】

ステップ 4: 7-メトキシ-6-(6-(メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン

7-メトキシ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン (305 mg、純度約 61 %、0.62 mmol)、6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (中間体 1、145 mg、0.51 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (47 mg、0.041 mmol)、Na₂CO₃ 水溶液 (2.0 M、0.64 mL、1.3 mmol) および 1, 4-ジオキサン (2.4 mL) を、マイクロ波容器内で合わせた。容器を排気し、窒素 (4 ×) で再充填し、マイクロ波照射により 110 °C で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、1, 4-ジオキサン中 4 M HCl で pH 2 に酸性化した。SCX 精製 (一般的方法 3-1)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 20 % MeOH) により、7-メトキシ-6-(6-(メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン (137 mg) を薄褐色固体として得た。MS (M+1) = 423.1。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J=12.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)。

【0405】

ステップ 5: 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン

7-メトキシ-6-(6-(メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4 (1H) -オン (32 mg、0.

0.76 mmol) を、三臭化ホウ素 (DCM 中 1.0 M 溶液、0.38 mL、0.38 mmol) を用いる一般的方法 2-3 に記載のメトキシ脱保護条件に供した。SCX 精製 (一般的方法 3-1、1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ)、続いて分取逆相 HPLC により、7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-4(1H)-オンを白色固体 (10 mg) として得た。LC/MS 保持時間 = 0.45 分。MS (M+1) = 409.2。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.19 (t, J=12.0Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

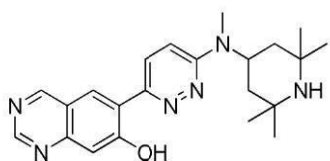
10

【0406】

実施例 23-1: 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-7-オール の合成

【0407】

【化 86】



20

ステップ 1: 2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒド

DCM (30 mL) 中の 2-アミノ-4-メトキシベンズアルコール (2 g、13.1 mmol) の懸濁液に、MnO₂ (6.81 g、78 mmol) を室温で添加した。終夜攪拌した後、混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、DCM ですすぎ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~50% EtOAc/ヘプタン) によって精製して、2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.99 g) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 152.2。¹H NMR (クロロホルム-d) δ 9.74 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.35 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.09 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.84 (d, J=4.1Hz, 3H).

30

【0408】

ステップ 2: 2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド

THF (20 mL) 中の 2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.99 g、6.6 mmol) の溶液に、NBS (1.17 g、6.6 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで Na₂S₂O₃ (5 mL、20% 水溶液) でクエンチした。5 分間攪拌した後、混合物を NaHCO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~50% EtOAc/ヘプタン) に供して、2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.79 g) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 230.1/232.1。¹H NMR (クロロホルム-d) δ 9.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

40

【0409】

ステップ 3: 6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン

EtOH (10 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド (350 mg、1.52 mmol) およびホルムイミドアセテート (238 mg、2.28 mmol) の混合物を、16 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を NaHCO₃ 水溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EtOAc/ヘプタン) に供して、6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン (253 mg) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 239.0/241.0。¹H NMR (クロロホルム-d)

50

δ 9.28 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.11 (s, 3H).

【0410】

ステップ4: 7-メトキシ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン (253 mg、0.95 mmol)、dppf (53 mg、0.095 mmol)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (78 mg、0.095 mmol) および KOAc (561 mg、5.7 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (5 mL) を添加した。反応混合物を排気し、窒素 (4×) で再充填し、次いで 90℃ で 30 分間加熱した。次いで、ビス (ピナコラト) ジボロン (726 mg、2.9 mmol) を添加し、混合物を 90℃ で 16 時間加熱した。さらなるビス (ピナコラト) ジボロン (242 mg、0.95 mmol)、dppf (26.4 mg、0.048 mmol) および PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (39 mg、0.048 mmol) を添加し、混合物を 95℃ で 23 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、9:1 MeOH/DCM で洗浄した。濾液を真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0~20% MeOH) の後、7-メトキシ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン (180 mg、純度約 67%) を褐色固体として得た。MS (M+1) = 287.2。

10

【0411】

ステップ5: 6-(7-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

20

鈴木カップリングについての実施例 20-6 ステップ4と同じ方法を用いて、7-メトキシ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン (180 mg、純度約 67%、0.42 mmol) を、6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (中間体 1、100 mg、0.35 mmol) とカップリングさせた。粗生成物を、SCX 精製 (一般的方法 3-1)、続いて一般的方法 4-1 に記載のシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-(7-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (28.9 mg) を薄褐色固体として得た。MS (M+1) = 407.3。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 9.41 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.24 (t, J=12.1Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.17-1.26 (m, 6H)。

30

【0412】

ステップ6: 6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-7-オール

6-(7-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (28 mg、0.069 mmol) を、三臭化ホウ素 (DCM 中 1.0 M 溶液、0.41 mL、0.41 mmol) を用いる一般的方法 2-3 に記載のメトキシ脱保護条件に供した。SCX 精製 (一般的方法 3-1、1 g の SiliaBond Propylsulfonic Acid (登録商標) カートリッジ)、続いて分取逆相 HPLC により、6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-7-オールを黄色固体 (16 mg) として得た。LC/MS 保持時間 = 0.46 分。MS (M+1) = 393.2。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.18-5.36 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.31 (s, 6H)。

40

【0413】

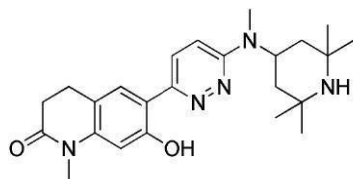
実施例 24-1: 7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-

50

テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの合成

【0414】

【化87】



10

ステップ1: 6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

DMF (3 mL) 中の7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (590 mg、3.5 mmol) の溶液に、NBS (655 mg、3.7 mmol) を、30分間にわたって3回に分けて0℃で添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL、20%水溶液) でクエンチした。5分間攪拌した後、混合物を NaHCO_3 水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~50% EtOAc/ヘプタン) によって精製して、6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (0.82 g) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 241.9/243.9。 ^1H NMR (メタノール- d_4) δ 7.24 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.84 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.47-2.56 (m, 2H).

20

【0415】

ステップ2: 6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

DMF (3 mL) 中の6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (650 mg、2.7 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (557 mg、4.0 mmol) を室温で添加した。5分後、MeI (0.185 mL、2.9 mmol) を添加し、混合物を終夜攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー精製 (5~50% EtOAc/ヘプタン) の後、6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (174 mg) および6-ブロモ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (396 mg) を得た。それぞれ、MS (M+1) = 269.9/271.9 および 255.9/257.9。

30

【0416】

ステップ3: 7-メトキシ-1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (170 mg、0.63 mmol)、dppf (34.9 mg、0.063 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (51.4 mg、0.063 mmol) および KOAc (371 mg、3.78 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (2 mL) を添加した。反応混合物を排気し、窒素 (4×) で再充填し、次いで90℃で20分間加熱した。次いで、ビス(ピナコラト)ジボロン (479 mg、1.89 mmol) を添加し、混合物を98℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、9:1 MeOH/DCMで洗浄した。濾液を真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中0~10% MeOH) の後、7-メトキシ-1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (500 mg、純度約38%) を

40

50

室温で添加した。混合物を 0℃に冷却し、塩化アセチル (1.48 mL、20.8 mmol) を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、水でクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (5~50% EtOAc/ヘプタン) により、N-(4-ブロモ-2-ホルミル-5-メトキシフェニル) アセトアミド (498 mg) を得た。MS (M+1) = 271.9/273.9。¹H NMR (クロロホルム-d) δ 11.37 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【0421】

ステップ2: 6-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルキナゾリン

N-(4-ブロモ-2-ホルミル-5-メトキシフェニル) アセトアミド (138 mg、0.41 mmol) およびアンモニア (2.0 M メタノール溶液、4.1 mL、8.1 mmol) の混合物を、22 ゲージ針で通気孔を設けた密封バイアル内で、75℃で4時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~60% EtOAc/ヘプタン) に供して、6-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルキナゾリン (103 mg) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 252.9/254.9。¹H NMR (クロロホルム-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.02 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.99 (d, J=3.2Hz, 3H), 2.78 (s, 3H)。

【0422】

ステップ3: 7-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) キナゾリン

6-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルキナゾリン (103 mg、0.41 mmol)、dppf (23 mg、0.041 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (33 mg、0.041 mmol) および KOAc (240 mg、2.44 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (2.5 mL) を添加した。反応混合物を排気し、窒素 (4×) で再充填し、次いで90℃で20分間加熱した。次いで、ビス(ピナコラト)ジボロン (310 mg、1.22 mmol) を添加し、混合物を98℃で16時間加熱した。さらなるビス(ピナコラト)ジボロン (207 mg、0.81 mmol)、dppf (23 mg、0.041 mmol) および PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (33 mg、0.041 mmol) を添加し、混合物を98℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、9:1 MeOH/DCM で洗浄した。濾液を真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0~10% MeOH) の後、7-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) キナゾリン (157 mg、純度約72%) を褐色固体として得た。MS (M+1) = 301.0。

【0423】

ステップ4: 6-(7-メトキシ-2-メチルキナゾリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン

鈴木カップリングについての実施例20-6 ステップ4と同じ方法を用いて、7-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) キナゾリン (180 mg、純度約72%、0.37 mmol) を、6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (中間体1、80 mg、0.283 mmol) とカップリングさせた。粗生成物を、SCX精製 (一般的方法3-1)、続いて一般的方法4-1に記載のシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-(7-メトキシ-2-メチルキナゾリン-6-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (90 mg) を黄色固体として得た。MS (M+1) = 421.1。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 9.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.25 (t, J=12.9Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.70 (dd, J=12.5, 3.6Hz, 2H), 1.58 (t, J=12.4Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)。

【0424】

ステップ5：6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-7-オール

6-（7-メトキシ-2-メチルキナゾリン-6-イル）-N-メチル-N-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（92mg、0.21mmol）を、チオフェノール（0.028mL、0.27mmol）を用いる一般的方法2-4に記載のメトキシ脱保護条件に供した。SCX精製（一般的方法3-1、2gのSiliaBond Propylsulfonic Acid（登録商標）カートリッジ）、続いて分取逆相HPLCにより、6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-7-オールを黄色固体（27mg）として得た。LC/MS保持時間=0.47分。MS（M+1）=407.2。¹H NMR（メタノール-d₄）δ 9.17（s，1H），8.41（s，1H），8.25（d，J=9.7Hz，1H），7.32（d，J=9.8Hz，1H），7.17（s，1H），5.25（t，J=13.1Hz，1H），3.03（s，3H），2.74（s，3H），1.79（dd，J=12.9，3.7Hz，2H），1.69（t，J=12.5Hz，2H），1.47（s，6H），1.32（s，6H）。

10

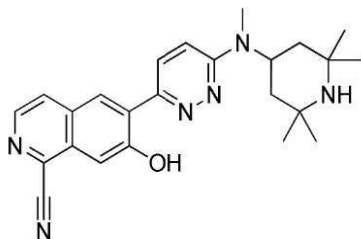
【0425】

実施例26-1：7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボニトリルの合成

【0426】

20

【化89】



ステップ1：6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン2-オキシド

30

DCM（2.1mL）中の6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン（実施例3-7に記載されている通りに調製した）（100mg、0.42mmol）を含有する50mLの丸底フラスコに、メチルトリオキソレニウム（MTO、4.2mg、0.02mmol）を添加した。混合物を0℃に冷却し、50%の過酸化水素水（57mg、0.84mmol）を滴下添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、5~10mgの二酸化マンガンを添加し、反応物を2時間攪拌し、次いでceliteに通して濾過した。濾液を真空濃縮して、6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン2-オキシド（213mg）を得た。MS（M+1）=256.3

【0427】

ステップ2：7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボニトリル

40

6-メトキシ-7-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボニトリルの合成（実施例3-7に記載されている）に従って、6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン2-オキシドから、7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボニトリルを調製した。LC/MS保持時間=0.54、MS（M+1）=417.2¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 8.44（d，J=5.4Hz，2H），8.25（d，J=9.9Hz，1H），8.00（d，J=5.5Hz，1H），7.70（s，1H），7.25（d，J=9.9Hz，1H），5.34-5.04（m，1H），3.06（s，3H），1.78（dd，J=12.7，3.5Hz，2H），1.58（t，J=12.5Hz，2H），1.43（s，6H），1.27（s

50

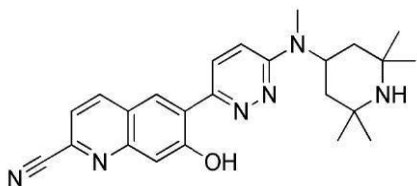
, 6H).

【0428】

実施例 26-2: 7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリルの合成

【0429】

【化90】



10

実施例 26-1 の合成に従って、6-クロロ-7-メトキシキノリンから、7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリルを調製した。LC/MS 保持時間 = 0.51。MS (M+1) = 417。2¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.5, 0.8Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 2H), 5.21-4.94 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.68-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).

20

【0430】

実施例 26-3: 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリルの合成

【0431】

【化91】



30

実施例 26-1 の合成に従って、7-ブロモ-6-メトキシキノリンから、6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリルを調製した。LC/MS 保持時間 = 0.54。MS (M+1) = 417。2¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J = 9.9Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 5.26-4.78 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.66-1.41 (m, 5H), 1.29 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

40

【0432】

実施例 26-4: 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボキサミドの合成

【0433】

【化 9 2】



ステップ 1：6-メトキシ-7-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボキサミド

6-メトキシ-7-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボニトリル（87mg、0.202mmol）、水酸化カリウム（10%水溶液、0.15mL、0.263mmol）および過酸化水素（33%水溶液、0.08mL、0.909mmol）の混合物を、40℃で1時間加熱した。SCX精製（一般的方法3-1）により、6-メトキシ-7-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボキサミド（91mg）を得た。MS（M+1）=449.5

10

【0434】

ステップ 2：6-ヒドロキシ-7-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボキサミド

20

6-メトキシ-7-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カルボキサミドを、一般的方法2-1に記載のメトキシ脱保護条件、続いて一般的方法8-1によるフリーベース化に供して、表題化合物（10.9mg）を得た。LC/MS 保持時間=0.43。MS（M+1）=435。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ ppm 8.90（br. s.，1H），8.04-8.20（m，2H），7.48（d，J=6.02Hz，1H），7.29-7.44（m，1H），7.18（d，J=9.54Hz，1H），7.00（s，1H），5.06-5.35（m，1H），3.02（s，3H），1.65-1.76（m，2H），1.49-1.62（m，2H），1.39（s，6H），1.23（s，6H）。

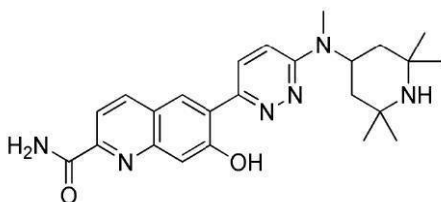
【0435】

実施例 26-5：7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2-カルボキサミドの合成

30

【0436】

【化 9 3】



40

7-ヒドロキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2-カルボキサミドを、一般的方法2-1を用いる7-メトキシ-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キノリン-2-カルボニトリル（実施例26-2）のメトキシ脱保護からの副産物として単離した。LC/MS 保持時間=0.48。MS（M+1）=435。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.64（s，1H），8.45（d，J=8.4Hz，1H），8.35（d，J=9.9Hz，1H），8.24（d，J=2.9Hz，1H），7.96（d，J=8.4Hz，1H），7.71（d，J=2.8Hz，1H），7.50-7.38（m，2H），5.31-4.88（m，1H），2.99（s，3H），1.57（s，4H），1.30（s，6H），1.14（s，6H）。

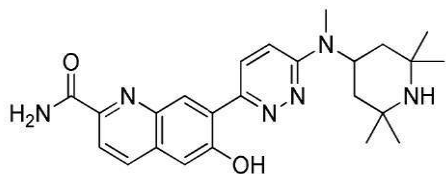
50

【 0 4 3 7 】

実施例 26-6：6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミドの合成

【 0 4 3 8 】

【 化 9 4 】



10

6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミドを、一般的方法2-1を用いる6-メトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル(実施例26-3)のメトキシ脱保護からの副産物として単離した。LC/MS 保持時間=0.52。MS (M+1)=435. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.80 (dd, J=12.8, 3.4Hz, 2H), 1.63 (t, J=12.0Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

20

【 0 4 3 9 】

実施例 26-7：メチル 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキシレートの合成

【 0 4 4 0 】

【 化 9 5 】



30

メチル 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキシレートを、一般的方法2-1による6-メトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル(実施例26-3)の脱保護における副産物として単離した。LC/MS 保持時間=0.57。MS (M+1)=450. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.35-8.19 (m, 2H), 8.06 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 5.35-5.08 (m, 1H), 4.04 (d, J=1.5Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.74 (dd, J=12.7, 3.6Hz, 2H), 1.63 (t, J=12.5Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

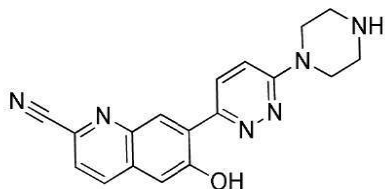
40

【 0 4 4 1 】

実施例 27-1：6-ヒドロキシ-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリルの合成

【 0 4 4 2 】

【化 9 6】



ステップ 1 : t e r t - ブチル 4 - (6 - (2 - シアノ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

一般的方法 1 - 1 に記載の鈴木条件により、(2 - シアノ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イル) ボロン酸および t e r t - ブチル 4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから、t e r t - ブチル 4 - (6 - (2 - シアノ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを調製した (1 7 0 m g) 。 M S (M + 1) = 4 4 7 . 3 。

【 0 4 4 3 】

ステップ 2 : 6 - ヒドロキシ - 7 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル

t e r t - ブチル 4 - (6 - (2 - シアノ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを、一般的方法 2 - 1 に記載の B o c およびメトキシの脱保護条件に供した。得られた固体をアセトニトリル : H ₂ O (3 : 1 m L) 中に懸濁させた。1 M H C l 水溶液 (3 当量) を添加し、溶媒を真空濃縮して、表題化合物 (8 . 6 m g) を得た。L C / M S 保持時間 = 0 . 4 8 。 M S (M + 1) = 3 3 3 . 1 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J = 9.8Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.27 (bs, 4H) .

20

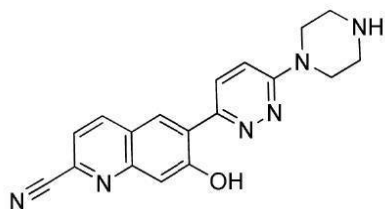
【 0 4 4 4 】

実施例 2 7 - 2 : 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリルの合成

【 0 4 4 5 】

30

【化 9 7】



ステップ 1 : t e r t - ブチル 4 - (6 - (2 - シアノ - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

一般的方法 1 - 1 に記載の鈴木条件により、7 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリルおよび t e r t - ブチル 4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから、t e r t - ブチル 4 - (6 - (2 - シアノ - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを調製した (1 0 0 m g) 。 M S (M + 1) = 4 4 7 . 4

【 0 4 4 6 】

ステップ 2 : 7 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボニトリル

50

tert-ブチル 4-(6-(2-シアノ-7-メトキシキノリン-6-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、一般的方法 2-1 に記載の Boc およびメトキシの脱保護条件に供した。一般的方法 3-1 に記載の SCX によるフリーベース化により、表題化合物 (1.9 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.45。MS (M+1) = 333. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.47-8.36 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.8Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.20-2.97 (m, 4H).

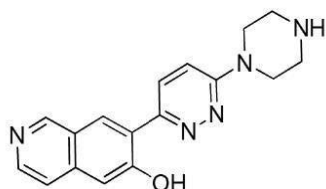
【0447】

実施例 27-3: 7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

10

【0448】

【化 98】



ステップ 1: tert-ブチル 4-(6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

一般的方法 1-1 に記載の鈴木条件により、6-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-カルボニトリルおよび tert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートから、tert-ブチル 4-(6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを調製した (340 mg)。MS (M+1) = 422.6

【0449】

ステップ 2: 7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

30

tert-ブチル 4-(6-(6-メトキシイソキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、一般的方法 2-1 に記載の Boc およびメトキシの脱保護条件に供して、表題化合物 (11.3 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.31。MS (M+1) = 308. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.9Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.74-3.55 (m, 4H), 2.94-2.73 (m, 4H).

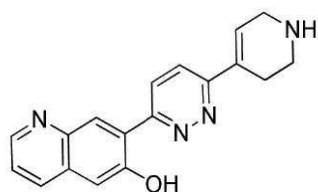
【0450】

実施例 28-1: 7-(6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール

40

【0451】

【化 99】



ステップ 1: tert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

50

ジオキサン (3.1 mL) および水 (0.5 mL) 中の 3, 6-ジクロロピリダジン (265 mg、1.78 mmol)、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (500 mg、1.62 mmol) および Na_2CO_3 (514 mg、4.85 mmol) の混合物を、乾燥窒素の気流で 5 分間脱気した。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (66 mg、0.08 mmol) を添加し、混合物を乾燥窒素でさらに 5 分間脱気し、80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、水で希釈し、DCM で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/Hex) によって精製して、tert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (192 mg) を得た。MS-tert-ブチル (M+1) = 240.4

10

【0452】

ステップ 2: tert-ブチル 4-(6-(6-メトキシキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

一般的方法 1-1 に記載の鈴木条件により、tert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートおよび 6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン (実施例 6-1 の通りに調製した) から、tert-ブチル 4-(6-(6-メトキシキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを調製した (175 mg)。MS (M+1) = 419.1

20

【0453】

ステップ 3: 7-(6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール

tert-ブチル 4-(6-(6-メトキシキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを、一般的方法 2-3 に記載の Boc および メトキシの脱保護条件に供して、表題化合物 (2.0 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.40。MS (M+1) = 305.1 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.04-6.77 (m, 1H), 4.03 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.14 (d, J=6.3 Hz, 2H).

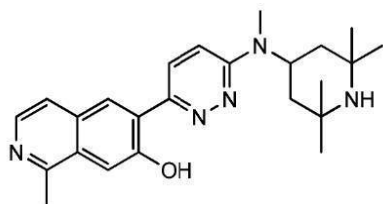
30

【0454】

実施例 29-1: 1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オールの合成

【0455】

【化100】



40

ステップ 1: 6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチルイソキノリン

実施例 26-1 と同じ方法で調製した 6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン 2-オキシド (160 mg、0.630 mmol) および 0 °C に冷却した THF (3.2 mL) の混合物に、ビス(シクロペンタジエニル)-μ-クロロ(ジメチルアルミニウム)-μ-メチレンチタン (Tebbe 試薬) (トルエン中 0.5 M、1.4 mL、0.693 mmol) を添加し、室温で 2 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、水で希釈し、DCM で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/Hex) によって精製して、6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチルイソキノリン (10 mg) を得た。MS (M+1) = 240.4

50

o 1) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、5.0N NaOH 水溶液でクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM) によって精製して、6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチルイソキノリン (43mg) を得た。MS (M+1) = 254.3

【0456】

ステップ 2: 7-メトキシ-1-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン

一般的方法 7-1 に記載のボロン酸エステル形成により、6-ブロモ-7-メトキシ-1-メチルイソキノリンから、7-メトキシ-1-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリンを調製した (132mg)。MS (M+1) = 300.5

【0457】

ステップ 3: 6-(7-メトキシ-1-メチルイソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン

一般的方法 1-1 に記載の鈴木条件により、7-メトキシ-1-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリンおよび 6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (中間体 1) から、6-(7-メトキシ-1-メチルイソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミンを調製した (177mg)。MS (M+1) = 420.6

【0458】

ステップ 4: 1-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-7-オール

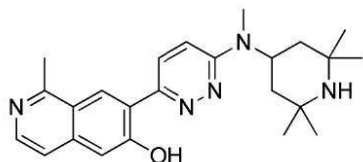
6-(7-メトキシ-1-メチルイソキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミンを、一般的方法 2-1 に記載のメトキシ脱保護条件、続いて一般的方法 8-1 によるフリーベース化に供して、表題化合物 (8.0mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.42。MS (M+1) = 406.3¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, J= 9.9Hz, 1H), 8.15 (d, J= 5.7Hz, 1H), 7.58 (d, J= 5.7Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J= 9.9Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.65-1.36 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).

【0459】

実施例 29-2: 1-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オールの合成

【0460】

【化101】



ステップ 1: N-(1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エチル)-2, 2-ジメトキシエタンアミン

dean-stark アダプターおよび冷却器を備えた 250mL のフラスコ内のトルエン中の 2, 2-ジメトキシエタンアミン (2.5g, 24.01mmol) および 1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エタノン (5.0g, 21.83mmol) の混合物を、140℃に 18 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。得られた油状物に、MeOH (112mL)、続いて NaBH₄ (1.6g, 41.9m

10

20

30

40

50

m o l) を添加した。混合物を室温で 3. 5 時間攪拌し、0 °C に冷却し、1 N H C l 水溶液で酸性化し、次いで真空濃縮して M e O H を除去した。得られた水性混合物を D C M で洗浄し、1 N N a O H 水溶液で塩基性化し、D C M で抽出した。有機抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空濃縮して、N - (1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) エチル) - 2 , 2 - ジメトキシエタンアミン (2 . 1 g) を得た。M S (M + 1) = 3 1 9 . 7。

【 0 4 6 1 】

ステップ 2 : 7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリン

- 7 8 °C に冷却した N - (1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) エチル) - 2 , 2 - ジメトキシエタンアミン (2 5 0 m g , 0 . 7 8 6 m m o l) を含有する 2 m L のマイクロ波バイアルに、クロロスルホン酸 (0 . 5 3 m L , 7 . 8 6 m m o l) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を室温で 1 8 時間攪拌させ、次いで氷水に滴下添加した。得られた水性混合物をジエチルエーテルで洗浄し、飽和 N a₂ C O₃ 水溶液で塩基性化し、D C M (2 ×) で抽出した。得られた有機抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空濃縮して、7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリン (8 6 m g) を得た。M S (M + 1) = 2 5 4 . 0。

10

【 0 4 6 2 】

ステップ 3 : 6 - メトキシ - 1 - メチル - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキノリン

一般的方法 7 - 1 に記載のボロン酸エステル形成により、7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリンから、6 - メトキシ - 1 - メチル - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキノリンを調製した。M S (M + 1) = 3 0 0 . 5。

20

【 0 4 6 3 】

ステップ 4 : 6 - (6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン

一般的方法 1 - 1 に記載の鈴木条件により、6 - メトキシ - 1 - メチル - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキノリンおよび 6 - クロロ - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミン (中間体 I) から、6 - (6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミンを調製した (1 5 6 m g) 。M S (M + 1) = 4 2 0 . 6。

30

【 0 4 6 4 】

ステップ 5 : 1 - メチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オール

6 - (6 - メトキシ - 1 - メチルイソキノリン - 7 - イル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - アミンを、一般的方法 2 - 1 に記載のメトキシ脱保護条件、続いて一般的方法 8 - 1 によるフリーベース化に供して、表題化合物 (6 . 0 m g) を得た。L C / M S 保持時間 = 0 . 4 1 。M S (M + 1) = 4 0 4 . 1 ¹H NMR (400MHz , メタノール - d₄) δ 8.95 (s , 1H) , 8.55 (d , J = 9.9Hz , 1H) , 8.21 (d , J = 6.8Hz , 1H) , 8.03 (d , J = 6.8Hz , 1H) , 7.68 (d , J = 9.9Hz , 1H) , 7.58 (s , 1H) , 5.55-5.23 (m , 1H) , 3.22 (s , 3H) , 3.14 (s , 3H) , 2.07-1.98 (m , 4H) , 1.66 (s , 6H) , 1.54 (s , 6H) 。

40

【 0 4 6 5 】

実施例 2 9 - 3 : 1 , 3 - ジメチル - 7 - (6 - (メチル (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 6 - オールの合成

【 0 4 6 6 】

【化 102】



ステップ 1 : N-(1,1-ジメトキシプロパン-2-イリデン)-1-フェニルメタンアミン

DCM (91 mL) 中の 1,1-ジメトキシプロパン-2-オン (12.7 mL、105 mmol)、フェニルメタンアミン (10 mL、91 mmol) および硫酸マグネシウム (11.0 g、91 mmol) の混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を celite に通して濾過し、真空濃縮して、N-(1,1-ジメトキシプロパン-2-イリデン)-1-フェニルメタンアミンを得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (d, J= 5.0Hz, 4H), 7.32-7.18 (m, 1H), 4.56 (d, J= 1.6Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 1.95 (s, 3H).

10

【0467】

ステップ 2 : N-ベンジル-1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン

-78 °C に冷却した MeOH (101 mL) 中の N-(1,1-ジメトキシプロパン-2-イリデン)-1-フェニルメタンアミン (18.9 g、91 mmol) の混合物に、NaBH₄ (4.0 g、105 mmol) を 20 分間かけて少量ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で 3 日間攪拌し、真空濃縮した。得られたスラリーをトルエンに溶かし、水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、N-ベンジル-1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン (19.0 g) を得た。MS (M+1) = 210.0。

20

【0468】

ステップ 3 : 1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン

MeOH (182 mL) 中の N-ベンジル-1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン (19.0 g、91 mmol) および 10% パラジウム炭素 (0.97 g、0.910 mmol) の混合物を、水素下 50 psi で 18 時間攪拌した。次いで、懸濁液を celite に通して濾過し、真空濃縮して、1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン (10.8 g) を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 3.93 (d, J= 5.9Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (p, J= 6.4Hz, 1H), 1.04 (d, J= 6.5Hz, 3H).

30

【0469】

ステップ 4 : N-(1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エチル)-1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン

THF (5 mL) 中の 1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン (0.5 g、4.20 mmol)、1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エタノン (1.2 g、5.0 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (2.5 mL、8.39 mmol) の混合物を、室温で 18 時間攪拌した。次いで、混合物を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (0.48 g、12.59 mmol)、続いて EtOH (5 mL) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。1 N 水酸化アンモニウム水溶液を添加し、反応物を celite に通して濾過した。濾液をエーテルで抽出し、有機抽出物を 1 N HCl 水溶液で抽出した。水性混合物を 1 N NaOH 水溶液で塩基性化し、エーテル (2 ×) で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、N-(1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エチル)-1,1-ジメトキシプロパン-2-アミン (0.94 g) を得た。MS (M+1) = 334.1。

40

【0470】

ステップ 5 : 7-ブロモ-6-メトキシ-1,3-ジメチルイソキノリン

-78 °C に冷却した N-(1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エチル)-1,

50

1-ジメトキシプロパン-2-アミン (1 g、1.81 mmol) を含有する 5 mL のマイクロ波バイアルに、クロロスルホン酸 (2.2 mL、32.5 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を室温で 18 時間攪拌させ、次いで氷水に滴下添加した。得られた水性物質をエーテルで洗浄し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で塩基性化し、DCM (2×) で抽出した。得られた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (20~80% EtOAc/Hex) によって精製して、7-ブロモ-6-メトキシ-1,3-ジメチルイソキノリン (298 mg) を得た。MS (M+1) = 268.0。

【0471】

ステップ 6: 6-メトキシ-1,3-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン

10

一般的方法 7-1 に記載のボロン酸エステル形成により、7-ブロモ-6-メトキシ-1,3-ジメチルイソキノリンから、6-メトキシ-1,3-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリンを調製した (135 mg)。MS (M+1) = 314.1。

【0472】

ステップ 7: 6-(6-メトキシ-1,3-ジメチルイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン

20

一般的方法 1-1 に記載の鈴木条件により、6-メトキシ-1,3-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリンおよび 6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (中間体 1) から、6-(6-メトキシ-1,3-ジメチルイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミンを調製した (253 mg)。MS (M+1) = 434.2。

【0473】

ステップ 8: 1,3-ジメチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

30

6-(6-メトキシ-1,3-ジメチルイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミンを、一般的方法 2-1 に記載のメトキシ脱保護条件、続いて一般的方法 3-1 によるフリーベース化に供して、表題化合物 (9.7 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.43。MS (M+1) = 420. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.21-4.85 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.63-1.37 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

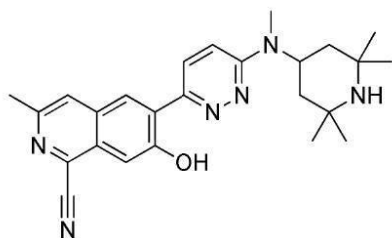
【0474】

実施例 30-1: 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリルの合成

40

【0475】

【化103】



ステップ1：N-（4-ブロモ-3-メトキシベンジル）-1，1-ジメトキシプロパン-2-アミン

THF（4.7 mL）中の4-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド（500 mg、2.325 mmol）および1，1-ジメトキシプロパン-2-アミン（実施例29-3の通りに調製した）（610 mg、5.12 mmol）の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（749 mg、3.53 mmol）を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、N-（4-ブロモ-3-メトキシベンジル）-1，1-ジメトキシプロパン-2-アミン（700 mg）を得た。MS（M+1）= 319.9

10

【0476】

ステップ2：6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン

-78℃に冷却したN-（4-ブロモ-3-メトキシベンジル）-1，1-ジメトキシプロパン-2-アミン（5.8 g、18.26 mmol）を含有する5 mLのマイクロ波バイアルに、クロロスルホン酸（12.2 mL、183 mmol）をゆっくりと添加した。次いで、混合物を室温で18時間攪拌させ、氷水に滴下添加した。得られた水性物をジエチルエーテルで洗浄し、飽和Na₂CO₃水溶液で塩基性化し、DCM（2×）で抽出した。得られた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（20～80% EtOAc/Hept）によって精製して、6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン（630 mg）を得た。MS（M+1）= 254.0

20

【0477】

ステップ3：6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン2-オキシド

0℃に冷却したDCM（12.5 mL）中の6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン（630 mg、2.50 mmol）およびMTO（24.9 mg、0.100 mmol）の混合物に、過酸化水素（0.31 mL、5.00 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。5～10 mgのMnO₂を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。懸濁液をceliteに通して濾過し、濾液を真空濃縮して、6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン2-オキシド（610 mg）を得た。MS（M+1）= 269.9

30

【0478】

ステップ4：6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン-1-カルボニトリル

DCM（10.9 mL）中の6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン2-オキシド（585 mg、2.18 mmol）およびトリメチルシリルシアニド（351 mL、2.62 mmol）の混合物に、ジメチルカルバモイルクロリド（200 mL、2.18 mmol）を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、過剰の飽和Na₂CO₃水溶液でクエンチし、DCM（2×）で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン-1-カルボニトリル（756 mg）を得た。MS（M+1）= 279.0

40

【0479】

ステップ5：7-メトキシ-3-メチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）イソキノリン-1-カルボニトリル

一般的方法7-1に記載のボロン酸エステル形成により、6-ブロモ-7-メトキシ-3-メチルイソキノリン-1-カルボニトリルから、7-メトキシ-3-メチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）イソキノリン-1-カルボニトリルを調製した（702 mg）。MS（M+1）= 325.1。

【0480】

ステップ6：7-メトキシ-3-メチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-カル

50

ボニトリル

一般的方法 1-1 に記載の鈴木条件により、7-メトキシ-3-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリルおよび6-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミン (中間体 1) から、7-メトキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1-カルボニトリルを調製した (960 mg)。MS (M+1) = 445.4。

【0481】

ステップ 7: 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル

10

7-メトキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1-カルボニトリルを、一般的方法 2-1 に記載のメトキシ脱保護条件、続いて一般的方法 3-1 によるフリーベース化に供して、表題化合物 (11.6 mg) を得た。LC/MS 保持時間 = 0.46。MS (M+1) = 431.4 ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (d, J = 9.8Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.76 (dd, J = 12.7, 3.4Hz, 2H), 1.57 (t, J = 12.6Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。

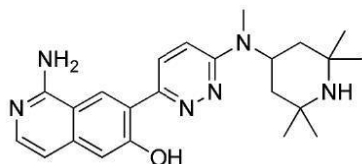
20

【0482】

実施例 31-1: 1-アミノ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール の合成

【0483】

【化104】



30

ステップ 1: 2-(7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

DCM (5.2 mL) 中の 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン 2-オキシド (実施例 3-7 に記載されている通りに調製した) (300 mg、1.18 mmol)、フタルイミド (191 mg、1.29 mmol) およびトリブチルアミン (0.6 mL、2.48 mmol) の混合物に、DCM (0.74 mL) 中の塩化ベンゾイル (0.2 mL、1.71 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、水でクエンチし、DCM で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/Hept) によって精製して、2-(7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (257 mg) を得た。MS (M+1) = 385.0

40

【0484】

ステップ 2: 2-(6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

一般的方法 7-1 に記載のボロン酸エステル形成により、2-(7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンから、2-(6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンを調製した。得られた固体を

50

ジエチルエーテル中で攪拌し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、生成物（110mg）を得た。MS（M+1）= 430.9

【0485】

ステップ3：6-メトキシ-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-アミン

DMF（1.3mL）中の2-（6-メトキシ-7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソキノリン-1-イル）イソインドリン-1, 3-ジオン（110mg、0.256mmol）、6-クロロ-N-メチル-N-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（108mg、0.383mmol）、酢酸カリウム（271mg、1.28mmol）およびXphosプレ触媒（20.1mg、0.026mmol）の混合物を、室温で18時間攪拌した。混合物を過剰のMeOHで希釈し、celiteに通して濾過し、真空濃縮した。粗製物質に、ヒドラジン（35%水溶液、68.8μL、0.767mmol）およびMeOH（2mL）を添加した。混合物を60℃で48時間加熱し、分取逆相HPLC（水中アセトニトリル、5mM水酸化アンモニウムモディファイアー）によって精製して、6-メトキシ-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-アミン（15mg）を得た。MS（M+1）= 421.3

10

【0486】

ステップ4：1-アミノ-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-6-オール

6-メトキシ-7-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）イソキノリン-1-アミンを、一般的方法2-1に記載のメトキシ脱保護条件、続いて一般的方法3-1によるフリーベース化に供して、表題化合物（5.1mg）を得た。LC/MS保持時間= 0.43。MS（M+1）= 405.3¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ 8.55（s, 1H）, 8.32（d, J=10.0Hz, 1H）, 7.61（d, J=6.1Hz, 1H）, 7.31（d, J=9.9Hz, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.81（d, J=6.1Hz, 1H）, 5.28-5.04（m, 1H）, 3.01（s, 3H）, 1.78-1.50（m, 4H）, 1.41（s, 6H）, 1.25（s, 6H）。

20

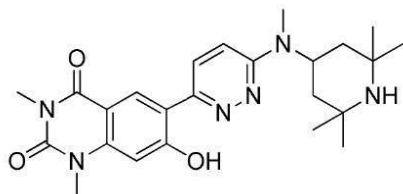
【0487】

実施例32-1：7-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-6-（6-（メチル（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-2, 4（1H, 3H）-ジオンの合成

30

【0488】

【化105】



40

ステップ1：7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモキナゾリン-2, 4（1H, 3H）-ジオン

2-アミノ-4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ安息香酸（500mg、1.55mmol）および尿素（3.7g、62.1mmol）の混合物を、150℃で48時間加熱した。次いで、反応物を100℃に冷却し、過剰の水を添加し、混合物を5分間攪拌し、次いで室温に冷却した。生成物が沈殿し、これを濾過して、7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモキナゾリン-2, 4（1H, 3H）-ジオン（341mg）を得た。MS（M+1）= 348.9。

50

【0489】

ステップ2：7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-1，3-ジメチルキナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン

DMF（4.2mL）中の7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモキナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン（292mg、0.841mmol）、 K_2CO_3 （581mg、4.21mmol）およびMeI（0.174mL、2.78mmol）の混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して、7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-1，3-ジメチルキナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン（207mg）を得た。MS（M+1）=377.0。

【0490】

10

ステップ3：7-（ベンジルオキシ）-1，3-ジメチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン

一般的方法7-1に記載のボロン酸エステル形成により、7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-1，3-ジメチルキナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオンから、7-（ベンジルオキシ）-1，3-ジメチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオンを調製した（115mg）。MS（M+1）=423.2。

【0491】

20

ステップ4：7-（ベンジルオキシ）-1，3-ジメチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン

一般的方法1-2に記載の鈴木条件により、7-（ベンジルオキシ）-1，3-ジメチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオンおよび6-クロロ-N-メチル-N-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（中間体1）から、7-（ベンジルオキシ）-1，3-ジメチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオンを調製した（129mg）。MS（M+1）=543.2。

30

【0492】

ステップ5：7-ヒドロキシ-1，3-ジメチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン

7-（ベンジルオキシ）-1，3-ジメチル-6-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）キナゾリン-2，4（1H，3H）-ジオン（93mg、0.171mmol）を含有する50mLのフラスコに、HBr（AcOH中33%、1.4mL、8.57mmol）を添加した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌し、過剰の水でクエンチし、一般的方法3-1によるSCXによって精製して、表題化合物（16.8mg）を得た。LC/MS保持時間=0.51。MS（M+1）=453.2 1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.45（s，1H），8.28（d，J=9.9Hz，1H），7.35（d，J=9.8Hz，1H），6.85（s，1H），4.99（m，1H），3.49（s，3H），3.30（s，3H），2.95（s，3H），1.59-1.37（m，4H），1.27（s，6H），1.11（s，6H）。

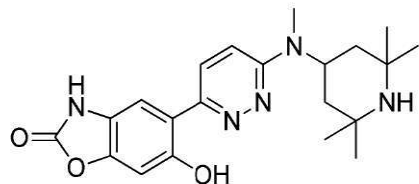
40

【0493】

実施例33-1：6-ヒドロキシ-5-（6-（メチル（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オンの合成

【0494】

【化 106】



ステップ1：5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン
水(1.3mL、72.7mmol)およびAcOH(1.4mL、24.22mmol)中の6-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(400mg、2.422mmol)および臭素(0.19mL、3.63mmol)の混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、生成物を濾過して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(535mg)を白色沈殿物として得た。MS(M+1)=243.9。

10

【0495】

ステップ2：6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

一般的方法7-1に記載のボロン酸エステル形成により、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンから、6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを調製した(400mg)。MS(M+1)=292.1。

20

【0496】

ステップ3：6-メトキシ-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

一般的方法1-2に記載の鈴木条件により、6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンおよび6-クロロ-N-メチル-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(中間体1)から、6-メトキシ-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを調製した(77mg)。MS(M+1)=412.2。

30

【0497】

ステップ4：6-ヒドロキシ-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

6-メトキシ-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを、一般的方法2-3に記載のメトキシ脱保護条件に供して、表題化合物(3.3mg)を得た。LC/MS保持時間=0.46。MS(M+1)=398. ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ 7.92(d, J=9.9Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.18(d, J=9.9Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 5.04(t, J=12.5Hz, 1H), 3.00(s, 3H), 1.73(dd, J=12.8, 3.4Hz, 2H), 1.53(t, J=12.4Hz, 2H), 1.39(s, 6H), 1.23(s, 6H)。

40

【0498】

実施例34-1：2-メチル-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-2H-インダゾール-6-オール
の合成

【0499】

50

【化 107】



ステップ1：5-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾールおよび5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール

10

0℃のDMF（4mL）中のNaH（85mg、2.11mmol）の懸濁液に、DMF（4mL）中の1H-インダゾール-6-オール（400mg、1.76mmol）を添加した。混合物を室温で20分間攪拌し、0℃に冷却し、MeI（0.17mL、2.64mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、過剰の飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%EtOAc/Hep）によって精製して、5-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール（276mg）を得、MS（M+1）=243.0、5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール（76mg）を得た。MS（M+1）=243.0。

20

【0500】

ステップ2：6-メトキシ-2-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2H-インダゾール

一般的方法7-1に記載のボロン酸エステル形成により、5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾールから、6-メトキシ-2-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2H-インダゾールを調製した（88mg）。MS（M+1）=289.1。

【0501】

ステップ3：6-（6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル）-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン

30

一般的方法1-2に記載の鈴木条件により、6-メトキシ-2-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2H-インダゾールおよび6-クロロ-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミン（中間体1）から、6-（6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル）-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミンを調製した（101mg）。MS（M+1）=409.3。

【0502】

ステップ4：2-メチル-5-（6-（メチル（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-2H-インダゾール-6-オール

40

6-（6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル）-N-メチル-N-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリダジン-3-アミンを、一般的方法2-3に記載のメトキシ脱保護条件に供して、表題化合物（12.5mg）を得た。LC/MS保持時間=0.43。MS（M+1）=395.2。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ 8.19-8.06（m, 3H），7.30（d, J=9.9Hz, 1H），6.94（s, 1H），5.08（t, J=12.5Hz, 1H），4.14（s, 3H），3.01（s, 3H），1.69（dd, J=12.7, 3.6Hz, 2H），1.58（t, J=12.5Hz, 2H），1.39（s, 6H），1.23（s, 6H）。

【0503】

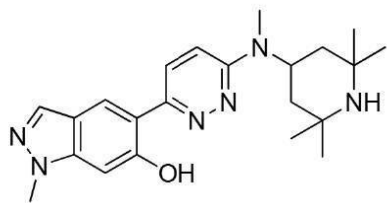
実施例34-2：1-メチル-5-（6-（メチル（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-1H-インダゾール-6-オール

50

の合成

【0504】

【化108】



10

1-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-1H-インダゾール-6-オールを、実施例34-1と同じ方法で調製した(9.4mg)。LC/MS保持時間=0.48。MS(M+1)=395.3。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.24-8.12(m, 2H), 7.95(d, J=1.0Hz, 1H), 7.32(d, J=9.9Hz, 1H), 6.93(d, J=0.9Hz, 1H), 5.14-4.99(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.01(s, 3H), 1.69(dd, J=12.7, 3.6Hz, 2H), 1.57(t, J=12.4Hz, 2H), 1.38(s, 6H), 1.23(s, 6H)。

【0505】

実施例35-1: 6-ヒドロキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン塩酸塩の合成

20

【0506】

【化109】



30

ステップ1: 7-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルイソキノリン-1(2H)-オン 100mLのフラスコ内で、KHMDs(3.31mL、1.653mmol)を0℃のジオキサン(12mL)中の中間体14(210mg、0.827mmol)に添加し、0.5時間攪拌した。ヨウ化メチル(0.078mL、1.240mmol)を添加し、混合物を室温で終夜攪拌させた。水(50mL)を添加して反応物をクエンチし、次いで反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(20~60% EtOAc/Hep、24gのIscoカラム)によって精製して、7-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルイソキノリン-1(2H)-オンを、黄色を帯びた固体(112mg、0.409mmol、収率49.5%)として得た。MS(M+1)=270.1。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.61(s, 1H), 7.08(d, J=7.53Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.40(d, J=7.28Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.59(s, 3H)。

40

【0507】

ステップ2: (6-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) ボロン酸

ボロン酸エステル形成のための一般的方法7-1に従って、7-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルイソキノリン-1(2H)-オンから、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。MS(M+1)=234.2(ボロン酸)、316.2(ボロン酸エステル)。

50

【0508】

ステップ3：6-メトキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン

中間体1(70mg、0.25mmol)および(6-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)ボロン酸(100mg、0.43mmol)の鈴木反応について一般的方法1-1に従って、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。MS(M+1)=436.6。

【0509】

ステップ4：6-ヒドロキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン

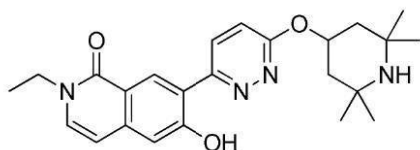
三臭化ホウ素を用いる脱メチル化のための一般的方法2-3に従って、6-メトキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン(90mg、0.207mmol)から、表題化合物(48mg、0.103mmol、収率49.7%)を調製した。粗残留物を、分取逆相HPLC(10~30%MeCN/水、0.01%TFAモディファイアー)によって精製した。LC/MS保持時間=0.50分。MS(M+1)=422.2。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.59(s, 1H), 8.48(d, J=10.04Hz, 1H), 8.06(d, J=10.04Hz, 1H), 7.45(d, J=7.28Hz, 1H), 7.10-7.19(m, 1H), 6.61(d, J=7.28Hz, 1H), 5.02(br. s., 1H), 3.60(s, 3H), 3.20(s, 3H), 1.99-2.15(m, 4H), 1.65(s, 6H), 1.58(s, 6H)。

【0510】

実施例35-2：2-エチル-6-ヒドロキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オンの合成

【0511】

【化110】



ステップ1：7-ブロモ-2-エチル-6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オン

30mLのバイアル内で、LiHMDS(2.4mL、1.2mmol)を室温のジオキサン(1.5mL)中の中間体14(75mg、0.295mmol)に添加し、0.5時間攪拌した。次いで、ヨウ化エチル(70μL、0.885mmol)を添加し、混合物を80℃で終夜攪拌し、終夜攪拌させた。反応物を室温に冷却し、水(10mL)を添加して反応物をクエンチし、反応混合物をEtOAc(15mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(20~60%EtOAc/Hept, 12gのIscoカラム、40%EtOAcで溶出)によって精製して、表題化合物を、黄色を帯びた固体(62mg、0.220mmol)として得た。MS(M+1)=283.9。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30(s, 1H), 7.51(d, J=7.33Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.60(d, J=7.33Hz, 1H), 3.90-4.01(m, 5H), 1.23(t, J=7.07Hz, 3H)。

【0512】

ステップ2：2-エチル-6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オン

ボロン酸エステル形成のための一般的方法 7-1 に従って、7-ブロモ-2-エチル-6-メトキシイソキノリン-1 (2H)-オンから、表題化合物 (生成物は単離せず) を調製した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。MS (M+1) = 248.1 (ボロン酸)、330.1 (ボロン酸エステル)。

【0513】

ステップ 3: 2-エチル-6-メトキシ-7- (6- ((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) オキシ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1 (2H)-オン

中間体 3 (50 mg、0.185 mmol) および 2-エチル-6-メトキシ-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン-1 (2H)-オン (68.7 mg、0.278 mmol) の鈴木反応について一般的方法 1-1 に従って、表題化合物 (生成物は単離せず) を調製した。MS (M+1) = 437.2。

【0514】

ステップ 4: 2-エチル-6-ヒドロキシ-7- (6- ((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) オキシ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1 (2H)-オン

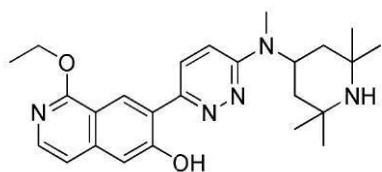
三臭化ホウ素を用いる脱メチル化のための一般的方法 2-3 に従って、2-エチル-6-メトキシ-7- (6- ((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) オキシ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-1 (2H)-オン (63 mg、0.144 mmol) から、表題化合物 (9 mg、0.019 mmol、収率 13.18%) を調製した。粗残留物を、分取逆相 HPLC (10~30% ACN/水、0.01% TFA モディファイアー) によって精製した。LC/MS 保持時間 = 0.53 分。MS (M+1) = 423.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.75 (d, J=9.35Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97-8.05 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.66 (d, J=7.33Hz, 1H), 5.69-5.84 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.07Hz, 2H), 2.53 (dd, J=3.79, 13.64Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.38 (t, J=7.07Hz, 3H)。

【0515】

実施例 35-3: 1-エトキシ-7- (6- (メチル (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) アミノ) ピリダジン-3-イル) イソキノリン-6-オール

【0516】

【化111】



ステップ 1: 7-ブロモ-1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン

30 mL のバイアル内で、7-ブロモ-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン (200 mg、0.734 mmol) を、2 mL のナトリウムエトキシド 3 M 溶液 (2 mL、6.00 mmol) に部分的に溶解し、80 °C で終夜攪拌した。混合物を真空濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g の Isco カラム、5~30% EtOAc/Hex) によって精製して、表題化合物 (157 mg、0.556 mmol、収率 76%) を得た。MS (M+1) = 284.0。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0517】

ステップ 2: 1-エトキシ-6-メトキシ-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1,

3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン

ボロン酸エステル形成のための一般的方法7-1に従って、7-ブロモ-2-エチル-6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オンから、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。MS(M+1)=248.1(ボロン酸)、330.1(ボロン酸エステル)。

【0518】

ステップ3: 6-(1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン
中間体1(100mg、0.354mmol)および1-エトキシ-6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン(150mg、0.607mmol)の鈴木反応について一般的方法1-1に従って、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。MS(M+1)=450.1。

10

【0519】

ステップ4: 1-エトキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

三臭化ホウ素を用いる脱メチル化のための一般的方法2-3に従って、6-(1-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-7-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(100mg、0.222mmol)から、表題化合物(10mg、0.022mmol、収率10%)を調製した。粗残留物を、分取逆相HPLC(10~30%MeCN/水、0.01%TFAモディファイアー)によって精製した。LC/MS保持時間=0.56分。MS(M+1)=436.3。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.64(s, 1H), 8.24(d, J=10.04Hz, 1H), 7.81(d, J=6.02Hz, 1H), 7.36(d, J=10.04Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, J=6.02Hz, 1H), 5.29(br. s., 1H), 4.54(q, J=7.03Hz, 2H), 3.05(s, 3H), 1.69-1.87(m, 4H), 1.48-1.56(m, 9H), 1.36(s, 6H)。

20

【0520】

実施例35-4: 7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1, 6-ジオールの合成

【0521】

【化112】

30



ステップ1: 1-エトキシ-6-メトキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン

中間体3(30mg、0.111mmol)および1-エトキシ-6-メトキシ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン(50mg、0.151mmol)の鈴木反応について一般的方法1-1に従って、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。MS(M+1)=437.6。

40

【0522】

ステップ2: 5-ブロモ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1, 6-ジオール

三臭化ホウ素を用いる脱メチル化のための一般的方法2-3に従って、1-エトキシ-6-メトキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン(45mg、0.103mmol)から、表題化合物(生成物は単離せず)を調製した。粗残留物を、分取逆相HPLC(15~40

50

% A C N / 水、5 m M N H ₄ O H モディファイアー) によって精製した。M S (M + 1) = 4 7 5 . 0 。

【 0 5 2 3 】

ステップ 3 . 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 , 6 - ジオール

3 0 m L のバイアル内で、5 - ブロモ - 7 - (6 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 , 6 - ジオール (5 m g 、 1 0 . 5 6 μ m o l) および P d - C (1 1 . 2 4 m g 、 1 0 . 5 6 μ m o l) を、数滴の 1 N H C l と共にエタノール (容量 : 1 5 0 0 μ l) 中で合わせた。バイアルを H ₂ で 5 分間バージし、H ₂ バルーン下室温で終夜攪拌した。粗残留物を分取逆相 H P L C (1 0 ~ 3 0 % M e C N / 水、0 . 0 1 % T F A モディファイアー) によって精製して、表題化合物 (1 m g 、 0 . 0 0 2 m m o l 、収率 2 3 %) を得た。L C / M S 保持時間 = 0 . 4 9 分。M S (M + 1) = 3 9 5 . 1 。¹H NMR (400MHz, メタノール - d₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.54Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.54Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.28Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (d, J=7.28Hz, 1H), 5.75 (t, J=4.14Hz, 1H), 2.42 (dd, J=4.02, 13.80Hz, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.45 (s, 6H) .

10

【 0 5 2 4 】

実施例 3 6 - 1 ~ 3 6 - 6 :

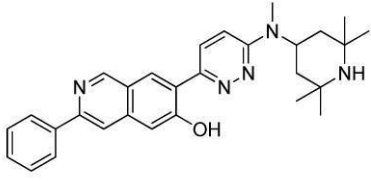
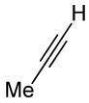
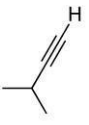
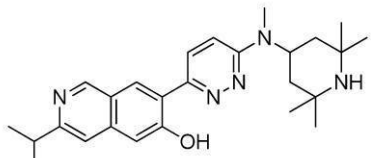
菌頭反応のための一般的方法 1 0 - 2 、続いて一般的方法 1 0 - 3 に従うアミン環化、次いで一般的方法 2 - 1 で概説したメトキシ脱保護に従って、トリフレート中間体 1 6 または中間体 1 7 、およびアルキンから、以下の化合物を調製した。生成物を、分取逆相 H P L C (1 0 ~ 3 0 % M e C N / 水、0 . 0 1 % T F A モディファイアー) によって精製した。

20

表 実施例 3 6 - 1 ~ 3 6 - 6 :

【 0 5 2 5 】

【表 3 - 1】

実施例	アルキン	化合物	MS (M+1), LC/MS 保 持時間	¹ H NMR 400 MHz
36-1		 7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)-3-フェニルイソキノリン-6-オール	468.3, 0.55 分	メタノール-d ₄ δ 9.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47-8.56 (m, 2H), 7.92-8.04 (m, 3H), 7.66-7.76 (m, 4H), 5.14 (br. s., 1H), 3.24 (s, 3H), 2.03-2.22 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.60 (s, 6H)
36-2		 3-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	406.2, 0.42 分	メタノール-d ₄ δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J=10.11 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.85 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.26 (t, J=12.13 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 6H), 1.34 (s, 6H)
36-3		 3-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	432.3, 0.45 分	メタノール-d ₄ δ 8.91 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.14 (tt, J= 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.67 (dd, J= 12.7, 3.6 Hz, 2H), 1.56 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.07-0.94 (m, 4H)
36-4		 3-イソプロピル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	434.3, 0.46 分	メタノール-d ₄ δ 9.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J= 9.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.12 (t, J= 12.2 Hz, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.68 (dd, J= 12.7, 3.6 Hz, 2H), 1.57 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 1.41-1.29 (m, 12H), 1.23 (s, 6H)

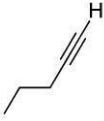
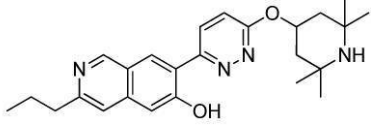
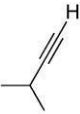
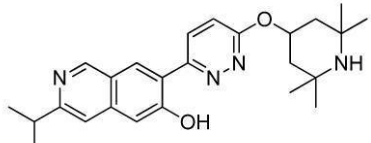
10

20

30

40

【表 3 - 2】

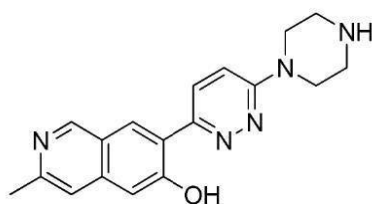
36-5		 3-プロピル-7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	421.2, 0.48 分	メタノール-d ₄ δ 9.04 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.73-5.86 (m, 1H), 2.84 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 3.92, 12.51 Hz, 2H), 1.82 (六重線, J = 7.43 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 11.75 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.02 (t, J = 7.45 Hz, 3H)
36-6		 3-イソプロピル-7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	421.1, 0.46 分	メタノール-d ₄ δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.14 (m J = 6.88 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 4.04, 12.63 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 11.87 Hz, 2H), 1.39 (m, J = 3.41 Hz, 12H), 1.28 (s, 6H)

【0527】

実施例 37-1 : 3-メチル-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オールの合成

【0528】

【化113】



ステップ1 : tert-ブチル 4-(6-(5-ホルミル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (4.7 g、16.62 mmol) および中間体 15 (500 mg、1.8 mmol) の鈴木反応について一般的方法 9-1 に従って、表題化合物 (107 mg、0.258 mmol、収率 21.43%) を調製した。ジオキサンを真空中で除去し、EtOAc/DCM および水を添加した。層を分離し、水層を DCM で洗浄した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (5~80% EtOAc/Hex) によって精製した。MS (M+1) = 415.5。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 11.57-11.51 (m, 1H), 9.85-9.79 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.65-3.56 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 9H)。

【0529】

ステップ2: *tert*-ブチル4-(6-(5-ホルミル-2-メトキシ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-フェニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20 mLのバイアル内で、*tert*-ブチル4-(6-(5-ホルミル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.241 mmol) およびN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (172 mg、0.483 mmol) を、N₂ 下でDCM (1.21 mL) に溶解した。TEA (135 μ l、0.965 mmol) を添加し、不均一な混合物を、完全な溶解が見られるまで室温で数時間攪拌した。反応物を終夜攪拌し、次いで最少量のDCMに溶かし、シリカゲルクロマトグラフィー (10~80% EtOAc/Heptane, TEAで前処理したカラム) によって精製した。収集した画分を濃縮し、高真空下に数日間置いて、表題化合物 (125 mg、0.229 mmol、収率95%) を得た。MS (M+1) = 547.3. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 10.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.54Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.57-3.82 (m, 8H), 1.50 (s, 9H).

10

【0530】

ステップ3: *tert*-ブチル4-(6-(5-ホルミル-2-メトキシ-4-(プロパー1-イン-1-イル)フェニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(6-(5-ホルミル-2-メトキシ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)-オキシ)フェニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.091 mmol) およびプロパー1-イン (18 mg、0.457 mmol) の菌頭反応について一般的方法10-1に従って、表題化合物 (生成物は単離せず) を調製した。MS (M+1) = 437.6.

20

【0531】

ステップ4: *tert*-ブチル4-(6-(6-メトキシ-3-メチルイソキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

アルデヒド環化のための一般的方法11-1に従って、*tert*-ブチル4-(6-(5-ホルミル-2-メトキシ-4-(プロパー1-イン-1-イル)フェニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (39 mg、0.089 mmol) から、表題化合物 (生成物は単離せず) を調製した。MS (M+1) = 436.5.

30

【0532】

ステップ5: 3-メチル-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

ピリジン塩酸塩を用いる脱メチル化のための一般的方法2-1に従って、*tert*-ブチル4-(6-(6-メトキシ-3-メチルイソキノリン-7-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (39 mg、0.090 mmol) から、表題化合物 (5 mg、0.015 mmol、収率16.85%) を調製した。粗残留物を、分取逆相HPLC (10~30% ACN/水、0.01% TFA モディファイアー) によって精製した。LC/MS 保持時間 = 0.35 分。MS (M+1) = 322.01. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.85Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.85Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.55-3.68 (m, 4H), 2.85-2.94 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

40

【0533】

LC/MS 条件

カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 30 mm (Part #: 186002349)

流速: 1 mL/分

温度: 55 $^{\circ}$ C (カラム温度)

移動相の組成:

50

A. 水中の 0.05 % ギ酸

B. メタノール中の 0.04 % ギ酸

勾配：

【 0 5 3 4 】

【 表 4 】

時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0	1.000	95.0	5.0
0.10	1.000	95.0	5.0
0.50	1.000	20.0	80.0
0.60	1.000	5.0	95.0
0.80	1.000	5.0	95.0
0.90	1.000	95.0	5.0
1.15	1.000	95.0	5.0

10

【 0 5 3 5 】

略語：

【 0 5 3 6 】

20

【表 5 - 1】

第二世代 Xphos プレ触媒:クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)	
ACN:アセトニトリル	aq:水性
BOC:第三級ブチルカルボキシ	BOC ₂ O:第三級ブチルカルボキシ無水物
Bn:ベンジル	br s:ブロードー重項
BSA:ウシ血清アルブミン	
CH ₃ CN:アセトニトリル	CHN:C、H、N 元素分析
d:二重項	dd:二重二重項
DCM:ジクロロメタン	DIBAL:ジイソブチルアルミニウムヒドリド
DIEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン	DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA:ジメチルアセトアミド	DMF:N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO:ジメチルスルホキシド	dppf:1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EC ₅₀ :50%効果濃度	ELISA:酵素結合免疫吸着検定法
Et:エチル	EtOAc:酢酸エチル
Et ₂ O:ジエチルエーテル	EtOH:エタノール
g:グラム	
h:時間	HATU:O-(7-アゾ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
HPLC:高圧液体クロマトグラフィー	HRP:ホースラディッシュペルオキシダーゼ
Hz:ヘルツ	
L:リットル	LC:液体クロマトグラフィー
LC/MS:液体クロマトグラフィーおよび質量分析法	
m:多重項	M:モル
M+1 における M:分子質量	mM:ミリモル
mAB:モノクローナル抗体	Me:メチル
MeOH:メタノール	mg:ミリグラム
MHz:メガヘルツ	min:分

10

20

30

40

【表 5 - 2】

mm:ミリメートル	mmol:ミリモル	
mL:ミリリットル	MS:質量分析法	
N:規定	nM:ナノモル	
NMP:N-メチルピロリドン	NMR:核磁気共鳴分光法	
PBST:Tween を含むリン酸緩衝食塩水	Ph:フェニル	10
PhSH:チオフェノール	pM:ピコモル	
ppm:百万分率		
q:四重項		
RIPA:放射性免疫沈降アッセイ	Rt:保持時間	
RT:室温		
s:一重項	sat:飽和	
SCX:強カチオン交換	SFC:超臨界流体クロマトグラフィー	20
SPhos:2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル		
t:三重項	TBAF:テトラ-ブチルアンモニウムフルオリド	
TBSCl:tert-ブチルジメチルシリルクロリド	tBu:tert-ブチル	
TEA:トリエチルアミン	Tf:トリフレート	
THF:テトラヒドロフラン	TLC:薄層クロマトグラフィー	
TMB:テトラメチルベンジジン	TMSOTf:トリメチルシリルトリフルオロメタン スルホネート	30
uL:マイクロリットル	umol:マイクロモル	
UV:紫外線		
wt:重量		
XPhos:2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	XPhos プレ触媒:クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)	
Xphos プレ触媒、第二世代:クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)		40

【0538】

生物学の実施例 1 :

細胞 SMN ELISA を使用して、SMN タンパク質上昇に対する低分子化合物の効果
を測定した。SMN Δ7 マウスモデルに由来する筋芽細胞系からの細胞 (Steve
Burden、NYU からの好意による寄贈) を 384 ウェルプレートに、3000 細胞

／ウェルの密度で播種し、化合物で24時間にわたって処理した。384ウェルプレート（Immulon 4HBX）を、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ の抗SMN mAb（BD Science、カタログ番号610647）で 4°C にて一晩コーティングすることによって、ELISA捕捉プレートを調製した。このプレートをPBS-Tween（ 0.05% Tween-20、PBST） $110 \mu\text{L}$ で5回洗浄し、PBST中の 1% BSA $100 \mu\text{L}$ で2時間ブロックし、PBST $100 \mu\text{L}$ で洗浄した（5回）。化合物処理から24時間後に、細胞を、変性RIPA緩衝液中、氷上で1時間にわたって溶解させた。次いで、溶解産物 $20 \mu\text{L}$ および 1% BSA $20 \mu\text{L}$ をELISA捕捉プレートに加え、 4°C にて一晩インキュベートした。プレートをPBSTで洗浄し（5回）、次いで、一次ウサギ抗SMNポリクローナル抗体（Santa cruz、カタログ番号SC-15320）の1：100希釈物と共に室温にて1時間にわたってインキュベートし、その後、PBST $110 \mu\text{L}$ で洗浄した（5回）。これに続いて、1：100ヤギ抗ウサギIgG-HRP結合（Cell Signaling、カタログ番号7074）二次抗体を1時間にわたって加えた。次いで、プレートをPBSTで洗浄し、TMB基質（Cell Signaling、カタログ番号7004L） $40 \mu\text{L}$ と共に、室温にて1～10分間にわたって振とうしながらインキュベートした。反応を、停止液（Cell Signaling、カタログ番号7002L） $40 \mu\text{L}$ を加えることによって停止し、吸収を 450 nm で測定した。データは、DMSO対照を超える活性化の倍数および EC_{50} として報告された。

10

【0539】

20

ELISAアッセイ条件1：化合物濃度範囲 20 nM ～ $10 \mu\text{M}$ ；ELISAアッセイ条件2：化合物濃度 100 pM ～ $10 \mu\text{M}$ 。ELISA条件1または2を使用した生物学的実施例1において生じたデータ。

【0540】

生物学的実施例2：

SMN2全レポーター構築：

pSMN2スプライシングルシフェラーゼレポーターを、Zhangら（An in vivo reporter system for measuring increased inclusion of exon 7 in SMN2 mRNA: potential therapy of SMA. Gene Ther. 2001 Oct;8(20):1532-8）に従って、オーバーラッピングPCRにより構築した。エキソン6-イントロン6-エキソン7（49Tの前にC挿入）-イントロン7-エキソン8-ルシフェラーゼを含有する最終PCR断片を、pCAG-IRESb1last発現ベクターのBamHIおよびNotI部位に挿入した（Chen et al., Establishment and Maintenance of Genomic Methylation Patterns in Mouse Embryonic Stem Cells by Dnmt3a and Dnmt3b. Mol Cell Biol. 2003 Aug;23(16):5594-605）。

30

ヒトSMN2のエキソン1-エキソン6のcDNAをPCRにより増幅し（フォワードプライマー：ACGGATCCATGGCGATGAGCAGCGG；リバースプライマー：GCCAGTATGATAGCCACTCATGTACC）、エキソン6-イントロン6（フォワードプライマー：ATAATTCCCCACCCACCTCC；リバースプライマー：CATTCCTACAAATCAATTTCAGAG）をオーバーラッピングPCRにより融合してエキソン1-イントロン6断片を作製し、BamHIおよびHindIII部位を介してpSMN2スプライシングルシフェラーゼレポーターに挿入してpSMN2エキソン1-6スプライシングレポーターを作製した。SMN2プロモーターの 5.1 kb の断片をヒトゲノムDNAからPCRにより増幅し（フォワードプライマー：CAGCTAGCACGCGTAAGCTCTGATTGGTGAGCGATGGTGG；リバースプライマー：CACTCGAGAGCAAAACCCGCGGGTGGCGAGCG）、pSMN2エキソン1-6スプライシングレポーターのMluI部位とBamHI部位との間（DNA blunt kit、Takara、カタログ番号6025を用いて平滑末端化した）に挿入し、ニワトリβ-アクチンプロモーターおよびヒトサイトメガロウイルス前初期エンハンサーを置き換えて、pSMN2全レポーター

40

50

を完成させた。

【0541】

NSC34細胞におけるSMN2全レポーター安定クローン：

pSMN2全レポーターを、Lipofectamine2000を用いてNSC34細胞に安定的にトランスフェクトし、その後、これを、ブラストサイジンを含む培地において2週間選択した。ブラストサイジン耐性コロニーを、ルシフェラーゼシグナルおよびSAHAに対する応答により、ならびにエクソン7の選択的スプライシングについてのRT-PCRによりスクリーニングした。

【0542】

レポーター遺伝子アッセイ：

NSC34 SMN2全レポーター安定系をDMEM (Invitrogen、Cat：11965) + 10% FBS + 7 μ g/mlのブラストサイジン中で培養した。ブラストサイジンを含まない培養培地中の細胞を384ウェルプレートに、6000細胞/ウェルの密度で播種し、化合物で24時間にわたって処理した。ルシフェラーゼシグナルはBrightGloアッセイによって評価した。等容量のBrightGlo試薬 (Promega、カタログ番号E2620) を細胞に加え、室温にて10分間にわたってインキュベートした。発光シグナルは、BioTekまたはEnvisionのいずれかのプレートリーダーにおいて読み取った。

レポーター遺伝子アッセイ条件：化合物濃度範囲3 nM ~ 10 μ M。

【0543】

活性の表：生物学的実施例3において生じたデータは、生物学的実施例1または生物学的実施例2に記載の方法を用いて生じさせた。

【0544】

10

20

【表 6 - 1】

実施例	生物学の実 施例番号	SMN 活性	化合物名
調製 11	1	280 nM, 2.6 倍	4-クロロ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール
調製 12	1	30 nM, 2.6 倍	4-クロロ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール
調製 13	1	7 nM, 2.6 倍	4-クロロ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール
1-1	1	20 nM, 2.9 倍	6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール
1-2	1	340 nM, 2.4 倍	6-(6-(メチル(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール
1-3	1	255 nM, 2.5 倍	6-(6-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール
2-1	1	20 nM, 3.0 倍	2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール
3-1	1	70 nM, 3.1 倍	7-(6-(メチル(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
3-2	1	5 nM, 2.75 倍	7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
3-3	1	83 nM, 2.5 倍	7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
3-4	1	60 nM, 2.3 倍	7-(6-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
3-5	1	14 nM, 2.54 倍	1-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
3-6	1	8 nM, 2.43 倍	7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1,6-ジオール
3-7	1	2 nM, 2.9 倍	6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル

【 0 5 4 5 】

【表 6 - 2】

4-1	1	6 nM, 2.6 倍	6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オール	10
5-1	1	300 nM, 2.6 倍	8-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
6-1	1	7 nM, 2.82 倍	7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
6-2	1	4 nM, 3.2 倍	2-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
7-1	1	14 nM, 2.8 倍	3-クロロ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	20
7-2	1	8 nM, 2.6 倍	3-ブromo-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
7-3	1	8 nM, 3.1 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3-カルボニトリル	
7-4	1	200 nM, 2.2 倍	6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-7-オール	
7-5	1	50 nM, 2.5 倍	3-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	30
7-6	1	300 nM, 2.9 倍	6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-3,7-ジオール	
8-1	1	86 nM, 2.9 倍	3-エチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
8-2	1	190 nM, 2.50 倍	3-イソプロピル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
9-1	1	30 nM, 2.25 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン	40
9-2	1	7 nM, 2.25 倍	7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン	

【 0 5 4 6 】

【表 6 - 3】

10-1	1	10 nM, 3.3 倍	4-メトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	10
10-2	1	65 nM, 2.6 倍	2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キノリン-7-オール	
10-3	1	110 nM, 2.6 倍	2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-モルホリノキノリン-7-オール	
10-4	1	12 nM, 2.7 倍	4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
10-5	1	20 nM, 3.3 倍	4-エトキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
11-1	1	60 nM, 2.6 倍	2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-7-オール	20
12-1	1	3 nM, 2.4 倍	4-メトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
13-1	1	9 nM, 2.7 倍	7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール	
14-1	1	63 nM, 2.91 倍	6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-7-オール	30
15-1	1	16 nM, 2.68 倍	3-クロロ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
15-2	1	19 nM, 2.52 倍	3-ブromo-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
15-3	1	7 nM, 3.28 倍	3-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	40
16-1	1	258 nM, 2.44 倍	5-ブromo-3-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
17-1	1	685 nM, 2.56 倍	6-ヒドロキシ-1-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4(1H)-オン	

【 0 5 4 7 】

【表 6 - 4】

18-1	1	15 nM, 3.24 倍	2,3-ジメチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール	10
18-2	1	9 nM, 3.31 倍	2-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール	
18-3	1	16 nM, 2.72 倍	3-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノキサリン-6-オール	
19-1	1	10 nM, 2.65 倍	4-メトキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	20
20-1	1	84 nM, 2.86 倍	4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
20-2	1	48 nM, 2.68 倍	7-ヒドロキシ-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-4-カルボニトリル	
20-3	1	65 nM, 2.72 倍	4-シクロプロピル-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	30
20-4	1	166 nM, 2.72 倍	4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オール	
20-5	1	286 nM, 2.69 倍	2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-7-オールギ酸塩	
20-6	1	165 nM, 3.18 倍	2-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イル)キノリン-7-オール	40
21-1	1	60 nM, 3.01 倍	4-(ジメチルアミノ)-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-7-オールニギ酸塩	
22-1	1	110 nM, 2.58 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-4(1H)-オン	
23-1	1	41 nM, 3.6 倍	6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-7-オール	
24-1	1	71 nM, 1.74 倍	7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	

【表 6 - 5】

25-1	1	23 nM, 2.72 倍	7-ヒドロキシ-1-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	10
26-1	1	16 nM, 2.58 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル	
26-2	1	7 nM, 3.14 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル	
26-3	1	6 nM, 3.47 倍	6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル	
26-4	1	7 nM, 2.57 倍	6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボキサミド	20
26-5	1	1 nM, 2.16 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミド	
26-6	1	7 nM, 2.6 倍	6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミド	
26-7	1	17 nM, 2.64 倍	メチル 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキシレート	
27-1	1	46 nM, 2.49 倍	6-ヒドロキシ-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル	30
27-2	1	395 nM, 2.42 倍	7-ヒドロキシ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル	
27-3	1	199 nM, 2.74 倍	7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	
28-1	1	155 nM, 1.9 倍	7-(6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)キノリン-6-オール	
29-1	1	14 nM, 2.96 倍	1-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-7-オール	40
29-2	1	9 nM, 2.53 倍	1-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	
29-3	2	40 nM, Amax 2453	1,3-ジメチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	

【 0 5 4 9 】

【表 6 - 6】

30-1	2	30 nM, Amax 2008	7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル	
31-1	2	25 nM, Amax 3014	1-アミノ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	
32-1	2	133 nM, Amax 3313	7-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-6-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	10
33-1	2	3 uM, Amax 2396	6-ヒドロキシ-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	
34-1	2	150 nM, Amax 3448	2-メチル-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-2H-インダゾール-6-オール	
34-2	2	220 nM, Amax 3534	1-メチル-5-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-1H-インダゾール-6-オール	20
35-1	1	3 nM, 2.43 倍	6-ヒドロキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン塩酸塩	
35-2	2	363 nM, Amax 4321	2-エチル-6-ヒドロキシ-7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン	
35-3	1	13 nM, 2.26 倍	1-エトキシ-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	30
35-4	1	96 nM, 3.26 倍	7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1,6-ジオール	
36-1	1	282 nM, 2.32 倍	7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)-3-フェニルイソキノリン-6-オール	
36-2	1	9 nM, 2.64 倍	3-メチル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	40
36-3	2	30 nM, Amax 2690	3-シクロプロピル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	
36-4	2	190 nM, Amax 1956	3-イソプロピル-7-(6-(メチル(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール	

【表 6 - 7】

36-5	2	580 nM, Amax 1603	3-プロピル-7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
36-6	2	640 nM, Amax 1298	3-イソプロピル-7-(6-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール
37-1	1	124 nM, 2.33 倍	3-メチル-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール

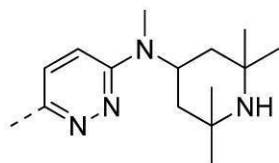
10

【0551】

非置換、オルト-ヒドロキシおよびオルト-アルコキシ6, 6-複素環置換ピリダジンについての SMN ELISA (生物学的実施例1に記載されている) 力価および活性化の倍数の比較:

【0552】

【表 7】



20

構造	置換	実施例	SMN ELISA EC50	活性化の倍数
	R = H		0.66	2.2
	R = OH	1-1	0.020	2.9
	R = H		0.37	2.5
	R = OH	6-1	0.007	2.8
	R = OMe		1.17	1.7
	R = H		0.25	2.7
	R = OH	3-2	0.005	2.8
	R = H		0.32	2.7
	R = OH	4-1	0.006	2.6
	R = OH	13-1	0.009	2.7
	R = OEt		不活性	-

30

40

50

【配列表】

2019059783000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月23日(2019.1.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

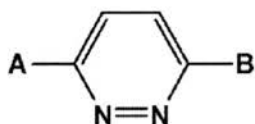
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で表される化合物またはその塩：

【化1】



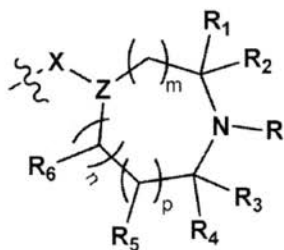
(I)

〔式中、

Aは、9または10個の環原子、および1または2個の環N原子、および0または1個のO原子を有する二環式ヘテロアリールまたは複素環であり（ここで、二環式ヘテロアリールまたは複素環は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O-C_1\sim C_4$ アルキル、アリール、オキソ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_2\sim C_4$ アルキニル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1\sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1\sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1\sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1\sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1\sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1\sim C_4$ アルコキシから独立に選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されている）；

Bは、下式の基であるか：

【化2】



〔式中、

m、n、およびpは、0または1から独立に選択され；

R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1\sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）；

 R_5 および R_6 は、水素およびフッ素から独立に選択されるか；または R および R_3 は、組み合わせあって、N、O、またはSから選択される0または1個の追

加の環ヘテロ原子を有する縮合5員または6員複素環を形成しており；

R_1 および R_3 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており；

R_1 および R_5 は、組み合わせあって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を形成しており；

R_3 および R_4 は、それらが結合している炭素原子と組み合わせあって、スピロ環式 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成しており；

Xは、 $CR_A R_B$ 、O、 NR_7 、または結合であり；

R_7 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_A および R_B は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択されるか、または R_A および R_B は、組み合わせあって、二価 $C_2 \sim C_5$ アルキレン基を形成しており；

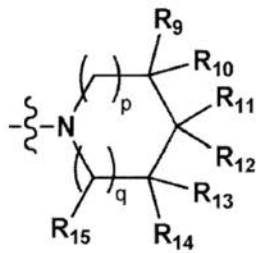
Zは、 CR_8 またはNであり；ZがNである場合、Xは結合であり；

R_8 は水素であるか、または R_6 と組み合わせあって、二重結合を形成している）

あるいは

Bは、下式の基である：

【化3】



(式中、

p および q は、0、1、および2からなる群から独立に選択され；

R_9 および R_{13} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され；

R_{10} および R_{14} は、水素、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ならびに $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され（ここで、アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで任意に置換されている）；

R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、またはモノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノであり；

R_{12} は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；または

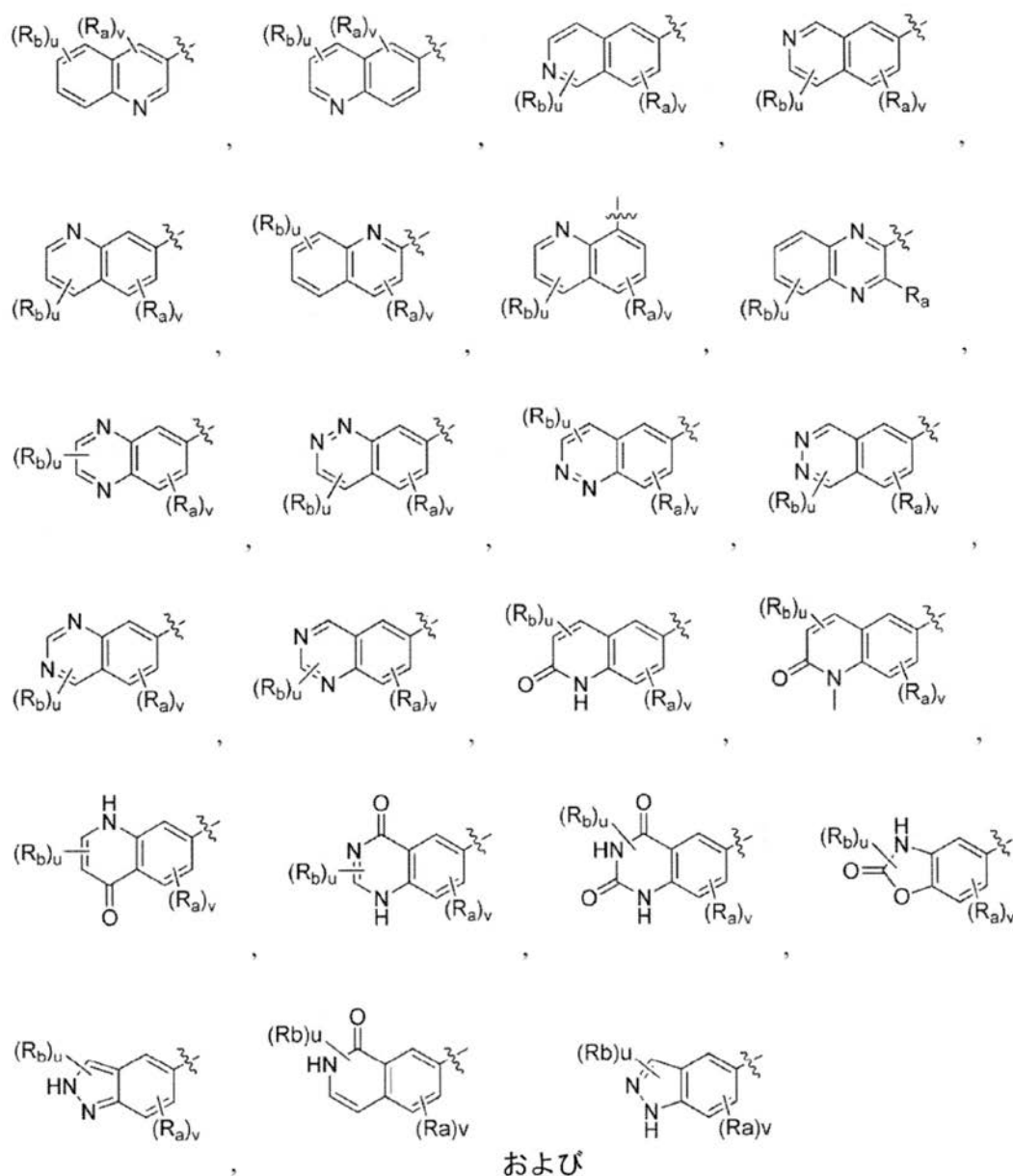
R_9 および R_{11} は、組み合わせあって、4～7個の環原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成しているか；または

R_{10} および R_{12} は、組み合わせあって、4～7個の環原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で任意に置換されている飽和アザ環を形成している）]。

【請求項2】

Aが、

【化 4】



〔式中、

u および v は、各々独立に、0、1、2 または 3 であり；

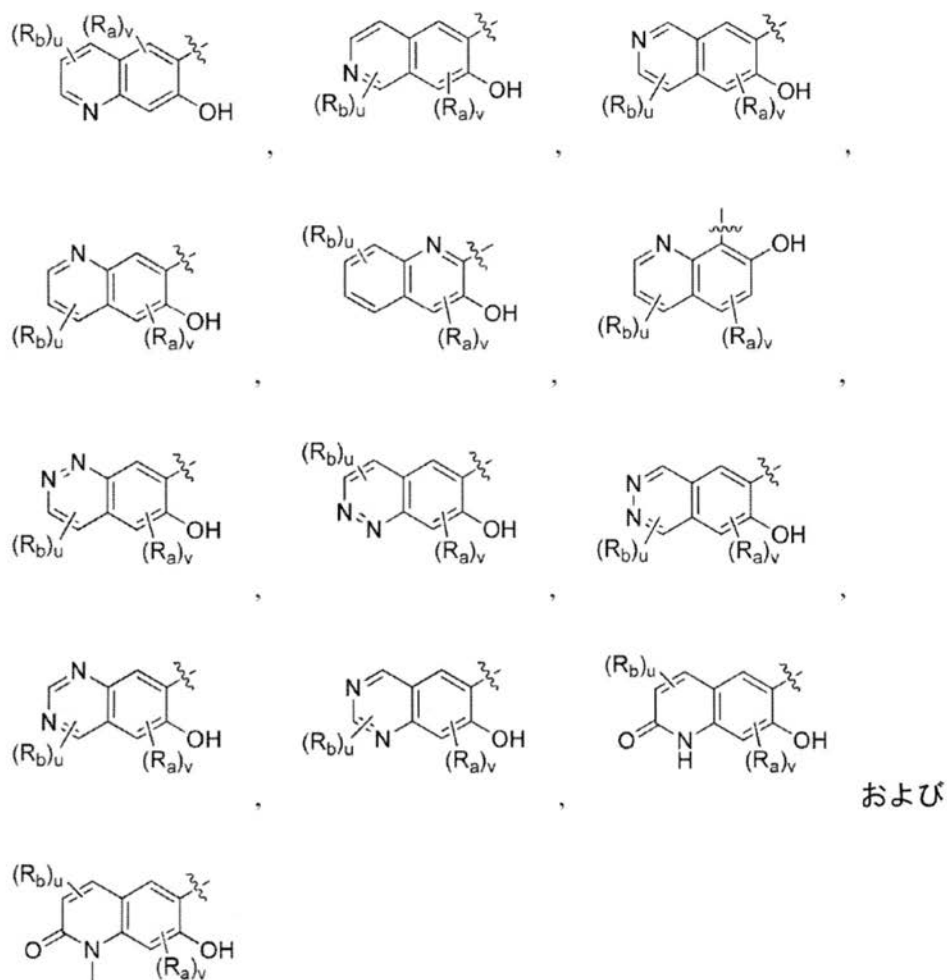
各 R_a および R_b は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立に選択される]

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

A が、

【化 5】

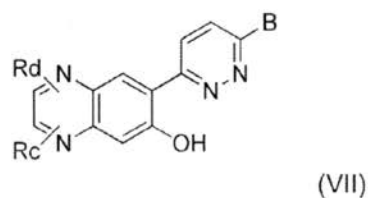


から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

前記化合物が式 V I I の化合物：

【化 1 1】



〔式中、

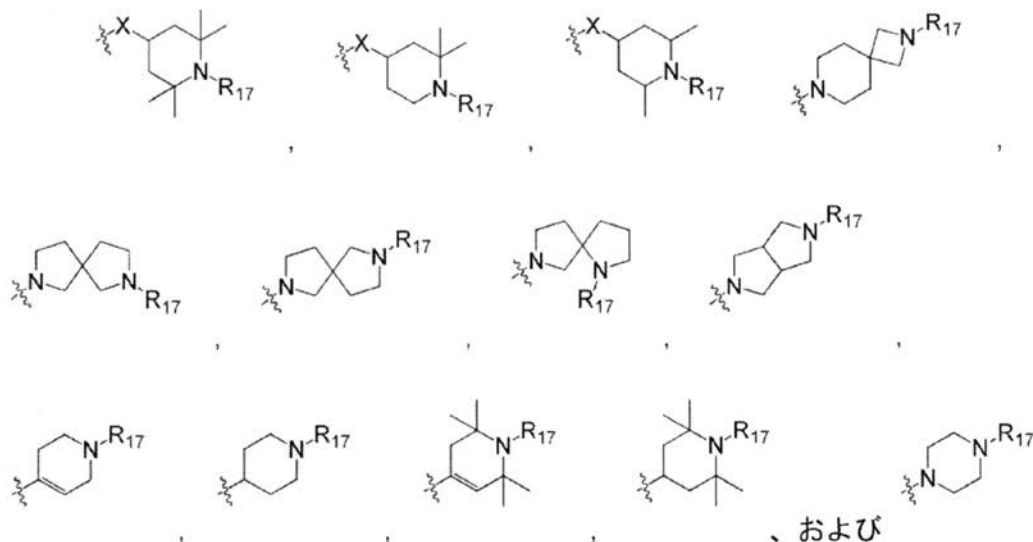
R_c および R_d は、各々独立に、水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシヘテロアリール、ならびにヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノで置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される]

である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

B が、

【化 13】



〔式中、Xは、OまたはN（Me）またはNHであり；

R₁₇は、水素またはメチルである〕

からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

4－（ジメチルアミノ）－2－メチル－6－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノリン－7－オール；

6－（3－（ベンジルオキシ）イソキノリン－6－イル）－N－メチル－N－（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）ピリダジン－3－アミン；

6－（1－（ベンジルオキシ）イソキノリン－7－イル）－N－メチル－N－（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）ピリダジン－3－アミン；

6－ヒドロキシ－1－メチル－7－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノリン－4（1H）－オン；

2，3－ジメチル－7－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノキサリン－6－オール；

2－メチル－7－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノキサリン－6－オール；

3－メチル－7－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノキサリン－6－オール；

4－（ジメチルアミノ）－6－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノリン－7－オール；

7－ヒドロキシ－1－メチル－6－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）－3，4－ジヒドロキノリン－2（1H）－オン；

6－ヒドロキシ－7－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）イソキノリン－1－カルボキサミド；

7－ヒドロキシ－6－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノリン－2－カルボキサミド；

6－ヒドロキシ－7－（6－（メチル（2，2，6，6－テトラメチルピペリジン－4－イル）アミノ）ピリダジン－3－イル）キノリン－2－カルボキサミド；

メチル 6-ヒドロキシ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キノリン-2-カルボキシレート；

1-アミノ-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-6-オール；

7-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-6-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン；

6-ヒドロキシ-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

2-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-2H-インダゾール-6-オール；

1-メチル-5-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-1H-インダゾール-6-オール；

6-ヒドロキシ-2-メチル-7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン；

2-エチル-6-ヒドロキシ-7-(6-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン；

7-(6-(メチル(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-ピリダジン-3-イル)-3-フェニルイソキノリン-6-オール

からなる群から選択される化合物またはその塩。

【請求項 7】

治療有効量の請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、1 種以上の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 8】

治療有効量の請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、1 種以上の治療的に活性な補助剤とを含む組み合わせ物。

【請求項 9】

有効量の請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、SMN 欠損に関連する状態を処置、予防、または寛解する方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
C 0 7 D	407/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	407/14
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	487/04
			C 0 7 D	413/14

(72)発明者 チュン, アトウッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ
ュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, イン
コーポレイテッド

(72)発明者 デールズ, ナタリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ
ュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, イン
コーポレイテッド

(72)発明者 ハーレー, ティモシー ブライアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ
ュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, イン
コーポレイテッド

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH04
4C063 AA03 AA05 BB01 BB08 BB09 CC28 CC31 CC34 CC52 CC72
CC78 DD10 DD11 DD14 DD15 DD22 DD28 EE01
4C084 AA19 MA16 MA22 MA23 MA31 MA34 MA35 MA37 MA41 MA43
MA52 MA55 MA60 NA05 ZA941 ZC411 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC45 BC49 BC70 BC73 CB03 GA07
GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA94
ZC51 ZC75