

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6759514号
(P6759514)

(45) 発行日 令和2年9月23日 (2020.9.23)

(24) 登録日 令和2年9月7日 (2020.9.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/38 (2006.01)

C O 7 D 215/38 C S P

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

請求項の数 19 (全 415 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-505176 (P2017-505176)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月29日 (2015.7.29)
 (65) 公表番号 特表2017-522346 (P2017-522346A)
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017.8.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/067400
 (87) 国際公開番号 W02016/016316
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 審査請求日 平成30年7月26日 (2018.7.26)
 (31) 優先権主張番号 1450919-4
 (32) 優先日 平成26年8月1日 (2014.8.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 スウェーデン (SE)

(73) 特許権者 503470104
 メエヴォリューション・アクティーゼルス
 カブ
 N U E V O L U T I O N A / S
 デンマーク、デーコーー 2 1 0 0 コペンハ
 ーゲン・エ、レンネギャーゼ 8 番、5 フロ
 アー
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎
 (74) 代理人 100123995
 弁理士 野田 雅一

最終頁に続く

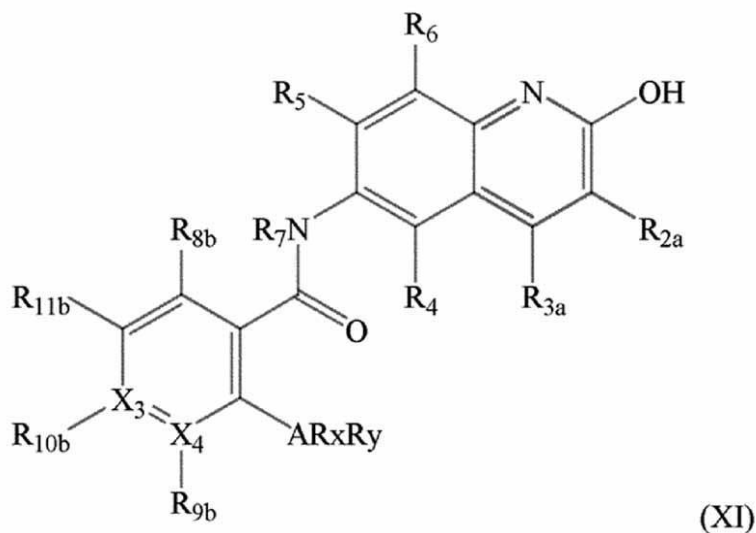
(54) 【発明の名称】 プロモドメインに対して活性化化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (X I) :

【化 1】



10

20

(式中、 R_{2a} は水素またはメチルであり；

R_{3a} は水素またはメチルであり；

R_7 は水素であり；

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_{8b} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

X_3 および X_4 は、相互に独立して、 N および C からなる群から選択され；

X_4 が N である場合、 R_{9b} は存在しておらず、 X_4 が C である場合、 R_{9b} は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

X_3 が N である場合、 R_{10b} は存在しておらず、 X_3 が C である場合、 R_{10b} は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され； R_{11b} は、水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{16}C(=O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{28}C(=O)OR_{19}$ 、 $-C(=O)R_{20}$ 、 $-C(=O)OR_{21}$ 、 $-OC(=O)R_{21}$ 、 $-C(=O)NR_{22}R_{23}$ 、 $-S(=O)R_{24}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{26}R_{27}$ および $-OR_{31}$ からなる群から選択され；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{21} 、及び R_{28} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから

30

40

50

なる群から選択され、または

R_{12} および R_{13} 、 R_{17} および R_{18} は、これらが結合している窒素原子と一緒に
なって、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置換ヘテ
ロアリールからなる群から選択される環を形成し；

R_{22} 、 R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、相互に独立して、存在していないか、または
水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、
無置換もしくは置換 C_{2-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置
換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル
、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置
換もしくは置換ヘテロアリールから選択され、または

10

R_{22} および R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、これらが結合している原子と一緒になっ
て、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置換ヘテロア
リールからなる群から選択される環を形成し；

R_{20} 、 R_{24} および R_{25} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無
置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、無置換も
しくは置換 C_{2-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしく
は置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換
もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしく
は置換ヘテロアリールから選択され；

R_{31} は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無
置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-6} アルキニル、無置換
もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換
もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリ
ル、無置換もしくは置換アリール、および無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択さ
れ；

20

A は N であり；

R_x および R_y は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無
置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換も
しくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無
置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換も
しくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択され；ま
たは

30

R_x および R_y は共に、A と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシ
クリル、および無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成
し；ならびに

R_x および R_y が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無
置換もしくは置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換も
しくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無
置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換も
しくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択される場
合は常に、 R_{11b} は水素であることはできず；

40

1 個または複数個のヘテロ原子が存在する場合は常に、前記 1 個または複数個のヘテロ
原子は O、N および S から選択される)

を有する、化合物。

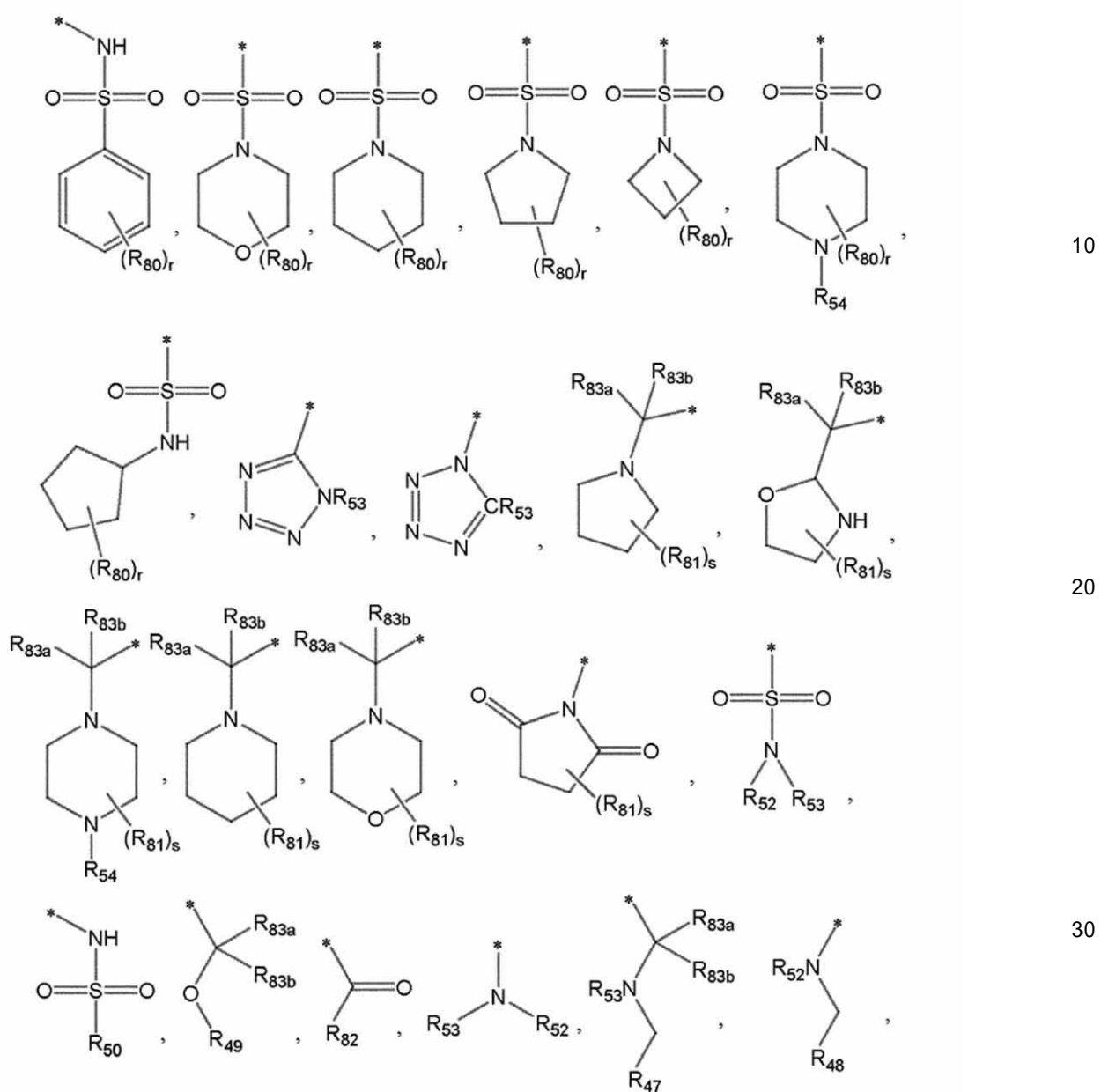
【請求項 2】

R_{11b} が、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置
換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

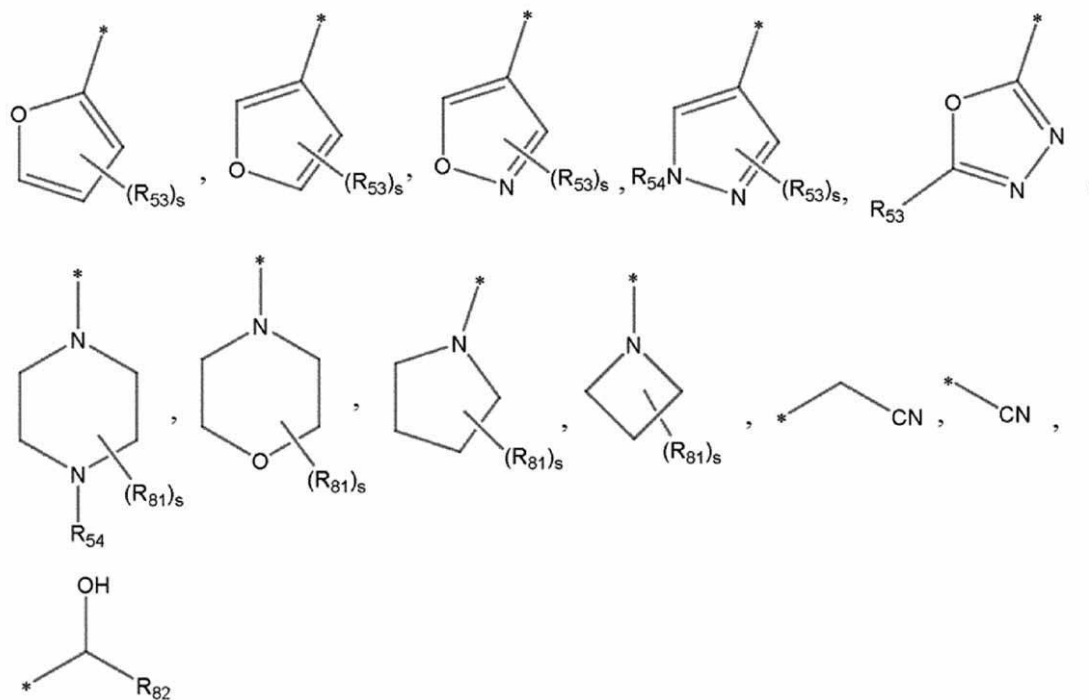
【請求項 3】

R_{11b} が；

【化 2】



【化 3】



10

20

、およびハロゲン

(式中、 R_{83a} および R_{83b} は、相互に独立して、水素、フルオロ、 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、または R_{83a} および R_{83b} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-8} シクロアルキルを形成し；

30

R_{80} および R_{81} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)OR_{52}$ からなる群から選択され；

r および s は 0、1 または 2 から選択される整数であり；

R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} および R_{50} は、相互に独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 C_{1-6} アミノアルキル、 $-OH$ 、 $-C(=O)NR_{55}R_{56}$ からなる群から選択され；

R_{82} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_{85}R_{86}$ および $-OH$ からなる群から選択され；

40

R_{52} 、 R_{53} および R_{54} は、相互に独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび $-C(=O)R_{82}$ からなる群から選択され；

R_{55} および R_{56} は、相互に独立して、 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ならびに

R_{85} および R_{86} は、相互に独立して、水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択され、または R_{85} および R_{86} は窒素原子と一緒になっ

50

て、無置換もしくは置換ヘテロアリシクリルから選択される環系を形成する) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_{80} および R_{81} が水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキルが、無置換もしくは置換シクロプロピル、無置換もしくは置換シクロブチルおよび無置換もしくは置換シクロペンチルから選択され；

前記無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルが、無置換もしくは置換モルホリニル、無置換もしくは置換ピロリジニル、無置換もしくは置換ピロリジノニル、無置換もしくは置換ピペリジニル、無置換もしくは置換ピペラジニル、無置換もしくは置換アゼチジニル、無置換もしくは置換オキサゼパニルおよび無置換もしくは置換ジアゼパニルから選択され；

前記無置換もしくは置換アリールが無置換もしくは置換フェニルであり；ならびに

前記無置換もしくは置換ヘテロアリールが、無置換もしくは置換ピリジニル、無置換もしくは置換イミダゾリル、無置換もしくは置換イソオキサゾリル、無置換もしくは置換ピラゾリル、無置換もしくは置換フラニルおよび無置換もしくは置換テトラゾリルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 $-C(=O)NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)OR_{52}$ 、 $-C(=O)R_{82}$ および C_{1-4} アミノアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_x および R_y が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、 R_x および R_y の少なくとも一方が水素ではない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

C_{1-6} アルキルが、 $-OH$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される置換基によって置換されている、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

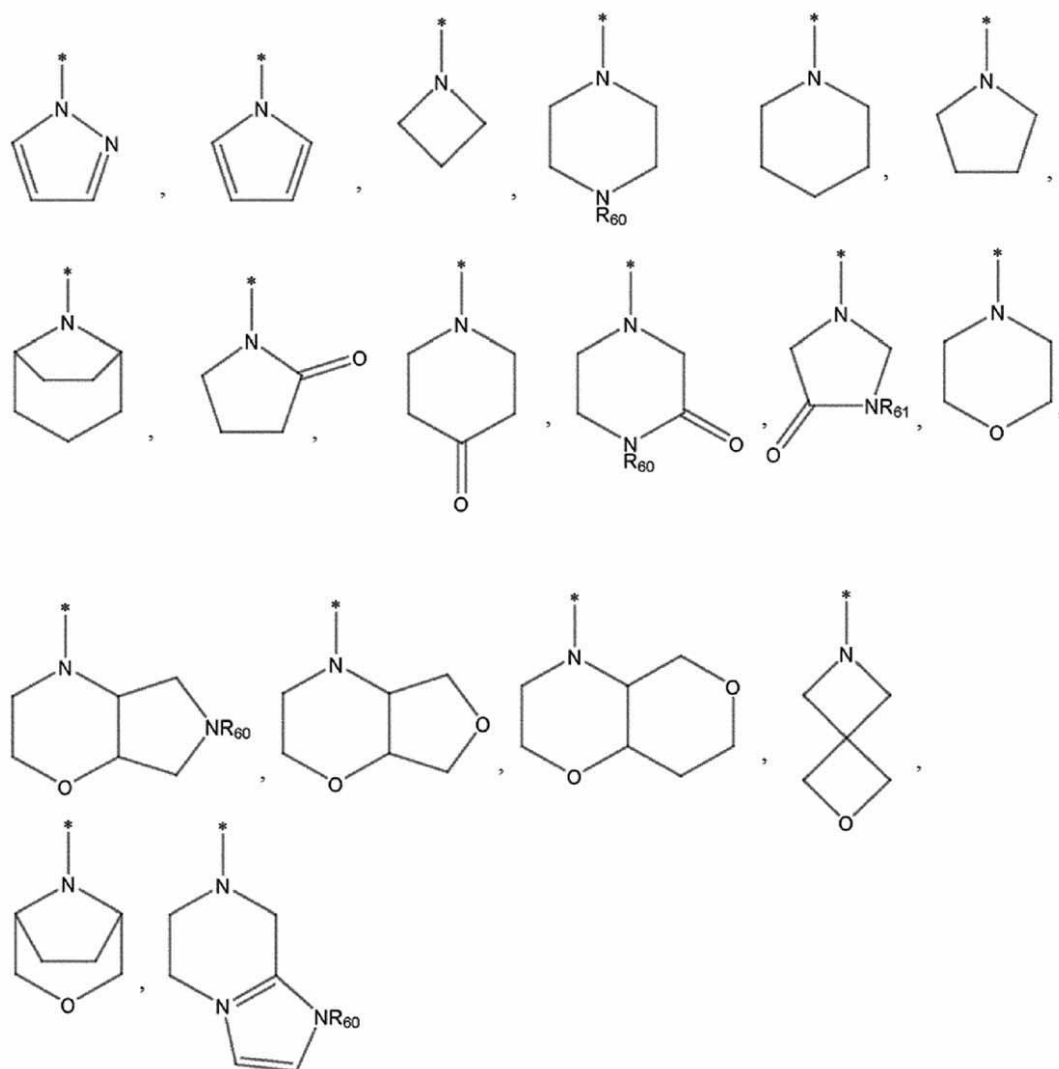
R_x および R_y が、A と一緒になって：

10

20

30

【化 4】



10

20

30

からなる群から選択される環系を形成し、前記環系は、無置換であるか、または無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 アルキル、無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 アルコキシ、無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 ハロアルキル、無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 アミノアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、無置換もしくは置換 C₃ ~ 8 シクロアルキル、無置換もしくは置換 C₃ ~ 8 シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C₂ ~ 9 ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換 C₂ ~ 9 ヘテロアリシクリル - C₁ ~ 6 アルキル、無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール - C₁ ~ 6 アルキル、- (C R₆₄ R₆₅)_t N R₆₂ R₆₃、- N R₆₄ C (= O) N R₆₅ R₆₆、- C (= O) N R₆₇ R₆₈ および - C (= O) O R₆₉ からなる群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されており；

40

R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈ および R₆₉ は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 アルキルからなる群から選択され；または

前記環系は二環系の一部であり；ならびに t は、0、1、2 および 3 から選択される整数から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記無置換もしくは置換 C₁ ~ 6 アルキルが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アミノアルキル、-CH₂N

50

R_{70} R_{71} 、 C_{1-6} ヒドロキシアシル、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アシル、アシル - C_{1-6} アシルからなる群から選択され、 R_{70} および R_{71} が、相互に独立して、水素または C_{1-4} アシルから選択され、ならびに；

前記無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルが無置換もしくは置換ピロリジンおよび無置換もしくは置換ピロリジン - 2 - オンから選択され；

前記無置換もしくは置換ヘテロアリールが、無置換もしくは置換イミダゾリル、無置換もしくは置換ピロリル、無置換もしくは置換ピラゾリル、無置換もしくは置換テトラゾリルおよび無置換もしくは置換ピリジルから選択され；ならびに

前記無置換もしくは置換アリールが無置換もしくは置換フェニルから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R_{11b} が、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、-OH、-CN、-NO₂、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、-NR₁₂R₁₃、-C(=O)NR₂₂R₂₃、-SO₂R₂₅、および -SO₂NR₂₆R₂₇ からなる群から選択され、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{25} 、 R_{26} 、および R_{27} が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アシル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアシル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択され；または R_{12} および R_{13} 、 R_{22} および R_{23} 、 R_{26} および R_{27} が、これらが同時に結合している窒素原子と一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、および無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

30

5 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

5 - [3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]スルホニル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

5 - [3 - (ジメチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル]スルホニル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

5 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル)スルホニル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

40

N₃ - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - N₁, N₁ - ジメチル - 4 - モルホリノ - ベンゼン - 1, 3 - ジカルボキサミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

5 - (ヒドロキシメチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

50

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 2 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 2 - [3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] - 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 5 - [(2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - [2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - [2 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル] ベンズアミド、
 N - [2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - キノリル] - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド、
 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 N4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 , 4 - ジカルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メトキシエチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (メトキシメチル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル] ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド、
 5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - [(2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 - ピペリジルスルホニル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - スルファモイル - ベンズアミド、
 5 - アセタミド - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - N - [2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

10

20

30

40

50

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノ
 リル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピラゾール - 1
 - イル - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノ
 リル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチル -
 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 -
 (トリフルオロメチル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン
 - 1 - イル) - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - メトキシピロリジン -
 1 - イル) - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド、
 5 - (シアノメチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロ
 リジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロ
 ピル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル)ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ -
 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) ベンズアミド、
 2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 -
 メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノ - ピ
 リジン - 4 - カルボキサミド、
 N - (4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5 - [(4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリ
 ジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - メチルモルホリン - 4
 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル)ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ -
 4 - メチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノ
 リル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン
 - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル
 - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジ
 メチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 -
 カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロピル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン
 - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 -
 キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル
 - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 6 -
 (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 6 - (トリフル
 オロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン
 - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - 2 - モルホリ
 ノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - 2 - モルホリノ - ピ
 リジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (トリフル
 オロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 5 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピ
 リジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - b] [1 ,
 4] オキサジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリ
 ジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロフロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサ
 ジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 -
 カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - オキサ - 8 - アザピシ
 クロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - [3 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 -
 メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6
 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イル) - N - (2
 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - オキサピペラジン - 1
 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3
 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベ
 ンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル -
 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチ
 ル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリ
 ノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾー
 ル - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 -
 ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリ
 ノ - ベンズアミド、
 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 -
 モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチル
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル
) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、

10

20

30

40

50

- 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- 2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノ - ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロピル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - [(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド、
- 3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 4 - モルホリノ - 安息香酸、
- 5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - プロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1

- イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 , 5 - ジモルホリノ - ピリジン
- 3 - カルボキサミド、
- 5 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル
- 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 -
- ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル
-) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル 10
-) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 -
- モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) -
- 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - [(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メ
- チル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (2 - メチルテトラゾ
- ール - 5 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルテトラゾ 20
- ール - 5 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 -
- メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノ - ピ
- リジン - 4 - カルボキサミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (
- 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (3 - メチルイソキサ
- ゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (5 - メチル 30
- 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
- N 4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピ
- リジン - 2 , 4 - ジカルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 -
- (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 5 - (シアノメチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロ
- リジン - 1 - イル - ベンズアミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロ
- ピル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
- 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 40
- 2 - [2 - (2 - ピリジル) ピロリジン - 1 - イル] ベンズアミド、
- 2 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノ -
- ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) -
- 5 - モルホリノ - ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アセチル - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4
- メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2
- ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - シアノ - 5 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - 50

ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アセチル - 5 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2
 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミド、
 5 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - ヒドロキシエ
 チル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサ
 ミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1
 - イル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (4 - ピラジン - 2 - イルピ
 ペラジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - スルファモ
 イル - ベンズアミド、
 5 - (2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル -
 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 5 - (ベンゼンスルホンアミド) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 5 - (エチルスルホニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - ニトロ - ベ
 ンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - モルホリノ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 - ピペ
 リジルスルホニル) ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - モルホリノ
 スルホニル - ベンズアミド、
 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニ
 トロ - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1
 - イル - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5
 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2
 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 1 - [4 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キ
 ノリル) カルバモイル] フェニル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (ジメチルスルファモイル)
 - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
 - 2 - (3 - イソブチルピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
 2 - [3 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (ジメチルスルファ
 モイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)

10

20

30

40

50

- 2 - (3 - ウレイドピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
- 2 - [3 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エトキシ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - [2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (5 - メチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b]
- ピロール - 1 - イル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (2 - イソブチルピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
- 2 - [2 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル)
- ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル] ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル] ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (4 - メチル - 3 , 3 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3 ,
- 2 - b] ピリジン - 1 - イル) ベンズアミド、
- 1 - [4 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キ
- ノリル) カルバモイル] フェニル] - N , N - ジメチル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 8 - アザビシク
- ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピペリジル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド、
- 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (2 - フェニル - 1 - ピペリジル) ベンズアミド、
- 5 - (ジエチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
- 5 - (ジエチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル)
- 2 - (1 - ピペリジル) ベンズアミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (2 - メチル - 1 - ピペリジル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 5 - [[2 - ヒドロキシエチル (メチル) アミノ] メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 -
- メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
- N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 -
- [(テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルアミノ) メチル] ベンズアミド、
- 5 - [[3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキ

シ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[(2 S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 、
 5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジ
 アゼパン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(3 - メトキシピロリジン
 - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 5 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 -
 メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[3 - (メトキシメチル)
 アゼチジン - 1 - イル] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[3 - (メトキシメチル)
 - 1 - ピペリジル] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 -
 ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - メチルピロリジン - 1
 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (2 - メチルピロリジン - 1
 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン
 - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 - フルオロ - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4
 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (3 - カルバモイルピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル -
 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - イソブチルピロリジン
 - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (2 - カルバモイル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロ
 キシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキ
 サミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 -
 [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキ
 サミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 -
 (3 - ピロリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - [2 - (ジメチルカルバモイル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ -
 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
 、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (4 - メチル - 2 , 3 , 4 a
 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)
 - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 -
 [3 - (4 - ピリジル) ピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 -
 メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

2 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

2 - [2 - (ジメチルアミノメチル) モルホリン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

2 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - [(2 - フリルメチルアミノ) メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(イソブチルアミノ) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

5 - [(シクロプロピルアミノ) メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(3 - プリジルメチルアミノ) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

5 - [(シアノメチルアミノ) メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[イソプロピル (メチル) アミノ] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ) メチル] ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(3 - メトキシ - 1 - ピペリジル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

5 - [[3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(1 H - イミダゾール - 2 - イルメチルアミノ) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 - [[1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチルアミノ] メチル] ベンズアミド、

5 - (ジメチルアミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[(2 - メトキシ - 4 - プリジル) メチルアミノ] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

5 - [(3 - シアノ - 1 - ピペリジル) メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

1 - [[3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル] メチル] - N - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチルアミノ] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5 - [(テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) メチル] ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [(イソキサゾール - 4 - イルアミノ) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

5 - [(3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - [[(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アミノ] メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 , 4 - オキサゼパン -

10

20

30

40

50

4 - イルメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド、
 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 -
 キノリル) - 5 - (モルホリノメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、および
 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリ
 ノメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 からなる群から選択される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和
 物、多形体、立体異性体および互変異性体。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容
 可能な賦形剤を含む薬学組成物。

10

【請求項 14】

全身性もしくは組織炎症、感染症もしくは低酸素症、細胞の活性化および増殖、脂質代
 謝、線維症に対する炎症反応に関連する疾病または状態の処置、ならびにウイルス感染症
 の予防および処置のための、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

関節リウマチ、骨関節炎、急性痛風、乾癬、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、
 多発性硬化症、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸炎、喘
 息、慢性閉塞性気道疾患、間質性肺炎、心筋炎、心外膜炎、筋肉炎、湿疹、皮膚炎、アト
 ピー性皮膚炎、アレルギー、強直性脊椎炎、紅斑性狼瘡、橋本病、膵臓炎、自己免疫性眼
 疾患、シェーグレン病、視神経炎、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、
 グレーブス病、脱毛症、白皮、水疱性皮膚疾患、腎炎、脈管炎、アテローム性動脈硬化、
 アルツハイマー病、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、膵臓炎、原発性胆汁性
 肝硬変、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、アジソン病、I 型糖尿病および移植臓器の
 急性拒絶反応から選択される疾病もしくは状態の処置；または

20

急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎から選択される臓器
 病変を伴う脈管炎、巨細胞性動脈炎を含む脈管炎、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、
 ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、高安動脈炎、移植臓器の臓器病変および急性拒絶反応を伴
 う脈管炎から選択される急性炎症性疾患もしくは状態の処置；または

敗血症、敗血症症候群、敗血症ショック、内毒血症、全身性炎症反応症候群 (SIRS)
)、多臓器機能不全症候群、毒素ショック症候群、急性肺障害、ARDS (成人呼吸促迫
 症候群)、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、急性膵臓炎、術後症候群、サルコイドーシス、
 ヘルクスハイマー反応、嗜眠性脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、ならびにインフルエン
 ザ、带状疱疹、単純ヘルペスおよびコロナウイルスから選択されるウイルス感染症に関連
 する SIRS から選択される細菌、ウイルス、真菌、寄生虫もしくはこれらの毒素によっ
 て引き起こされる感染症に対する炎症反応の処置；または

30

心筋梗塞、脳血管虚血 (脳卒中)、急性冠状動脈症候群、腎再灌流障害、臓器移植、冠
 動脈バイパス移植、心肺バイパス手術、肺栓塞症、腎栓塞症、肝栓塞症、胃腸栓塞症もし
 くは末梢肢塞栓症から選択される虚血再灌流障害の処置；または

高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化およびアルツハイマー病から選択される
 脂質代謝の障害もしくは状態の処置；または

40

特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症および心筋線維症から選
 択される線維性障害もしくは状態の処置；または

ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、アデ
 ノウイルスおよびポックスウイルスから選択されるウイルス感染症の処置もしくは予防；
 または

血液癌、肺癌、乳癌および大腸癌を含む上皮癌、正中線癌腫、肉腫、間葉腫瘍、肝腫瘍
 、腎腫瘍ならびに神経学的腫瘍を含む癌；腺癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白
 血病、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳癌、バーキット
 リンパ腫、癌腫、骨髄性肉腫、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸
 直腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、濾胞性リンパ腫、胃腸

50

癌、多形グリア芽細胞腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊椎腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、咽頭癌、泌尿生殖器の癌、尿路上皮性癌腫、子宮の癌、膣癌もしくはウィルムス腫瘍の処置；または

癌の処置に関連する肥満症または糖尿病および心肥大に関連する肥満症から選択される肥満症の処置

のための、請求項 13 に記載の組成物。

10

【請求項 16】

少なくとも 1 種のプロモドメインの活性の調整のための、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記活性の調整が、前記プロモドメインの阻害を含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記プロモドメインが、BET（プロモドメインおよびエキストラターミナル）ファミリーのメンバーである、請求項 16 または 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記プロモドメインがヒトタンパク質中に含有されている、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【分野】

本出願は、プロモドメインに対して活性な化合物、この化合物を含む薬学組成物、およびこの化合物を用いて疾病または障害を処置する方法に関する。

【0002】

【背景】

プロモドメインは、例えば転写因子複合体の成分およびエピジェネティックメモリーの決定因子として、生物学および薬学的に注目されているタンパク質ドメインである。ヒトゲノムは、46 種のヒトタンパク質中に存在すると共に、一次配列保存に基づいて 8 つの異なるプロモドメインファミリーに分類され得る 61 のプロモドメインをコードする（Nat Rev Drug Discov. 2014 May; 13(5): 337-56）。このようなファミリーの 1 種である、BET ファミリー（またはプロモドメインおよびエキストラターミナルドメインファミリー）は、すべてヒトにおいて見出される BRD2、BRD3、BRD4 および BRDT を含む。プロモドメインは、アセチル化ヒストンを認識可能である。BET ファミリーは、高レベルの配列保存を示す 2 つのアミノ末端プロモドメインと、より多岐にわたるカルボキシ末端動員ドメインを特徴とする共通のドメイン構造を有する（Filippakopoulos, P. et al., Nature 2010, 468, 1067-1073）。BRD2 および BRD3 は、活発に転写された遺伝子に沿ったヒストンに関連し、転写伸長の促進に関与し得ると報告されている（Leroy et al, Mol. Cell. 2008, 30, 51-60）。BRD4 または BRD3 は、NUT（精巣中の核タンパク質）と融合して、NUT-正中線癌腫と呼ばれる上皮性腫瘍症の高度悪性型で新規融合発癌遺伝子を形成し得ることもまた報告されている。BRD-NUT 融合タンパク質が発癌の一因となることが示唆されている（Oncogene 2008, 27, 2237-2242）。BRDT は、精巣および卵巣において専ら発現される。

30

40

【0003】

すべての BET ファミリーメンバーが、細胞周期においていくらかの関与を示すことが報告されている。加えて、ある種のウイルスは、ウイルス複製プロセスの一部として、そ

50

のゲノムを宿主細胞のクロマチンに繋ぎ止めるためにこれらのタンパク質を活用する (Y o u e t a l . C e l l 2 0 0 4 1 1 7 , 3 4 9 - 6 0) 。 B R D 4 は、誘導性遺伝子への p T E F - P 複合体の動員に関与して、RNAポリメラーゼのリン酸化および転写産物の増加をもたらすと見られる (H a r g r e a v e s e t a l , C e l l 2 0 0 9 1 3 8 , 1 2 9 - 1 4 5) 。

【0004】

近年プロモドメインを含むタンパク質に関心が集まっており、プロモドメイン結合剤が、国際公開第2009084693号パンフレット、国際公開第2012075383号パンフレット、国際公開第2011054553号パンフレット、国際公開第2011054841号パンフレット、国際公開第2011054844号パンフレット、国際公開第2011054845号パンフレット、国際公開第2011054846号パンフレット、国際公開第2011054848号パンフレット、国際公開第2011143669号パンフレット、国際公開第2011161031号パンフレット、国際公開第2013027168号パンフレット、国際公開第2014095774号パンフレットおよび国際公開第2014095775号パンフレットにおいて報告されている。

【0005】

従って、プロモドメインを含むタンパク質が転写、DNA修復、複製および染色体凝縮に関与していると報告されている。最近、Filippakopoulos, P. らにより、近年、プロモドメインを含むタンパク質に関連する多くの知見の概要を示すレビューが発行された (Filippakopoulos, P. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2014, doi: 10.1038/nrd4286) 。

【0006】

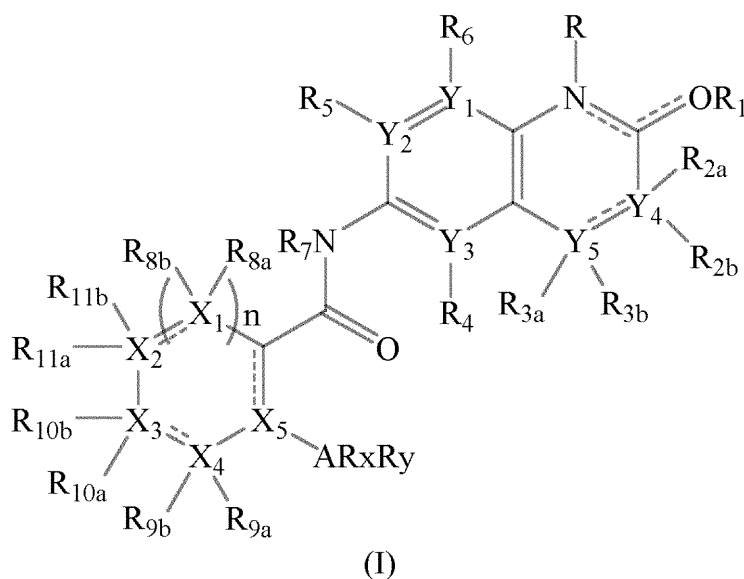
プロモドメインの機能調節分子の分野における進歩に関わらず、さらなるプロモドメイン阻害剤に対する必要性が存在している。

【0007】

[概要]

本明細書に開示の態様は、式 (I)

【化1】



の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、異形体、立体異性体および互変異性体であって、式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、相互に独立して、NまたはCからなる群から選択され

、
 Y_5 は C または O から選択され；
 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は、相互に独立して、N、O、S または C からなる群から選択され；

n は 0 または 1 から選択される整数であり；

R は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-4} アルキルの群から選択され；

R_1 は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} および R_{3b} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-OR_{31}$ からなる群から選択され、または R_{2a} および R_{2b} は Y_4 と一緒になって、および / または R_{3a} および R_{3b} は Y_5 と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルからなる群から選択される環を形成し；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} および R_{32} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{16}C(=O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{28}C(=O)OR_{19}$ 、 $-C(=O)R_{20}$ 、 $-C(=O)OR_{21}$ 、 $-OC(=O)R_{21}$ 、 $-C(=O)NR_{22}R_{23}$ 、 $-S(=O)R_{24}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{26}R_{27}$ および $-OR_{31}$ からなる群から選択され；または

R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} は、隣接する R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} 基と一緒に、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_{8a} 、 R_{8b} および X_1 ； R_{9a} 、 R_{9b} および X_4 ； R_{10a} 、 R_{10b} および X_3 ； R_{11a} 、 R_{11b} および X_2 は一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成し；

R_7 は、水素、 $-OH$ 、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニルからなる群から選択され；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択され

10

20

30

40

50

、または

R_{12} および R_{13} 、 R_{16} および R_{17} 、 R_{17} および R_{18} 、 R_{22} および R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、これらが結合している原子と一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環を形成し；

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} および R_{31} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択され；

A は $C_{R_{32}}$ または N から選択され；

R_x および R_y は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択され；または

R_x および R_y は共に、Aと一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_x または R_y の一方は、Aと一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；ならびに

R_x および R_y が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択される場合は常に、 R_{11a} および R_{11b} は共に水素であることはできず；

1個または複数個のヘテロ原子が存在している場合は常に、その1個または複数個のヘテロ原子はO、NおよびSから選択され；かつ

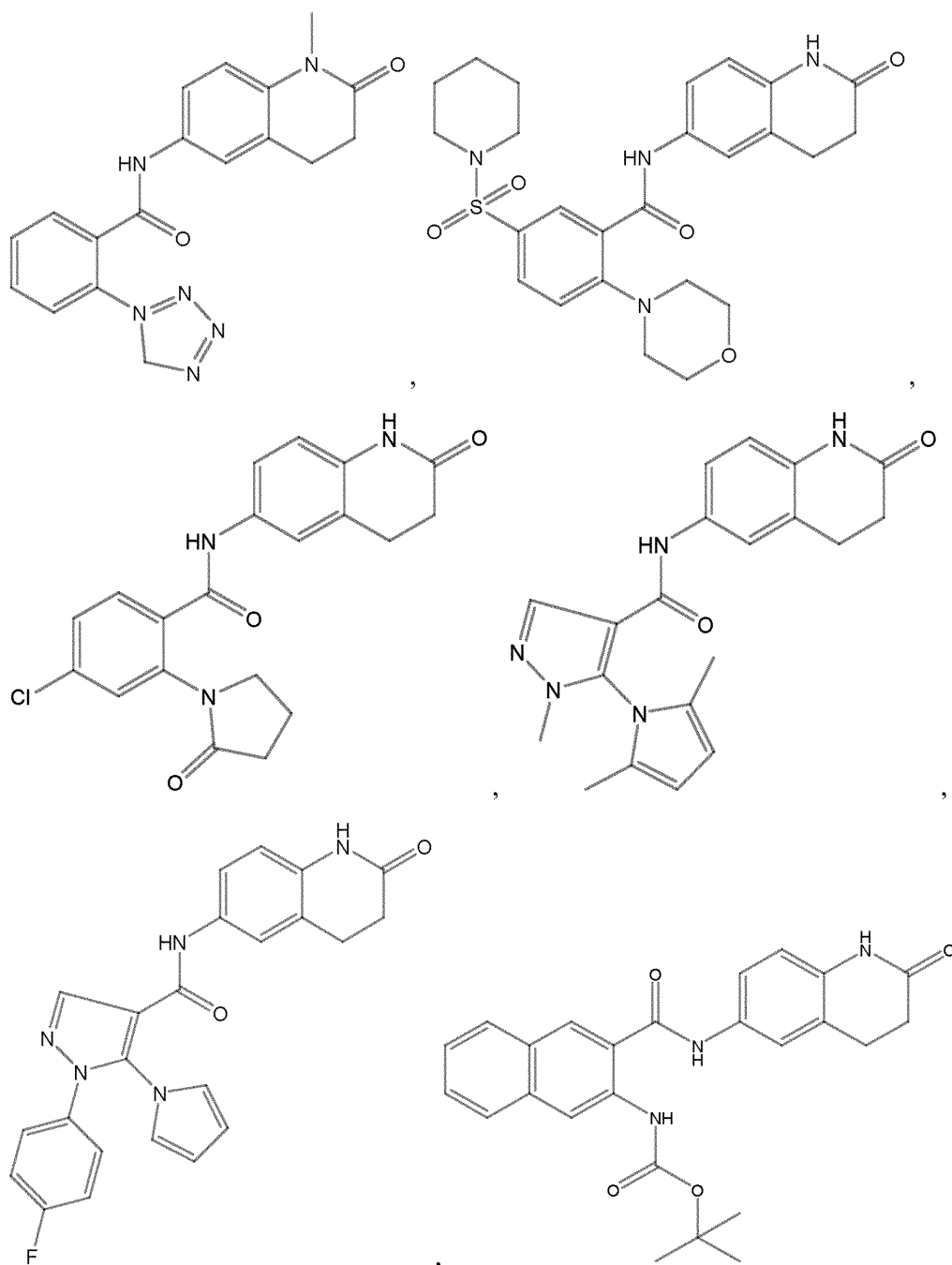
ただし、式(I)の化合物は、

10

20

30

【化 2】



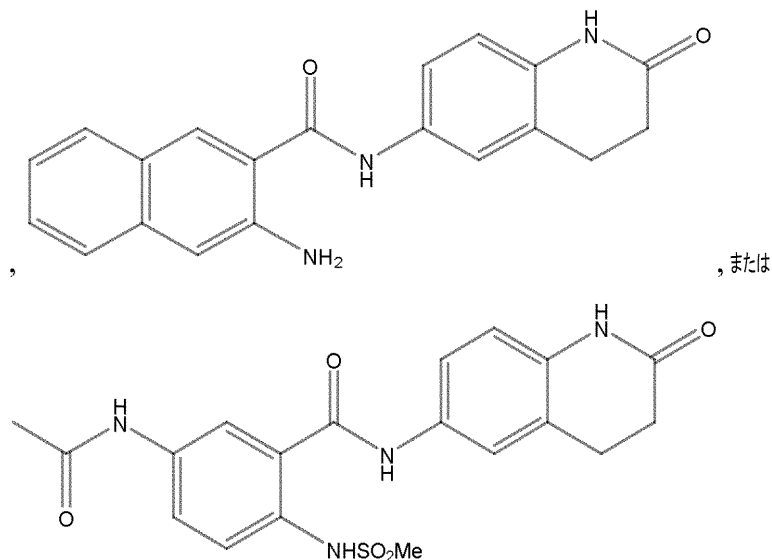
10

20

30

40

【化 3】



10

ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、異形体、立体異性体および互変異性体に関する。

20

【0008】

一態様は、式（I）に係る化合物を含む薬学組成物に関する。

【0009】

一態様は、少なくとも1種のプロモドメインの阻害などの調整のための式（I）に係る化合物または式（I）に係る化合物を含む薬学組成物に関する。一態様は、BETファミリーのメンバーであるプロモドメインに関する。

【0010】

一態様は、全身性もしくは組織炎症、感染症もしくは低酸素症、細胞の活性化ならびに増殖、脂質代謝、線維症に対する炎症反応に関連する疾病もしくは状態の処置、ならびにウイルス感染症の予防および処置；または関節リウマチ、骨関節炎、急性痛風、乾癬、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸炎、喘息、慢性閉塞性気道疾患、間質性肺炎、心筋炎、心外膜炎、筋肉炎、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、強直性脊椎炎、紅斑性狼瘡、橋本病、膵臓炎、自己免疫性眼疾患、シェーグレン病、視神経炎、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、グレーブス病、脱毛症、白皮、水疱性皮膚疾患、腎炎、脈管炎、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、膵臓炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、アジソン病、I型糖尿病および移植臓器の急性拒絶反応などの慢性自己免疫性および炎症性疾病もしくは状態；または急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器病変を伴う脈管炎、巨細胞性動脈炎を含む脈管炎、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、高安動脈炎、移植臓器の臓器病変および急性拒絶反応を伴う脈管炎などの急性炎症性疾患または状態の処置；または敗血症、敗血症症候群、敗血症ショック、内毒血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器機能不全症候群、毒素ショック症候群、急性肺障害、ARDS（成人呼吸促迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、急性膵臓炎、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、嗜眠性脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、ならびにインフルエンザ、带状疱疹、単純ヘルペスおよびコロナウイルスなどのウイルス感染症に関連するSIRSなどの細菌、ウイルス、真菌、寄生虫またはこれらの毒素によって引き起こされる感染症に対する炎症反応の処置；または心筋梗塞、脳血管虚血（脳卒中）、急性冠状動脈症候群、腎再灌流障

30

40

50

害、臓器移植、冠動脈バイパス移植、心肺バイパス手術、肺栓塞症、腎栓塞症、肝栓塞症、胃腸栓塞症もしくは末梢肢塞栓症などの虚血再灌流障害の処置；または高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化およびアルツハイマー病などの脂質代謝の障害もしくは状態の処置；または特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症および心筋線維症などの線維性障害もしくは状態の処置；またはヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、アデノウイルスおよびポックスウイルスなどのウイルス感染症；または血液癌、肺癌、乳癌および大腸癌を含む上皮癌、正中線癌腫、肉腫、間葉腫瘍、肝腫瘍、腎腫瘍ならびに神経学的腫瘍を含む癌；例えば、腺癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病/リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳癌、パーキットリンパ腫、癌腫、骨髄性肉腫、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、濾胞性リンパ腫、胃腸癌、多形グリア芽細胞腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵癌、咽頭癌（pharyngeal cancer）、腎細胞癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊椎腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、咽頭癌（throat cancer）、泌尿生殖器の癌、尿路上皮性癌腫、子宮の癌、膣癌もしくはウィルムス腫瘍などの処置；または癌の処置に関連する肥満症または糖尿病および心肥大に関連する肥満症などの肥満症の処置のための式（I）に係る化合物または式（I）に係る化合物を含む薬学組成物に関する。

【0011】

さらに、種々の態様および実施形態の有利な特性が、従属請求項および以下の詳細な説明において定義されている。

【0012】

[発明の詳細な説明]

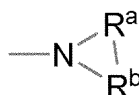
[定義]

別段の定義がある場合を除き、本明細書において用いられているすべての技術用語および科学用語は当技術分野における当業者によって通例理解されるものと同一の意味を有する。本明細書において言及されるすべての特許、出願、公開された出願および他の刊行物については、参照によりそれらの全体が援用される。本明細書において1つの用語について複数の定義が存在している場合には、他に定めがある場合を除き、本節における定義が優先される。

【0013】

本明細書において用いられるところ、特に限定されないが、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 および R_{10} などのいずれかの「R」基は、明示されている原子に結合可能である置換基を表す。R基の非限定的な列挙としては、これらに限定されないが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロアリシクリルが挙げられる。同一の原子または隣接する原子に2個の「R」基が共有結合している場合、これらは、本明細書において定義されているとおり、「一緒になって」または「組み合わされて」、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロアリシクリル基を形成し得る。例えば、特に限定されないが、 NR_aR_b 基の R_a および R_b が「一緒になって」または「組み合わされて」と記載されている場合、これは、これらがその末端原子で互いに共有結合して、窒素を含む環：

【化4】



10

20

30

40

50

を形成していることを意味する。

【 0 0 1 4 】

基が「無置換もしくは置換」と記載されている場合においては常に、置換されている時には、この置換基（1、2、3または4回など1回以上存在し得る）は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O - カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C - アミド、N - アミド、S - スルホンアミド、N - スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体から選択される。

10

【 0 0 1 5 】

置換基が「置換されている」とみなされる場合は、置換基自体が1個以上の明示されている置換基で置換されている。言及されている置換基が置換されている場合、これは、言及されている基における1個または複数個の水素原子が、個別に、および独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O - カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C - アミド、N - アミド、S - スルホンアミド、N - スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体から選択される基で置換されていてもよいことを意味する。上記の置換基の保護された誘導体を形成し得る保護基は当業者に公知であり、本明細書においてその全体が参照により援用されている文献 *Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999* において見出され得る。

20

30

【 0 0 1 6 】

本明細書において用いられるところ、「 $C_m \sim C_n$ 」、「 $C_m \sim C_n$ 」または「 $C_m \sim n$ 」（ここで、「m」および「n」は整数である）は、関連する基における炭素原子の数を指す。換言すると、この基は、「m」個以上「n」個以下の炭素原子を含有することが可能である。従って、例えば「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」基は、1～4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、 CH_3 -、 CH_3CH_2 -、 $CH_3CH_2CH_2$ -、 $(CH_3)_2CH$ -、 $CH_3CH_2CH_2CH_2$ -、 $CH_3CH_2CH(CH_3)$ -、 $CH_3CH(CH_3)CH_2$ - および $(CH_3)_3C$ - を指す。ある基に関して「m」および「n」が指定されていない場合には、これらの定義において記載されている最も広い範囲が想定されるべきである。

40

【 0 0 1 7 】

本明細書において用いられるところ、「アルキル」は、完全に飽和されている（二重結合または三重結合を有さない）直鎖または分岐炭化水素鎖基を指す。アルキル基は、1～20個の炭素原子を有し得る（本明細書中に記載されている場合は常に、「1～20」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し；本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現にも対応するが、例えば、「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等～20個以下の炭素原子からなり得ることを意味する）。アルキル基はまた、「 C_{1-6} 」などの1～10個の炭素原子を有する中型のアルキルでもあり得る。アルキル基はまた、1～4個の炭素原子を有

50

する低級アルキルであることが可能である。化合物のアルキル基は、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」、「 $C_1 \sim 4$ アルキル」、または類似表記として表記され得る。単なる一例として、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」または「 $C_1 \sim 4$ アルキル」は、アルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在すること、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ・プロピル、*n*-ブチル、イソ・ブチル、*sec*-ブチルおよび*t*-ブチルからなる群から選択されることを表す。典型的なアルキル基としては、これらには限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。置換されている場合、置換基は、個別に、および独立して、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、*O*-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、*C*-アミド、*N*-アミド、*S*-スルホンアミド、*N*-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体から選択される1個または複数個の基である。

【0018】

本明細書において用いられるところ、「アルケニル」は、直鎖または分岐炭化水素鎖に1つまたは複数の二重結合を有するアルキル基を指す。2つ以上の二重結合が存在する場合には、これらの二重結合は共役していても共役していなくてもよい。アルケニル基は2～20個の炭素原子を有し得る(本明細書中に記載されている場合は常に、「2～20」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し;本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルケニル」の出現にも対応するが、例えば、「2～20個の炭素原子」は、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子等～20個以下の炭素原子からなり得ることを意味する)。置換されている場合、置換基は、個別に、および独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、*O*-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、*C*-アミド、*N*-アミド、*S*-スルホンアミド、*N*-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体から選択される1個または複数個の基である。

【0019】

本明細書において用いられるところ、「アルキニル」は、直鎖または分岐炭化水素鎖中に1つまたは複数の三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニル基は2～20個の炭素原子を有し得る(本明細書中に記載されている場合は常に、「2～20」などの数値範囲は所与の範囲内の各整数を指し;本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキニル」の出現にも対応するが、例えば、「2～20個の炭素原子」は、アルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子等～20個以下の炭素原子からなり得ることを意味する)。アルキニル基は無置換であっても置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、アルケニル基の置換に関して上記に開示されているものと同一の基から選択される。

【0020】

本明細書において用いられるところ、「ヘテロ」は基に結合していてもよく、1個または複数個の炭素原子を指すと共に、結合している基における関連する水素原子は、独立して、窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択される同一のまたは異なるヘテロ原子で置換されている。

【0021】

本明細書において用いられるところ、「ヘテロアルキル」は、単独、または他の用語との組み合わせで、規定の数の炭素原子（ここで、1、2、3または4個の炭素原子などの1個または複数個の炭素原子）からなる直鎖または分岐アルキル基を指し、関連する水素原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される同一のまたは異なるヘテロ原子で置換されている。炭素原子は、アルキル基の途中または端部で置換され得る。ヘテロアルキルの例としては、これらに限定されないが、-S-アルキル、-O-アルキル、-NH-アルキル、アルキル-O-アルキル等が挙げられる。

【0022】

本明細書において用いられるところ、「アリール」は、完全に非局在化された電子系を有する炭素環式（すべての炭素）環または2つ以上の縮合環（2個の隣接する炭素原子を共有する環）を指す。アリール基の例としては、これらに限定されないが、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが挙げられる。アリール基は置換されていてもよい。置換されている場合、水素原子が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体から独立して選択される1個または複数個の基である置換基により置換されている。置換されている場合、アリール基における置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびヘテロシクリルを含むアリール基に縮合した非芳香族環を形成し得る。

【0023】

本明細書において用いられるところ、「ヘテロアリール」は、環系中の原子の少なくとも1個が、ヘテロ原子、すなわち、特にこれらに限定されないが、窒素、酸素および硫黄を含む炭素以外の元素である、単環式または多環式芳香族環系（完全に非局在化された電子系を有する環系）を指す。「ヘテロアリール」の例としては、これらに限定されないが、フラン、チオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾールおよびトリアジンが挙げられる。ヘテロアリールは置換されていてもよい。置換されている場合、水素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体から独立して選択される1個または複数個の基である置換基により置換されている。置換されている場合、ヘテロアリール基上の置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびヘテロシクリルを含むアリール基に縮合した非芳香族環を形成し得る。

【0024】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているアリール基である。アラルキルのアルキレンおよびアリール基は置換されていてもよい。例としては、これらに限定されないが、ベンジル、置換ベンジル、2-フェ

10

20

30

40

50

ニルエチル、3 - フェニルプロピルおよびナフチルアルキルが挙げられる。いくつかの場合において、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0025】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているヘテロアリール基である。ヘテロアラルキルのアルキレンおよびヘテロアリール基は置換されていてもよい。例としては、これらに限定されないが、2 - チエニルメチル、3 - チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソキサゾリルアルキル、ピラゾリルアルキルおよびイミダゾリルアルキル、ならびにこれらの置換およびベンゾ - 縮合類似体が挙げられる。いくつかの場合において、アルキレン基は低級アルキレン基である。

10

【0026】

「アルキレン」は、その末端炭素原子を介して分子画分を結合する結合を形成する直鎖の連結基である。アルキレンは1 ~ 20個の炭素原子を有し得る。アルキレンはまた、「C₁ ~ 6」などの1 ~ 10個の炭素原子を有する中型のアルキレンであり得る。アルキレンはまた、1 ~ 4個の炭素原子を有する低級アルキレンであることも可能である。アルキレンは、「C₁ ~ C₄アルキレン」、「C₁ ~ 4アルキレン」、または類似表記として表記され得る。非限定的な例としては、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)およびブチレン(-(CH₂)₄-)基が挙げられる。メチレンの場合、2個の結合された画分は、同一の炭素原子に結合している。低級アルキレン基は置換されていてもよい。

20

【0027】

本明細書において用いられるところ、「ヘテロアルキレン」は、単独、または他の用語との組み合わせで、1、2、3または4個の炭素原子などの炭素原子の1個または複数個が、独立して、酸素、硫黄および窒素から選択される同一のまたは異なるヘテロ原子で置換されている、規定の数の炭素原子からなるアルキレン基を指す。ヘテロアルキレンの例としては、特にこれらに限定されないが、-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-等が挙げられる。

30

【0028】

本明細書において用いられるところ、「アルキリデン」は、二重結合を形成する、CR' R'' (他の基の1個の炭素に結合している)などの二価の基を指す。アルキリデン基としては、これらに限定されないが、メチリデン(=CH₂)およびエチリデン(=CHCH₃)が挙げられる。本明細書において用いられるところ、「アリールアルキリデン」は、R'またはR''の一方がアリール基であるアルキリデン基を指す。アルキリデン基は置換されていてもよい。

【0029】

本明細書において用いられるところ、「アルコキシ」は、Rが、アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ(イソプロポキシ)、シクロプロポキシ、n - ブトキシ、イソ - ブトキシ、sec - ブトキシ、t - ブトキシ、アモキシ、t - アモキシ等である基 - ORを指す。アルコキシは置換されていてもよい。

40

【0030】

本明細書において用いられるところ、「アルキルチオ」は、Rが、上記に定義されているアルキル、例えばメチルメルカプト、エチルメルカプト、n - プロピルメルカプト、1 - メチルエチルメルカプト(イソプロピルメルカプト)、n - ブチルメルカプト、イソ - ブチルメルカプト、sec - ブチルメルカプト、t - ブチルメルカプト等である、式 - SRを指す。アルキルチオは置換されていてもよい。

【0031】

本明細書において用いられるところ、「アリールオキシ」および「アリールチオ」は、

50

R が、上記に定義されているアリール、例えば、フェノキシ、ナフタレニルオキシ、アズレニルオキシ、アントラセニルオキシ、ナフタレニルチオ、フェニルチオ等である RO - および RS - を指す。アリールオキシおよびアリールチオは共に置換されていてもよい。

【0032】

本明細書において用いられるところ、「アルケニルオキシ」は、式 - OR (式中、R は、上記に定義されているアルケニル、例えば、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、n - ブテニルオキシ、イソ - ブテニルオキシ、sec - ペンテニルオキシ、t - ペンテニルオキシ等である) を指す。アルケニルオキシは置換されていてもよい。

【0033】

本明細書において用いられるところ、「アシル」は、置換基として、カルボニル基を介して結合している水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールを指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルが挙げられる。アシルは置換されていてもよい。

【0034】

本明細書において用いられるところ、「シクロアルキル」は、完全飽和 (二重結合を含まない) 単環式または多環式炭化水素環系を指す。2 つ以上の環から組成される場合、これらの環は、縮合、架橋またはスピロ結合形態と一緒に連結していてもよい。シクロアルキル基は $C_3 \sim C_{10}$ の範囲であり得、他の実施形態においては、 $C_3 \sim C_6$ の範囲であり得る。シクロアルキル基は無置換であっても置換されていてもよい。典型的なシクロアルキル基としては、これらには限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。置換されている場合、置換基は、アルキル、または別段の定めがある場合を除き、アルキル基の置換に関して上記されているものから選択され得る。置換されている場合、シクロアルキル基上の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含むシクロアルキル基に縮合した芳香族環を形成し得る。

【0035】

本明細書において用いられるところ、「シクロアルケニル」は、環中に1つまたは複数の二重結合を含有するシクロアルキル基を指すが、2 つ以上が存在している場合、これらは、環中に完全に非局在化された電子系を形成することはできない (そうでなければ、この基は本明細書において定義されている「アリール」となってしまう)。2 つ以上の環から組成されている場合、これらの環は、縮合、架橋またはスピロ結合形態と一緒に連結していてもよい。シクロアルケニル基は無置換であっても置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、別段の定めがある場合を除き、アルキルであるか、またはアルキル基の置換に関して上記に開示されている基から選択され得る。置換されている場合、シクロアルケニル基上の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含むシクロアルケニル基に縮合した芳香族環を形成し得る。

【0036】

本明細書において用いられるところ、「シクロアルキニル」は、環中に1つまたは複数の三重結合を含有するシクロアルキル基を指す。2 つ以上の環から組成される場合、これらの環は、縮合、架橋またはスピロ結合形態と一緒に連結していてもよい。シクロアルキニル基は $C_8 \sim C_{12}$ の範囲であり得る。シクロアルキニル基は無置換であっても置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、別段の定めがある場合を除き、アルキルであるか、またはアルキル基の置換に関して上記に開示されている基から選択され得る。置換されている場合、シクロアルキニル基上の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含むシクロアルキニル基に縮合した芳香族環を形成し得る。

【0037】

本明細書において用いられるところ、「ヘテロアリシクリル」または「ヘテロアリシクリル」は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1~5個のヘテロ原子とから構成される3員~18員環を指す。ヘテロアリシクリルまたはヘテロアリシクリル基は、 $C_2 \sim C_{10}$ を含む範囲であり得、他の実施形態においては、 $C_2 \sim C_9$ の範囲であり得、および他の実施形態においては、 $C_2 \sim C_8$ の範囲であり得る。「ヘテロ

10

20

30

40

50

アリシクリル」または「ヘテロアリシクリル」は単環系、二環系、三環系または四環系であり得、これらは、縮合、架橋またはスピロ結合形態と一緒に連結していてもよく；ならびに「ヘテロアリシクリル」または「ヘテロアリシクリル」中の窒素、炭素および硫黄原子は酸化されていてもよく；窒素は四級化されていてもよく；ならびにこれらの環は1つまたは複数の二重結合をも含有し得るが、ただし、これらは、すべての環全体にわたって完全に非局在化された電子系を形成しない。ヘテロアリシクリル基は無置換であっても置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリーロキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにこれらの保護された誘導体からなる群から独立して選択される1個または複数個の基であり得る。このような「ヘテロアリシクリル」または「ヘテロアリシクリル」の例としては、これらに限定されないが、アゼビニル、アゼチジニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリノリルモルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル(例えば1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピロリジニル、(例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピペラジニル、ピラニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリジニル、2-オキソピロリジニル、チアモルホリニル、チアモルホリルスルホキシドおよびチアモルホリルスルホンが挙げられる。置換されている場合、ヘテロアリシクリル基上の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含むヘテロアリシクリル基に縮合した芳香族環を形成し得る。

【0038】

「(シクロアルキル)アルキル」は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているシクロアルキル基である。(シクロアルキル)アルキルのアルキレンおよびシクロアルキルは置換されていてもよい。例としては、これらに限定されないが、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。いくつかの場合において、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0039】

「(シクロアルケニル)アルキル」は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているシクロアルケニル基である。(シクロアルケニル)アルキルのアルキレンおよびシクロアルケニルは置換されていてもよい。いくつかの場合において、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0040】

「(シクロアルキニル)アルキル」は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているシクロアルキニル基である。(シクロアルキニル)アルキルのアルキレンおよびシクロアルキニルは置換されていてもよい。いくつかの場合において、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0041】

本明細書において用いられるところ、「ハロ」または「ハロゲン」は、F(フルオロ)、Cl(クロロ)、Br(ブロモ)またはI(ヨード)を指す。

【0042】

本明細書において用いられるところ、「ハロアルキル」は、水素原子の1個または複数個がハロゲンによって置換されているアルキル基を指す。このような基としては、これらに限定されないが、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チルおよび 1 - クロロ - 2 - フルオロメチル、2 - フルオロイソブチルが挙げられる。ハロアルキルは置換されていてもよい。

【0043】

本明細書において用いられるところ、「ハロアルコキシ」は、R がハロアルキル基である RO 基を指す。このような基としては、これらに限定されないが、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび 1 - クロロ - 2 - フルオロメトキシ、2 - フルオロイソブトキシが挙げられる。ハロアルコキシは置換されていてもよい。

【0044】

「O - カルボキシ」基は、本明細書において定義されているとおり、R が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である「RC(=O)O - 」基を指す。O - カルボキシは置換されていてもよい。

【0045】

「C - カルボキシ」基は、R が O - カルボキシと同じく定義されることが可能である「-C(=O)OR」基を指す。C - カルボキシは置換されていてもよい。

【0046】

「トリハロメタンスルホニル」基は、X がハロゲンである「X₃CSO₂ - 」基を指す。

【0047】

破線による結合

【化5】

は、結合を形成している原子間の任意選択の不飽和を表す。この結合は、不飽和（例えば C = C、C = N、C = O）または飽和（例えば C - C、C - N、C - O）であり得る。破線による結合が環系に存在している場合、これは芳香族環系の一部を形成していてもよい。

【0048】

「ニトロ」基は「-NO₂」基を指す。

【0049】

「シアノ」基は「-CN」基を指す。

【0050】

「シアナト」基は「-OCN」基を指す。

【0051】

「イソシアナト」基は「-NCO」基を指す。

【0052】

「チオシアナト」基は「-SCN」基を指す。

【0053】

「カルボニル」基は「-C(=O)-」基を指す。

【0054】

「チオカルボニル」基は「-C(=S)-」基を指す。

【0055】

「オキシ」基は「=O」基を指す。

【0056】

「イソチオシアナト」基は「-NCS」基を指す。

【0057】

10

20

30

40

50

「スルフィニル」基は、RがO - カルボキシと同じく定義可能である「 $-S(=O)-R$ 」基を指す。スルフィニルは置換されていてもよい。

【0058】

「スルホニル」基は、Rが、O - カルボキシと同じく定義可能である「 SO_2R 」基を指す。スルホニルは置換されていてもよい。

【0059】

「S - スルホンアミド」基は、 R_A および R_B が、相互に独立して、O - カルボキシについて定義されているR基と同じく定義可能であるか；または組み合わされて、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロアリシクリル、置換または非置換アリアルおよび置換または非置換ヘテロアリアルからなる群から選択される環系を形成することが可能である「 $-SO_2NR_AR_B$ 」基を指す。S - スルホンアミドは置換されていてもよい。

10

【0060】

「N - スルホンアミド」基は、Rおよび R_A が、相互に独立して、O - カルボキシについて定義されているR基と同じく定義可能である「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を指す。N - スルホンアミドは置換されていてもよい。

【0061】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、Xがハロゲンであると共にRがO - カルボキシと同じく定義可能である「 $X_3CSO_2N(R)-$ 」基を指す。トリハロメタンスルホンアミドは置換されていてもよい。

20

【0062】

「C - アミド」基は、 R_A および R_B が、相互に独立して、O - カルボキシについて定義されているR基と同じく定義可能であるか；または組み合わされて、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロアリシクリル、置換または非置換アリアル、および置換または非置換ヘテロアリアルからなる群から選択される環系を形成することが可能である「 $-C(=O)NR_AR_B$ 」基を指す。C - アミドは置換されていてもよい。

【0063】

30

「N - アミド」基は、Rおよび R_A が、相互に独立して、O - カルボキシについて定義されているR基と同じく定義可能である「 $RC(=O)NR_A-$ 」基を指す。N - アミドは置換されていてもよい。

【0064】

「エステル」は、Rが、O - カルボキシと同じく定義可能である「 $-C(=O)OR$ 」基を指す。エステルは置換されていてもよい。

【0065】

低級アルコキシアルキルは、低級アルキレン基を介して結合されているアルコキシ基を指す。低級アルコキシアルキルは置換されていてもよい。

【0066】

40

「アミノ」とは、「 RNH_2 」（第一級アミン）、「 R_2NH 」（第二級アミン）および「 R_3N 」（第三級アミン）を指す。アミノ基は置換されていてもよい。

【0067】

アミノアルキルは、アルキレン基を介して結合されているアミノ基を指す。アミノアルキルは置換されていてもよい。

【0068】

本明細書における化合物上のいずれかの無置換または一置換アミン基はアミドに転換可能であり、いずれかのヒドロキシル基はエステルに転換可能であり、およびいずれかのカルボキシル基は当業者に周知の技術を用いてアミドまたはエステルに転換可能である（例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in

50

Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999を参照のこと)。

【0069】

本明細書において用いられるところ、いずれかの保護基、アミノ酸および他の化合物に係る略語は、他に明記されていない限りにおいて、一般的な使用法、認識されている略語、またはIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11: 942-944 (1972))を参照のこと)に従っている。

【0070】

本明細書において利用されているところ、以下の用語が、化学文献において公認された意味を有する。

【0071】

【表1】

AcOH	酢酸
BrettPhos	ジシクロヘキシル-[3,6-ジメトキシ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン
CHAPS	3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルフォネート水和物
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム、99%
DCM	塩化メチレン、ジクロロメタン
DIC	(3-ジメチルアミノ-プロピル)-エチル-カルボジイミド
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf	ジフェニルホスフィンフェロセン
EDC	(3-ジメチルアミノ-プロピル)-エチル-カルボジイミド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fe	鉄
H ₂	水素
H ₂ SO ₄	硫酸
HCl	塩酸

【0072】

10

20

30

【表 2】

HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)
HOAt	[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール
HOBt	1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分光測定
LiI	ヨウ化リチウム
LiOH	水酸化リチウム
mAb	モノクローナル抗体
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	無水硫酸ナトリウム
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NaOtBu	ナトリウム-t-ブチレート
NH ₃ -aq	水酸化アンモニウム
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン
NT	テストせず
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
Pd(dppf)Cl ₂	1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd/C	パラジウム活性炭
PtO ₂	酸化白金(IV)
Rt	室温
RuPhos	ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン
t-BuOH	T-ブタノール
t-But-phos-pd(o)	パラジウム(0)およびトリ-t-ブチルホスフィン。
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
TPP	トリフェニルホスフィン
TrixiePhos	ジ-t-ブチル-[1-(1-ナフチル)-2-ナフチル]ホスファン
Zn(CN) ₂	ニシアン化亜鉛

10

20

30

40

【0073】

1 個または複数個のキラル中心を有する本明細書に開示のいずれかの化合物において、絶対立体化学が明示されていない場合には、中心の各々は、独立して、R 配置もしくは S 配置またはこれらの混合物であり得ることが理解される。従って、本明細書において提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であるか、または立体異性混合物であり得る。さらに

50

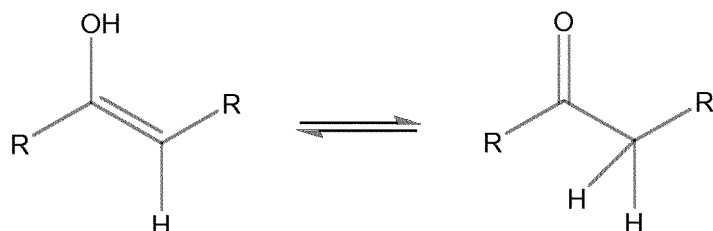
、本明細書において提供される化合物は非ラセミ混合物であり得る。加えて、EまたはZとして定義可能である幾何異性体を形成する1つまたは複数の二重結合中のいずれかの化合物において、二重結合の各々は、独立して、EもしくはZまたはこれらの混合物であり得ることが理解される。同様に、すべての互変異形態もまた含まれることが意図されている。

【0074】

「互変異性体」は、相互に変換可能な形態の特定の化合物構造を有する化合物を指し、これらは水素原子および電子の配置が異なっており、典型的な例は「エノール」-「ケト」形態である。

【化6】

10

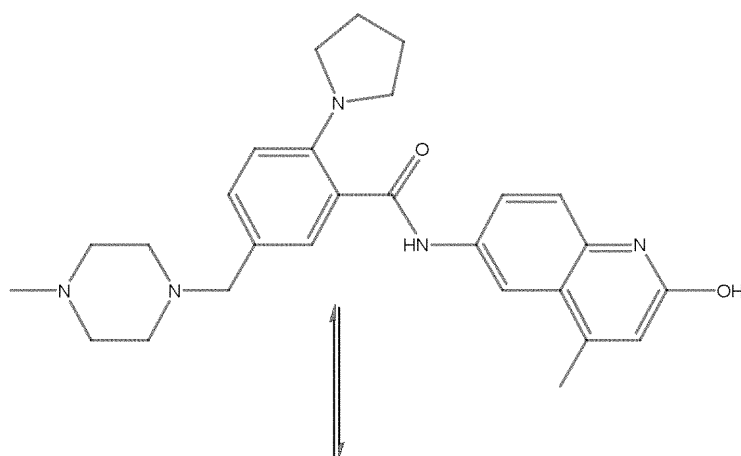


【0075】

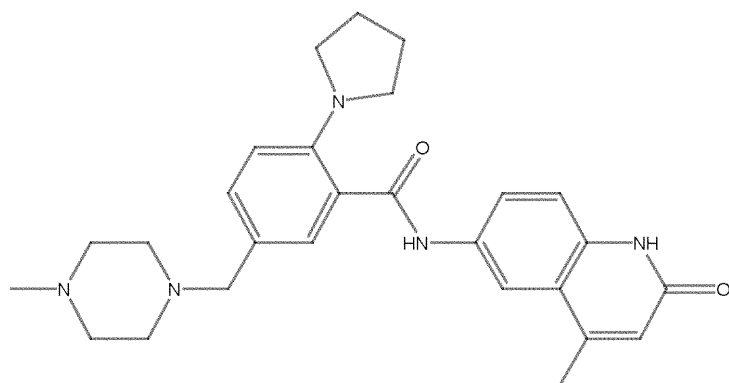
「エノール」-「ケト」互変異性は本出願に係る化合物1によって例示され得る。

20

【化7】



30



40

【0076】

互変異性体の追加の非限定的な例は、イミン-エナミン互変異性体（ $-CH_2-CH=NH$ および $-CH=CH-NH_2$ ）、またはピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾールなどの、環-NH-部分および環=N-部分の両

50

方に結合している環原子を含有するヘテロアリール基の互変異形態を含む。

【0077】

同位体は、本明細書に記載の化合物において存在し得ることが理解される。化合物構造において表記されている化学元素の各々は、前記元素のいずれかの同位体を含んでいてもよい。例えば、本明細書に記載の化合物において、水素原子は、特にこれらに限定されないが、水素-1（プロチウム）および水素-2（重水素）を含む、水素のいずれかの同位体であることが可能である。従って、本明細書における化合物への言及には、文脈において他に明記されていない限りにおいて、すべての可能性のある同位体形態が包含される。

【0078】

本明細書において用いられるところ、「薬学的に許容可能な塩」は、生物学的活性および化合物の特性を妨げるもののない化合物の塩を指す。薬学的塩は、本明細書に開示の化合物と酸または塩基との反応によって入手可能である。塩基により形成された塩としては、特に限定されないが、アンモニウム塩（ NH_4^+ ）；特に限定されないが、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属塩；特に限定されないが、カルシウムまたはマグネシウムなどのアルカリ土類塩；特に限定されないが、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、ピペラジン、メチルピペラジン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基の塩；ならびに特に限定されないが、アルギニンおよびリシンなどのアミノ酸のアミノ基との塩が挙げられる。有用な酸による塩としては、特に限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、カプリン酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、カンシラート、クエン酸塩、デカン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、ヘキサン酸塩、ラウリン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、オクタン酸塩、プロピオン酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩が挙げられる。

【0079】

薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物は、化合物と、1個もしくは複数個の溶剤または水分子、または1～約100、または1～約10、または1～約2、3もしくは4個の溶剤または水分子との複合体である。

【0080】

本明細書において用いられるところ、「プロドラッグ」は、薬学的に活性ではないが、インビボ投与で活性な薬物に変換され得る化合物を指す。プロドラッグは、薬物の代謝安定性もしくは送達特徴を変え、副作用もしくは毒性をマスキングし、薬物の香味を向上させ、または薬物の他の特徴もしくは特性を変えるよう設計され得る。プロドラッグは、親薬物よりも投与が容易であり得るために度々有用である。例えば、プロドラッグが経口投与により生物学的に利用可能であっても、親薬物はそうではない場合がある。プロドラッグはまた、活性な親薬物よりも薬学組成物中における溶解度が良好であり得る。特に限定されないが、プロドラッグの一例は本明細書に開示の化合物であり、これは、細胞膜を介した吸収（水溶解度が易動性に対して障害となる）が促進されるようエステル（「プロドラッグ」）として投与され、次いで、一度細胞内（水溶解度は有益である）に入ったらカルボン酸（活性な種）に代謝的に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドがインビボで代謝されて活性な親化合物が遊離される、酸基に結合した短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であり得る。インビボでの薬力学的プロセスおよび薬物新陳代謝に関する知識により、薬学的に有効な化合物が既知になると、当業者はその化合物のプロドラッグを設計することが可能である（例えば、Nogradý (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392を参照のこと）。

【0081】

「アンチドラッグ」は、違法薬物もしくはそれらの使用に対して作用するか、または対抗する化合物または組成物を指す。本出願の化合物はアンチドラッグとして作用し得る。

【0082】

本明細書において用いられるところ、プロモドメインまたはプロモドメイン含有タンパク質の機能を「調整する」とは、プロモドメインもしくはプロモドメイン含有タンパク質が見いだされる特定の環境中において計測されたベースレベルを超えて細胞機能を高めること、またはプロモドメインもしくはプロモドメイン含有タンパク質が見いだされる環境において計測されたベースレベルを下回るようその細胞機能を低下させること、および/またはその細胞機能を完全に発揮不可能とすることを意味する。

【0083】

「アゴニスト」は、受容体の基礎活性を高める（すなわち、受容体によって媒介されるシグナル形質導入）化合物として定義される。

【0084】

本明細書において用いられるところ、「部分アゴニスト」は、受容体に対する親和性を有するが、アゴニストとは異なり、受容体に結合した場合に、多数の受容体に化合物が結合している場合でも、受容体に通常付随する薬理学的応答をごくわずかな程度のみ誘起する化合物を指す。

【0085】

「インバースアゴニスト」は、化合物が技術的にはアンタゴニストではなく、むしろ、負の固有活性を有するアゴニストであるよう、受容体の基礎活性を低減もしくは抑制する化合物として定義される。

【0086】

本明細書において用いられるところ、「アンタゴニスト」は、受容体に結合して、受容体が結合していないかのように、いかなる応答も生じさせない複合体を形成する化合物を指す。アンタゴニストは受容体におけるアゴニストの作用を低減させる。アンタゴニストは、可逆的または非可逆的に結合し得、これにより、持続的に、または少なくともアンタゴニストが代謝されるかもしくは分離されるか、もしくは、そうでなければ物理的もしくは生物学的プロセスによって除去されるまで、受容体の活性を効果的に消失させる。

【0087】

本明細書において用いられるところ、「被検体」は、処置、観察または実験の対象である動物を指す。「動物」は、鳥類、魚類、甲殻類、は虫類、および特に哺乳動物などの冷血および温血脊椎動物および無脊椎動物を含む。「哺乳動物」としては、特に限定されないが、マウス；ラット；ウサギ；モルモット；イヌ；ネコ；ヒツジ；ヤギ；雌ウシ；ウマ；サル、チンパンジーおよび類人猿、および特にヒトなどの霊長類が挙げられる。

【0088】

本明細書において用いられるところ、「患者」は、M.D.またはD.V.M.などの医学的専門家によって処置されて、特定の疾病もしくは障害による影響の治癒もしくは少なくとも寛解、または最初の時点における疾病もしくは障害の発生の予防が試みられる被検体を指す。

【0089】

本明細書において用いられるところ、「キャリア」は、細胞または組織への化合物の取り込みを促進させる化合物を指す。例えば、特に限定されないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）は、多くの有機化合物の被検体の細胞または組織中への摂取を促進させる、通例利用されるキャリアである。

【0090】

本明細書において用いられるところ、「希釈剤」は、薬理学的活性は有さないが、薬学的に必要であるか、または所望され得る薬学組成物中における処方成分を指す。例えば、希釈剤は、効力が大きいために生産または投与のためには質量が小さくなりすぎてしまう有効薬物のかさを増やすために用いられ得る。希釈剤は、注射、経口摂取または吸入によって投与される薬物を溶解するための液体でもあり得る。当技術分野における希釈剤の一

10

20

30

40

50

般的な形態は、特に限定されないが、ヒト血液の組成を模したリン酸緩衝生理食塩水などの緩衝水溶液である。

【 0 0 9 1 】

本明細書において用いられるところ、「賦形剤」は、特に限定されないが、かさ、コンシステンシー、安定性、結合能、潤滑性、崩壊能等を組成物にもたすために薬学組成物に加えられる不活性物質を指す。「希釈剤」は賦形剤の一種である。

【 0 0 9 2 】

「受容体」は、リガンドによって阻害または刺激された場合に細胞生理学に影響を及ぼし得る細胞の内部または表面上に存在するいずれかの分子を含むことが意図される。典型的には、受容体は、リガンド - 結合特性を有する細胞外ドメイン、受容体を細胞膜中に固定する膜貫通ドメイン、およびリガンドの結合（「シグナル形質導入」）に応じて細胞シグナルを生成する細胞質ドメインを含む。受容体はまた、連結反応に応答してシグナルを生成するいずれかの細胞内分子を含む。受容体はまた、受容体の特徴的な構造を有するが識別可能なりガンドを有さないいずれかの分子を含む。加えて、受容体は、切断型、修飾型、変位型受容体、または受容体配列の一部もしくはすべてを含むいずれかの分子を含む。「リガンド」は、プロモドメインまたはプロモドメイン含有タンパク質と結合または相互作用するいずれかの物質を含むことが意図されている。

10

【 0 0 9 3 】

「選択的」または「選択性」は、他のタンパク質または他のドメインよりも特定のタンパク質またはタンパク質の特定のドメインに対して優先的に結合または阻害を示す化合物の能力と定義される。プロモドメイン結合化合物または阻害剤の「選択的」または「選択性」は、非 B E T ファミリープロモドメイン含有タンパク質よりも B E T ファミリーのプロモドメインに優先的に結合可能である化合物を指していてもよい。これはまた、C - 末端プロモドメインよりも B E T ファミリータンパク質の N - 末端プロモドメインに優先的に結合可能である化合物、または N - 末端ドメインよりも C - 末端プロモドメインに優先的に結合可能である化合物を指し得る。

20

【 0 0 9 4 】

本明細書において用いられるところ、薬理学的に有効な化合物の「同時投与」は、インビトロまたはインビボでの 2 種以上の別々の化学成分の送達を指す。同時投与は、別々の薬剤の同時の送達；薬剤の混合物の同時の送達；ならびに 1 つの薬剤の送達と、これに続く、第 2 の薬剤または追加の薬剤の送達を意味する。同時投与される薬剤は、典型的には、相互に連係して作用することが意図される。

30

【 0 0 9 5 】

本明細書において用いられるところ、「有効量」という用語は、組織、系、動物またはヒトにおいて、処置される疾病の症状の緩和または一時的な緩和を含む、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が求める生物学的応答または薬剤応答を誘起する有効な化合物または医薬品の量を意味する。

【 0 0 9 6 】

本明細書において用いられる場合、「予防／予防する」は、予防を達成するために本明細書に開示の実施形態に係る化合物または薬学組成物を使用した後に、状態および／または疾病が二度と生じ得ないことを意味すると解釈されるべきではない。さらに、この用語は、前記状態を予防するためのこのような使用の後に、少なくともある程度状態が生じることがないことを意味すると解釈されるべきではない。むしろ、「予防／予防する」は、予防されるべき状態が、このような使用にもかかわらず生じたとしても、使用されなかった場合よりも重篤性が低いであろうことを意味することが意図されている。

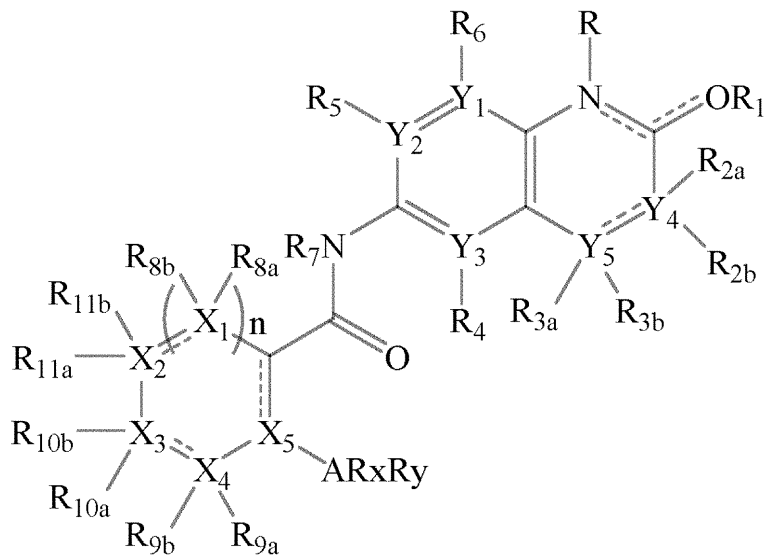
40

【 0 0 9 7 】

化合物

本明細書に開示の態様は、式 (I)

【化 8】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、異形体、立体異性体および互変異性体であって、式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、相互に独立して、N または C からなる群から選択され；

Y_5 は C または O から選択され；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は、相互に独立して、N、O、S または C からなる群から選択され；

n は 0 または 1 から選択される整数であり；

R は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-4} アルキルの群から選択され；

R_1 は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} および R_{3b} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-OR_{31}$ からなる群から選択され、または R_{2a} および R_{2b} は Y_4 と一緒になって、および / または R_{3a} および R_{3b} は Y_5 と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルからなる群から選択される環を形成し；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} および R_{32} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{16}C(=O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{28}C(=O)OR_{19}$ 、 $-C(=O)R_{20}$ 、 $-C(=O)OR_{21}$ 、 $-OC(=O)R_{21}$ 、 $-C(=O)NR_{22}R_{23}$ 、 $-S(=O)R_{24}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{26}R_{27}$ および

- OR_{31} からなる群から選択され；または

R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} は、隣接する R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} 基と一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_{8a} 、 R_{8b} および X_1 ； R_{9a} 、 R_{9b} および X_4 ； R_{10a} 、 R_{10b} および X_3 ； R_{11a} 、 R_{11b} および X_2 は一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成し；

R_7 は、水素、 $-OH$ 、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニルからなる群から選択され；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択され、または

R_{12} および R_{13} 、 R_{16} および R_{17} 、 R_{17} および R_{18} 、 R_{22} および R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、これらが結合している原子と一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環を形成し；

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} および R_{31} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択され；

A は CR_{32} または N から選択され；

R_x および R_y は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択され；または

R_x および R_y は共に、Aと一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_x または R_y の一方は、Aと一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；ならびに

R_x および R_y が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換も

10

20

30

40

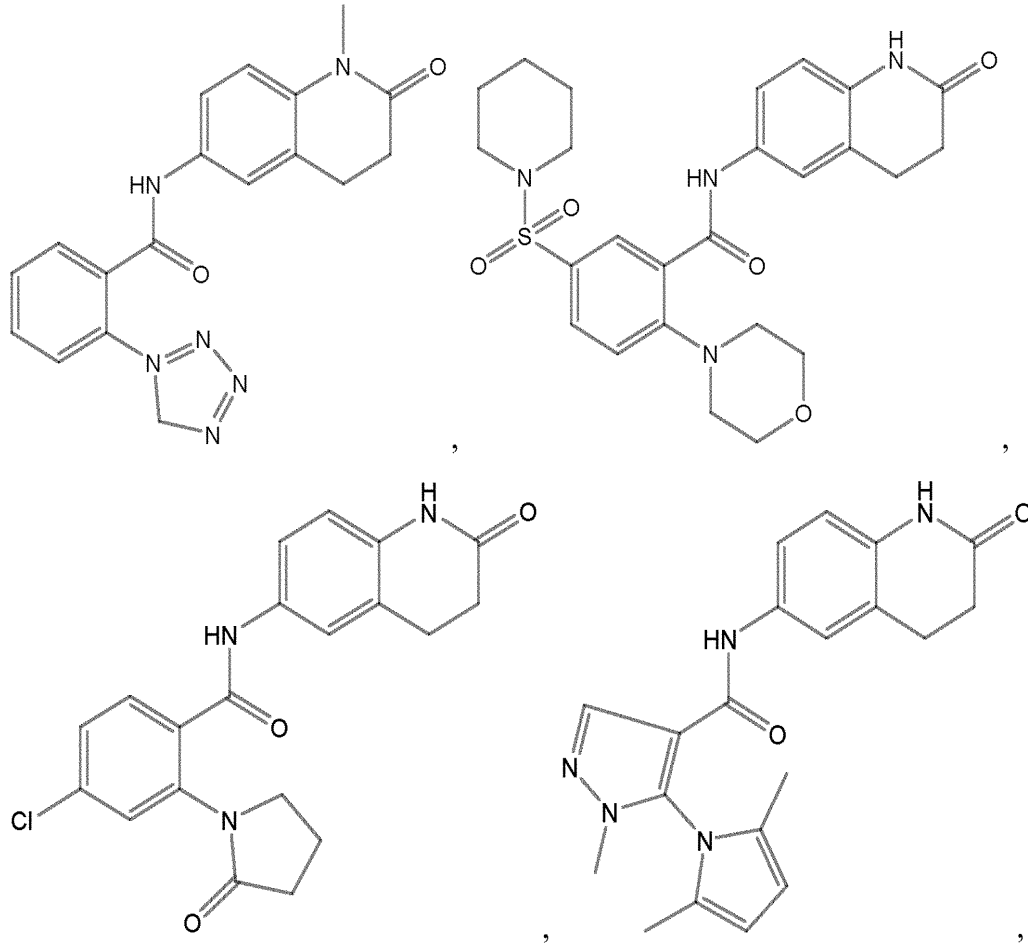
50

しくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択される場合は常に、 R_{11a} および R_{11b} は共に水素であることはできず；

1 個または複数個のヘテロ原子が存在している場合は常に、その 1 個または複数個のヘテロ原子は O、N および S から選択され；かつ

ただし、式 (I) の化合物は、

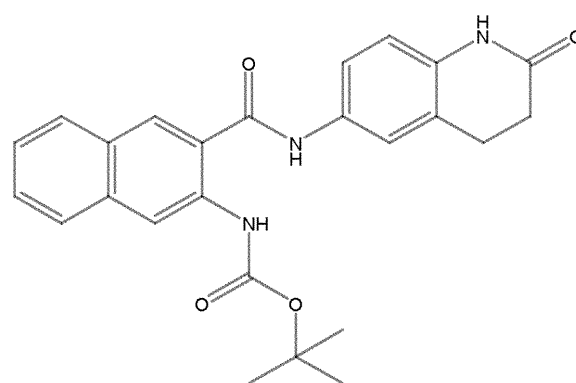
【化 9】



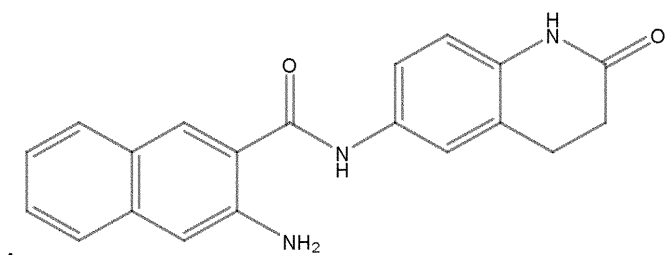
10

20

30

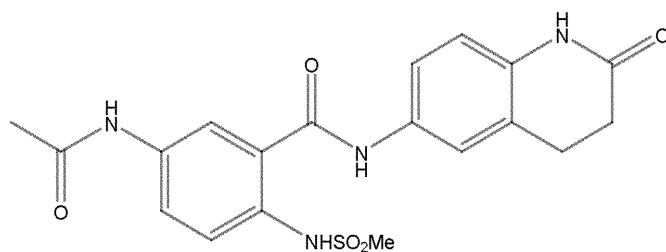
O=C1CCCCc2ccc(NC(=O)c3c(C4=CC=CC=C4F)n(C5=CC=CC=C5)n3)cc21

10



20

、または

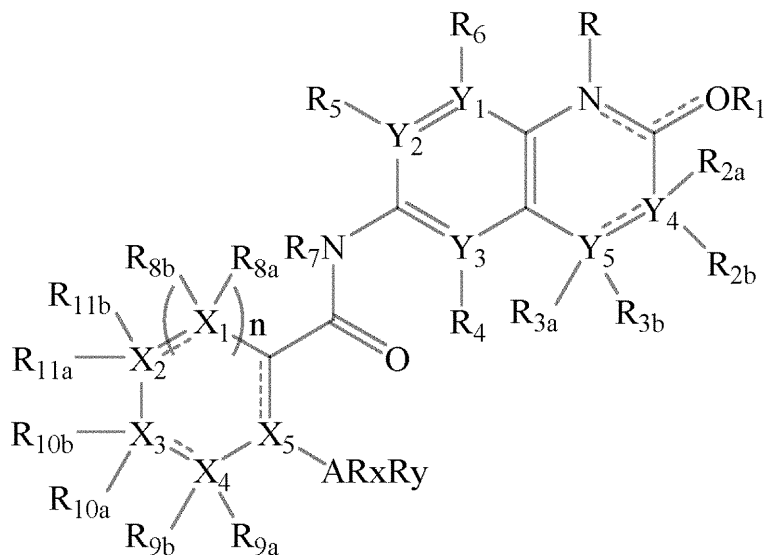


30

【 0 0 9 8 】

本明細書に開示の態様は、式（Ⅰ）

【化 1 1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、異形体、立体異性体および互変異性体であって、式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、相互に独立して、N または C からなる群から選択され；

Y_5 は C または O から選択され；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は、相互に独立して、N、O、S または C からなる群から選択され；

n は 0 または 1 から選択される整数であり；

R は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-4} アルキルの群から選択され；

R_1 は、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} および R_{3b} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、-OH、-CN、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、-OR₃₁ からなる群から選択され、または R_{2a} および R_{2b} は Y_4 と一緒になって、および/または R_{3a} および R_{3b} は Y_5 と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルからなる群から選択される環を形成し；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} および R_{32} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、-OH、-CN、-NO₂、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₄C(=O)R₁₅、-NR₁₆C(=O)NR₁₇R₁₈、-NR₂₈C(=O)OR₁₉、-C(=O)R₂₀、-C(=O)OR₂₁、-OC(=O)R₂₁、-C(=O)NR₂₂R₂₃、-S(=O)R₂₄、-SO₂R₂₅、-SO₂NR₂₆R₂₇ および

- OR_{31} からなる群から選択され；または

R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} は、隣接する R_5 、 R_6 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、 R_{11b} 基と一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_{8a} 、 R_{8b} および X_1 ； R_{9a} 、 R_{9b} および X_4 ； R_{10a} 、 R_{10b} および X_3 ； R_{11a} 、 R_{11b} および X_2 は一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成し；

R_7 は、水素、 $-OH$ 、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニルからなる群から選択され；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択され、または

R_{12} および R_{13} 、 R_{16} および R_{17} 、 R_{17} および R_{18} 、 R_{22} および R_{23} 、 R_{26} および R_{27} は、これらが結合している原子と一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環を形成し；

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} および R_{31} は、相互に独立して、存在していないか、または水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択され；

A は CR_{32} または N から選択され；

R_x および R_y は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択され；または

R_x および R_y は共に、Aと一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_x または R_y の一方は、Aと一緒にあって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；ならびに

R_x および R_y が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換も

10

20

30

40

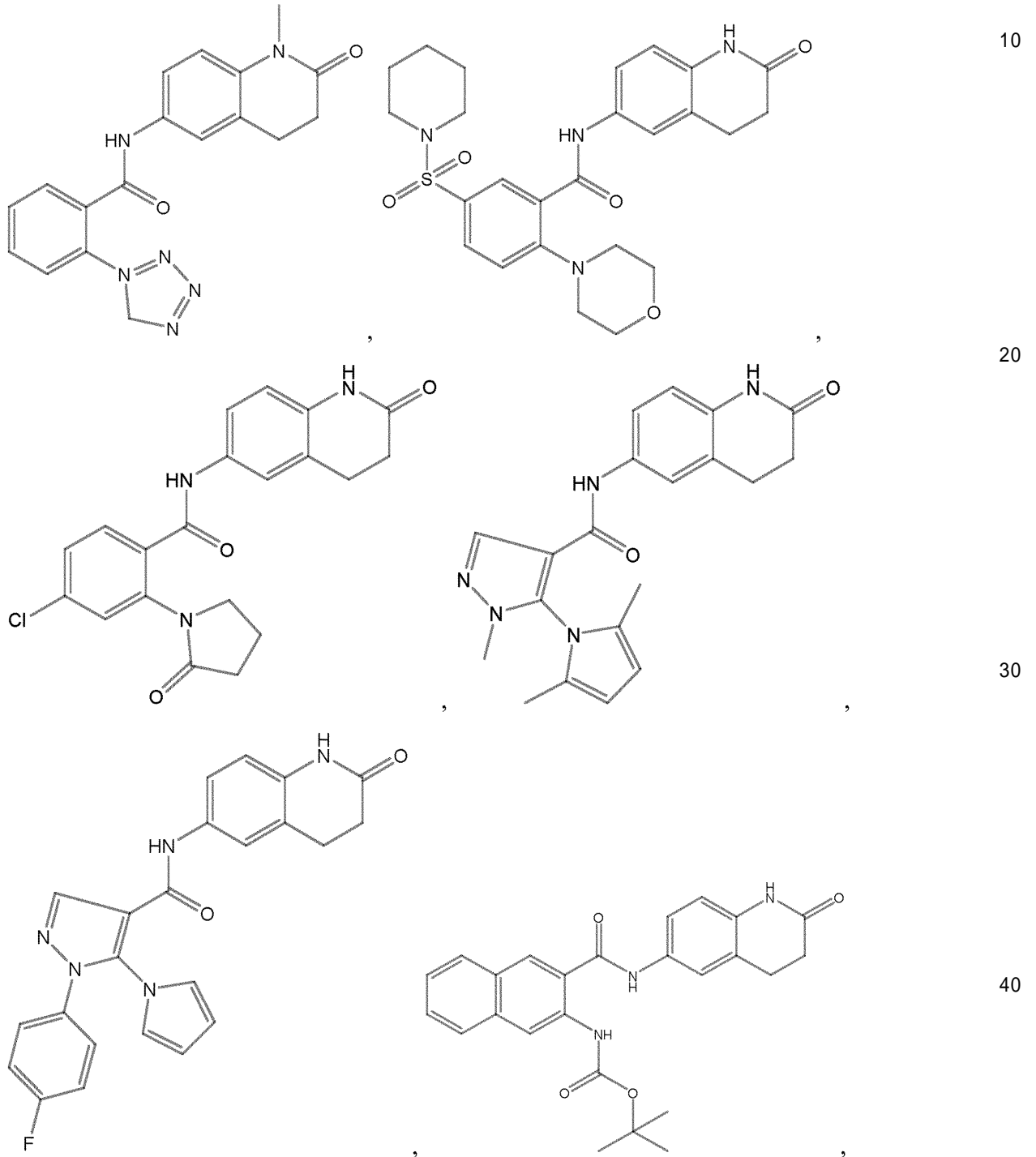
50

しくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択される場合は常に、 R_{11a} および R_{11b} は共に水素であることはできず；

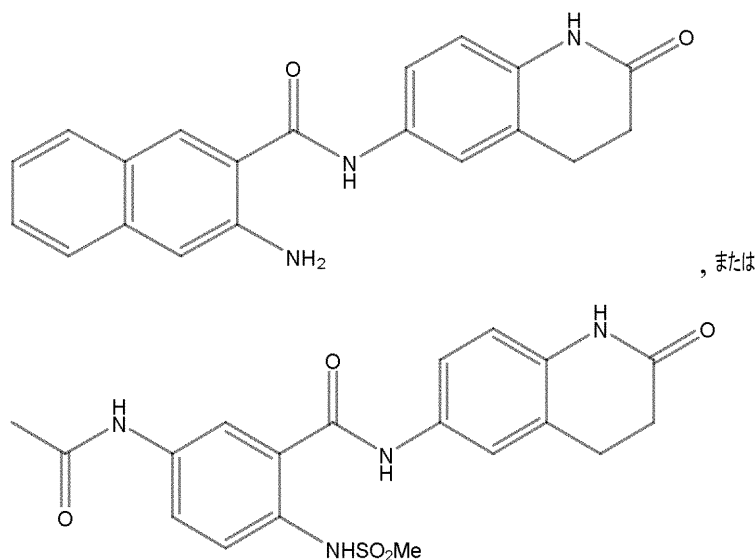
1 個または複数個のヘテロ原子が存在している場合は常に、その 1 個または複数個のヘテロ原子は O、N および S から選択され；かつ

ただし、式 (I) の化合物は、

【化 12】



【化 13】



10

ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、異形体、立体異性体および互変異性体に関する。

20

【0099】

いくつかの実施形態は本明細書に提示されている式のいずれかに係る化合物に関し、式中、 R_{2a} および R_{2b} は、相互に独立して、存在していないか、または R_{2a} および R_{2b} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-6} シクロアルキルおよび無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される。

【0100】

いくつかの実施形態は本明細書に提示されている式のいずれかに係る化合物に関し、式中、 R_{3a} および R_{3b} は、相互に独立して、存在していないか、または R_{3a} および R_{3b} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-6} シクロアルキルおよび無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される。

30

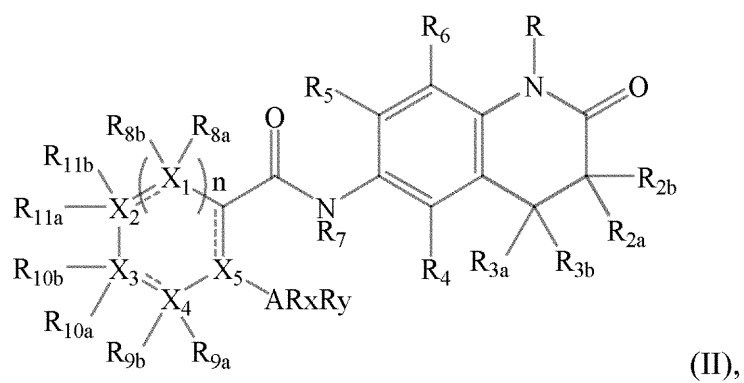
【0101】

例えば R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} および / または R_{3b} といった表記されている置換基が存在していないとみなされる場合は常に、これは、二重結合が形成されていることを意味し得る (R_{2b} および R_{3b} が存在しておらず、二重結合が存在している式 (III) によって例示されているとおり)。

【0102】

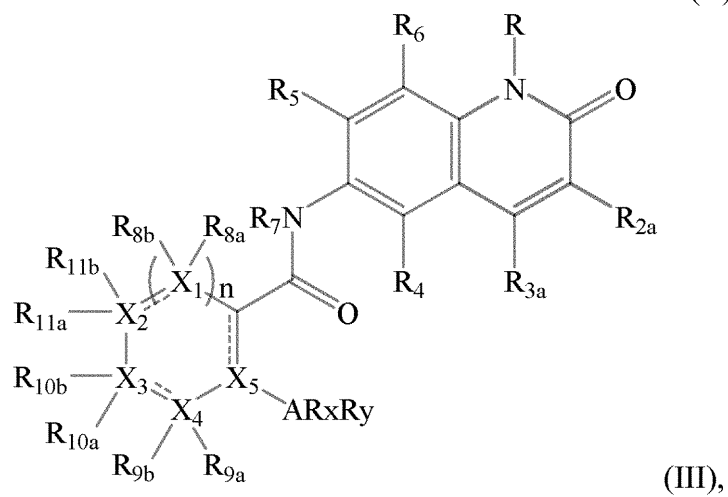
いくつかの態様は、式 (II) ~ (VI)

【化 1 4】



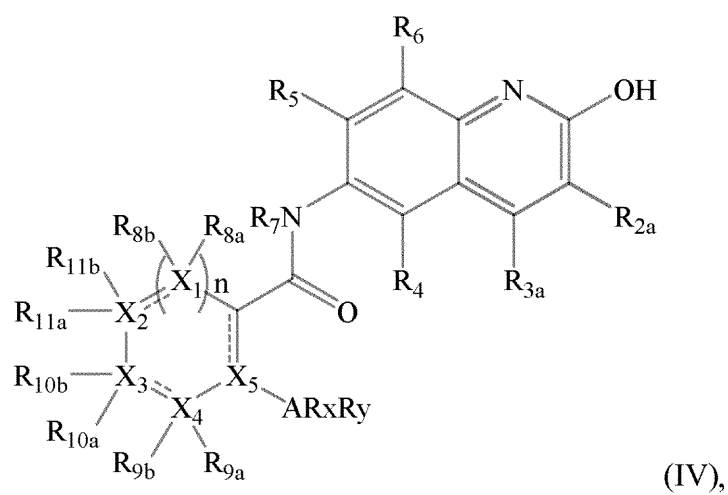
(II),

10



(III),

20

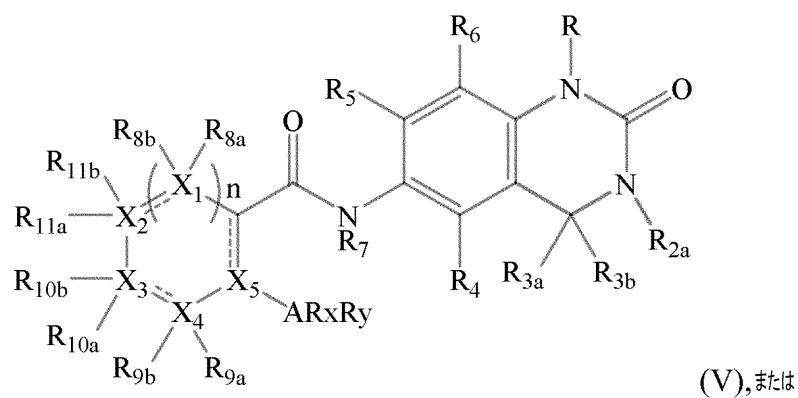


(IV),

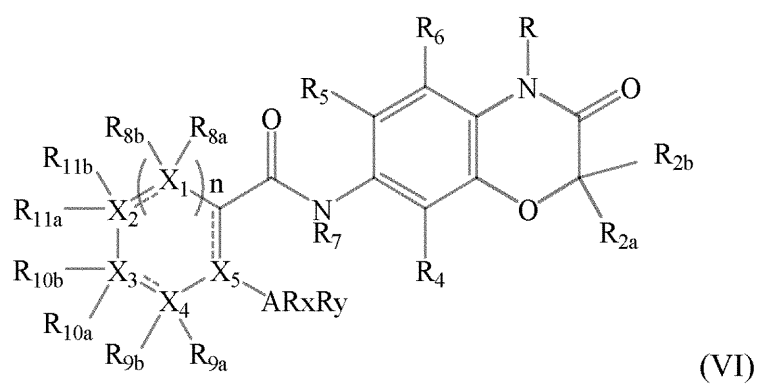
30

40

【化 1 5】



10



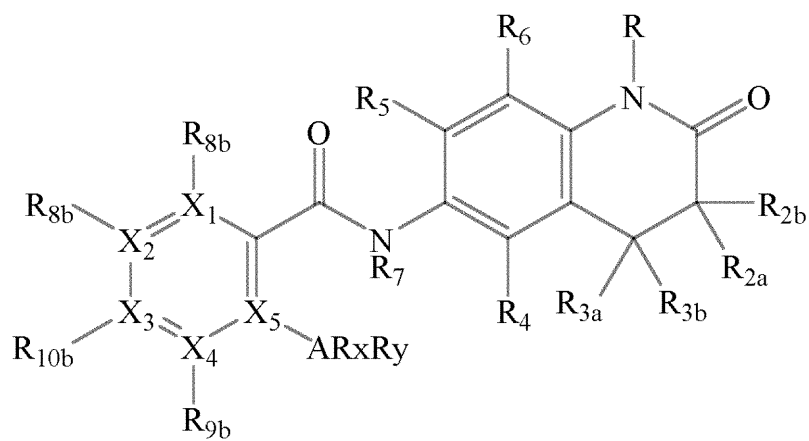
20

に係る化合物に関する。

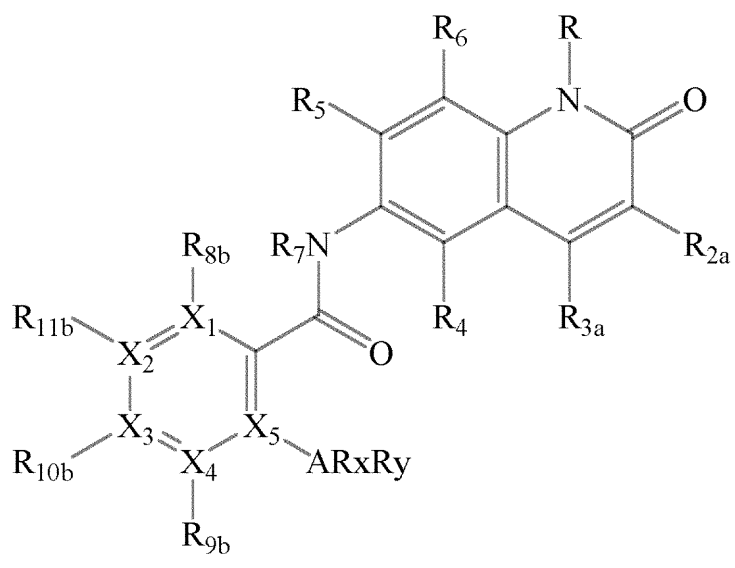
【 0 1 0 3】

いくつかの態様は、式 (I I b) ~ (V I b)

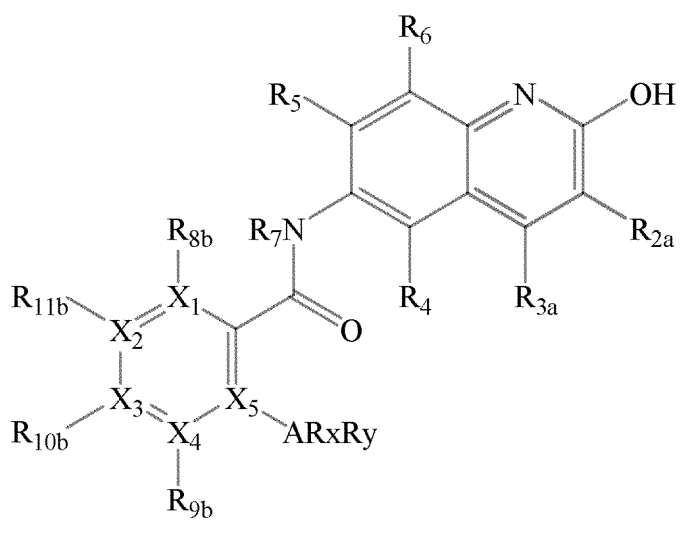
【化 1 6】



10



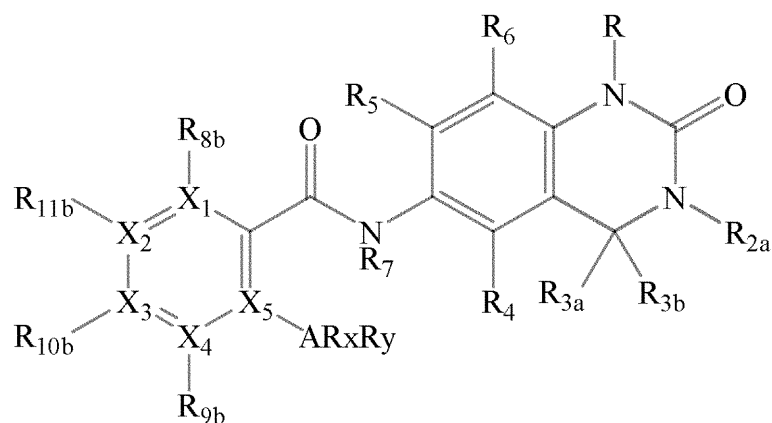
20



30

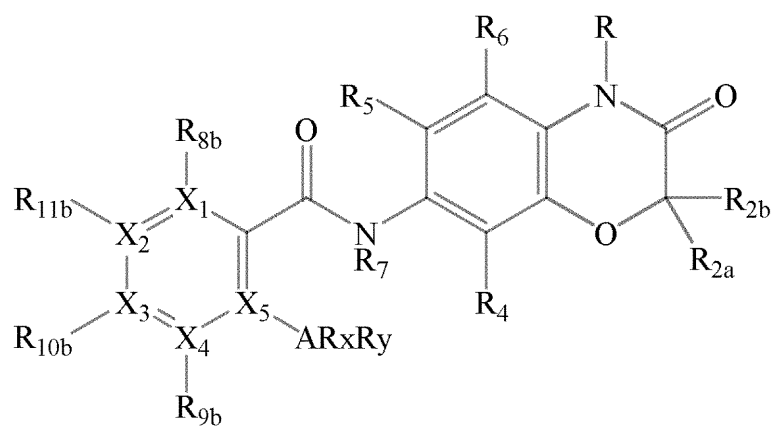
40

【化 17】



(Vb), または

10



(VIb)

20

に係る化合物に関する。

【0104】

いくつかの実施形態は、式 (II)、(IIb)、(III)、(IIIb)、(IV) または (IVb) のいずれかに係る化合物から選択される化合物に関する。

30

【0105】

整数「n」が0である実施形態において、X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ を含む環は5員環である。

【0106】

いくつかの実施形態は本明細書に記載の化合物に関し、式中、X₁、X₂、X₃ および X₄ は、相互に独立して、NまたはCからなる群から選択され、X₅ はCである。

【0107】

いくつかの実施形態は、整数「n」が1であり、X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ を含み、従って、窒素原子を含んでいてもいなくてもよい6員環である環に関する。その一例は、X₁、X₂、X₃ および X₄ が、相互に独立して、NまたはCからなる群から選択され、および X₅ がCである場合である。さらに、例は、X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ を含む環中に存在する1個の窒素原子を含み、すなわち、このような実施形態においては、X₁、X₂、X₃ および X₄ の1つがN（窒素）であり得、他のものがC（炭素）であり得る。他の例は、すべてがCである（すなわちフェニル環である）X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ を含む環に関する。

40

【0108】

いくつかの実施形態は、R_{8b}、R_{11b}、X₁ および X₂ ; R_{10b}、R_{11b}、X₂ および X₃ ; ならびに / または R_{9b}、R_{10b}、X₃ および X₄ が、一緒になって、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換シクロアルキルおよび無置換もしくは置換シク

50

ロアルケニルからなる群から選択される縮合環系を形成するものに関する。このような実施形態は、一緒になって縮合環系を形成する置換基を有する X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 を含む環、すなわち、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 を含む環が縮合環系の一部であるものに関する。

【0109】

いくつかの実施形態によれば、式IIb、IIIb、IVb、VbおよびVIbの化合物は、 X_5 がC（炭素原子）である化合物から選択される。

【0110】

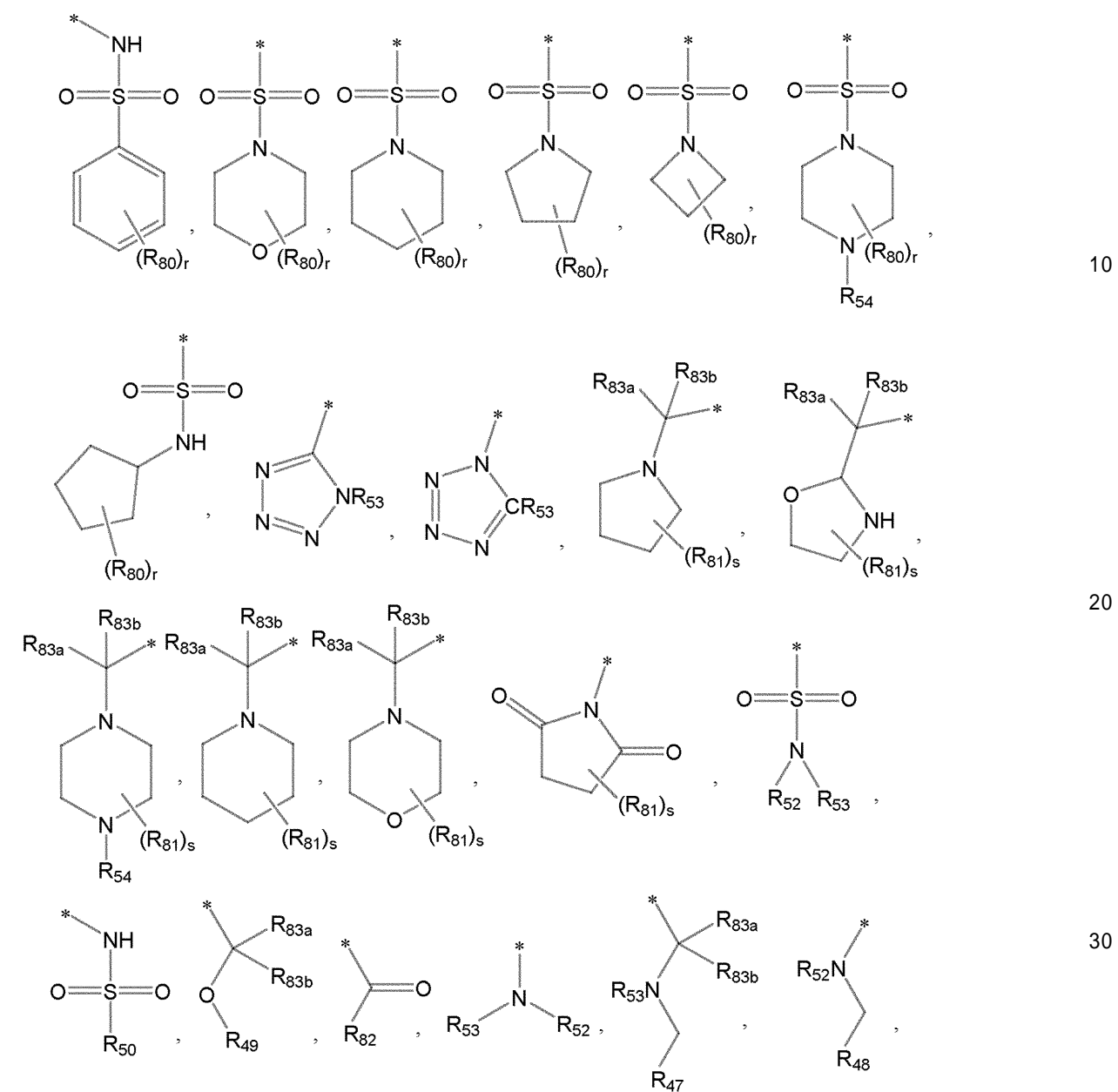
いくつかの実施形態は本明細書に記載の化合物に関し、式中、Aは CR_{32} またはNから選択され、ならびに R_x および R_y は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択される。これらの実施形態によれば、 R_{11a} および R_{11b} の両方が水素であることは可能ではない。これらの実施形態によれば、 R_{11a} は存在しておらず、 R_{11b} は、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} ハロアルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アミノアルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} シアノアルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=O)NR_{22}R_{23}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{26}R_{27}$ 、 $-NR_{33}(CR_{34}R_{35})_mC(=O)NR_{36}R_{37}$ 、 $-(CR_{38}R_{39})_mNR_{40}R_{41}$ および $-(CR_{42}R_{43})_mC(=O)NR_{44}R_{45}$ からなる群から選択され、式中、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{44} 、 R_{45} は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択され；または R_{12} 、 R_{13} ； R_{22} 、 R_{23} ； R_{26} 、 R_{27} ； R_{36} 、 R_{37} ； R_{40} 、 R_{41} ；および R_{44} 、 R_{45} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される環を形成し、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{42} および R_{43} は、独立して、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ならびにmは、0、1、2、3および4からなる群から選択される整数である。いくつかの実施形態は、 R_{11a} が存在しておらず、および R_{11b} が

10

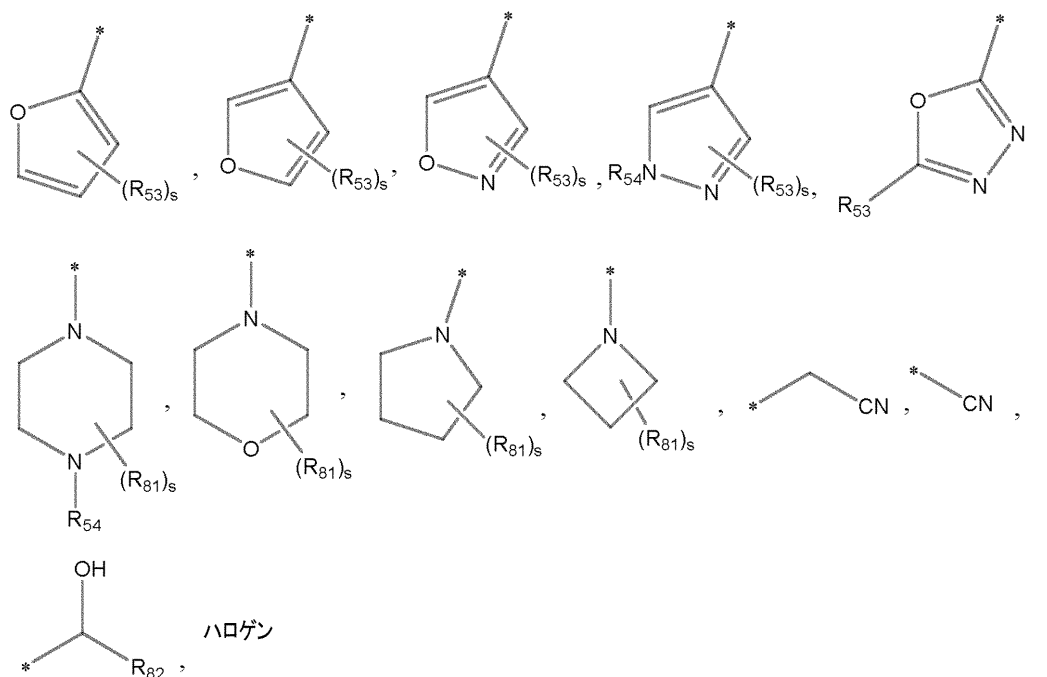
20

30

【化 18】



【化 19】



10

20

(式中、 R_{83a} および R_{83b} は、相互に独立して、水素、フルオロ、 $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、または R_{83a} および R_{83b} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルを形成し； R_{80} および R_{81} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim4}$ アミノアルキル、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ- $C_{1\sim4}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)OR_{52}$ からなる群から選択され； r および s は 0、1 または 2 から選択される整数であり； R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} および R_{50} および R_{82} は、相互に独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 $C_{1\sim6}$ アミノアルキル、 $-OH$ 、 $-C(=O)NR_{55}R_{56}$ からなる群から選択され； R_{82} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-NR_{85}R_{86}$ および $-OH$ からなる群から選択され； R_{52} 、 R_{53} および R_{54} は、相互に独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ アミノアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ- $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルおよび $-C(=O)R_{82}$ からなる群から選択され； R_{55} および R_{56} は、相互に独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、無置換もしくは置換 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ならびに R_{85} および R_{86} は、相互に独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび $C_{3\sim8}$ シクロアルキルからなる群から選択され、または R_{85} および R_{86} は窒素原子と一緒に、無置換もしくは置換ヘテロアリシクリルから選択される環系を形成する)に従って選択されるものに関する。

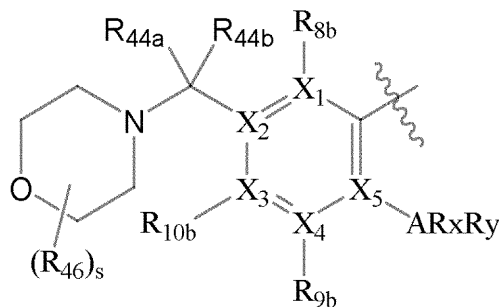
30

40

【0111】

アスタリスクは、一般式、例えばこの特定の例においては、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 を含む環系に対する結合を形成するラジカルを示す。アスタリスクをさらに例示するために、以下の例は、 $-CR_{44a}R_{44b}$ -モルホリニルによる R_{11b} の置換を構造的に開示するものである。

【化 20】



10

【0112】

いくつかの実施形態は、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニルおよび無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成する AR_xR_y に関する。いくつかの関連する実施形態において、 R_x または R_y は、A と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニルおよび無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成する。従って、これらの実施形態によれば、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 を含む環は、A および R_x および R_y の少なくとも一方を含む環系によって 2 位で置換されている。いくつかの実施形態は、A を含むと共に、 R_x および R_y の少なくとも一方が無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニルおよび無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択される環系である環系に関する。いくつかの実施形態は、A が窒素原子であり、従って、形成される環系が無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリールから選択されるものに関する。環系が置換されていると記載されているいくつかの実施形態において、置換基は、特に限定されないことが意図されており、および存在する場合、1、2、3 または 4 回存在し得、および環系に異なる置換基が存在していてもよく、すべて、当業者による合成技能の範囲内である。環系における置換基の例は、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{62}$ 、 R_{63} 、 $-NR_{64}C(=O)NR_{65}R_{66}$ 、 $-C(=O)NR_{67}R_{68}$ および $-C(=O)OR_{69}$ であり、ここで、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} および R_{69} は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 $-CH_2NR_{70}R_{71}$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、アリール- C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、 R_{70} および R_{71} は、相互に独立して、水素または C_{1-4} アルキルから選択される。無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルの例は、無置換もしくは置換ピロリジニルおよび無置換もしくは置換ピロリジニル-2-オンである。無置換もしくは置換ヘテロアリールの例は、無置換もしくは置換イミダゾリル、無置換もしくは置換ピロリル、無置換もしくは置換ピラゾリル、無置換もしくは置換テトラゾリル、および無置換もしくは置換ピリジルである。無置換もしくは置換アリールの例は無置換もしくは置換フェニルである。

20

30

40

【0113】

いくつかの実施形態は、上記に開示されている環系を形成する AR_xR_y に関し、ここで、 R_{11a} は存在しておらず、および R_{11b} は非水素置換基から上記に開示されてい

50

るとおり選択される。

【0114】

いくつかの実施形態は、上記に開示されている環系を形成する AR_xR_y に関し、ここで、 R_{11b} は非水素置換基から上記に開示されているとおり選択され、ならびに R_{8a} 、 R_{9a} 、 R_{10a} および R_{11a} は存在しておらず、ならびに R_{8b} 、 R_{9b} および R_{10b} は水素である。

【0115】

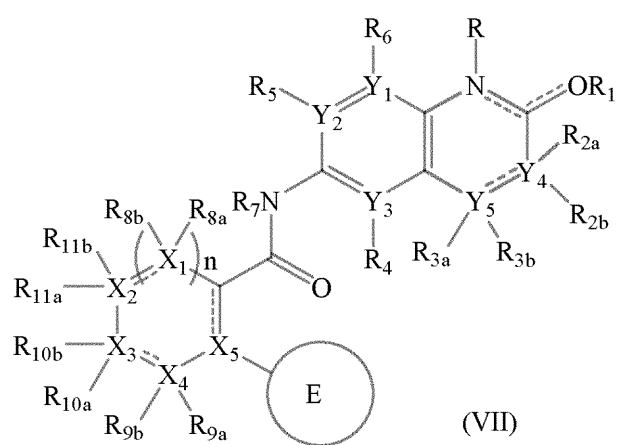
いくつかの実施形態は、上記に開示されている環系を形成する AR_xR_y に関し、ここで、 R_{8a} 、 R_{9a} 、 R_{10a} および R_{11a} は存在しておらず、ならびに R_{8b} 、 R_{9b} 、 R_{10b} および R_{11b} は水素である。

10

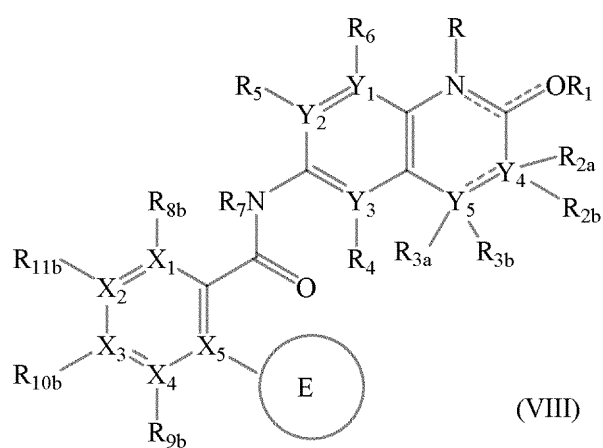
【0116】

環系を形成する AR_xR_y の数例が式(VII、VIII、IXおよびX)：

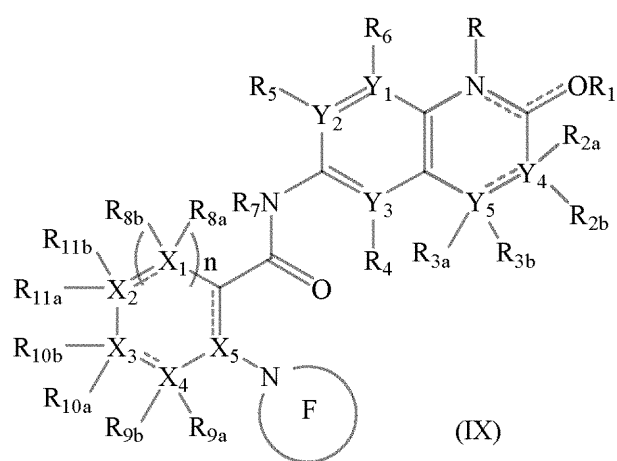
【化 2 1】



10



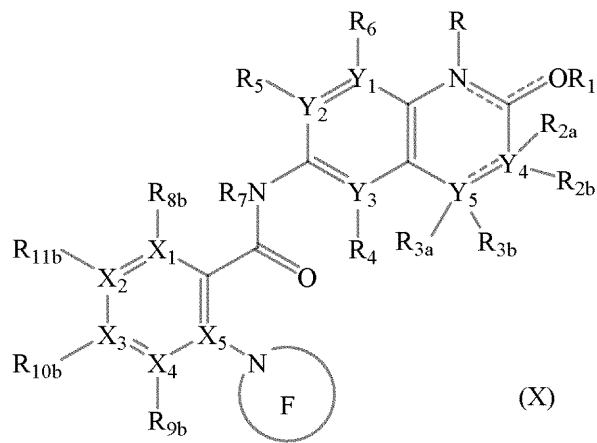
20



30

40

【化 2 2】



10

に示されており、式中、置換基は本明細書において上記に記載されているとおり選択される。

【0117】

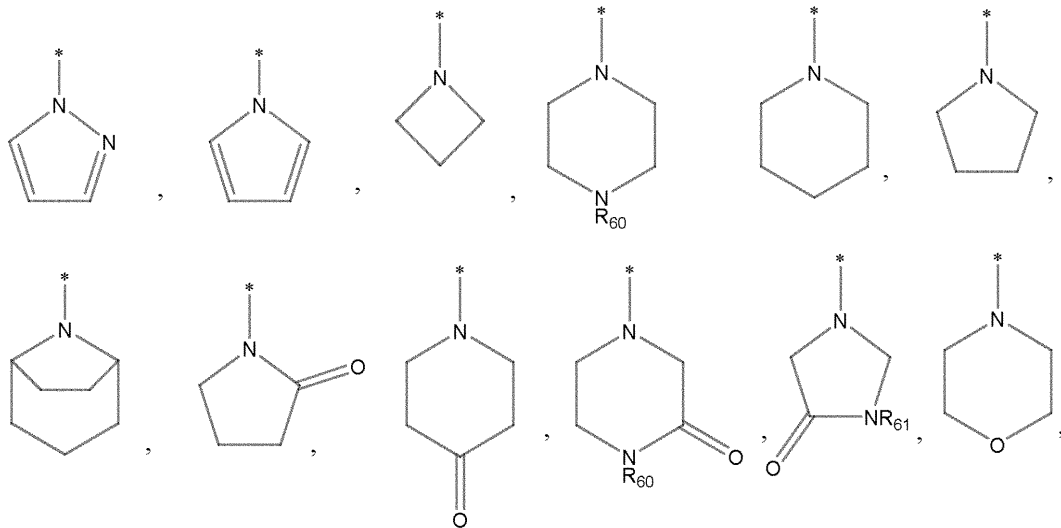
いくつかの実施形態によれば、式VII、VIII、IXおよびXの化合物は、 X_5 がC（炭素原子）である化合物から選択される。

20

【0118】

環系EおよびFの例は：

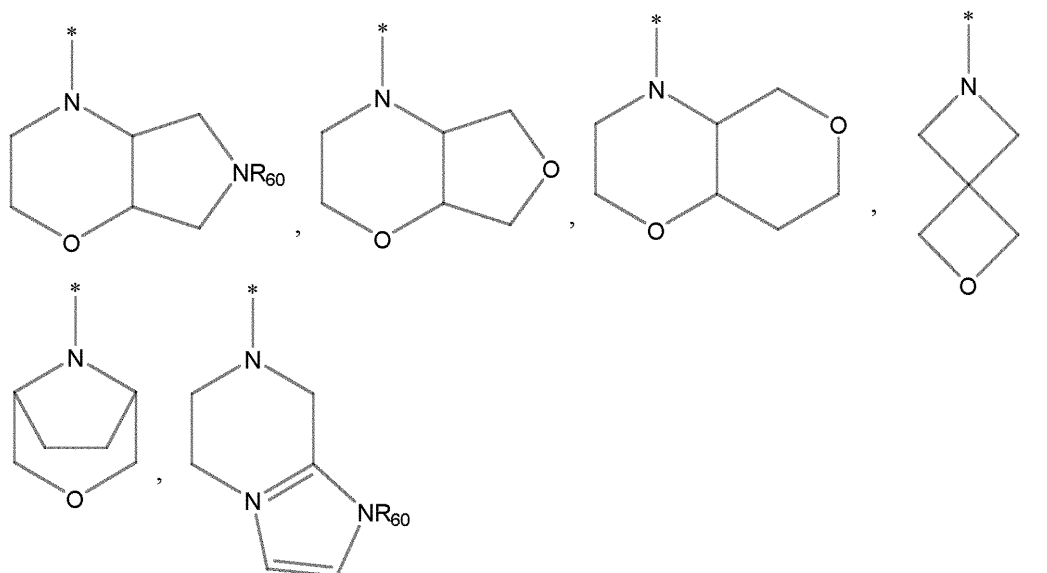
【化 2 3】



30

40

【化 2 4】



10

であり、これらは、無置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{62}R_{63}$ 、 $-NR_{64}C(=O)NR_{65}R_{66}$ 、 $-C(=O)NR_{67}R_{68}$ および $-C(=O)OR_{69}$ からなる群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていても無置換であってもよく、ここで、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} および R_{69} は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される。

20

【0119】

上記の実施形態のいくつかにおいては、例えばシクロアルキル、ヘテロアリシクリル、アリールまたはヘテロアリールといった環系が置換されているとみなされている場合は常に、好適な置換基の例は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)OR_{52}$ 、 $-C(=O)R_{82}$ および $C_1 \sim 4$ アミノアルキルであり、ここで、 R_{82} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-NR_{85}R_{86}$ および $-OH$ からなる群から選択され； R_{52} 、 R_{53} および R_{54} は、相互に独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、および $-C(=O)R_{82}$ からなる群から選択され； R_{55} および R_{56} は、相互に独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ならびに R_{85} および R_{86} は、相互に独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択され、または R_{85} および R_{86} は窒素原子と一緒に、無置換もしくは置換ヘテロアリシクリルから選択される環系を形成する。

30

40

【0120】

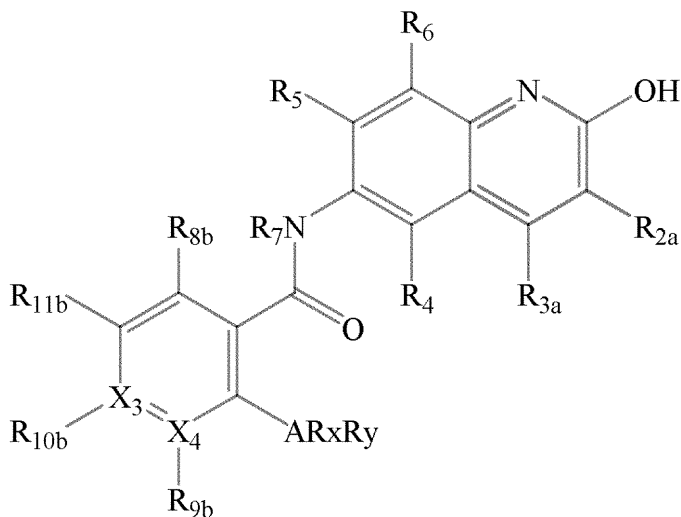
いくつかの実施形態において、ハロゲンが置換基であると特定されている場合は常に、このハロゲンはフルオロまたはクロロから選択される。

【0121】

いくつかの実施形態は、式 X I

50

【化 25】



(XI)

(式中、 R_{2a} は水素またはメチルであり； R_{3a} は水素またはメチルであり； R_7 は水素であり；

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_{8b} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

X_3 および X_4 は、相互に独立して、 N および C からなる群から選択され；

X_4 が N である場合、 R_{9b} は存在しておらず、 X_4 が C である場合、 R_{9b} は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

X_3 が N である場合、 R_{10b} は存在しておらず、 X_3 が C である場合、 R_{10b} は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

R_{11b} は、水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキニル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{16}C(=O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{28}C(=O)OR_{19}$ 、 $-C(=O)R_{20}$ 、 $-C(=O)OR_{21}$ 、 $-OC(=O)R_{21}$ 、 $-C(=O)NR_{22}R_{23}$ 、 $-S(=O)R_{24}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{26}R_{27}$ および $-OR_{31}$ からなる群から選択され；

A は CR_{32} または N から選択され；

R_x および R_y は、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルケニル、置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択され；または

R_x および R_y は共に、 A と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリールおよび無置換もしくは置換アリールからなる群から選択される環系を形成し；または

R_x または R_y の一方は、 A と一緒になって、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアル

10

20

30

40

50

キル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニルおよび無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリルまたは無置換もしくは置換ヘテロアリアルおよび無置換もしくは置換アリアルからなる群から選択される環系を形成し；ならびに

R_x および R_y が、相互に独立して、水素、無置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ アルケニル、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、および無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリアル、無置換もしくは置換ヘテロアリアル、 $-C(=O)R_{20}$ および $-SO_2R_{25}$ から選択される場合は常に、 R_{11b} が水素であることはできず；

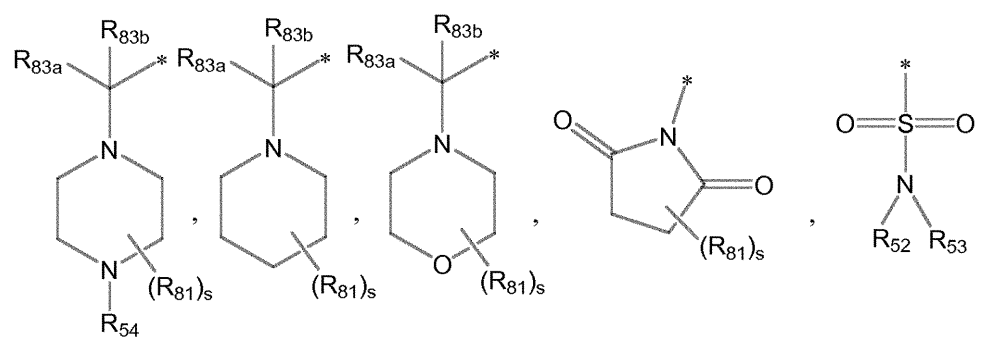
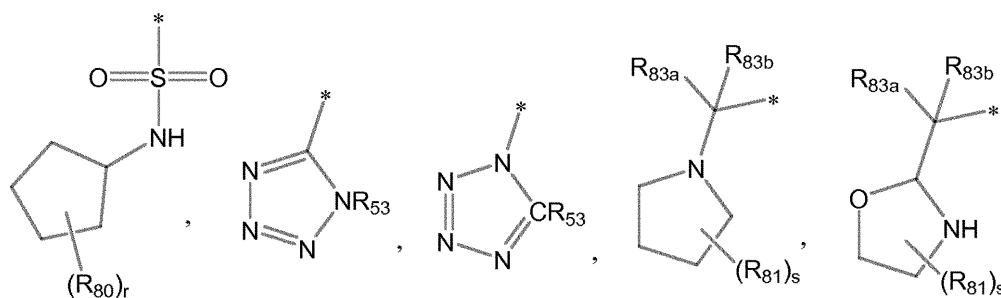
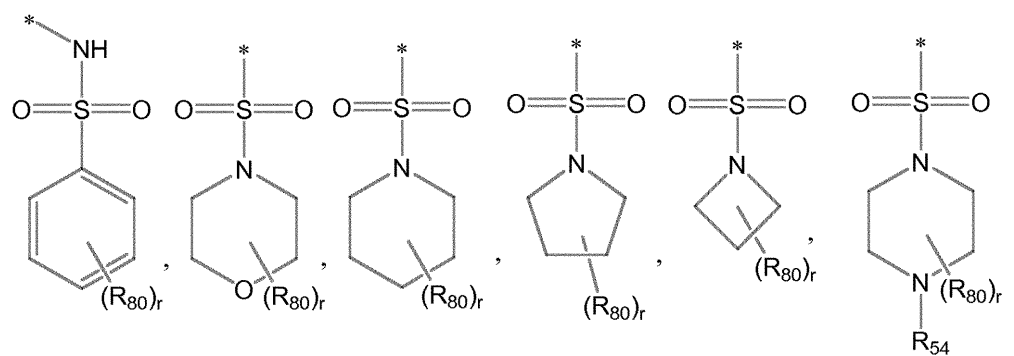
1 個または複数個のヘテロ原子が存在する場合は常に、その 1 個または複数個のヘテロ原子は O、N および S から選択される）
の化合物に関する。

10

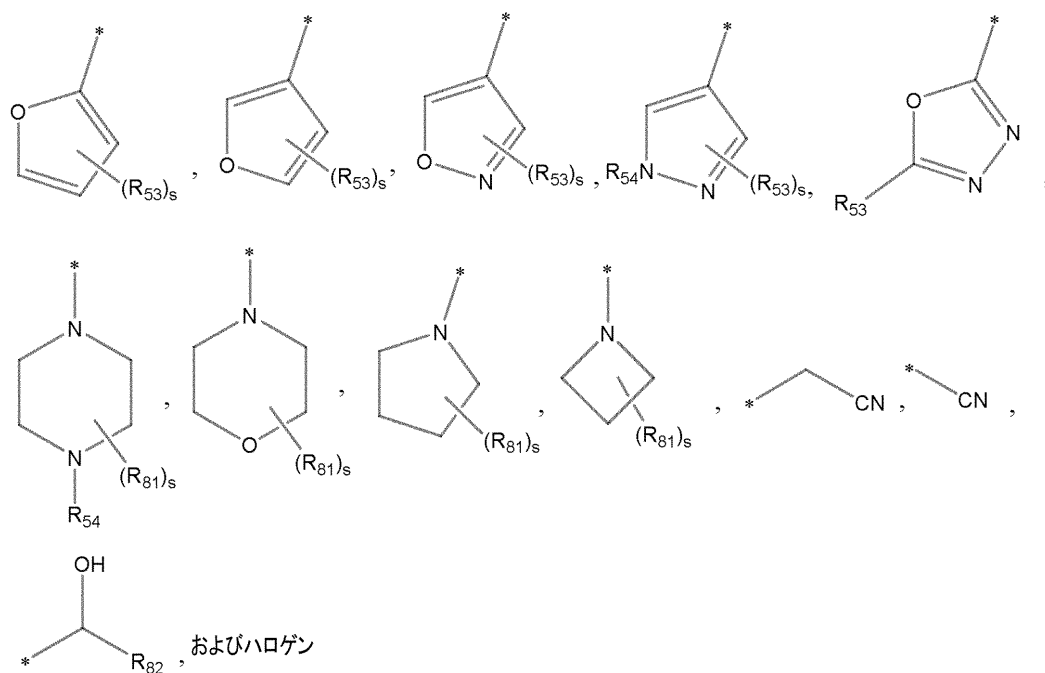
【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態において、式 (X I) の化合物は、 R_x および R_y が共に、A と一緒になって、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、無置換もしくは置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換ヘテロアリアルおよび無置換もしくは置換アリアルからなる群から選択される環系を形成し；または R_{11b} が、無置換もしくは置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロアリシクリルおよび無置換もしくは置換ヘテロアリアルからなる群から選択されるか、または：

【化 26】



【化 27】



10

20

(式中、 R_{83a} および R_{83b} は、相互に独立して、水素、フルオロ、および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、または R_{83a} および R_{83b} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-8} シクロアルキルを形成し；

R_{80} および R_{81} は、相互に独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 $-C(=O)NR_{52}R_{53}$ および $-C(=O)OR_{52}$ からなる群から選択され；

30

r および s は 0、1 または 2 から選択される整数であり；

R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} および R_{50} は、相互に独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 $-NR_{52}R_{53}$ 、 C_{1-6} アミノアルキル、 $-OH$ および $-C(=O)NR_{55}R_{56}$ からなる群から選択され；

R_{82} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_{85}R_{86}$ および $-OH$ からなる群から選択され；

R_{52} 、 R_{53} および R_{54} は、相互に独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび $-C(=O)R_{82}$ からなる群から選択され；

40

R_{55} および R_{56} は、相互に独立して、 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換アリールおよび無置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択され；ならびに

R_{85} および R_{86} は、相互に独立して、水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択され、または R_{85} および R_{86} は窒素原子と一緒にあって、無置換もしくは置換ヘテロアリシクリルから選択される環系を形成する) からなる群から選択される化合物から選択される。

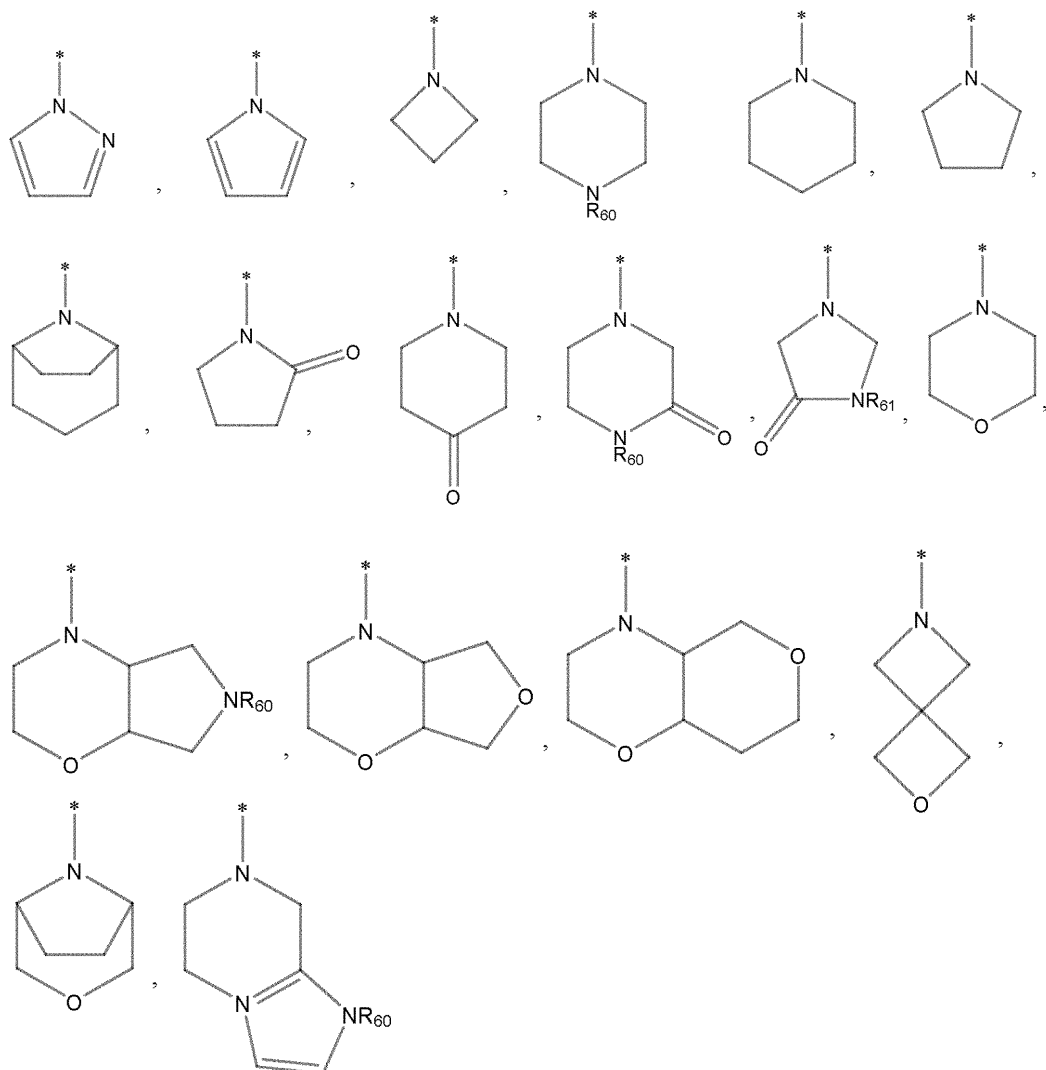
【0123】

50

いくつかの実施形態において、式 (X I) の化合物は、 R_x および R_y が A と一緒にな

って、

【化 2 8】



10

20

30

からなる群から選択される環系を形成する化合物から選択され、この環系は、無置換であるか、または無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アルコキシ、無置換もしくは置換 C_{1-6} ハロアルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、無置換もしくは置換 C_{1-6} アミノアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルキル、無置換もしくは置換 C_{3-8} シクロアルケニル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル、無置換もしくは置換 C_{2-9} ヘテロアリシクリル - C_{1-6} アルキル、無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル、 $-(CR_{64}R_{65})_tNR_{62}R_{63}$ 、 $-NR_{64}C(=O)NR_{65}R_{66}$ 、 $-C(=O)NR_{67}R_{68}$ および $-C(=O)OR_{69}$ からなる群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されており；

40

R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} および R_{69} は、相互に独立して、水素および無置換もしくは置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；または

環系は二環系の一部であり；ならびに t は、0、1、2 および 3 から選択される整数から選択される。

【0124】

いくつかの実施形態において、式 (X I) の化合物は、 R_{2a} が水素またはメチルであ

50

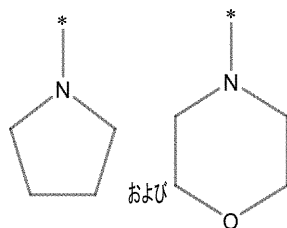
り； R_{3a} が水素またはメチルであり； R_7 が水素であり； R_4 、 R_5 、 R_6 が、相互に独立して、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され；

X_3 および X_4 が、相互に独立して、N および C からなる群から選択され、ここで、 R_{8b} 、 R_{9b} および R_{10b} が水素であり、または X_3 もしくは X_4 が N である場合には R_{9b} および R_{10b} は不在である、化合物から選択される。

【0125】

いくつかの実施形態において、式 (XI) の化合物は、 R_x および R_y が、A と一緒になって、

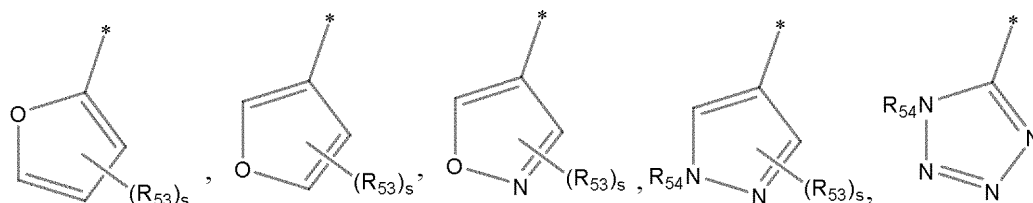
【化29】



10

からなる群から選択される環系を形成し、；ならびに R_{11b} が

【化30】



20

(式中、 s は 0、1 または 2 から選択され、および R_{53} は存在する場合メチルであり； R_{54} は水素およびメチルから選択される)

からなる群から選択される化合物から選択される。

【0126】

追加の態様および実施形態が添付の特許請求の範囲に包含されている。

【0127】

本明細書に開示されている関連する態様および実施形態においては、本明細書に記載の式 (I) ~ (XI) または (Ib) ~ (IVb) の化合物のプロドラッグが提供されている。

【0128】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示の化合物は、非 BET ファミリーのプロモドメインと比して BET ファミリータンパク質におけるプロモドメインのいずれか 1 つに対して選択的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示の化合物は、BET ファミリータンパク質のいずれかにおいて、C - 末端プロモドメイン (BD2) よりも N - 末端プロモドメイン (BD1) に対して選択的に結合する。

40

【0129】

[薬学組成物]

他の態様において、本開示は、生理学的に許容可能な表面活性剤、キャリア、希釈剤、賦形物、スムージング剤 (smoothing agents)、懸濁剤、膜形成物質およびコーティング助剤、またはこれらの組み合わせ；ならびに本明細書に開示の式 (I) ~ (XI) または (Ib) ~ (VIIb) のいずれか 1 つの化合物を含む薬学組成物に関する。薬学組成物に含まれる式 (I) の化合物はまた、上記の好ましい実施形態のい

50

れかの化合物であり得る。他の態様において、本開示は、生理学的に許容可能な表面活性剤、キャリア、希釈剤、賦形物、スミージング剤 (smoothing agents)、懸濁剤、膜形成物質およびコーティング助剤、またはこれらの組み合わせ；ならびに本明細書に開示の式 I ~ XI または Ib ~ VIb のいずれか 1 つの化合物を含む薬学組成物に関する。治療用途に許容可能なキャリアまたは希釈剤は薬学の技術分野において周知であり、例えば、本明細書において参照によりその全体が援用される Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) に記載されている。防腐剤、安定化剤、染料、甘味料、芳香剤、香味剤等が薬学組成物中に添加され得る。例えば、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルが防腐剤として添加され得る。加えて、酸化防止剤および懸濁剤が用いられ得る。種々の実施形態において、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコール等が表面活性剤として用いられ得；スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、結晶化セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等が賦形物として用いられ得；ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等がスミージング剤 (smoothing agents) として用いられ得；ヤシ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、ダイズ油が懸濁剤または潤滑剤として用いられ得；セルロースもしくは糖質などの炭水化物の誘導体としての酢酸フタル酸セルロース、またはポリビニルの誘導体としての酢酸メチル - メタクリレートコポリマーが懸濁剤として用いられ得；ならびにフタル酸エステル等などの可塑剤が懸濁剤として用いられ得る。

10

20

【0130】

「薬学組成物」という用語は、本明細書に開示の化合物と希釈剤またはキャリアなどの他の化学成分との混合物を指す。薬学組成物は生体への化合物の投与を容易とする。複数の化合物の投与技術が当技術分野において存在しており、特にこれらに限定されないが、経口、注射、エアロゾル、非経口投与および局部投与が含まれる。薬学組成物はまた、化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸等などの無機または有機酸とを反応させることにより入手可能である。

30

【0131】

「キャリア」という用語は、細胞または組織への化合物の取り込みを促進する化学化合物を定義する。例えばジメチルスルホキシド (DMSO) が、多くの有機化合物の生体の細胞または組織中への摂取を促進させるために通例利用されるキャリアである。

【0132】

「希釈剤」という用語は、対象となる化合物を溶解すると共に、化合物の生物学的に活性な形態を安定化する、水中で希釈された化学化合物を定義する。緩衝溶液中に溶解された塩が当技術分野において希釈剤として用いられる。通例用いられる緩衝溶液の 1 種は、ヒト血液の塩条件に似ているためにリン酸緩衝生理食塩水である。緩衝塩は溶液の pH を低濃度で制御することが可能であるために、緩衝希釈剤が化合物の生物学的活性を変性することはほとんどない。

40

【0133】

「生理学的に許容可能な」という用語は、生物学的活性および化合物の特性を妨げることのないキャリアまたは希釈剤を定義する。

【0134】

本明細書に記載の薬学組成物は、それ自体で、または他の活性処方成分 (複合療法の場合) または好適なキャリアもしくは賦形剤と混合されて薬学組成物でヒト患者に投与可能である。本出願の化合物の配合および投与に係る技術は、“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990 に見いだされ得る。

50

【0135】

好適な投与経路は、例えば、経口投与、直腸投与、経粘膜投与、局部投与または腸投与；筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射または眼内注射を含む非経口送達を含み得る。これらの化合物はまた、持効性製剤注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮パッチ（エレクトロトランスポート（electrotransport）を含む）等を含む持効性または徐放性剤形で、長期にわたって、および／または時限的に、所定の速度でのパルス投与で投与可能である。

【0136】

薬学組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣剤形成、研和、乳化、カプセル化、封入または錠剤化プロセスによって、それ自体公知である方法で生産され得る。

10

【0137】

本明細書に記載のとおり用いられる薬学組成物は、有効な化合物の薬学的に使用可能である調製剤への加工を容易とする賦形物および助剤を含む、1種または複数種の生理学的に許容可能なキャリアを用いて従来の方法で配合され得る。適切な配合は選択される投与経路に応じる。当技術分野で周知の技術、キャリアおよび賦形物のいずれかが、例えば上記の Remington's Pharmaceutical Sciences において好適であると共に理解されたとおり用いられ得る。

【0138】

注射液は、液体の溶液もしくは懸濁液、注射に先立つ液体中への溶解もしくは懸濁に好適な固体形態、またはエマルジョンとして従来の形態で調製可能である。好適な賦形物は、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、システイン塩酸塩等である。加えて、必要に応じて、注射用薬学組成物は、湿潤剤、pH緩衝剤等などの無毒な補助剤を微量に含有し得る。生理学的に適合性である緩衝剤としては、これらに限定されないが、ハンクス溶液、リンゲル溶液または生理食塩水緩衝剤が挙げられる。必要に応じて、吸収促進調製剤（例えば、リポソーム）が利用され得る。

20

【0139】

経粘膜投与に関して、浸透されるバリアに対する適切な浸透液が、配合物において用いられ得る。

【0140】

30

例えばボーラス注射または連続点滴によるものといった非経口投与のための薬学的配合物は、水溶性形態での有効な化合物の水溶液を含む。さらに、有効な化合物の懸濁液が適切な油性注射懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶剤またはビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、またはダイズ、グレープフルーツもしくはアーモンド油などの他の有機油、またはエチルオレアートもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランなどの懸濁液の粘度を高める物質を含有していてもよい。任意選択により、これらの懸濁液はまた、好適な安定化剤、または化合物の溶解度を高めて高濃度の溶液の調製を可能とする薬剤を含有していてもよい。注射用配合物は、例えば、防腐剤が添加されたアンプルまたはマルチドーズコンテナといったユニット剤形を呈していてもよい。組成物は油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態であってもよく、また、懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの製剤用剤を含有し得る。あるいは、活性処方成分は、使用前に例えば無菌パイロジェンフリー水といった好適なビヒクルと共に利用される粉末形態であり得る。

40

【0141】

経口投与に関して、これらの化合物は、有効な化合物を当技術分野において周知である薬学的に許容可能なキャリアと組み合わせることにより容易に配合可能である。このようなキャリアによって、本明細書に開示の化合物は、処置されるべき患者による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁液等としての配合が可能とされる。経口用途のための薬学的調製剤は、有効な化合物と固体賦形

50

剤とを組み合わせ、任意選択により、得られる混合物を粉碎し、好適な助剤を加えた後に顆粒の混合物に加工し、必要に応じて、錠剤または糖衣剤コアを得ることにより入手可能である。好適な賦形物は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖質；例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、イネデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製剤、および/またはポリビニルピロリドン（PVP）などの充填剤である。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤が添加され得る。糖衣剤コアは好適なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮された糖質溶液が用いられ、これは、任意選択により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、carbopolゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および好適な有機溶剤もしくは溶剤混合物を含有し得る。色素または顔料が、識別のため、または有効な化合物投与量の異なる組み合わせを表示するために、錠剤もしくは糖衣剤コーティングに添加され得る。この目的のために、濃縮された糖質溶液が用いられ、これは、任意選択により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、carbopolゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および好適な有機溶剤もしくは溶剤混合物を含有し得る。色素または顔料が、識別のため、または有効な化合物投与量の異なる組み合わせを表示するために、錠剤もしくは糖衣剤コーティングに添加され得る。

10

【0142】

20

経口的に使用可能である薬学的調製剤としては、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル（push-fit capsules）、ならびにゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とから形成される軟質の密封型カプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどのバインダ、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤ならびに任意選択により安定化剤との混和物で活性処方成分を含有していることが可能である。軟カプセルにおいては、有効な化合物が、脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解または懸濁され得る。加えて、安定化剤が添加されてもよい。すべての経口投与配合物は、このような投与について好適な投与量であるべきである。

【0143】

30

口腔内投与に関して、組成物は従来の様式で配合された錠剤または舐剤の形態であり得る。

【0144】

吸入による投与に関して、本明細書に記載のとおり使用される化合物は、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスといった好適な噴射剤を用いる加圧パックまたは噴霧器からのエアロゾル噴霧を呈する形態で簡便に送達される。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを設けることにより決定され得る。吸入器または注入器において用いられる例えばゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有して配合され得る。

40

【0145】

眼内、鼻腔内および耳介内送達を含む薬学の技術分野における使用に周知である種々の薬学組成物が本明細書にさらに開示されている。これらの用途に係る好適な浸透液は一般に当技術分野において公知である。局部的眼用組成物は、5.0～8.0のpHで緩衝された水溶液として配合され得る。眼用調製剤における使用に望まれ得る他の処方成分としては、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、Purite（商標）として市販されている安定化オキシクロロ錯体、または安定化二酸化塩素など）、共溶剤（Polysorbate 20、60および80、Pluronic（登録商標）F-68、F-84およびP-103、シクロデキストリンまたはSolutolなど）、および粘度上昇剤（ポリビニル

50

アルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。本明細書に開示の化合物はまた、参照により本明細書において援用される米国特許第7,931,909号明細書に記載されている眼内レンズにおいて使用され得る。眼内送達用薬学組成物としては、点眼剤などの水溶性形態、またはゲランガム (Shedden et al., Clin. Ther., 23(3): 440-50(2001))、またはヒドロゲル (Mayer et al., Ophthalmologica, 210(2): 101-3(1996)) の有効な化合物の水溶性点眼溶液；眼軟膏剤；液体キャリア媒体中に懸濁される微小粒子、薬物含有小径高分子粒子 (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1): 29-45(1994))、脂溶性配合物 (Almet al., Prog. Clin. Biol. Res., 312: 447-58(1989)) および微小球 (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1): 101-6(1999)) などの点眼懸濁液；ならびに眼球インサートが挙げられる。上記の文献はすべて、その全体が参照により本明細書において援用される。このような好適な薬学的配合物は、ほとんどの場合に、無菌、等張性であると共に、安定性および快適性のために緩衝されて配合されることが好ましい。鼻腔内送達用の薬学組成物はまた、多くの場合、正常な毛様体作用を確実に維持するために多くの点で鼻汁を模するように調製された液滴および噴霧を含み得る。本明細書において参照によりその全体が援用される Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) に開示されているとおり、また、当業者に周知であるとおり、好適な配合物は、ほとんどの場合、等張性であり、5.5~6.5のpHが保持されるようわずかに緩衝されていることが好ましく、また、ほとんどの場合、抗菌性防腐剤および適切な薬物安定化剤を含んでいることが好ましい。耳介内送達用の薬学的配合物は、耳内における局部用途のための懸濁液および軟膏剤を含む。このような耳配合物のための一般的な溶剤としては、グリセリンおよび水が挙げられる。

【0146】

本明細書に開示の化合物はまた、例えばカカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の座薬基剤を含有する座薬または保留浣腸などの直腸用組成物で配合され得る。

【0147】

既述の配合物に追加して、これらの化合物はまた、持効性製剤調製物として配合され得る。このような長時間作用型の配合物は、移植（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与され得る。従って、例えば、これらの化合物は、好適な高分子または疎水性材料（例えば許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂または例えば難溶性塩としての難溶性誘導体と共に配合され得る。

【0148】

疎水性化合物に関して、好適な薬学的キャリアは、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水和性の有機ポリマーおよび水性相を含む共溶剤系であり得る。一般的に用いられる共溶剤系は、無水エタノールで体積が調整される、3% w/v ベンジルアルコール、8% w/v の非極性界面活性剤 Polysorbate 80（商標）および65% w/v ポリエチレングリコール300の溶液であるVPD共溶剤系である。当然ながら、共溶剤系の割合は、その溶解度および毒性特徴を損なわせることなく顕著に様々であり得る。さらに、共溶剤成分のアイデンティティも様々であり得る：例えば、他の低毒性非極性界面活性剤がPolysorbate 80（商標）の代わりに用いられ得る；ポリエチレングリコールの割合が様々であり得る；例えばポリビニルピロリドンといった他の生体適合性ポリマーによってポリエチレングリコールが置き換えられていてもよく；および他の糖質または多糖類がブドウ糖を置き換えていてもよい。

【0149】

あるいは、疎水性薬学的化合物のための他の送達系が利用されてもよい。リポソームおよびエマルジョンが、疎水性薬物のための送達ビヒクルまたはキャリアの周知の例である

。ジメチルスルホキシドなどの一定の有機溶剤もまた利用し得るが、通常は、毒性が増加する代償が伴ってしまう。さらに、これらの化合物は、治療薬を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの持効性の系を用いて送達され得る。種々の持効性材料が確立されており、当業者に周知である。持効性カプセルは、その化学的性質に応じて、数週間～100日間超にわたって化合物を放出し得る。治療薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質の安定化に係る追加の戦略が採用され得る。

【0150】

細胞内への投与が意図される薬剤は、当業者に周知である技術を用いて投与され得る。例えば、このような薬剤は、リポソーム中にカプセル化され得る。リポソームの形成時に水溶液中に存在するすべての分子が水性の内部に取り込まれる。リポソームの内容物は共に外部の微環境から保護されると共に、リポソームは細胞膜と融合するため、細胞原形質中に効果的に送達される。リポソームは組織特異的抗体で被覆されていてもよい。リポソームは所望の器官に標的されると共に、選択的に吸収されることとなる。あるいは、微小疎水性有機分子が細胞内に直接投与され得る。

10

【0151】

追加の治療薬または診断薬が薬学組成物に組み込まれ得る。代替的または追加的に、薬学組成物は、他の治療薬または診断薬を含有する他の組成物と組み合わせられ得る。

【0152】

使用

本明細書に記載の化合物または薬学組成物は、少なくとも1種のプロモドメインの機能を阻害するなど、調整するために用いられ得る。少なくとも1種のプロモドメインは、BAZ2A、BAZ2B、CECR2、BAZ1A、TRIM66、TRIM24、TRIM33-1、TRIM33-2、TRIM28、SP100、SP140、SP140L、SP110-1、SP110-6、BAZ1B、BRD8(2)、BRD8(1)、BRWD1(2)、BRWD3(2)、PHIP(2)、MLL、EP300、CREBBP、ATAD2、ATAD2B、BRD7、BRD9、BRPF3、BRD1、BRPF1-1、BRPF1-2、SMARCA2-2、SMARCA2-1、SMARCA4、PBRM1(6)、PBRM1(4)、PBRM1(5)、PBRM1(3)、PBRM1(1)、ASH1L、PBRM1(2)、TAF1L(2)、TAF1(2)、TAF1L(1)、TAF1(1)、ZMYND11、ZMYND8、KAT2B、KAT2A、BPTF、BRD3(2)、BRD2(2)、BRD4(2)、BRDT(2)、BRWD1(1)、BRWD3(1)、PHIP(1)、BRDT(1)、BRD3(1)、BRD2(1)、BRD4(1)からなる群から選択され得る。これらのプロモドメインは、BET(プロモドメインおよびエキストラターミナルドメイン)ファミリーのメンバーであり得る。本明細書に記載の化合物または薬学組成物はBRD4の機能を阻害するために用いられ得る。本明細書に記載の化合物または薬学組成物は、2つ以上のプロモドメインを同時に調整(阻害など)し得る。プロモドメインはヒトタンパク質中に含有され得る。

20

30

【0153】

本明細書に記載の化合物または薬学組成物は、少なくとも1種のプロモドメインに関連する疾病または状態を処置、予防または寛解するために用いられ得る。

40

【0154】

本明細書に記載の化合物または薬学組成物は、ヒトタンパク質に含有される少なくとも1種のプロモドメインに関連する疾病または状態を処置、予防または寛解するために用いられ得る。

【0155】

本明細書および上記に記載の化合物または薬学組成物はまた、例えば全身性もしくは組織炎症、感染症もしくは低酸素症、細胞の活性化および増殖、脂質代謝、線維症に対する炎症反応に関連する多様な疾病もしくは状態の治療に用いられ得、またはこれらの処置、予防もしくは寛解に用いられ得、ならびにウイルス感染症の予防、例えば予防処置、およ

50

び処置に用いられ得る。

【0156】

本明細書に開示の化合物によって処置、予防または寛解され得る疾病、障害または状態のより特定の例としては、慢性自己免疫性および/もしくは炎症性疾病、または関節リウマチ、骨関節炎、急性痛風、乾癬、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸炎、喘息、慢性閉塞性気道疾患、間質性肺炎、心筋炎、心外膜炎、筋肉炎、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、強直性脊椎炎、紅斑性狼瘡、橋本病、脾臓炎、自己免疫性眼疾患、シェーグレン病、視神経炎、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群、グレーブス病、脱毛症、白皮、水疱性皮膚疾患、喘息、慢性閉塞性気道疾患、間質性肺炎、心筋炎、心外膜炎、筋肉炎、湿疹、皮膚炎、脱毛症、白皮、水疱性皮膚疾患、腎炎、脈管炎、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、脾臓炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、アジソン病、I型糖尿病および移植臓器の急性拒絶反応などの慢性自己免疫性および/もしくは炎症性疾病に関連する疾病もしくは状態が挙げられる。

10

【0157】

疾病、障害または状態の追加の例としては、急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器病変を伴う脈管炎、巨細胞性動脈炎を含む脈管炎、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、ウェグナー肉芽腫症、川崎病、高安動脈炎、移植臓器の臓器病変および急性拒絶反応を伴う脈管炎などの急性炎症性疾病もしくは状態が挙げられる。

20

【0158】

疾病、障害または状態の追加の例としては、敗血症、敗血症症候群、敗血症ショック、内毒血症、全身性炎症反応症候群(SIRS)、多臓器機能不全症候群、毒素ショック症候群、急性肺障害、ARDS(成人呼吸促迫症候群)、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、急性脾臓炎、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、嗜眠性脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、ならびにインフルエンザ、带状疱疹、単純ヘルペスおよびコロナウイルスなどのウイルス感染症に関連するSIRSなどの、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫またはこれらの毒素によって引き起こされる感染症に対する炎症反応が挙げられる。

【0159】

疾病、障害または状態の追加の例としては、心筋梗塞、脳血管虚血(脳卒中)、急性冠動脈症候群、腎再灌流障害、臓器移植、冠動脈バイパス移植、心肺バイパス手術、心不全、心肥大、肺栓塞症、腎栓塞症、肝栓塞症、胃腸栓塞症または末梢肢塞栓症などの虚血再灌流障害が挙げられる。

30

【0160】

疾病、障害または状態の追加の例は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化およびアルツハイマー病などの脂質代謝の障害もしくは状態の処置を含む。

【0161】

疾病、障害または状態の追加の例は、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症および心筋線維症などの線維性障害もしくは状態を含む。

40

【0162】

疾病、障害または状態の追加の例は、ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、アデノウイルスおよびポックスウイルスなどのウイルス感染症を含む。

【0163】

疾病、障害または状態の追加の例は、血液癌、肺癌、乳癌および大腸癌を含む上皮癌、正中線癌腫、肉腫、間葉腫瘍、肝腫瘍、腎腫瘍ならびに神経学的腫瘍を含む癌;例えば、腺癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病/リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳癌、パーキットリンパ腫、癌腫、骨髄性肉腫、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

50

、子宮内膜癌、食道癌、濾胞性リンパ腫、胃腸癌、多形グリア芽細胞腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵癌、咽頭癌（pharyngeal cancer）、腎細胞癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊椎腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、咽頭癌（throat cancer）、泌尿生殖器の癌、尿路上皮性癌腫、子宮の癌、腔癌またはウィルムス腫瘍などを含む。

【0164】

疾病、障害または状態の追加の例としては、癌の処置に関連する肥満症または糖尿病および心肥大に関連する肥満症などの肥満症が挙げられる。

10

【0165】

投与方法

化合物または薬学組成物は、いずれかの好適な手段により患者に投与され得る。投与方法の非限定的な例としては、本明細書に開示の化合物を生組織に接触させるために当業者により適切であるとみなされるとおり、とりわけ、（a）経口経路を介した投与であって、この投与は、カプセル、錠剤、顆粒、噴霧、シロップ剤または他のこのような形態での投与を含み；（b）直腸内、腔内、尿道内、眼内、鼻腔内または耳介内などの非経口経路による投与であって、水性懸濁液、油性調製物等として、または点滴、噴霧、座薬、軟膏、軟膏剤等としての投与を含む投与；（c）点滴ポンプ送達を含む、注射、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮内、眼窩内、嚢内、脊髄内、大槽内等を介した投与；（d）例えば、腫瘍内注射による持続性製剤の埋め込み、またはリンパ節内注射といった、腎領域または心臓領域における直接注射などによる局所投与；ならびに（e）局所投与が挙げられる。

20

【0166】

投与に好適な薬学組成物は、活性処方成分が意図されている目的の達成に効果的な量で含有されている組成物を含む。投与量として必要とされる本明細書に開示の化合物の治療的有効量は、投与経路、ヒトを含む処置される動物の種類、および考慮されている特定の動物の物理的特徴に依拠することとなる。投与量は所望の効果を達成するために調整が可能であるが、重量、食事制限、併用される投薬、および医学分野における当業者が認識するであろう他の要因などの要因に依拠することとなる。より具体的には、治療的有効量は、疾病の症状の予防、緩和もしくは寛解、または処置されている被検体の生存期間の延長を実現するための化合物の量を意味する。治療的有効量の決定は、特に本明細書において提供されている詳細な開示に照らして十分に当業者の技能の範囲内である。

30

【0167】

当業者には直ちに明白であるとおり、投与される有用なインビボ投与量および特定の投与形態は、年齢、重量および処置される哺乳類種、採用される特定の化合物、ならびにこれらの化合物が採用される特定の用途に応じて様々となる。効果的な投与レベル（すなわち、所望される結果を達成するために必要な投与量レベル）の決定は、慣習的な薬理学的方法を用いて当業者によって達成が可能である。典型的には、生成物のヒト臨床用途は、低投与量レベルで開始され、所望される効果が達成されるまで投与量レベルが増加される。あるいは、許容可能なインビトロ研究を使用して、確立された薬理学的方法を用いて本方法によって同定される組成物の有用な投与量および投与経路を確立させることが可能である。

40

【0168】

非ヒト動物研究においては、有望な生成物の適用は、より高い投与量レベルで開始され、所望される効果が達成されなくなるか、または有害な副作用が消失するまで投与量が低減される。ヒトまたは非ヒト被検体に投与される投与量は、所望される効果および治療的指標に応じて幅広い範囲であり得る。典型的には、投与量は、約10マイクログラム/体重1kg～1000mg/体重1kg、好ましくは約100マイクログラム/体重1kg

50

～10mg/体重1kgであり得る。あるいは、当業者に理解されるであろうとおり、投与量は、患者の表面積を基準にして算出され得る。

【0169】

本明細書に開示の薬学組成物に係る正確な配合、投与経路および投与量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択されることが可能である（例えば、本明細書において参照によりその全体が援用されるFinglet al. 1975, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”、特にCh. 1, p. 1を参照のこと）。典型的には、患者に投与される組成物の投与量範囲は、約0.5～1000mg/患者の体重1kgであることが可能である。患者に必要とされたとおり、投与量は、1日間または数日間の経過中において、単数または2つ以上の一連の投与形態であり得る。化合物に係るヒトへの投与量が少なくともいくつかの状態について確立された事例においては、同一の投与量が用いられてもよく、または確立されたヒトへの投与量の約0.1%～500%、より好ましくは約25%～250%である投与量で用いられてもよい。ヒトへの投与量が確立されていない場合には、新規に発見された薬学化合物の場合と同様に、好適なヒトへの投与量は、動物における毒性研究および効力研究によって認定された、ED₅₀もしくはID₅₀値、またはインビトロもしくはインビボ研究からもたらされた他の適切な値から推定されることが可能である。

10

【0170】

主治医は、どのように、および何時、毒性または器官機能不全により投与を終結させ、中断させ、または調整するかを知っているであろうことに留意すべきである。反対に、主治医はまた、臨床応答が十分ではなかった（毒性を除く）場合におけるより高いレベルへの処置の調整を知っているであろう。対象の障害の管理における投与された投与量の程度は、処置される状態の重症度および投与経路により様々であろう。状態の重症度は、例えば、部分的に、標準的な予後評価方法によって評価され得る。さらに、投与量、およびおそらくは投与頻度はまた、年齢、体重および個々の患者の応答に従って様々であろう。上記のものに匹敵するプログラムを獣医学的製剤において用い得る。

20

【0171】

正確な投与量は薬物毎に決定されることとなるが、ほとんどの事例においては、投与量に関するいくつかの一般化を行うことが可能である。成人のヒト患者に係る日用量投与計画は、例えば、0.1mg～2000mgの各活性処方成分、好ましくは1mg～500mg、例えば5～200mgの経口投与量であり得る。眼球用点眼薬は、0.005～5パーセントの濃度範囲内であり得る。一実施形態においては、点眼薬は、他の実施形態において、0.01～1パーセント、または0.01～0.3パーセントの範囲であり得る。他の実施形態において、0.01mg～100mg、好ましくは0.1mg～60mg、例えば1～40mgの各活性処方成分の静脈内、皮下または筋肉内投与量が用いられる。薬学的に許容可能な塩の投与事例においては、投与量は遊離塩基として算出され得る。いくつかの実施形態において、組成物は1～4回/日投与される。あるいは、本明細書に開示の組成物は、連続静脈内点滴により、好ましくは1000mg/日以下の各活性処方成分の投与量で投与され得る。当業者によって理解されるであろうとおり、特定の状況においては、または多くの場合、特に悪性度の高い疾病または感染症を効果的、かつ、積極的に処置するために、本明細書に開示の化合物を上記の好ましい投与量範囲を超える量もしくは大きく超える量で投与する必要性があり得る。いくつかの実施形態において、これらの化合物は、例えば1週間もしくはそれ以上、または数ヶ月もしくは数年間といった連続した治療期間にわたって投与されることとなる。

30

40

【0172】

投与量および投与間隔は、調整効果または最小有効濃度（MEC）を保持するのに十分な活性部分に係る血漿または組織レベルがもたらされるよう、個々に調整され得る。MECは各化合物について様々であるが、インビトロデータから推定可能である。MECを達成するために必要とされる投与量は個体の特徴および投与経路に応じることとなる。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いて血漿濃度を決定することが可

50

能である。

【0173】

投与間隔はまたMEC値を用いて決定することも可能である。組成物は、10～90%、好ましくは30～90%、および最も好ましくは50～90%の時間、MECよりも血漿レベルを高く維持するような投与計画を用いて投与されるべきである。

【0174】

局所的投与または選択的摂取の場合、薬物の有効な局所的濃度は血漿濃度と関連していない場合がある。

【0175】

投与される組成物の量は、処置されている被検体、被検体の重量、病気の重症度、投与様式、および処方医師の判断に応じ得る。

【0176】

本明細書に開示の化合物は、既知の方法を用いて効力および毒性の評価が可能である。例えば、特定の化合物の毒物学、または一定の化学部分が共通である化合物のサブセットの毒物学は、好ましくはヒトといった哺乳類の株細胞などの株細胞に対するインビトロ毒性を測定することにより確立され得る。このような研究の結果は度々、哺乳動物またはより具体的にはヒトなどの動物における毒性を予測するものである。あるいは、マウス、ラット、ウサギまたはサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を用いて測定され得る。特定の化合物の効力は、インビトロ法、動物モデルまたはヒト臨床試験などの数々の広く知られている方法を用いて確立され得る。広く知られているインビトロモデルが、特にこれらに限定されないが、癌、心血管系疾病および種々の免疫機能不全を含む状態の分類のほとんどすべてについて存在している。同様に、容認されている動物モデルを用いて、このような状態を処置するための化学物質の効力を確立し得る。効力の測定に用いるモデルを選択する際、当業者は、最先端の技術により手引きされて適切なモデル、投与量および投与経路、ならびにレジメンを選択することが可能である。当然のように、ヒト臨床試験を用いてヒトにおける化合物の効力を測定することも可能である。

【0177】

組成物は、必要に応じて、活性処方成分を含有する1種または複数種のユニット剤形を含み得るバックまたはディスペンサデバイスを呈していても良い。バックは、例えばブリスターパックなどの金属フォイルまたは塑性フォイルを含んでいてもよい。バックまたはディスペンサデバイスには、投与説明書が添付されていてもよい。バックまたはディスペンサにはまた、薬物の生産、使用または販売を規制する行政機関によって規定された形態の容器に付された注意書きが添付されていてもよく、この注意書きは、このような機関によるヒトまたは獣医学的投与に係る薬物の形態の承認を反映している。このような注意書きは、例えば、処方薬、または認証された生成物の埋め込みについて米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration）により承認されたラベルであり得る。適合性の薬学的キャリア中に配合された本明細書に開示の化合物を含む組成物はまた、表示された状態の処置のために、調製され、適切な容器に入れられ、ラベルが付され得る。

【0178】

追加の用途、配合物および投与方法が、Nat Rev Drug Discov. 2014 May; 13(5): 337-56、Nature 2010, 468, 1067-1073、Mol. Cell. 2008, 30, 51-60、Oncogene 2008, 27, 2237-2242、Cell 2004 117, 349-60、Cell 2009 138, 129-145、Nature Review Drug Discovery, 2014, doi: 10.1038/nrd4286、国際公開第2009084693号パンフレット、国際公開第2012075383号パンフレット、国際公開第2011054553号パンフレット、国際公開第2011054841号パンフレット、国際公開第2011054844号パンフレット、国際公開第2011054845号パンフレット、国際公開第2011054846号パンフレット、国際公開第

10

20

30

40

50

2011054848号パンフレット、国際公開第2011143669号パンフレット、国際公開第2011161031号パンフレット、国際公開第2013027168号パンフレット、国際公開第2014095774号パンフレット、および国際公開第2014095775号パンフレットに開示され得、これらのすべては、その全体が参照によって本明細書において援用されている。

【0179】

[概 論]

特定の例示的な実施形態を参照して上述したとおり、本明細書において記載されている特定の形態に限定されることは意図されていない。上述の実施形態の任意の組み合わせが本発明の範囲内に包含されると理解されるべきである。むしろ、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定され、上記の特定の記載以外の実施形態も、これらの添付の特許請求の範囲に係る範囲内において同様に実施可能である。

10

【0180】

特許請求の範囲において、「を含む (c o m p r i s e s) / を含んでいる (c o m p r i s i n g) 」という用語は、他の種またはステップの存在を排除するものではない。さらに、個々の特徴は異なる特許請求の範囲に包含され得るが、これらは有利に組み合わせることが可能であり得、異なる特許請求の範囲に包含されていることは、ある特徴の組み合わせが実施不可能および/または不利であることを示唆するものではない。加えて、単数の表記は複数表記を排除するものではない。「1つの (a)」、「1つの (a n)」、「第1の」、「第2の」等といった用語は複数形を排除するものではない。

20

【0181】

「少なくとも1つ」および「1つまたは複数」という句は、1、または1を超える数であって、1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10などを指す。

【0182】

[実施例]

[実験]

以下の実施例は単なる例であって、本発明の範囲を限定するものとしては決して解釈されるべきではない。むしろ、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

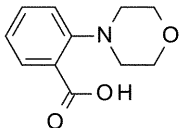
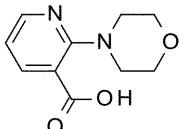
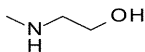

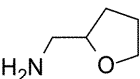
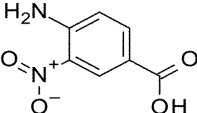
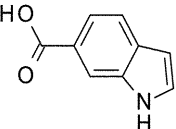
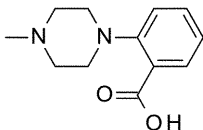
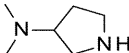
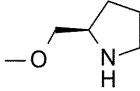
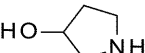
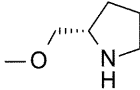
【0183】

明記されていない限りにおいて、以下に記載の化合物は市販されている出発材料を用いて調製された。以下は、本明細書において調製されている化合物の合成に用いられた出発材料の非包括的なリストである。

30

【0184】

【表 3】

IUPAC 名	構造	購入先
2-モルホリノ安息香酸		Enamine-BB
2-モルホリノピリジン-3-カルボン酸		Enamine-BB
2-(メチルアミノ)エタノール		Sigma-Aldrich
ピロリジン		Sigma-Aldrich
テトラヒドロフラン-2-イルメタンアミン		Sigma-Aldrich
4-アミノ-3-ニトロ-安息香酸		Sigma-Aldrich
1H-インドール-6-カルボン酸		Fluka
2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸		Maybridge
N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン		Fluorochem
(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン		Fluka
ピロリジン-3-オール		Sigma-Aldrich
(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン		Sigma-Aldrich

【 0 1 8 5 】

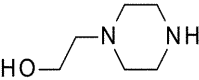
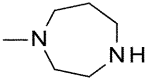
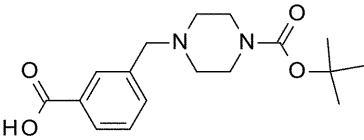
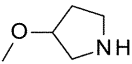
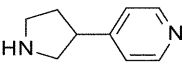
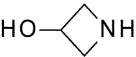
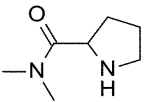
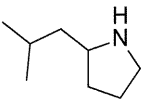
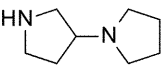
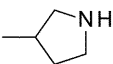
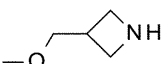
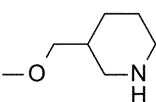
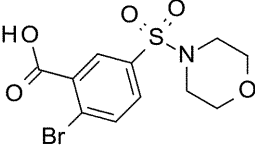
10

20

30

40

【表 4】

2-ピペラジン-1-イルエタノール		Sigma-Aldrich
1-メチル-1,4-ジアゼパン		Sigma-Aldrich
3-[(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸		Maybridge
3-メトキシピロリジン		マトリックス
4-ピロリジン-3-イルピリジン		マトリックス
アゼチジン-3-オール		Sigma-Aldrich
N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド		Enamine-BB
2-イソブチルピロリジン		ASDI-Inter
1-ピロリジン-3-イルピロリジン		TCI
3-メチルピロリジン		Astatech
3-(メトキシメチル)アゼチジン		Ace-Synthesis
3-(メトキシメチル)ピペリジン		Fluorochem
2-ブロモ-5-モルホリノスルホニル-安息香酸		Enamine-BB

【表 5】

4-クロロ-3-ニトロ-安息香酸		Enamine-BB
2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸		Enamine-BB
3-(メチルスルファモイル)安息香酸		Enamine-BB
3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]安息香酸		Enamine-BB
5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸		Enamine-BB
5-(ジメチルスルファモイル)-2-フルオロ-安息香酸		Enamine-BB
2-モルホリノ-5-ニトロ-安息香酸		Enamine-BB
3-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)スルファモイル]安息香酸		Enamine-BB
2-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)安息香酸		Enamine-BB

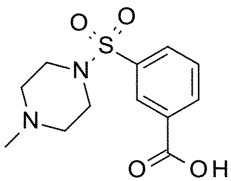
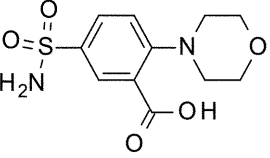
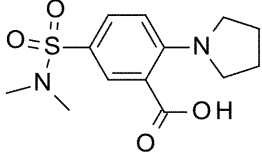
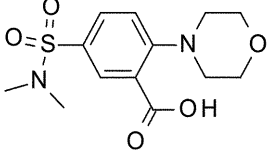
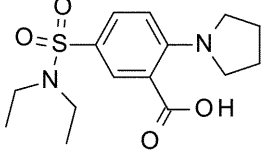
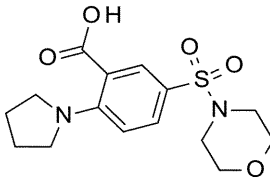
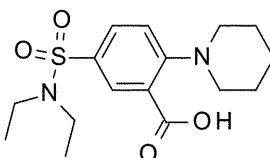
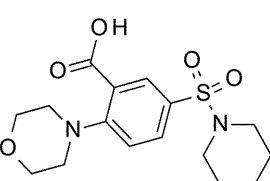
10

20

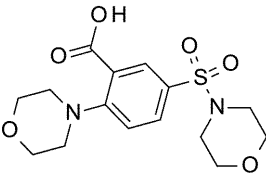
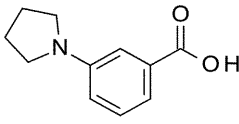
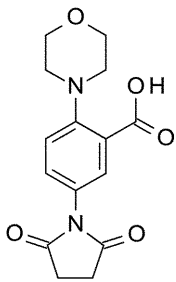
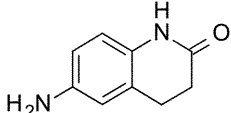
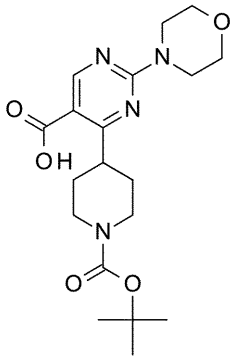
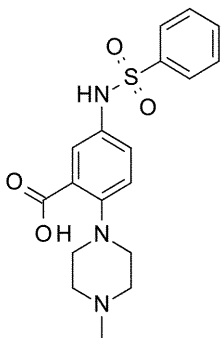
30

40

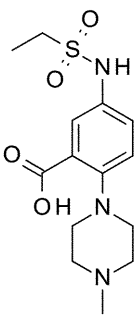
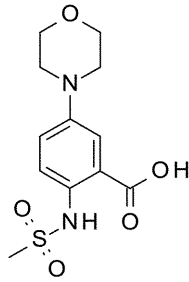
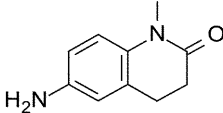
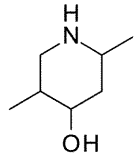
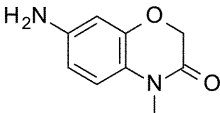
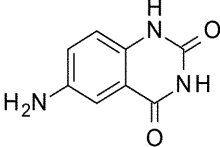
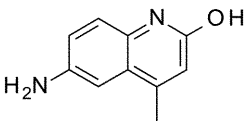
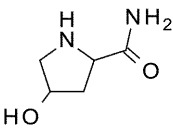
【表 6】

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル安息香酸		Enamine-BB
2-モルホリノ-5-スルファモイル-安息香酸		Enamine-BB
5-(ジメチルスルファモイル)-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸		Enamine-BB
5-(ジメチルスルファモイル)-2-モルホリノ-安息香酸		Enamine-BB
5-(ジエチルスルファモイル)-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸		Enamine-BB
5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸		Enamine-BB
5-(ジエチルスルファモイル)-2-(1-ピペリジル)安息香酸		Enamine-BB
2-モルホリノ-5-(1-ピペリジルスルホニル)安息香酸		Enamine-BB

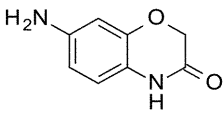
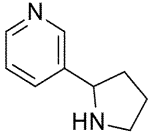
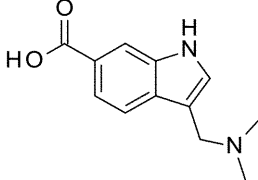
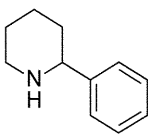
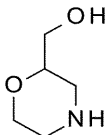
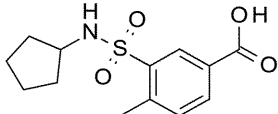

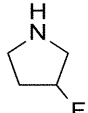
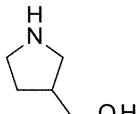
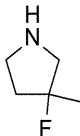
【表 7】

2-モルホリノ-5- モルホリノスルホニル-安息香酸		Enamine-BB
3-ピロリジン-1-イル安息香酸		Specs
5-(2,5-ジオキソピロリジン-1- イル)-2-モルホリノ-安息香酸		Chembridge
6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H- キノリン-2-オン		Enamine-BB
4-(1-t-ブトキシカルボニル-4- ピペリジル)-2-モルホリノ- ピリミジン-5-カルボン酸		ChemDiv
5-(ベンゼンスルホンアミド)-2-(4- メチルピペラジン-1-イル)安息香 酸		ChemDiv

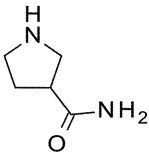
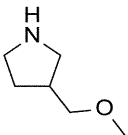
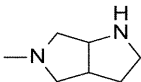
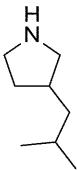
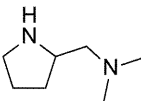
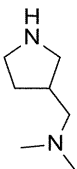
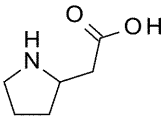
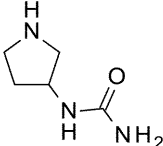
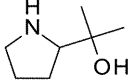
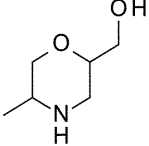
【表 8】

5-(エチルスルホニルアミノ)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸		ChemDiv
2-(メタンスルホンアミド)-5-モルホリノ-安息香酸		ChemDiv
6-アミノ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2-オン		Enamine-BB
2,5-ジメチルピペリジン-4-オール		InterBioScreen
7-アミノ-4-メチル-1,4-ベンズオキサジン-3-オン		Chembridge
6-アミノ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン		PrincetonBio
6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール		PrincetonBio
4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド		Enamine-BB

【表 9】

7-アミノ-4H-1,4- ベンズオキサジン-3-オン		Enamine-BB
3-ピロリジン-2-イルピリジン		Enamine-BB
3-(ジメチルアミノメチル)-1H-イ ンドール-6-カルボン酸		InterBioScreen
2-フェニルピペリジン		Sigma-Aldrich
モルホリン-2-イルメタノール		Enamine-BB
3-(シクロペンチルスルファモイ ル)-4-メチル-安息香酸		Enamine-BB
2-メチルピロリジン		Enamine-BB
3-フルオロピロリジン		Enamine-BB
ピロリジン-3-イルメタノール		Enamine-BB
3-フルオロ-3-メチル-ピロリジン		Enamine-BB

【表 10】

ピロリジン-3-カルボキサミド		Enamine-BB
3-(メトキシメチル)ピロリジン		Enamine-BB
5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピロール		Enamine-BB
3-イソブチルピロリジン		Enamine-BB
N,N-ジメチル-1-ピロリジン-2-イル-メタンアミン		Enamine-BB
N,N-ジメチル-1-ピロリジン-3-イル-メタンアミン		Enamine-BB
2-ピロリジン-2-イル酢酸		Enamine-BB
ピロリジン-3-イルウレア		Enamine-BB
2-ピロリジン-2-イルプロパン-2-オール		Enamine-BB
(5-メチルモルホリン-2-イル)メタノール		Enamine-BB

【0192】

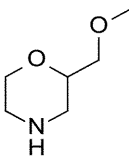
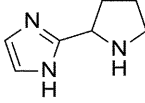
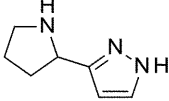
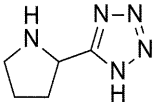
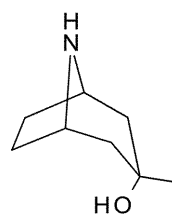
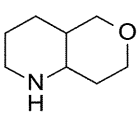
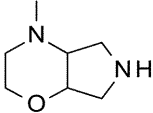
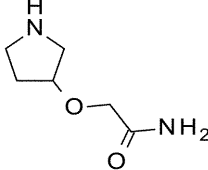
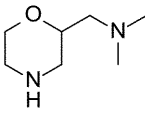
10

20

30

40

【表 1 1】

2-(メキシメチル)モルホリン		Enamine-BB
2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール		Enamine-BB
3-ピロリジン-2-イル-1H-ピラゾール		Enamine-BB
5-ピロリジン-2-イル-1H-テトラゾール		Enamine-BB
3-メチル-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オール		Enamine-BB
2,3,4,4a,5,7,8,8a-オクタヒドロ-1H-ピラノ[4,3-b]ピリジン		Enamine-BB
4-メチル-3,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン		Enamine-BB
2-ピロリジン-3-イルオキシアセタミド		Enamine-BB
N,N-ジメチル-1-モルホリン-2-イル-メタンアミン		Enamine-BB

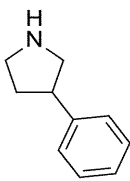
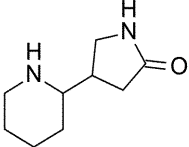
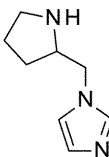
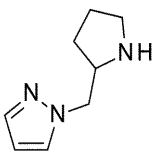
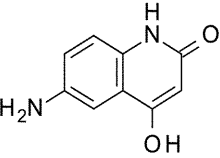
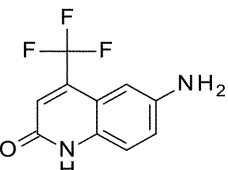
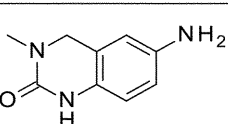
10

20

30

40

【表 1 2】

3-フェニルピロリジン		Enamine-BB
4-(2-ピペリジル)ピロリジン-2-オン		Enamine-BB
1-(ピロリジン-2-イルメチル)イミダゾール		Enamine-BB
1-(ピロリジン-2-イルメチル)ピラゾール		Enamine-BB
6-アミノ-4-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン		Accel Pharmtech
6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-2-オン		Accel Pharmtech
6-アミノ-3-メチル-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン		Ukrorgsyn_BB

【0194】

式(I)に係る個々の化合物の調製の詳細な説明が本明細書において以下に記載されている。

【0195】

化合物名は Accelrys Draw 4.1 または Chemdraw Ultra 11.0.1 を用いて生成した。

【0196】

化合物は LC-MS 分析および/または ^1H -核磁気共鳴(NMR)を用いて特徴付けると共に、すべての事例において、提示の構造と一致していた。NMRに関連する化学シフトは、百万分率(ppm)で報告されており、非重水素化溶剤残渣を基準としている。例えば s、一重項; d、二重項; t、三重項; q、四重項; m、多重項; br、幅広といった、主なピークの表記に係る従来略語を用いた。一般的な溶剤に係る略語は: クロロホルム-d または CDCl_3 、重クロロホルム; $\text{DMSO}-d_6$ 、ヘキサジユウテロジメ

10

20

30

40

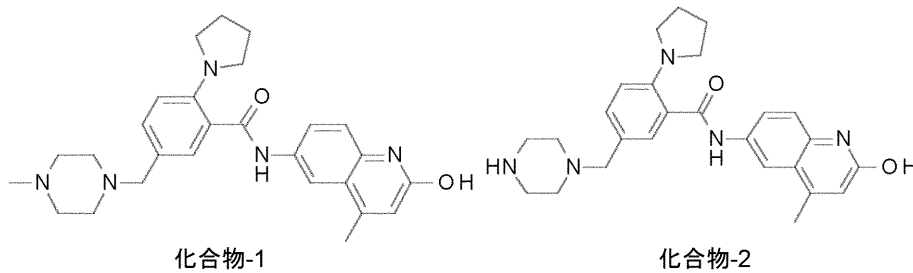
50

チルスルホキシド； CD_3COOD 、ジュウテロ酢酸；および CD_3OD 、ジュウテロメタノールである。

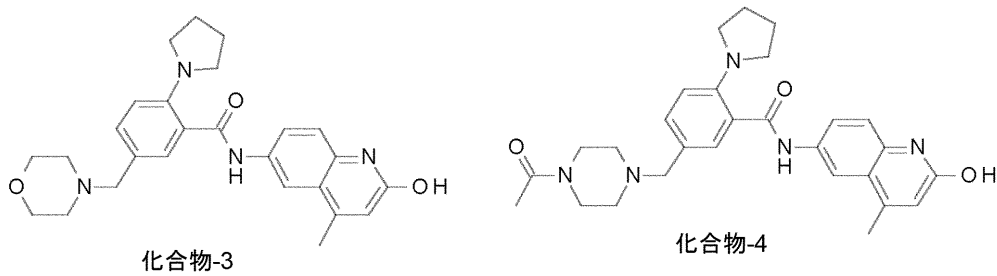
【0197】

[化合物 - 1、化合物 - 2、化合物 - 3 および化合物 - 4 の合成]

【化31】



10

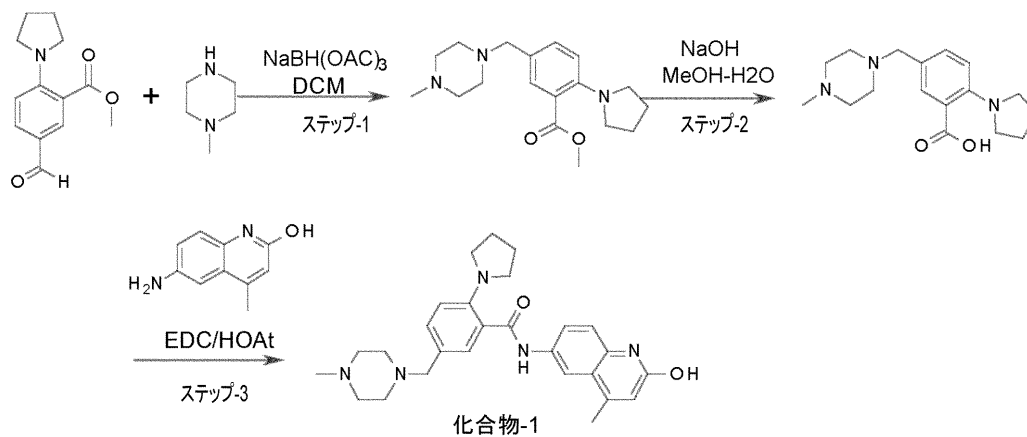


20

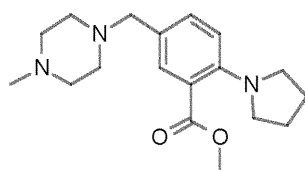
【0198】

[化合物 - 1 の合成:]

【化32】



30



40

【0199】

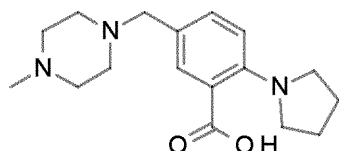
5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸メチルの調製：5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸メチル (600 mg、2.575 mmol、1 当量) の DCM (10 mL) 中の溶液に、室温で、

50

分子ふるい粉末 (100 mg)、1-メチルピペラジン (257 mg、2.575 mmol、1 当量)、酢酸 (0.3 mL)、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.08 g、5.15 mmol、2 当量) を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、セライトパッドを通してこの反応混合物をろ過し、ろ液をDCM (10 mL) で希釈し、 NaHCO_3 溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (1:9) で溶離する、(SiO_2) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル (450 mg、55%) をオフホワイトの固体として得た。

【化33】

10



【0200】

5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸の調製：5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル (450 mg、1.419 mmol、1 当量) の $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (3:1、10 mL) 中の溶液に、0 で、 NaOH (170 mg、4.258 mmol、3 当量) を添加し、60 で5時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、この反応混合物を1N HCl を用いて酸性化し、溶剤を蒸発させた。残渣を MeOH 中に溶解し、不溶性の無機物質をろ過し、ろ液を蒸発させて、5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸 280 mg (65%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS 分析は、97.95% の所望の生成物を示した。

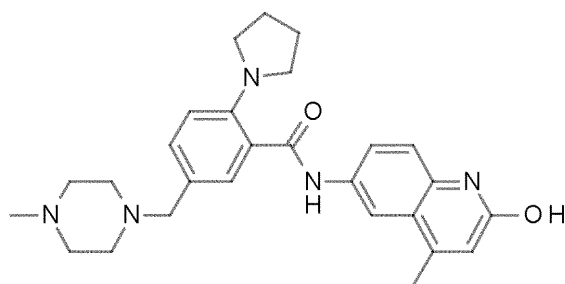
20

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 4H).

30

【0201】

【化34】



化合物-1

40

N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド (化合物-1) の調製：5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸 (150 mg、0.495 mmol、1 当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、 HOAT (67.3 mg、0.495 mmol、1 当量)、 EDC (94.5 mg

50

、0.495 mmol、1当量)、DIPEA(0.17 ml、0.99 mmol、2当量)および6-アミノ-4-メチルキノリン-2-オール(86.1 mg、0.495 mmol、1当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×10 mL)。組み合わせた抽出物を水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、粗化合物を分取HPLCにより精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-1)(10 mg)をオフホワイトの固体として得た。LCMS分析は、97.36%の所望の生成物を示した。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.54(s, 1H), 10.44(s, 1H), 8.15(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.24-7.14(m, 2H), 6.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 3.36(s, 2H), 3.25-3.16(m, 4H), 2.44-2.23(m, 11H), 2.14(s, 3H), 1.85(q, J=3.3 Hz, 4H).

【0202】

化合物-3を、ステップ-1において1-メチルピペラジンの代わりにモルホリンを用い、上記の手法に従って形成した。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.55(s, 1H), 10.44(s, 1H), 8.15(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.18(m, 2H), 6.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.42(d, J=1.9 Hz, 1H), 3.56(t, J=4.5 Hz, 4H), 3.37(s, 2H), 3.26-3.13(m, 4H), 2.43-2.30(m, 7H), 1.92-1.79(m, 4H).

【0203】

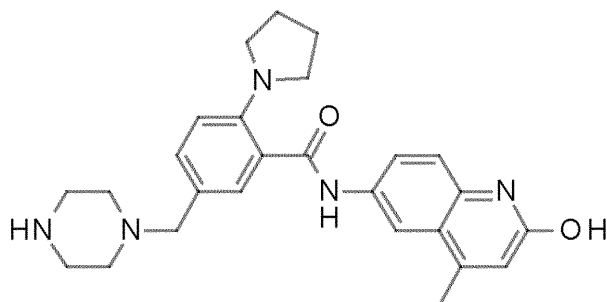
化合物-2を、ステップ-1においてt-ブトキシカルボニルピペラジンを用い、以下のステップ-3に続く脱保護ステップを用いて形成した。

5-[(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸:

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.66(s, 1H), 7.47(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.92(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 3.32-3.24(m, 4H), 3.23-3.13(m, 4H), 2.27(t, J=4.9 Hz, 4H), 1.90(p, J=3.7 Hz, 4H), 1.38(s, 9H).

【0204】

【化35】



化合物-2

N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(ピペラジン-1-イ

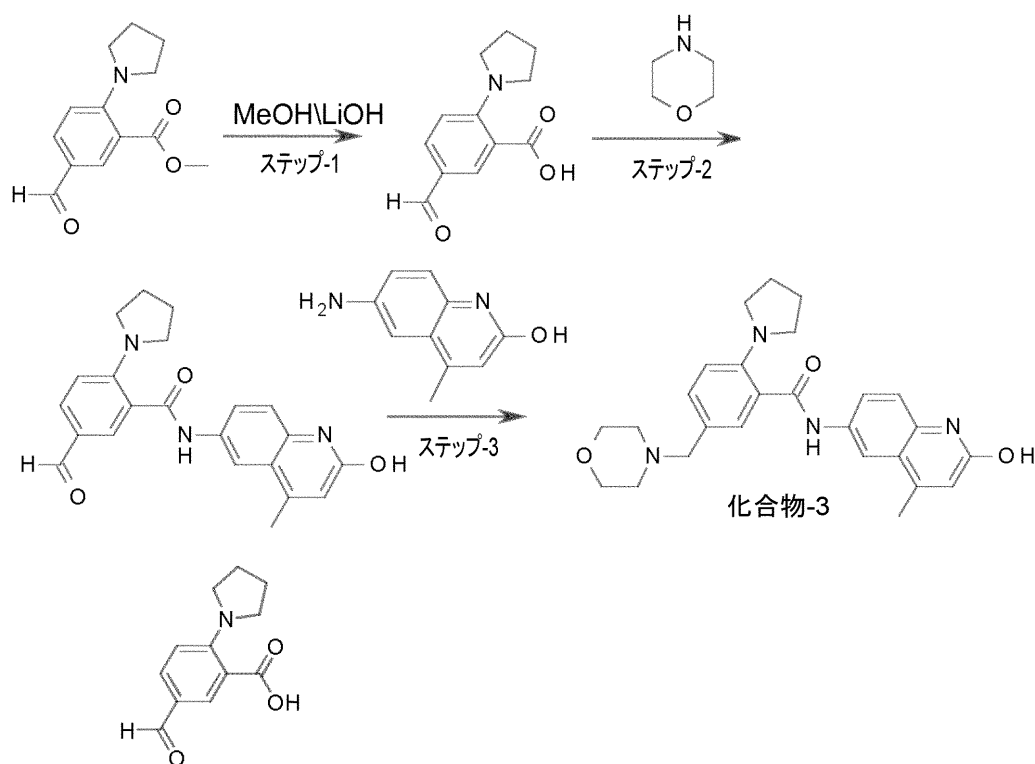
ルメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 2) の調製: t - ブチル 4 - (3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルカルバモイル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (25 mg、0.0458 mmol、1 当量) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の溶液に、ジオキサン (2 mL) 中の HCl を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この粗化合物をジエチルエーテルで洗浄して、HCl 塩としての N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 2) (18 mg、90%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.60 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.32 - 3.09 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.88 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H).

【0205】

[化合物 - 3 および化合物 - 4 の合成:]

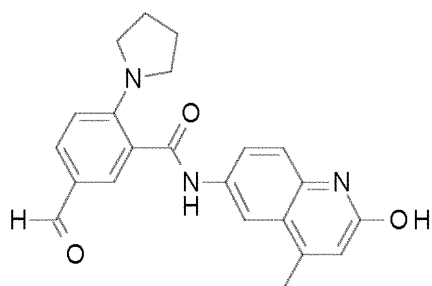
【化36】



5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸の調製: 5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (1.1 g、4.71 mmol、1 当量) の MeOH (11 mL) 中の溶液に、室温で、4 N NaOH (377 mg、9.42 mmol、2 当量) を添加し、75 で 16 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、水で希釈し、1 N HCl 溶液を用いて pH を酸性に調節し、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (900 mg、87.3%) を薄い黄色の固体として得た。

【 0 2 0 6 】

【 化 3 7 】



10

5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミドの調製：5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (900 mg、4.109 mmol、1当量) の DMF (9 ml) 中の溶液に、HOAt (558.8 mg、4.109 mmol、1当量)、DIPEA (1.59 g、12.327 mmol、3当量)、モルホリン (715 mg、4.109 mmol、1当量) および EDC (784.8 mg、4.109 mmol、1当量) を室温で添加し、90 で 48 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過により分離した。この粗化合物を分取 HPLC により精製して、5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (350 mg、22.7%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS 分析は、98.1% の所望の生成物を示した。

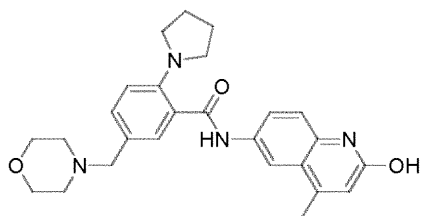
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.57 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.39 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 4H).

【 0 2 0 7 】

30

【 化 3 8 】



N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 3) の調製：5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (95 mg、0.253 mmol、1当量) の DMSO (0.95 mL) 中の溶液に、モルホリン (22.04 mg、0.253 mmol、1当量)、NaBH(OAc)₃ (107.2 mg、0.506 mmol、2当量)、分子ふるい粉末および AcOH (触媒量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、セライトパッドを通して不要な塩をろ過することにより分離し、EtOAc で抽出した (2 x 1 mL)。組み合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を分取 HPLC により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イ

40

50

ル)ベンズアミド(化合物-3)(35mg、31.5%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS分析は、99.7%の所望の生成物を示した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.55 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.9$, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 2.43 - 2.30 (m, 7H), 1.92 - 1.79 (m, 4H).

【0208】

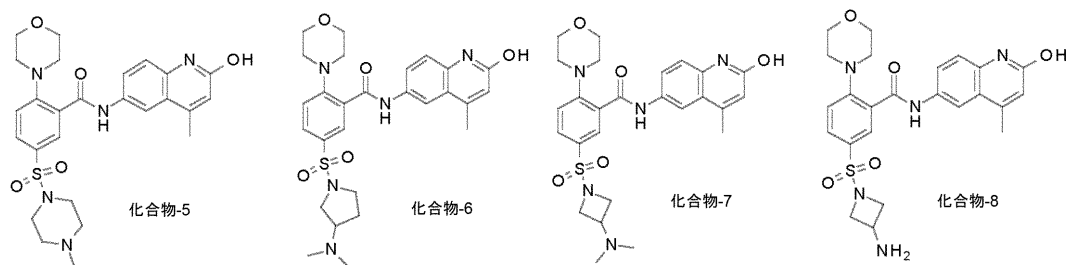
化合物-4を、ステップ-2においてアセチルピペラジンを用いて形成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.55 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.9$, 2.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H), 3.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 7H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (q, $J = 3.3$ Hz, 4H).

【0209】

[化合物-5、化合物-6、化合物-7および化合物-8の合成:]

【化39】



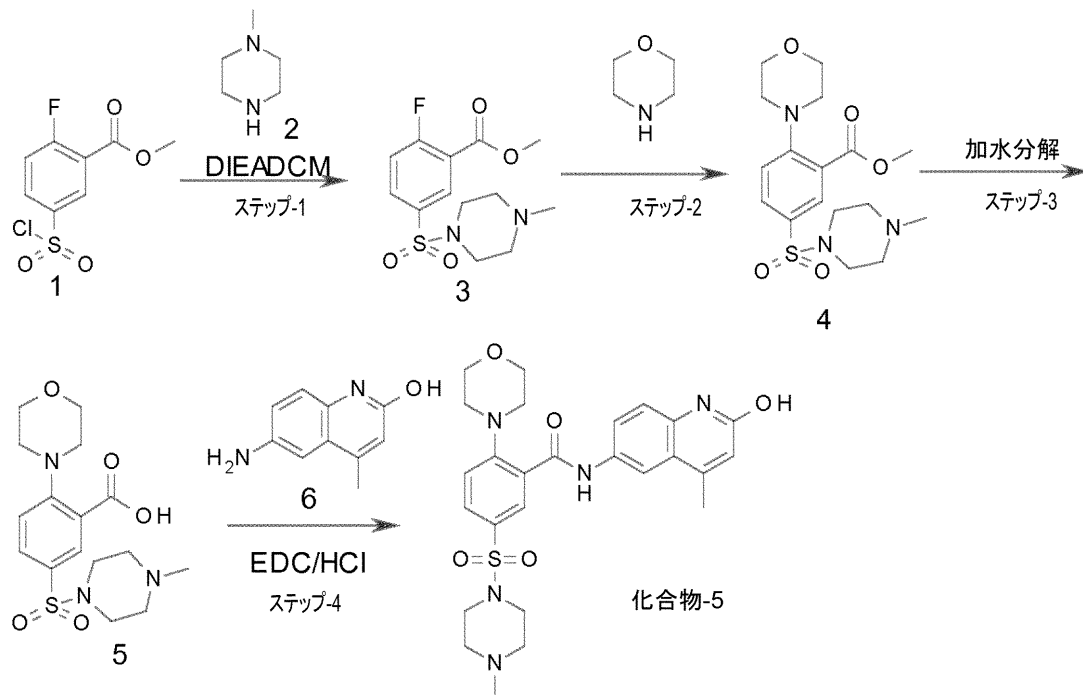
[スキーム:]

10

20

30

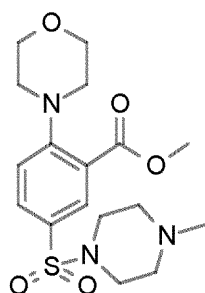
【化40】



2 - フルオロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸メチルの調製 : 5 - (クロロスルホニル) - 2 - フルオロ安息香酸メチル (150 mg、0.59 mmol、1 当量) の乾燥 DCM (3 mL) 中の溶液に、DIEA (304 mg、2.36 mmol、4 当量) を添加し、次いで、N - メチルピペラジン (59 mg、0.59 mmol、1 当量)、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、DCM で抽出した (2 × 15 mL)。組み合わせた抽出物を水 (15 mL)、塩水 (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、(4 : 6) (EtOAc : PET エーテル) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、2 - フルオロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸メチル (150 mg、79.7%) を得た。

【0210】

【化41】



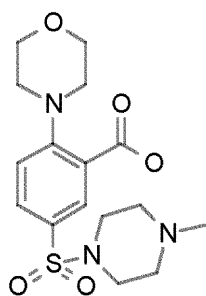
5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチルの調製 :

2 - フルオロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸メチル (140 mg、0.44 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (3 mL) 中の溶液に、DIP EA (170 mg、1.32 mmol、3 当量) およびモルホリン (38 mg、0.44 mmol、1 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 15 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 15 mL)、塩水 (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (130 mg、76%) を得た。

10

【 0 2 1 1 】

【 化 4 2 】



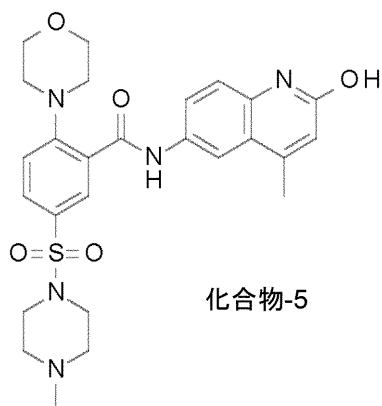
20

5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノ安息香酸の調製 : 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (50 mg、0.13 mmol、1 当量) の MeOH (2 mL) 中の溶液に、LiOH · H₂O (10.9 mg、0.26 mmol、2 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、固体残渣を 1,4 - ジオキサン (1 mL) 中に注ぎ入れ、1,4 - ジオキサン (0.5 mL) 中の HCl を添加し、室温で 30 分間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させて、5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (40 mg) を HCl 塩として得た。

30

【 0 2 1 2 】

【 化 4 3 】



化合物-5

40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 5) の調製 : 5 - (

50

4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (30 mg、0.0813 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中の溶液に、DIPEA (31.4 mg、0.243 mmol、3 当量)、HOAt (11 mg、0.0813 mmol、1 当量)、(14 mg、0.0813 mmol、1 当量) を添加し、次いで、EDC (15 mg、0.0813 mmol、1 当量) を添加し、室温で 48 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 10 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を分取 HPLC により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 5) (13 mg、30.9%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS 分析は、93.7% の所望の生成物を示した。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.66 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.89 (s, 4H), 2.43 - 2.30 (m, 7H), 2.14 (s, 3H).

【0213】

化合物 - 6 を、ステップ - 1 において N - メチルピペラジンの代わりに 3 - ジメチルアミノピロリジンを用い、上記の手法に従って形成した。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃COOD) 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 5H), 3.77 - 3.53 (m, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 5H), 2.95 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.48 - 2.22 (m, 2H).

【0214】

化合物 - 7 をステップ - 1 においてジメチルアミノアゼチジンを用いて形成した。

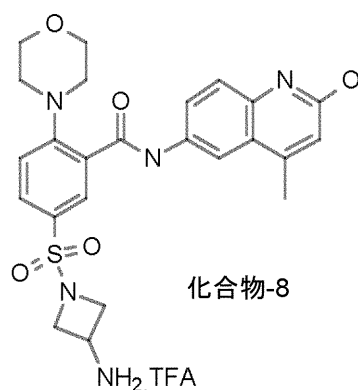
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.58 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 10.0, 8.5 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.42 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 5.2, 4.6 Hz, 4H), 2.96 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.91 (s, 6H).

30

【0215】

化合物 - 8 を、ステップ - 1 において t - ブチルアゼチジン - 3 - イルカルバメートをを用い、続いて、脱保護ステップにより形成した：

【化 4 4】



10

1 - (3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルカルバモイル) - 4 - モルホリノフェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - アミニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (化合物 - 8) の調製 : t - ブチル 1 - (3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルカルバモイル) - 4 - モルホリノフェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イルカルバメート (25 mg、0.0418 mmol、1 当量) の DCM (0.5 mL) 中の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の TFA (19 mg、0.167 mmol、4 当量) を 0 で添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。固体残渣を Et₂O で倍散し、乾燥させて、1 - (3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルカルバモイル) - 4 - モルホリノフェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - アミニウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (化合物 - 8) (21 mg、82.3%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS 分析で 99.07% の所望の生成物が示された。

20

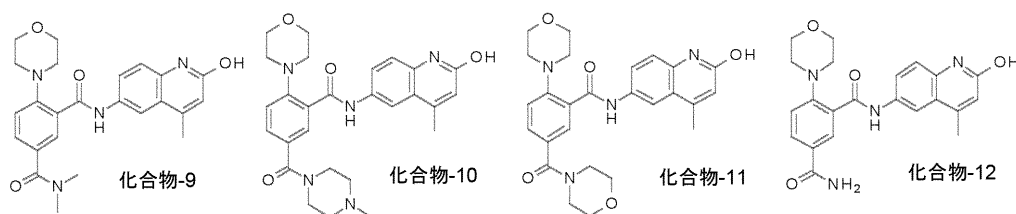
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.60 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.33 - 8.16 (m, 4H), 7.90 - 7.76 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.17 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H) .

30

【 0 2 1 6 】

[化合物 - 9、化合物 - 11、化合物 - 10、化合物 - 12 の合成 :]

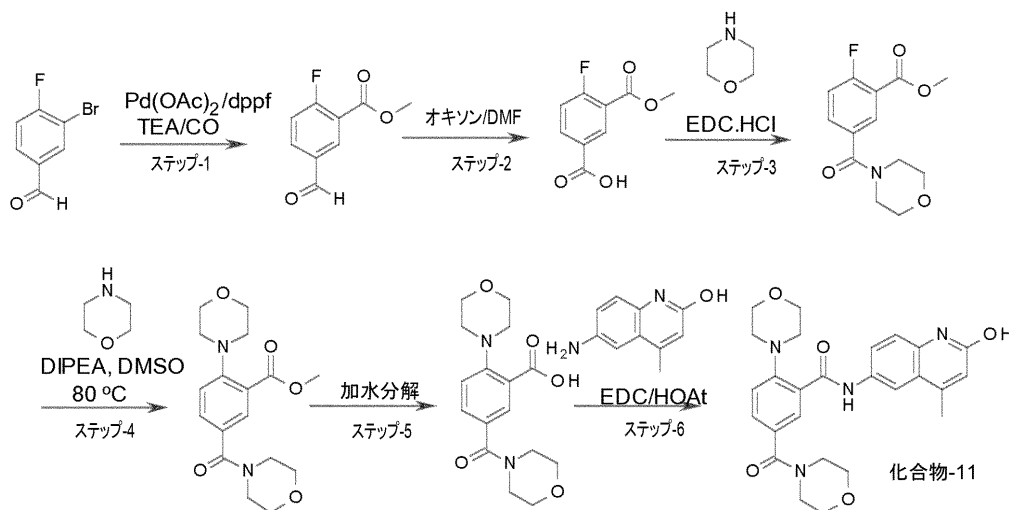
【化 4 5】



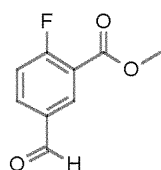
40

[スキーム :]

【化 4 6】



10



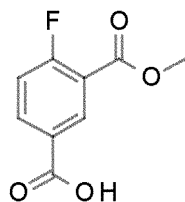
20

2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチルの調製：3 - ブロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒド（10 g、49.26 mmol、1当量）の乾燥 MeOH（25 mL）および乾燥 DMF（45 mL）中の溶液に、室温で、dppf（1.36 g、2.463 mmol、0.05当量）、酢酸パラジウム（0.31 g、1.379 mmol、0.028当量）を添加し、続いて、トリエチルアミン（9.95 g、98.52 mmol、2.0当量）を鋼製の圧力反応器（オートクレーブ）中において添加し、80 Psi の CO ガス雰囲気下とし、80 で 24 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した（3 × 100 mL）。組み合わせた抽出物を水（1 L）、塩水（1 L）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc：PET エーテル（6：94）で溶離する、（SiO₂）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル（6 g、66.9%）をオフホワイトの固体として得た。LCMS 分析は、98% の所望の生成物を示した。

30

【0217】

【化 4 7】



40

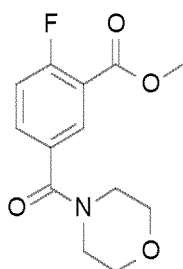
4 - フルオロ - 3 - (メトキシカルボニル)安息香酸の調製：2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル（6 g、32.96 mmol、1当量）の乾燥 DMF（60 mL）中の溶液に、オキソン（20.23 g、32.96 mmol、1当量）を添加し、室温で 3

50

時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を1N HClで酸性化し、EtOAcで抽出した(3×100mL)。組み合わせた抽出物を水(3×100mL)、塩水(1×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)安息香酸(6g、92%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS分析は、99%の所望の生成物を示した。

【0218】

【化48】



10

2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)安息香酸メチルの調製：4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)安息香酸(500mg、2.52mmol、1当量)の乾燥DMF(10mL)中の溶液に、HOAt(685mg、5.04mmol、2当量)、EDC(966mg、5.04mmol、2当量)、DIPEA(0.86mL、5.04mmol、2当量)、モルホリン(263mg、3.02mmol、1.2当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×20mL)。組み合わせた抽出物を水(30mL)、塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc：PETエーテル(25：75)で溶離する、(SiO₂)を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)安息香酸メチル(400mg、59%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS分析は、95%の所望の生成物を示した。

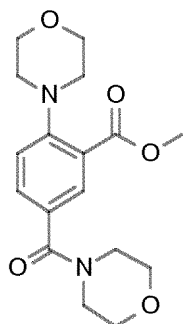
20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.90(dd, J=7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.78-7.69(m, 1H), 7.44(dd, J=10.8, 8.5 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.59(brs, 8H).

30

【0219】

【化49】



40

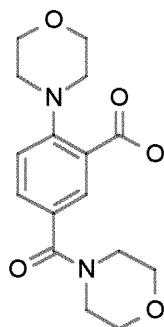
5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-モルホリノ安息香酸メチルの調製：2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)安息香酸塩(400mg、1.872mmol、1当量)のDMSO(10vol)中の溶液に、モルホリン(245mg、2.808mmol、1.5当量)、DIPEA(0.96mL、5.61mmol、3当量)を添加し、80℃で18時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×20mL)。組み合わせた抽出物を水(30mL)、塩水(

50

30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (50 : 50) で溶離する、(SiO_2) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (300 mg、60%) を薄い黄色の固体として得た。LCMS 分析は、95% の所望の生成物を示した。

【0220】

【化50】

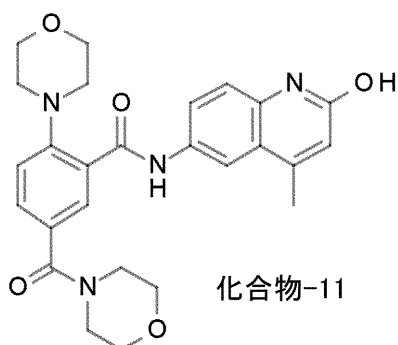


10

5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ安息香酸の調製：5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (300 mg、1.136 mmol、1 当量) の MeOH : H_2O (3 : 1) (9 mL) 中の溶液に、室温で、LiOH (142.9 mg、3.408 mmol、3.0 当量) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。粗生成物を 1 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した (2 x 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (200 mg、69%) を茶色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに移した。

【0221】

【化51】



化合物-11

30

40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 11) の調製：5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (200 mg、0.625 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (10 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (108.8 mg、0.625 mmol、1 当量)、HOAt (85 mg、0.625 mmol、1 当量)、EDC (119.8 mg、0.625 mmol、1 当量)、DIPEA (322.5 mg、2.5 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた固体をろ過し、DMSO およびエーテルで洗浄して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル)

50

- 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 11)
(45 mg、22.5%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS分析は、96.9%の所望の生成物を示した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.59 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 25.0, 8.6$ Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.04 (br s, 4H), 2.41 (s, 3H).

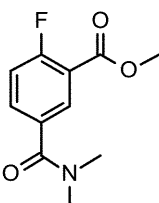
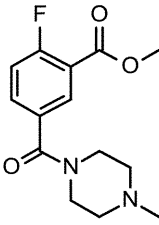
【 0222 】

10

化合物 - 9、化合物 - 10、化合物 - 12を、以下の中間体を用い、化合物 - 11の合成に用いた上記の手法に従って形成した。

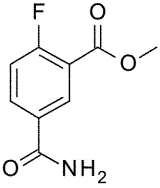
【 0223 】

【表 1 3】

アミド	試薬&条件	結果
	酸 (500 mg、2.52 mmol、1 当量) 乾 燥 DCM:DMF (50:50) (10 mL)、ジメチルアミン.HCl (1.2 当量)、HOAt (685 mg、5.04 mmol、2 当量)、EDC (966 mg、5.04 mmol、2 当量)、DIPEA (1.73 mL、10.08 mmol、4 当量) RT で 16 h.	350 mg (61.6 %) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ COOD) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 4H), 3.26 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).
	酸 (500 mg、2.52 mmol、1 当量)、乾燥 DMF (10 mL)、HOAt (685 mg、5.04 mmol、2 当量)、EDC (966 mg、5.04 mmol、2 当量)、DIPEA (1.7 mL、10.08 mmol、4 当量)、N-メチルピペラジン(302.9 mg、3.02 mmol、1.2 当量) RT で 16 h.	380 mg (53.7 %) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ COOD) δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.77 (brs, 4H), 3.26 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

【 0 2 2 4 】

【表 1 4】

	<p>酸 (500 mg、2.52 mmol、1 当量)、乾燥 DMF (10 mL)、HATU(1.91g、5.04 mmol、2 当量)、NH₄Cl (202.1 mg、3.78 mmol、1.5 当量)、DIPEA (1.73 mL、10.08 mmol、4 当量)、RT で 16 h.</p>	<p>250 mg (49.7 %)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃COOD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 3.28 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.68 (s, 3H).</p>
---	--	---

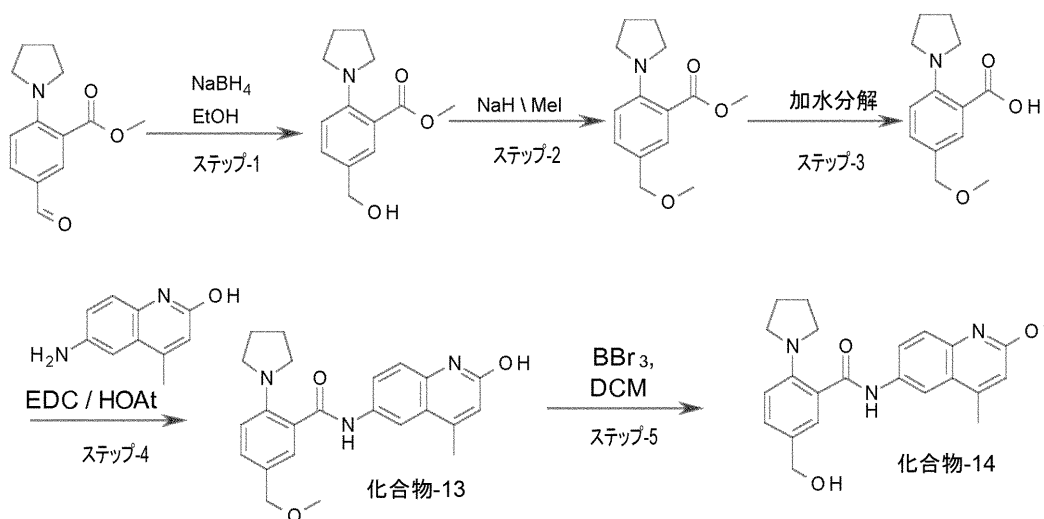
10

20

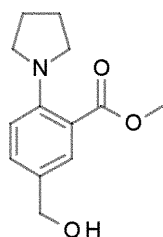
【 0 2 2 5 】

[化合物 - 1 3 および化合物 - 1 4 の合成 :]

【 化 5 2 】



30



40

5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製 : 5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (1 g、4 . 2 8 m m o l、1 当量) のエタノール (1 0 m L) 中の溶液に、0 で、N a B H 4 (4 8 0 m g、1 2

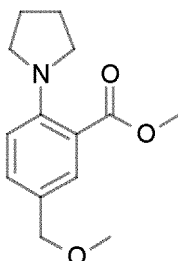
50

、86 mmol、3当量)を10分間かけて添加し、室温で1時間撹拌した。完了した後、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で失活させ、溶剤を蒸発させた。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×20 mL)。組み合わせた抽出物を水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5-(ヒドロキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(1 g)を薄い黄色の液体として得た。この粗化合物をさらに精製することなく次のステップに移した。LCMS分析は、98%の所望の生成物を示した。

【0226】

【化53】

10



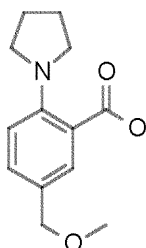
5-(メトキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチルの調製：5-(ヒドロキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(1 g、4.25 mmol、1当量)のDMF中の溶液に、NaH(0.036 g、12.75 mmol、3当量)を0で10分間添加し、次いで、MeI(0.906 mg、6.38 mmol、1.5当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、反応混合物を氷冷水で失活させ、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×20 mL)。組み合わせた抽出物を水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィにより精製して、5-(メトキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(800 mg、75.5%)を薄い黄色の液体として得た。LCMS分析は、79%の所望の生成物を示した。

20

【0227】

【化54】

30



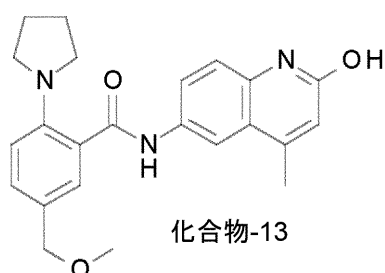
40

5-(メトキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸の調製：5-(メトキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(800 mg、3.2 mmol、1当量)のMeOH(5 mL)および水(5 mL)中の溶液に、NaOH(0.38 g、9.6 mmol、3当量)を添加し、60で16時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、水中に注ぎ入れ、1N HClで酸性化し(pH=2以下)、EtOAcで抽出した(3×20 mL)。組み合わせた抽出物を水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5-(メトキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸(600 mg、80%)を薄い茶色の液体として得た。LCMS分析は、81%の所望の生成物を示した。

50

【 0 2 2 8 】

【 化 5 5 】



10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 3) の調製 : 5 - (メトキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (6 0 0 m g 、 2 . 5 5 m m o l 、 1 当量) の DMF 中の溶液に、 E D C ・ H C l (0 . 9 7 5 g 、 5 . 1 0 m m o l 、 2 当量) 、 H O A t (0 . 6 9 4 g 、 5 . 1 0 m m o l 、 2 当量) および D I P E A (4 当量) を添加し、室温で 1 5 分間攪拌し、 6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (0 . 5 3 3 g 、 3 . 0 6 m m o l 、 1 . 2 当量) を添加し、室温で 4 8 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、 E t O A c で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を 4 % M e O H / D C M を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 3) (6 0 0 m g 、 6 0 %) をオフホワイトの固体として得た。LCMS 分析は、97 % の所望の生成物を示した。

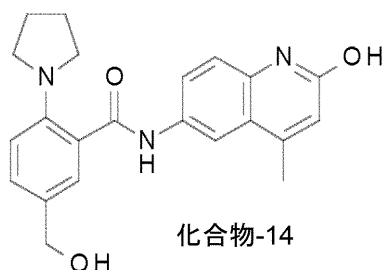
20

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 1 . 5 4 (s , 1 H) , 1 0 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 1 9 (m , 3 H) , 6 . 7 6 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 6 . 4 1 (s , 1 H) , 4 . 3 1 (s , 2 H) , 3 . 2 4 (d , J = 7 . 2 H z , 7 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 9 (m , 4 H) .

30

【 0 2 2 9 】

【 化 5 6 】



40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 4) の調製 : N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 3) (6 0 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l 、 1 当量) の D C M 中の溶液に、 B B r 3 を 0 で添加し、室温で 3 時間攪拌した。完了した後、反応混合物を飽和 N a H C O 3 溶液で失活させ、1 時間攪拌し、析出した固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、全粗生成物を分取 H P L C により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (ピロリジン

50

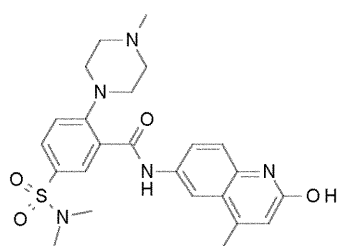
- 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 14) (160 mg、28%) を白色の固体として得た。LCMS 分析は、96.2% の所望の生成物を示した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.54 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 4H)。

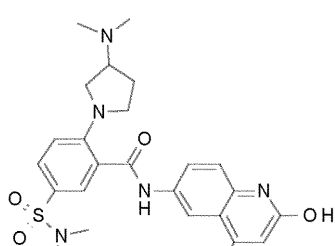
【0230】

[化合物 - 15、化合物 - 16、化合物 - 17、化合物 - 18、化合物 - 19、化合物 - 20 の合成]

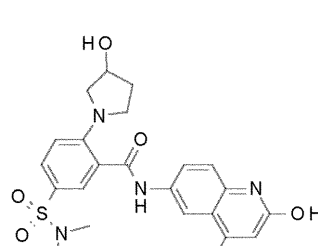
【化57】



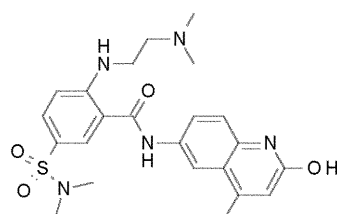
化合物-15



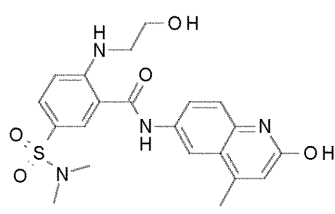
化合物-16



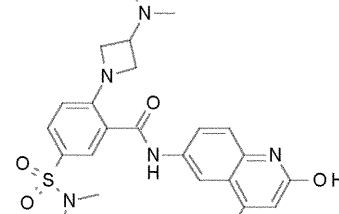
化合物-17



化合物-18



化合物-19



化合物-20

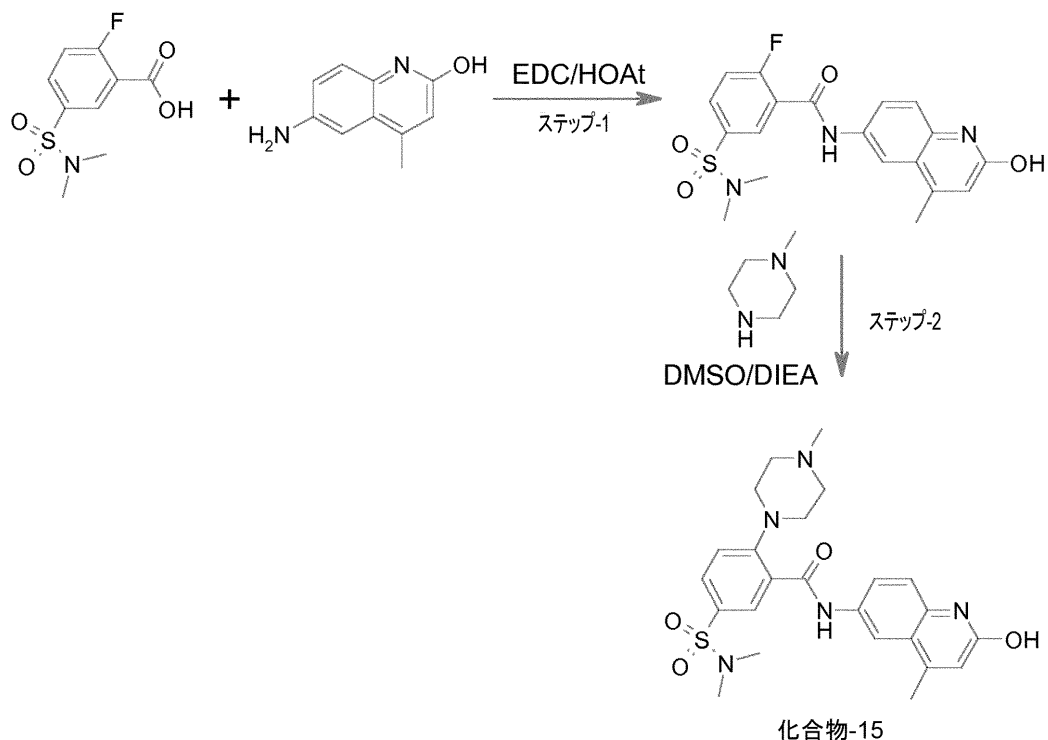
[スキーム:]

10

20

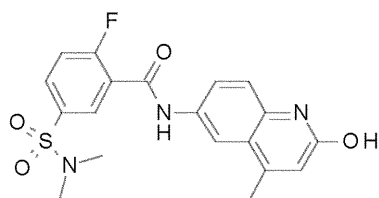
30

【化 5 8】



10

20



30

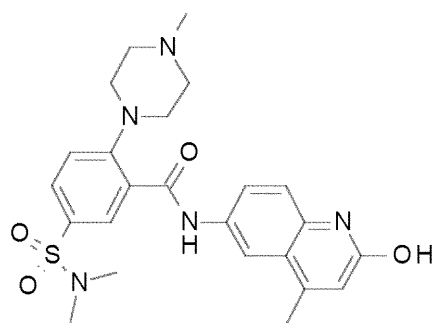
5 - (N、N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) ベンズアミドの調製 : 6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (70.2 mg、0.404 mmol、1 当量) の溶液に、5 - (N、N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ安息香酸 (100 mg、0.404 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中の溶液を添加し、DIEA (104 mg、0.808 mmol、1 当量)、HOAt (54.9 mg、0.404 mmol、1 当量)、続いて、EDC (77 mg、0.404 mmol、1 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、DCM で抽出した (2 × 15 mL)。組み合わせた抽出物を水 (15 mL)、塩水 (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を EtOAc : PET エーテル (4 : 6) で溶

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.63 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.05 - 7.93 (m, 2 H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 2.67 (s, 6 H), 2.41 (d, J = 1.4 Hz, 3 H)。

【 0 2 3 1 】

【化 5 9】



化合物-15

10

5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 15) の調製 : 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (50 mg、0.124 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (1 mL) 中の溶液に、DIPEA (31.9 mg、0.248 mmol、2 当量) および 1 - メチルピペラジン (12.2 mg、0.124 mmol、1 当量) を添加し、室温で 24 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 15 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 15 mL)、塩水 (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 15) (45 mg、83.48%) を得た。LCMS 分析は、96.9% の所望の生成物を示した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.61 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 3H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.13 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.62 (s, 6H), 2.41 (s, 7H), 2.15 (s, 3H)。

30

【0232】

化合物化合物 - 16、化合物 - 17、化合物 - 18、化合物 - 19 および化合物 - 20 を同一の手法に従って形成した。

【0233】

[化合物 - 20 :]

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.4, 4.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)。

40

【0234】

[化合物 - 16 :]

¹H NMR (400 MHz, CD₃COOD) 8.43 (s, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.10 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H)。

50

【 0 2 3 5 】

[化合物 - 1 7 :]

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ C O O D) 8 . 4 7 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (s , 1 H) , 4 . 6 7 (s , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 5 4 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 3 . 4 4 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 2 . 7 4 (s , 6 H) , 2 . 6 4 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (t , J = 1 0 . 4 H z , 2 H) .

【 0 2 3 6 】

[化合物 - 1 8 :]

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 0 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 0 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 3 (m , 2 H) , 2 . 6 0 (s , 6 H) , 2 . 4 9 (s , 2 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 1 8 (s , 6 H) .

【 0 2 3 7 】

[化合物 - 1 9 :]

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ C O O D) 8 . 3 3 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 4 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (s , 1 H) , 3 . 9 8 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 5 7 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 2 . 7 4 (s , 6 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) .

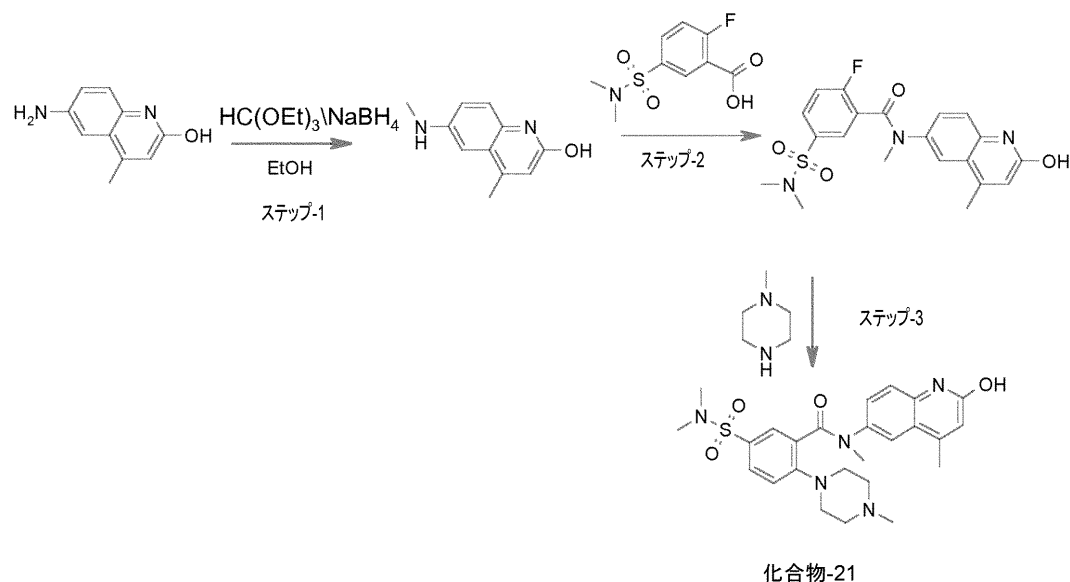
【 0 2 3 8 】

[化合物 - 2 1 の合成 :]

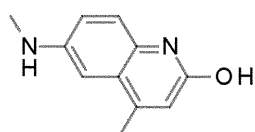
10

20

【化 6 0】



10



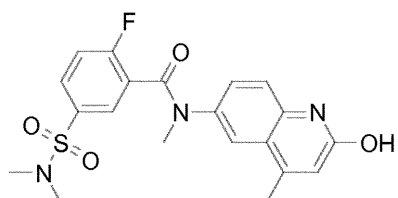
20

4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)キノリン - 2 - オールの調製：6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (500 mg、2.87 mmol、1 当量) およびトリエチルオルトホルメート (8.5 g、57.47 mmol、20 当量) の混合物を 130 で 48 時間撹拌した。次いで、溶剤を蒸発させ、残渣をエタノール (5 mL) 中に溶解し、NaBH₄ (531 mg、14.36 mmol、5.0 当量) を 0 で少量ずつ溶解し、室温で 2 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 10 mL)。組み合わせた抽出物を水 (5 mL)、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)キノリン - 2 - オール (450 mg) を薄い黄色の固体として得た。

30

【 0 2 3 9】

【化 6 1】



40

5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - N - メチルベンズアミドの調製：5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ安息香酸 (142 mg、0.574 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (5 mL) 中の溶液に、室温で、4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)キノリン - 2 - オール (100 mg、0.574 mmol、1 当量)、HOAt (78.06 mg、0.574 mmol、1 当量)、EDC (109.6 mg、0.574 mmol、1 当量)、DIPEA (74.04 mg、1.724 mmol、3 当量) を添加し、室温

50

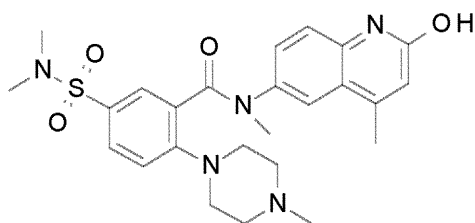
で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×10mL)。組み合わせた抽出物を冷水(2×5mL)、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、4-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド(66mg)を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。

【0240】

【化62】

10



化合物-21

20

5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-21)の調製: 5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチルベンズアミド(66mg, 0.158mmol, 1当量)のDMSO(10vol)中の溶液に、1-メチルピペラジン(15mg, 0.158mmol, 1当量)、DIPEA(40.7mg, 0.316mmol, 2.0当量)を添加し、130℃で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×5mL)。組み合わせた抽出物を水(2×5mL)、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、DCM:メタノール(95:5)で溶離する、(SiO₂)を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、4-(N,N-ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-21)(16mg)を白色の固体として得た。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.52 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.26 - 3.04 (m, 4H), 2.59 (d, J = 18.9 Hz, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

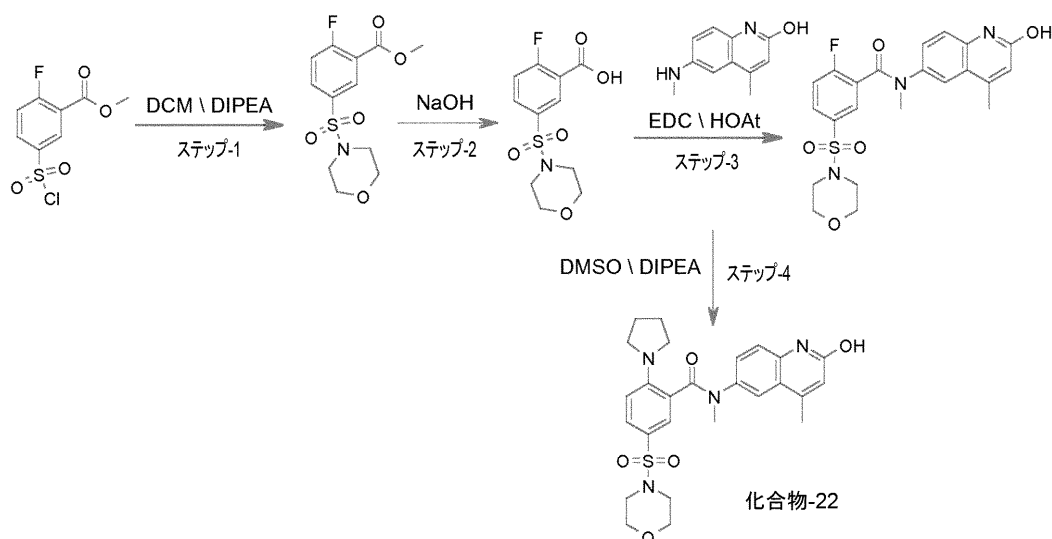
【0241】

[化合物-22の合成:]

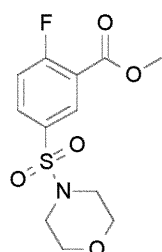
30

40

【化 6 3】



10



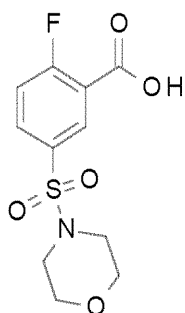
20

2 - フルオロ - 5 - (モルホリノスルホニル) 安息香酸メチルの調製：5 - (クロロスルホニル) - 2 - フルオロ安息香酸メチル (500 mg、1.99 mmol、1 当量) の乾燥 DCM (5 mL) 中の溶液に、室温で、DIPEA (641.7 mg、4.975 mmol、2.5 当量)、続いて、モルホリン (207.7 mg、2.38 mmol、1.2 当量) を添加し、室温で 4 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (モルホリノスルホニル) 安息香酸塩 (580 mg) をオフホワイトの固体として得た。

30

【 0 2 4 2 】

【化 6 4】



40

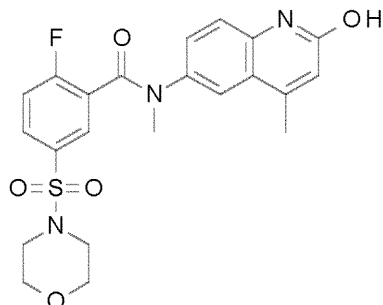
2 - フルオロ - 5 - (モルホリノスルホニル) 安息香酸の調製：2 - フルオロ - 5 - (モルホリノスルホニル) 安息香酸メチル (580 mg、1.91 mmol、1 当量) の MeOH : H₂O (3 : 1) (6 mL) 中の溶液に、NaOH (306 mg、7.65 mmol、4 当量) を添加し、室温で 4 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (モルホリノスルホニル) 安息香酸 (580 mg) をオフホワイトの固体として得た。

50

0.1、4.0当量)を0で添加し、室温で4時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、pHを1N HClで酸性に調節し、EtOAcで抽出した(3×20mL)。組み合わせた抽出物を水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2-フルオロ-5-(モルホリノスルホニル)安息香酸(400mg)をオフホワイトの固体として得た。

【0243】

【化65】



10

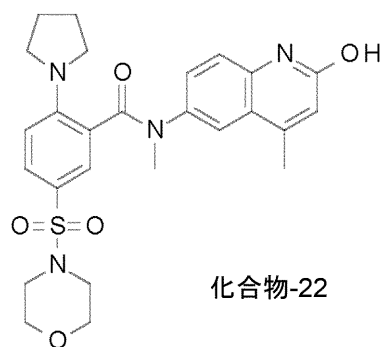
2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-5-(モルホリノスルホニル)ベンズアミドの調製: 2-フルオロ-5-(モルホリノスルホニル)安息香酸(380mg、1.31mmol、1当量)の乾燥DMF(5mL)中の溶液に、室温で、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(247.1mg、1.31mmol、1当量)、HOAt(178.1mg、1.31mmol、1当量)、EDC(250.2mg、1.31mmol、1当量)、DIPEA(506.9mg、3.93mmol、3当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×10mL)。組み合わせた抽出物を冷水(2×5mL)、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をDCM:メタノール(95:4)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-5-(モルホリノスルホニル)ベンズアミド(85mg)を薄い黄色の固体として得た。

20

30

【0244】

【化66】



40

N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-5-(モルホリノスルホニル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-22)の調製: 2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-5-(モルホリノスルホニル)ベンズアミド(85mg、0.185mmol、1当量)のDMSO(10vol)中の溶液に、ピロリジン(13.1mg、0.185mmo

50

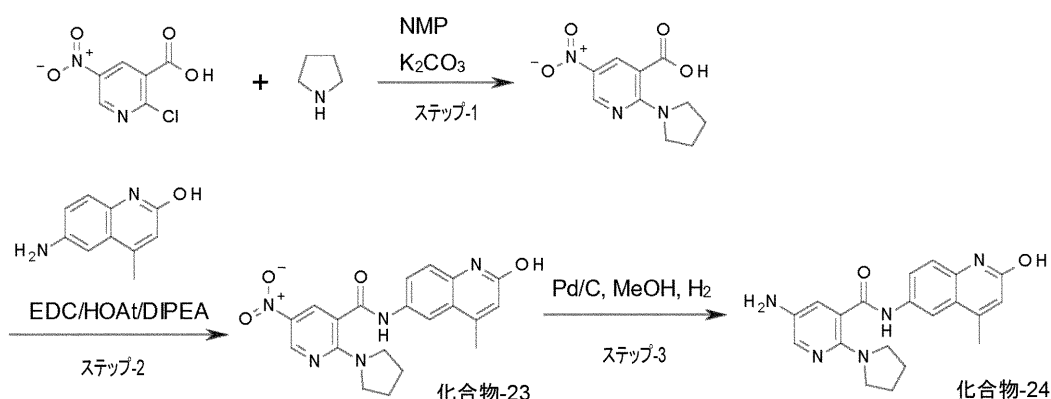
1、1当量)およびDIPEA(71.5mg、0.55mmol、3当量)を添加し、120で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×10mL)。組み合わせた抽出物を冷水(2×5mL)、塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をDCM:メタノール(95:5)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-5-(モルホリノスルホニル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-22)(13mg)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 11.52(s, 1H), 7.60(d, J=2.5Hz, 1H), 7.50-7.27(m, 3H), 7.06(d, J=8.5Hz, 1H), 6.84(d, J=8.6Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 3.41(s, 3H), 3.26-3.04(m, 4H), 2.59(d, J=18.9Hz, 4H), 2.47(s, 6H), 2.28(s, 3H), 2.21(s, 3H).

【0245】

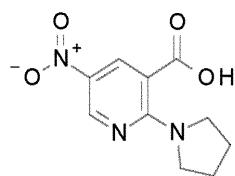
[化合物-23および化合物-24の合成]

【化67】



5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボン酸の調製:

【化68】



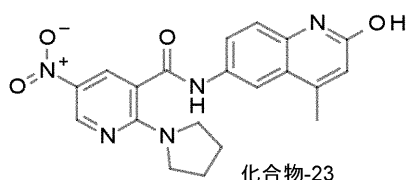
2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸(1.018g、5mmol、1当量)を15mL NMP中に溶解する。炭酸カリウム(1.382g、10mmol、2.0当量)を溶液に添加する。ピロリジン(630μL、7.5mmol、1.5当量)を添加する。この反応混合物を80で60分間加熱する。粗生成物をろ過し、溶剤を空気流により除去する。水:EtOAcでワークアップする。溶剤をロータリーエバポレータにより除去する。5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボン酸(0.861g、3.63mmol、0.66当量)が得られる。LCMS:97%純度。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13.49(s, 1H), 9.03(d, J=2.7Hz, 1H), 8.48(d, J=2.7Hz, 1H), 3.61-3.47(m, 4H), 1.99-1.84(m, 4H).

【0246】

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ-2-ピロリジン-

1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 23) の調製
【化 69】

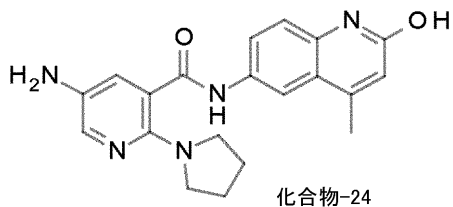


5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (0.861 g、3.63 mmol、1 当量) を 100 mL フラスコ中に計量する。EDC ((3 - ジメチルアミノ - プロピル) - エチル - カルボジイミド) (0.767 g、4.0 mmol、1.1 当量) および HOAt ([1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - オール) を 1900 μ L DIPEA を含む 10 mL DMF 中に溶解する。溶液をフラスコに入れる。6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (0.697 g、4.0 mmol、1.1 当量) を添加する。DMF の総体積は 25 mL である。反応を室温で一晩攪拌する。析出物をろ出し、溶剤をロータリーエバポレータにより除去する。H₂O : EtOAc でワークアップする。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶剤をロータリーエバポレータにより除去する。粗生成物を Combiflash DCM : MeOH 勾配 0 % 10 % MeOH により精製する。単離した生成物を一晩乾燥させる。N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (0.951 g、2.41 mmol、0.67 当量) が得られる。LCMS : 99 % 純度。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.61 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 4H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 1H)。

【0247】

5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 24) の調製：
【化 70】



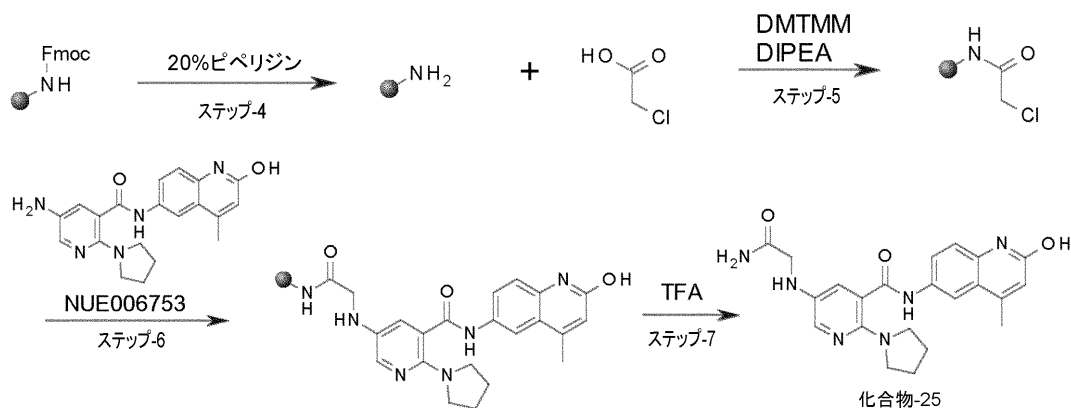
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (0.203 g、0.515 mmol、1.0 当量) を 5 mL の乾燥 MeOH 中に溶解 / 懸濁させる。Pd / C (約 5 mg) を添加する。フラスコを排気し、アルゴンで 3 回充填する。H₂ ガスを風船で加える。反応を室温で一晩攪拌する。粗生成物を 22 μ m フィルタによりろ過する。溶剤をロータリーエバポレータにより除去して、5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (0.111 g、0.31

mmol、0.59当量)を形成する。分取HPLCにより精製する。関連する画分を回収し、溶剤をロータリーエバポレータにより除去する。LCMSで93%純度。

【0248】

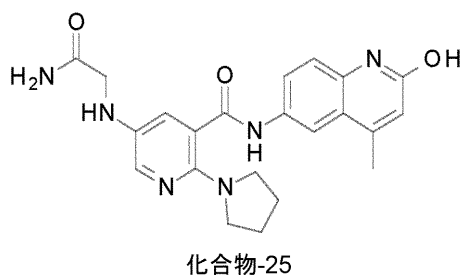
[化合物-25の合成]

【化71】



5-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-25)の調製:

【化72】



【0249】

樹脂(Spheri Tideアミド、0.060mmol/g、0.1mmol、1.0当量)をオイルポンプで一晩乾燥させる。樹脂を乾燥DMFで2回洗浄する。樹脂を乾燥DMF中で15分間膨潤させ、ドレーンする。乾燥DMF中の約2mLの20%ピペリジン溶液を樹脂に加え、樹脂を20分間振盪する。溶剤をドレーンし、樹脂を、DMF(3x)、MeOH(3x)、DMF(3x)、DCM(3x)で洗浄する。

【0250】

樹脂を乾燥DMFで2回洗浄し、乾燥DMF中で15分間膨潤させる。2-クロロ酢酸(0.0382g、0.4mmol、4.0当量)およびDIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(140μL、0.8mmol、8.0当量)を約1mLの乾燥DMF中に溶解し、溶液を樹脂に加える。DMTMM(4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリン-4-イウムテトラフルオロボレート)(0.1304g、0.4mmol、4.0当量)を約1mLの乾燥DMF中に溶解し、樹脂に加える。反応を室温で一晩振盪する。溶剤をドレーンし、樹脂をDMF(3x)、DMF(3x)、DCM(3x)で洗浄する。

【0251】

樹脂を乾燥DMSOで2回洗浄する。5-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(0.0729g、0.20mmol、2.0当量)を約1mLの乾燥DMSO中に溶解し、樹脂に加える。DIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(70μL、0.4mmol、2.0当量)を約1mLの乾燥DMSO中に溶解し、溶液を樹脂に加える。反応を室温で一晩振盪する。溶剤をドレーンし、樹脂をDMF(3x)、DMF(3x)、DCM(3x)で洗浄する。

30

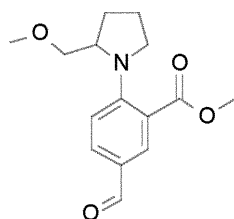
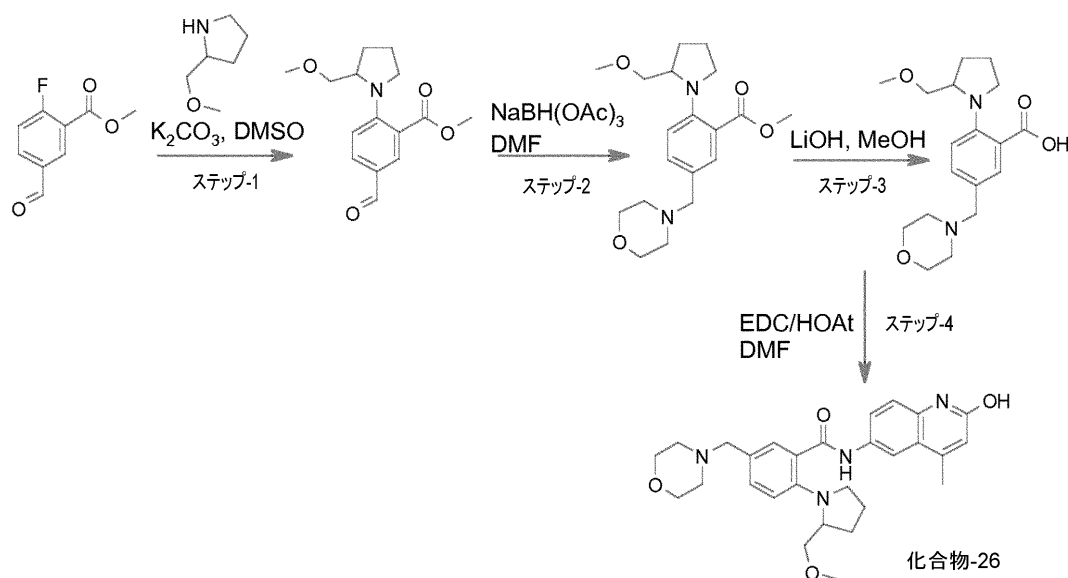
40

50

0.1、4.0当量)を樹脂に加える。混合物を80℃で一晩振盪する。樹脂をドレーンし、DMF(3×)、IPA(2×)、DMF(3×)、DCM(3×)で洗浄する。5-[(2-アミノ-2-オキシ-エチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(0.0388g、0.092mmol、0.92当量)をDCM中の80W/W% TFAで樹脂から分割する。溶剤をロータリーエバポレータにより除去する。粗生成物をCombiflash DCM:MeOH勾配0% 10% MeOHにより精製する。関連する画分を回収し、溶剤をロータリーエバポレータにより除去して、5-[(2-アミノ-2-オキシ-エチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-25、0.017g、0.041mmol、0.41当量)を形成する。LCMS: 82%純度。

【0252】

【化73】



[化合物 - 26 の合成]

5-ホルミル-2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)安息香酸メチルの調製: 2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸メチル(200mg、1.098mmol、1当量)のDMSO(10vol)中の溶液に、2-(メトキシメチル)ピロリジン(126.46mg、1.098mmol、1.5当量)、K₂CO₃(303.04mg、2.196mmol、2当量)を添加し、120℃で18時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×20mL)。組み合わせた抽出物を水(30mL)、塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をEtOAc:PETエーテル(20:80)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、5-ホルミル-2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(220mg)を薄い黄色の固体として得た。

【0253】

10

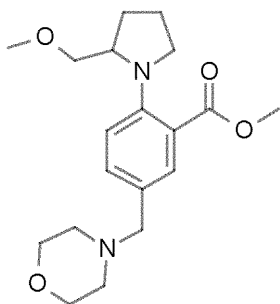
20

30

40

50

【化 7 4】



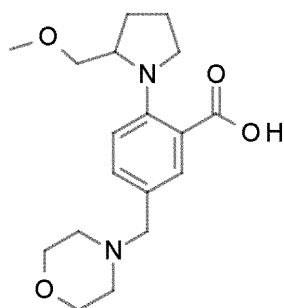
10

2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチルの調製 : 5 - ホルミル - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (220 mg、0.794 mmol、1 当量) の乾燥 DCM (5 mL) 中の溶液に、モルホリン (69.17 mg、0.794 mmol、1.0 当量)、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (336.65 mg、1.588 mmol、1 当量)、 CH_3COOH (触媒量) および分子ふるいを添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、DCM で抽出した ($3 \times 30\text{ mL}$)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチル (215 g) をオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 2 5 4】

【化 7 5】



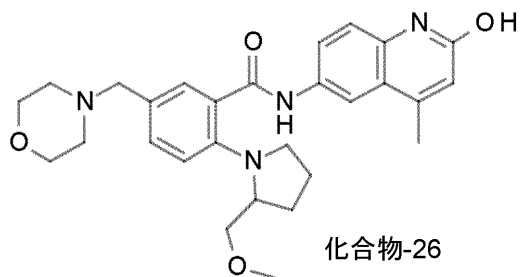
30

2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸の調製 : 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチル (215 mg、0.617 mmol、1 当量) の $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (3 : 1) (9 mL) 中の溶液に、室温で、 LiOH (77.6 mg、1.851 mmol、3.0 当量) を添加し、5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、粗生成物を水中に注ぎ入れ、1 N HCl で酸性化し、蒸発させて、2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸 (化合物 - 5) (180 mg) を茶色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに移した。

40

【 0 2 5 5】

【化 7 6】



10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (化合物 - 2 6) の調製 : 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸 (1 8 0 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (5 m L) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (8 4 . 3 9 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (6 5 . 9 6 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l 、 1 当量) 、 E D C (9 2 . 9 7 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l 、 1 当量) 、 D I P E A (1 8 7 . 6 m g 、 1 . 4 5 5 m m o l 、 3 当量) を添加し、16 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、粗化合物を Me O H : D C M (3 : 9 7) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (化合物 - 2 6) (4 5 m g) をオフホワイトの固体として得た。

20

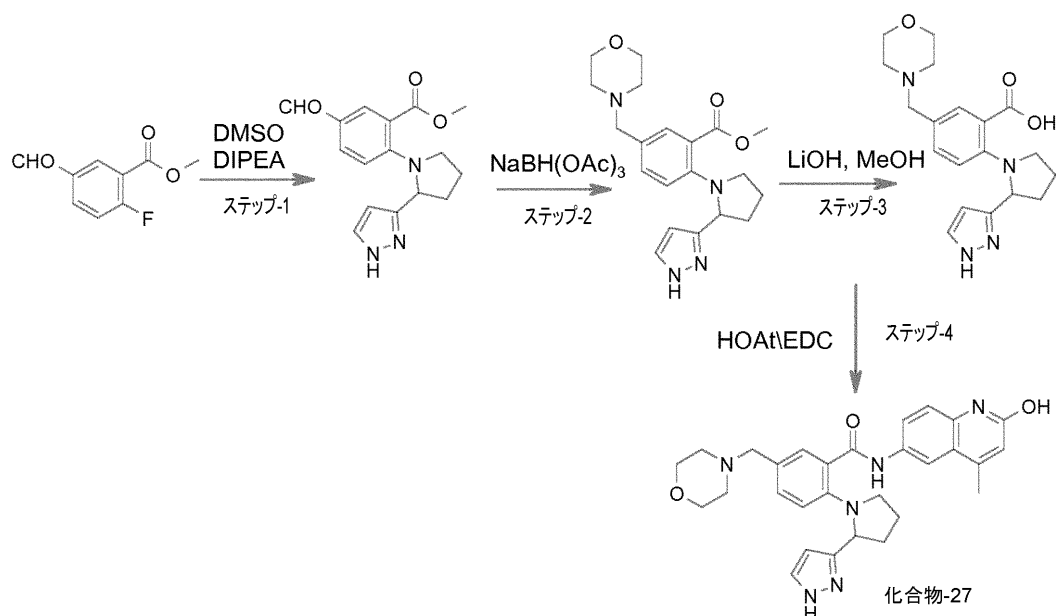
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D 3 C O O D) 8 . 4 4 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 4 6 (t , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 4 . 3 8 (s , 2 H) , 4 . 0 9 (s , 1 H) , 3 . 9 9 (t , J = 4 . 9 H z , 4 H) , 3 . 6 6 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 3 . 5 9 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 3 5 (s , 4 H) , 3 . 2 8 (s , 3 H) , 3 . 1 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 2 . 2 8 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 2 . 1 5 - 2 . 0 5 (m , 1 H) .

30

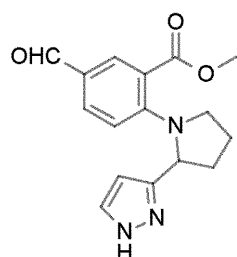
【 0 2 5 6】

[化合物 - 2 7 の合成]

【化 77】



10



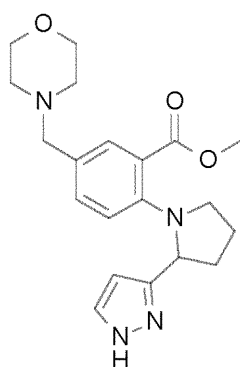
20

2-(2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)安息香酸メチルの調製：2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸メチル (500 mg、2.74 mmol、1 当量) の DMSO (10 vol) 中の溶液に、(376.83 mg、2.74 mmol、1.5 当量)、DIPEA (708.72 mg、5.494 mmol、2 当量) を添加し、120 で 18 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 x 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を EtOAc : PET エーテル (50 : 50) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2-(2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)安息香酸メチル (480 mg) を薄い黄色の固体として得た。

30

【0257】

【化 78】



40

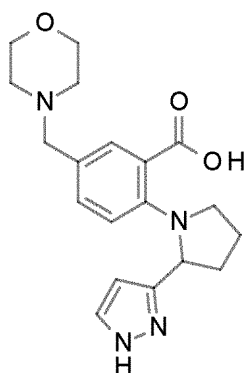
50

2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチルの調製：2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ホルミル安息香酸メチル (2 4 0 m g 、 0 . 8 0 2 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D C M (5 m L) 中の溶液に、モルホリン (6 9 . 8 m g 、 0 . 8 0 2 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 N a (O A C) ₃ B H (3 4 0 . 0 4 m g 、 1 . 6 0 4 m m o l 、 1 当量) 、 C H ₃ C O O H (触媒量) および分子ふるいを添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、D C M で抽出した (3 × 3 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチル (2 2 5 m g) を茶色の液体として得た。

10

【 0 2 5 8 】

【 化 7 9 】



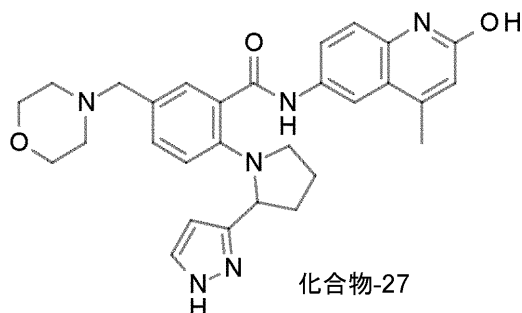
20

2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸の調製：2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチル (2 1 5 m g 、 0 . 6 0 8 m m o l 、 1 当量) の M e O H : H ₂ O (3 : 1) (9 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (7 6 . 5 m g 、 1 . 8 2 4 m m o l 、 3 . 0 当量) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、粗生成物を 1 N H C l で酸性化し、蒸発させて、2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸 (1 7 0 m g) を茶色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに移した。

30

【 0 2 5 9 】

【 化 8 0 】



40

2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (化

50

合物 - 27) の調製：2 - (2 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸 (90 mg、0.252 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (5 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (43.8 mg、0.252 mmol、1 当量)、HOAt (34.27 mg、0.252 mmol、1 当量)、EDC (48.30 mg、0.252 mmol、1 当量)、DIPEA (97.5 mg、0.756 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を MeOH : DCM (5 : 95) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2 - (2 - (1H - ピラゾール - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)ベンズアミド (化合物 - 27) (30 mg) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) 8.58 (brs, 1H), 8.33 - 8.05 (m, 4H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 2H), 3.89 - 3.47 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.16 (m, 3H)。

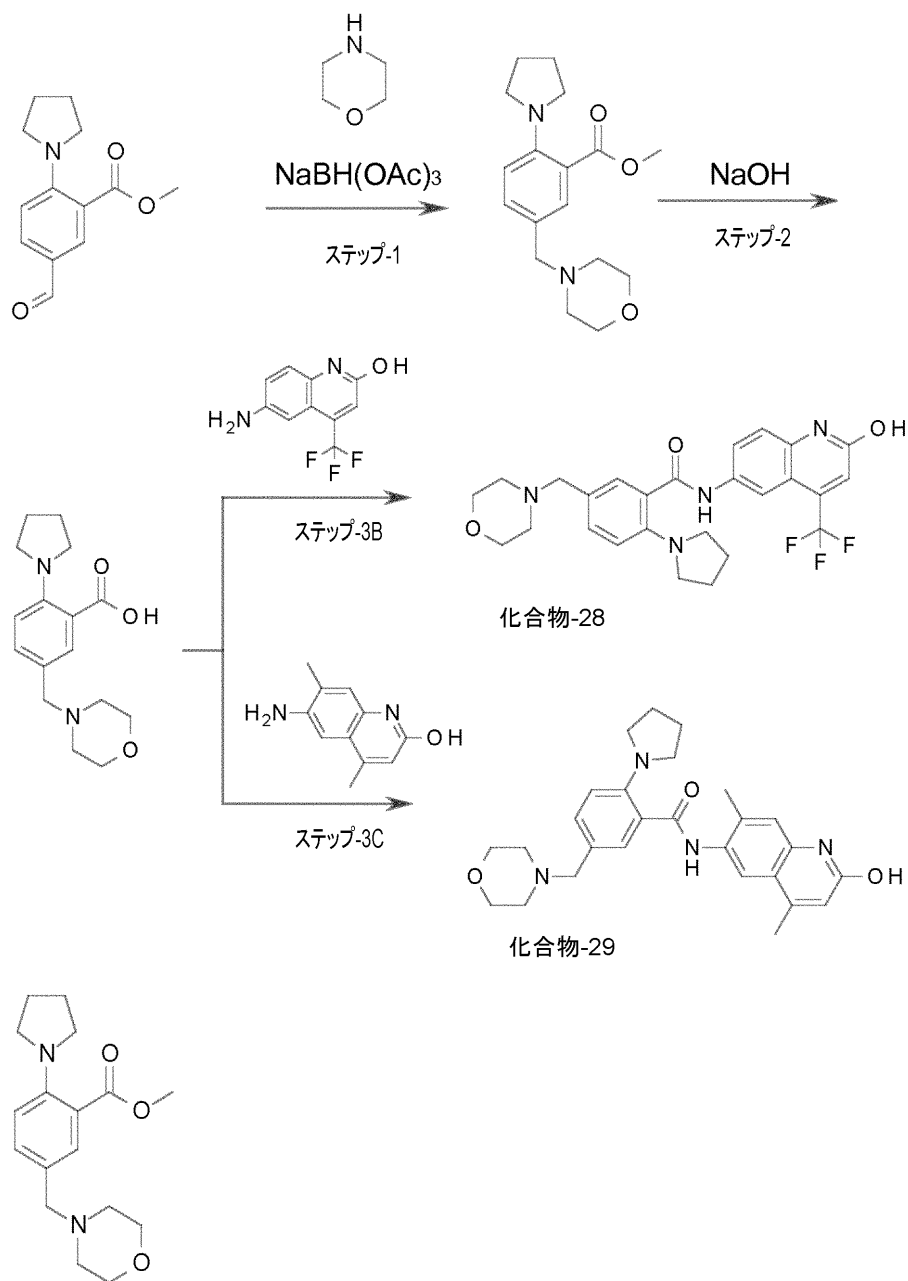
【0260】

[化合物 - 28 および化合物 - 29 の合成：]

10

20

【化 8 1】



10

20

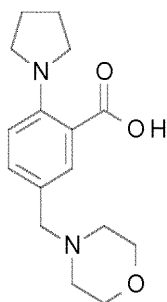
30

5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製 : 5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (1.7 g、7.29 mmol、1 当量) の乾燥 DCM (25 mL) 中の溶液に、モルホリン (0.63 g、7.29 mmol、1 当量)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.03 g、14.59 mmol、2 当量) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を EtOAc : PET エーテル (40 : 60) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (1.5 g) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0261】

【化 8 2】



10

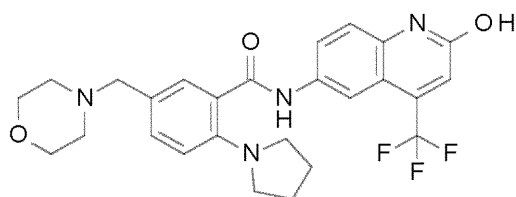
5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸の調製：5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸メチル (1.5 g、4.93 mmol、1当量) の MeOH : H₂O (3 : 1) (15 mL) 中の溶液に、室温で、NaOH (0.79 g、4.93 mmol、4当量) を添加し、室温で5時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、粗生成物を水中に注ぎ入れ、1N HCl で酸性化、蒸発させて、5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸 (900 mg) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.18 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 12.5, 3.5 Hz, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.18 (m, 6H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 4H)

20

【0262】

【化 8 3】



化合物-28

30

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)ベンズアミド (化合物 - 28) の調製：5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸 (100 mg、0.34 mmol、1当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - キノリン - 2 - オン (79 mg、0.34 mmol、1当量)、HOAt (71 mg、0.51 mmol、1.5当量)、EDC (99 mg、0.51 mmol、1.5当量)、DIPEA (133 mg、1.03 mmol、3当量) を添加し、16時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を MeOH : DCM (10 : 90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)ベンズアミド (化合物 - 28) (31 mg) をオフホワイトの固体として得た。

40

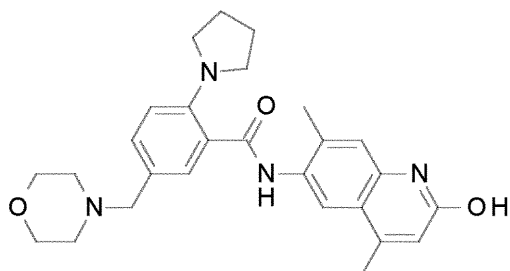
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.55 (s, 1H), 10.44

50

(s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.41 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 3.23 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 7H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (q, J = 3.3 Hz, 4H).

【0263】

【化84】



化合物-29

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 29) の調製: 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (100 mg, 0.34 mmol, 1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4, 7 - ジメチル - 1H - キノリン - 2 - オン (65 mg, 0.34 mmol, 1 当量)、HOAt (71 mg, 0.51 mmol, 1.5 当量)、EDC (99 mg, 0.51 mmol, 1.5 当量)、DIPEA (133 mg, 1.03 mmol, 3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を MeOH : DCM (10 : 90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 29) (13 mg) をオフホワイトの固体として得た。

20

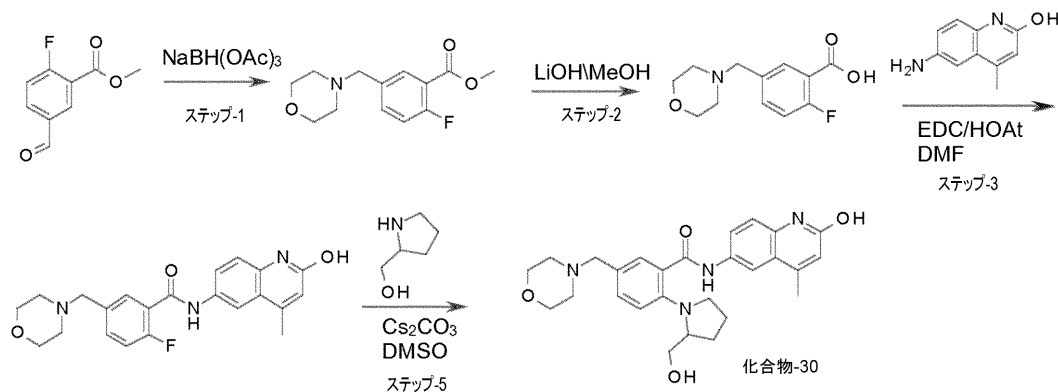
¹H NMR (300 MHz, DMSO - D₆) 11.52 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 9H), 1.96 - 1.84 (m, 4H).

【0264】

[化合物 - 30 の合成]

30

【化 8 5】



10

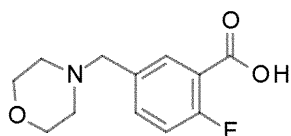
2 - フルオロ - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチルの調製 : 2 - フルオロ - 5 -
ホルミル安息香酸メチル (1 g、5 . 4 9 4 m m o l、1 当量) の乾燥 D C M (5 m L)
中の溶液に、モルホリン (4 7 8 . 6 3 m g、5 . 4 9 4 m m o l、1 . 0 当量)、N a
(O A C) ₃ B H (2 . 3 2 g、1 0 . 9 8 8 m m o l、2 当量)、C H ₃ C O O H (触
媒量) および分子ふるいを添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合
物を水中に注ぎ入れ、D C M で抽出した (3 × 5 0 m L)。組み合わせた抽出物を水 (2
0 m L)、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ
て、2 - フルオロ - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸メチル (1 . 1 g) を薄い黄色の
液体として得た。

20

【 0 2 6 5 】

【化 8 6】

30

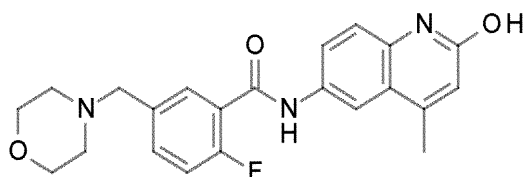


2 - フルオロ - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸の調製 : 2 - フルオロ - 5 - (モル
ホリノメチル) 安息香酸メチル (1 . 1 g、4 . 3 4 7 m m o l、1 当量) の M e O H :
H ₂ O (3 : 1) (9 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (5 4 7 . 2 m g、1 3 . 0
4 1 m m o l、3 . 0 当量) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発
させ、粗生成物を水中に注ぎ入れ、1 N H C l で中和し、E t O A c で抽出した (2 ×
5 0 m L)。組み合わせた抽出物を水 (3 0 m L)、塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 N
a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (モルホリノメチル)
安息香酸 (8 5 0 m g) をオフホワイトの固体として得た。

40

【 0 2 6 6 】

【化 8 7】

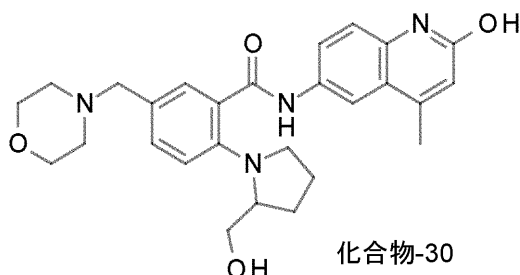


2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モル
ホリノメチル) ベンズアミドの調製： 10

2 - フルオロ - 5 - (モルホリノメチル) 安息香酸 (8 5 0 m g 、 3 . 5 5 6 m m o l
、 1 当量) の乾燥 D M F (1 0 m L) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キ
ノリン - 2 - オール (6 1 8 . 7 m g 、 3 . 5 5 6 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (4 8
3 . 6 m g 、 3 . 5 5 6 m m o l 、 1 当量) 、 E D C (6 8 1 . 6 m g 、 3 . 5 5 6 m m
o l 、 1 当量) 、 D I P E A (1 . 3 7 g 、 1 0 . 6 6 8 m m o l 、 3 当量) を添加し、
1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、M e O H : D C M (1 : 9)
で抽出した (2 × 5 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (5 0 m L) 、塩水 (5
0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を
M e O H : D C M (3 : 9 7) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製 20
して、2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モル
ホリノメチル) ベンズアミド (6 4 0 m g) を薄い黄色の固体として得た。

【 0 2 6 7 】

【化 8 8】



N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメ
チル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (化合物 - 3 0
) の調製：2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5
 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (2 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 当量) の D M S
O (1 0 v o l) 中の溶液に、ピロリジン - 2 - イル - メタノール (5 0 . 5 5 m g 、 0
 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 K o t B u (2 8 1 . 5 5 m g 、 2 . 5 m m o l 、 5 当量) を添加し、マイクロ波中にて 1 3 0
 で 2 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物
を氷水に注ぎ入れ、M e O H : D C M (1 : 9) で抽出した (2 × 3 0 m L) 。組み合わせ
た抽出物を水 (5 0 m L) 、塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ
、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を M e O H : D C M (5 : 9 5) を用いるカラムク
ロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリ
ン - 6 - イル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モル
ホリノメチル) ベンズアミド (化合物 - 3 0) (2 0 m g) をオフホワイトの固体として
得た。 40

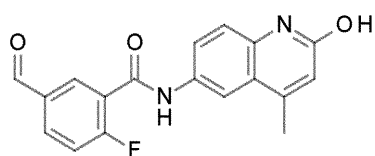
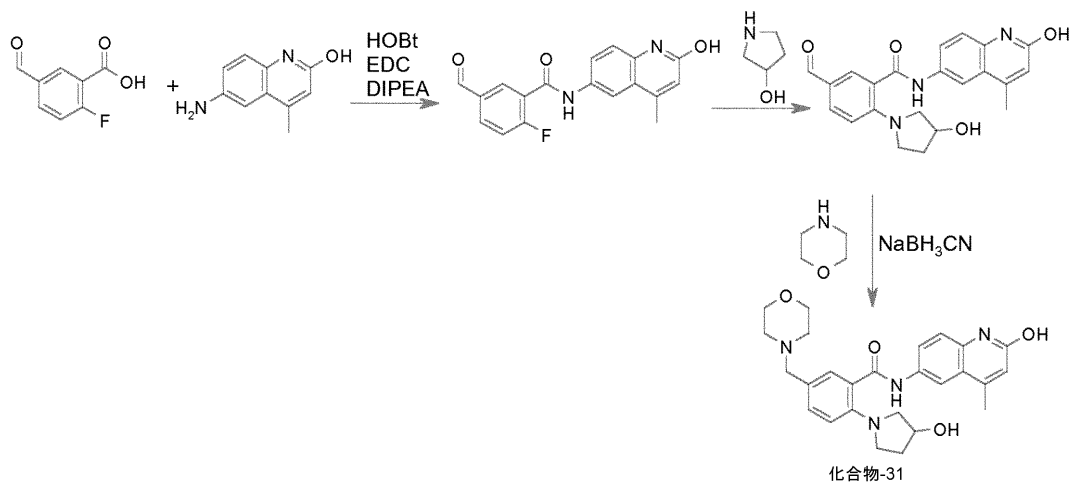
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 1 . 5 5 (s , 1 H) , 1 1 . 3 4
(s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 8 . 9 , 50

2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 5H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 7H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H).

【0268】

[化合物-31の合成]

【化89】



2-フルオロ-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミドの調製：2-フルオロ-5-ホルミル-安息香酸(1.0 g、5.95 mmol、1当量)のDMF(15 mL)中の溶液に、HOAt(810 mg、5.95 mmol、1当量)、EDC(1.14 mg、5.95 mmol、1当量)およびDIPEA(2.07 mL、11.9 mmol、2当量)を添加し、続いて、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(1.036 mg、5.95 mmol)を添加し、反応をDMF中に70℃で一晩撹拌した。TLCで出発材料の完全な転換が示された。

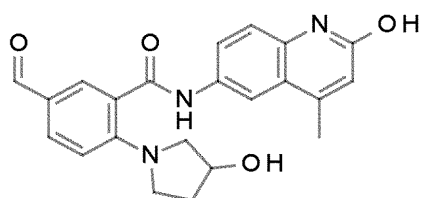
【0269】

反応混合物を20 mLのEtOAcおよび20 mLの水で希釈し、抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下で蒸発させて、200 mgの2-フルオロ-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミドを得た。水性抽出物中に残留していた沈殿物をろ出し、水で洗浄し、乾燥させて追加で1.17 gの表題の生成物を混合物として得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 11.63 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.35 - 8.08 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.41 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

【0270】

【化 9 0】



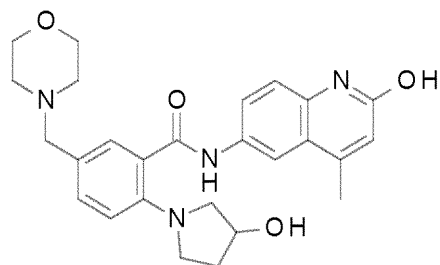
5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ベンズアミドの調製：2 - フルオロ - 5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンズアミド (200 mg、0.62 mmol、1 当量) の NMP (5 mL) 中の溶液に、ピロリジン - 3 - オール (215 mg、2.47 mmol、4 当量) を添加し、反応混合物を、攪拌しながらマイクロ波反応器中において 120 で 40 分間加熱した。

【 0 2 7 1】

HPLC - MSでは完全な転換が示された。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。有機層を水で洗浄し、蒸発させて 132 mg の 5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。MS : m/z (M + H) ⁺ 392 ¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 11.58 (s , 1 H) , 10.61 (s , 1 H) , 9.74 (s , 1 H) , 8.14 (d , J = 2.1 Hz , 1 H) , 7.97 - 7.67 (m , 2 H) , 7.29 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 6.87 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 6.43 (s , 1 H) , 5.00 (d , J = 3.2 Hz , 1 H) , 4.33 (s , 1 H) , 3.65 - 3.48 (m , 1 H) , 3.46 - 3.33 (m , 3 H) , 3.14 (d , J = 11.2 Hz , 1 H) , 2.39 (s , 3 H) , 2.06 - 1.75 (m , 2 H) .

【 0 2 7 2】

【化 9 1】



化合物-31

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (化合物 - 31) の調製：5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (65 mg、0.1 mmol、1 当量) の THF (5 mL) 中の溶液に、モルホリン (29 mg、0.34 mmol、2 当量) シアノボロハイドライド (THF 中に 1.0 M、0.51 mL、0.51 mmol、3 当量) および酢酸 (1 滴、触媒量) を添加し、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下で濃縮して、25 mg の粗生成物を得た。粗生成物を Combiflash DCM : M

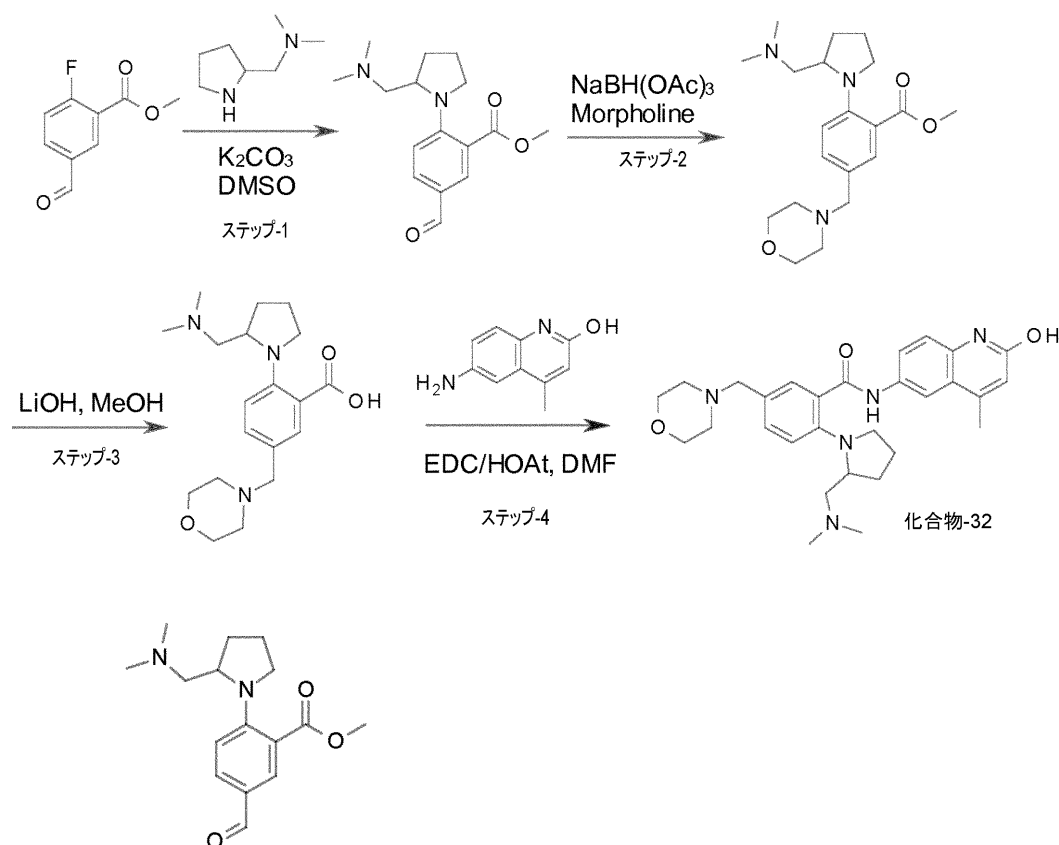
eOH 勾配 0% 10% MeOH により精製した。関連する画分を回収し、溶剤を減圧中で除去して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(ホルホルノメチル)ベンズアミドを形成した(化合物-31、28mg、36%収率)。MS(MH⁺) = 463.2。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 11.55(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.16(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.9, 2.2Hz, 1H), 7.32-7.17(m, 3H), 6.76(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 4.90(d, J = 3.4Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 3.61-3.51(m, 4H), 3.49-3.32(m, 4H), 3.28-3.13(m, 2H), 3.00(d, J = 10.1Hz, 1H), 2.42-2.30(m, 7H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.87-1.78(m, 1H)。

【0273】

[化合物-32の合成]

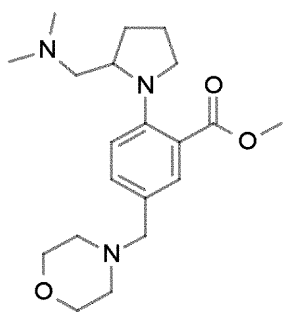
【化92】



2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-ホルミル安息香酸メチルの調製: 2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸メチル(200mg、1.098mmol、1当量)のDMSO(10vol)中の溶液に、N,N-ジメチル-1-ピロリジン-2-イル-メタンアミン(221.02mg、1.098mmol、1.0当量)、K₂CO₃(303.04mg、2.19mmol、2当量)を添加し、120で18時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。組み合わせた抽出物を水(20mL)、塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(2:98)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-ホルミル安息香酸メチル(180mg)を茶色の液体として得た。

【 0 2 7 4 】

【 化 9 3 】

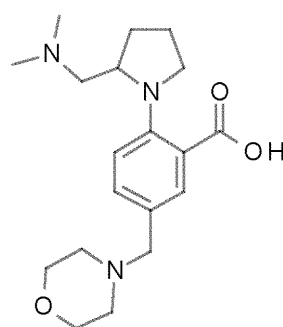


10

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸メチルの調製：2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ホルミル安息香酸メチル (1 8 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D C M (5 m L) 中の溶液に、モルホリン (5 4 . 0 1 m g 、 0 . 6 2 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 N a (O A C) ₃ B H (2 6 2 . 8 m g 、 1 . 6 0 4 m m o l 、 1 当量) 、 C H ₃ C O O H (触媒量) および分子ふるいを添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、D C M で抽出した (3 × 3 0 m L) 。組み合わせ 20
 わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸メチル (1 7 0 m g) を薄い黄色の液体として得た。

【 0 2 7 5 】

【 化 9 4 】

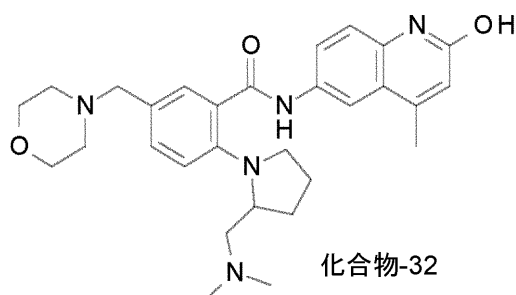


30

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸の調製：2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸メチル (1 7 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l 、 1 当 40
 量) の M e O H : H ₂ O (3 : 1) (6 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (5 9 . 1 6 m g 、 1 . 4 1 m m o l 、 3 . 0 当量) を添加し、5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、粗生成物を水中に注ぎ入れ、1 N H C l で酸性化し、蒸発させて、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸 (1 3 0 m g) を茶色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに移した。

【 0 2 7 6 】

【化 9 5】



10

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)ベンズアミド (化合物 - 32) の調製: 2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)安息香酸 (130 mg、0.373 mmol、1当量) の乾燥 DMF (5 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (64.9 mg、0.373 mmol、1当量)、HOAt (50.72 mg、0.373 mmol、1当量)、EDC (71.5 mg、0.373 mmol、1当量)、DIPPEA (144.3 mg、1.119 mmol、3当量) を添加し、16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を MeOH : DCM (5 : 95) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル)ベンズアミド (化合物 - 32) (20 mg) をオフホワイトの固体として得た。

20

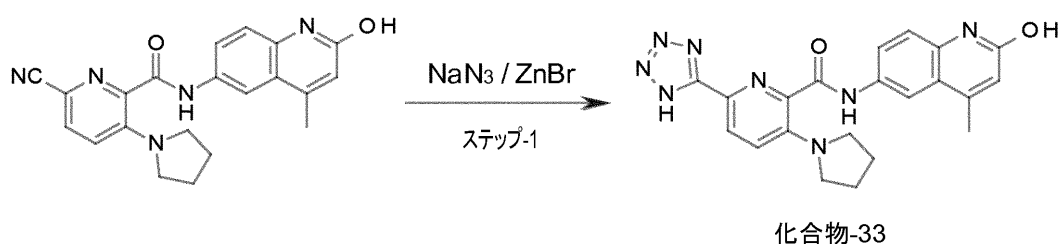
¹H NMR (400 MHz, dms o) 11.56 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.38 (d, J = 15.9 Hz, 7H), 2.09 (s, 7H), 1.94 - 1.73 (m, 3H)

30

【0277】

[化合物 - 33 の合成:]

【化 9 6】



40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)ピコリンアミド (化合物 - 33) の調製: 6 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジ

50

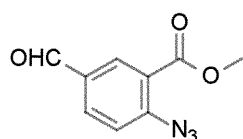
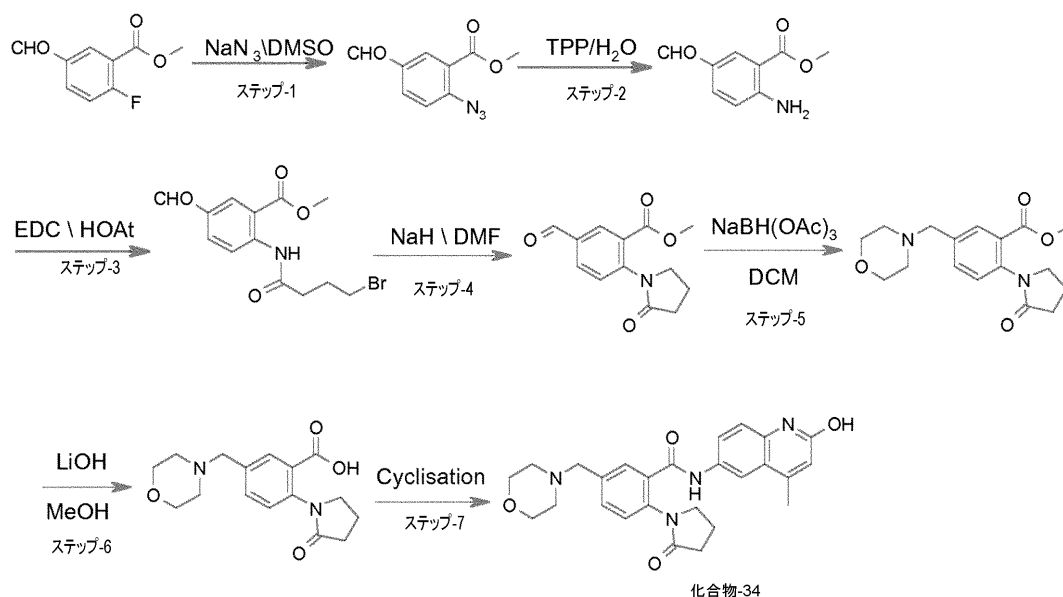
ン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 35) (40 mg、0.107 mmol、1 当量) の IPA : H₂O (10 vol) 中の溶液に、NaN₃ (3 当量)、ZnBr₂ (1 当量) を添加し、100 で 20 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗生成物をジエチルエーテルおよびペンタンで倍散して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 33、22 mg) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 16.66 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.91 (s, 4H).

【0278】

[化合物 - 34 の合成]

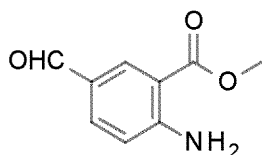
【化97】



2 - アジド - 5 - ホルミル安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (5 g、27.47 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (50 mL) 中の溶液に、80 で、NaN₃ (1.78 g、27.47 mmol、0.05 当量) を添加し、70 で 5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (200 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (10 : 90) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、2 - アジド - 5 - ホルミル安息香酸メチル (4 g) をオフホワイトの固体として得た。

【0279】

【化 9 8】

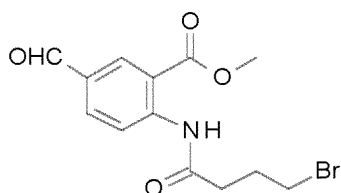


2 - アミノ - 5 - ホルミル安息香酸メチルの調製：2 - アジド - 5 - ホルミル安息香酸メチル（4 g、19.41 mmol、1当量）のTHF：H₂O（1：1）（40 mL）中の溶液に、トリフェニルホスフィン（5 g、19.41 mmol、1当量）を添加し、室温で2時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した（2 × 100 mL）。組み合わせた抽出物を水（2 × 50 mL）、塩水（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をEtOAc：PETエーテル（15：85）を用いるカラムクロマトグラフィ（SiO₂）により精製して、2 - アミノ - 5 - ホルミル安息香酸メチル（3 g）を薄い黄色の固体として得た。

10

【0280】

【化 9 9】



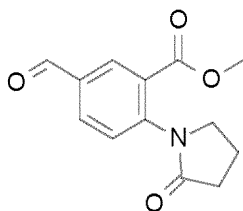
20

2 - (4 - プロモブタンアミド) - 5 - ホルミル安息香酸メチルの調製：2 - アミノ - 5 - ホルミル安息香酸メチル（3 g、16.75 mmol、1当量）の乾燥DCM（30 mL）中の溶液に、4 - プロモブチリルクロリド（9.2 g、50.27 mmol、3当量）、ピリジン（1.3 g、16.75 mmol、1当量）を添加し、室温で5時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、DCMで抽出した（2 × 50 mL）。組み合わせた抽出物を水（50 mL）、塩水（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc：PETエーテル（12：87）で溶離する、（SiO₂）を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、2 - (4 - プロモブタンアミド) - 5 - ホルミル安息香酸メチル（2.8 g）を薄い黄色の固体として得た。

30

【0281】

【化 100】



40

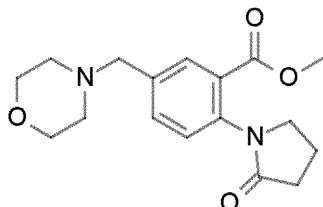
5 - ホルミル - 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製：2 - (4 - プロモブタンアミド) - 5 - ホルミル安息香酸メチル（2.8 g、8.56 mmol、1当量）の乾燥THF（10 vol）中の溶液に、60% NaH（246 mg、10

50

、27 mmol、1.2当量)を添加し、室温で2時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×50 mL)。組み合わせた抽出物を水(50 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をEtOAc:PETエーテル(25:75)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、5-ホルミル-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(910 mg)を薄い黄色の液体として得た。

【0282】

【化101】

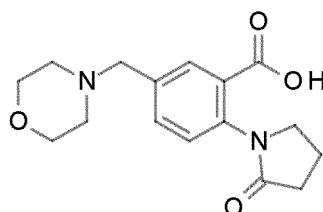


10

5-(ホルミノメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸メチルの調製: 5-ホルミル-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(910 mg、3.68 mmol、1当量)の乾燥DCM(10 mL)中の溶液に、モルホリン(320.6 mg、3.68 mmol、1.0当量)、Na(OAc)₃BH(1.55 g、7.36 mmol、1当量)、CH₃COOH(触媒量)を分子ふるいと共に添加し、室温で16時間攪拌した。完了した後、この反応混合物に水を添加し、DCMで抽出した(3×30 mL)。組み合わせた抽出物を水(3×20 mL)、塩水(1×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(4:96)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、5-(ホルミノメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(800 mg)を薄い黄色の液体として得た。

【0283】

【化102】



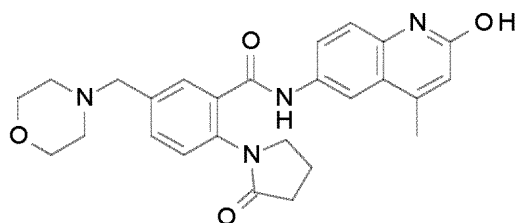
30

5-(ホルミノメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸の調製: 5-(ホルミノメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(800 mg、2.51 mmol、1当量)のMeOH:H₂O(3:1)(12 mL)中の溶液に、室温で、LiOH(210 mg、5.02 mmol、2.0当量)を添加し、室温で5時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。粗残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、5-(ホルミノメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸をLi塩(600 mg)としてオフホワイトの固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに移した。

【0284】

40

【化 1 0 3】



化合物-34

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 3 4) の調製 : 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (6 0 0 m g 、 1 . 9 7 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (6 m L) 中の溶液に、室温で、化合物 - 7 a (3 4 2 . 7 m g 、 1 . 9 7 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (2 6 7 . 9 m g 、 1 . 9 7 m m o l 、 1 当量) 、 E D C (3 7 7 . 6 m g 、 1 . 9 7 m m o l 、 1 当量) 、 D I P E A (7 6 2 . 3 m g 、 5 . 9 1 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、M e O H : D C M (1 : 9) で抽出した (3 × 3 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (3 × 2 0 m L) 、塩水 (1 × 2 0 m L)

20

で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を M e O H : D C M (5 : 9 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 3 4) (7 5 m g) をオフホワイトの固体として得た。

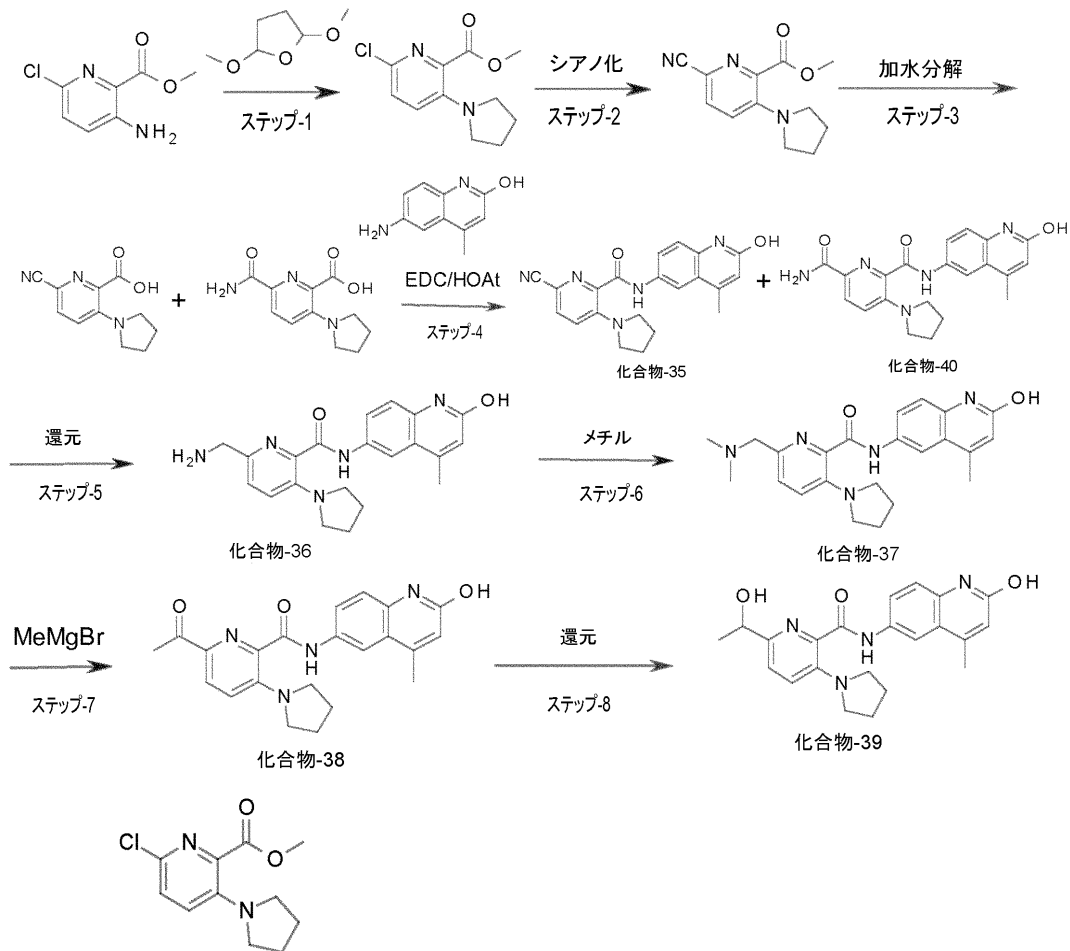
30

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 1 . 5 6 (s , 1 H) , 1 0 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 4 4 (m , 2 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 3 . 8 3 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 5 2 (m , 6 H) , 2 . 4 6 - 2 . 2 3 (m , 1 0 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 0 (m , 2 H) .

【 0 2 8 5】

[化合物 - 3 5 、化合物 - 3 6 、化合物 - 3 7 、化合物 - 3 8 、化合物 - 3 9 および化合物 - 4 0 の合成 :]

【化 1 0 4】



10

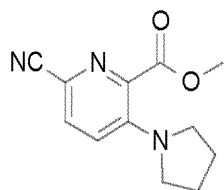
20

6 - クロロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリン酸メチルの調製：

3 - アミノ - 6 - クロロピコリン酸メチル (2 g、10.6 mmol、1 当量) の MeOH : THF (1 : 1) (80 mL)、4 N H_2SO_4 (20 mL) 中の溶液に、2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (4.19 g、31.8 mmol、3 当量) および NaBH₄ (1.2 g、31.8 mmol、3 当量) を 0 で 30 分間かけて添加し、室温で 48 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (100 mL)、NaHCO₃ で中和し、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、続いて、塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ、EtOAc : ヘキサン (5 : 95)) により精製して、6 - クロロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリネート (760 mg) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 2 8 6】

【化 1 0 5】



6 - シアノ - 3 (ピロリジン - 1 - イル)ピコリン酸メチルの調製：

30

40

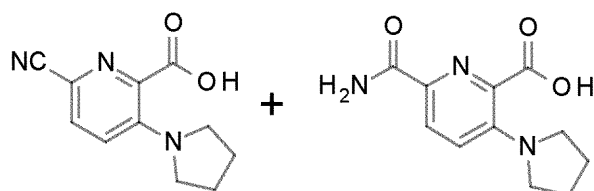
50

6 - クロロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリネート (600 mg、2.5 mmol、1 当量) の DMF (12 mL) 中の溶液に、ZnCN₂ (351 mg、3.0 mmol、3 当量) を添加し、N₂ ガスで 15 分間脱気した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (289 mg、0.25 mmol、0.1 当量) を添加し、120 で 16 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュ、シリカ、EtOAc : ヘキサン (4 : 6)) により精製して、6 - シアノ - 3 (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸メチル (500 mg) を薄い黄色の固体として得た。

10

【0287】

【化106】



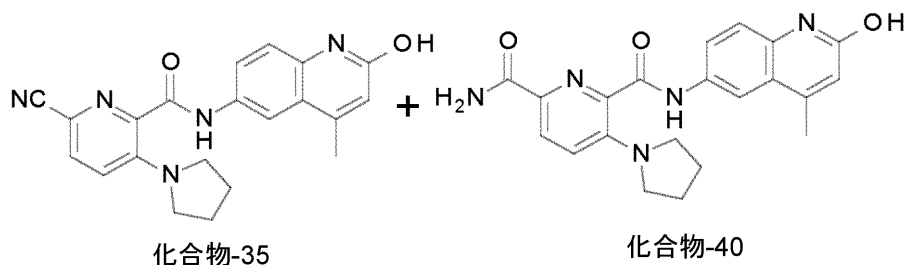
20

6 - シアノ - 3 (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸および 6 - カルバモイル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸の調製：6 - シアノ - 3 (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸メチル (500 mg、2.16 mmol、1 当量) の MeOH : H₂O (1 : 1) (5 mL) 中の溶液に、NaOH (259 mg、6.49 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ (15 mL)、1 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、6 - シアノ - 3 (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸および 6 - カルバモイル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸 (350 mg) の混合物を得た。

30

【0288】

【化107】



化合物-35

化合物-40

40

6 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 35) および N2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2, 6 - ジカルボキサミド (化合物 - 40) の調製：6 - シアノ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸および 6 - カルバモイル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸 (350 mg、1.61 mmol、1 当量) の DMF 中の溶液に、EDC · HCl (578 mg、3.0 mmol、2 当量)、HOAt (412 mg、3.0 mmol、2 当量) および DIPEA (3 当量) を添加し、室温で 15 分間撹拌した。次いで、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (316 mg、1.81 mmol、1.2 当量) を添加し、室温で 16 時

50

間攪拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（100～200メッシュシリカ、MeOH：DCM（4：96））により精製して、6-シアノ-N-（2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル）-3-（ピロリジン-1-イル）ピコリンアミド（化合物-35）（250mg）を薄い黄色の固体として得、およびN²-（2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル）-3-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2,6-ジカルボキサミド（化合物-40）（23mg）を薄い黄色の固体として得た。

【0289】

[化合物-40:]

¹H NMR (300 MHz, dms o) 11.59 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 4H).

10

【0290】

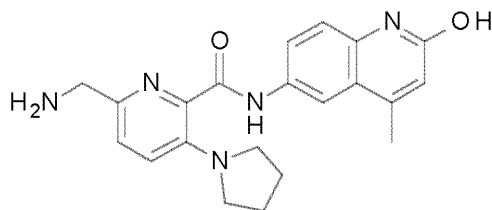
[化合物-35:]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.59 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 19.2, 8.9 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 4H).

20

【0291】

【化108】



化合物-36

30

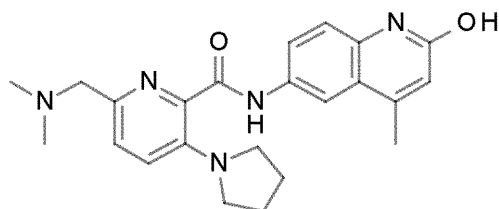
6-(アミノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド（化合物-36）の調製：6-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド（化合物-35）（100mg、0.26mmol、1当量）のEtOH：濃HCl（10：1）（10vol）中の溶液に、10%Pd/C（20mg）を添加し、室温で8時間水素化（50psi）した。完了した後、セライトパッドを通してこの反応混合物をろ過し、EtOH（50mL）で洗浄した。組み合わせたろ液を蒸発させ、ジエチルエーテルで洗浄して、6-(アミノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド（化合物-36）（80mg）を茶色の固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, dms o) 11.59 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.52 (brs, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.21 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (s, 4H).

【0292】

【化 1 0 9】



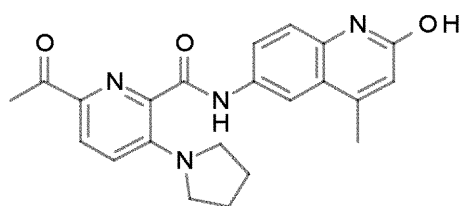
化合物-37

6 - ((ジメチルアミノ)メチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド(化合物 - 37)の調製: 6 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド(化合物 - 36) (50 mg、0.13 mmol、1 当量)のACN中の溶液に、37%のホルムアルデヒド(5 mL)、酢酸(触媒量)を添加し、室温で15分間撹拌した。次いで、 NaBH_3CN (24.18 mg、0.39 mmol、3 当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水で失活させ、溶剤を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製して6 - ((ジメチルアミノ)メチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド(化合物 - 37) (8 mg)をオフホワイト

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 10.00 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.43 - 3.30 (m, 5 H), 2.52 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3 H), 2.44 (s, 6 H), 1.99 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H) .

【 0 2 9 3】

【化 1 1 0】



化合物-38

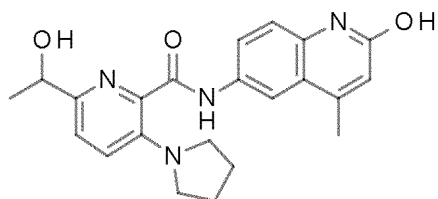
6 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド(化合物 - 38)の調製: 6 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド(化合物 - 37) (60 mg、0.156 mmol、1 当量)の乾燥THF (10 vol)中の溶液に、 MeMgBr (5 当量)を0 で添加し、室温で16時間撹拌した。反応をLCMSによりモニタし、完了後、反応混合物を氷水 (15 mL)で失活させ、 EtOAc で抽出した (3 x 10 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をDCM : MeOH (5 : 95)を用いるcombiflashにより精製して、6 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド(化合物 - 38) (45 mg)を薄い黄色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, dms-o) 11.58 (s, 1 H), 10.66 (s,

1 H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.94 - 7.84 (m, 2 H), 7.28 (dd, J = 22.1, 8.9 Hz, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 3.42 - 3.34 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 1.96 - 1.86 (m, 4 H).

【0294】

【化111】



化合物-39

10

N - (2 - ヒドロキシ 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - ヒドロキシメチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 39) の調製: 6 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 38) (45 mg, 0.115 mmol, 1 当量) の MeOH (10 vol) 中の溶液に、NaBH₄ (13.15 mg, 0.346 mmol, 3 当量) を 0 で添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を NH₄Cl 溶液 (15 mL) で失活させ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣を DCM: MeOH (92:8) を用いる combiflash により精製して、N - (2 - ヒドロキシ 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - ヒドロキシメチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 39) (22 mg) を薄い黄色の固体として得た。

20

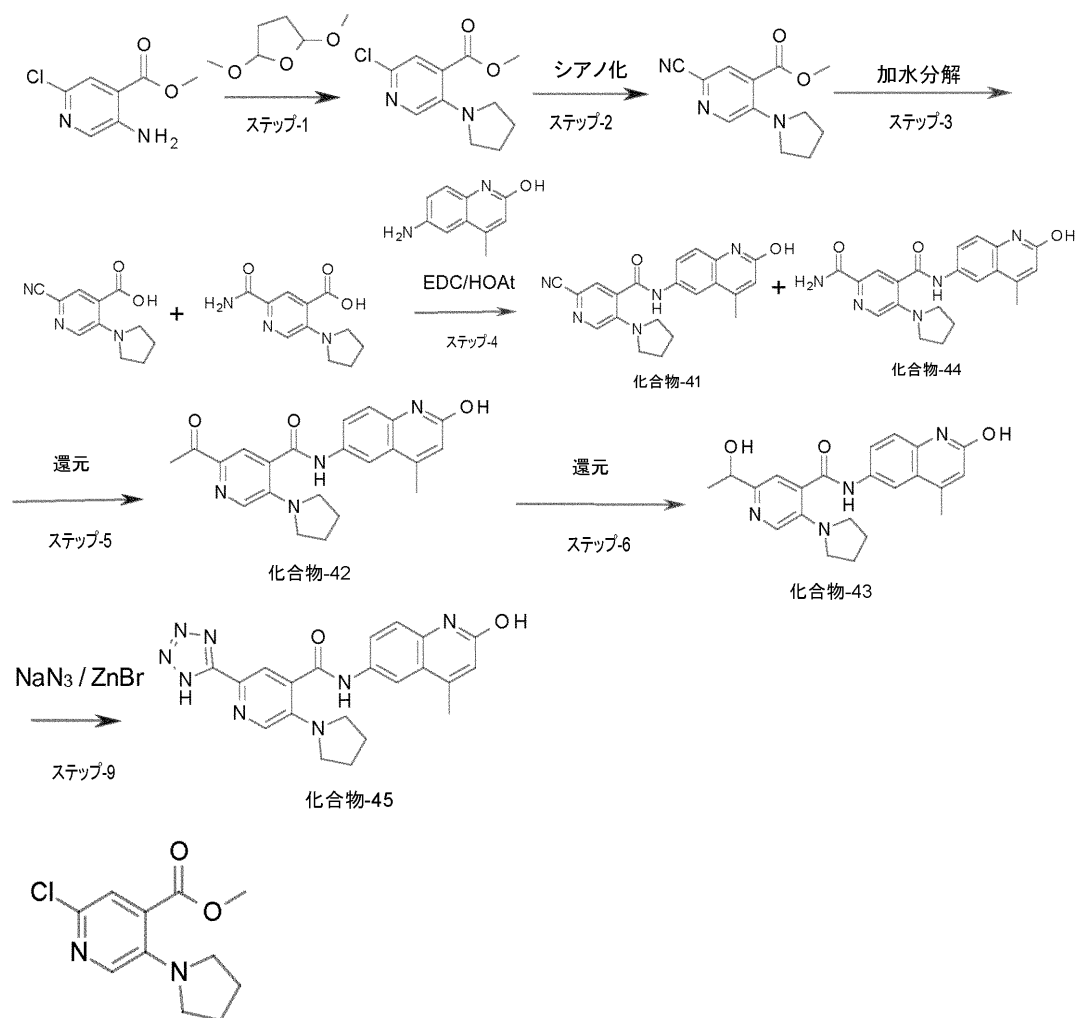
¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) 10.77 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.26 (m, 3 H), 6.59 (s, 1 H), 4.91 (q, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.44 - 3.29 (m, 4 H), 2.53 (s, 3 H), 2.04 - 1.92 (m, 4 H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

30

【0295】

[化合物 - 41、化合物 - 42、化合物 - 43、化合物 - 44 および化合物 - 45 の合成:]

【化 1 1 2】



10

20

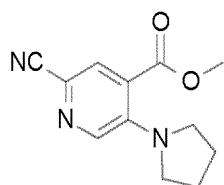
30

2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸メチルの調製：5 - アミノ - 2 - クロロイソニコチン酸メチル (2 g、10.6 mmol、1 当量) の MeOH : THF (1 : 1) (80 mL)、4 N H_2SO_4 (20 mL) 中の溶液に、2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (4.19 g、31.8 mmol、3 当量) および $NaBH_4$ (1.2 g、31.8 mmol、3 当量) を 0 で、30 分間かけて添加し、室温で 48 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (50 mL)、 $NaHCO_3$ で中和し、EtOAc で抽出した (3 × 25 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ EtOAc : ヘキサン (10 : 90)) により精製して、2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (1 g) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0 2 9 6】

【化 1 1 3】



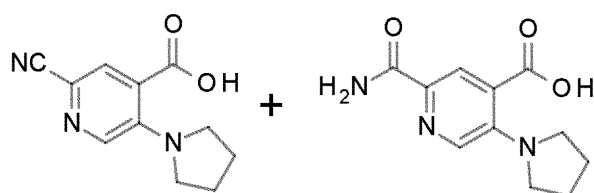
50

2 - シアノ - 5 (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸メチルの調製：2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (2 g、8.3 mmol、1 当量) の DMF 中の溶液に、ZnCN₂ (2.92 g、25.2 mmol、3 当量) を添加し、懸濁液を 15 分間脱気した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2.87 g、2.49 mmol、0.3 当量) を添加し、120 で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュ、シリカ EtOAc : ヘキサン (4 : 6)) により精製して、2 - シアノ - 5 (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸メチル (1.3 g) を薄い黄色の液体として得た。

10

【0297】

【化114】



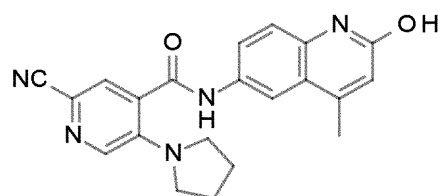
20

2 - シアノ - 5 (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸および 2 - カルバモイル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸の調製：2 - シアノ - 3 (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸メチル (800 mg、3.46 mmol、1 当量) の MeOH : H₂O (1 : 1) (5 mL) 中の溶液に、NaOH (259 mg、6.49 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (15 mL)、1 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - シアノ - 5 (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸および 2 - カルバモイル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (700 mg) の混合物を得た。

30

【0298】

【化115】



化合物-41

40

2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 41) の調製：2 - シアノ - 5 (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸および 2 - カルバモイル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (700 mg、3.22 mmol、1 当量) の DMF (7 mL) 中の溶液に、EDC・HCl (578 mg、3.0 mmol、2 当量)、HOAT (412 g、3.0 mmol、2 当量) および DIPEA (3 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (316 mg、1.81 mmol、1.2 当量) を添加

50

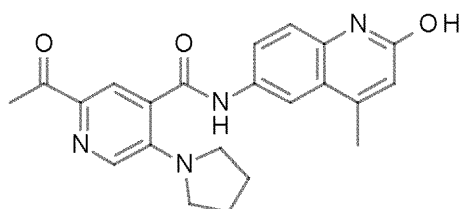
し、室温で16時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュシリカ、MeOH:DCM(4:96))により精製して、2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド(化合物-41)(120mg)を薄い黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, dms-o) 11.60 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 4H).

【0299】

【化116】

10



化合物-42

20

2-アセチル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5(ピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド(化合物-42)の調製: 2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド(化合物-41)(100mg、0.26mmol、1当量)の乾燥THF(2mL)中の溶液に、MeMgBr(5当量)を0で添加し、室温で16時間撹拌した。反応をLCMSによりモニタした。完了した後、この反応混合物を氷水(15mL)に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×10mL)。組み合わせた抽出物を水(20mL)、塩水(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をcombiflashにより精製して、2-アセチル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5(ピロリジン-1-イル)イソニコチンアミド(化合物-42)(70mg)を薄い黄色の固体として得た。

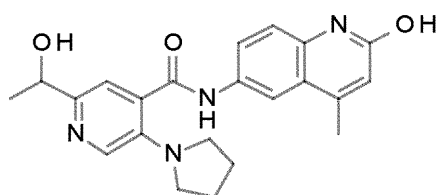
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 11.59 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.88-7.71 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.43 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 3H), 1.92 (s, 4H).

【0300】

【化117】

30

40



化合物-43

N-(2-ヒドロキシ4-メチルキノリン-6-イル)-2-(1-ヒドロキシメチル

50

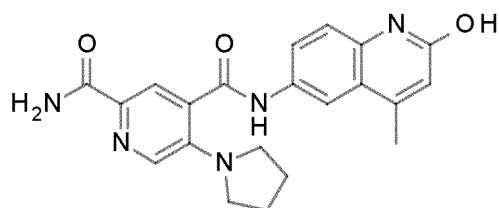
) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 43) の調製:

6 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 42) (40 mg、0.115 mmol、1 当量) の MeOH (2 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (3 当量) を 0 で添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を NH₄Cl 溶液 (15 mL) で失活させ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を combiflash により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - ヒドロキシメチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 43) (16 mg) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.38 (d, J = 6.3 Hz, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0301】

【化118】



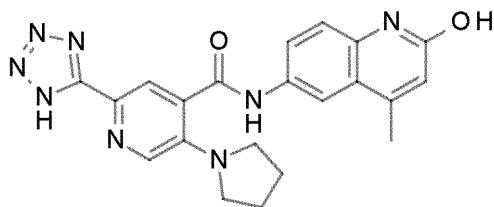
化合物-44

N⁴ - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジカルボキサミド (化合物 - 44) の調製: 2 - カルバモイル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (100 mg、0.425 mmol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の溶液に、EDC·HCl (162 mg、0.85 mmol、2 当量)、HOAT (115 mg、0.85 mmol、2 当量)、DIPEA (3 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (88 mg、0.51 mmol、1.2 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ、MeOH : DCM (4 : 96)) により精製して、N⁴ - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジカルボキサミド (化合物 - 44) (24 mg) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 4H).

【0302】

【化 1 1 9】



化合物-45

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 4 5) の調製 :

2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチンアミド、化合物 - 4 1 (6 0 m g、0 . 1 6 m m o l、1 当量) の I P A : H ₂ O (1 0 v o l) 中の溶液に、N a N ₃ (3 当量)、Z n B r ₂ (1 当量) を添加し、1 0 0 で 2 0 時間攪拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗残渣をジエチルエーテルおよびペンタンで倍散して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 4 5) (2 2 m g) を薄い黄色の固体として得た。

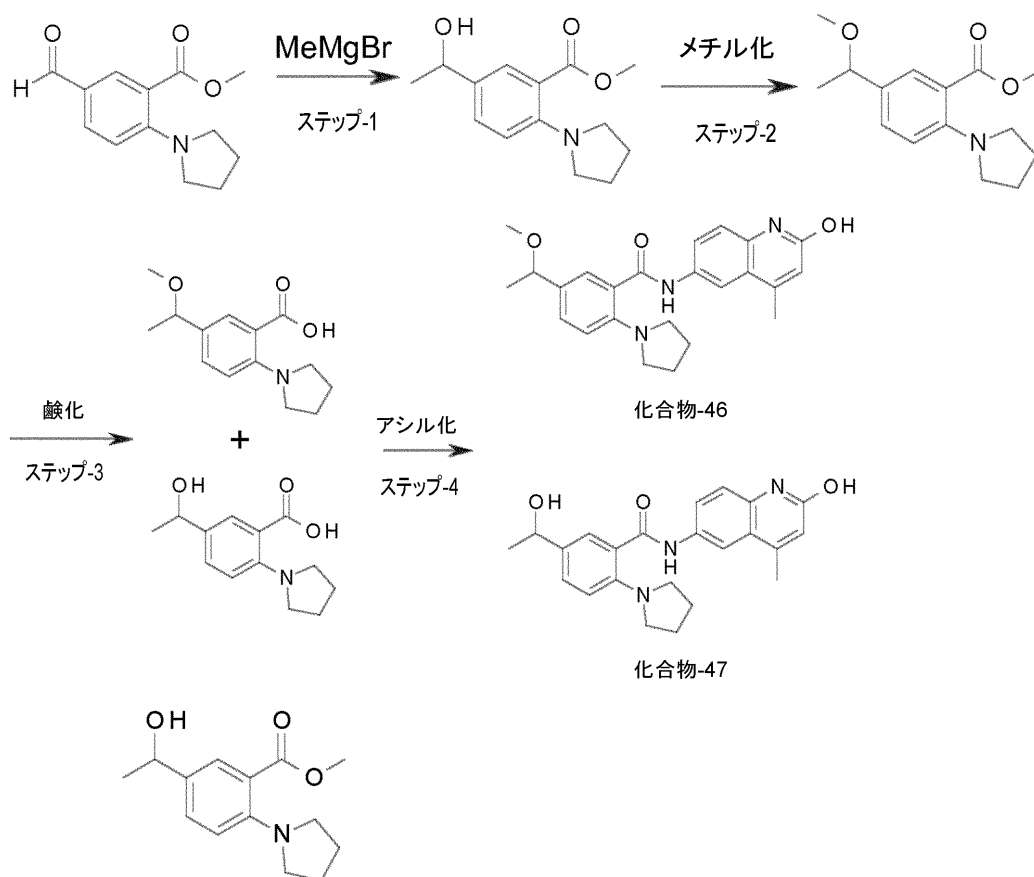
20

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 6 0 (s , 1 H) , 1 0 . 7 4 (m , 1 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 2 6 - 3 . 1 5 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 5 (m , 4 H) .

【 0 3 0 3 】

[化合物 - 4 6 および化合物 - 4 7 の合成 :]

【化 1 2 0】



10

20

5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製 :

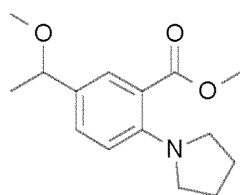
5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (1 g、4 . 2 8 m m o l、1 当量) の乾燥 T H F (2 5 m L) 中の溶液に、 - 7 8 で、M e M g B r (5 1 0 . 3 m g、4 . 2 8 m m o l、1 当量) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を飽和 N H ₄ C l 溶液で失活させ、E t O A c で抽出した (3 × 3 0 m L)。組み合わせた抽出物を水 (5 0 m L)、塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を E t O A c : P E T エーテル (1 5 : 8 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (6 0 0 m g) を薄い黄色の液体として得た。

【 0 3 0 4】

【化 1 2 1】

30

40



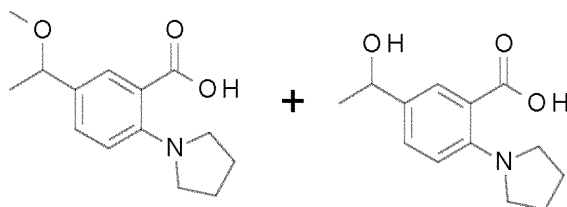
5 - (1 - メトキシエチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製 :
5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (6 0 0

50

mg、2.4 mmol、1当量)の乾燥DMF(6 mL)中の溶液に、50% NaH(172.8 mg、7.2 mmol、3当量)MeI(511.2 mg、3.6 mmol、1.5当量)を添加し、室温で4時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×50 mL)。組み合わせた抽出物を水(3×30 mL)、塩水(1×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(510 mg)をオフホワイトの固体として得た。

【0305】

【化122】

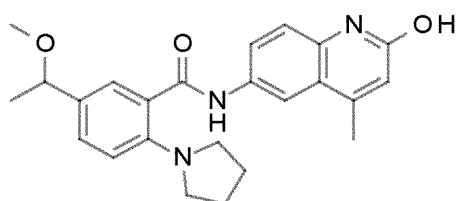


10

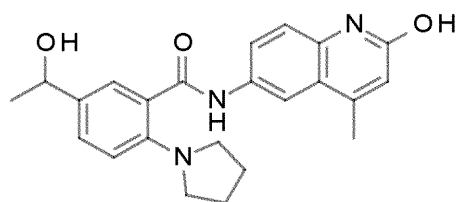
5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸および5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸の調製：5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(510 mg、1.939 mmol、1当量)のMeOH:H₂O(3:1)(9 mL)中の溶液に、室温で、LiOH(244 mg、5.817 mmol、3.0当量)を添加し、室温で5時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。粗生成物を1N HClで酸性化し、水層を蒸発させた。粗生成物をMeOH中に溶解し、無機塩をろ過し、ろ液を蒸発させて、5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸および5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸(350 mg)を茶色の固体として得た。

【0306】

【化123】



化合物-46



化合物-47

30

N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-46)およびN-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-47)の調製：5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸および5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸(350 mg、1.93 mmol、1当量)の乾燥DMF(10 mL)中の溶液に、室温で、6-アミノ-4-メチルキノリン-2-オール(335.8 mg、1.93 mmol、1当量)、HOAt(262.4 mg、1.93 mmol、1当量)、EDC(369.9 mg、1.93 mmol、1当量)、DIPEA(746.9 mg、5.79 mmol、3当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、10% MeOH:DCMで抽出した(3×2

40

50

0 mL)。組み合わせた抽出物を水(2 × 30 mL)、塩水(30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(3:97)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(1-メトキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-47)(100 mg)をオフホワイトの固体として得、およびN-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-46)(22 mg)をオフホワイトの固体として得た。

【0307】

[化合物-46:]

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 11.54(s, 1H), 10.47(s, 1H), 8.15(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.21(m, 2H), 6.77(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 4.99(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.70-4.61(m, 1H), 3.25-3.14(m, 4H), 2.39(d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.89-1.80(m, 4H), 1.32(d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

【0308】

[化合物-47:]

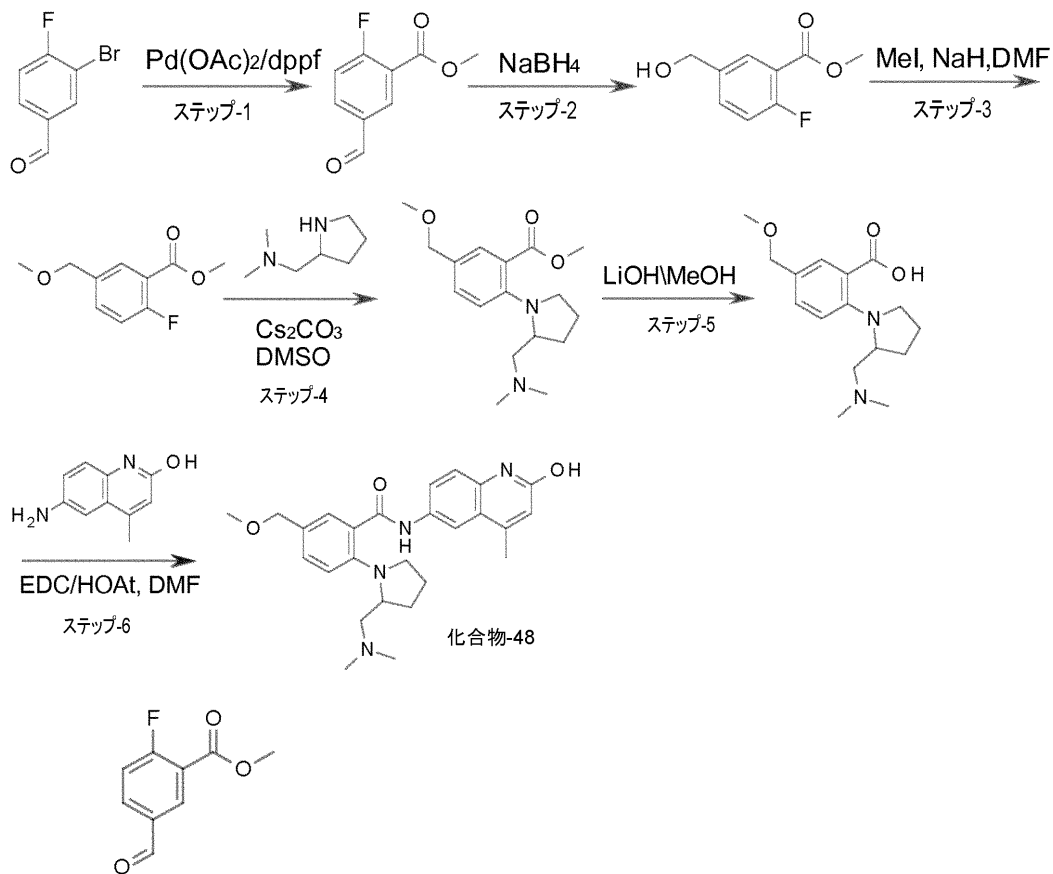
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.55(s, 1H), 10.43(s, 1H), 8.15(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.17(m, 3H), 6.79(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 4.24(q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.27-3.18(m, 4H), 3.11(s, 3H), 2.39(d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.91-1.80(m, 4H), 1.33(d, J = 6.4 Hz, 3H).

20

【0309】

[化合物-48の合成:]

【化 1 2 4】



10

20

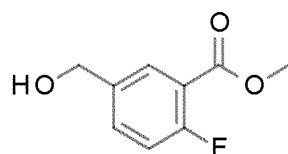
2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチルの調製：3 - ブロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (20 g、98.52 mmol、1 当量) の乾燥 MeOH (50 mL) および乾燥 DMF (80 mL) 中の溶液に、室温で、dppf (2.73 g、4.926 mmol、0.05 当量)、酢酸パラジウム (1.85 g、2.758 mmol、0.028 当量) を添加し、続いて、トリエチルアミン (19.9 g、197.04 mmol、2.0 当量) を、鋼製の反応器中において、80 psi の CO ガスと共に添加し、80 で 24 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 200 mL)。組み合わせた抽出物を水 (500 mL)、塩水 (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (5 : 95) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (12 g、67%) をオフホワイトの固体として得た。

30

【0310】

40

【化 1 2 5】



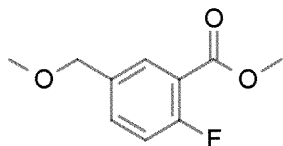
2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (500 mg、2.747 mmol、1 当量) の EtOH (5 m

50

L) 中の溶液に、 NaBH_4 (207.3 mg、5.48 mmol、2.0 当量) を添加し、室温で1時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水(3 × 50 mL)、塩水(1 × 50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(450 mg、89%)を薄い黄色の液体として得た。

【0311】

【化126】



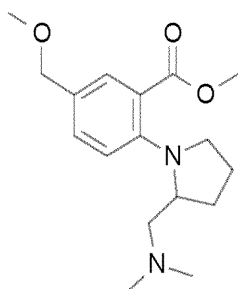
10

2-フルオロ-5-(メトキシメチル)安息香酸メチルの調製：2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(450 mg、2.445 mmol、1 当量)のDMF(10 vol)中の溶液に、 NaH (176.04 mg、7.335 mmol、1.0 当量)を添加し、0 ~ 室温で4時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を1N HClで失活させ、EtOAcで抽出した(2 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をEtOAc:PETエーテル(1:1)を用いるcombiflashクロマトグラフィにより精製して、2-フルオロ-5-(メトキシメチル)安息香酸メチル(160 mg、33%)を茶色の液体として得た。

20

【0312】

【化127】



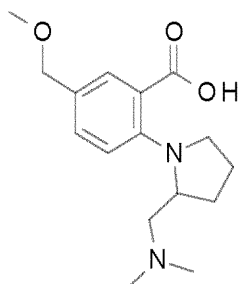
30

2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(メトキシメチル)安息香酸メチルの調製：2-フルオロ-5-(メトキシメチル)安息香酸メチル(160 mg、0.808 mmol、1 当量)のDMSO(10 vol)中の溶液に、N,N-ジメチル-1-ピロリジン-2-イル-メタンアミン(162.5 mg、0.808 mmol、1.0 当量)、 Cs_2CO_3 (525.2 mg、1.616 mmol、2 当量)を添加し、マイクロ波中にて130 で2時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(3:97)を用いるcombiflashクロマトグラフィにより精製して、2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(メトキシメチル)安息香酸メチル(20 mg)を茶色の液体として得た。

40

【0313】

【化 1 2 8】



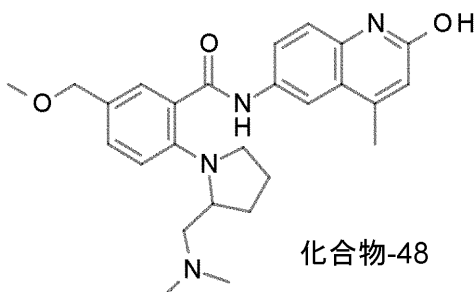
10

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (メトキシメチル)安息香酸の調製：2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (メトキシメチル)安息香酸メチル (2 0 m g、0 . 0 6 5 m m o l、1 当量) の Me O H : H₂O (3 : 1) (9 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (8 . 1 8 m g、0 . 1 9 5 m m o l、3 . 0 当量) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、粗生成物をジオキサン H C l で酸性化し、蒸発させて、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (メトキシメチル)安息香酸ヒドロクロリド (1 5 m g) を茶色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに移した。

20

【 0 3 1 4】

【化 1 2 9】



化合物-48

30

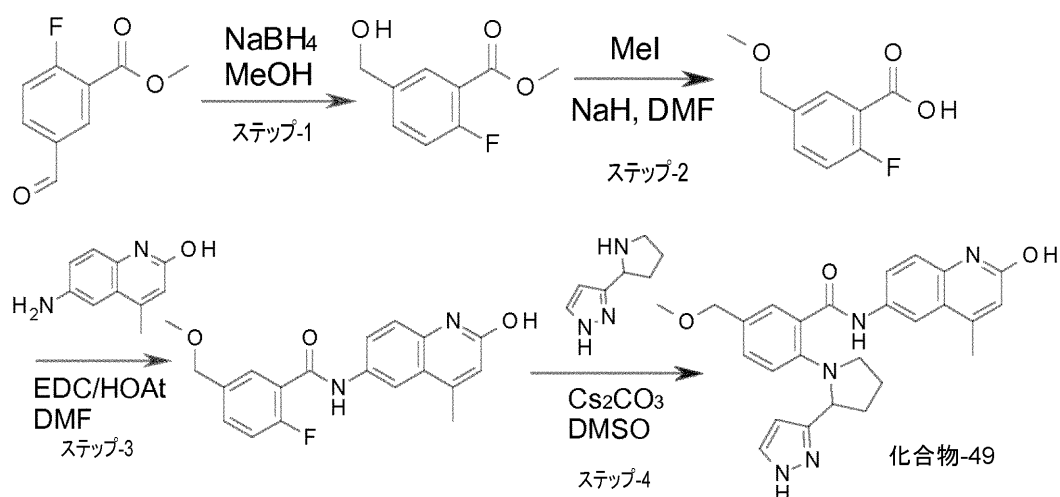
2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル)ベンズアミド (化合物 - 4 8) の調製：2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (メトキシメチル)安息香酸 (1 5 m g、0 . 0 5 m m o l、1 当量) の乾燥 D M F (1 m L) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (8 . 7 m g、0 . 0 5 m m o l、1 当量)、H O A t (6 . 8 m g、0 . 0 5 m m o l、1 当量)、E D C (9 . 5 8 m g、0 . 0 5 m m o l、1 当量)、D I P E A (1 9 . 3 5 m g、0 . 0 5 m m o l、3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、1 0 % M e O H : D C M で抽出した (4 × 2 0 m L)。組み合わせた抽出物を水 (3 0 m L)、塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を M e O H : D C M (3 : 9 7) を用いる c o m b i f l a s h クロマトグラフィ (S i O₂) により精製して、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル)ベンズアミド (化合物 - 4 8) (2 m g) を茶色の固体として得た。

40

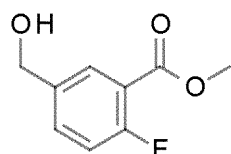
【 0 3 1 5】

[化合物 - 4 9 の合成 :]

【化 1 3 0】



10



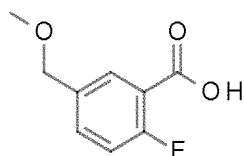
20

2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (500 mg、2.747 mmol、1 当量) の EtOH (5 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (207.3 mg、5.48 mmol、2.0 当量) を添加し、室温で 1 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (3 × 50 mL)、塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチル (490 mg) を薄い黄色の液体として得た。

30

【0 3 1 6】

【化 1 3 1】

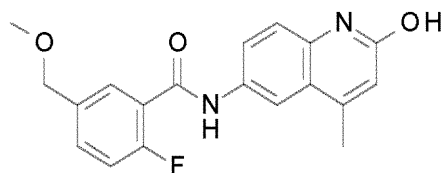


2 - フルオロ - 5 - (メトキシメチル) 安息香酸の調製：2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチル (490 mg、2.66 mmol、1 当量) の DMF (10 vol) 中の溶液に、NaH (191.73 mg、7.989 mmol、1.5 当量) を添加し、0 °C で 1 時間撹拌した。次いで、MeI (567.73 mg、3.994 mmol、3.0 当量) を添加し、0 °C ~ 室温で 4 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を 1 N HCl で失活させ、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (メトキシメチル) 安息香酸 (200 mg) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0 3 1 7】

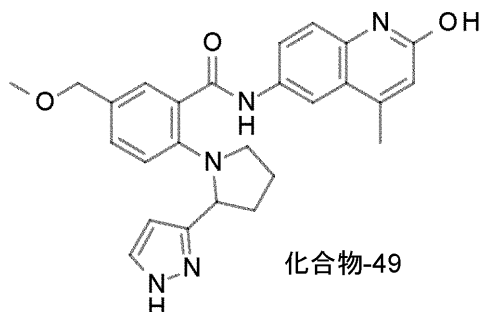
【化 1 3 2】



2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) ベンズアミドの調製：2 - フルオロ - 5 - (メトキシメチル) 安息香酸 (200 mg、1.086 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (188.9 mg、1.086 mmol、1 当量)、HOAt (147.69 mg、1.086 mmol、1 当量)、EDC (208.1 mg、1.086 mmol、1 当量)、DIPEA (280.1 mg、2.172 mmol、2 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、形成された固体をろ過した。粗固体を水およびジエチルエーテルで洗浄して、2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) ベンズアミド (150 mg) を薄い黄色の固体として得た。

【 0 3 1 8 】

【化 1 3 3】



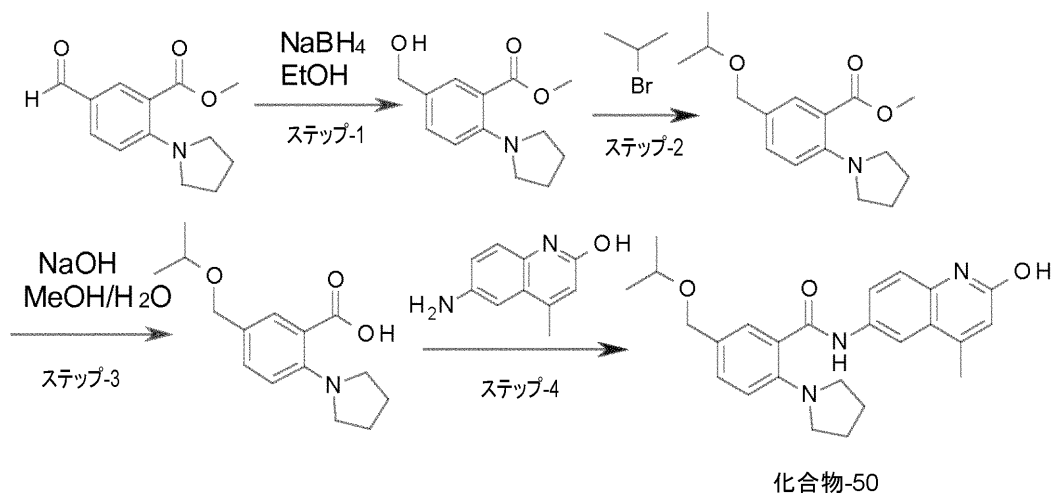
化合物-49

2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) ベンズアミド (化合物 - 49) の調製：2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) ベンズアミド (100 mg、0.294 mmol、1 当量) の DMSO (10 vol) 中の溶液に、3 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール (40.33 mg、0.294 mmol、1.0 当量)、Cs₂CO₃ (191.57 mg、0.588 mmol、2 当量) を添加し、マイクロ波中にて 130 °C で 2 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (2 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (3 : 97) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (メトキシメチル) ベンズアミド (化合物 - 49) (8 mg) をオフホワイトの固体として得た。

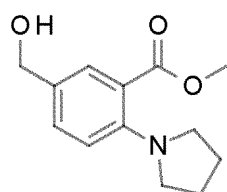
【 0 3 1 9 】

[化合物 - 50 の合成 :]

【化 1 3 4】



10



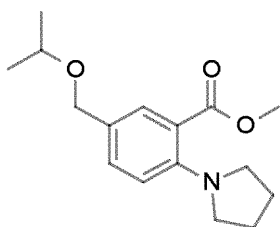
20

5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製 : 5 - ホルミル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (2.0 g、8.58 mmol、1 当量) のエタノール (10 mL) 中の溶液に、 NaBH_4 (0.49 g、12.87 mmol、1.5 当量) を 0 で添加し、室温で 1 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (40 : 60) で溶離する、(SiO_2) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (2 g) を薄い黄色の液体として得た。

30

【 0 3 2 0】

【化 1 3 5】



40

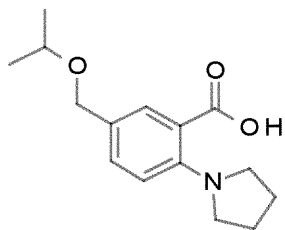
5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルの調製 : 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (500 mg、2.12 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (3 mL) 中の溶液に、室温で、 NaH (147 mg、6.38 mmol、3.0 当量)、イソプロピルブロマイド (523 mg、4.25 mmol、2 当量) を添加し、室温で 24 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (40 : 60) で溶離す

50

る、(SiO₂)を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸メチル(200mg)を薄い黄色の液体として得た。

【0321】

【化136】



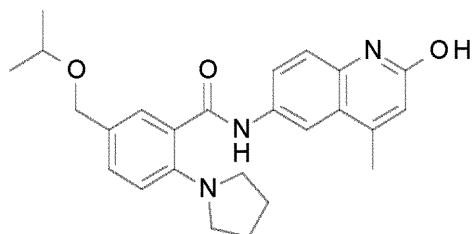
10

5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸の調製：5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸メチル(200mg、0.72mmol、1当量)のMeOH:H₂O(3:1)(8mL)中の溶液に、室温で、NaOH(115mg、2.88mmol、4当量)を添加し、室温で24時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を蒸発させて、5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸ナトリウム塩(150mg)をオフホワイト

20

【0322】

【化137】



化合物-50

30

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)ベンズアミド(化合物 - 50)の調製：5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)安息香酸ナトリウム塩(150mg、0.57mmol、1当量)の乾燥DMF(2mL)中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール(100mg、0.57mmol、1当量)、HOAt(117mg、0.85mmol、1.5当量)、EDC(163mg、0.85mmol、1.5当量)、DIPEA(220mg、1.71mmol、3当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。組み合わせた抽出物を水(2×40mL)、塩水(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH:DCM(10:90)で溶離する、(SiO₂)を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (イソプロポキシメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)ベンズアミド(化合物 - 50)(9mg)をオフホワイトの固体として得た。

40

¹H NMR(300MHz, dms o) 11.58 - 11.52(m, 1H), 10.46(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.85 - 7.79(m, 1H), 7.30 - 7.20(m, 2H), 6.76(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.41(s, 1

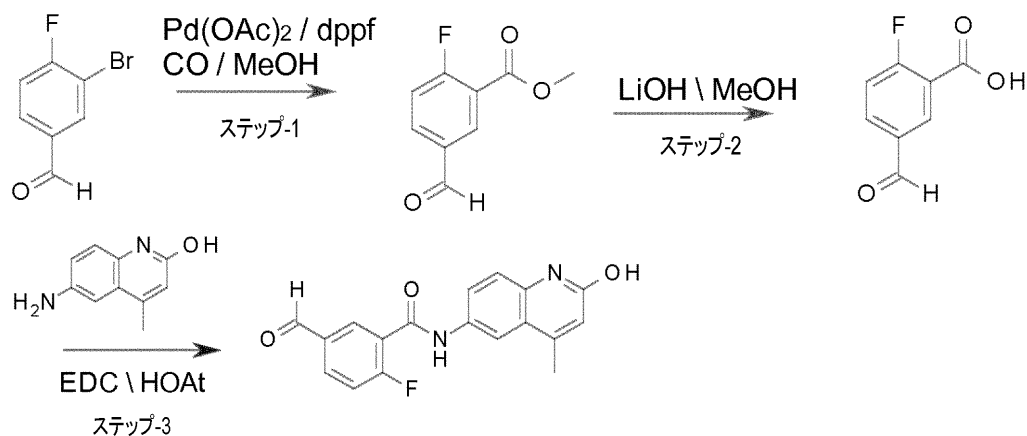
50

H), 4.36 (s, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 4H), 1.13 (dd, J = 6.1, 1.5 Hz, 6H).

【0323】

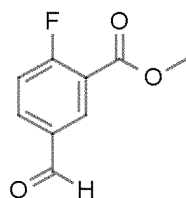
[2-フルオロ-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)ベンズアミドの合成:]

【化138】



10

20



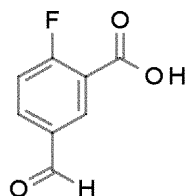
2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸メチルの調製: 3-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒド (20 g, 98.5 mmol, 1当量) の乾燥 MeOH (50 ml) および乾燥 DMF (80 ml) 中の溶液に、dppf (2.72 g, 4.92 mmol, 0.05 当量)、酢酸パラジウム (1.32 g, 1.97 mmol, 0.028 当量) を添加し、続いて、トリエチルアミン (19.89 g, 197 mmol, 2.0 当量) を圧力反応器中において添加し、80、80 Psi の CO ガス雰囲気下で 24 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 200 mL)。組み合わせた抽出物を水 (1 L)、塩水 (1 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を EtOAc : PET エーテル (6 : 94) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸メチル (12 g) をオフホワイトの固体として得た。

30

40

【0324】

【化139】

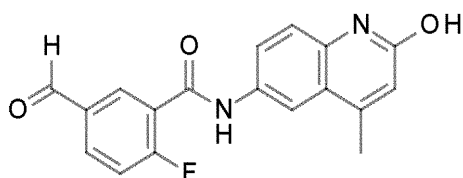


50

2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸の調製：5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (10 g、54.9 mmol、1 当量) の MeOH : H₂O (3 : 1) (100 mL) 中の溶液に、室温で、LiOH (6.91 g、164.7 mmol、3.0 当量) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この粗化合物を 1 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出し、水 (200 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸 (6 g) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 3 2 5 】

【 化 1 4 0 】



10

2 - フルオロ - 5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) ベンズアミドの調製：2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸 (6 g、35.71 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (60 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (6.21 g、35.71 mmol、1 当量)、HOAt (4.85 g、35.71 mmol、1 当量)、EDC (6.84 g、35.71 mmol、1 当量)、DIPEA (13.81 g、107.13 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた固体をろ過した。この粗化合物を 4 N HCl (80 mL) 中に注ぎ入れ、室温で 4 時間撹拌し、ろ過し、エーテルで洗浄して、2 - フルオロ - 5 - ホルミル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (5.2 g) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.65 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 8.27 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1 H), 8.18 - 8.10 (m, 2 H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 9.9, 8.5 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.48 - 6.43 (m, 1 H), 2.41 (d, J = 1.4 Hz, 3 H)

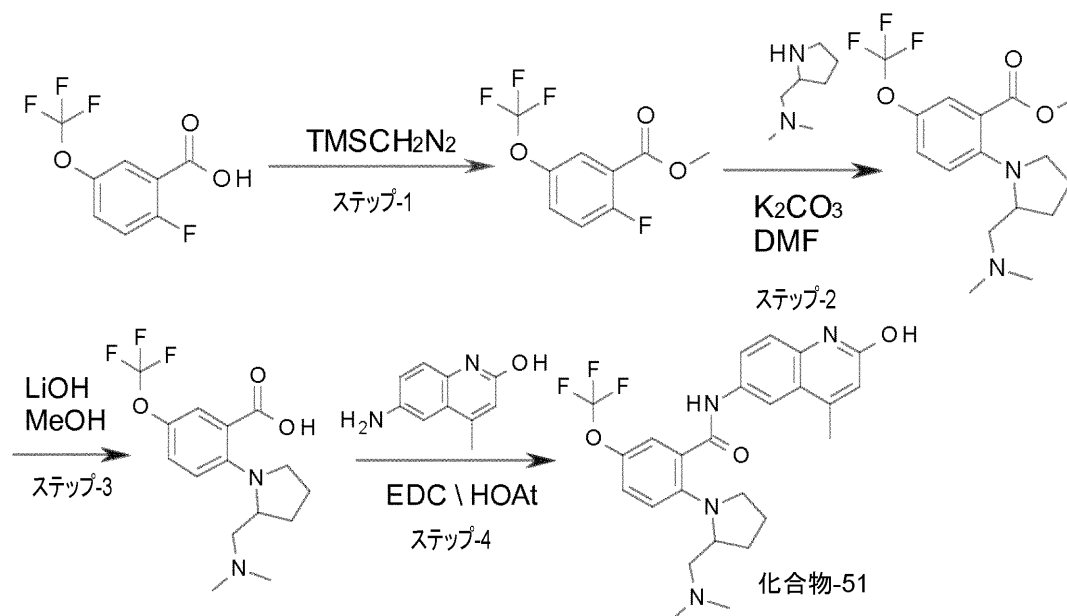
【 0 3 2 6 】

[化合物 - 51 の合成]

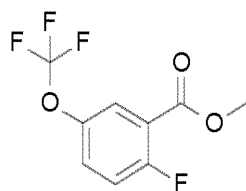
20

30

【化 1 4 1】



10



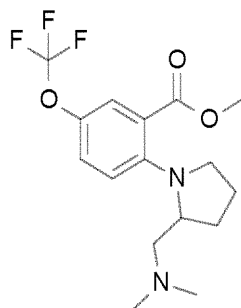
20

2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸 (1 g、4.464 mmol、1 当量) の MeOH : トルエン (1 : 1) (10 mL) 中の溶液に、TMS ジアゾメタン (ヘキサン中に 2 M) (2.63 mL、5.35 mmol、1.2 当量) を 0 で添加し、室温で 3 時間攪拌した。完了した後、溶剤を減圧下で蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (1 g 粗) を薄い黄色の液体として得た。

30

【0327】

【化 1 4 2】



40

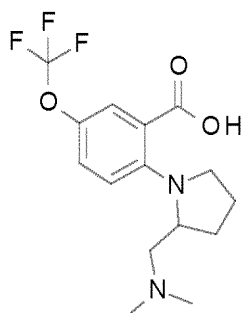
2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (500 mg、2.10 mmol、1 当量) の DMSO (5 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (870 mg、6.3 mmol、3 当量)、N,N - ジメチル - 1 - (ピロリジン - 2 - イル)メタンアミン (507 mg、2.52 mmol、1.2 当量) を添加

50

し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ(10 mL)、EtOAcで抽出した(2 × 10 mL)。組み合わせた抽出物を水(20 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をn-ペンタンで洗浄することにより精製して、2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル(450 mg)を得た。

【0328】

【化143】



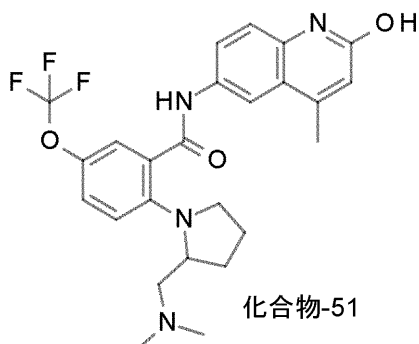
10

2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の調製：2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル(450 mg、1.30 mmol、1当量)のMeOH:H₂O(1:1)(10 mL)中の溶液に、LiOH・H₂O(163 mg、3.90 mmol、3当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水(15 mL)中に注ぎ入れ、1N HClで酸性化し、MeOH:DCM(1:9)で抽出した(3 × 15 mL)。組み合わせた抽出物を水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。残渣をcombiflashにより精製して、表題の化合物である、2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(320 mg)を薄い黄色の液体として得た。

20

【0329】

【化144】



40

2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(化合物-51)の調製：

2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(320 mg、0.963 mmol、1当量)のDMF中の溶液に、EDC・HCl(367 mg、1.92 mmol、2当量)、HOAt(261 mg、

50

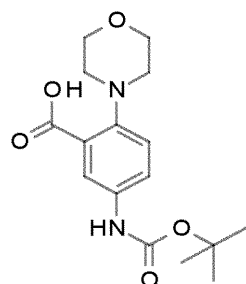
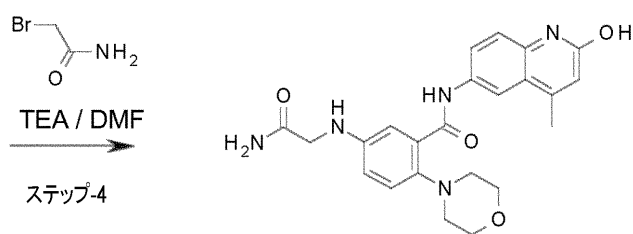
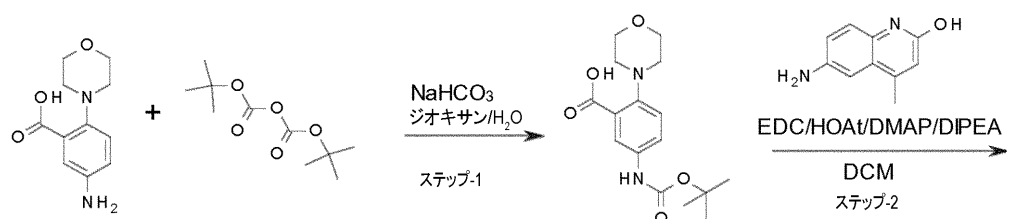
1.92 mmol、2当量)、DIPEA(3当量)を添加し、続いて、6-アミノ-4-メチルキノリン-2-オール(201 mg、1.15 mmol、1.2当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュシリカ MeOH : DCM (4 : 96))により精製して、2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(化合物-51)(90 mg)を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 3H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (s, 7H), 1.94 - 1.68 (m, 3H).

【0330】

[化合物-54および化合物-55の合成]

【化145】



5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-モルホリノ-安息香酸の調製：5-アミ

10

20

30

40

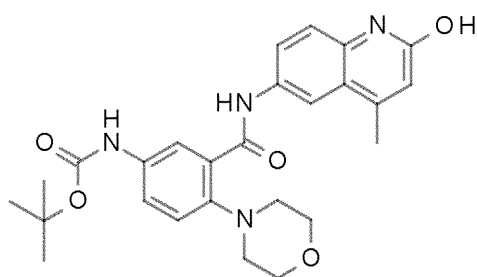
50

ノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 安息香酸 (3 9 0 m g 、 1 . 7 5 m m o l 、 1 当量) およびジ - t - ブチル重炭酸塩 (5 7 4 m g 、 2 . 6 3 m m o l 、 1 . 5 当量) のジオキサン (3 m L) および水 (3 m L) 中のスラリーに、炭酸水素ナトリウム (5 8 8 m g 、 7 . 0 m m o l 、 4 当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を E t O A c で抽出した (3 × 1 0 m L) 。組み合わせた抽出物を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。この粗化合物をジエチルエーテル中で 3 0 分間撹拌し、ろ過し、フィルタ上で乾燥させて、5 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - モルホリン - 安息香酸 (4 0 0 m g 、 7 0 %) を白色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 2 3 , U V = 8 5 % .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 8 . 1 9 - 8 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 8 4 (d d , J = 9 . 1 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 8 , 0 . 9 H z , 1 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 0 (m , 4 H) , 3 . 2 5 - 3 . 1 5 (m , 4 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) .

【 0 3 3 1 】

【 化 1 4 6 】

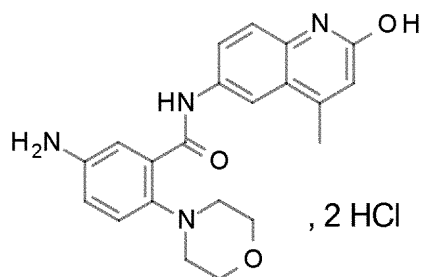


t - ブチル N - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 4 - モルホリノ - フェニル] カルバメートの調製 : 5 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (3 5 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l 、 1 当量) の D C M (6 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (3 2 2 m g 、 1 . 8 5 m m o l 、 1 . 7 当量) 、 H O A t (2 5 2 m g 、 1 . 8 5 m m o l 、 1 . 7 当量) 、 E D C (3 5 5 m g 、 1 . 8 5 m m o l 、 1 . 7 当量) 、 D M A P (2 4 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 0 . 2 当量) および D I P E A (5 6 8 μ L 、 3 . 2 7 m L 、 3 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 7 2 時間撹拌した。完了した後、反応混合物に水を添加した。析出した生成物をろ出し、水および D C M で洗浄した。この粗化合物を M e O H から再結晶化して、t - ブチル N - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 4 - モルホリノ - フェニル] カルバメート (2 8 5 m g 、 5 5 % 収率) を灰色がかった固体として得た。L C M S : (M + H) = 4 7 9 , U V = 9 8 % .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 7 2 (s , 1 H) , 1 1 . 6 3 (s , 1 H) , 9 . 4 8 (s , 1 H) , 8 . 2 9 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 2 . 9 9 - 2 . 8 5 (m , 4 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 5 (m , 3 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H) .

【 0 3 3 2 】

【化 1 4 7】



化合物-54

10

5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 5 4) の調製 : t - ブチル N - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 4 - モルホリノ - フェニル] カルバメート (2 8 5 m g 、 0 . 6 0 m m o l 、 1 当量) を D C M (3 m L) 中に溶解し、T F A の D C M (5 0 %) (3 m L) 中の溶液を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をトルエンから 2 回蒸発させて水を除去した。ジオキサン中の 4 M H C l (3 m L) を添加し、蒸発させて、塩酸塩を得た。残渣をジエチルエーテル (1 0 m L) 中で攪拌し、ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 5 4) (2 8 1 m g 、 9 8 % 収率) をピンク色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 7 9 , U V = 9 3 % .

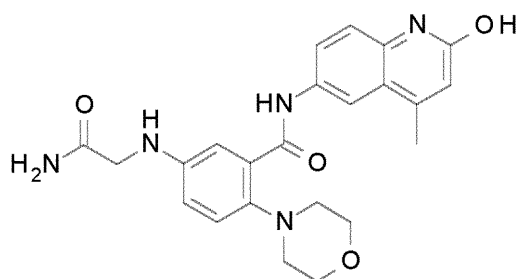
20

^1H (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 1 . 6 9 (1 H , s) , 1 1 . 2 0 (1 H , s) , 8 . 2 6 (1 H , d , J = 2 H z) , 7 . 8 3 (1 H , d d , J = 9 , 2 H z) , 7 . 7 2 (1 H , d , J = 3 H z) , 7 . 5 0 (1 H , d d , J = 9 , 3 H z) , 7 . 4 2 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 6 . 4 6 (1 H , s) , 3 . 8 5 - 3 . 6 1 (4 H , m) , 3 . 0 9 - 2 . 9 4 (4 H , m) , 2 . 4 2 (3 H , s)

【 0 3 3 3】

30

【化 1 4 8】



化合物-55

40

5 - [(2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 5 5) の調製 : 5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 1 当量) を D M F (1 m L) 中に溶解した。2 - ブロモアセタミド (1 5 μ L 、 0 . 5 5 m m o l 、 5 当量) および T E A (4 5 μ L 、 0 . 3 3 m m o l 、 6 当量) を添加し、混合物をマイクロ波オープン中において 8 0 ° で 6 0 分間加熱した。混合物を水中に注ぎ入れ、E t O A c で抽出した (5 × 2 m L) 。組み合わせた抽出物を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。粗生成物をフラッシュ

50

ュクロマトグラフィ（溶離液：DCM / MeOH 10% / NH₃-aq 1%）により精製して、5 - [(2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド（化合物 - 55）（2.7 mg、6% 収率）をピンク色の固体として得た。

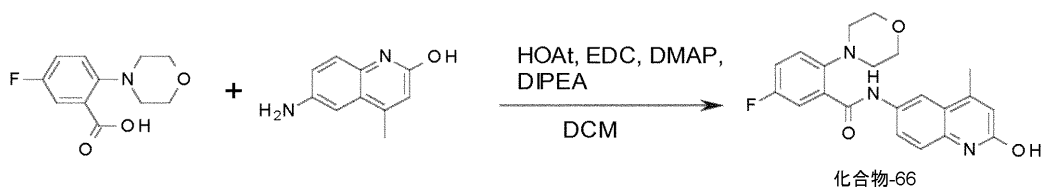
LCMS: (M + H) = 436, UV = 95%

¹H-NMR (300 MHz, メタノール - d₄): δ 8.38 (1H, d, J = 2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.48 - 7.38 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 9 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.58 (1H, s), 3.97 (2H, d, J = 1 Hz), 3.94 - 3.88 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.08 - 2.99 (4H, m), 2.57 (3H, s)

【0334】

[化合物 - 66 の合成]

【化149】



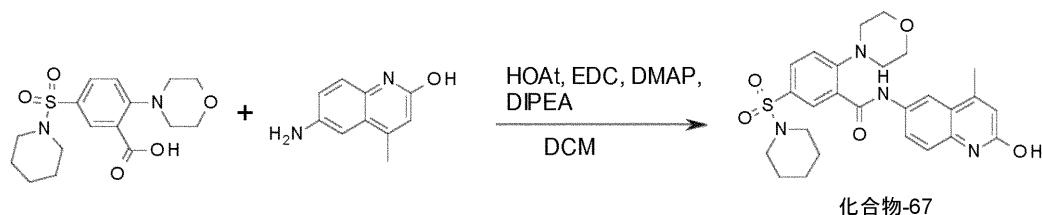
5 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド（化合物 - 66）の調製：5 - フルオロ - 2 - モルホリノ - 安息香酸（29 mg、0.13 mmol、1 当量）の DCM（0.5 mL）中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール（57 mg、0.33 mmol、2.5 当量）、HOAt（44 mg、0.33 mmol、2.5 当量）、EDC（62 mg、0.33 mmol、2.5 当量）、DMAP（6 mg、0.05 mmol、0.4 当量）および DIPEA（73 μ L、0.39 mmol、3 当量）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、析出した生成物をろ過により回収した。粗生成物を MeOH 中で 5 分間加熱還流し、ろ過し、MeOH で洗浄し、乾燥させて、5 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド（化合物 - 66）（24 mg、48% 収率）を灰色の固体として得た。LCMS: (M + H) = 382, UV = 98%.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 11.61 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.39 - 8.18 (1H, m), 7.92 - 7.70 (1H, m), 7.67 - 7.51 (1H, m), 7.47 - 7.24 (3H, m), 6.44 (1H, s), 3.87 - 3.63 (4H, m), 3.06 - 2.89 (4H, m), 2.41 (3H, s)

【0335】

[化合物 - 67 の合成]

【化150】



10

20

30

40

50

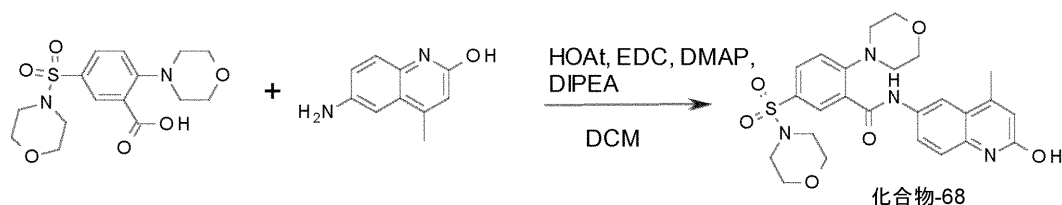
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 - ピペリジルスルホニル) ベンズアミド (化合物 - 67) の調製 : 2 - モルホリノ - 5 - (1 - ピペリジルスルホニル) 安息香酸 (46 mg、0.13 mmol、1 当量) の DCM (0.5 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (57 mg、0.33 mmol、2.5 当量)、HOAt (44 mg、0.33 mmol、2.5 当量)、EDC (62 mg、0.33 mmol、2.5 当量)、DMAP (6 mg、0.05 mmol、0.4 当量) および DIPEA (73 μ L、0.39 mmol、3 当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物を DCM で抽出し (4 \times 1.5 mL)、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 - ピペリジルスルホニル) ベンズアミド (化合物 - 67) (32 mg、48% 収率) をピンク色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 511, UV = 98% 純度。

¹H - NMR (300 MHz, クロロホルム - d) : δ 12.70 (1H, s), 10.93 (1H, s), 8.52 - 8.21 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9 Hz), 7.33 - 7.20 (1H, m), 6.61 (1H, s), 4.03 - 3.80 (4H, m), 3.25 - 3.11 (4H, m), 3.06 - 2.94 (4H, m), 2.55 (3H, s), 1.74 - 1.56 (4H, m), 1.52 - 1.29 (2H, m)。

【 0336 】

[化合物 - 68 の合成]

【 化 151 】



N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド (化合物 - 68) の調製 : 2 - モルホリノ - 5 - モルホリノスルホニル - 安息香酸 (46 mg、0.13 mmol、1 当量) の DCM (0.5 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (57 mg、0.33 mmol、2.5 当量)、HOAt (44 mg、0.33 mmol、2.5 当量)、EDC (62 mg、0.33 mmol、2.5 当量)、DMAP (6 mg、0.05 mmol、0.4 当量) および DIPEA (73 μ L、0.39 mmol、3 当量) を添加した。この反応混合物を 45 で一晩加熱した。水を添加し、混合物を DCM で抽出し (4 \times 2 mL)、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド (化合物 - 68) (20 mg、30% 収率) をピンク色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 513, 98% 純度。

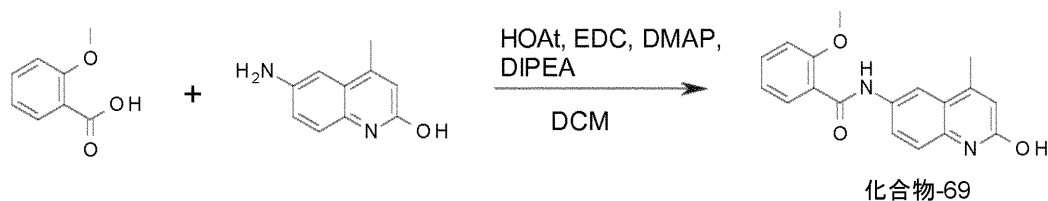
¹H - NMR (300 MHz, クロロホルム - d) : δ 12.60 (1H, s), 10.99 (1H, s), 8.64 - 8.23 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9 Hz), 6.64 (1H, s), 4.02 - 3.86 (4H, m), 3.82 - 3.68 (4H, m), 3.25 - 3.11 (4H, m),

3.10 - 2.98 (4H, m), 2.58 (3H, s).

【0337】

[化合物-69の合成(比較例)]

【化152】



10

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-メトキシ-ベンズアミド(化合物-69)の調製: 2-メトキシ安息香酸(32mg、0.21mmol、1当量)のDCM(0.5mL)中の溶液に、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(40mg、0.23mmol、1.1当量)、HOAt(42mg、0.31mmol、1.5当量)、EDC(60mg、0.32mmol、1.5当量)、DMAP(8mg、0.06mmol、0.3当量)およびDIPEA(110μL、0.63mmol、3当量)を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、反応混合物をDCMで抽出し(4×5mL)、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液: DCM/MeOH 10%/NH₃-aq 1%)により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-メトキシ-ベンズアミド(化合物-69)(39mg、61%収率)をピンク色の固体として得た。LCMS: (M+H)=309, UV=98%.

20

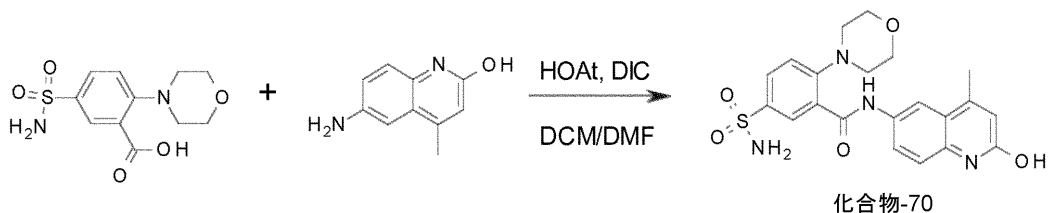
¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): ¹H 1.57(1H, s), 1.20(1H, s), 8.20(1H, d, J=2Hz), 7.80(1H, dd, J=9, 2Hz), 7.65(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.51(1H, td, J=9, 7, 2Hz), 7.27(1H, d, J=9Hz), 7.18(1H, d), 7.07(1H, td, J=7, 1Hz), 6.42(1H, s), 3.91(3H, s), 2.41(3H, s)

30

【0338】

[化合物-70の合成]

【化153】



40

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-スルファモイル-ベンズアミド(化合物-70)の調製: 2-モルホリノ-5-スルファモイル-安息香酸(45mg、0.16mmol、1当量)および6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(27mg、0.16mmol、1当量)のDCM/DMF(50:50、1.0mL)中のスラリーに、HOAt(24mg、0.17mmol、1.1当量)およびDIC(22mg、0.17mmol、1.1当量)を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、混合物をDCM/MeOH(9/1)(3×5m

50

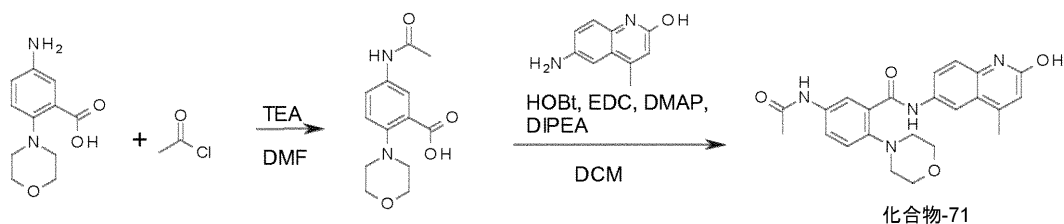
1) で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣を $MeOH$ (5 mL) 中で 5 分間加熱還流し、室温で冷却し、ろ過し、 $MeOH$ で洗浄し、乾燥させて、 N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - スルファモイル - ベンズアミド (18 mg、26% 収率) をピンク色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 443, UV = 98% 純度。

1H - NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.60 (1H, s), 10.75 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2 Hz), 7.90 - 7.76 (2H, m), 7.39 - 7.25 (3H, m), 6.44 (1H, s), 3.73 - 3.63 (4H, m), 3.13 - 3.02 (4H, m), 2.41 (3H, s)

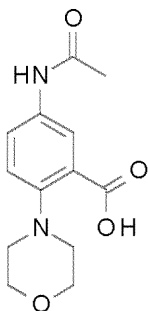
【0339】

[化合物 - 71 の合成]

【化154】



【化155】

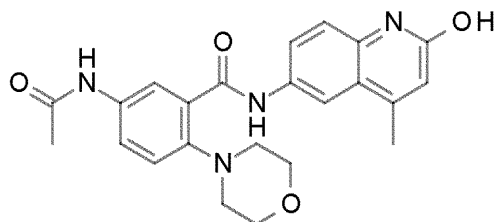


5 - アセタミド - 2 - モルホリノ - 安息香酸の調製 : 5 - アミノ - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (105 mg、0.47 mmol、1 当量) の DMF (1 mL) 中のスラリーに、塩化アセチル (41 μ L、0.47 mmol、1.5 当量) および TEA (196 μ L、1.41 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、乾燥するまで蒸発させ、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / $MeOH$ 10% / NH_3 - aq 1%) により精製して、5 - アセタミド - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (109 mg、88%) を白色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 265, UV = 98%.

1H - NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.18 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9 Hz), 3.86 - 3.73 (4H, m), 3.11 - 2.96 (4H, m), 2.05 (3H, s).

【0340】

【化 1 5 6】



化合物-71

10

5 - アセタミド - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 7 1) の調製 : 5 - アセタミド - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (5 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 当量) および 6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (3 3 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 当量) の D C M (2 m l) 中の混合物に、H O B t (5 2 m g 、 0 . 3 8 m m o l 、 2 当量) 、 E D C (7 3 m g 、 0 . 3 8 m m o l 、 2 当量) 、 D M A P (8 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 0 . 4 当量) および D I P E A (1 9 6 μ L 、 1 . 1 4 m m o l 、 6 当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、析出した固体をろ出し、水で洗浄した。粗生成物を D C M (2 m L) 中で撹拌し、ろ過し、乾燥させて、5 - アセタミド - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 7 1) (2 3 m g 、 2 9 % 収率) をピンク色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 4 2 1 , U V = 9 8 %

20

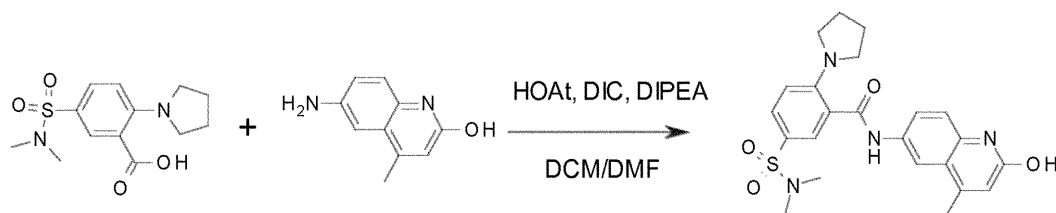
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 1 1 . 6 5 (1 H , s) , 1 1 . 5 9 (1 H , s) , 1 0 . 0 5 (1 H , s) , 8 . 2 5 (1 H , s) , 8 . 0 6 (1 H , s) , 7 . 9 4 - 7 . 6 8 (2 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 2 2 (2 H , m) , 6 . 4 3 (1 H , s) , 4 . 0 9 - 3 . 5 8 (4 H , m) , 3 . 1 7 - 2 . 7 3 (4 H , m) , 2 . 4 2 (3 H , s) , 2 . 0 5 (3 H , s) .

【 0 3 4 1】

[化合物 - 7 2 の合成]

【化 1 5 7】

30



化合物-72

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 7 2) の調製 : 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (7 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 1 当量) および 6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (4 4 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 1 当量) の D C M / D M F 5 0 : 5 0 (1 m L) 中のスラリーに、H O A t (3 7 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 . 1 当量) 、 D I C (5 2 μ L 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 . 1 当量) および D I P E A (9 0 μ L 、 0 . 5 0 m m o l 、 2 当量) を添加した。この反応混合物を 8 0 で 5 時間加熱し、水中に注ぎ入れた (1 0 m L) 。析出した固体をろ出し、水で洗浄し、乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : D C M / M e O H 1 0 % / N H ₃ - a q 1 %) により精製して、5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズ

40

50

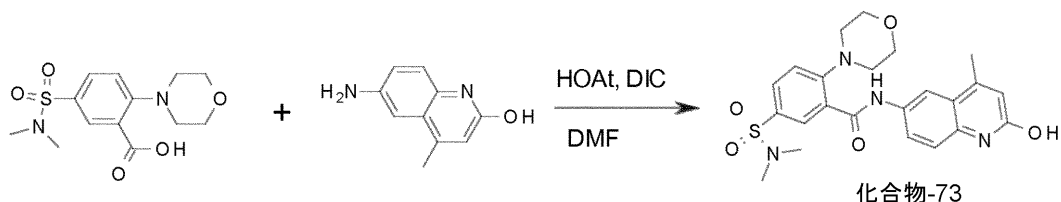
アミド (化合物 - 72) (56 mg、50% 収率) をピンク色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 455, UV = 98% 純度。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.59 (1H, s), 10.58 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.68 - 7.48 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6.42 (1H, s), 3.46 - 3.33 (4H, m), 2.59 (6H, s), 2.40 (3H, d, $J = 1$ Hz), 1.95 - 1.84 (4H, m)

【0342】

[化合物 - 73 の合成]

【化158】



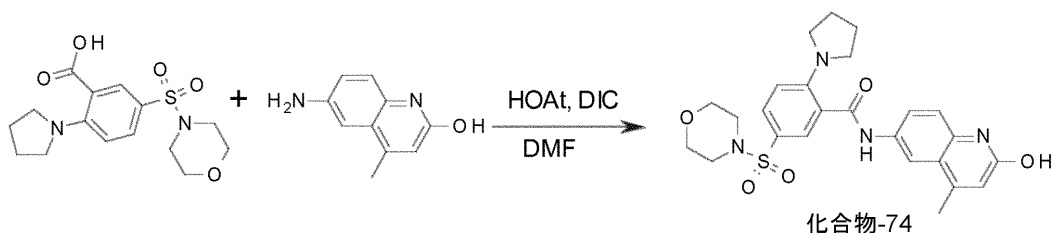
5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド (化合物 - 73) の調製: 5-(ジメチルスルファモイル)-2-モルホリノ-安息香酸 (94 mg、0.30 mmol、1 当量) および 6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール (52 mg、0.30 mmol、1 当量) の DMF (1.5 mL) 中の溶液に、HOAt (45 mg、0.33 mmol、1.1 当量) および DIC (51 mg、1.1 mmol、1.1 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 72 時間攪拌し、水中に注ぎ入れた (10 mL)。析出した固体をろ出し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物を THF (1 mL) に添加し、スラリーを一晩攪拌し、ろ過し、THF で洗浄し、乾燥させて、5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド (化合物 - 73) (45 mg、32%) を灰色がかった固体として得た。LCMS: (M+H) = 471, UV = 99%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.61 (1H, s), 10.68 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.92 - 7.66 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.44 (1H, s), 3.72 - 3.63 (4H, m), 3.19 - 3.03 (4H, m), 2.62 (6H, s), 2.40 (3H, s)

【0343】

[化合物 - 74 の合成]

【化159】



N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド (化合物 - 74) の調製: 5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸 (103 mg、0.30 mmol、1 当量)

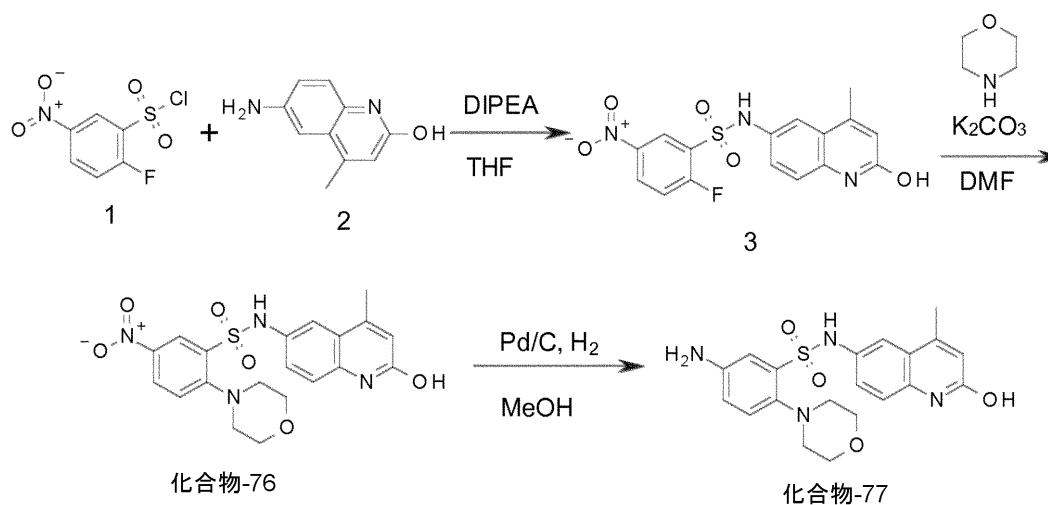
および 6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (52 mg、0.30 mmol、1 当量) の DMF (1.5 mL) 中の溶液に、HOAt (45 mg、0.33 mmol、1.1 当量) および DIC (51 mg、1.1 mmol、1.1 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 72 時間攪拌し、水中に注ぎ入れた (10 mL)。析出した固体をろ出し、フラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 74) (67 mg、45%) をピンク色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 497, UV = 99%.

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 11.59 (1H, s), 10.60 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.63 - 7.46 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9 Hz), 6.43 (1H, s), 3.75 - 3.57 (4H, m), 3.40 - 3.33 (4H, m), 2.93 - 2.78 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.98 - 1.66 (4H, m)

【 0344 】

[化合物 - 76 および化合物 - 77 の合成 (比較例)]

【 化 160 】



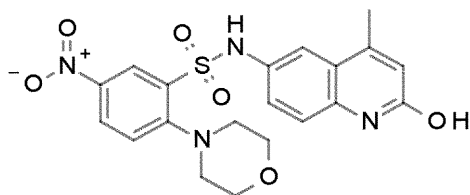
2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの調製 : 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホニルクロリド (320 mg、1.33 mmol、1 当量) の THF (5 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (239 mg、1.33 mmol、1 当量) および DIPEA (700 μ L、3.99 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 80 で 5 時間加熱した、水中に注ぎ入れ (15 mL)、EtOAc で抽出した (3 \times 5 mL)。組み合わせた抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (74 mg、15% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 379, UV = 99%

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 11.59 (1H, s), 10

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

【 0 3 4 5 】

【 化 1 6 1 】



化合物-76

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 - 7 6) (比較例) の調製 : 2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (7 4 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の N M P (1 m L) 中の溶液に、モルホリン (2 6 μ l 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 . 5 当量) および炭酸カリウム (8 3 m g 、 0 . 6 0 m m o l 、 3 当量) を添加した。混合物を 8 0 で 4 0 分間加熱した。水 (5 m L) を添加し、混合物を E t O A c で抽出した (5 \times 3 m L) 。組み合わせた抽出物を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣を水 (3 m L) に添加し、1 時間攪拌し、ろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 - 7 6) (2 3 m g 、 2 6 % 収率) を黄色味がかかった固体として得た。L C M S : (M + H) = 4 4 5 , U V = 9 1 %

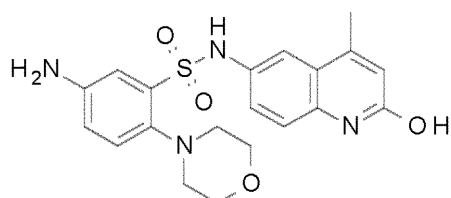
20

¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : H 1 1 . 5 4 (1 H , s) , 1 0 . 2 4 (1 H , s) , 8 . 6 6 (1 H , d , J = 3 H z) , 8 . 3 0 (1 H , d d , J = 9 , 3 H z) , 7 . 4 6 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 2 5 (1 H , d , J = 2 H z) , 7 . 2 1 - 7 . 0 9 (2 H , m) , 6 . 3 7 (1 H , s) , 3 . 8 4 - 3 . 7 1 (4 H , m) , 3 . 1 8 - 3 . 0 2 (4 H , m) , 2 . 2 4 (3 H , s) .

30

【 0 3 4 6 】

【 化 1 6 2 】



化合物-77

40

5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 - 7 7) (比較例) の調製 : M e O H (0 . 5 m L) 中の N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (2 5 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l 、 1 当量) を P d / C 5 % (5 m g) に添加した。混合物を水素雰囲気下に室温で 2 時間攪拌し、セライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させた。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : D C M / M e O H 1 0 % / N H ₃ - a q 1 %) により精製して、5 - アミノ -

50

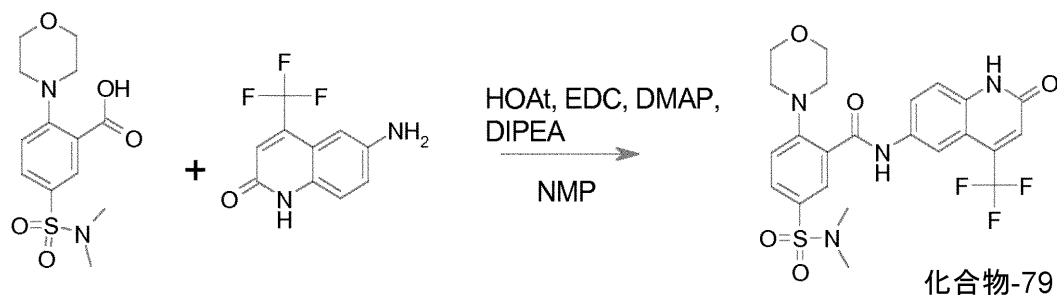
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 - 77) (7.2 mg、31%) を白色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 415 , UV = 96 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d_6) : δ 11.49 (1H , s) , 9.25 (1H , s) , 7.26 (1H , s) , 7.22 - 7.06 (4H , m) , 6.69 (1H , dd , J = 9 , 3 Hz) , 6.35 (1H , s) , 5.38 (2H , s) , 3.91 - 3.68 (4H , m) , 2.80 - 2.63 (4H , m) , 2.25 (3H , s)

【 0347 】

[化合物 - 79 の合成]

【 化 163 】



5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - N - [2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キノリン - 6 - イル] ベンズアミド (化合物 - 79) の調製 : 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (50 mg、0.22 mmol、1 当量) の NMP (1 mL) 中の混合物に、6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン (83 mg、0.26 mmol、1.2 当量)、HOAt (70 mg、0.53 mmol、2.4 当量)、EDC (101 mg、0.53 mmol、2.4 当量)、DMAP (10 mg、0.08 mmol、0.4 当量)、DIPEA (73 μ L、0.66 mmol、6 当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した化合物をろ出し、水で洗浄した。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、ろ過し、乾燥させて、5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - N - [2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キノリン - 6 - イル] ベンズアミド (化合物 - 79) (92 mg、80% 収率) を黄色味があった固体として得た。LCMS : (M + H) = 525 , UV = 98 % .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d_6) : δ 12.34 (1H , s) , 10.82 (1H , s) , 8.38 (1H , s) , 7.99 (1H , dd , J = 9 , 2 Hz) , 7.90 - 7.66 (2H , m) , 7.46 (1H , d , J = 9 Hz) , 7.33 (1H , d , J = 8 Hz) , 7.01 (1H , s) , 3.86 - 3.51 (4H , m) , 3.23 - 2.91 (4H , m) , 2.62 (6H , s) .

【 0348 】

[化合物 - 80 の合成]

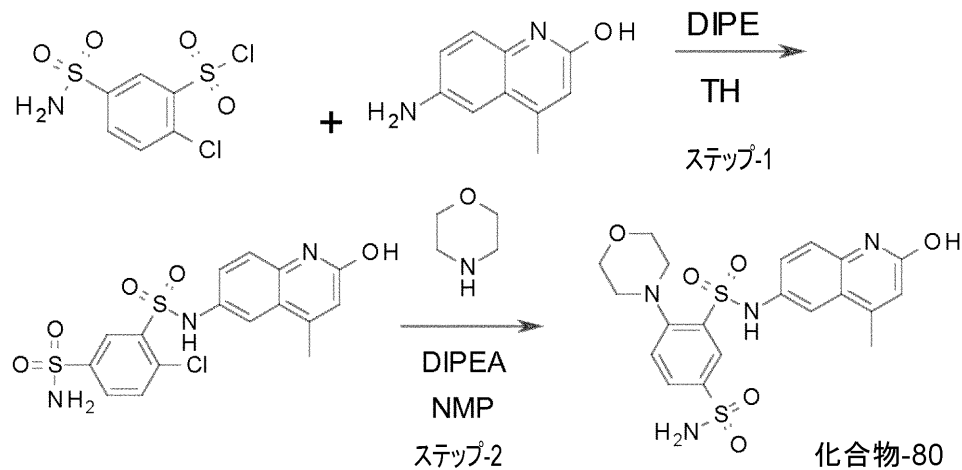
10

20

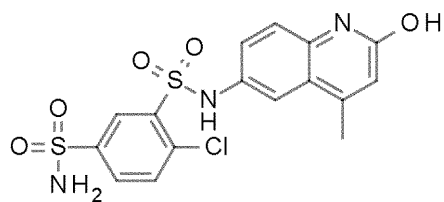
30

40

【化 1 6 4】



10



20

4 - クロロ - N 3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンゼン - 1 , 3 - ジスルホンアミドの調製 : 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - ベンゼンスルホニルクロリド (290 mg、1.0 mmol、1 当量) の THF (5 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (174 mg、1.0 mmol、1 当量) および DIPEA (521 μ L、3.0 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 70 $^{\circ}$ C で 4 時間加熱し、水中に注ぎ入れ (10 mL)、EtOAc で抽出した (3 \times 4 mL)。組み合わせた抽出物を 0.4 M HCl (2 \times 4 mL)、水 (4 mL)、飽和 NaHCO₃ (4 mL) および塩水 (4 mL) で洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、4 - クロロ - N 3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンゼン - 1 , 3 - ジスルホンアミド (50 mg、12%) を固体として得た。LCMS : (M + H) = 428, UV = 99%.

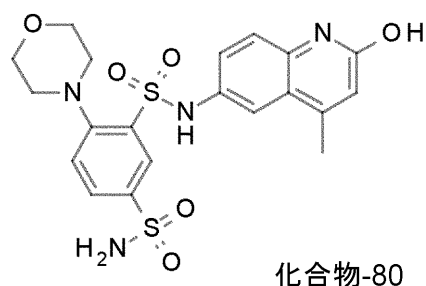
30

¹H - NMR (300 MHz, メタノール - d₄) : δ 8.55 (1H, d, J = 2 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9 Hz), 6.48 (1H, s), 2.42 (3H, s).

【 0 3 4 9 】

40

【化 1 6 5】



50

N3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - モルホリノ - ベンゼン - 1, 3 - ジスルホンアミド (化合物 - 80) (比較例) の調製: 4 - クロロ - N3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ベンゼン - 1, 3 - ジスルホンアミド (15 mg、0.035 mmol、1 当量) の NMP (0.5 mL) 中の溶液に、モルホリン (12 μ L、0.14 mmol、4 当量) および DIPEA (18 μ L)、0.105 mmol、3 当量) を添加した。混合物をマイクロ波オーブン中において 120 で 5 時間加熱した。水を添加し (2 mL)、混合物を EtOAc で抽出し (4 \times 2 mL)、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液: DCM/MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、N3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - モルホリノ - ベンゼン - 1, 3 - ジスルホンアミド (化合物 - 80) (5.3 mg、32%) を得た。LCMS: (M + H) = 479, UV = 97%

10

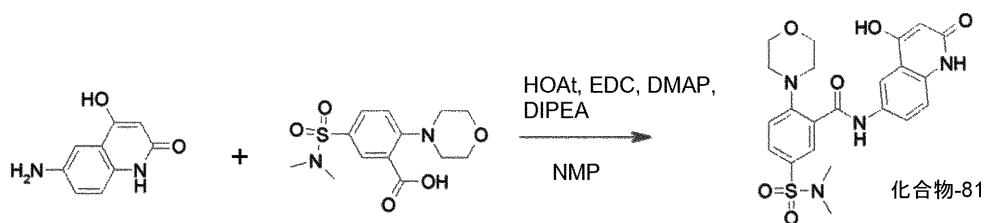
¹H - NMR (300 MHz, メタノール - d₄): δ 8.51 (1H, t, J = 2 Hz), 8.01 (1H, dt, J = 8, 2 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.39 (1H, t, J = 2 Hz), 7.28 (1H, dt, J = 9, 2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 6.47 (1H, s), 4.05 - 3.88 (4H, m), 3.15 - 2.99 (4H, m), 2.39 (3H, s).

【0350】

[化合物 - 81 の合成]

20

【化166】



5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 81) の調製: 6 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オン (35 mg、0.20 mmol、1 当量) および 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (76 mg、0.24 mmol、1.2 当量) の NMP (1 mL) 中の混合物に、HOAt (32 mg、0.24 mmol、1.2 当量)、EDC (37 mg、0.24 mmol、0.24 mmol)、DMAP (5 mg、0.04 mmol、0.2 当量) および DIPEA (104 μ L、0.6 mmol、3 当量) を添加した。この反応混合物を 50 で 2 時間加熱し、水中に注ぎ入れた。水性相を EtOAc で洗浄し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液: DCM/MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1H - キノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 81) (12 mg、13%) を白色の固体として得た。LCMS: (M + H) = 473, UV = 95%.

30

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 11.36 (1H, s), 11.17 (1H, s), 10.63 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 2 Hz), 7.96 - 7.61 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 9 Hz), 5.74 (1H, s), 3.85 - 3.48 (4H, m), 3.15 - 3.07 (4H, m), 2.62 (6H, s).

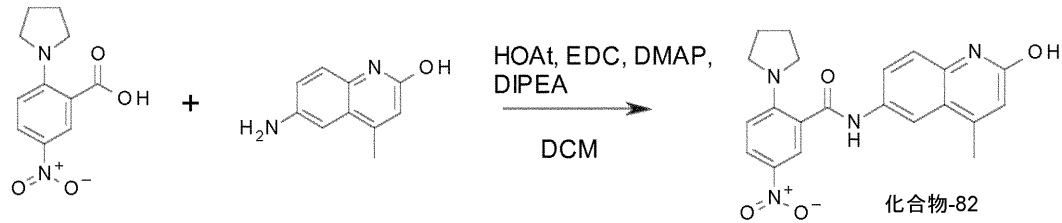
40

【0351】

[化合物 - 82 の合成]

50

【化 1 6 7】



10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ニトロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 8 2) の調製 : L C M S : (M + H) = 3 9 3 , U V = 9 5 %

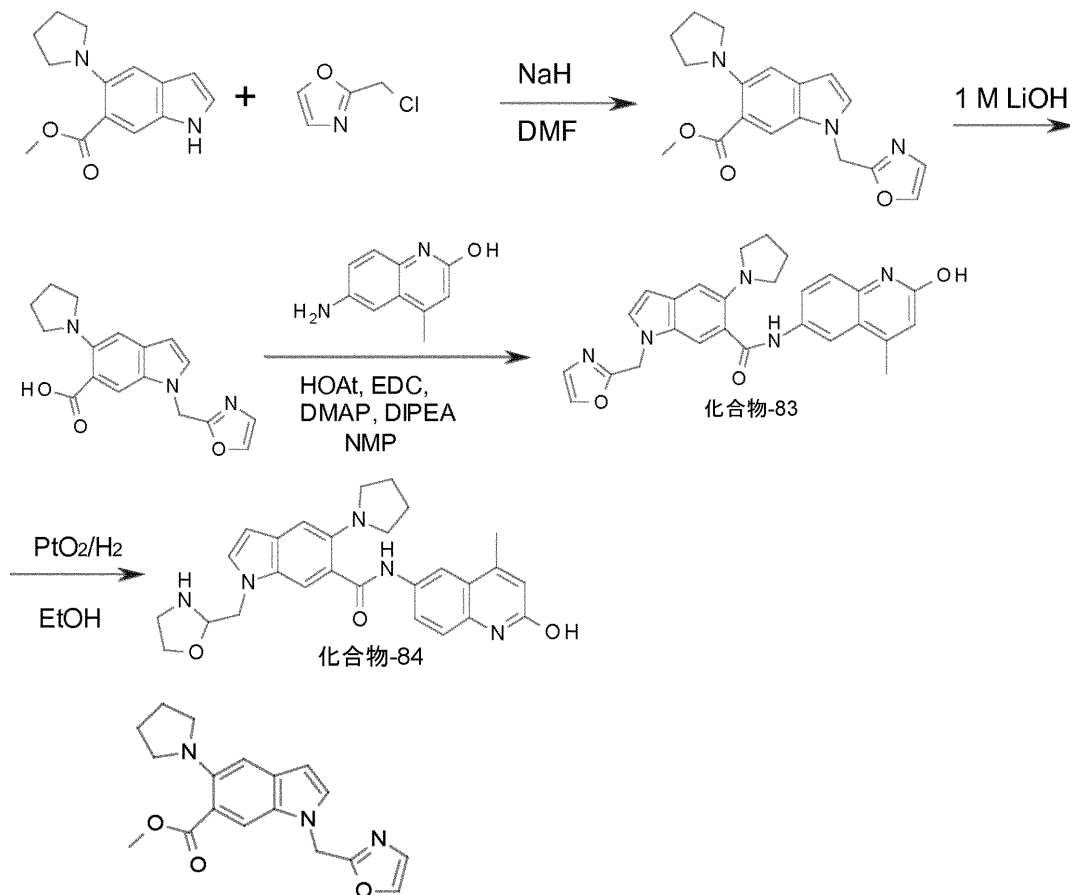
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) : δ 7 . 5 2 (1 H , d , $J = 3$ H z) , 7 . 4 5 (1 H , d , $J = 2$ H z) , 7 . 3 8 (1 H , d d , $J = 9 , 3$ H z) , 7 . 0 6 (1 H , d d , $J = 9 , 2$ H z) , 6 . 6 0 (1 H , d , $J = 9$ H z) , 6 . 0 9 (1 H , d , $J = 9$ H z) , 5 . 7 7 (1 H , s) , 2 . 8 7 - 2 . 6 1 (4 H , m) , 1 . 7 5 (3 H , s) , 1 . 3 7 - 1 . 0 7 (4 H , m) .

【 0 3 5 2】

[化合物 - 8 3 および化合物 - 8 4 の合成]

20

【化 1 6 8】



30

40

メチル 1 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボキシレート の調製 : メチル 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 8 2 m m o l 、 1 当量) を D M F (1 . 5 m

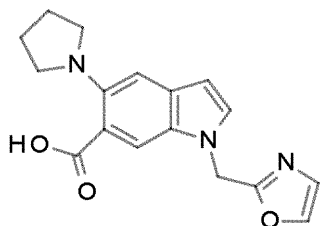
50

L) 中に溶解した。NaH 60% (163 mg、4.1 mmol、5 当量) を添加し、混合物を室温で 90 分間撹拌した。2-(クロロメチル)オキサゾール (186 μ L、2.05 mmol、2.5 当量) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。追加の NaH (98 mg、2.46 mmol、3 当量) を添加した。2 時間後、追加の 2-(クロロメチル)オキサゾール (90 μ L、0.98 mmol、1.2 当量) を添加した。この反応混合物を 2 時間撹拌し、水で失活させ (3 mL)、EtOAc で抽出し (4 \times 3 mL)、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液: DCM/MeOH 10%/NH₃-aq 1%) により精製して、メチル 1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキシレート (124 mg、47%) を得た。LCMS: (M + H) = 326.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (1H, d, J = 1 Hz), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1 Hz), 6.94 (1H, s), 6.36 (1H, dd, J = 3, 1 Hz), 5.57 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.22 - 2.93 (5H, m), 1.94 - 1.71 (2H, m).

【0353】

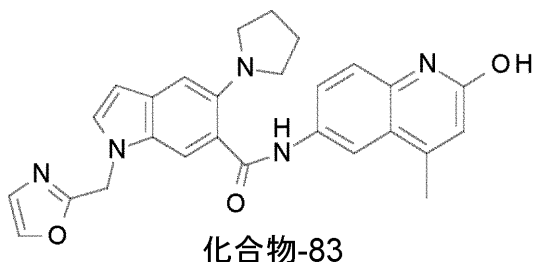
【化169】



1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボン酸の調製: 1M LiOH (2 mL、2 mmol、5 当量) 中のメチル 1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキシレート (124 mg、0.38 mmol、1 当量) を 100 で一晩撹拌し、1M HCl で中和し、減圧下で蒸発させて、1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボン酸を得た。LCMS: (M + H) = 312, UV = 60%. 粗生成物を精製することなく次のステップにおいて用いた。

【0354】

【化170】



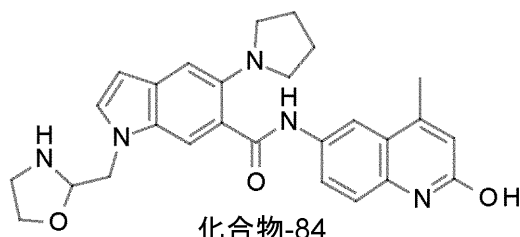
N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド (化合物-83) の調製: 1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボン酸 (粗生成物) (0.38 mmol、1 当量) の NMP (2 mL) 中の溶液に、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール (132 mg、0.76 mmol、2 当量) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を 2 時間撹拌し、水で失活させ (3 mL)、EtOAc で抽出し (4 \times 3 mL)、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (溶離液: DCM/MeOH 10%/NH₃-aq 1%) により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド (化合物-83) (10 mg、4%) を得た。LCMS: (M + H) = 424, UV = 60%.

o 1、2 当量)、HOAt (155 mg、1.14 mmol、3 当量)、EDC (219 mg、1.14 mmol、3 当量)、DMAP (18 mg、0.15 mmol、0.4 当量) および DIPEA (330 μ L、1.9 mmol、5 当量) を添加した。この反応混合物を 80 で 90 分間加熱し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ出した。粗生成物を MeOH 中でスラリー化し、加熱還流した。冷却した後、固体をろ出し、乾燥させて、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド(化合物-83) (30 mg、17%) を茶色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 468, UV = 95%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.39 (1H, s), 11.59 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8.07 (2H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.18 (1H, s), 6.48 (1H, d, $J = 3$ Hz), 6.43 (1H, s), 5.66 (2H, s), 3.21-3.07 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.07-1.89 (4H, m).

【0355】

【化171】



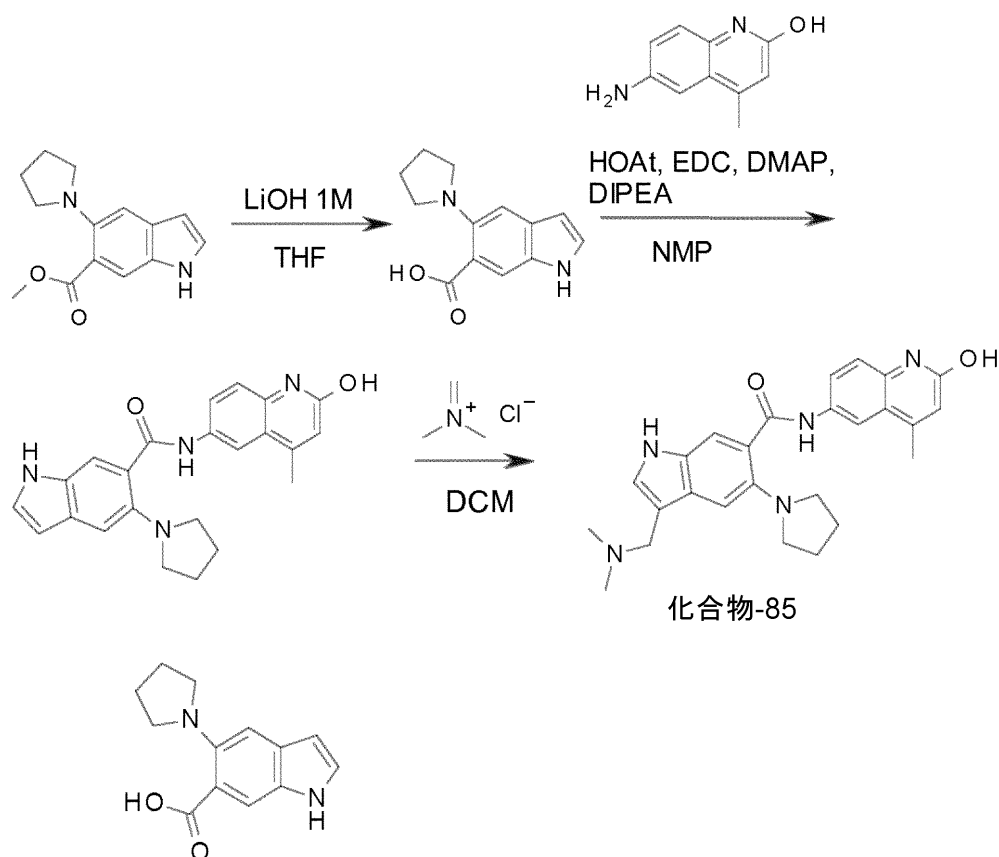
化合物-84

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾリジン-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド(化合物-84)の調製: N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド(10 mg、0.021 mmol、1 当量)の EtOH (1 mL) 中のスラリーに、PtO₂ (2 mg) を添加した。混合物を水素雰囲気下に 48 時間攪拌した。セライトを通してろ過し、蒸発させて、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾリジン-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド(化合物-84) (5 mg、50%) を固体として得た。LCMS: (M+H) = 472, UV = 64%.

【0356】

[化合物-85の合成]

【化 1 7 2】



10

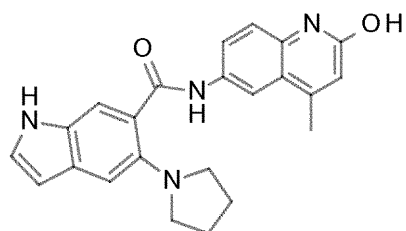
20

5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸の調製：メチル 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (1 mL) 中の溶液を 1 M LiOH (0.75 mL) に添加し、100 で 6 時間加熱した。混合物を水中に注ぎ入れ、未反応の出発材料を EtOAc による抽出で除去した。水性相を減圧下で蒸発させて、5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸を得た。粗生成物を精製することなく次のステップにおいて用いた。LCMS: (M + H) = 231

30

【0 3 5 7】

【化 1 7 3】



40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドの調製：5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (粗生成物) (0.21 mmol, 1 当量) の NMP (0.5 mL) 中の混合物に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (52 mg, 0.32 mmol, 1.5 当量)、HOAt (41 mg, 0.32 mmol, 1.5 当量)、EDC (58 mg, 0.32 mmol, 1.5 当量)、DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.2 当量) および DIPEA (104 μL, 0.63 mmol, 3 当量) を添加した

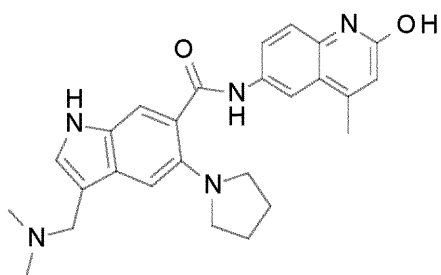
50

。この反応混合物を60℃で4時間加熱し、水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（溶離液：DCM/MeOH 10%/NH₃-aq 1%）により精製して、N-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）-5-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-6-カルボキサミド（6.2 mg、7%、2ステップで）を得た。LCMS：（M+H）= 387，UV= 98%。

¹H-NMR（300 MHz，DMSO-d₆）：
¹H 12.78（1H，s），11.58（1H，s），11.31（1H，s），8.17（1H，d，J=2 Hz），8.06（1H，s），7.75（1H，dd，J=9，2 Hz），7.53（1H，s），7.50（1H，t，J=3 Hz），7.31（1H，d，J=9 Hz），6.43（2H，s），3.23-3.07（4H，m），2.43（3H，s），2.10-1.87（4H，m）。

【0358】

【化174】



化合物-85

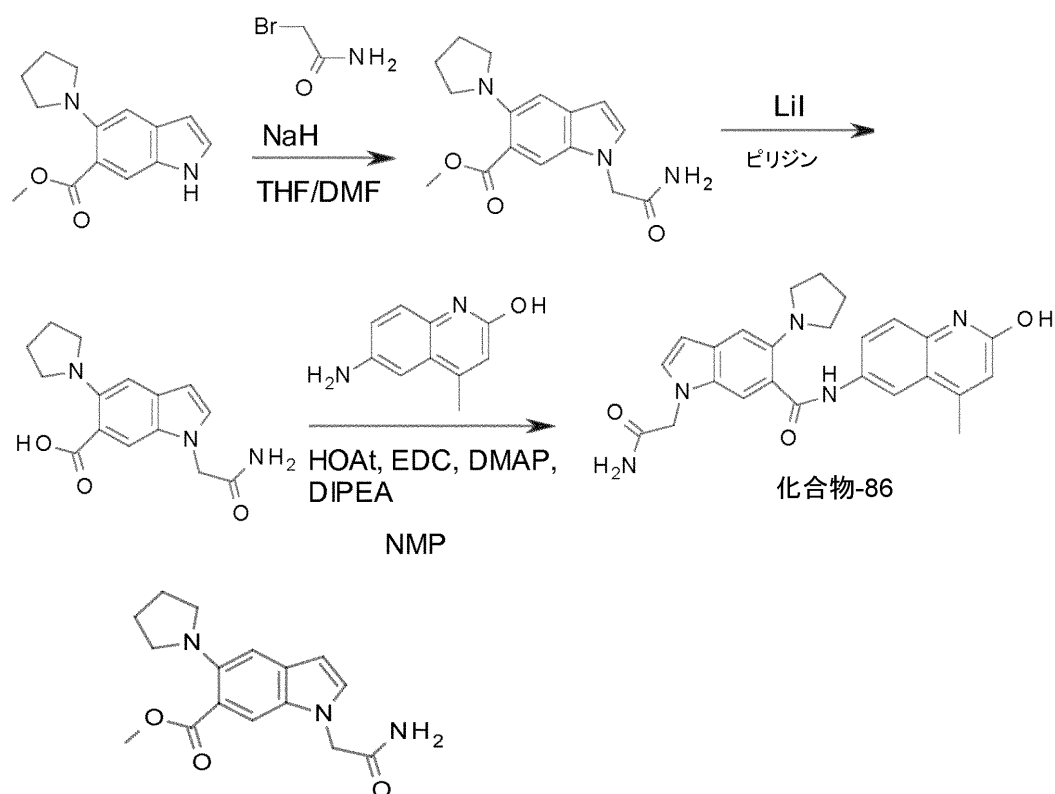
3-（ジメチルアミノメチル）-N-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）-5-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-6-カルボキサミド（化合物-85）の調製：（N-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）-5-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-6-カルボキサミド）のジオキサン（1 mL）中の粗生成物を、ジメチル（メチレン）塩化アンモニウム（13.5 mg、0.132 mmol、3.3当量）に添加し、反応混合物を75℃で10時間加熱した。水を添加し、混合物を4 M NaOHを添加することによりわずかに塩基性とした。析出した化合物をろ出し、MeOHで洗浄して、3-（ジメチルアミノメチル）-N-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）-5-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-6-カルボキサミド（化合物-85）（4.2 mg、22%）を得た。LCMS：（M+H）= 444，UV= 80%。

¹H-NMR（300 MHz，DMSO-d₆）：
¹H 12.76（1H，s），11.58（1H，s），11.15（1H，s），8.17（1H，d，J=2 Hz），8.02（1H，s），7.74（1H，dd，J=9，2 Hz），7.54（1H，s），7.37（1H，d，J=2 Hz），7.31（1H，d，J=9 Hz），6.43（1H，s），3.53（2H，s），3.20-3.09（4H，m），2.42（3H，s），2.15（6H，s），2.08-1.96（4H，m）。

【0359】

[化合物-86の合成]

【化 1 7 5】



メチル 1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボキシレート の調製：メチル 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボキシレート (3 0 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l 、 1 当量) の D M F (4 m L) 中の溶液を水素化ナトリウム (6 0 %) (2 4 5 m g 、 6 . 1 m m o l 、 5 当量) に少量ずつ添加した。室温で 5 0 分間攪拌した後、2 - ブロモアセタミドを添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。水で失活させ、E t O A c で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (溶離液：D C M / M e O H 1 0 % / N H ₃ - a q 1 %) により精製して、メチル 1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボキシレート (2 5 2 m g 、 6 9 %) を黄色味がかかった固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 0 2 , U V = 9 5 % .

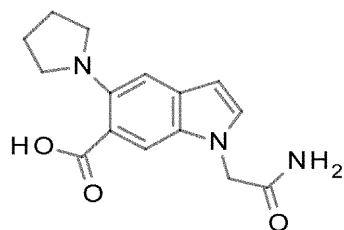
30

¹ H N M R (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (s , 1 H) , 6 . 5 1 (d , J = 3 . 1 H z , 1 H) , 5 . 4 7 (s , 1 H) , 4 . 7 9 (s , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 3 . 4 6 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 1 1 - 1 . 8 7 (m , 4 H) .

40

【 0 3 6 0 】

【化 1 7 6】



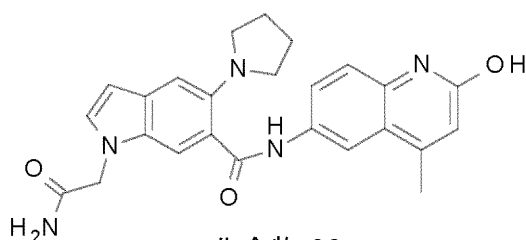
1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボン酸の調製：メチル 1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボキシレート (138 mg、0.46 mmol、1 当量)、LiI (613 mg、4.6 mmol、10 当量) のピリジン (2 mL) 中の混合物をマイクロ波オープン中において 150 で 1 時間加熱した。減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ (溶離液：DCM / MeOH 10% / NH₃ - aq 1%) により精製して、1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボン酸 (107 mg、81%) を固体として得た。LCMS : (M + H) = 288, UV = 95%.

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 4H), 2.19 - 1.98 (m, 4H).

【0361】

【化177】



化合物-86

20

1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボキサミド (化合物 - 86) の調製：1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボン酸 (107 mg、0.37 mmol、1 当量) の NMP (2 mL) 中の混合物に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (129 mg、0.74 mmol、2 当量)、HOAt (151 mg、1.11 mmol、3 当量)、EDC (213 mg、1.11 mmol、3 当量)、DMAP (18 mg、0.15 mmol、0.4 当量) および DIPEA (321 μL、1.85 mmol、5 当量) を添加した。この反応混合物を 80 で 2 時間加熱し、水中に注ぎ入れた。析出した生成物をろ過して、1 - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - インドール - 6 - カルボキサミド (化合物 - 86) (8 mg、5%) を茶色がかった固体として得た。LCMS : (M + H) = 444, UV = 98%.

30

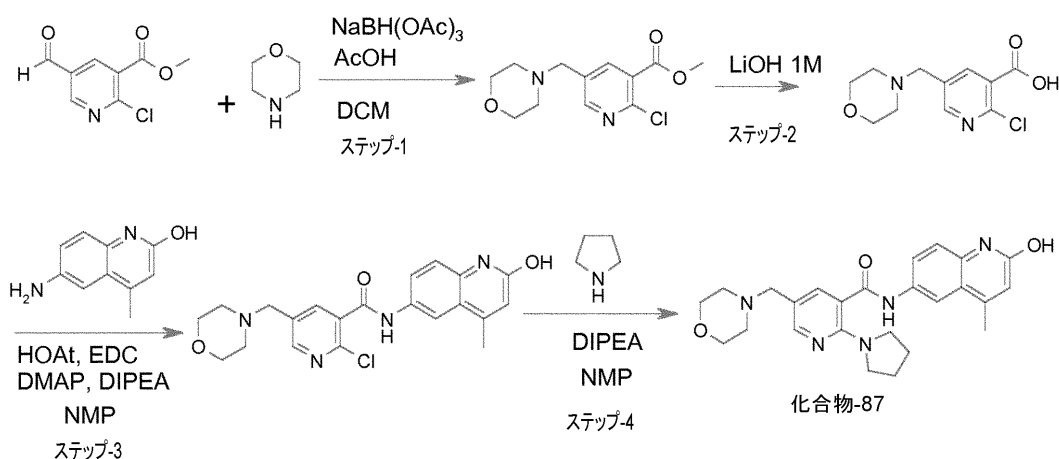
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.64 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.48 - 6.35 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.24 - 3.04 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 4H), 1.35 (s, 4H).

40

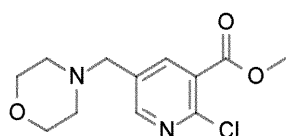
【0362】

[化合物 - 87 の合成]

【化 1 7 8】



10



20

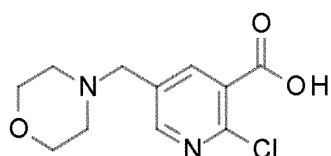
メチル 2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : メチル 2 - クロロ - 5 - ホルミル - ピリジン - 3 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 1 . 0 m m o l 、 1 当量) の D C M (4 m L) 中の溶液に、分子ふるい (4 0 m g) 、モルホリン (8 7 μ l 、 1 . 0 m m o l 、 1 当量) 、酢酸 (1 2 0 μ L 、 2 . 1 m m o l 、 2 . 1 当量) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4 2 3 m g 、 2 . 0 m m o l 、 2 . 0 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を NaHCO_3 、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製して、メチル 2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 2 9 m g 、 4 8 %)

30

$^1\text{H-NMR}$ $_{\text{H}}$ (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) : 8 . 3 8 (1 H , d , J = 2 H z) , 8 . 0 7 (1 H , d , J = 2 H z) , 3 . 9 0 (3 H , s) , 3 . 7 2 - 3 . 5 5 (4 H , m) , 3 . 4 6 (2 H , s) , 2 . 4 9 - 2 . 2 5 (4 H , m) .

【 0 3 6 3 】

【化 1 7 9】



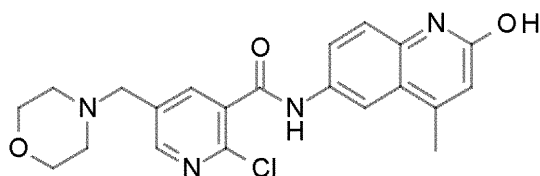
40

2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボン酸の調製 : メチル 2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 2 9 m g 、 0 . 4 8 m m o l 、 1 当量) の 1 M LiOH (2 m L 、 2 m m o l 、 4 当量) 中の混合物を 8 0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。減圧下で蒸発させ、トルエン中でスラリー化し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物を精製することなく次のステップにおいて用いた。L C M S : (M + H) = 2 5 7 , $\text{UV} = 9 5 \%$.

【 0 3 6 4 】

50

【化 1 8 0】

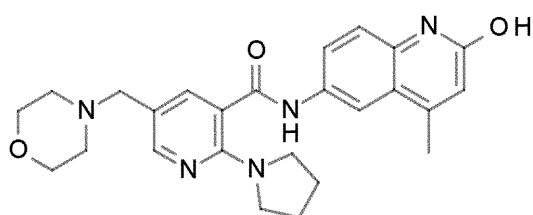


2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノ
メチル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製：2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル)
ピリジン - 3 - カルボン酸 (0 . 4 8 m m o l 、 1 当量) (L i O H を含有する粗生成物) の N M P (1 . 5 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール
(9 3 m g 、 0 . 5 3 m m o l 、 1 . 1 当量) 、 (H O A t 9 8 m g 、 0 . 7 2 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 E D C (1 3 8 m g 、 0 . 7 2 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (1 2 m g 、 0 . 1 m m o l 、 0 . 2 当量) および D I P E A (2 5 1 μ L 、 1 . 4 4 m m o l 、 3 当量) を添加した。この反応混合物を 6 0 で 3 0 分間攪拌した。水を添加し、
混合物を酢酸エチルで抽出し (8 \times 1 5 m L) 、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧
下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製して、2 - クロロ -
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 2 3 m g 、 6 2 %) を得た。L C M S : (M + H) = 2 5 7
, U V = 9 5 % 純度。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 6 3 (s , 1 H) , 1 0 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 3 . 6 8 - 3 . 4 8 (m , 6 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 1 (m , 7 H) .

【 0 3 6 5】

【化 1 8 1】



化合物-87

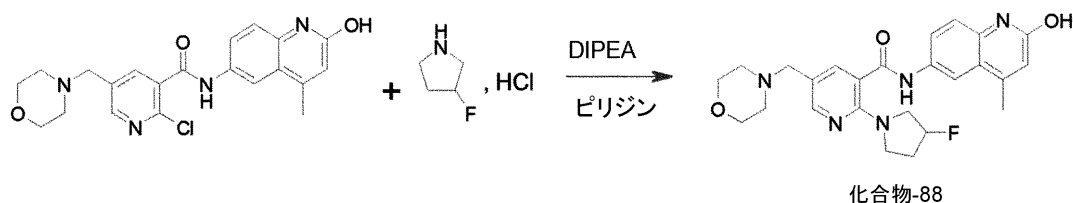
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2
- ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 8 7) の調製：2 -
クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル)
ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 1 当量) の N M P (0 . 3 m L) 中の溶液に、ピロリジン (3 0 μ L 、 0 . 3 6 m m o l 、 3 当量) および D I P E A (6 3 μ L 、 0 . 3 6 m m o l 、 3 当量) を添加した。この反応混合物を 9 5 で
一晩加熱し、水中に注ぎ入れ、E t O A c で抽出し (5 \times 1 5 m L) 、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (D C M + (M e O H / N H 3 - a q 9 / 1)) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル -
6 - キノリル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3
- カルボキサミド (化合物 - 8 7) (3 . 9 m g 、 7 %) を白色の固体として得た。L C
M S : (M + H) = 4 4 8 , U V = 9 5 % 純度。

^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) 8.23 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (ddd, $J = 8.8, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 4H), 3.61 - 3.43 (m, 6H), 2.64 - 2.44 (m, 7H), 1.98 - 1.90 (m, 4H).

【0366】

[化合物-88の合成]

【化182】



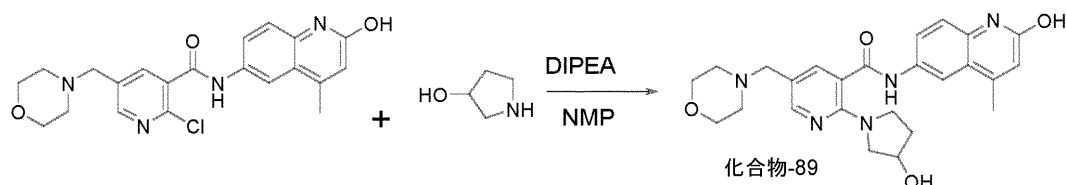
2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-88)の調製: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.12 mmol, 1当量)のピリジン(500 μ L)中の溶液に、3-フルオロピロリジンヒドロクロリド(45 mg, 0.36 mmol, 3当量)を添加した。混合物をマイクロ波オーブン中において150 で5時間加熱し、乾燥するまで蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ(DCM + (MeOH/NH₃-aq 9/1))精製し、MeOHから再結晶化して、2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-88)(7.0 mg, 12%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS: (M+H) = 466, UV = 95%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.58 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 4.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.54 - 5.19 (m, 1H), 3.88 - 3.43 (m, 7H), 3.39 (s, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 7H), 2.25 - 1.93 (m, 2H).

【0367】

[化合物-89の合成]

【化183】



N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-89)の調製: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(75 mg, 0.18 mmol, 1当

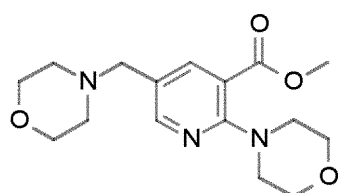
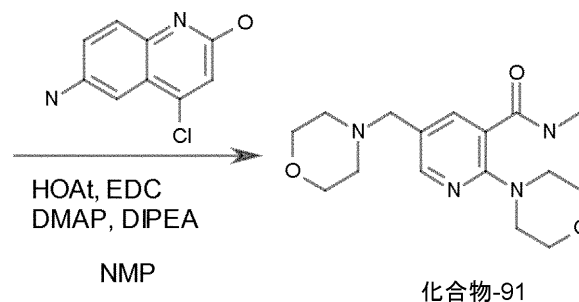
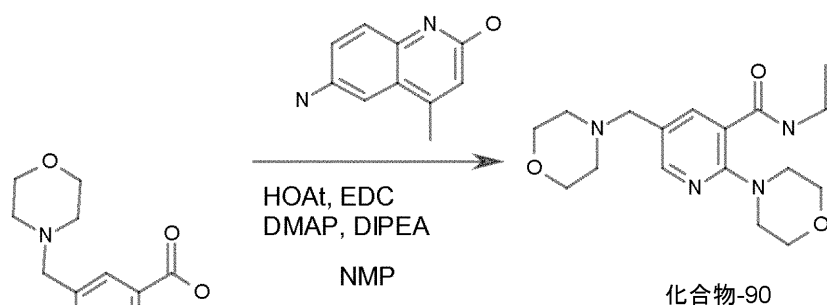
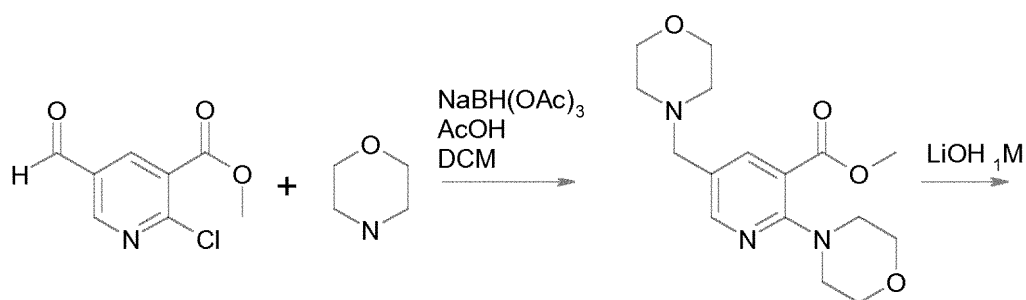
量)のNMP(1mL)中の溶液に、モルホリン-3-イルメタノール(48mg、0.54mmol、3当量)およびDIPEA(94μL、0.54mmol、3当量)を添加した。水を反応混合物に添加し、これをEtOAcで抽出し(5×15mL)、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(DCM+(MeOH/NH₃-aq 9/1))により精製し、MeOHから再結晶化して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-89)(23mg、28%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS:(M+H)=464, 98%.

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 11.58(s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.12(d, J=2.2Hz, 1H), 8.07(d, J=2.2Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.54(d, J=2.2Hz, 1H), 7.28(d, J=8.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.88(d, J=3.3Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 3.63-3.39(m, 6H), 3.37(s, 2H), 3.20-3.11(m, 1H), 2.43-2.29(m, 7H), 2.00-1.70(m, 2H).

【0368】

[化合物-90および化合物-91の合成]

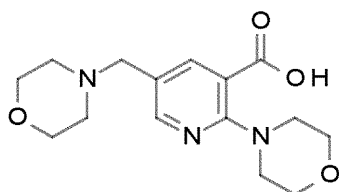
【化184】



メチル 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレートの調製：メチル 2 - クロロ - 5 - ホルミル - ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 . 5 g、7 . 5 mmol、1 当量) の DCM (25 mL) 中の溶液に、分子ふるい (300 mg)、モルホリン (0 . 64 mL、7 . 5 mmol、1 当量)、酢酸 (1 mL) およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (3 . 2 g、15 mmol、2 当量) を添加した。混合物を室温で 3 日間攪拌し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を飽和 NaHCO₃、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM / MeOH / NH₃ - aq) により精製して、メチル 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレート (0 . 15 mg、7 . 5 %) を得た。LCMS : (M + H) = 322 , UV = 100 % .
¹H NMR (300 MHz , クロロホルム - d) 8 . 24 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 8 . 01 (s , 1 H) , 3 . 91 (s , 3 H) , 3 . 87 - 3 . 77 (m , 4 H) , 3 . 77 - 3 . 65 (m , 4 H) , 3 . 54 - 3 . 33 (m , 6 H) , 2 . 60 - 2 . 32 (m , 4 H) .

【 0369 】

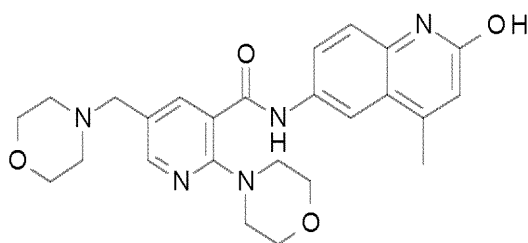
【 化 185 】



2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボン酸の調製：1 M LiOH (2 mL、2 mmol、4 当量) 中のメチル 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレート (150 mg、0 . 47 mmol、1 当量) を 80 °C で 1 時間攪拌した。減圧下で蒸発させた。粗生成物をトルエン中でスラリー化し、乾燥するまで蒸発させた。LCMS : (M + H) = 308 , UV = 95 % .

【 0370 】

粗生成物を化合物 - 90 および化合物 - 91 の合成において精製することなく用いた。
 【 化 186 】



化合物-90

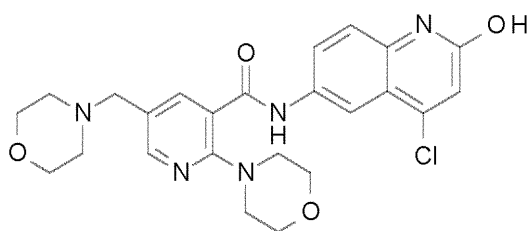
(N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド) (化合物 - 90) の調製：2 - モルホリノ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボン酸 (0 . 47 mmol、1 . 0 当量) (LiOH を含有する粗生成物) の NMP (0 . 5 mL) 中の懸濁液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (82 mg、0 . 47 mmol、1 . 0 当量)、HOAt (71 mg、0 . 71 mmol、1 . 5 当量)、EDC (135 mg、0 . 71 m

mol、1.5当量)、DMAP(11mg、0.1mmol、0.2当量)およびDIPEA(245μL、1.41mmol、3当量)を添加した。この反応混合物を80で30分間撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し(8×15mL)、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(DCM+(MeOH/NH₃-aq 9/1))により精製して、(N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド)(化合物-90)(48mg、22%)を紫色の固体として得た。LCMS:(M+H)=464,UV=100%.

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 11.60(s,1H),10.61(s,1H),8.23(d,J=2.3Hz,1H),8.19(d,J=2.3Hz,1H),7.84-7.74(m,2H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.43(s,1H),3.65(t,J=4.6Hz,4H),3.57(t,J=4.6Hz,4H),3.45(s,2H),3.26(t,J=4.6Hz,4H),2.40(s,3H),2.37(d,J=4.4Hz,4H).

【0371】

【化187】



化合物-91

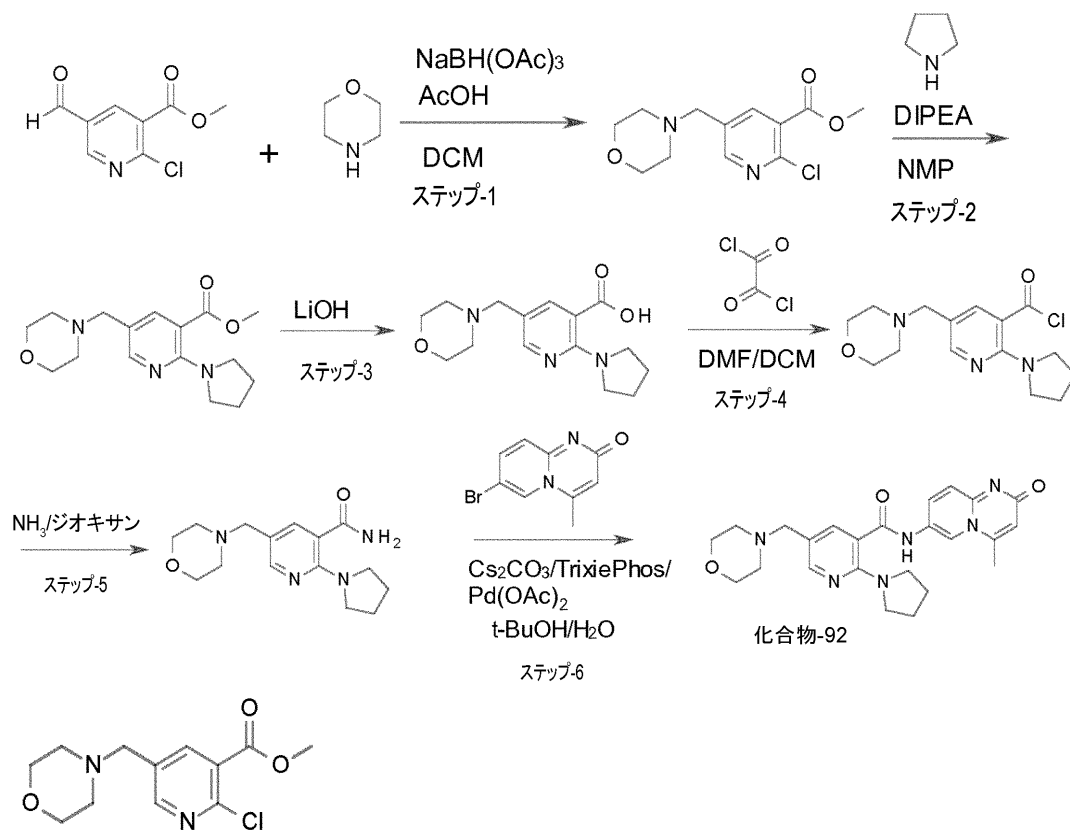
N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-91)の調製:2-モルホリノ-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボン酸(0.11mmol、1.0当量)(LiOHを含有する粗生成物)のNMP(2mL)懸濁液に、6-アミノ-4-クロロ-1H-キノリン-2-オン(30mg、0.15mmol、1.4当量)、HOAt(45mg、0.3mmol、3当量)、EDC(63mg、0.33mmol、3当量)、DMAP(5mg、0.04mmol、0.4当量)およびDIPEA(115μL、0.66mmol、6当量)を添加した。この反応混合物を80で1時間撹拌し、室温で一晩静置させた。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ(DCM+(MeOH/NH₃-aq 9/1))により精製して、N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-91)(3.6mg、6.8%)を白色の固体として得た。LCMS:(M+H)=484,UV=98%.

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 12.04(s,1H),10.74(s,1H),8.48(d,J=2.2Hz,1H),8.23(d,J=2.3Hz,1H),7.87(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.78(d,J=2.3Hz,1H),7.39(d,J=8.9Hz,1H),6.85(s,1H),3.69-3.60(m,4H),3.61-3.52(m,4H),3.45(s,2H),3.29-3.19(m,4H),2.41-2.33(m,4H).

【0372】

[化合物-92の合成]

【化 1 8 8】



10

20

メチル 2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシレートの調製 :

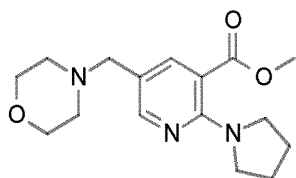
化合物 - 8 7 の合成におけるステップ 1 において用いた手法に従って合成を行った。L
CMS : (M + H) = 271 , UV = 98 % .

¹H - NMR _H (300 MHz , クロロホルム - d) : 8 . 38 (1 H , d , J = 2
Hz) , 8 . 07 (1 H , d , J = 2 Hz) , 3 . 90 (3 H , s) , 3 . 72 - 3 . 5
5 (4 H , m) , 3 . 46 (2 H , s) , 2 . 49 - 2 . 25 (4 H , m)

30

【 0 3 7 3 】

【化 1 8 9】



40

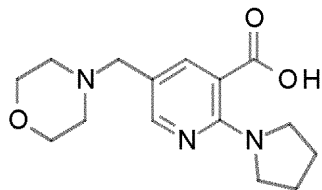
メチル 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボ
キシレートの調製 : メチル 2 - クロロ - 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - カルボ
キシレート (300 mg 、 1 . 11 mmol 、 1 当量) の NMP (1 . 5 mL) 中の溶液
に、ピロリジン (182 μl 、 2 . 22 mmol 、 2 当量) および DIPEA (579 μ
L 、 3 . 33 mmol 、 3 当量) を添加した。この反応混合物を 70 ° で一晩加熱した。
水を添加し、反応混合物を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発
させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM + (MeOH / NH₃ - aq
9 / 1)) により精製して、メチル 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イ
ル - ピリジン - 3 - カルボキシレート (225 mg 、 67 %) を黄色の油として得た。L
CMS : (M + H) = 306 , UV = 98 % .

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.82 - 3.65 (m, 4 H), 3.50 - 3.39 (m, 4 H), 2.90 - 2.83 (m, 2 H), 2.56 - 2.42 (m, 4 H), 2.00 - 1.87 (m, 4 H).

【0374】

【化190】

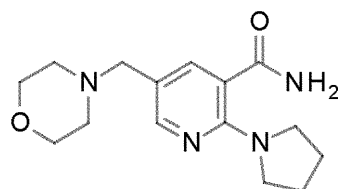


10

5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボン酸の調製：メチル 5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキシレート (225 mg、0.74 mmol、1 当量) の 1 M LiOH (2 mL、2 mmol、2.7 当量) 中の混合物を 90 で 3 時間加熱した。減圧下で蒸発させ、トルエン中でスラリー化し、乾燥するまで蒸発させた。LCMS: (M + H) = 292, UV = 93%. 粗生成物を精製することなく次のステップに移した。

【0375】

【化191】



20

5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-塩化カルボニルおよび 5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミドの調製：5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボン酸 (0.74 mmol、1 当量) の DCM (2 mL) 中の溶液に、二塩化オキサリル (375 μ L、4.44 mmol、6 当量) および 2 滴の DMF をゆっくりと添加した。この反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。少量のサンプルを MeOH および LCMS に添加したところ、5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-塩化カルボニルへの完全な転換を示すエステルメチル 5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキシレートへの完全な転換が見られた。ジオキサン中のアンモニア (15 mL、7.4 mmol、10 当量) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ (DCM + (MeOH / NH₃-aq 9/1)) により精製して、5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド (88 mg、41%) を得た。LCMS: (M + H) = 291, UV = 90%.

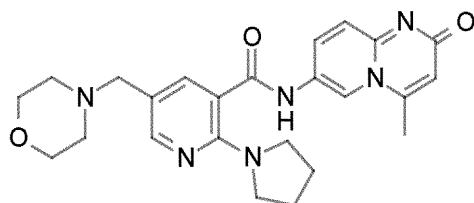
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.32 (s, 2 H), 3.84 - 3.60 (m, 4 H), 3.54 - 3.43 (m, 4 H), 3.40 (s, 2 H), 2.51 - 2.37 (m, 4 H), 1.98 - 1.87 (m, 4 H).

【0376】

30

40

【化 1 9 2】



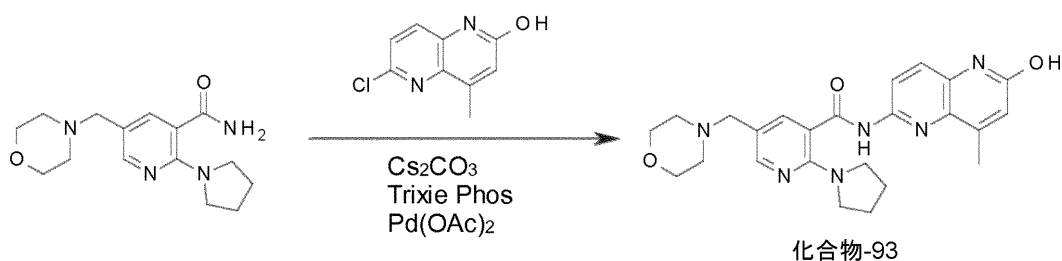
化合物-92

N - (4 - メチル - 2 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 9 2) の調製 : 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l 、 1 当量) 、 7 - プロモ - 4 - メチル - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - オン (2 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l 、 1 当量) および炭酸セシウム (4 6 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 . 4 当量) の t e r t ブタノール / 水 (2 m L / 2 滴) 中の懸濁液を蒸発させ、アルゴンで3回充填した。T r i x i e P h o s (6 m g 、 0 . 1 5 当量) および酢酸パラジウム (I I) (2 m g 、 0 . 0 7 当量) を添加し、反応混合物を 9 0 ° で一晩加熱し、乾燥するまで蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ (D C M + (M e O H / N H 3 - a q 9 / 1)) により精製して、N - (4 - メチル - 2 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 9 2) (4 . 0 m g 、 9 %) を得た。L C M S : (M + H) = 4 4 9 , U V = 1 0 0 % . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 9 . 8 0 (s , 1 H) , 8 . 2 3 - 8 . 0 3 (m , 2 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 6 . 3 8 (s , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 5 4 - 3 . 4 2 (m , 6 H) , 2 . 5 6 - 2 . 3 8 (m , 7 H) , 2 . 0 2 - 1 . 8 4 (m , 4 H) .

【 0 3 7 7 】

[化合物 - 9 3 の合成]

【化 1 9 3】



化合物-93

N - (8 - メチル - 6 - オキソ - 5 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 9 3) の調製 : 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 8 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 1 当量) 、 6 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - オン (2 4 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 当量) および C s ₂ C O ₃ (7 3 m g 、 0 . 2 2 m m o l 、 1 . 4 当量) を t - B u O H / 水 (2 m L / 2 滴) 中に懸濁させた。反応を 9 0 ° で 2 日間加熱し、水を添加し、混合物を E t O A c で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製して、N - (8 - メチル - 6 - オキソ - 5 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル

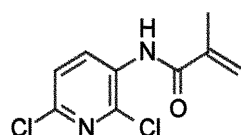
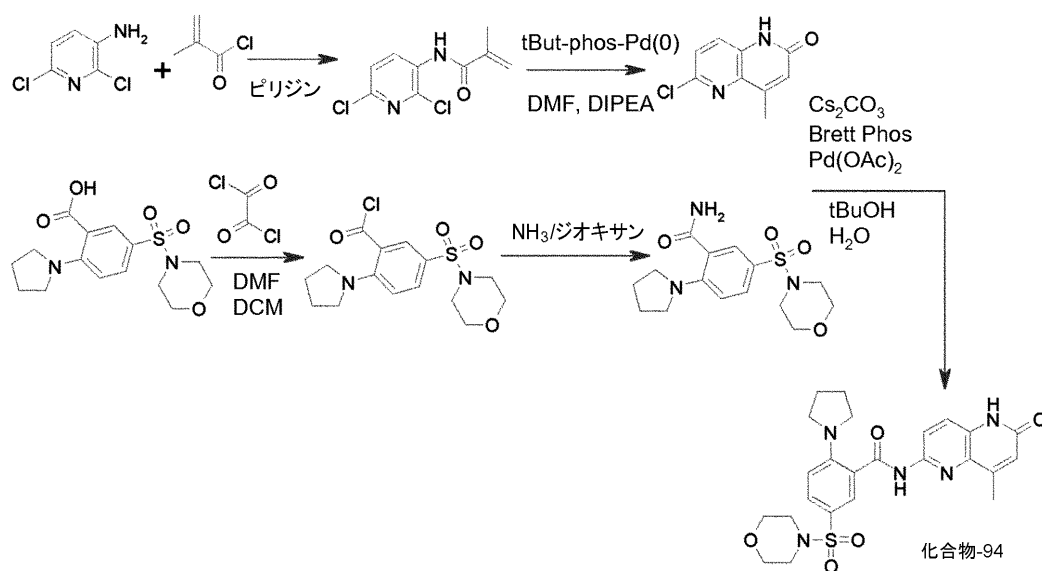
- ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 93) (4.6 mg、6.4%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: (M+H) = 449, UV = 95%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.69 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.75 - 3.00 (m, 13H), 2.46 - 2.16 (m, 4H), 1.94 - 1.73 (m, 4H).

【0378】

[化合物 - 94 の合成]

【化194】



N - (2,6-ジクロロ-3-ピリジル) - 2 - メチル - プロパ - 2 - エンアミドの調製: 2,6-ジクロロピリジン - 3 - アミン (1 g、6.1 mmol、1 当量) をピリジン (5 mL) 中に溶解し、氷浴で 0℃ で冷却した。2 - メチルプロパ - 2 - エノイルクロリド (610 μ L、6.1 mmol、1 当量) を添加し、反応混合物を 2 時間撹拌した。さらなる分量の 2 - メチルプロパ - 2 - エノイルクロリド (400 μ L、4.0 mmol、0.74 当量) を添加し、反応混合物を 30 分間撹拌した。水を添加し、反応混合物を EtOAc で抽出し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (ヘプタン / EtOAc 1 / 1) により精製して、N - (2,6-ジクロロ-3-ピリジル) - 2 - メチル - プロパ - 2 - エンアミド (633 mg、45%) を得た。LCMS: (M+H) = 231, UV = 100%.

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 8.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.62 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 3H).

【0379】

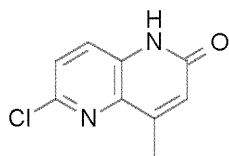
10

20

30

40

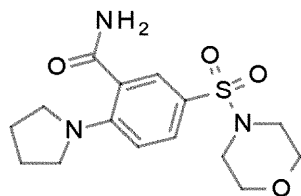
【化 1 9 5】



6 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - オンの調製：N - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) - 2 - メチル - プロブ - 2 - エンアミド (6 3 3 m g 、 2 . 7 4 m m o l 、 1 当量) および D I P E A (0 . 9 5 m L 、 5 . 4 8 m m o l 、 2 当量) を D M F (6 m L) 中に溶解した。t B u t - P h o s - P d (0) (3 × 6 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l 、 0 . 1 3 当量) を三分割し、2 時間毎に添加した。フラスコをスズ箔で包み、1 1 0 ° で 8 時間加熱し、水中に注ぎ入れた (1 0 0 m L) 。析出した粗生成物をろ過により回収し、フラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H / N H 3 - a q) により精製して、6 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - オン (1 2 9 m g 、 2 4 %) を固体として得た。L C M S : (M + H) = 1 9 5 , U V = 9 0 %
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 2 . 4 1 (d , J = 1 . 3 H z , 3 H) .

【 0 3 8 0 】

【化 1 9 6】

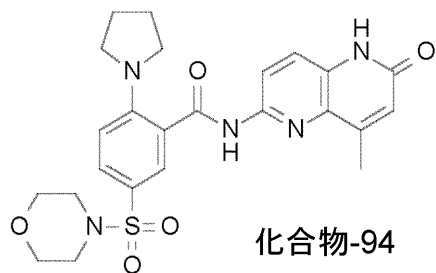


5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 塩化ベンゾイルおよび 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミドの調製：5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 4 m m o l 、 1 当量) の D C M (1 m L) 中の溶液に、二塩化オキサリル (6 2 μ l 、 0 . 7 3 5 m m o l 、 2 . 5 当量) および 2 滴の D M F を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。すべての出発材料が 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 塩化ベンゾイルに転換されたら、ジオキサン中のアンモニア (5 m L 、 2 . 5 m m o l 、 8 . 5 当量) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、反応混合物を E t O A c で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製して、5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (5 0 m g 、 5 0 %) を白色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 4 0 , U V = 9 5 % .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (d , J = 2 . 4 H z , 2 H) , 6 . 8 1 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 6 9 - 3 . 5 8 (m , 4 H) , 3 . 3 9 - 3 . 2 7 (m , 4 H) , 2 . 8 7 - 2 . 7 7 (m , 4 H) , 2 . 0 2 - 1 . 7 7 (m , 4 H) .

【 0 3 8 1 】

【化 1 9 7】



10

N - (8 - メチル - 6 - オキソ - 5 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) - 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 9 4) の調製 : 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (6 2 m g 、 0 . 1 8 3 m m o l 、 1 当量) 、 6 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - オン (3 6 m g 、 0 . 1 8 3 m m o l 、 1 当量) および炭酸セシウム (5 9 m g 、 0 . 2 5 6 m m o l 、 1 . 4 当量) の t e r t ブタノール / 水 (2 m L / 2 滴) 中の懸濁液を蒸発させ、アルゴンで充填した。B r e t t P h o s (1 5 m g 、 0 . 1 5 当量) および酢酸パラジウム (I I) (3 m g 、 0 . 0 7 当量) を添加し、反応混合物を 9 5 で 3 日間加熱し、乾燥するまで蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H / N H 3 - a q) により精製して、N - (8 - メチル - 6 - オキソ - 5 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) - 5 - モルホリノスルホニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 9 4) (4 . 5 m g 、 5 %) を黄色味があった固体として得た。L C M S : (M + H) = 4 9 8 , U V = 8 0 % .

20

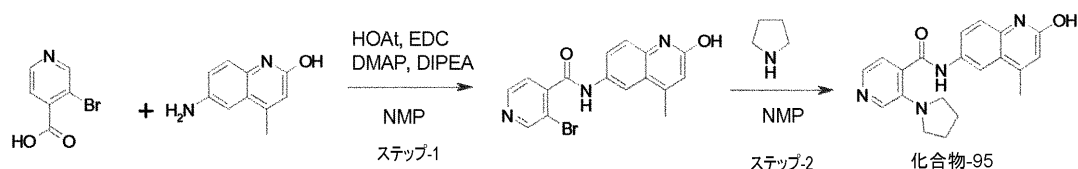
^1H NMR (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 2 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 9 5 (s , 1 H) , 8 . 5 8 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d d , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 6 (m , 4 H) , 3 . 1 1 - 2 . 9 5 (m , 4 H) , 2 . 5 7 (s , 3 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 6 (m , 4 H) .

30

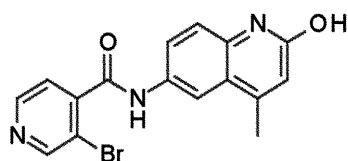
【 0 3 8 2】

[化合物 - 9 5 の合成]

【化 1 9 8】



40



3 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 4 - カルボキサミドの調製 : 3 - ブロモピリジン - 4 - カルボン酸 (1 5 0 m g 、 0 . 7 4 m m o l 、 1 当量) の N M P (2 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (1 2 8 m g 、 0 . 7 4 、 1 . 0 当量) 、 H O A t (1 5 1 m g 、 1 . 1 1 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 E D C (2 1 3 m g 、 1 . 1 1 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (

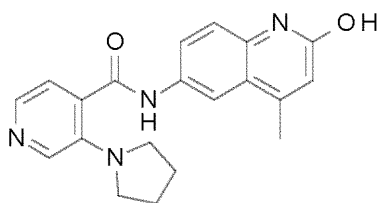
50

18 mg、0.15 mmol、0.2 当量) および DIPEA (386 μ L、2.22 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 80 で 1 時間加熱した。水 (75 mL) を反応混合物に添加し、析出した固体をろ出し、水および EtOAc で洗浄した。生成物をフィルタ上で乾燥させて、3-プロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド (200 mg、78%) を灰色/ピンク色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 358, UV = 100% 純度。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.63 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

【0383】

【化199】



化合物-95

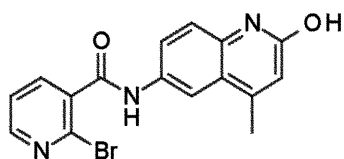
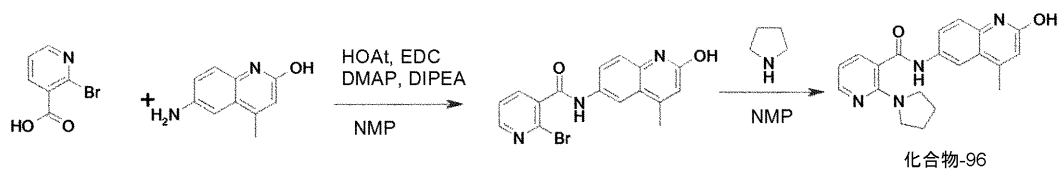
N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-カルボキサミド (化合物-95) の調製: 3-プロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド (100 mg、0.28 mmol、1 当量) の NMP (1 mL) 中の溶液を、ピロリジン (100 μ L、1.4 mmol、5 当量) および DIPEA (146 μ L、0.84 mmol、3 当量) に添加した。この反応混合物をマイクロ波オーブン中において 150 で 1 時間加熱した。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ出し、フラッシュクロマトグラフィにより精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-カルボキサミド (化合物-95) (19 mg、20%) を得た。LCMS: (M+H) = 349, UV = 97%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.57 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.27 - 8.03 (m, 2H), 7.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 4H).

【0384】

[化合物 - 96 の合成]

【化 2 0 0】



10

2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製：2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (1 2 5 m g 、 0 . 6 2 m m o l 、 1 当量) の N M P (1 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (1 1 3 m g 、 0 . 9 3 m m o l 、 1 . 1 当量) 、 H O A t (1 2 7 m g 、 0 . 9 3 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 E D C (1 7 9 m g 、 0 . 9 3 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (1 5 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 0 . 2 当量) および D I P E A (3 2 3 μ L 、 1 . 8 6 m m o l 、 3 当量) を添加した。混合物を室温で4日間撹拌した。水を添加し、反応混合物を E t O A c で抽出し、 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製して、2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 4 8 m g 、 6 7 %) を得た。LCMS：(M + H) = 3 5 9 , U V = 9 5 % .

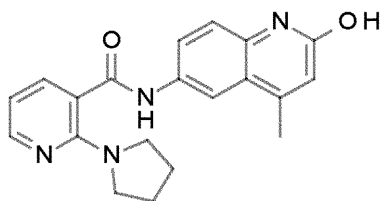
20

$^1 H$ NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (d d , J = 4 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d d , J = 7 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , J = 7 . 5 , 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 4 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 2 . 4 0 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) .

30

【 0 3 8 5】

【化 2 0 1】



化合物-96

40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 9 6) の調製：2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 当量) の N M P (1 m L) 中の溶液に、ピロリジン (1 0 0 μ L 、 1 . 4 m m o l 、 5 当量) および D I P E A (1 4 6 μ L 、 0 . 8 4 m m o l 、 3 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波オープン中において 1 5 0 で1時間加熱し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ出し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6

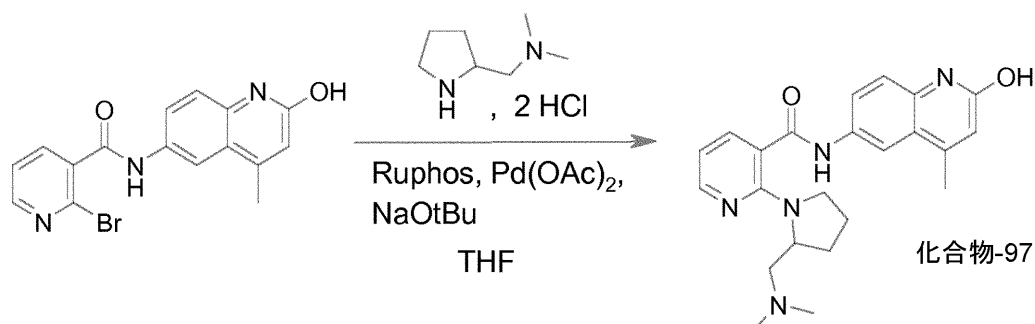
50

-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-96)(90mg、98%)を得た。LCMS:(M+H)=349,UV=100%。
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 11.55(s,1H),10.44(s,1H),8.18(dd,J=4.8,1.9Hz,1H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.64(dd,J=7.4,1.9Hz,1H),7.28(d,J=8.8Hz,1H),6.66(dd,J=7.4,4.8Hz,1H),6.42(d,J=1.4Hz,1H),3.47-3.37(m,4H),2.39(s,3H),1.88-1.79(m,4H)。

【0386】

[化合物-97の合成]

【化202】



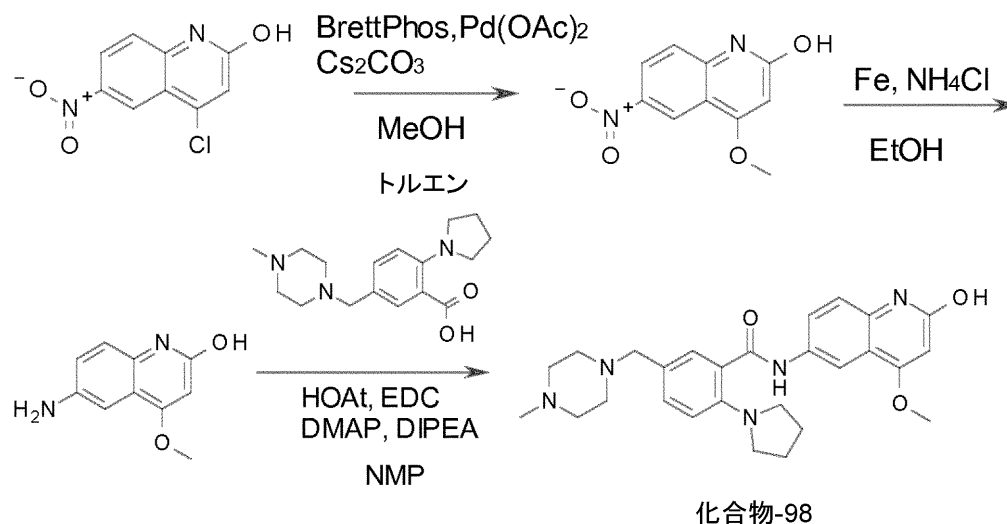
2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-97)の調製:
 2-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(36mg、0.1mmol、1当量)、N,N-ジメチル-1-ピロリジン-2-イル-メタンアミンジヒドロクロリド(24mg、0.12mmol、1.2当量)およびNaOtBu(35mg、0.36mmol、3.6当量)のTHF(1mL)中の混合物を排気し、N₂で充填した。Ruphos(4mg、0.01mmol、0.1当量)およびPd(OAc)₂(2mg、0.01mmol、0.1当量)を添加し、反応混合物をN₂雰囲気下で一晩加熱還流した。水を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ(DCM+(MeOH/NH₃-aq 10/1))により精製して、2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-97)(20mg、49%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS:(M+H)=406,UV=96%。

¹H NMR(300MHz,クロロホルム-d) 12.42(s,1H),10.62(s,1H),8.33(d,J=2.2Hz,1H),8.21(dd,J=4.7,2.0Hz,1H),8.03(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),7.50(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.37(d,J=8.7Hz,1H),6.85(dd,J=7.6,4.7Hz,1H),6.53(d,J=1.3Hz,1H),5.00-4.84(m,1H),3.59-3.38(m,1H),3.30(s,3H),3.19-2.97(m,1H),2.48(s,2H),2.23(s,6H),2.13-2.01(m,1H),1.91-1.74(m,2H),1.70-1.50(m,1H)。

【0387】

[化合物-98の合成]

【化 2 0 3】



10

20

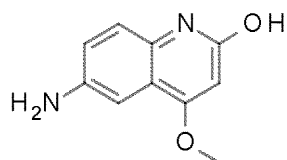
4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オールの調製：4 - クロロ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (200 mg、0.59 mmol、1 当量)、メタノール (1 mL)、炭酸セシウム (107 mg、0.434 mmol、1.5 当量) のトルエン (1 mL) 中の混合物を排気し、フラスコを N_2 で充填した。Pd (OAc) $_2$ (8 mg、0.04 mmol、0.06 当量) および Brett Phos (25 mg、0.05 mmol、0.08 当量) を添加し、混合物を 75 で一晩、 N_2 雰囲気下で撹拌した。この反応混合物を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ (DCM + (MeOH / NH $_3$ - aq 9 / 1)) により精製して、4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (51 mg、39%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS : (M + H) = 221, UV = 95%.

30

1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) 11.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

【0388】

【化 2 0 4】



40

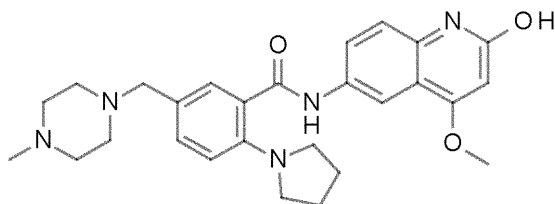
6 - アミノ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - オールの調製：4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (51 mg、0.23 mmol、1 当量)、エタノール (1.5 mL) および飽和塩化アンモニウム (1.5 mL) の混合物を加熱還流した。鉄粉末 (39 mg、0.69 mmol、3 当量) を添加した。1 時間後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、蒸発させた。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出して、6 - アミノ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - オール (15 mg、34%) を得た。これを、化合物 - 98 の

50

合成において精製することなく用いた。LCMS : (M + H) = 191.

【 0 3 8 9 】

【化 2 0 5】



化合物-98

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリル) - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 98) の調製 : 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (24 mg、0.079 mmol、1 当量) および 6 - アミノ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - オール (15 mg、0.079 mmol、1 当量) の NMP (1 mL) 中の混合物に、HOAt (1 mg、0.119 mmol、1.5 当量)、EDC (23 mg、0.119 mmol、1.5 当量)、DMAP (2 mg、0.016 mmol、0.2 当量) および DIPEA (41 μ L、0.24 mmol、3 当量) を添加した。この反応混合物を 60 °C で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。組み合わせた抽出物を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM + (MeOH / NH₃ - aq 9 / 1)) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリル) - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 98) (14 mg、37 %) を茶色がかった固体として得た。LCMS : (M + H) = 476 , UV = 90 % .

20

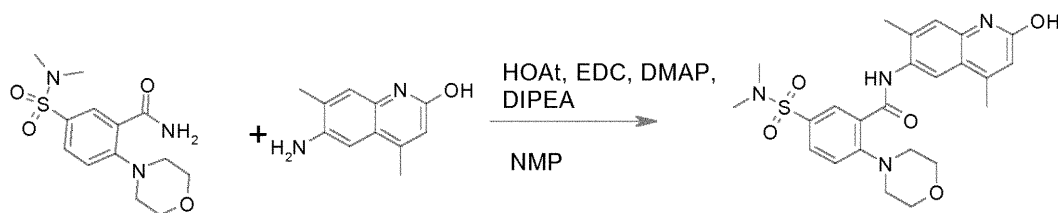
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 11.78 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 4H), 2.58 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 5H).

30

【 0 3 9 0 】

[化合物 - 99 の合成]

【化 2 0 6】



化合物-99

40

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 99) の調製: 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (100 mg、0.32 mmol、1 当量) および 6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 2 - オール (60 mg、0.32 mmol)

50

1、1当量)をNMP(1.5mL)中に懸濁させた。HOAt(65mg、0.48mmol、1.5当量)、EDC(92mg、0.48mmol、1.5当量)、DMAPI(8mg、0.06mmol、0.2当量)およびDIPEA(166μL、0.96mmol、3当量)を添加し、反応混合物を80℃で90分間加熱した。水(50mL)を添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。析出した化合物をろ出し、水およびEtOAcで洗浄し、フィルタ上で乾燥させて、(5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド(化合物-99)(113mg、73%)をオフホワイトの固体として得た。

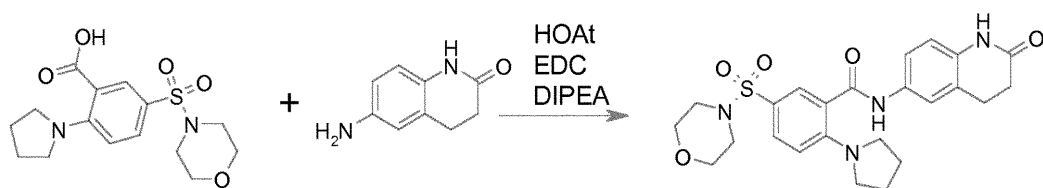
LCMS(DMSO): (M+H)=485, UV=100%純度。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 11.57(s, 1H), 10.17(s, 1H), 7.90-7.83(m, 2H), 7.78(dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 6.38(s, 1H), 3.83-3.68(m, 4H), 3.24-3.15(m, 4H), 2.64(s, 6H), 2.40(s, 3H), 2.36(s, 3H).

【0391】

[化合物-100の合成]

【化207】



化合物-100

5-モルホリノスルホニル-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド(化合物-100)の調製: 5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸(54mg、0.16mmol、1当量)のDMF(3mL)中の溶液に、HOAt(22mg、0.16mmol、1当量)、EDC×HCl(25mg、0.16mmol、1当量)およびDIPEA(56μL、0.32mmol、2当量)を添加し、続いて、6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(26mg、0.16mmol、1当量)を添加し、この反応をDMF中において室温で16時間撹拌した。反応混合物を20mLのEtOAcおよび20mLの水で希釈し、抽出した。有機層を水で洗浄し、蒸発させて、66mgの粗生成物を得た。これは主にHOAtとの付加物から構成されていることがLC-MSにより示された。さらなる等量のHOAt(22mg、0.16mmol)、EDC×HCl(25mg、0.16mmol)、DIPEA(56μL、0.32mmol)および6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(26mg、0.16mmol)を添加し、反応を50℃で一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×20mL)。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた混合物を、溶剤系DCM:MeOH、1~10%MeOHによるシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を減圧中で蒸発させて、15mgの純粋な5-モルホリノスルホニル-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド(化合物-100)を得た。MS:m/z(M+H)⁺485; UV 96%純度。

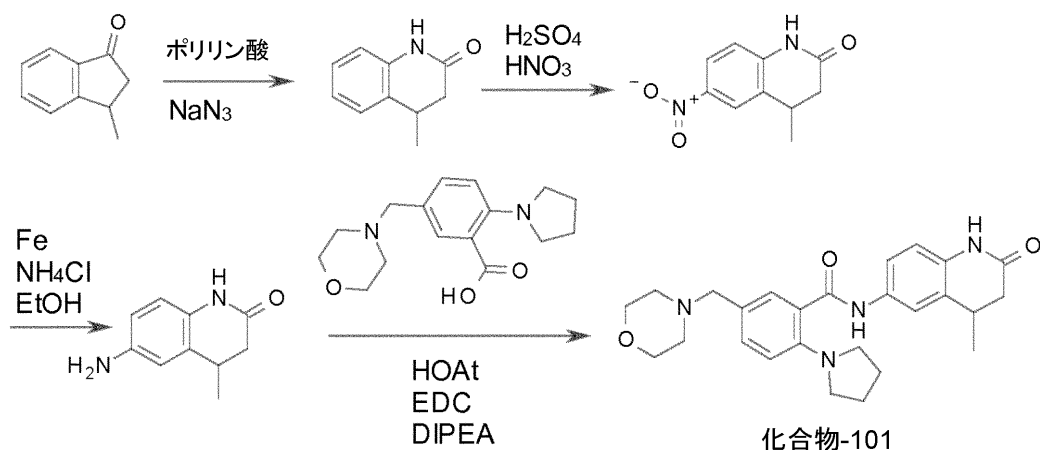
¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) 7.95(1H, s), 7.83(1H, d, J=2.3 Hz), 7.78(1H, s), 7.69-7.57(2H, m), 7.36(1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 6.87(1H, d, J=9.

0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.75 (4H, m), 3.52 - 3.38 (4H, m), 3.10 - 2.89 (m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 4H)

【0392】

[化合物-101の合成]

【化208】



10

20

4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの調製: 2 mL のポリリン酸に 3-メチルインダン-1-オン (500 mg、3.42 mmol、1 当量) を添加し、機械的攪拌機で 10 分間攪拌した。アジ化ナトリウム (234 mg、3.59 mmol、1.05 当量) を少量ずつ、攪拌しながら 20 分間かけて添加した。混合物を攪拌しながら 50 で一晩加熱した。少量の氷冷水を反応混合物に添加し、すべてのポリリン酸が溶解するまで攪拌した。次いで、混合物を、20 mL の水/氷に注ぎ入れ、pH を 2 N NaOH で塩基性とした。2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧中で濃縮した。粗生成物を、溶剤系 EtOAc - ヘプタン、0 ~ 35 % EtOAc 中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、313 mg の 4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを白色の固体 (収率 57%) として得た。MS: m/z (M+H)⁺ 162

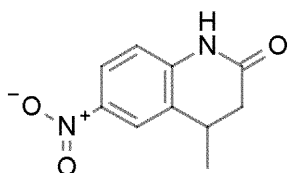
30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.07 (s, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 2H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 16.0, 5.9 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 15.9, 7.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

40

【0393】

【化209】



50

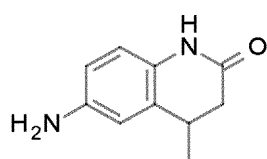
4 - メチル - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製 : 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (3 1 0 m g 、 1 . 9 2 m m o l 、 1 当量) を濃硫酸 (5 m L) 中に溶解した。氷で冷却しながら水 (1 . 5 m L) をゆっくりと添加した。混合物を氷上で 1 0 分間攪拌し、次いで、発煙硝酸 (1 6 0 μ L 、 3 . 8 4 m m o l 、 1 . 0 5 当量) を添加し、この反応を氷上で 1 時間攪拌した。T L C (E t O A c : ヘプタン 1 : 1) は出発材料の完全な転換を示した。反応混合物を水 / 氷 (5 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (5 0 m L) 。有機抽出物を水で洗浄し、減圧下で濃縮して、3 7 0 m g の 4 - メチル - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを黄色の固体として得た (収率 9 4 %) 。

10

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (d t , J = 9 . 1 , 1 . 3 H z , 1 H) , 3 . 2 4 (h , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 9 (d d , J = 1 6 . 2 , 6 . 0 H z , 1 H) , 2 . 3 4 (d d , J = 1 6 . 2 , 7 . 0 H z , 1 H) , 1 . 2 3 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) .

【 0 3 9 4 】

【 化 2 1 0 】



20

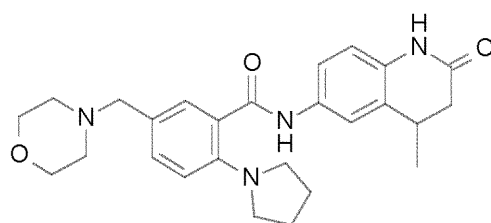
6 - アミノ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製 : 4 - メチル - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (3 6 8 m g 、 1 . 7 8 m m o l 、 1 当量) を 5 m L の E t O H および 5 m L の飽和 N H ₄ C l 中に懸濁させ、加熱還流した。3 0 分後、鉄粉末 (2 9 9 m g 、 5 . 3 5 m m o l 、 3 当量) を少量ずつ 1 0 分間かけて添加した。さらに 2 時間還流させた後、反応混合物を冷却し、ろ過し、水および D C M で洗浄した。ろ液層を分離し、有機抽出物を塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、2 6 5 m g の 6 - アミノ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 -

30

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 9 . 6 7 (s , 1 H) , 6 . 5 4 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 3 5 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 2 (s , 2 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 4 8 - 2 . 3 9 (m , 1 H) , 2 . 1 2 (d d , J = 1 5 . 8 , 7 . 2 H z , 1 H) , 1 . 1 2 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) .

【 0 3 9 5 】

【 化 2 1 1 】



化合物-101

40

N - (4 - メチル - 2 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 1 0 1)

50

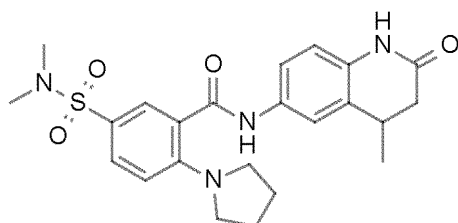
の調製：5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (46 mg、0.16 mmol、1当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、HOAc (22 mg、0.16 mmol、1当量)、EDC×HCl (25 mg、0.16 mmol、1当量) および DIPEA (56 μL、0.32 mmol、2当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン (28 mg、0.16 mmol、1当量) を添加し、反応を DMF 中において 70 °C で 20 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を溶剤系 DCM - MeOH、0 ~ 10 % MeOH 中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を減圧下で蒸発させて、17 mg の N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミドを得た。MS: m/z ($M+H$)⁺ = 449; 98 % 純度。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.24 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 4H), 3.03 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 4H), 2.22 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0396】

[化合物 - 102 の合成]

【化212】



化合物-102

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 6 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 102) の調製：化合物を、5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (48 mg、0.16 mmol、1当量) および 6 - アミノ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン (28 mg、0.16 mmol、1当量) から、化合物 - 101 に係るものと同一の手法に従って調製した。28 mg の 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 6 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 102) を得た。MS: m/z ($M+H$)⁺ = 457, 97 % 純度。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.36 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 3.04 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 15.9, 7.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.18 (d, J = 7.0, 3H)。

【0397】

[化合物 - 103 の合成]

10

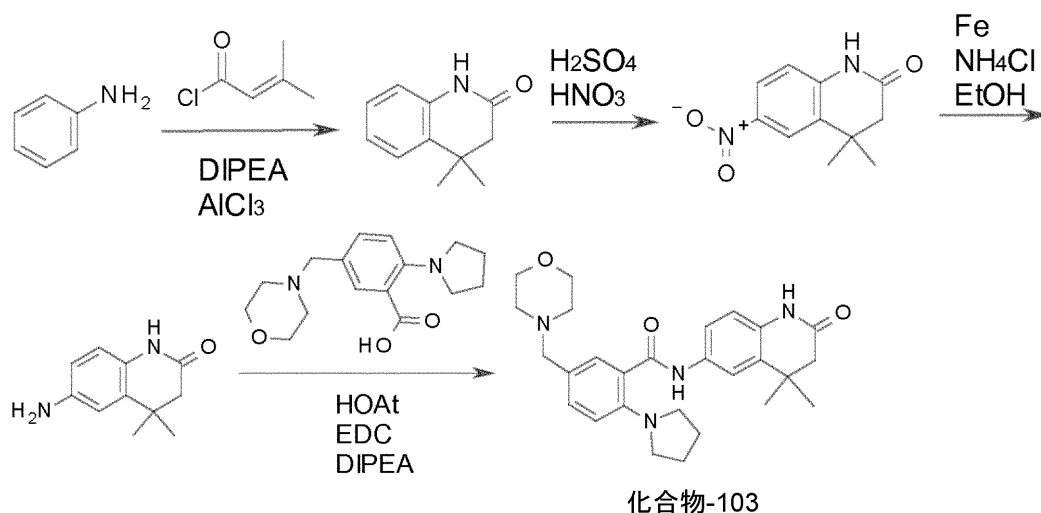
20

30

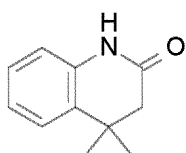
40

50

【化 2 1 3】



10



20

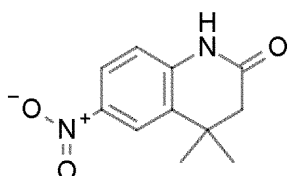
4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンの調製: DCM (50 mL) 中の3-メチルブタ-2-エノイルクロリド (590 mg、5.00 mmol、1当量) に、アニリン (0.456 mL、5.00 mmol、1当量) およびDIPEA (1.74 mL、10.00 mmol、2当量) を添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。飽和NaHCO₃を添加して反応を失活させた。有機層を分離し、飽和NaHCO₃ (50 mL) および水 (50 mL × 2) で洗浄した。得られた溶液をMgSO₄で乾燥させ、ろ液を蒸発させて、粗生成物を茶色の固体として得た。生成物をDCM (50 mL) 中に溶解し、AlCl₃ (1.333 g、10.00 mmol、2当量) を添加した。反応混合物を50 で5時間撹拌し、次いで、水/氷で失活させた。層を分離し、有機抽出物を50 mL

30

のDCMを減圧下で蒸発させて、977 mgの4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンを得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.11 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

【0398】

【化 2 1 4】



40

4,4-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンの調製: 4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オン (976 mg、5.57 mmol、1当量) を濃硫酸 (5 mL) 中に溶解した。氷で冷却しながら水 (1.5 mL) をゆっくりと添加した。混合物を氷上で10分間撹拌し、次いで、発煙硝酸 (465 μL、11.14 mmol、2当量) を添加し、この反応を氷上で1時間撹拌したところ、濃い茶色に変

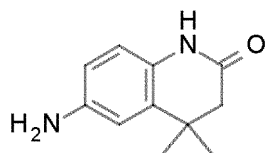
50

色した。反応混合物を水/氷 (50 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (2 × 50 mL)。有機層を水で洗浄し、減圧下で蒸発させて、370 mgの4,4-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンを黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.79 (s, 1H), 8.16-8.05 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

【0399】

【化215】



10

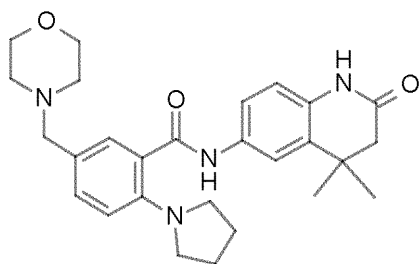
6-アミノ-4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンの調製：4,4-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロキノリン-2-オン (1200 mg、5.45 mmol、1当量) を15 mLのEtOHおよび15 mLの飽和NH₄Cl中に懸濁させ、加熱還流した。30分後、鉄粉末 (913 mg、16.35 mmol、3当量) を添加した。さらに45分間還流させた後、反応混合物を冷却し、ろ過し、ろ液をDCMで2回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、塩水で洗浄し、減圧下で蒸発させて、583 mgの6-アミノ-4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンを得た。MS: m/z (M+H)⁺ 191。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.71 (s, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 6.35 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.15 (s, 6H)。

【0400】

【化216】



化合物-103

30

N-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,3-ジヒドロキノリン-6-イル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド (化合物-103) の調製：5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸 (52 mg、0.16 mmol、1当量) のDMF (3 mL) 中の溶液に、HOAt (22 mg、0.16 mmol、1当量)、EDC×HCl (25 mg、0.16 mmol、1当量) およびDIPEA (56 μL、0.32 mmol、2当量) を添加し、続いて、6-アミノ-4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オン (31 mg、0.16 mmol、1当量) を添加し、反応をDMF中において70℃で20時間撹拌した。反応混合物を20 mLのEtOAcおよび20 mLの水で希釈し、抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を溶剤系DCM-MeOH、0~10% MeOH中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合

40

50

わせ、溶剤を蒸発させて、22 mg の N - (4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリノメチル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミドを得た。MS : m/z ($M+H$) $^{+}$ 463 ; 97 % 純度。

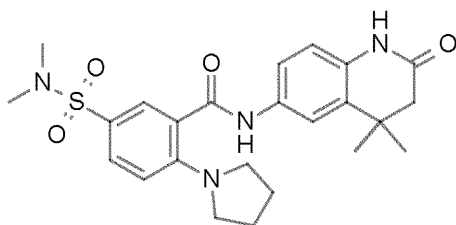
1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 10.25 (s , 1 H) , 10.07 (s , 1 H) , 7.64 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 7.55 (dd , J = 8.6 , 2.2 Hz , 1 H) , 7.23 - 7.14 (m , 2 H) , 6.81 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 6.74 (d , J = 9.1 Hz , 1 H) , 3.61 - 3.50 (m , 4 H) , 3.36 (s , 2 H) , 3.27 - 3.15 (m , 4 H) , 2.40 - 2.28 (m , 6 H) , 1.92 - 1.78 (m , 4 H) , 1.21 (s , 6 H) .

【 0 4 0 1 】

10

[化合物 - 1 0 4 の合成]

【 化 2 1 7 】



化合物-104

20

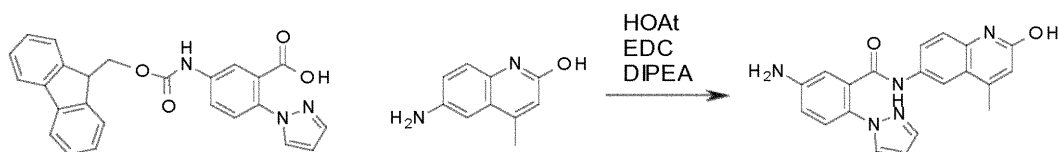
N - (4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 1 0 4) : 化合物を、5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (60 mg 、 0.16 mmol 、 1 当量) および 6 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (38 mg 、 0.16 mmol 、 1 当量) から、化合物 - 1 0 3 に係るものと同一の手法に従って調製した。35 mg の N - (4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 1 0 4) を得た。MS : m/z ($M+H$) $^{+}$ = 471 ; 97 % 純度。

1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 10.37 (s , 1 H) , 10.10 (s , 1 H) , 7.62 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 7.61 - 7.47 (m , 3 H) , 6.94 - 6.76 (m , 2 H) , 3.37 - 3.33 (m , 4 H) , 2.58 (s , 6 H) , 2.34 (s , 2 H) , 1.98 - 1.82 (m , 4 H) , 1.22 (s , 6 H) .

【 0 4 0 2 】

[化合物 - 1 0 5 の合成]

【 化 2 1 8 】



化合物-105

40

5 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 1 0 5) の調製 : 5 - (9 H - フローレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - 安息香酸 (100 mg 、 0 .

50

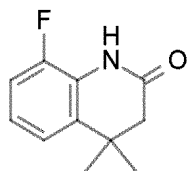
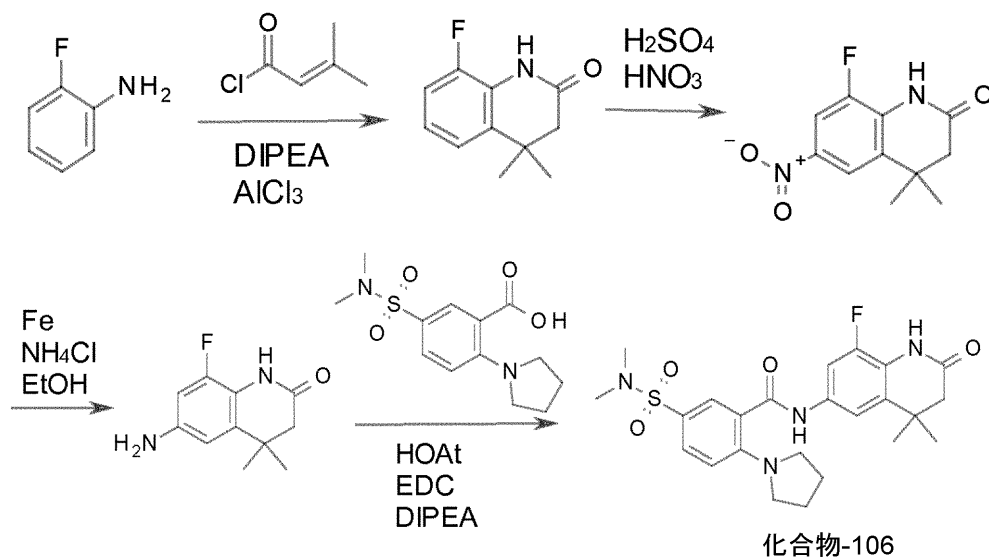
2.3 mmol、1当量)のDMF(5 mL)中の溶液に、HOAt(31 mg、0.23 mmol、1当量)、EDC×HCl(44 mg、0.23 mmol、1当量)およびDIPEA(80 μL、0.46 mmol、2当量)を添加し、続いて、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(40 mg、0.23 mmol、1当量)を添加し、反応を、DMF中において、70℃で16時間撹拌した。反応混合物を20 mLのEtOAcおよび20 mLの水で希釈し、抽出した。有機層を水(20 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。LC-MSおよびTLC(DCM:MeOH 10:1)によって、生成物はFmoc脱保護されていることが示された。粗混合物を、溶剤系DCM-MeOH、0~10% MeOH中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、10 mgの5-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピラゾール-1-イル-ベンズアミド(化合物-105)を白色の固体として得た。MS:m/z(M+H)⁺ 360; 94.5%純度。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 11.51(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.00-7.86(m, 2H), 7.66-7.53(m, 2H), 7.35(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.71(d, J=2.1 Hz, 1H), 6.63(dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.47-6.35(m, 2H), 5.81(s, 2H), 2.34(s, 3H)。

【0403】

[化合物-106の合成]

【化219】



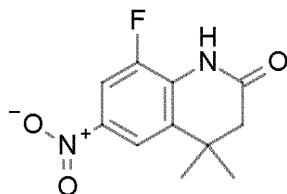
8-フルオロ-4,4-ジメチル-1,3-ジヒドロキノリン-2-オンの調製: DCM(50 mL)中の塩化クロトニル(590 mg、5.00 mmol、1当量)に、2-フルオロアニリン(483 μL、5.0 mmol、1当量)およびDIPEA(1.74 mL、10.0 mmol、2当量)を添加し、この混合物を室温で2時間撹拌した。また、飽和NaHCO₃を添加して反応を失活させた。有機層を分離し、飽和NaHCO₃(50 mL)および水(50 mL×2)で洗浄した。得られた溶液をMgSO₄で乾燥させ、ろ液を蒸発させて、N-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-ブタ-2-エンアミドを黄色-茶色の固体として得た。生成物をDCM(50 mL)中に溶解し、AlCl₃

3 (1 . 3 3 3 g、1 0 . 0 m m o l、2 当量) を添加した。反応混合物を 5 0 で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応を D C M / 水から抽出した。有機抽出物を組み合わせ、塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、9 4 9 m g の 8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オンを茶色の固体として得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 1 8 - 6 . 9 3 (m , 3 H) , 2 . 3 9 (s , 2 H) , 1 . 2 3 (s , 6 H) .

【 0 4 0 4 】

【 化 2 2 0 】



10

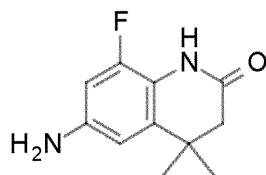
8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オンの調製：8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (9 4 5 m g、4 . 8 9 m m o l、1 当量) を濃硫酸 (5 m L) 中に溶解した。氷で冷却しながら水 (1 . 5 m L) をゆっくりと添加した。混合物を氷上で 1 0 分間攪拌し、次いで、発煙硝酸 (4 0 8 μ L、9 . 7 9 m m o l) を添加し、この反応を氷上で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 / 氷 (5 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (2 \times 5 0 m L) 。有機抽出物を組み合わせ、水で洗浄し、無水 M g $_2$ S O $_4$ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、9 5 1 m g の 8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オンを茶色の固体として得た。

20

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 8 2 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d d , J = 1 0 . 3 , 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 4 - 7 . 9 5 (m , 1 H) , 2 . 5 2 (s , 2 H) , 1 . 3 0 (s , 6 H) .

【 0 4 0 5 】

【 化 2 2 1 】



30

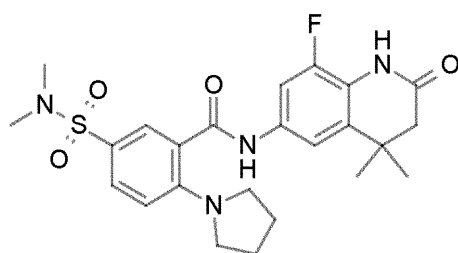
6 - アミノ - 8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オンの調製：8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (9 5 0 m g、3 . 9 9 m m o l、1 当量) を 1 5 m L の E t O H および 1 5 m L の飽和 N H $_4$ C l 中に懸濁させ、3 0 分間加熱還流した。鉄粉末 (6 6 8 m g、1 1 . 9 7 m m o l、3 当量) を少量ずつ添加した。さらに 4 5 分間還流させた後、反応混合物を冷却し、ろ過し、ろ液を D C M で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、5 3 3 m g の 6 - アミノ - 8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オンを得た。MS : m / z (M + H) $^+$ 2 0 9 .

40

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 9 . 6 3 (s , 1 H) , 6 . 4 0 - 6 . 3 2 (m , 1 H) , 6 . 2 5 (d d , J = 1 2 . 7 , 2 . 2 H z , 1 H) , 5 . 0 7 (s , 2 H) , 2 . 2 7 (s , 2 H) , 1 . 1 7 (s , 6 H) .

【 0 4 0 6 】

【化 2 2 2】



化合物-106

10

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 106) の調製 : 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (60 mg、0.20 mmol、1 当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、HOAt (27 mg、0.20 mmol、1 当量)、EDC×HCl (38 mg、0.20 mmol、1 当量) および DIPEA (70 μL、0.40 mmol、1 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (41 mg、0.20 mmol、1 当量) を添加し、反応を、DMF 中において、70 °C で 20 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶剤系 DCM - MeOH、0 ~ 10 % MeOH 中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、5 mg の 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミドを白色の固体として得た。MS : m / z (M + H) ⁺ 489 ; 99 % 純度。

20

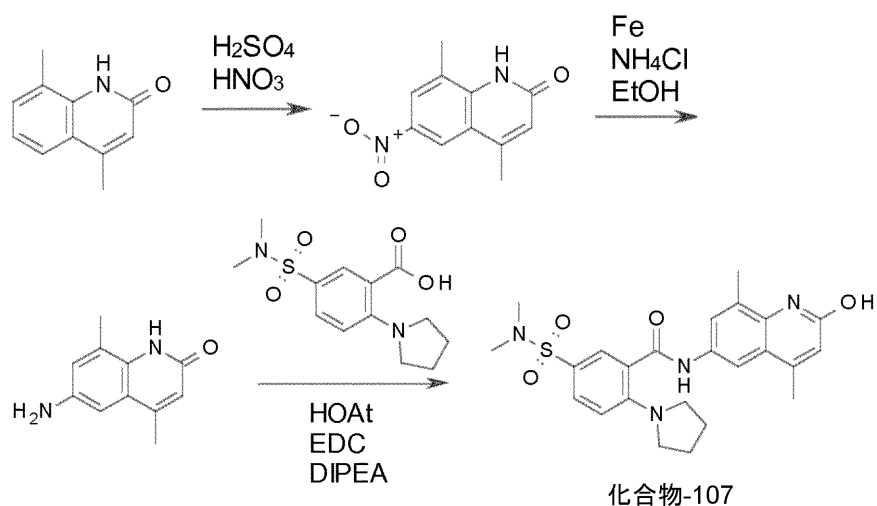
¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 10.56 (s , 1 H) , 10.12 (s , 1 H) , 7.67 (dd , J = 12.7 , 2.1 Hz , 1 H) , 7.57 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1 H) , 7.53 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) , 6.88 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 3.30 - 3.35 (m , 4 H) , 2.58 (s , 6 H) , 2.39 (s , 2 H) , 1.95 - 1.84 (m , 4 H) , 1.23 (s , 6 H) .

30

【 0 4 0 7 】

[化合物 - 107 の合成]

【化 2 2 3】



10

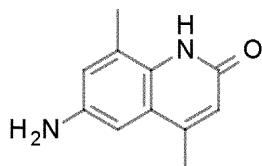
20

4, 8 - ジメチル - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オンの調製：4, 8 - ジメチル - 1 H - キノリン - 2 - オン (300 mg、1.73 mmol、1 当量) を無水酢酸 (5 mL) 中に溶解した。混合物を氷上で 10 分間攪拌し、次いで、硝酸 (145 μ L、3.46 mmol、2 当量) を添加し、この反応を氷上で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 / 氷 (50 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 \times 50 mL)。有機層を水で洗浄し、減圧下で蒸発させて、261 mg の 4, 8 - ジメチル - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オンを茶色の固体として得た。

30

【0408】

【化 2 2 4】



6, 6 - アミノ - 4, 8 - ジメチル - キノリン - 2 - オンの調製：4, 8 - ジメチル - 6 - ニトロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (260 mg、1.19 mmol、1 当量) を 15 mL の EtOH および 15 mL の飽和 NH₄Cl 中に懸濁させ、加熱還流した。30 分後、鉄粉末 (200 mg、3.58 mmol、3 当量) を添加した。さらに 45 分間還流させた後、反応混合物を冷却し、ろ過し、水および DCM で洗浄した。層を分離し、有機抽出物を塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、152 mg の 6 - アミノ - 4, 8 - ジメチル - キノリン - 2 - オンを得た。MS : m/z (M + H)⁺ 189.

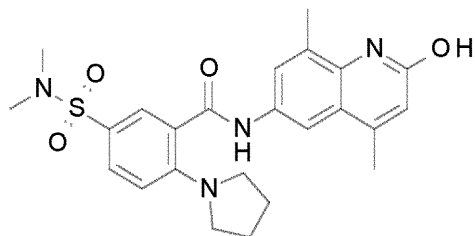
40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.35 (s, 1H), 6.75 - 6.63 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 6H).

【0409】

50

【化 2 2 5】



化合物-107

10

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 107) の調製 : 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (100 mg、0.33 mmol、1 当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、HOAt (45 mg、0.33 mmol、1 当量)、EDC×HCl (63 mg、0.33 mmol、1 当量) および DIPEA (115 μL、0.66 mmol、2 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 , 8 - ジメチル - キノリン - 2 - オン (62 mg、0.33 mmol、1 当量) を添加し、反応を、DMF 中において、70 °C で 20 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶剤系 DCM - MeOH、0 ~ 10 % MeOH 中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、15 mg の 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミドを白色の固体として得た。MS : m/z (M+H)⁺ 496 ; 94 % 純度。

20

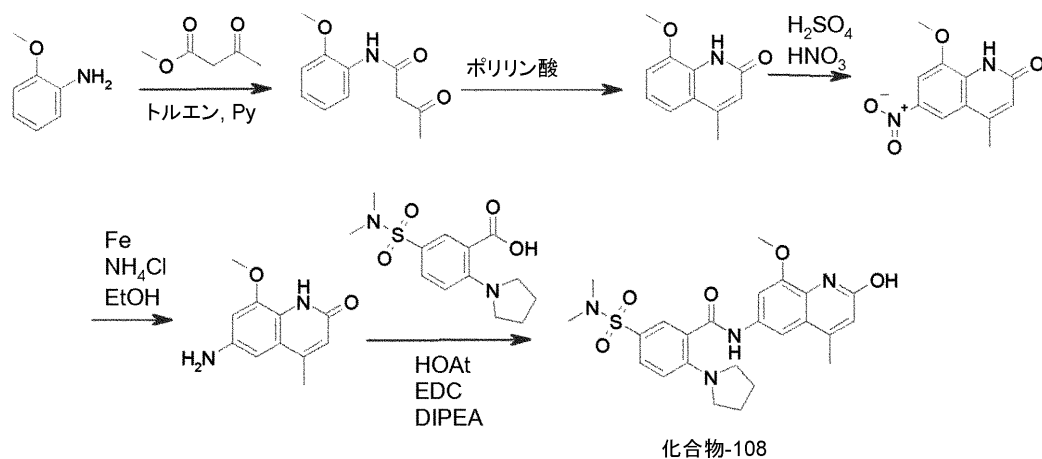
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.73 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 2.59 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 4H) .

30

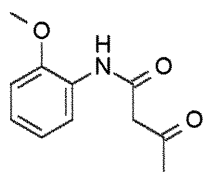
【0410】

[化合物 - 108 の合成]

【化 2 2 6】



10



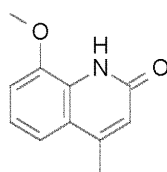
20

N - (2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - ブタンアミドの調製：3 - オキソ酪酸メチル (870 mg、7.5 mmol、1.5 当量) のトルエン / ピリジン (5 mL / 1 mL) 中の溶液を、30 分間穏やかに加熱還流した。次いで、2 - メトキシアニリン (615 mg、5.0 mmol、1 当量) を反応混合物に滴下し、これを 16 時間還流した。溶液を 25 に冷まし、2 M NaOH で抽出した。水性層を分離し、濃 HCl で弱酸性とした。次いで、これを EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。有機抽出物を減圧下で濃縮して、1.251 g の粗 N - (2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - ブタンアミドを得た。生成物をさらに精製することなくそのまま用いた。

【 0 4 1 1】

30

【化 2 2 7】



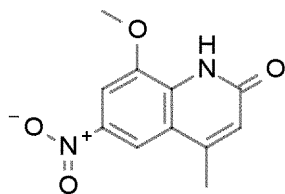
8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製：5 mL のポリリン酸に、N - (2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - ブタンアミド (1.035 mg、5.0 mmol) を添加し、混合物を 100 で 20 時間攪拌した。室温に冷却した後、少量の氷冷水を反応混合物に添加し、すべてのポリリン酸が溶解するまで攪拌した。次いで、混合物を 20 mL の水 / 氷に注ぎ入れ、pH を 2 N NaOH で塩基性とした。これを 2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧中で濃縮して、650 mg の 8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - オンを得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.56 (s, 1 H), 7.34 - 7.25 (m, 1 H), 7.20 - 7.11 (m, 2 H), 6.42 (q, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H) .

【 0 4 1 2】

【化 2 2 8】

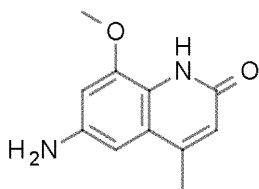


8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製：8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - オン (6 4 7 m g 、 3 . 4 2 m m o l 、 1 当量) を無水酢酸 (5 m L) 中に溶解した。混合物を氷上で 1 0 分間攪拌し、次いで、硝酸 (2 8 5 μ L 、 6 . 8 4 m m o l 、 2 当量) を添加し、この反応を氷上で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 / 氷 (5 0 m L) で希釈し、得られた沈殿物を水で洗浄し、乾燥させて、4 1 2 m g の 8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを黄色の固体として得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 5 9 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 4 . 0 1 (s , 3 H) , 2 . 4 9 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) .

【 0 4 1 3 】

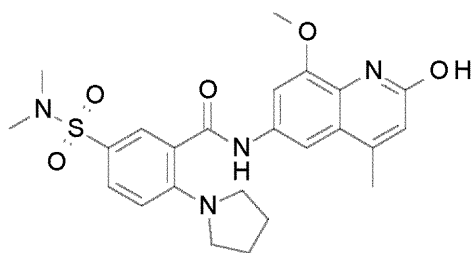
【化 2 2 9】



6 - アミノ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製：8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (4 1 0 m g 、 1 . 7 5 m m o l 、 1 当量) を 1 5 m L の E t O H および 1 5 m L の飽和 NH_4Cl 中に懸濁させ、加熱還流した。30 分後、鉄粉末 (2 9 3 m g 、 5 . 2 5 m m o l 、 3 当量) を添加した。さらに 2 時間還流させた後、反応混合物を冷却し、ろ過し、水および D C M で洗浄した。ろ液層を分離し、有機抽出物を塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、1 5 2 m g の 6 - アミノ - 4 , 8 - ジメチル - キノリン - 2 - オンを得た。MS : m/z ($M+H$) $^+$ 2 0 5 . ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 0 9 (s , 1 H) , 6 . 5 3 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 4 0 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 1 (d , J = 1 . 3 H z , 1 H) , 5 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 2 . 2 9 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) .

【 0 4 1 4 】

【化 2 3 0】



化合物-108

10

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 108) の調製 : 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (60 mg、0.20 mmol、1当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、HOAc (27 mg、0.20 mmol、1当量)、EDC×HCl (38 mg、0.20 mmol、1当量) および DIPEA (70 μL、0.40 mmol、2当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 1H - キノリン - 2 - オン (41 mg、0.20 mmol、2当量) を添加し、反応を、DMF 中において、70 °C で 20 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を溶剤系 DCM - MeOH、0 ~ 10 % MeOH 中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、36 mg の 5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 108) を白色の固体として得た。MS : m/z (M + H)⁺ 485 ; 96 % 純度。

20

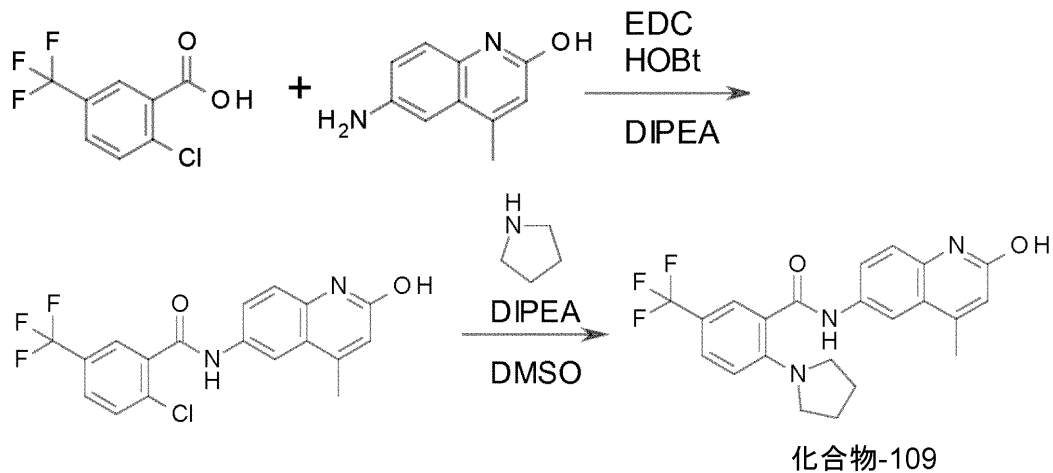
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.62 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 2.59 (s, 6H), 2.38 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 4H) .

30

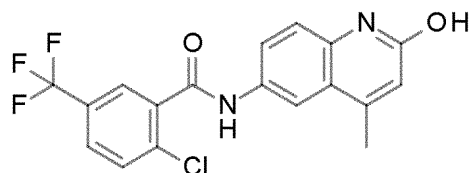
【0415】

[化合物 - 109 の合成]

【化 2 3 1】



10



20

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製：2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (150 mg、0.67 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液に、HOAt (109 mg、0.67 mmol、1 当量)、EDC×HCl (128 mg、0.67 mmol、1 当量) および DIPEA (233 μL、1.34 mmol、2 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチル - 1H - キノリン - 2 - オール (117 mg、0.67 mmol、1 当量) を添加し、反応を、DMF 中において、70 °C で 20 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の EtOAc および 20 mL の水で希釈し、抽出した。一部の生成物を EtOAc 中で析出させた。これをろ出し、水 / EtOAc で洗浄し、乾燥させて、43 mg の純粋な 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを得た。ろ液層を分離し、有機抽出物を水で洗浄し、減圧下で濃縮して、さらなる 147 mg の表題の生成物を得た。

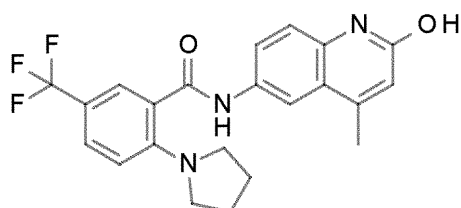
30

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.62 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.94 - 7.72 (m, 3 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3 H) .

【 0 4 1 6 】

【化 2 3 2】

40



化合物-109

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 5

50

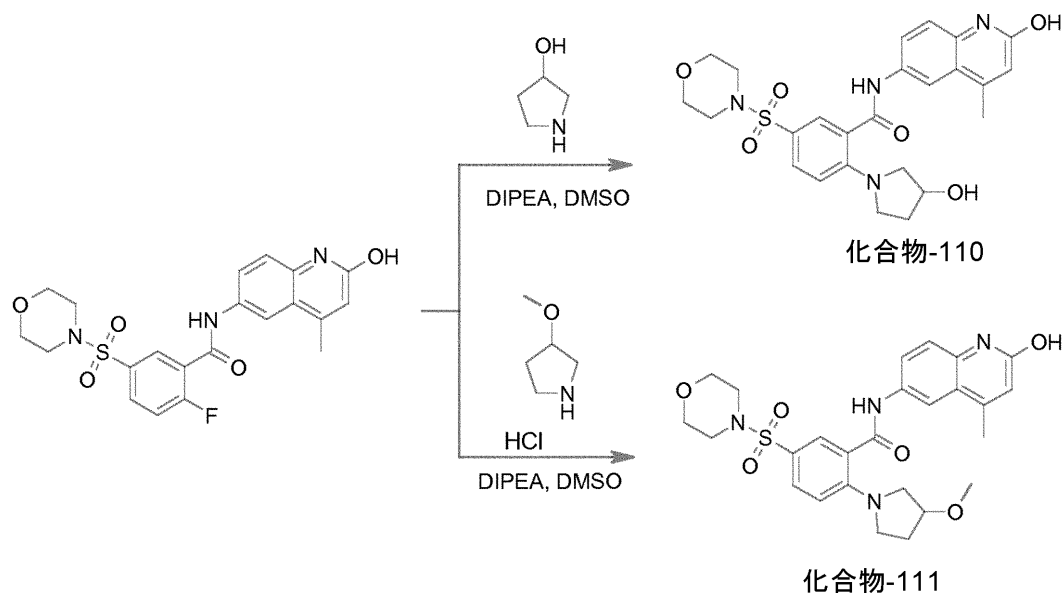
- (トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物-109)の調製: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(77 mg, 0.20 mmol, 1当量)のDMSO(2 mL)中の溶液に、DIPEA(105 μ L, 0.60 mmol, 3当量)およびピロリジン(28 mg, 0.40 mmol, 2当量)を添加し、反応を100 で3日間撹拌した。反応混合物を20 mLのEtOAcおよび20 mLの水で希釈し、抽出した。有機層を水(20 mL)で洗浄し、減圧中で濃縮した。粗生成物を、溶剤系DCM-MeOH、0~10% MeOH中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、16 mgの純粋なN-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物-109)を得た。MS: m/z (M+H)⁺ 416, 純度93.4%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.57 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.31-3.16 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.98-1.79 (m, 4H).

【0417】

[化合物-110および化合物-111の合成]

【化233】



【0418】

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-モルホリノ-スルホニル-ベンズアミド(化合物-110)の調製:

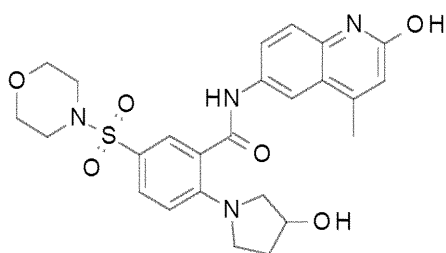
10

20

30

40

【化 2 3 4】



化合物-110

10

2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド (0 . 0 5 0 2 g 、 0 . 1 1 2 m m o l 、 1 当量) を 1 m L の D M S O 中に溶解する。ピロリジン - 3 - オール (0 . 0 1 1 3 g 、 0 . 1 2 3 m m o l 、 1 . 1 e g) および D I P E A (4 4 μ L 、 0 . 3 3 6 m m o l 、 3 当量) をこの溶液に添加する。反応を攪拌しながら 4 0 で 3 時間加熱する。溶剤を一晩空気流により除去する。粗生成物をメタノールで 2 回、およびエーテルで 2 回洗浄する。化合物をオイルポンプで一晩乾燥させる。N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド (化合物 - 1 1 0) (3 8 . 5 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) が得られる。L C M S : 9 8 % 純度。

20

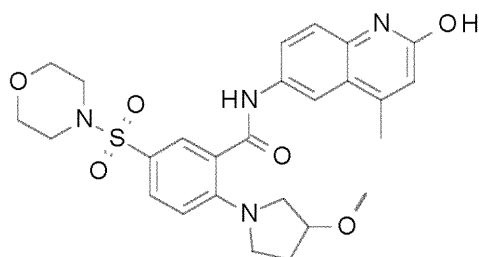
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 0 (s , 1 H) , 1 0 . 6 3 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 5 . 0 0 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 3 3 (s , 1 H) , 3 . 6 4 (t , J = 4 . 6 H z , 4 H) , 3 . 5 9 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 4 5 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 1 2 (d , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 2 . 8 5 (q , J = 3 . 9 H z , 4 H) , 2 . 4 0 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 2 . 0 7 - 1 . 7 8 (m , 2 H) .

30

【 0 4 1 9 】

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 5 - モルホリノ - スルホニル - ベンズアミド (化合物 - 1 1 1) の調製 :

【化 2 3 5】



化合物-111

40

2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - モルホリノスルホニル - ベンズアミド (0 . 0 5 1 1 g 、 0 . 1 1 2 m m o l 、 1 当量) を 1 m L の D M S O 中に溶解する。3 - メトキシ - ピロリジン (0 . 0 1 7 1 g 、 0 . 1 2 3 m m o l 、 1 . 1 e g) および D I P E A (7 3 μ L 、 0 . 5 6 m m o l 、 5 当量) をこの溶液に添加する。反応を攪拌しながら 4 0 で 3 時間加熱する。さらなる 3 - メトキシ - ピロ

50

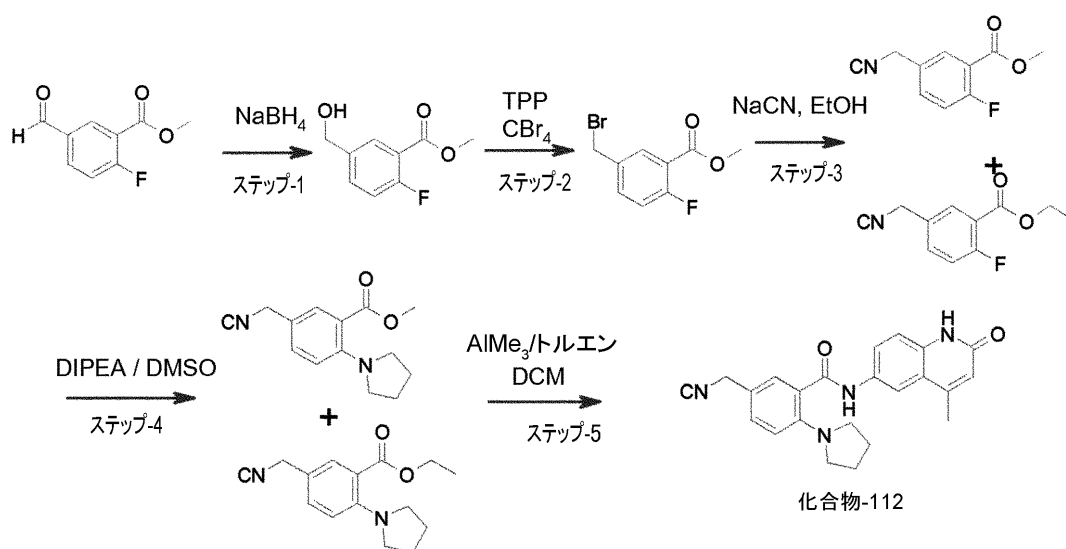
リジン (0.0154 g、0.112 mmol、1.0 eq) および DIPEA (50 μ L、0.29 mmol、2.6 当量) を添加した。反応を攪拌しながら 40 でさらに 2 時間加熱する。溶剤を一晩空気流により除去する。粗生成物を分取 - LCMS により精製する。関連する画分を回収し、溶剤をロータリーエバポレータにより除去する。化合物をオイルポンプで一晩乾燥させる。N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-5-ホルホルノ-スルホニル-ベンズアミド (化合物-111) (32.4 mg、0.0615 mmol) が得られる。LCMS: 100% 純度。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.60 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.9$, 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.03 (tt, $J = 4.3$, 1.9 Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.56 (dd, $J = 11.4$, 4.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 4.2$ Hz, 4H), 2.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.15 - 1.84 (m, 2H).

【0420】

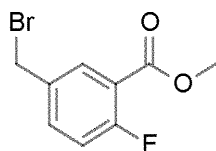
[化合物-112の合成]

【化236】



【0421】

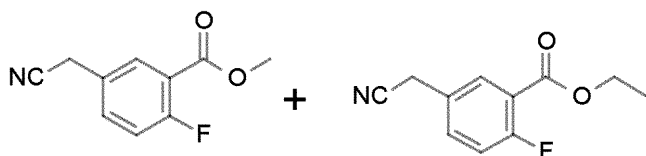
【化 2 3 7】



5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチル (5 g、27.17 mmol、1 当量) の乾燥 DCM (50 mL) 中の溶液に、PBr₃ (2.19 g、8.12 mmol、0.3 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で失活させ、DCM で抽出した (3 × 100 mL)。組み合わせた抽出物を水 (100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチル (4.8 g) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 4 2 2 】

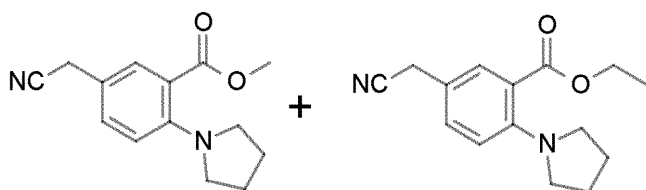
【化 2 3 8】



5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチルの調製：5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチル (化合物 - 3) (4.8 g、19.51 mmol、1 当量) の乾燥 EtOH (25 mL) および H₂O (25 mL) 中の溶液に、NaCN (1.91 g、39.02 mmol、2 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (15 : 85) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチル (化合物 - 4 および 4 A) (2.3 g) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 4 2 3 】

【化 2 3 9】



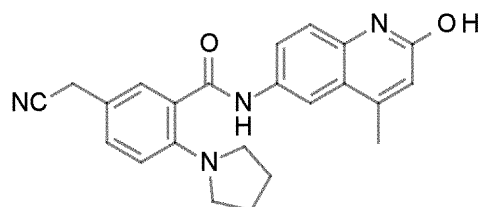
5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸エチルの調製：5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチル (化合物 - 4 および 4 A) (2.3 g、11.917 mmol、1 当量) の乾燥 D

M S O (2 3 m L) 中の溶液に、室温で、ピロリジン (0 . 8 4 7 g 、 1 1 . 9 1 7 m m o l 、 1 当量) 、 D I P E A (4 . 6 1 g 、 3 5 . 7 5 1 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 4 8 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、E t O A c で抽出した (3 × 3 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (4 0 m L) 、塩水 (4 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、E t O A c : P E T エーテル (1 5 : 8 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸エチル (化合物 - 5 および 5 A) (2 . 1 g) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 4 2 4 】

10

【 化 2 4 0 】



化合物-112

20

5 - (シアノメチル) - N - (4 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 1 2) の調製 : 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチル (化合物 - 5 および 5 A) (5 0 m g 、 0 . 2 0 4 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D C M (2 m L) 中の溶液に、室温で、化合物 - 6 (3 5 . 4 9 m g 、 0 . 2 0 4 m m o l 、 1 当量) 、トルエン中のトリメチルアルミニウム 2 M 溶液 (2 9 . 4 m g 、 0 . 4 0 8 m m o l 、 2 当量) を添加し、室温で 4 8 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、M e O H : C H C l ₃ (1 : 9) で抽出した (3 × 3 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (4 0 m L) 、塩水 (4 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、M e O H : C H C l ₃ (5 : 9 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 1 1 2) (2 5 m g) をオフホワイトの固体として得た。

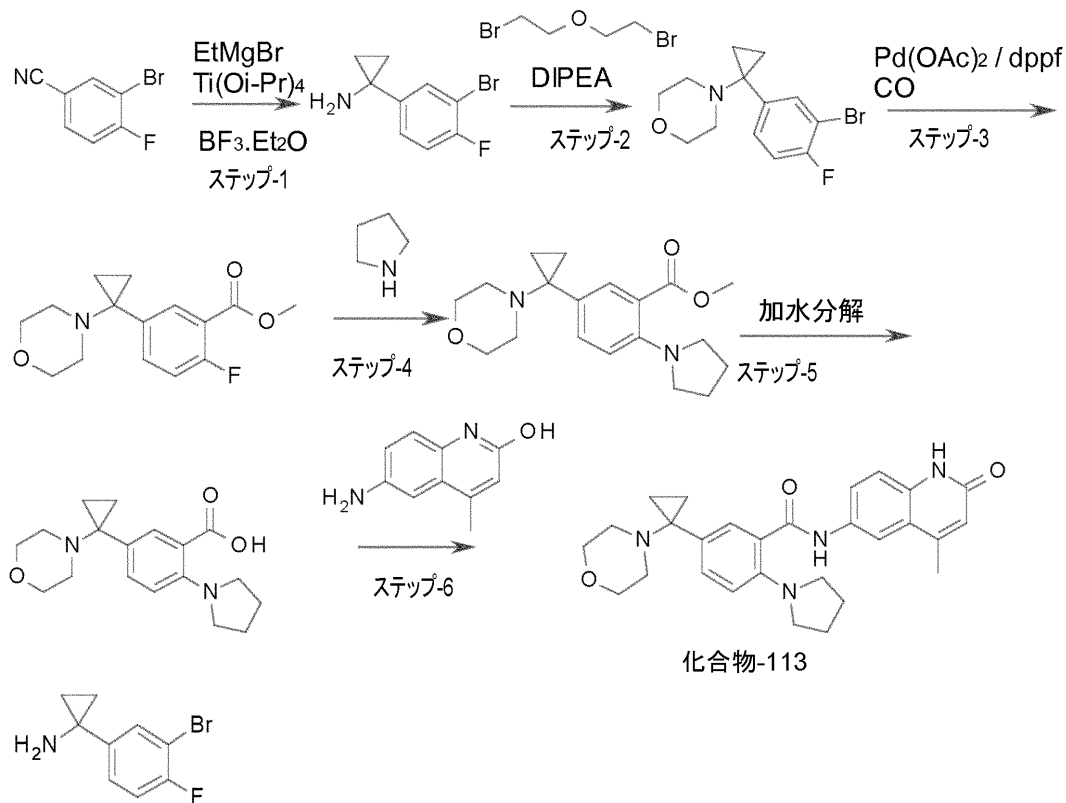
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 5 6 (s , 1 H) , 1 0 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 0 8 (m , 3 H) , 6 . 8 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 3 . 9 1 (s , 2 H) , 3 . 2 8 - 3 . 1 9 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 9 0 - 1 . 8 2 (m , 4 H) .

【 0 4 2 5 】

40

[化合物 - 1 1 3 の合成]

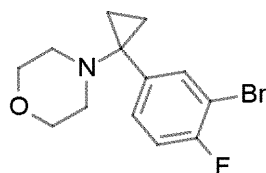
【化 2 4 1】



1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロパンアミンの調製 : 3 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾニトリル (10 g、50 mmol、1 当量) の乾燥エーテル (400 mL) 中の溶液に、 -78°C で、チタン酸イソプロポキシド (15.63 mL、55 mmol、1.1 当量) を添加し、EtMgBr (36.6 mL、110 mmol、2.2 当量) を滴下し、得られた黄色の懸濁液を 1 時間かけて室温に温めた。さらに 30 分間攪拌した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12.34 mL、100 mmol、2 当量) を反応混合物に室温で添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を 1 N HCl (200 mL) で失活させ、次いで、5 N NaOH で塩基性化した。水性層をジエチルエーテルで抽出した ($2 \times 200\text{ mL}$) 。組み合わせた抽出物を水 (100 mL) 、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣を combiflash により精製して、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロパンアミン (8 g) を茶色の液体として得た。

【 0 4 2 6 】

【化 2 4 2】

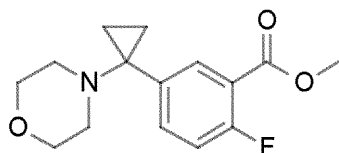


4 - (1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) モルホリンの調製 : 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロパンアミン (8 g、34.78 mmol、1 当量) の DMF (50 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (24 g、173.9 mmol、5 当量) および 1 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモエトキシ) エタン (9.67 g

、41.73 mmol、1.2当量)を添加し、80 で5時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ(100 mL)、EtOAcで抽出した(2×200 mL)。組み合わせた抽出物を水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュシリカEtOAc:ヘキサン(1:9))により精製して、4-(1-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)シクロプロピル)モルホリン(5.1 g)を薄い黄色の液体として得た。

【0427】

【化243】

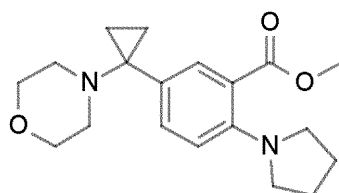


10

2-フルオロ-5-(1-モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチルの調製: 4-(1-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)シクロプロピル)モルホリン(3.0 g、10 mmol、1当量)のMeOH:DMF(DMF(2.5 vol)およびMeOH(4 vol))中の溶液に、TEA(2 g、20 mmol、2当量)、dppf(0.55 g、1.0 mmol、1当量)を添加し、15分間脱気し、次いで、Pd(OAc)₂(336 mg、5 mmol、0.05当量)を添加した。この反応混合物をCO加圧下(100 psi)において80 で24時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ;粗生成物を水(100 mL)中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×200 mL)。組み合わせた抽出物を水(100 mL)、塩水溶液(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、粗残渣をカラムクロマトグラフィ(100~200メッシュシリカ、EtOAc:ヘキサン(15:85))により精製して、2-フルオロ-5-(1-モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチル(化合物-4)(2.0 gm)をオフホワイトの固体として得た。

【0428】

【化244】



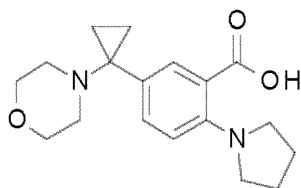
5-(1-モルホリノシクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチルの調製: 2-フルオロ-5-(1-モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチル(1.0 g、3.58 mmol、1当量)の乾燥DMSO(10 mL)中の溶液に、ピロリジン(0.508 gm、7.16 mmol、2当量)、K₂CO₃(2.4 gm、17.9 mmol、5当量)を添加し、50 で16時間撹拌した。完了した後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3×20 mL)。組み合わせた抽出物を水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を(100~200メッシュシリカ、EtOAc:ヘキサン(1:9))を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5-(1-モルホリノシクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(1.1 g)をオフホワイトの固体として得た。

40

50

【 0 4 2 9 】

【 化 2 4 5 】



10

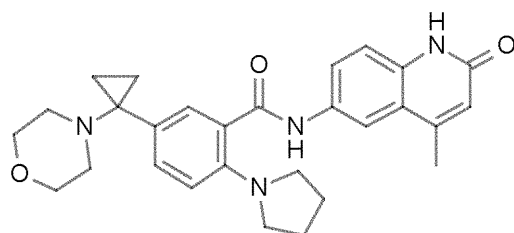
5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸の調製 : 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (1 . 1 g 、 3 . 3 3 m m o l 、 1 当量) の MeOH : H₂O (2 0 m L) 中の溶液に、室温で、LiOH (4 1 9 m g 、 9 . 9 9 m m o l 、 3 当量) を添加し、80 で16時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、1N HClで中和した。形成された固体をろ過し、エーテルで洗浄して、5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (0 . 7 g) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 3 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 4 2 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d d , J = 8 . 5 , 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 3 . 4 7 (t , J = 4 . 4 H z , 4 H) , 3 . 2 5 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (t , J = 4 . 4 H z , 4 H) , 1 . 9 0 (q , J = 4 . 6 , 3 . 3 H z , 4 H) , 0 . 8 4 (q , J = 3 . 8 , 3 . 3 H z , 2 H) , 0 . 6 8 (q , J = 3 . 9 H z , 2 H) .

20

【 0 4 3 0 】

【 化 2 4 6 】



化合物-113

30

N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 1 3) の調製 : 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (2 0 0 m g 、 0 . 6 3 2 m m o l 、 1 当量) の乾燥DMF (5 m L) 中の溶液に、EDC・HCl (2 4 1 m g 、 1 . 2 6 m m o l 、 2 当量) 、HOAT (1 7 1 m g 、 1 . 2 6 m m o l 、 2 当量) およびDIPEA (3 当量) を添加し、室温で15分間撹拌し、次いで、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (化合物 - 7) (1 3 2 m g 、 0 . 7 5 m m o l 、 1 . 2 当量) を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、MeOH : DCM (4 : 9 6)) により精製して、N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 1 3) (2 1 0 m g) を薄い黄色の固体として得た。

40

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 1 . 5 5 (s , 1 H) , 1 0 . 4 1

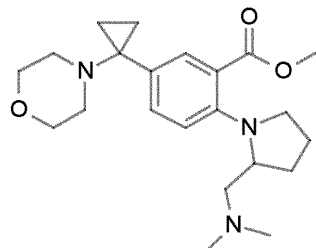
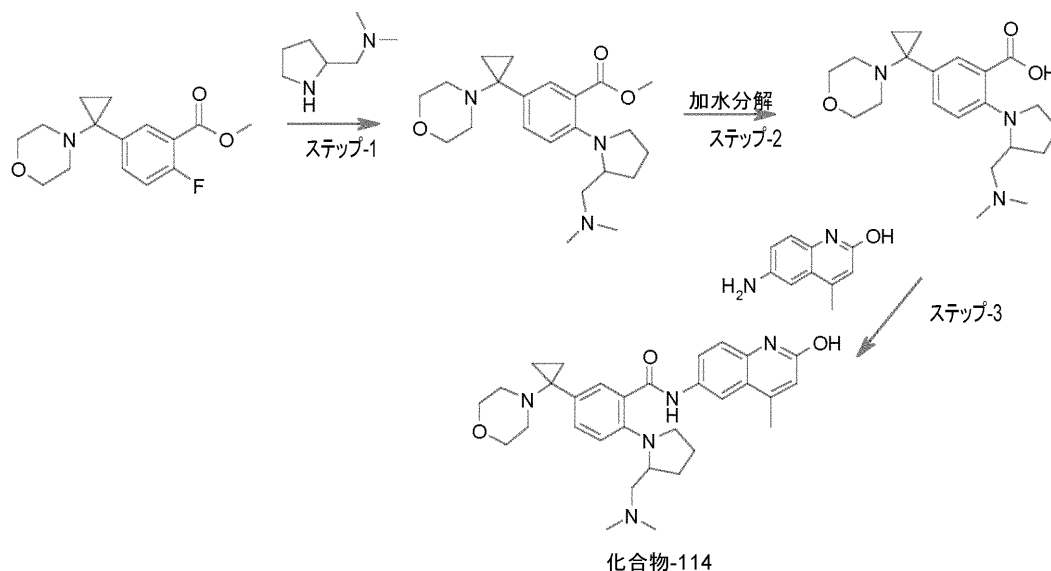
50

(s, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.48 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 2.53 - 2.37 (m, 7H), 1.93 - 1.65 (m, 4H), 0.86 - 0.82 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

【0431】

[化合物-114の合成]

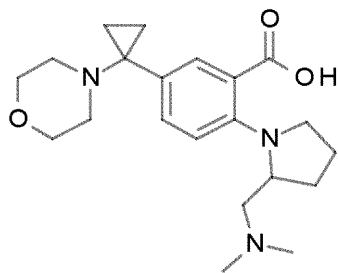
【化247】



2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチルの調製：2 - フルオロ - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチル (500 mg、1.792 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (5 mL) 中の溶液に、室温で、N, N - ジメチル - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタンアミン (360.4 mg、1.792 mmol、1 当量)、K₂CO₃ (741.8 mg、5.376 mmol、3 当量) を添加し、室温で 48 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (3 : 97) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチル (100 mg) を茶色の液体として得た。

【0432】

【化 2 4 8】



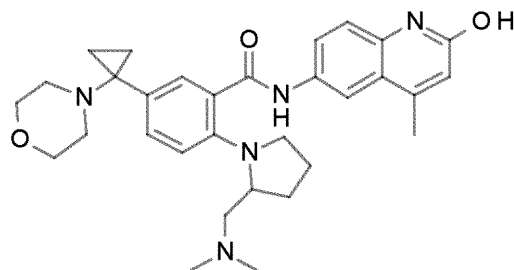
10

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸の調製：2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸メチル (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 8 m m o l 、 1 当量) の Me O H : H ₂ O (4 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (3 2 . 4 7 m g 、 0 . 7 7 4 m m o l 、 3 当量) を添加し、8 0 ° で 1 6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させて、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸を L i 塩 (化合物 - 3) (1 0 0 m g 粗) として、オフホワイトの固体として得た。粗生成物を精製することなく次のステップに移した。

20

【 0 4 3 3】

【化 2 4 9】



化合物-114

30

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)ベンズアミド (化合物 - 1 1 4) の調製：2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)安息香酸 L i 塩 (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 8 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (2 m L) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (4 6 . 6 3 m g 、 0 . 2 6 8 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (7 2 . 8 m g 、 0 . 5 3 6 m m o l 、 2 当量) 、 E D C (1 0 2 . 7 m g 、 0 . 5 3 6 m m o l 、 2 当量) 、 D I P E A (2 0 7 . 4 m g 、 0 . 1 . 6 0 8 m m o l 、 6 当量) を添加し、4 8 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、Me O H : C H C l ₃ (1 : 9) で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (3 0 m L) 、塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、Me O H : C H C l ₃ (5 : 9 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル)ベンズアミド (化合物 - 1 1 4) (2 5 m g) をオフホワイトの固体として得た。

40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ C O O D) 8 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 0 8 - 7

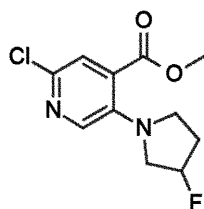
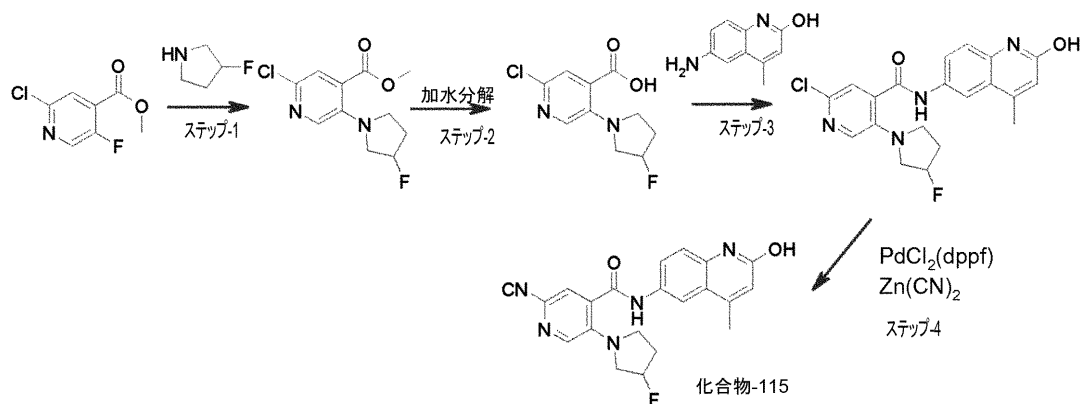
50

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

【 0 4 3 4 】

[化合物 - 1 1 5 の合成 :]

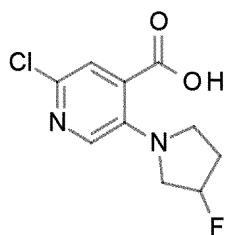
【 化 2 5 0 】



2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸メチルの調製 : メチル - 2 - クロロ - 5 - フルオロイソニコチネート (1 g 、 5 . 2 9 m m o l 、 1 当量) の D M S O 中の溶液に、3 - フルオロピロリジン (0 . 7 3 g 、 5 . 2 9 m m o l 、 1 当量) 、 D I P E A (3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中 (5 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c で抽出した (3 × 5 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、E t O A c : ヘキサン (1 5 : 8 5)) により精製して、2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸メチル (8 0 0 m g) を白色の固体として得た。

【 0 4 3 5 】

【 化 2 5 1 】



2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸の調製 : M e O H : H ₂ O (1 : 1) (1 0 v o l) 中の 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン

10

20

30

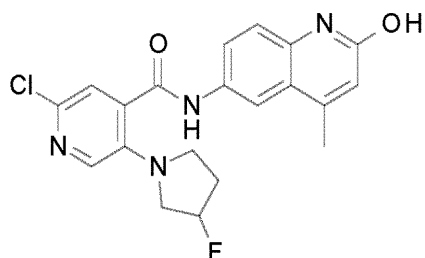
40

50

- 1 - イル) イソニコチン酸メチル (8 0 0 m g 、 3 . 1 1 m m o l 、 1 当量) に、 L i O H ・ H ₂ O (3 9 1 m g 、 9 . 3 3 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を 1 N H C l で中和し、 M e O H : D C M で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (7 0 0 m g) を得た。

【 0 4 3 6 】

【 化 2 5 2 】

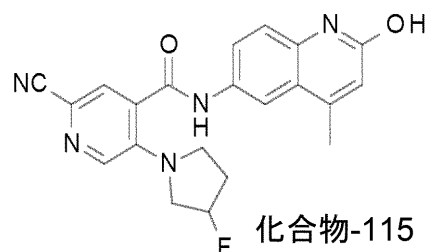


10

2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミドの調製：2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (7 0 0 m g 、 2 . 7 3 m m o l 、 1 当量) の D M F 中の溶液に、E D C ・ H C l (1 . 0 4 g 、 5 . 4 6 m m o l 、 2 当量) 、 H O A T (7 4 2 m g 、 5 . 4 6 m m o l 、 2 当量) 、 D I E A (3 当量) 、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (5 7 0 m g 、 3 . 2 7 m m o l 、 1 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、M e O H : D C M (5 : 9 5)) により精製して、2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (5 5 0 m g) を得た。

【 0 4 3 7 】

【 化 2 5 3 】



化合物-115

30

2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 1 1 5) の調製：2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (5 0 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l 、 1 当量) の D M F 中の溶液に、Z n (C N) ₂ (1 7 . 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 . 2 当量) を添加し、N ₂ で 1 5 分間脱気し、次いで、P d C l ₂ ・ d p p f (1 0 . 2 0 m g 、 0 . 0 1 2 5 m m o l 、 0 . 3 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波の照射下において 1 5 0 ° で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、M e O H : D C M (1 : 9) で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を氷水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、M e O H : D C

40

50

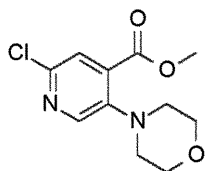
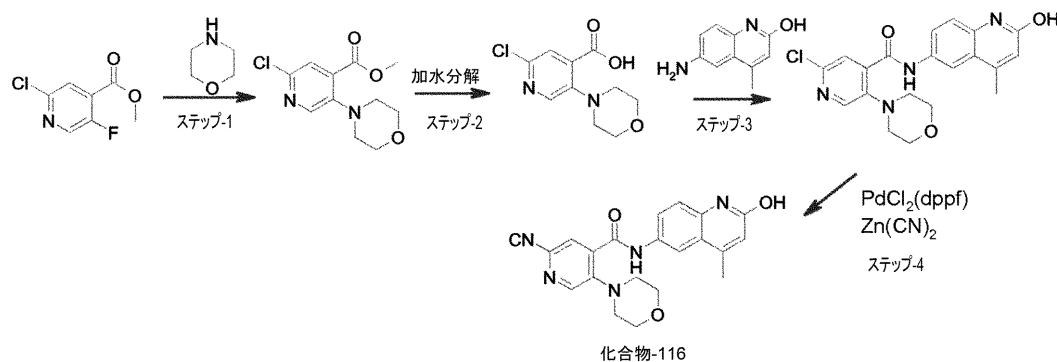
M (6 : 9 4)) により精製して、2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 1 1 5) (2 0 m g) を得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 5 . 4 3 (m , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 4 5 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (s , 2 H) , 1 . 2 4 (s , 2 H) .

【 0 4 3 8 】

[化合物 - 1 1 6 の合成]

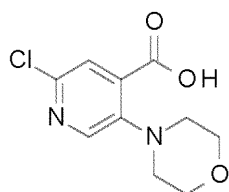
【 化 2 5 4 】



2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸メチルの調製：2 - クロロ - 5 - フルオロイソニコチン酸メチル (2 g 、 1 0 . 5 8 m m o l 、 1 当量) の D M S O 中の溶液に、モルホリン (1 . 1 g 、 1 2 . 6 9 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 D I P E A (3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (5 0 m L) 、 E t O A c で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (3 0 m L) 、塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ E t O A c : ヘキサン (1 5 : 8 5)) により精製して、2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸メチル (2 g) を得た。

【 0 4 3 9 】

【 化 2 5 5 】



2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸の調製：2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸メチル (1 . 5 g 、 5 . 8 5 m m o l 、 1 当量) の M e O H : H_2O (1 : 1

10

20

30

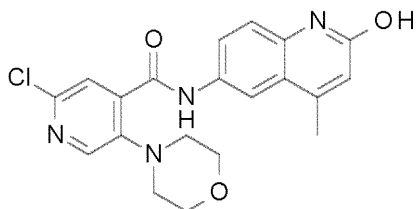
40

50

) (10 vol) 中の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.737 g、17.55 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水で希釈し、1 N HCl で酸性化した。析出した固体をろ過し、乾燥させて、2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸 (1 g) を白色の固体として得た。

【0440】

【化256】



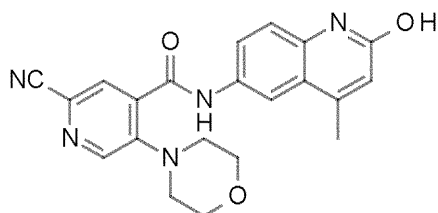
10

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミドの調製：2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸 (1 g、4.13 mmol、1 当量) の DMF 中の溶液に、EDC \cdot HCl (1.57 g、8.26 mmol、2 当量)、HOAt (1.12 mg、8.26 mmol、2 当量) および DIPEA (3 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (0.862 mg、4.95 mmol、1 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して、2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (650 mg) を薄い黄色の固体として得た。

20

【0441】

【化257】



化合物-116

30

2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 116) の調製：2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (650 mg、1.625 mmol、1 当量) の DMF 中の溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (380 mg、3.25 mmol、2 当量) を添加し、 N_2 で 15 分間脱気し、次いで、 $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ (132 mg、0.1625 mmol、0.1 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波の照射下で 150 ° で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM で抽出した (3 x 20 mL)。組み合わせた抽出物を氷水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ、MeOH : DCM (6 : 94)) により精製して、2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 116) (160 mg) をオフホワイトの固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.62 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.0

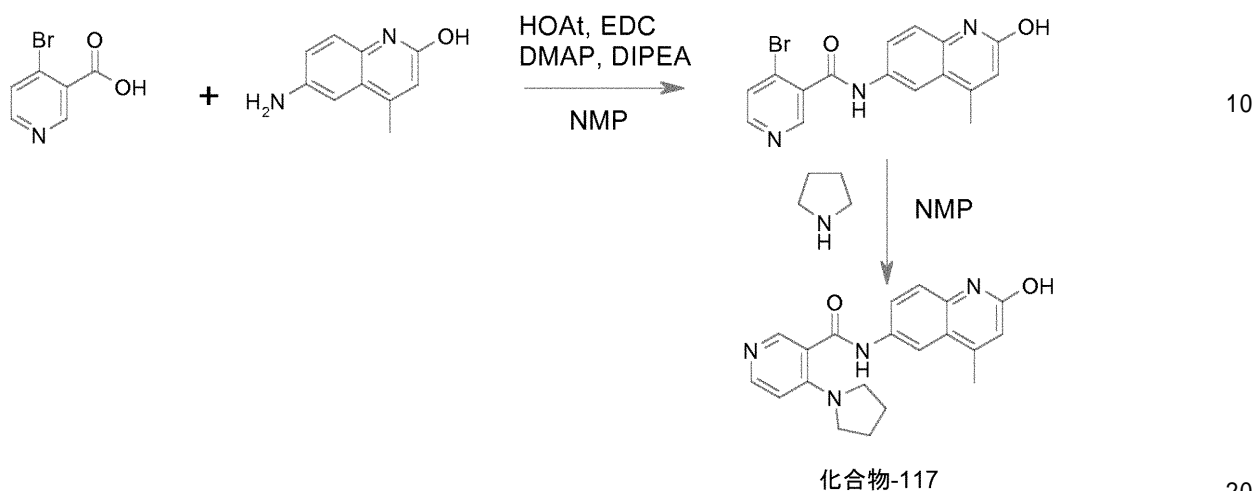
50

0 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.40 (s, 3H).

【0442】

[化合物-117の合成]

【化258】



4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製: 4-ブロモピリジン-3-カルボン酸(125 mg、0.62 mmol、1当量)のNMP(2 mL)中の溶液に、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(118 mg、0.68 mmol、1.1当量)、HOAt、(126 mg、0.93 mmol、1.5当量)、EDC(180 mg、0.93 mmol、1.5当量)、DMAP(15 mg、0.12 mmol、0.2当量)およびDIPEA(323 μ l、1.86 mmol、3当量)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。水を反応混合物に添加したところ析出が生じ、これをろ過し、乾燥させて、4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(100 mg、45%)を紫色の固体として得た。粗生成物を、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミドの合成において精製することなく用いた。

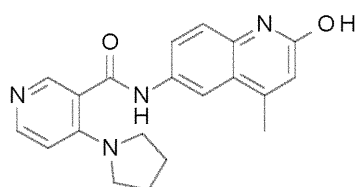
LCMS: (M+H) = 358, UV = 57%

【0443】

30

40

【化 2 5 9】



化合物-117

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 1 7) の調製 : 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l 、 1 当量) を N M P (0 . 5 m L) 中に溶解した。ピロリジン (5 9 μ L 、 0 . 8 4 m m o l 、 1 0 当量) を添加し、反応混合物を 1 2 0 ° で 1 時間加熱した。水を添加した (2 5 m l) 。析出した化合物を遠心分離にて遠心沈殿させ、水および E t O A c で洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 4 m g 、 4 8 %) を明るい茶色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 3 4 9 , U V = 9 4 % .

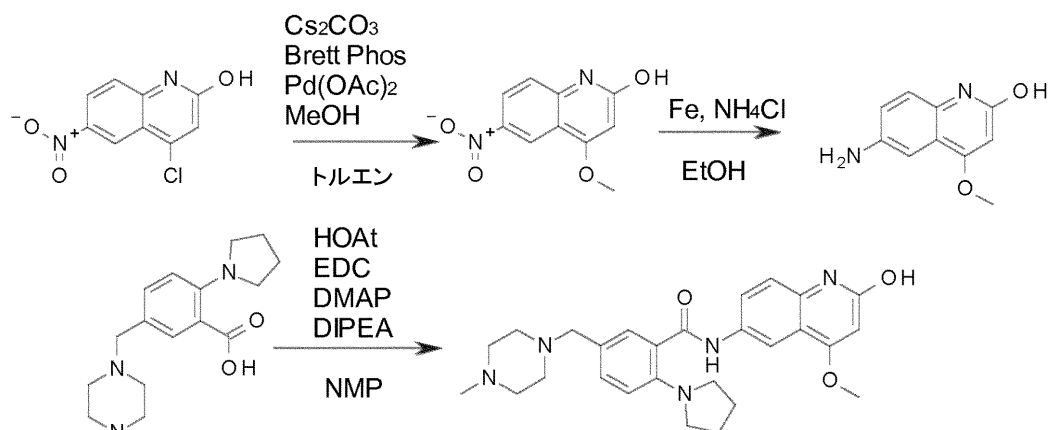
20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 5 6 (s , 1 H) , 1 0 . 5 3 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 2 0 - 8 . 0 8 (m , 2 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 4 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 3 . 3 3 - 3 . 2 2 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 1 . 9 7 - 1 . 7 9 (m , 4 H) .

【 0 4 4 4 】

[化合物 - 1 1 8 の合成]

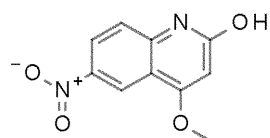
【化 2 6 0】



30

化合物-118

40



4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オールの調製 : 4 - クロロ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (2 0 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l 、 1 当量) および C s ₂ C O ₃ (

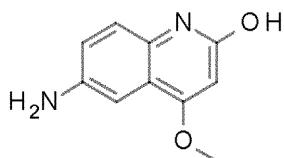
50

107 mg、0.43 mmol、1.5 当量) の MeOH (1 mL) 中の混合物を排気し、N₂ で充填した。Pd(OAc)₂ (8 mg、0.04 mmol、0.08 当量) および Brett Phos (25 mg、0.05 mmol、0.06 当量) を添加し、混合物を 75 で一晩撹拌した。セライト上で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィにより精製して、(DCM/MeOH) 4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (51 mg、39%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: (M+H) = 221, UV = 92%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.98 (s, 1H), 8.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

【0445】

【化261】

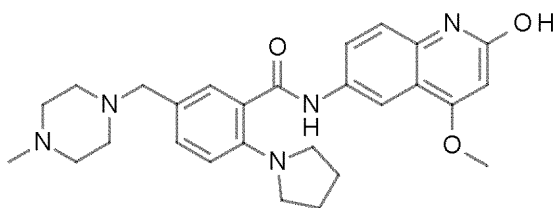


6 - アミノ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - オールの調製:

4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (168 mg、0.78 mmol、1 当量) および飽和 NH₄Cl (4 mL) の EtOH (4 mL) 中の懸濁液を加熱還流した。鉄粉末 (39 mg、0.69 mmol、3 当量) を添加した。還流で 45 分間後、混合物を冷却し、水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、6 - アミノ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - オール (74 mg、51%) をベージュ色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 191, UV = 95%.

【0446】

【化262】



化合物-118

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリル) - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 - 118) の調製: 4 - メトキシ - 6 - ニトロ - キノリン - 2 - オール (15 mg、0.079、1 当量) の NMP (1 mL) 中の懸濁液に、5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 安息香酸 (24 mg、0.079 mmol、1 当量)、HOAt (16 mg、0.12 mmol、1.5 当量)、EDC (23 mg、0.12 mmol、1.5 当量) DMAP (2 mg、0.016 mmol、0.2 当量) および DIPEA (41 μL、0.24 mmol、3 当量) を添加し、反応混合物を 60 で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM/MeOH/NH₃ - aq) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリ

10

20

30

40

50

ル) - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド (化合物 1 1 8) (1 4 m g 、 3 7 %) を明るい茶色の固体として得た。

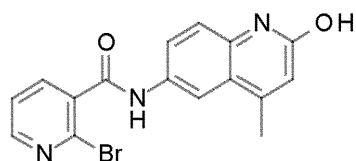
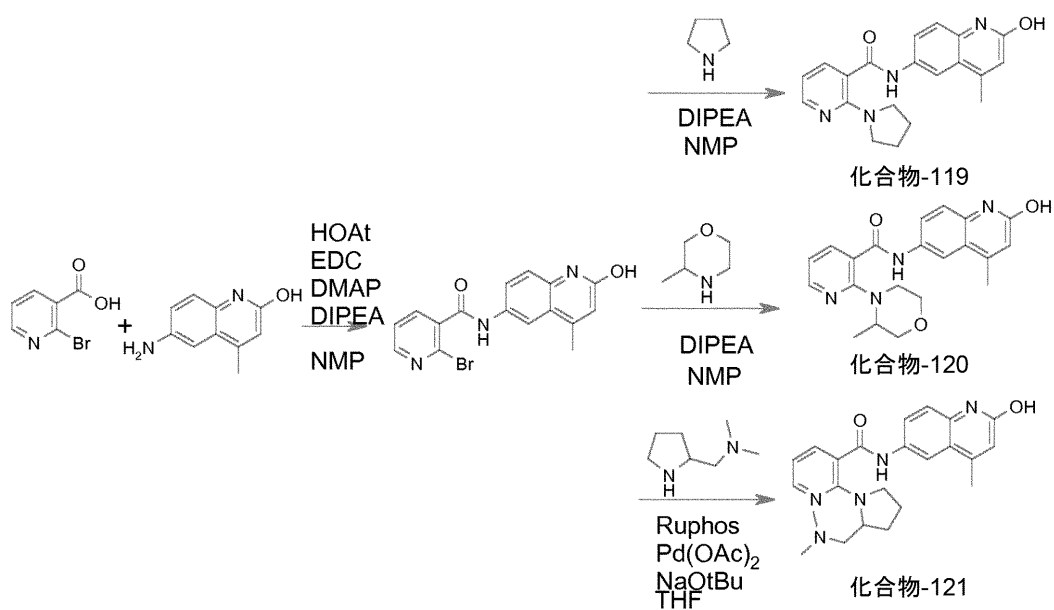
LCMS (M + H) = 476、UV = 90% 純度。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 11.78 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 4H), 2.58 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 5H)。

【0447】

[化合物 - 1 1 9、化合物 - 1 2 0 および化合物 - 1 2 1 の合成]

【化263】



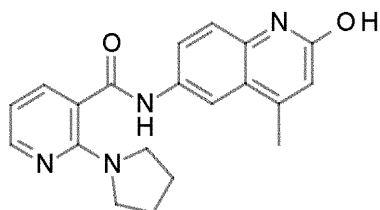
2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製：2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (1 2 5 m g 、 0 . 6 2 m m o l 、 1 当量) の NMP (1 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (1 0 7 m g 、 1 0 . 6 2 m m o l 、 1 当量)、HOAT (1 2 7 m g 、 0 . 9 3 m m o l 、 1 . 5 当量)、EDC (1 7 9 m g 、 0 . 9 3 m m o l 、 1 . 5 当量)、DMAP (1 5 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 0 . 2 当量) および DIPEA (3 2 3 μ L 、 1 . 8 6 m m o l 、 3 当量) を添加した。混合物を室温で4日間攪拌した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM / MeOH / NH₃ - aq) により精製して、2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 4 8 m g 、 6 7 %) を赤味がかった固体として得た。LCMS : (M + H) = 358, UV = 100%。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.61 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J =

2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).

【0448】

【化264】



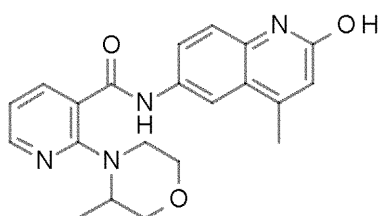
化合物-119

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-119)の調製: 2-プロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(100 mg、0.28 mmol、1当量)のNMP(1 mL)中の溶液に、ピロリジン(100 μ l、1.4 mmol、5当量)およびDIPEA(146 μ l、0.84 mmol、3当量)を添加した。この反応混合物をマイクロ波オーブン中において150 で30分間加熱した。この反応混合物を水中に注ぎ入れた。析出した化合物をろ過し、乾燥させて、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(化合物119)(90 mg、98%)を白色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 349, UV = 100%.

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 11.55 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 4H).

【0449】

【化265】



化合物-120

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メチルモルホリン-4-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-120)の調製: N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-119)の合成において用いた手法に従って合成した。収率: 28 m

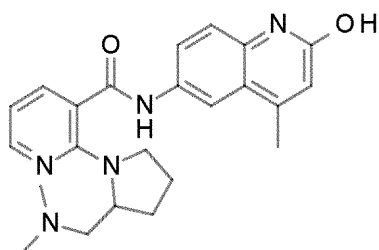
g、53%。LCMS (M+H) = 379、UV = 100% 純度。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.61 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.80 (ddt, J = 14.6, 7.3, 3.8 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 7.8, 3.7 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10

【0450】

【化266】



化合物-121

20

2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-121)の調製: 2-ブromo-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(36 mg、0.1 mmol、1当量)、N,N-ジメチル-1-ピロリジン-2-イル-メタンアミン塩酸(24 mg、0.12 mmol、1.2当量)およびカリウムtertブトキシド(35 mg、0.36 mmol、3.6当量)のTHF(1 mL)中の混合物を蒸発させ、 N_2 で3回充填した。Ruphosおよび酢酸パラジウム(II)を添加した。混合物を75℃で一晩加熱した。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(DCM/MeOH/ NH_3 -aq)により精製して、2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物121)(20 mg、49%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS (M+H) = 406、UV = 96% 純度

30

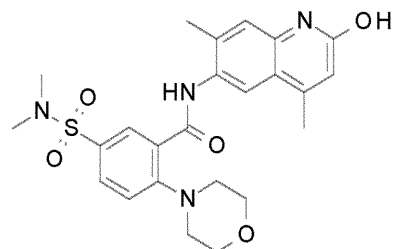
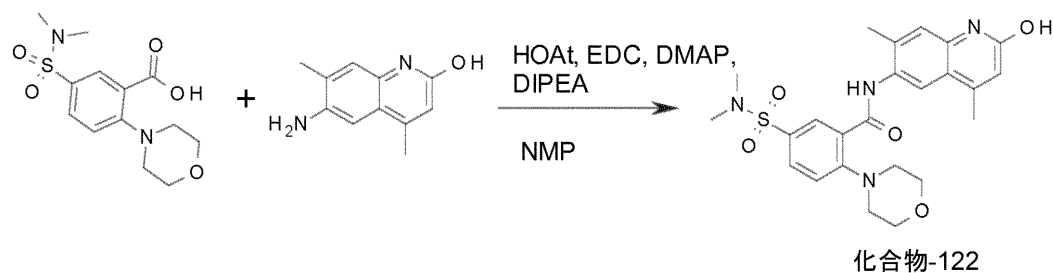
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) 12.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.84 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.19-2.97 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 1H)。

40

【0451】

[化合物-122の合成]

【化 2 6 7】



10

5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 122) の調製 : (5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - モルホリノ - 安息香酸) (100 mg、0.32 mmol、1当量) および (6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 2 - オール) (60 mg、0.32 mmol、1当量) の NMP (1.5 ml) 中の懸濁液に、HOAt (65 mg、0.48 mmol、1.5当量)、EDC (92 mg、0.48 mmol、1.5当量)、DMAP (8 mg、0.06 mmol、0.2当量) および DIPEA (166 μ l、0.96 mmol、3当量) を添加した。この反応混合物を 80 で 90 分間加熱した。水 (50 ml) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。析出した化合物をろ出し、水および EtOAc で洗浄した。粗生成物をフィルタ上で乾燥させて、(5 - (ジメチルスルファモイル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 -

20

30

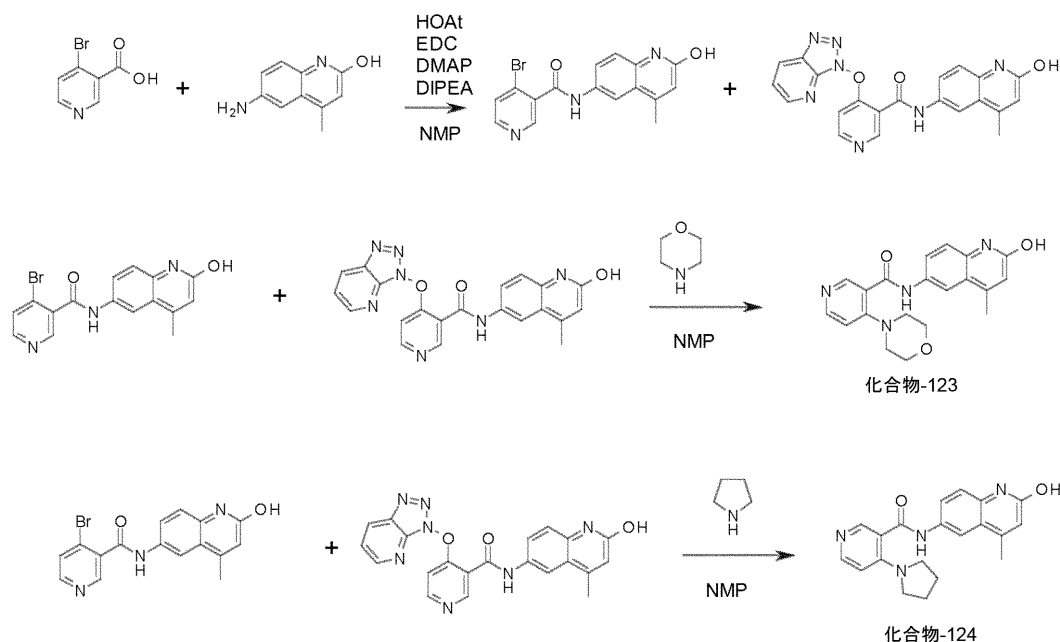
モルホリノ - ベンズアミド) (化合物 - 122) (113 mg、73%) を得た。LCMS : (M + H) = 485 , UV = 100% 純度。

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 11.57 (s , 1H) , 10.17 (s , 1H) , 7.90 - 7.83 (m , 2H) , 7.78 (dd , J = 8.6 , 2.4 Hz , 1H) , 7.36 (d , J = 8.6 Hz , 1H) , 7.19 (s , 1H) , 6.38 (s , 1H) , 3.83 - 3.68 (m , 4H) , 3.24 - 3.15 (m , 4H) , 2.64 (s , 6H) , 2.40 (s , 3H) , 2.36 (s , 3H) .

【0452】

[化合物 - 123 および化合物 - 124 の合成]

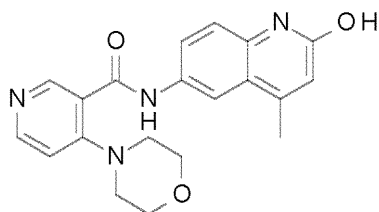
【化 2 6 8】



4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 4 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (125 mg、0.62 mmol、1 当量) の NMP (2 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (118 mg、0.68 mmol、1.1 当量)、HOAT (126 mg、0.93 mmol、1.5 当量)、EDC (180 mg、0.93 mmol、1.5 当量)、DMAP (15 mg、0.12 mmol、0.2 当量) および DIPEA (323 μ L、1.86 mmol、3 当量) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収して、4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド (100 mg) を灰色がかった固体として得た。混合物を次のステップにおいて用いた。LCMS : (M + H) = 358 , UV = 60 % 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび (M + H) = 414 , UV = 40 % N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピロジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 4 5 3】

【化 2 6 9】



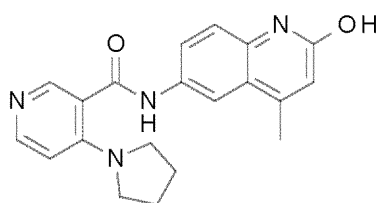
化合物-123

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 2 3) の調製 : 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 1 当量) の N M P (0 . 5 m L) 中の混合物の溶液に、モルホリン (0 . 3 m L 、 3 . 4 m m o l 、 3 0 当量) を添加した。この反応混合物を 1 2 0 で 3 0 分間加熱した。水を添加し、混合物を E t O A c で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H / N H ₃ - a q) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 2 3) (6 m g 、 1 4 %) を固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 6 5 , U V = 9 3 % .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 8 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (d , J = 5 . 9 H z , 1 H) , 8 . 2 8 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 2 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , J = 8 . 9 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 7 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 0 (m , 4 H) , 2 . 5 5 (d , J = 1 . 4 H z , 3 H) .

【 0 4 5 4 】

【化 2 7 0】



化合物-124

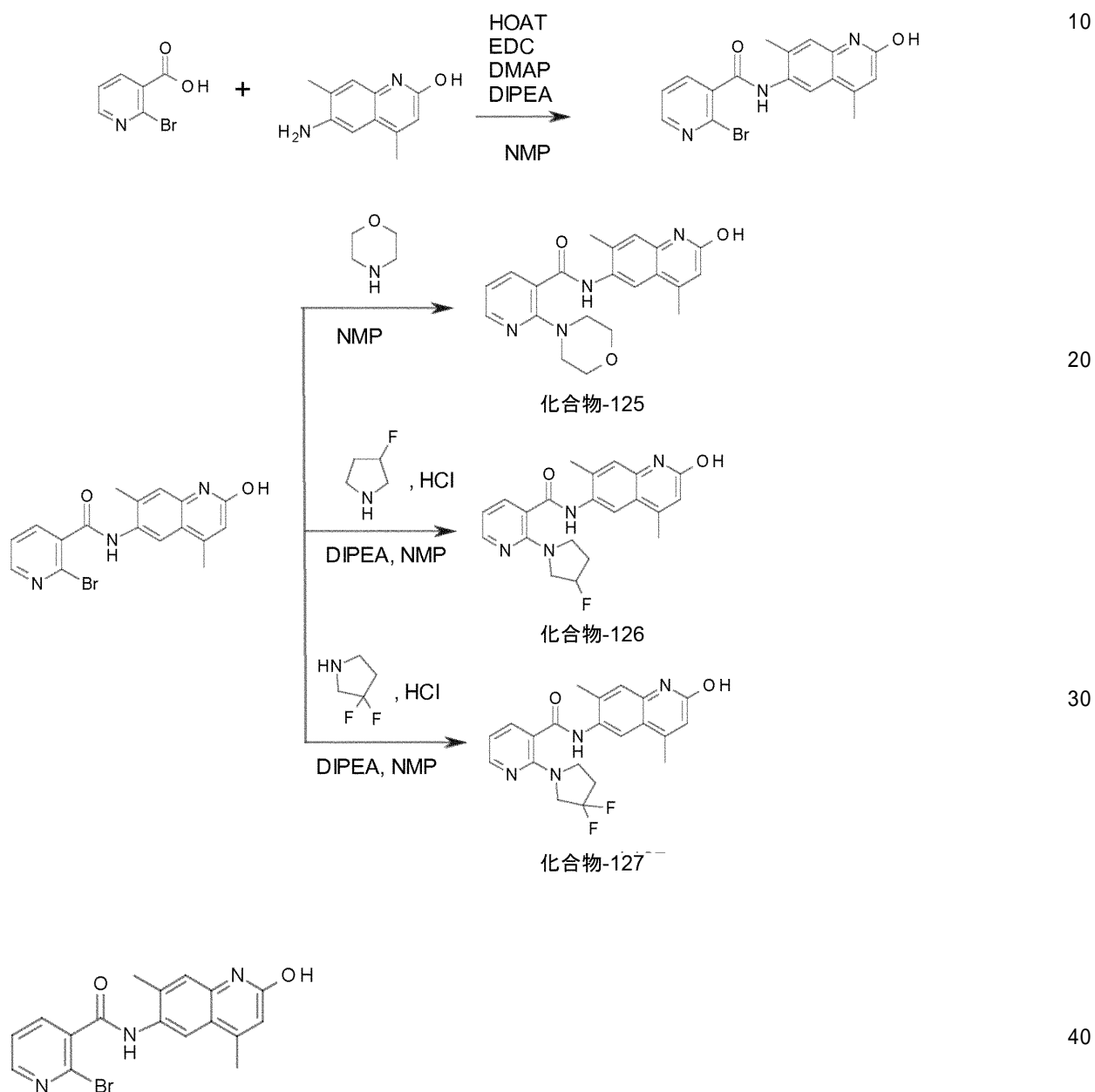
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 2 4) の調製 : 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 1 当量) の N M P (1 m L) 中の溶液に、ピロリジン (5 9 μ L 、 0 . 8 4 m m o l 、 1 0 当量) を添加した。この反応混合物を 1 2 0 で 1 時間加熱した。水を添加し、析出した固体を単離して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 2 4) (1 4 m g 、 4 8 %) を固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 4 9 , U V = 9 4 % .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.56 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 4H), 2.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.97 - 1.79 (m, 4H).

【0455】

[化合物 - 125、化合物 - 126 および化合物 - 127 の合成]

【化271】



2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (125 mg . 0 . 62 mmol、1 当量) の NMP (1 . 5 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 2 - オール (116 mg、0 . 62 mmol、1 当量)、HOAT (126 mg、0 . 93 mmol、1 . 5 当量)、EDC (180 mg、0 . 93 mmol、1 . 5 当量)、DMAP (15 mg、0 . 12 mmol、0 . 2 当量) および DIPEA (323 μ L、1 . 86 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 50 で 1 時間攪拌した。

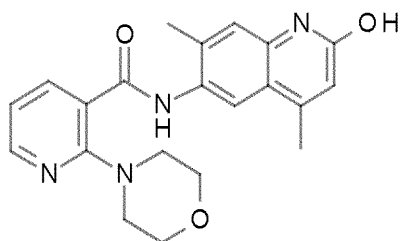
水を添加し、析出した固体をろ過により回収した。この粗化合物を 3 mL の MeOH 中で攪拌し、ろ過し、乾燥させて、2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (105 mg、46%) を茶色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 373 , UV 86 %

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 11.60 (s , 1 H) , 10.17 (s , 1 H) , 8.50 (d , J = 4.8 Hz , 1 H) , 8.22 - 7.99 (m , 1 H) , 7.76 (s , 1 H) , 7.72 - 7.47 (m , 1 H) , 7.17 (s , 1 H) , 6.38 (s , 1 H) , 2.39 (s , 3 H) , 2.37 (s , 3 H) .

【 0 4 5 6 】

【 化 2 7 2 】

10



化合物-125

20

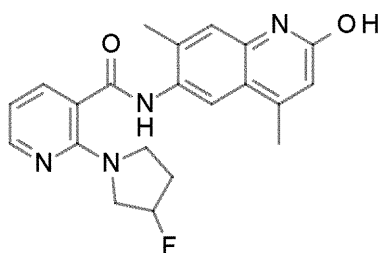
N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 125) の調製 : 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.134 mmol、1 当量) の NMP (0.5 mL) 中の溶液に、モルホリン (117 μ L、1.34 mmol、10 当量) を添加した。この反応混合物を 100 で一晩攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ出し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 125) (32 mg、73%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS : (M + H) = 379 , UV = 98 % .

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 11.56 (s , 1 H) , 10.07 (s , 1 H) , 8.33 (dd , J = 4.8 , 1.9 Hz , 1 H) , 7.92 (dd , J = 7.4 , 1.9 Hz , 1 H) , 7.84 (s , 1 H) , 7.17 (s , 1 H) , 7.02 (dd , J = 7.4 , 4.8 Hz , 1 H) , 6.37 (s , 1 H) , 3.71 (t , J = 4.6 Hz , 4 H) , 3.39 - 3.27 (m , 4 H) , 2.39 (s , 3 H) , 2.35 (s , 3 H) .

【 0 4 5 7 】

【 化 2 7 3 】

30



化合物-126

40

2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチ

50

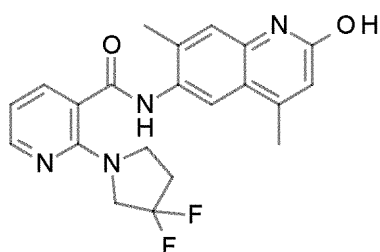
ル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 126) の調製: 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.14 mmol、1当量) の NMP (0.5 mL) 中の溶液に、3 - フルオロピロリジンヒドロクロリド (70 mg、0.56 mmol、4当量) および DIPEA (97 μ L、0.56 mmol、4当量) を添加した。この反応混合物を 100 で一晩撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM/MeOH/NH₃ - aq) により精製して、2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 126) (9.2 mg、17%) を明るい茶色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 381, UV = 94%.

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.55 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.31 - 8.14 (m, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.83 - 6.68 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.42 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.45 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 1.94 (m, 2H).

【0458】

【化274】



化合物-127

20

2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 127) の調製: 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.14 mmol、1当量) の NMP (0.5 mL) 中の溶液に、3, 3 - ジフルオロピロリジンヒドロクロリド (96 mg、0.67 mmol、5当量) および DIPEA (233 μ L、1.4 mmol、10当量) を添加した。この反応混合物を 100 で一晩撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM/MeOH) により精製して、2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 6 - キノリル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 127) (5 mg、10%) を得た。LCMS: (M+H) = 399, UV = 96%.

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.56 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.36 - 8.10 (m, 1H), 7.87 (dt, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.84 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

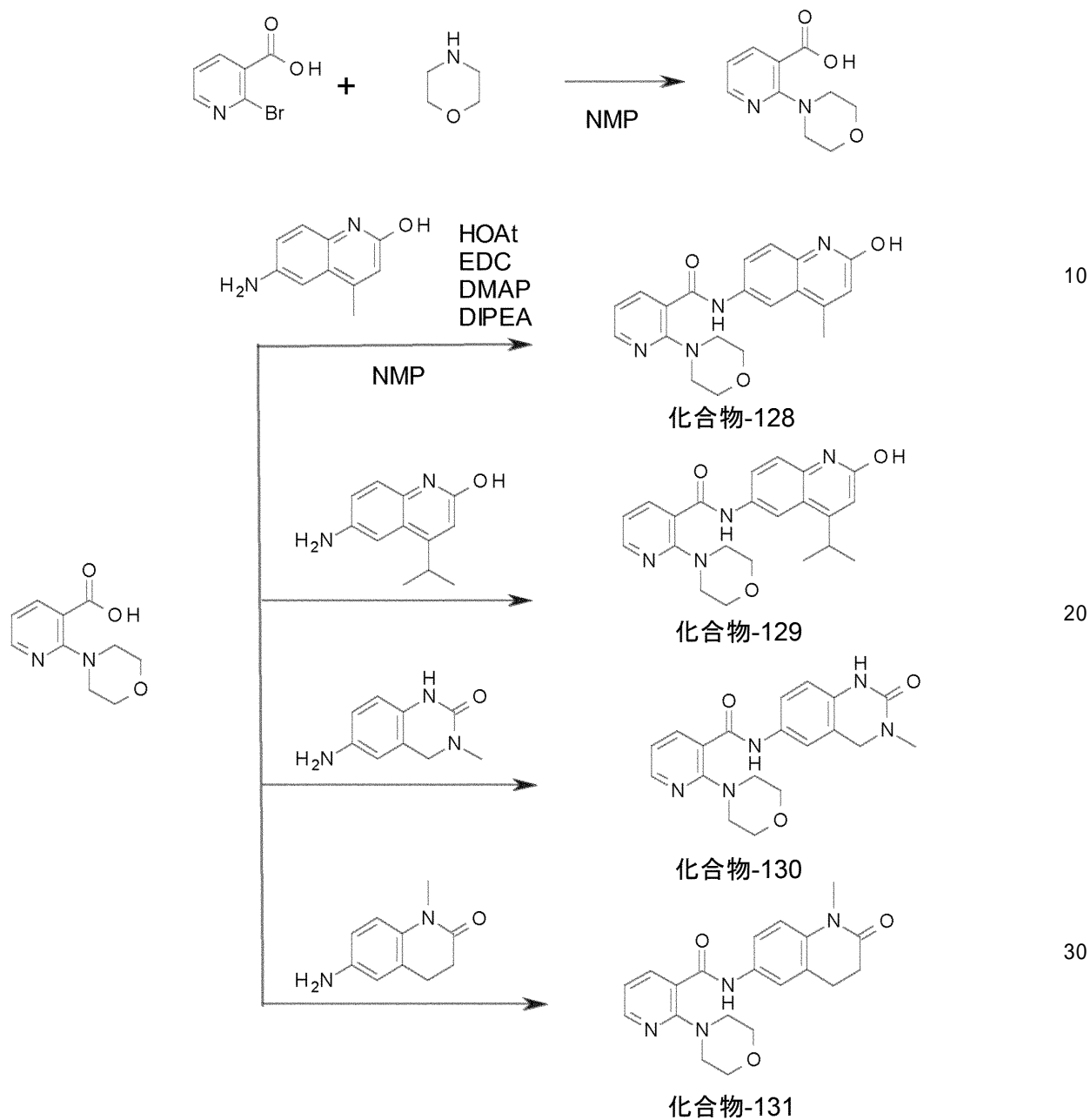
【0459】

[化合物 - 128、化合物 - 129、化合物 - 130 および化合物 - 131 の合成]

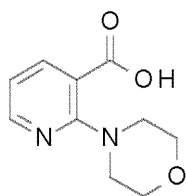
40

50

【化 2 7 5】



【化 2 7 6】



2 - モルホリノピリジン - 3 - カルボン酸の調製：2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸の NMP (0 . 5 m L) 中の溶液に、モルホリン (3 . 2 m L 、 1 5 m m o l 、 6 当量) を添加した。混合物を 7 0 ° で 2 時間加熱し、次いで、水を添加した。混合物を E t O A c で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - モルホリ

40

50

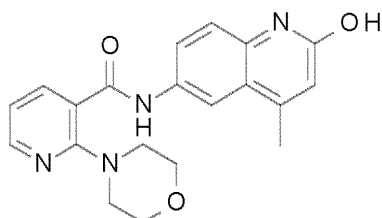
ノピリジン - 3 - カルボン酸 (290 mg、50%) をオフホワイトの固体として得た。

LCMS : (M + H) = 209 , UV = 100% .

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 13.11 (s , 1H) , 8.28 (dd , J = 4.7 , 2.0 Hz , 1H) , 7.96 (dd , J = 7.5 , 2.0 Hz , 1H) , 6.87 (dd , J = 7.6 , 4.8 Hz , 1H) , 3.72 - 3.62 (m , 4H) , 3.33 - 3.26 (m , 4H) .

【0460】

【化277】



化合物-128

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 128) の調製 : 2 - モルホリノピリジン - 3 - カルボン酸 (75 mg、0.36 mmol、1当量) のNMP (1 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (63 mg、0.36 mmol、1当量)、HOAT (73 mg、0.54 mmol、1.5当量)、EDC (106 mg、0.54 mmol、1.5当量)、DMAP (9 mg、0.07 mmol、0.2当量) およびDIPEA (375 mL、2.2 mmol、6当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収し、フラッシュクロマトグラフィ (DCM / MeOH) により、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 128) (70 mg、53%) に精製した。LCMS : (M + H) = 365 , UV = 100% .

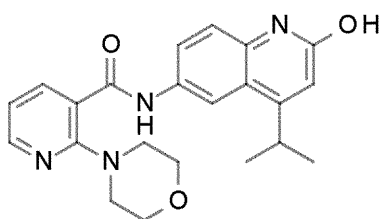
20

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 11.60 (s , 1H) , 10.58 (s , 1H) , 8.32 (dd , J = 4.8 , 1.9 Hz , 1H) , 8.19 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 7.85 (dd , J = 7.5 , 1.9 Hz , 1H) , 7.79 (dd , J = 8.8 , 2.2 Hz , 1H) , 7.30 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.00 (dd , J = 7.4 , 4.8 Hz , 1H) , 6.43 (s , 1H) , 3.71 - 3.57 (m , 4H) , 3.31 - 3.23 (m , 4H) , 2.40 (d , J = 1.2 Hz , 3H) .

30

【0461】

【化278】



化合物-129

40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - sec - ブチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 129) の調製 : 2 - モルホリノピリジン - 3 - カ

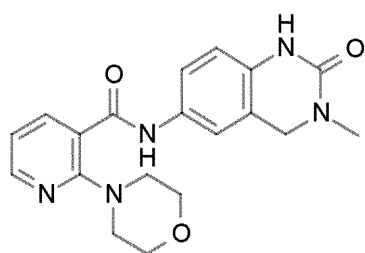
50

ルボン酸 (36 mg、0.17 mmol、1 当量) の NMP (0.5 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - イソプロピル - キノリン - 2 - オール (35 mg、0.17 mmol、1 当量)、HOAT (35 mg、0.26 mmol、1.5 当量)、EDC (50 mg、0.26 mmol、1.5 当量)、DMAP (4 mg、0.034 mmol、0.2 当量) および DIPEA (177 μ L、1.04 mmol、6 当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - sec - ブチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 129) (29 mg、43%) を明るい茶色の固体として得た。LCMS: (M + H) = 393, UV = 95%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.61 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 8.5, 7.9, 2.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 4H), 3.31 - 3.19 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0462】

【化279】



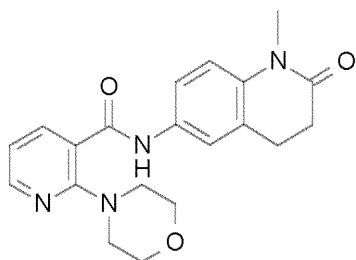
化合物-130

N - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 130) の調製: 2 - モルホリノピリジン - 3 - カルボン酸 (50 mg、0.24 mmol、1 当量) の NMP (1.0 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 3 - メチル - 1,4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - オン (42 mg、0.24 mmol、1 当量)、HOAT (50 mg、0.36 mmol、1.5 当量)、EDC (69 mg、0.36 mmol、1.5 当量)、DMAP (4 mg、0.05 mmol、0.2 当量) および DIPEA (250 μ L、1.44 mmol、6 当量) を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 130) (56 mg、64%) を明るい茶色の固体として得た。LCMS: (M + H) = 368, UV = 100%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 2.86 (s, 3H).

【0463】

【化 2 8 0】



化合物-131

10

N - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホ
 リノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 1) の調製 : 2 - モルホリノピリジ
 ン - 3 - カルボン酸 (5 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 1 当量) の NMP (1 . 0 m L) 中
 の溶液に、6 - アミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - オン (4 2 m g 、
 0 . 2 4 m m o l 、 1 当量) 、 H O A T (5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l 、 1 . 5 当量) 、
 E D C (6 9 m g 、 0 . 3 6 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (4 m g 、 0 . 0 5 m m
 o l 、 0 . 2 当量) および D I P E A (2 5 5 μ L 、 1 . 0 4 m m o l 、 6 当量) を添加
 した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、E t O A c で抽
 出し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、フラッシュクロ
 マトグラフィ (D C M / M e O H) により精製した。精製した化合物をヘプタン中で撹拌
 し、ろ過し、乾燥させて、N - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン -
 6 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 1) (1 1
 m g 、 1 3 %) を白色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 6 7 , U V = 1 0 0
 % .

20

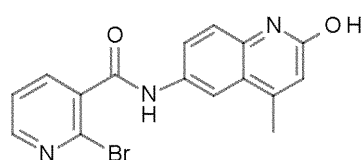
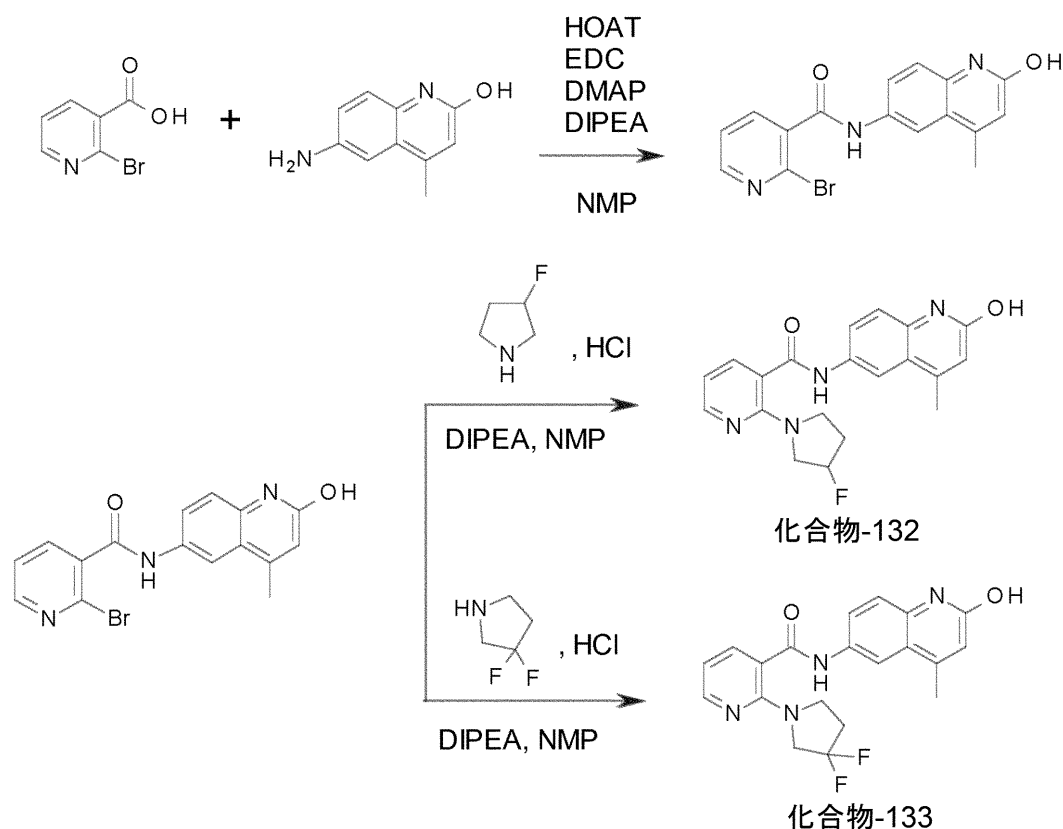
¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 0 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 7 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , J = 7 . 4 , 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 5 9 (m , 4 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 5 (m , 4 H) , 3 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 8 6 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 5 2 (t , 2 H) .

30

【 0 4 6 4 】

[化合物 - 1 3 2 および化合物 - 1 3 3 の合成]

【化 2 8 1】



2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製：2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (125 mg、0.62 mmol、1 当量) の 1 mL (NMP) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (108 mg、0.62 mmol、1 当量)、HOAT (127 mg、0.93 mmol、1.5 当量)、EDC (197 mg、0.93 mmol、1.5 当量)、DMAP (15 mg、0.12 mmol、0.2 当量) および DIPEA (323 μ L、1.86 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を 80 で 1 時間撹拌した。水を添加し、析出した化合物をろ過した。上澄を酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。抽出した化合物およびろ過により回収した化合物を保存し、フラッシュクロマトグラフィ (DCM / MeOH) により精製して、2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (185 mg、83 %) を紫色の固体として得た。LCMS：(M + H) = 358，UV = 97 %。

^1H NMR (300 MHz，DMSO - d_6) 11.62 (s，1H)，10.73 (s，1H)，8.51 (dd，J = 4.8，2.0 Hz，1H)，8.14 (d，J = 2.3 Hz，1H)，8.02 (dd，J = 7.5，2.0 Hz，1H)，7.76 (dd，J = 8.8，2.2 Hz，1H)，7.59 (dd，J = 7.5，4.8 Hz，1H)，7.31 (d，J = 8.8 Hz，1H)，6.44 (s，1H)，2.40 (d，J

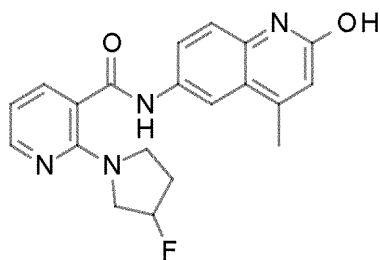
40

50

= 1 . 2 H z , 3 H) .

【 0 4 6 5 】

【 化 2 8 2 】



化合物-132

10

2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 2) の調製 : 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド 5 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 当量) の N M P (0 . 5 m L) 中の溶液に、3 - フルオロピロリジンヒドロクロリド 7 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l 、 4 当量) および D I P E A (9 7 μ L 、 0 . 5 6 m m o l 、 4 当量) を添加した。この反応混合物を 1 0 0 で一晩攪拌し、水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H) により精製して、2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 2) (1 4 m g 、 2 7 %) を明るい茶色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 6 7 , U V = 9 7 % .

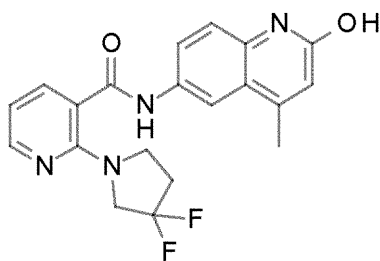
20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 5 8 (s , 1 H) , 1 0 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 2 7 - 8 . 1 7 (m , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d t , 1 H) , 7 . 6 9 (d t , J = 7 . 4 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d d , J = 8 . 9 , 1 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 2 - 6 . 6 5 (m , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 5 . 3 6 (d , J = 5 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 4 5 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 2 . 2 9 - 1 . 8 9 (m , 2 H) .

30

【 0 4 6 6 】

【 化 2 8 3 】



化合物-133

40

2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 3) の調製 : 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド 5 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 当量) の N M P (0 . 5 m L) 中の溶液に、3 , 3 - ジフルオロピロリジンヒドロクロリド (1 0 0 m g 、 0 . 6 9 m m o l 、 5 当量) および D I P E A (1 2 2 μ L 、 0 . 6 9 m m o l 、 5 当量) を添加した。混合物を 1 0 0 で一晩攪拌し、水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸

50

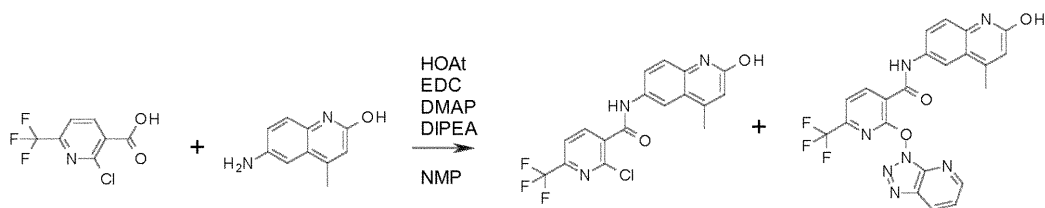
発させた。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ（DCM/MeOH）により精製し、MeOH中で再結晶化して、2-（3，3-ジフルオロピロリジン-1-イル）-N-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）ピリジン-3-カルボキサミド（化合物-133）（12mg、22%）をオフホワイトの固体として得た。LCMS：（M+H）=385，UV=95%。

^1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ） 11.61（s，1H），10.60（s，1H），8.30-8.21（m，1H），8.12（s，1H），7.85-7.70（m，2H），7.29（d，J=8.9Hz，1H），6.88-6.77（m，1H），6.43（s，1H），3.80（t，J=13.3Hz，2H），3.64（t，J=7.2Hz，2H），2.52-2.35（m，1H），2.39（s，3H）。

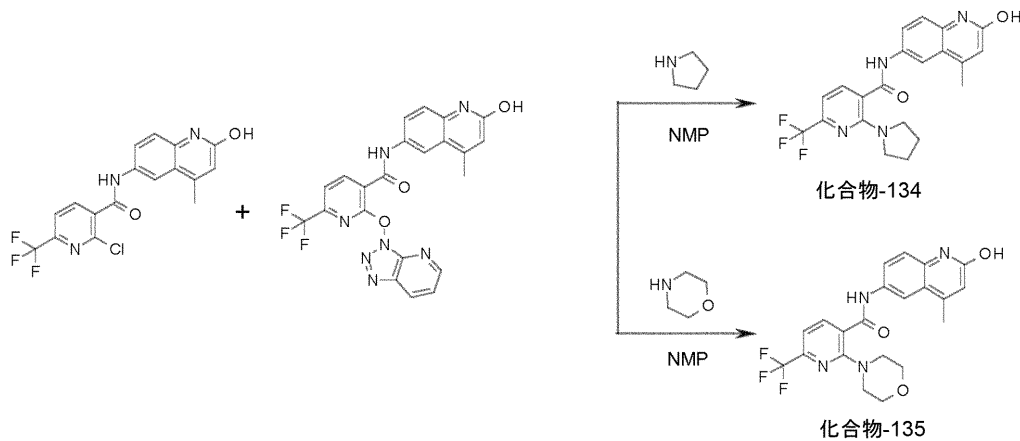
【0467】

【化合物-134および化合物-135の合成】

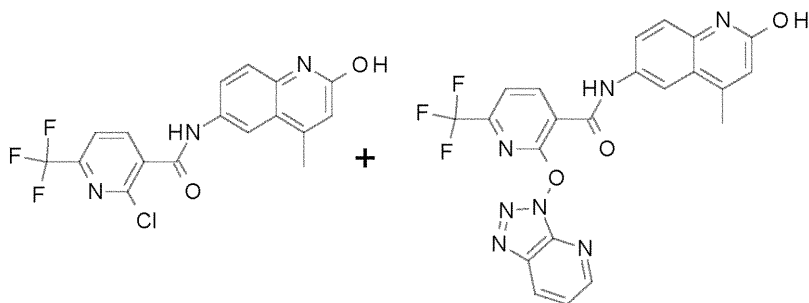
【化284】



20



30



40

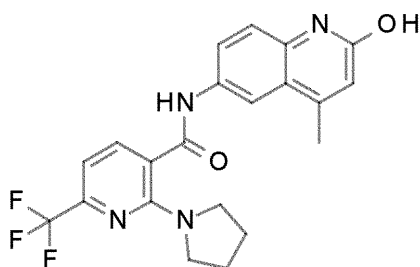
2-クロロ-N-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-（2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル）-2-（トリアゾロ[4，5-b]ピリジン-3-イルオキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボキサミドの調製：2-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボン酸（100mg、0.44mmol、1当量）のNMP（1mL）中の溶液に、6-アミノ-4-メチルキノリン-2-オール（78mg

50

、0.44 mmol、1当量)、HOAT(127 mg、93 mmol、2.1当量)、EDC(179 mg、0.93 mmol、2.1当量)、DMAP(19 mg、0.9 mmol、0.2当量)およびDIPEA(229 μ L、1.3 mmol、3当量)を添加した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収して、2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(150 mg)の混合物を得た。混合物を次のステップにおいて用いた。LCMS(M+H)=382、UV=25% 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドおよび(M+H)=482、UV=75% N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0468】

【化285】



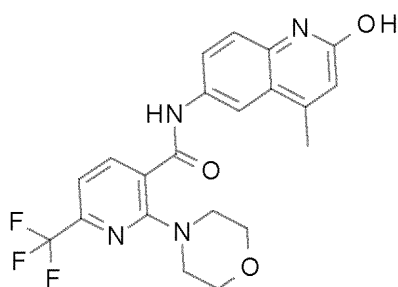
化合物-134

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-134)の調製: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50 mg、0.1 mmol、1当量)のNMP(0.5 mL)中の混合物の溶液に、ピロリジン(82 μ L、1.0 mmol、10当量)を添加した。混合物を100 で90分間加熱した。加熱を停止し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ過により回収し、DCM/MeOHの混合物中で攪拌し、ろ過し、乾燥させて、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-134)(26 mg、63%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS:(M+H)=417, UV=100%.

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 11.59(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.11(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.79(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 3.60-3.40(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.98-1.74(m, 4H).

【0469】

【化 2 8 6】



化合物-135

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 5) の調製 : 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 当量) の N M P (0 . 5 m L) 中の混合物の溶液に、モルホリン (8 7 μ L 、 1 . 0 m m o l 、 1 0 当量) を添加した。この反応混合物を 1 1 0 で 1 時間攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した化合物をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 5) (2 0 m g 、 4 7 %) をオフホワイトの固体として得た。L C M S : (M + H) = 4 3 3 , U V = 1 0 0 % .

20

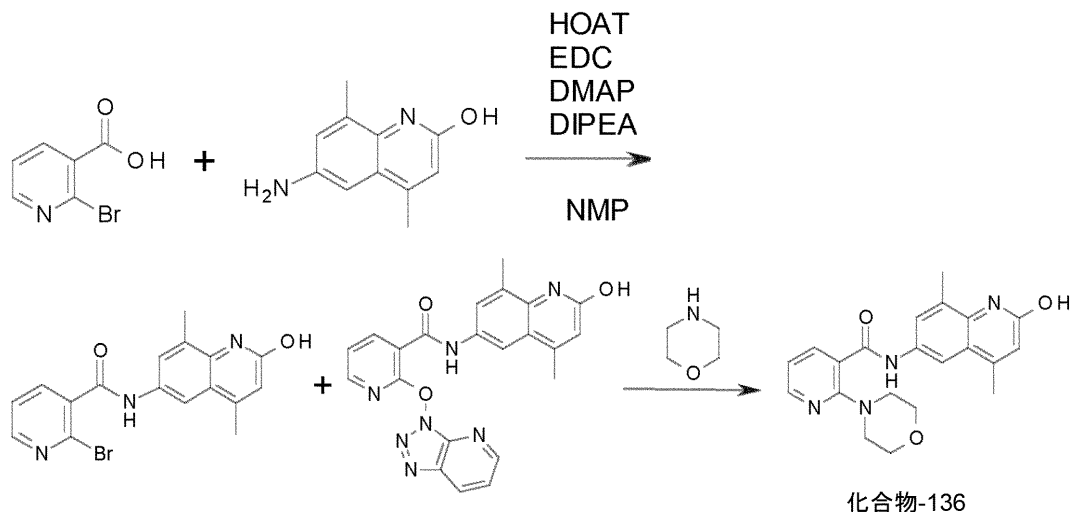
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 7 0 (s , 1 H) , 1 0 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (d , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 6 . 5 1 (s , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 6 5 (m , 4 H) , 2 . 6 9 - 2 . 5 4 (m , 4 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H) .

30

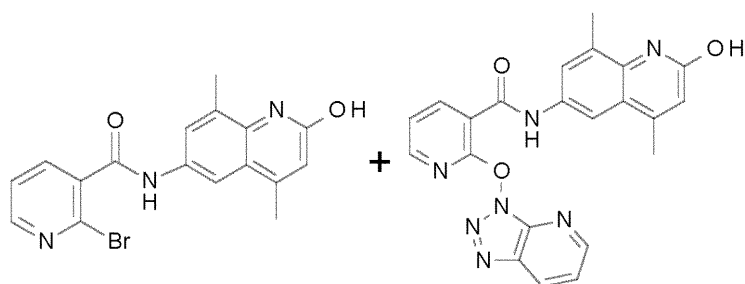
【 0 4 7 0 】

[化合物 - 1 3 6 の合成]

【化 2 8 7】



10



20

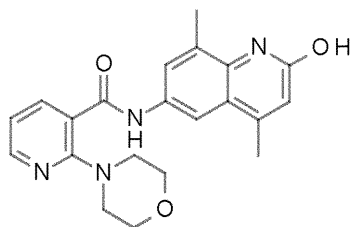
2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (55 mg 、 0 . 27 mmol 、 1 当量) の NMP (0 . 6 mL) 中の溶液に、2 - ブロモピリジン - 3 - カルボン酸 (50 mg 、 0 . 27 mmol 、 1 当量) 、 HOAT (40 mg 、 0 . 30 mmol 、 1 . 1 当量) 、 EDC (58 mg 、 0 . 30 mmol 、 1 . 1 当量) 、 DMAP (7 mg 、 0 . 05 mmol 、 0 . 2 当量) および DIPEA (140 μ L 、 0 . 81 mmol 、 3 当量) を添加した。混合物を 60 で一晩加熱し、水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM / MeOH) により精製して、2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド (66 mg) の混合物を得た。混合物を次のステップにおいて用いた。LCMS : (M + H) = 372 , UV = 67 % 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミドおよび (M + H) = 428 、 UV = 33 % N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド。

30

40

【 0 4 7 1】

【化 2 8 8】



化合物-136

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 6) の調製 : 2 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (6 7 %) および N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 3 %) (6 6 m g 、 約 0 . 1 8 m m o l) の N M P (0 . 5 m L) 中の混合物の溶液に、モルホリン (1 5 4 μ L 、 1 . 8 m m o l 、 1 0 当量) を添加した。この反応混合物を 1 0 0 $^{\circ}$ C で一晩加熱した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収した。この粗化合物をフラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 3 6) (9 m g 、 1 3 %) をオフホワイトの固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 7 9 , U V = 9 8 % .

20

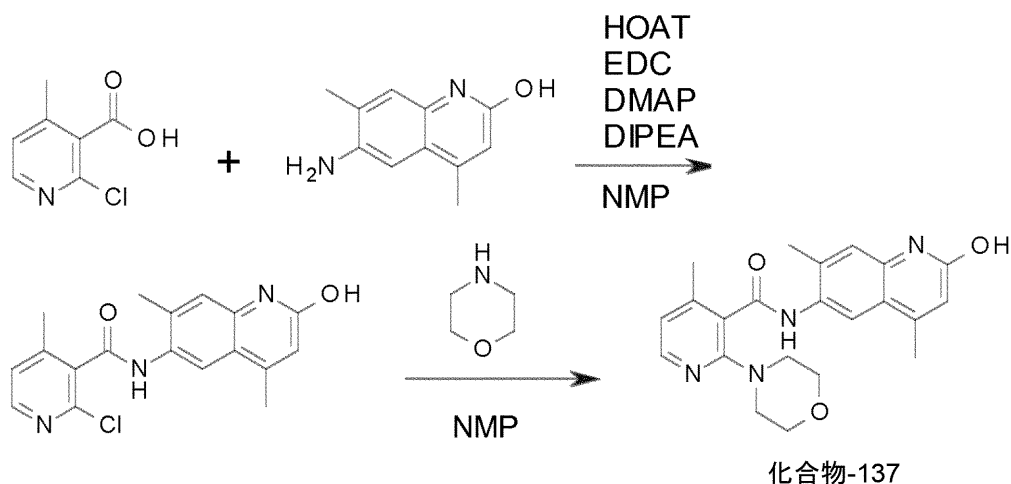
^1H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 7 4 (s , 1 H) , 1 0 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 4 8 - 8 . 2 4 (m , 1 H) , 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 9 6 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 1 7 - 6 . 8 4 (m , 1 H) , 6 . 4 5 (s , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 5 4 (m , 5 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 2 (m , 5 H) , 2 . 4 3 (d , J = 1 . 5 H z , 3 H) , 2 . 4 0 (t , J = 1 . 5 H z , 3 H) .

【 0 4 7 2】

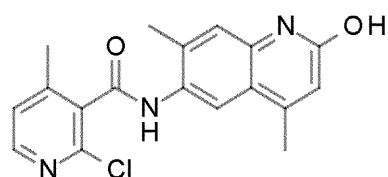
[化合物 - 1 3 7 および化合物 - 1 3 8 の合成]

30

【化 2 8 9】



10



20

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製：2 - クロロ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (2 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 当量) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 2 - オール (2 2 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 当量) 、 H O A T (1 9 0 m g 、 1 . 4 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 E D C (2 7 0 m g 、 1 . 4 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 D M A P (3 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 0 . 2 当量) および D I P E A (6 1 0 μ L 、 3 . 5 m m o l 、 3 当量) を添加した。混合物を 7 0 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ過により回収し、フラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H) により精製して、2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 0 0 m g 、 2 5 %) を固体として得た。LCMS : (M + H) = 3 4 2 , U V = 1 0 0 % .

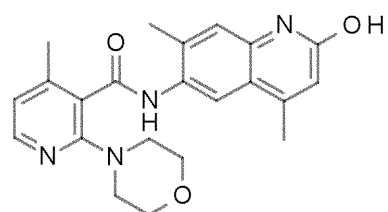
30

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 5 9 (s , 1 H) , 1 0 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 3 6 (d d , J = 5 . 0 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 3 8 (m , 1 H) , 7 . 1 9 (s , 1 H) , 6 . 3 8 (s , 1 H) , 2 . 4 4 (d , J = 1 . 7 H z , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 2 . 3 7 (d , J = 1 . 7 H z , 3 H) .

【 0 4 7 3】

40

【化 2 9 0】



化合物-137

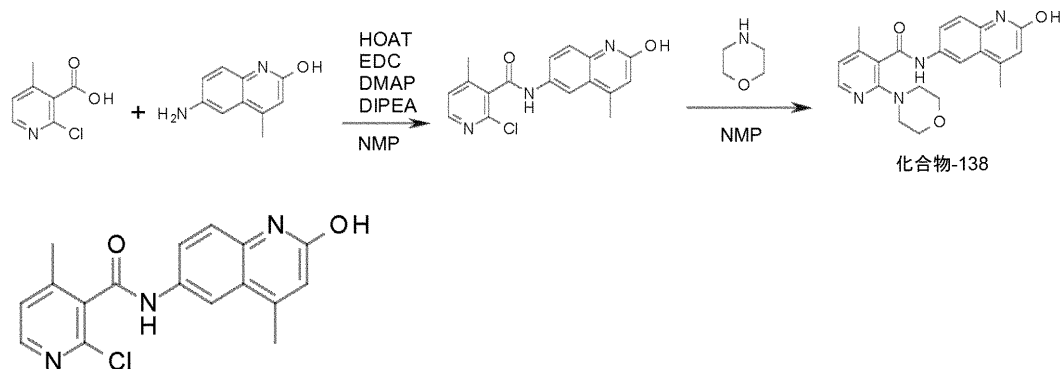
50

N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 137) の調製 : 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg , 0 . 15 mmol , 1 当量) の NMP (0 . 3 mL) 中の溶液に、モルホリン (640 μ L , 7 . 5 mmol , 50 当量) を添加した。この反応混合物を 100 で 3 日間加熱した。水を添加し、析出した化合物をろ過により回収して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 137) (23 mg , 39 %) をオフホワイトの固体として得た。LCMS : (M + H) = 393 , UV = 100 % .

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 11 . 58 (s , 1 H) , 9 . 94 (s , 1 H) , 8 . 19 (d , J = 5 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 72 (s , 1 H) , 7 . 18 (s , 1 H) , 6 . 94 (d , J = 5 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 38 (s , 1 H) , 3 . 75 - 3 . 66 (m , 4 H) , 3 . 34 - 3 . 23 (m , 5 H) , 2 . 39 (d , J = 1 . 2 Hz , 3 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 2 . 34 (s , 3 H) .

【 0474 】

【 化 291 】

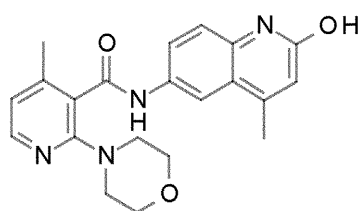


2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 化合物を 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成において用いた手法に従って行った。収率 : 249 mg , 65 % 。 LCMS : (M + H) = 327 , UV = 82 % .

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) 11 . 63 (s , 1 H) , 10 . 80 (s , 1 H) , 8 . 37 (d , J = 5 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 13 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 76 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 39 (m , 1 H) , 7 . 31 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 44 (s , 1 H) , 2 . 40 (d , J = 1 . 2 Hz , 3 H) , 2 . 36 (s , 3 H) .

【 0475 】

【 化 292 】



化合物-138

10

20

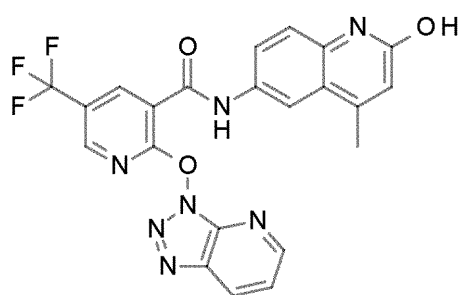
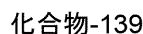
30

40

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.60 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.34 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.33 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H).

【化 2 9 3】



50

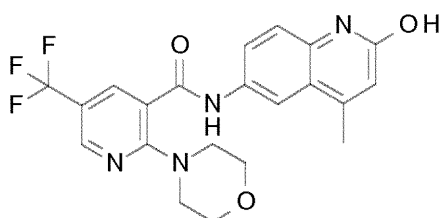
リフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(100mg、35%)を茶色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 482, UV = 100%.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.68 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 3H).

【0477】

【化294】

10



化合物-139

20

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-139)の調製: N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50mg、0.10mmol、1当量)のNMP(0.5mL)中の溶液に、モルホリン(200μL、2.3mmol、23当量)を添加した。この反応混合物を室温で週末にかけて攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ(DCM/MeOH)により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物-139)(34g、79%)を白色の固体として得た。LCMS: (M+H) = 433, UV = 100%.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.60 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.72 - 8.36 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

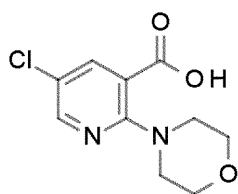
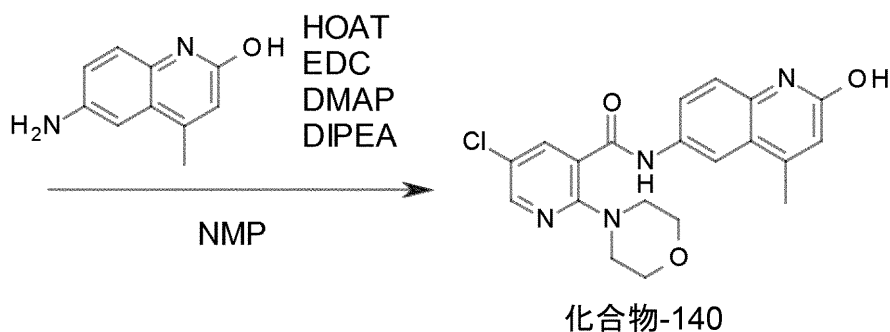
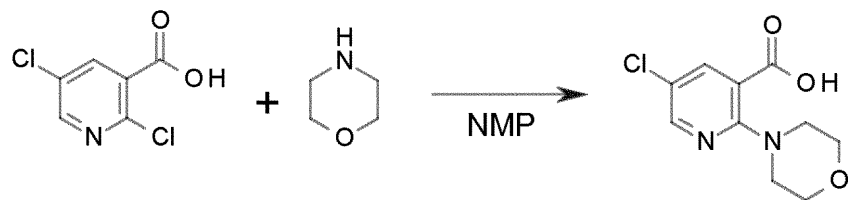
【0478】

[化合物-140の合成]

30

40

【化 2 9 5】

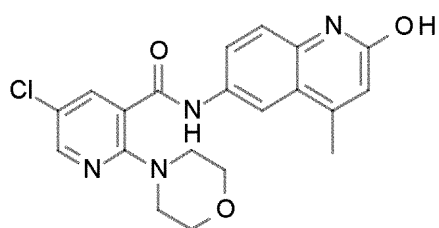


5 - クロロ - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボン酸の調製：2, 5 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 (50 mg、0.26 mmol、1 当量) の NMP (300 μ L) 中の溶液に、モルホリン (250 μ L、2.6 mmol、10 当量) を添加した。この反応混合物を 100 で 1 時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、1 M HCl で酸性とし、EtOAc で抽出して、5 - クロロ - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボン酸を得た。この粗化合物は NMP を含有しており、精製することなく次のステップにおいて用いた。LCMS：(M+H) = 243, UV = 96% 純度。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 5.5, 3.8 Hz, 4H), 3.41 - 3.35 (m, 4H)。

【0 4 7 9】

【化 2 9 6】



化合物-140

5 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ -

ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 140) の調製 : 5 - クロロ - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (0.26 mmol、1 当量) の NMP (1 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (45 mg、0.26 mmol、1 当量)、HOAT (42 mg、31 mmol、1.5 当量)、EDC (60 mg、0.31 mmol、1.5)、DMAP (6 mg、0.05 mmol、0.2 当量) および DIPEA (136 μ L、0.78 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 70 で 1 時間加熱した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM/MeOH) により精製して、5 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 140) (41 mg、39%) を紫色の固体として得た。LCMS : (M + H) = 399, UV = 100% 純度。

10

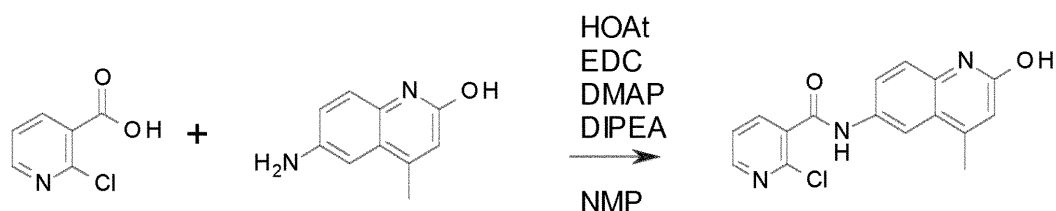
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.60 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.31 - 3.29 (m, 4H), 2.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H) .

【0480】

[化合物 - 141、化合物 - 142、化合物 - 143、化合物 - 144、化合物 - 145、化合物 - 146、化合物 - 147 および化合物 - 148 の合成]

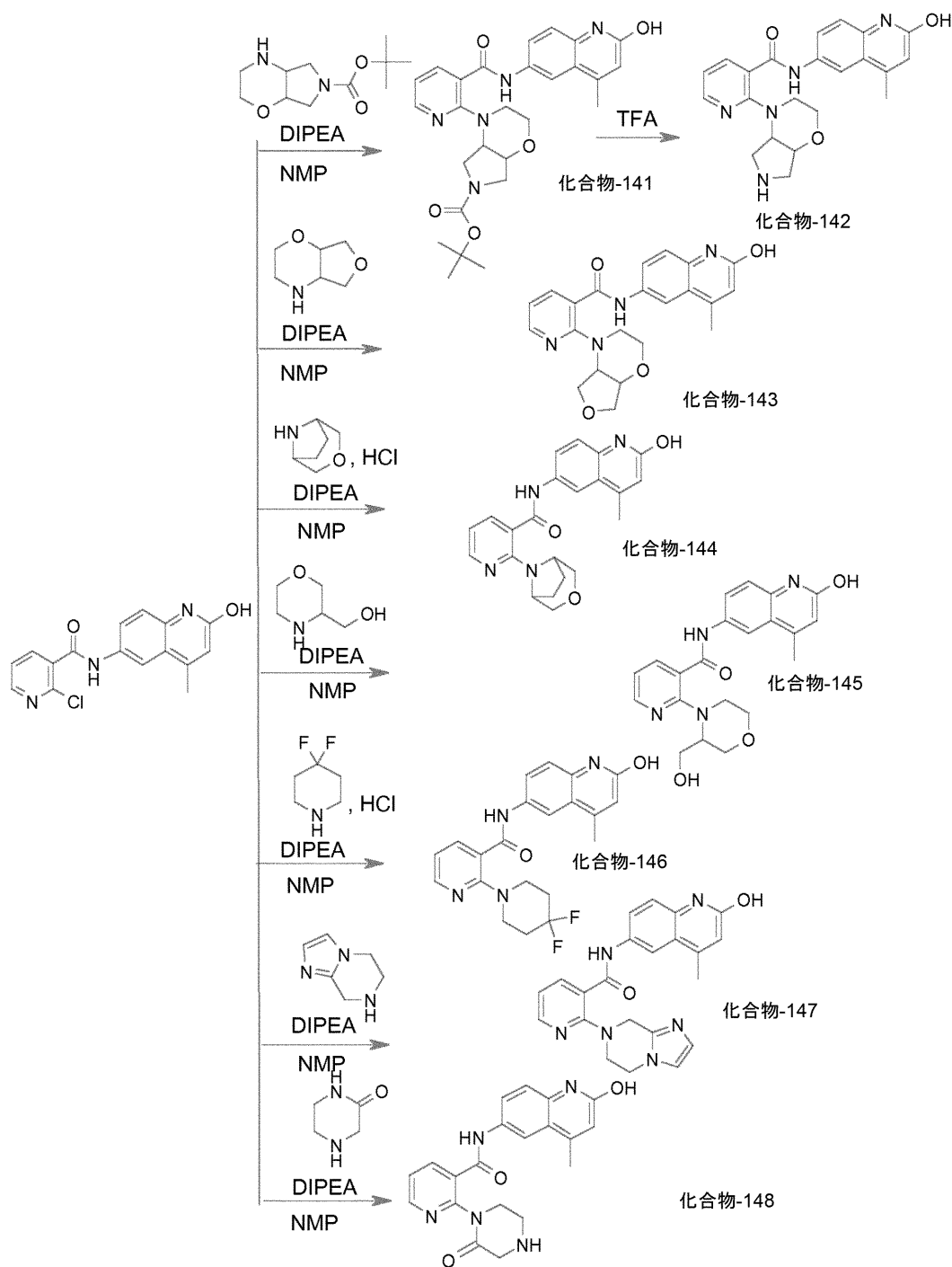
20

【化297】



30

【化 2 9 8】



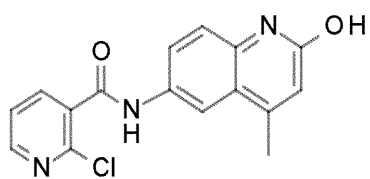
10

20

30

40

【化 2 9 9】



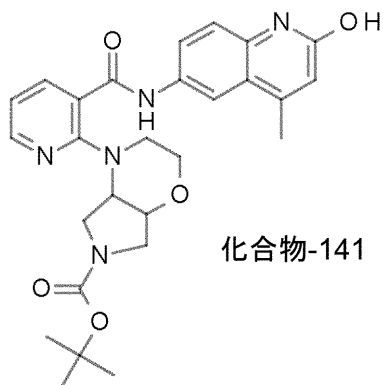
ボキサミドの調製：2 - クロロピリジン - 3 - カルボン酸 (4 0 0 m g 、 2 . 5 4 m m o l 、 1 当量) の N M P (4 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチル - キノリン - 2 - オール (4 4 0 m g 、 2 . 5 4 m m o l 、 1 当量) 、 H O A T (5 1 8 m g 、 3 . 8 2 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 E D C (7 3 0 m g 、 3 . 8 2 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (6 2 m g 、 0 . 5 0 m m o l 、 0 . 2 当量) および D I P E A (2 . 6 4 m L 、 1 5 . 2 4 m m o l 、 3 当量) を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。水を添加し、析出した固体をろ過により回収した。粗生成物を水で洗浄し、乾燥させて、2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (4 3 7 m g 、 6 2 %) を黄色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 1 4 , U V = 9 7 % .

10

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 3 (s , 1 H) , 1 0 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 9 H z , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 9 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d d , J = 7 . 6 , 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 3 (m , 3 H) .

【 0 4 8 1 】

【 化 3 0 0 】



化合物-141

20

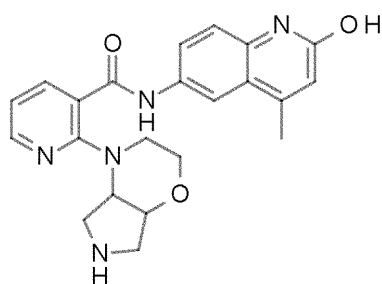
t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 1 4 1) の調製：2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (8 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 当量) の N M P (1 m L) 中の溶液に、t - ブチル 3 , 4 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (2 3 6 m g 、 1 . 0 4 m m o l 、 4 当量) および D I P E A (2 7 2 μ L 、 1 . 5 6 m m o l 、 6 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波オーブン中において 1 5 0 で4時間加熱した。水を添加し、混合物を E t O A c で抽出した。組み合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H) により精製して、t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 1 4 1) (6 5 m g 、 5 0 %) を茶色の油として得た。L C M S : (M + H) = 5 0 6 , U V = 8 8 % 純度。

30

40

【 0 4 8 2 】

【化 3 0 1】



化合物-142

10

2 - (3 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 2) の調製 :

トリフルオロ酢酸 (2 5 0 μ L) を、 t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (6 5 mg、0 . 1 6 mmol、1 当量) の D C M (0 . 5 mL) 中の溶液に添加した。室温で 4 5 分間撹拌した。蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H / N H ₃ - a q) により精製して、2 - (3 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 2) (1 5 mg、2 3 %) を茶色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 4 0 6 , U V = 1 0 0 % 純度。

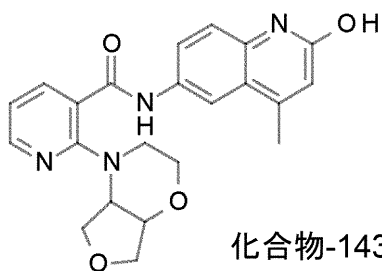
20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 8 . 3 2 (d d , J = 4 . 9 , 1 . 9 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d d , J = 7 . 5 , 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 5 6 (s , 1 H) , 4 . 3 6 (t d , J = 8 . 8 , 3 . 8 H z , 1 H) , 4 . 0 2 (t , J = 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 8 8 (d t , J = 1 1 . 2 , 2 . 4 H z , 1 H) , 3 . 6 9 (t d , J = 1 0 . 8 , 3 . 6 H z , 1 H) , 3 . 5 4 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 1 8 - 2 . 9 9 (m , 3 H) , 2 . 9 2 (d , J = 1 2 . 7 H z , 1 H) , 2 . 5 4 (s , 3 H) .

30

【 0 4 8 3 】

【化 3 0 2】



化合物-143

40

2 - (2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロフロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 3) の調製 :

t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4]

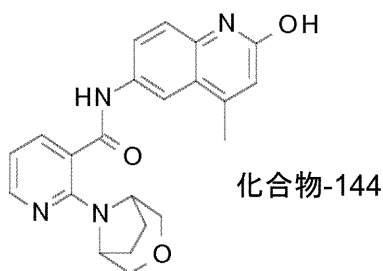
50

1, 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 141) の合成において用いた手法に従って合成した。収率：30 mg、23%。LCMS：(M+H) = 407, UV = 100% 純度。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.60 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.1, 5.2, 2.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.55 (td, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.64 (m, 5H), 3.49 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。

【0484】

【化303】



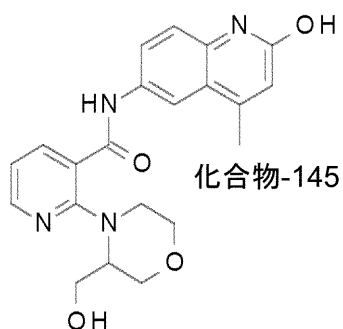
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 144) の調製：

t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2, 3, 4a, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 141) の合成において用いた手法に従って合成した。収率：16 mg、26%。LCMS：(M+H) = 391, UV = 100% 純度。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.59 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.31 - 8.14 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 6.5, 5.3, 2.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.93 - 1.62 (m, 4H)。

【0485】

【化304】



10

20

30

40

50

2 - [3 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 145) の調製 :

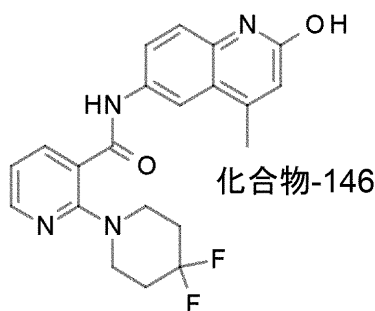
t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 141) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 5 m g 、 8 %

L C M S : (M + H) = 395 , U V = 95 % 純度。

¹ H N M R (300 M H z , メタノール - d₄) 8 . 42 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 9 H z , 1 H) , 8 . 36 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 15 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 90 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 41 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 15 (d d , J = 7 . 6 , 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 57 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 4 . 19 - 4 . 04 (m , 1 H) , 3 . 93 (d d , J = 4 . 1 , 2 . 3 H z , 2 H) , 3 . 84 - 3 . 62 (m , 4 H) , 3 . 50 - 3 . 33 (m , 4 H) , 3 . 26 - 3 . 11 (m , 1 H) , 2 . 56 (d , J = 1 . 3 H z , 3 H) .

【 0 4 8 6 】

【 化 3 0 5 】



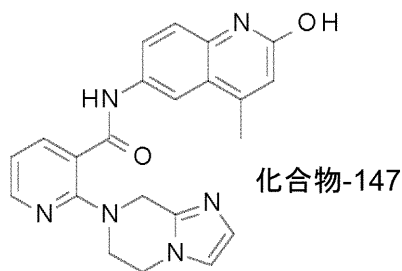
2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 146) の調製 :

t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 141) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 50 m g 、 79 % 。 L C M S : (M + H) = 399 , U V = 100 % 純度。

¹ H N M R (300 M H z , D M S O - d₆) 11 . 61 (s , 1 H) , 10 . 53 (s , 1 H) , 8 . 32 (d d , J = 4 . 9 , 1 . 9 H z , 1 H) , 8 . 17 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 85 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 79 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 30 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 01 (d d , J = 7 . 5 , 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 43 (s , 1 H) , 3 . 52 - 3 . 37 (m , 4 H) , 2 . 39 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 2 . 14 - 1 . 88 (m , 4 H) .

【 0 4 8 7 】

【化 3 0 6】



10

2 - (6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 7) の調製 :

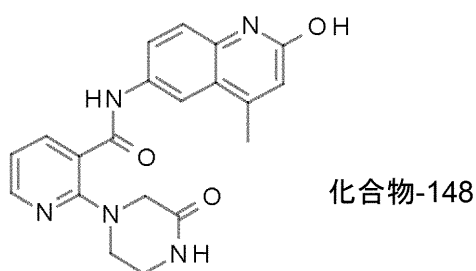
t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 1 4 1) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 1 1 m g 、 1 7 % 。 L C M S : (M + H) = 4 0 1 , U V = 1 0 0 % 純度。

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 9 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d d , J = 7 . 4 , 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 4 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 4 . 5 2 (s , 2 H) , 4 . 0 2 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 8 1 (t , 2 H) , 2 . 3 9 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) .

20

【 0 4 8 8 】

【化 3 0 7】



30

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 8) の調製 :

40

t - ブチル 4 - [3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) カルバモイル] - 2 - ピリジル] - 2 , 3 , 4 a , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート (化合物 - 1 4 1) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 4 9 m g 、 8 1 % 。 L C M S : (M + H) = 3 7 8 , U V = 1 0 0 % 純度。

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 6 0 (s , 1 H) , 1 0 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 9 H z , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (d d d , J = 1 3 . 4 , 8 . 1 , 2 . 1 H z , 2 H) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (d d , J = 7 . 4 , 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 8 6 (s , 2 H) , 3 . 6 1

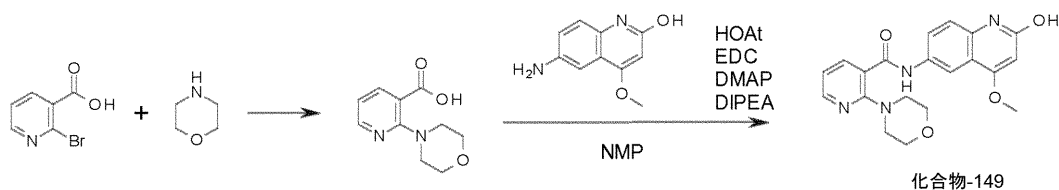
50

- 3 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 2 5 - 3 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) .

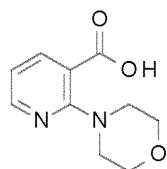
【 0 4 8 9 】

[化合物 - 1 4 9 の合成]

【 化 3 0 8 】



10



2 - モルホリノピリジン - 3 - カルボン酸の調製

2 - プロモピリジン - 3 - カルボン酸 (7 0 0 m g , 3 . 4 7 m m o l , 1 当量) をモルホリン (2 m L , 2 2 m m o l , 6 当量) と混合し、7 0 ° で一晩加熱した。混合物を蒸発させ、水を添加し、混合物を、4 M H C l を滴下することによりわずかに酸性とした。次いで、この反応混合物を E t O A c で 8 回抽出した。組み合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させて、2 - モルホリノピリジン - 3 - カルボン酸 (6 4 9 , 9 0 %) をベージュ色の固体として得た。L C M S : (M + H) = 2 0 9 , U V = 1 0 0 % 純度。

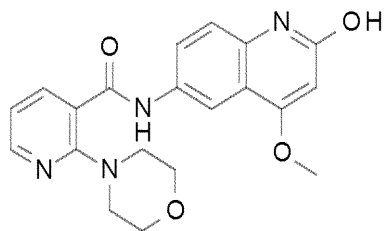
20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 3 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (d d , J = 4 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d d , J = 7 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (d d , J = 7 . 5 , 4 . 7 H z , 1 H) , 3 . 7 3 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 4 4 - 3 . 2 0 (m , 4 H) .

【 0 4 9 0 】

30

【 化 3 0 9 】



化合物-149

40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 9) の調製 : 2 - モルホリノピリジン - 3 - カルボン酸 (8 2 m g , 0 . 3 9 m m o l 1 当量) の N M P (0 . 5 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - オール (7 5 m g , 0 . 3 9 m m o l , 1 . 5 当量) 、 H O A T (8 0 m g , 0 . 5 9 m m o l , 1 . 5 当量) 、 E D C (1 1 2 m g , 0 . 5 9 m m o l , 1 . 5 当量) 、 D M A P (1 0 m g , 0 . 0 8 m m o l , 0 . 2 当量) および D I P E A (4 0 7 μ L , 2 . 3 4 m m o l , 3 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ過により回収し、フラッシュ

50

ュクロマトグラフィ (D C M / M e O H / N H ₃ - a q) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 4 9) (2 6 m g 、 1 8 %) をオフホワイトの固体として得た。L C M S : (M + H) = 3 8 1 , U V = 9 5 % 純度。

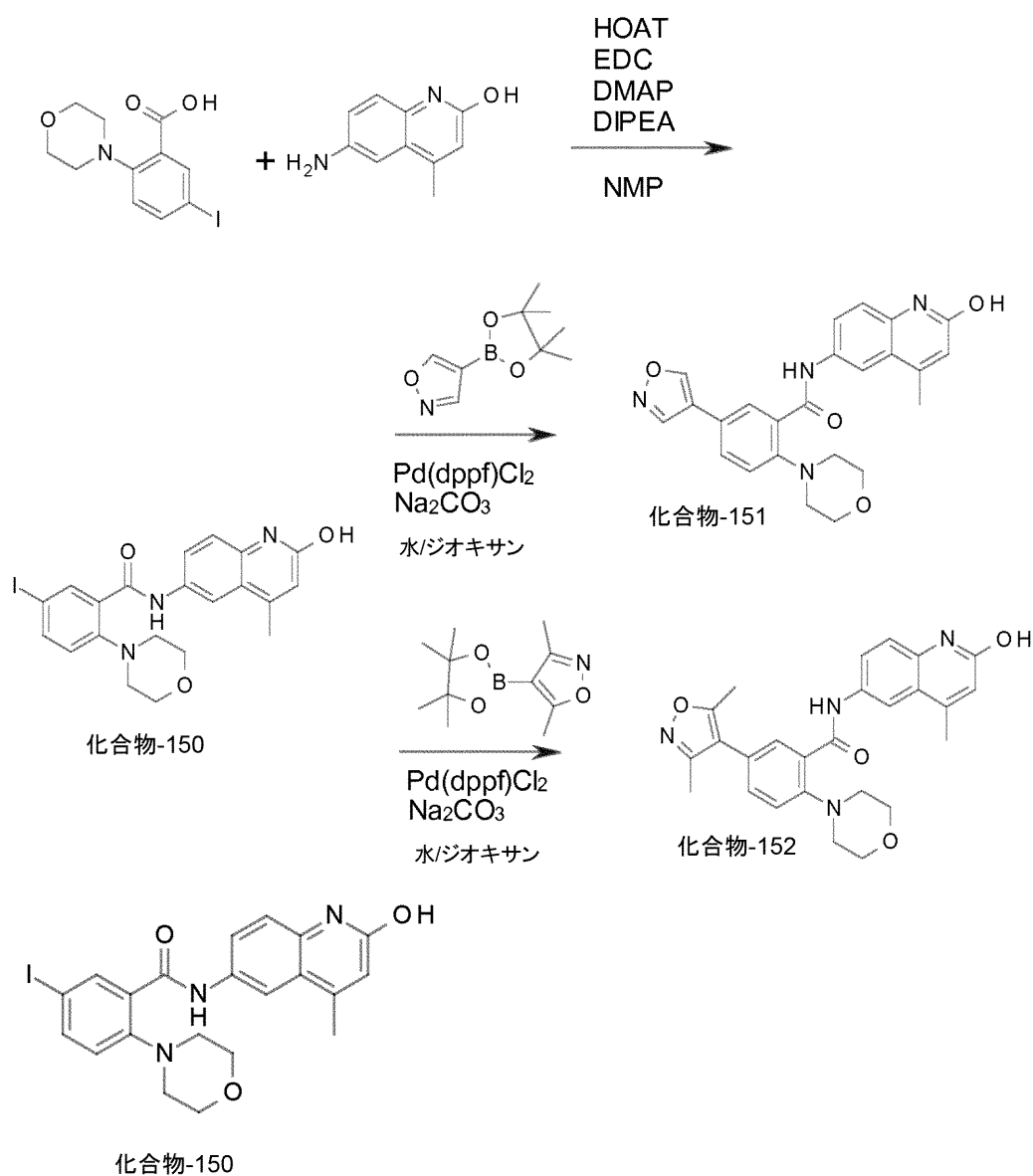
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 3 5 (s , 1 H) , 1 0 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 3 2 (d d , J = 4 . 8 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 7 . 4 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , J = 7 . 4 , 4 . 8 H z , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H) , 3 . 6 3 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 3 . 2 7 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H)

10

【 0 4 9 1 】

[化合物 - 1 5 0 、 化合物 - 1 5 1 および化合物 - 1 5 2 の合成]

【 化 3 1 0 】



20

30

40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 0) の調製 : 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (6 0

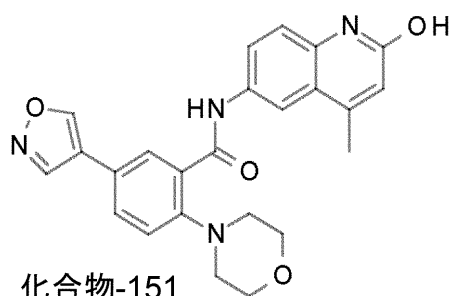
50

0 mg、1.8 mmol、1当量)のDMF(6 mL)中の溶液に、6-アミノ-4-メチル-キノリン-2-オール(314 mg、1.8 mmol、1当量)、HOAT(294 mg、2.16 mmol、1.2当量)、EDC(414 mg、2.16 mmol、1.2当量)、DMAP(44 mg、0.36 mmol、0.2当量)およびDIPEA(939 μ L、5.4 mmol、3当量)を添加した。この反応混合物を70℃で1時間攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ過により回収した。粗生成物をEtOAc中で攪拌し、ろ過し、乾燥させて、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド(化合物-150)(771 mg、88%)をベージュ色の固体として得た。LCMS:(M+H)=490, UV=98%純度。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 11.60(s, 1H), 10.97(s, 1H), 8.22(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.93(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.88-7.67(m, 2H), 7.32(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 3.68(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.97(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.40(s, 3H).

【0492】

【化311】



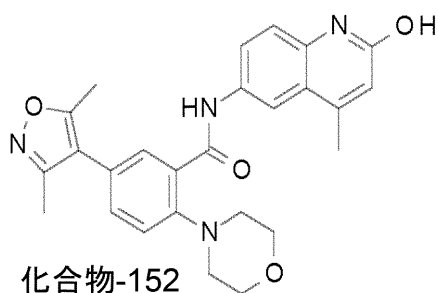
N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-ベンズアミド(化合物-151)の調製:

N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド(化合物-150)(50 mg、0.10 mmol、1当量)および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)イソキサゾール(化合物4)(39 mg、0.20 mmol、2当量)のジオキサン(2.5 mL)中の溶液に、 Na_2CO_3 (32 mg、0.30 mmol、3当量)の水(0.5 mL)中の溶液を添加した。この反応混合物をアルゴンでパージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf) Cl_2)(15 mg、0.2 mmol、0.02当量)を添加した。反応混合物を70℃で1時間加熱した。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(DCM/MeOH)により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-ベンズアミド(化合物-151)(4 mg、9%)を固体として得た。LCMS:(M+H)=431, UV=95%純度。

^1H NMR(300 MHz, クロロホルム- d +メタノール- d_4) 8.73(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.47(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.35(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.69-7.49(m, 2H), 7.40(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 4.06-3.83(m, 6H), 3.23-2.97(m, 6H), 2.52(s, 4H).

【0493】

【化 3 1 2】



10

5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 2) の調製 :

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 1) の合成において用いた手法に従って合成した : 収率 : 3 0 m g 、茶色の固体として 3 3 % 。 L C M S : (M + H) = 4 5 9 , U V = 9 5 % 純度。

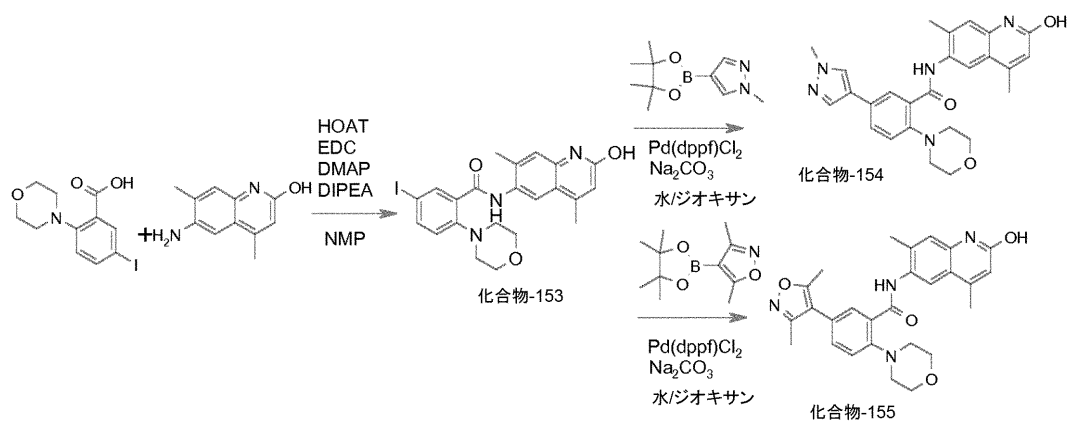
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 1 (s , 1 H) , 1 1 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d d , J = 8 . 6 , 6 . 4 H z , 2 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 3 . 7 1 (d d , J = 5 . 3 , 3 . 5 H z , 4 H) , 3 . 0 3 (t , J = 4 . 5 H z , 4 H) , 2 . 4 1 (d , J = 1 . 1 H z , 6 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H)

20

【 0 4 9 4 】

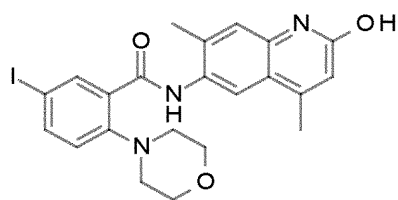
[化合物 - 1 5 3 、化合物 - 1 5 4 および化合物 - 1 5 5 の合成]

【化 3 1 3】



30

40



N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 3) の調製 :

50

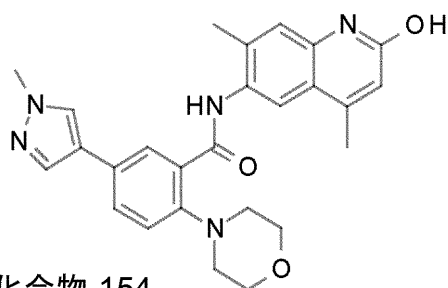
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 150) の合成において用いた手法に従って合成した。収率：233mg、87%。LCMS：(M+H)=504，UV=95%純度。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.57 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.18 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.72 (dd, J=5.4, 3.6Hz, 4H), 3.02 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.39 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)。

【0495】

【化314】

10



化合物-154

20

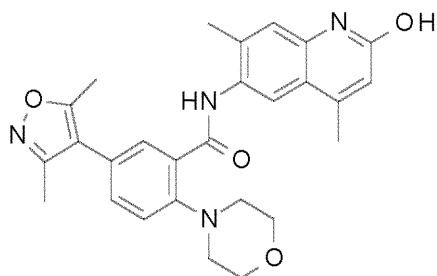
N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 154) の調製：N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 151) 収率：15mg (16%) の合成において用いた手法に従って合成した。LCMS：(M+H)=458，UV=97%純度。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.58 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.18 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.11 - 2.92 (m, 4H), 2.40 (s, 6H)。

【0496】

【化315】

30



化合物-155

40

5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 155) の調製：

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル

50

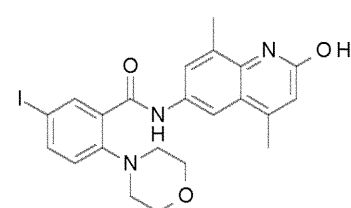
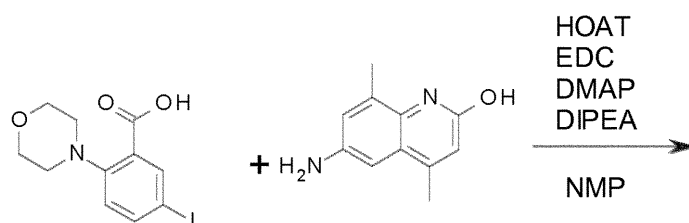
- 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 151) の合成において用いた手法に従って合成した。収率：34 mg、60%。LCMS：(M+H) = 473, UV = 94% 純度。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.57 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.88 - 3.54 (m, 4H), 3.21 - 2.82 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H)。

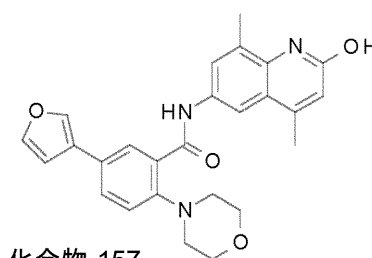
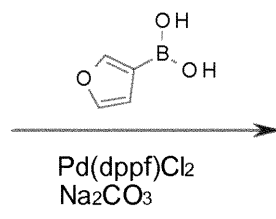
【0497】

[化合物 - 156 および化合物 - 157 の合成]

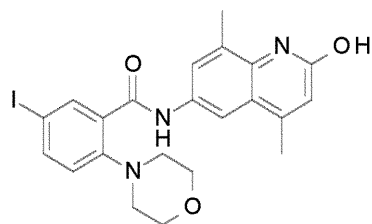
【化316】



化合物-156



化合物-157



化合物-156

N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 156) の調製：

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 150) の合成において用いた手法に従って合成した。収率：162 mg、77%。LCMS：(M+H) = 504, UV = 98% 純度。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.88 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 4H), 2.97 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H)。

【0498】

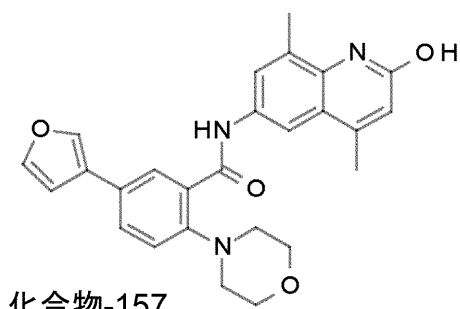
10

20

30

40

【化 3 1 7】



化合物-157

10

5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 7) の調製 : N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 1) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 4 9 m g 、 5 5 % 。 L C M S : (M + H) = 4 4 4 , U V = 9 5 % 純度。

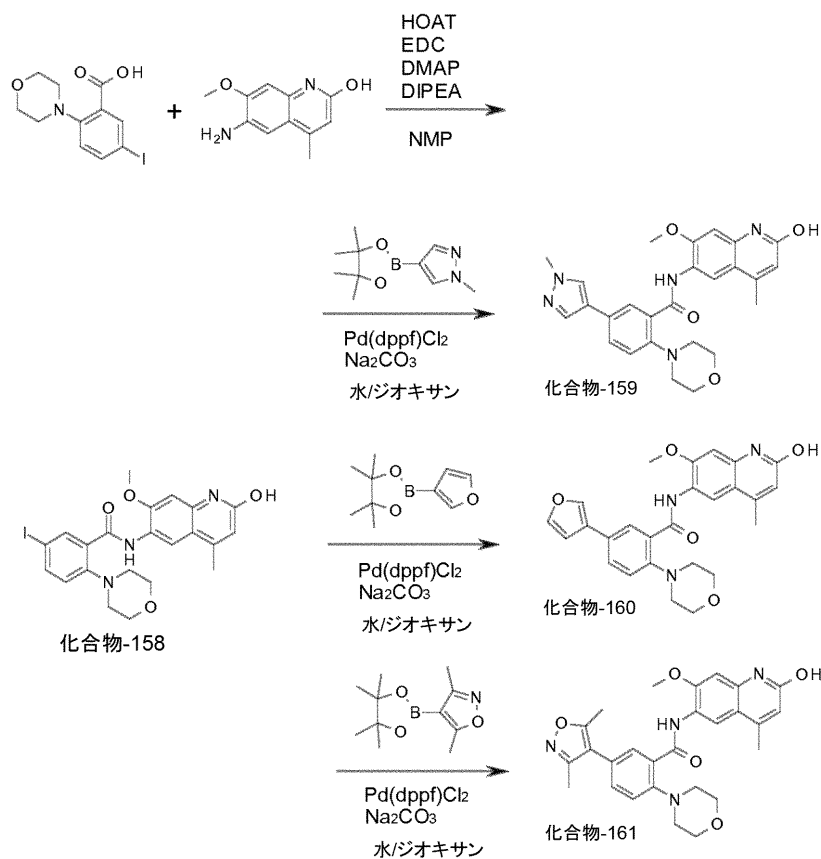
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 0 6 (s , 1 H) , 1 0 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 2 6 - 8 . 1 3 (m , 2 H) , 7 . 9 3 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 6 7 (m , 3 H) , 7 . 2 8 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , J = 1 . 9 , 0 . 9 H z , 1 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 5 . 7 6 (s , 2 H) , 3 . 7 2 (t , J = 4 . 5 H z , 4 H) , 3 . 3 1 (s , 2 H) , 3 . 0 0 (t , J = 4 . 5 H z , 4 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 2 . 4 2 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) .

20

【 0 4 9 9 】

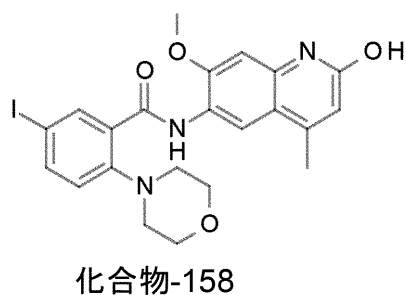
[化合物 - 1 5 8 、 化合物 - 1 5 9 、 化合物 - 1 6 0 および化合物 - 1 6 1 の合成]

【化 3 1 8】



10

20



30

N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 8) の調製 :

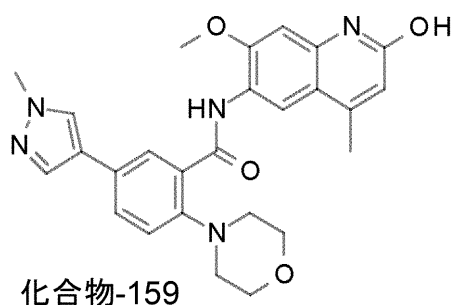
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 0) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 1 6 4 m g 、 3 2 % 。 L C M S : (M + H) = 5 2 0 , U V = 1 0 0 % 純度。

40

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 5 3 (s , 1 H) , 1 1 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 2 5 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (d d , J = 8 . 5 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (s , 1 H) , 6 . 2 9 (s , 1 H) , 5 . 7 6 (s , 1 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 3 . 7 7 (t , J = 4 . 5 H z , 4 H) , 2 . 9 8 (t , J = 4 . 6 H z , 4 H) , 2 . 3 8 (d , J = 1 . 1 H z , 3 H) .

【 0 5 0 0 】

【化 3 1 9】



化合物-159

10

N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 9) の調製 :

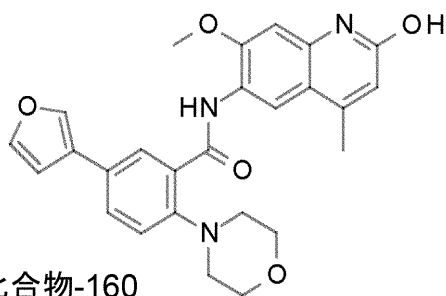
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 1) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 4 0 m g 、 5 6 % 。 L C M S : (M + H) = 4 7 4 , U V = 9 6 % 純度

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 6 (s , 1 H) , 1 1 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 0 . 7 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 8 4 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 0 4 - 2 . 9 2 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) .

20

【 0 5 0 1】

【化 3 2 0】



化合物-160

30

5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 6 0) の調製 :

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 1) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 7 0 m g 、 7 3 % 。 L C M S : (M + H) = 4 6 0 , U V = 9 5 % 純度

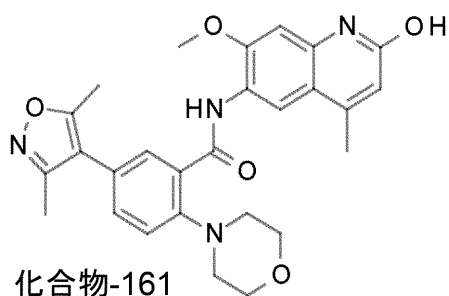
40

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 5 8 (s , 1 H) , 1 1 . 5 3 (s , 1 H) , 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (d d , J = 1 . 6 , 0 . 9 H z , 1 H) , 8 . 2 2 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 1 - 6 . 8 2 (m , 2 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 5 . 7 6 (s , 2 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 3 . 9 2 - 3 . 6 7 (m , 4 H) , 3 . 1 2 - 2 . 9 2 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (d , J = 1 . 1 H z , 4 H) .

50

【 0 5 0 2 】

【 化 3 2 1 】



10

5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 6 1) の調製 :

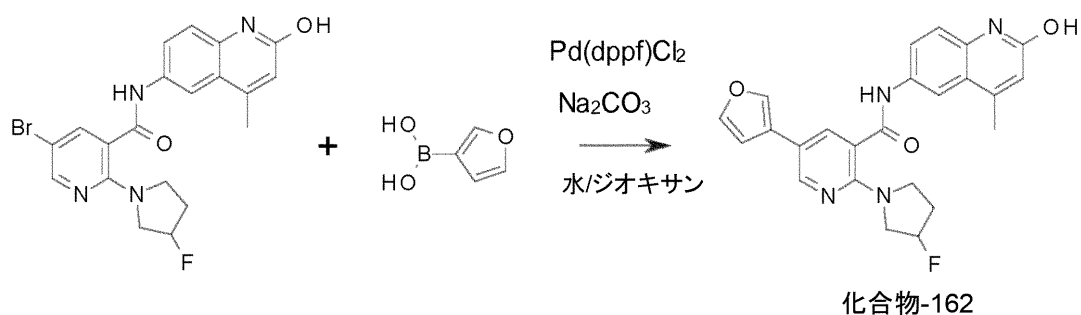
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 3 6) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 1 0 m g 、 1 7 % 。 L C M S : (M + H) = 4 8 9 , U V = 9 4 % 純度。

【 0 5 0 3 】

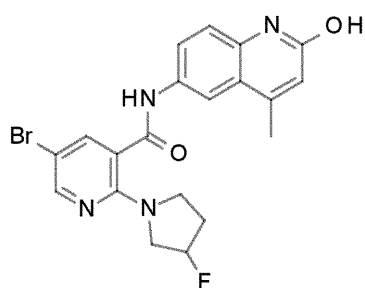
[化合物 - 1 6 2 の合成]

【 化 3 2 2 】

20



30



40

2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 , 8 a - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 - 1 6 2) の調製 :

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 5 1) の合成において用いた手法に従って合成した。収率 : 2 6 m g 、 2 6 % 。 L C M S : (M + H) = 4 3 3 , U V = 9 4 % 純度。

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 6 0 (s , 1 H) , 1 0 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 8 - 8 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 9 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z

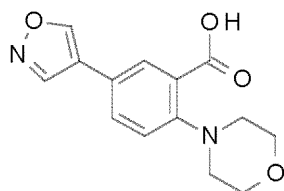
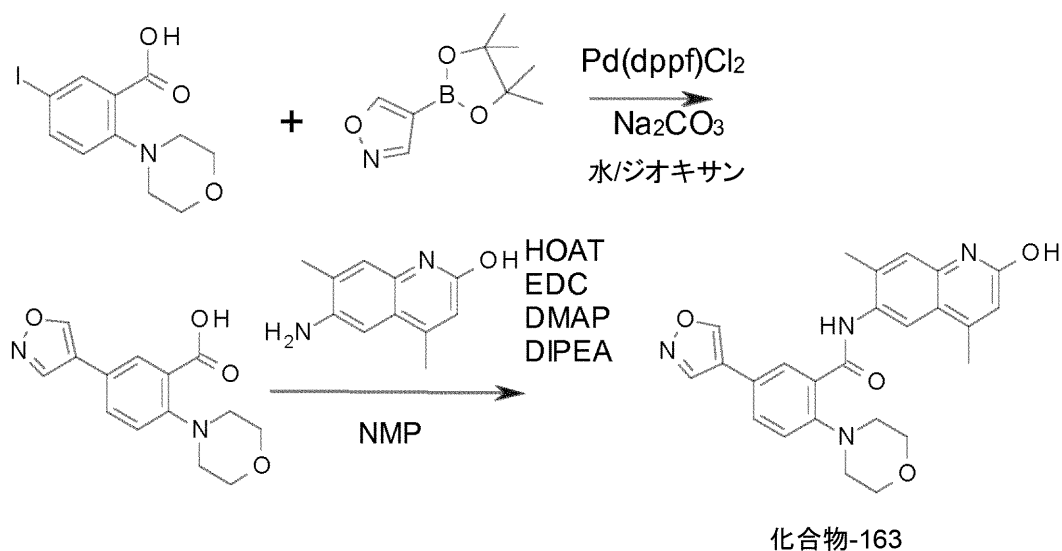
50

, 1 H), 7.73 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.53 - 5.24 (m, 1 H), 3.95 - 3.46 (m, 4 H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 2.29 - 1.93 (m, 2 H).

【0504】

[化合物-163の合成]

【化323】



30

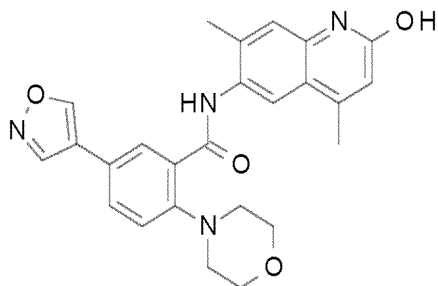
5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-安息香酸の調製：5-ヨード-2-モルホリノ-安息香酸(200 mg、0.60 mmol、1当量)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(234 mg、1.2 mmol、2当量)のジオキサン(5 mL)中の溶液に、Na₂CO₃(254 mg、2.4 mmol、4当量)の水(2 mL)中の溶液を添加した。この反応混合物をアルゴンでパージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂)(44 mg、0.06 mmol、0.1当量)を添加した。反応混合物を60℃で20分間加熱した。水を添加し、混合物を1 M HClで酸性とし、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(DCM/MeOH)により精製して、5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-安息香酸(82 mg、50%)を茶色の固体として得た。LCMS：(M+H) = 275, UV = 100%純度。

40

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 15.95 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.84 - 3.74 (m, 4 H), 3.13 - 3.03 (m, 4 H).

【0505】

【化 3 2 4】



化合物-163

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 6 3) の調製 : 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - 安息香酸 (4 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 当量) および 6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 2 - オール (3 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l 、 1 . 2 当量) 中の溶液に、H O A T (3 1 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 E D C (4 4 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (4 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 0 . 2 当量) および 7 8 μ L 、 0 . 4 5 m m o l 、 3 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、水中に注ぎ入れた。析出した固体をろ過により回収し、フラッシュクロマトグラフィ (D C M / M e O H) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチル - 6 - キノリル) - 5 - イソキサゾール - 4 - イル - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 1 6 3) (1 3 m g 、 2 0 %) を黄色味がかった固体として得た。LCMS : (M + H) = 4 4 5 , U V = 9 4 % 純度。

20

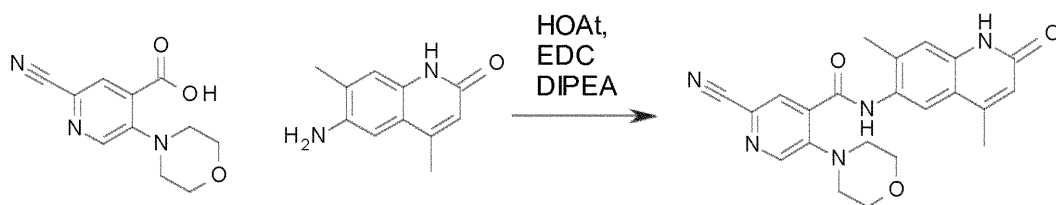
^1H NMR (3 0 0 M H z , メタノール - d_4) 9 . 1 4 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 9 0 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 1 9 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d t , J = 8 . 4 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (s , 1 H) , 6 . 5 2 (s , 1 H) , 3 . 9 7 - 3 . 7 4 (m , 4 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) .

30

【 0 5 0 6 】

[化合物 - 1 6 4 の合成]

【化 3 2 5】



化合物-164

40

2 - シアノ - 5 - モルホリノ - ピリジン - 4 - カルボン酸 (5 3 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 当量) の D M F (3 m L) 中の溶液に、H O A t (3 1 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 E D C \times H C l (4 4 m g 、 0 . 2 3 m m o l) および D I P E A (8 0 μ L 、 0 . 4 6 m m o l) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - キノリン - 2 - オン (4 1 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 7 0 $^{\circ}\text{C}$ で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を 2 0 m L の E t O A c および 2 0 m L の水で希釈し、抽出した。有機層を水 (2 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を溶剤系 D C M - M e O

50

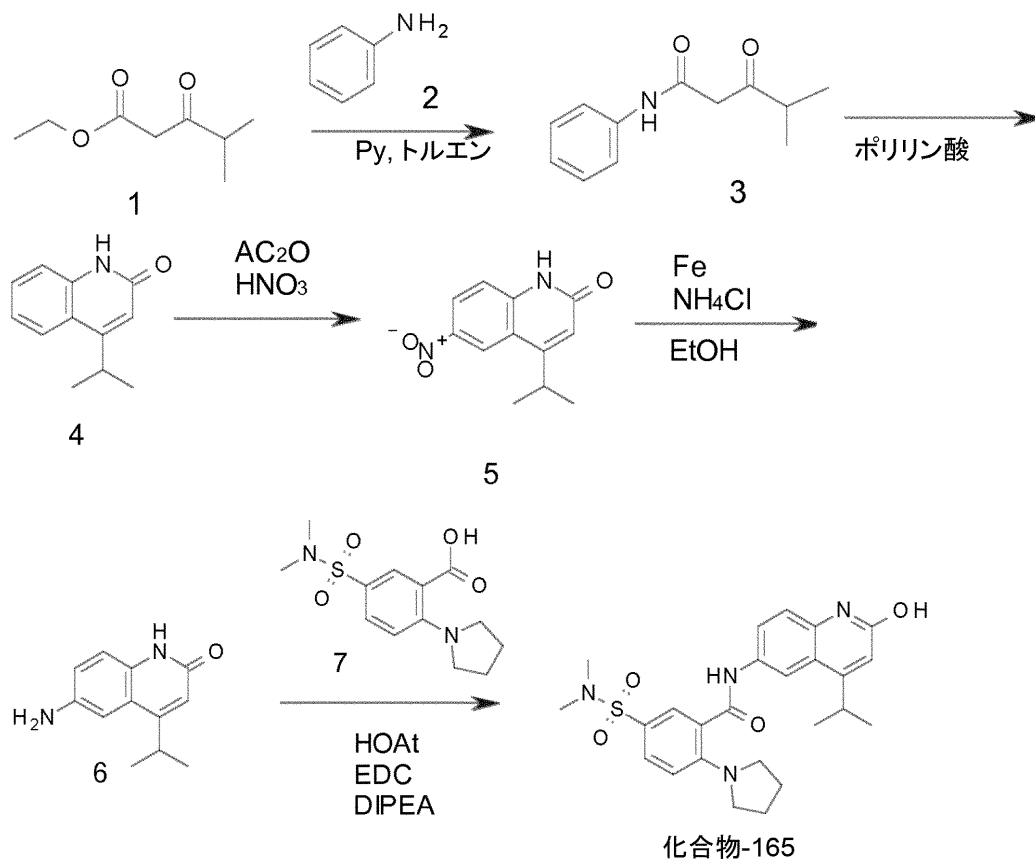
H、0～10% MeOH中におけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、溶剤を蒸発させて、5 mgの2-シアノ-N-(4,7-ジメチル-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-ホルホルノ-ピリジン-4-カルボキサミド(化合物-164)を白色の固体として得た。MS: m/z ($M+H$)⁺ 404; 99%純度。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.57 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【0507】

[化合物-165の合成]

【化326】



4-メチル-3-オキソ-N-フェニル-ペンタンアミド(3)の調製

エチル4-メチル-3-オキソ-ペンタノエート(1086 mg、7.5 mmol)のトルエン/ピリジン(5 mL / 1 mL)中の溶液を、30分間穏やかに加熱還流した。次いで、アニリン(465 mg、5.0 mmol)を上記の反応混合物に滴下し、これを16時間還流した。溶液を25℃に冷まし、2 M NaOHで抽出した。水性層を分離し、濃HClで弱酸性とした。次いで、これをEtOAcで抽出した(2×30 mL)。有機層を減圧下で濃縮して、1.048 gの粗4-メチル-3-オキソ-N-フェニル-ペンタンアミドを得た。生成物をさらに精製することなくそのまま用いた。

【0508】

4-イソプロピル-1H-キノリン-2-オン(4)の調製

5 mLのポリリン酸に、4-メチル-3-オキソ-N-フェニル-ペンタンアミド(1026 mg、5.0 mmol)を添加し、混合物を100℃で20時間撹拌した。

室温に冷却した後、少量の氷冷水を反応混合物に添加し、すべてのポリリン酸が溶解するまで撹拌した。次いで、混合物を20 mLの水/氷に注ぎ入れ、pHを2 N NaOHで塩基性とした。生成物が析出し、これをろ出し、水で洗浄し、乾燥させて、448 mgの4-イソプロピル-1H-キノリン-2-オンを得た。MS: m/z (M+H)⁺ 188, 純度99%。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.60 (s, 1H), 7.89-7.77 (m, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

10

【0509】

4-イソプロピル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン(5)の調製

4-イソプロピル-1H-キノリン-2-オン(448 mg、2.39 mmol)を無水酢酸(5 mL)中に溶解した。混合物を氷上で10分間撹拌し、次いで、硝酸(200 μL、4.79 mmol)を添加し、この反応を氷上で2時間撹拌した。反応混合物を水/氷(50 mL)で希釈し、得られた沈殿物を水で洗浄し、乾燥させて、235 mgの4-イソプロピル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オンを黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.22 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

20

【0510】

6-アミノ-4-イソプロピル-1H-キノリン-2-オン(6)の調製

4-イソプロピル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン(232 mg、1.0 mmol)を15 mLのEtOHおよび15 mLの飽和NH₄Cl中に懸濁させ、加熱還流した。鉄粉末(168 mg、3.0 mmol)を添加した。さらに45分間還流させた後、反応混合物を冷却し、ろ過し、水およびDCMで洗浄した。層を分離し、有機抽出物を塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、161 mgの6-アミノ-4-イソプロピル-1H-キノリン-2-オンを得た。MS: m/z (M+H)⁺ 203, 純度77.2% ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

【0511】

5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド(化合物-165)の調製

5-(ジメチルスルファモイル)-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸(95 mg、0.32 mmol、1当量)のDMF(5 mL)中の溶液に、HOAt(44 mg、0.32 mmol)、EDC×HCl(61 mg、0.32 mmol)およびDIPEA(111 μL、0.32 mmol)を添加し、続いて、6-アミノ-4-エチル-1H-キノリン-2-オン(65 mg、0.32 mmol)を添加し、反応を、DMF中において、70 °Cで20時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、溶剤系DCM-MeOH、0~10% MeOHにおける12 gのシリカゲルカラムによるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。最も純粋な画分を組み合わせ、水で洗浄した。次いで、有機溶剤を減圧下で蒸発させて、73 mgの純粋な5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド(化合物-165)を得た。

40

MS: m/z (M+H)⁺ 483 純度95%。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.61 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 1.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 1.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 0.81 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 0.61 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 0.41 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 0.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 0.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H)。

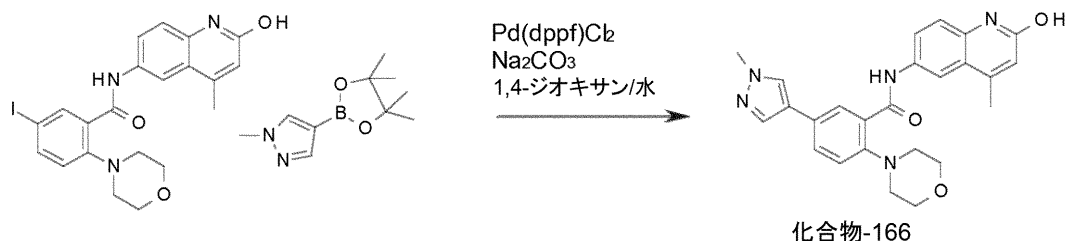
50

2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 5H), 2.59 (s, 6H), 1.99 - 1.79 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0512】

[化合物-166の合成]

【化327】



10

水 (1 mL) 中の炭酸ナトリウム (38 mg、0.36 mmol) を、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド (60 mg、0.12 mmol) および 1-メチル-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)ピラゾール (50 mg、0.24 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の混合物に、10 mL のマイクロ波バイアル中において添加し、アルゴンでパージし、その後、Pd(dppf)Cl₂ (9 mg、0.012 mmol) を添加した。次いで、反応を、マイクロ波反応器中において、140 °C で 45 分間撹拌した。混合物を 30 mL の水および 30 mL の DCM に注ぎ入れ、抽出した。DCM 層を水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM : MeOH、勾配 0 ~ 10 % MeOH、20 °C による 4 g のシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。溶剤を蒸発させた後、8 mg の N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド (化合物-166) を単離した。MS : m/z (M+H)⁺ 444, 純度 99 %.

20

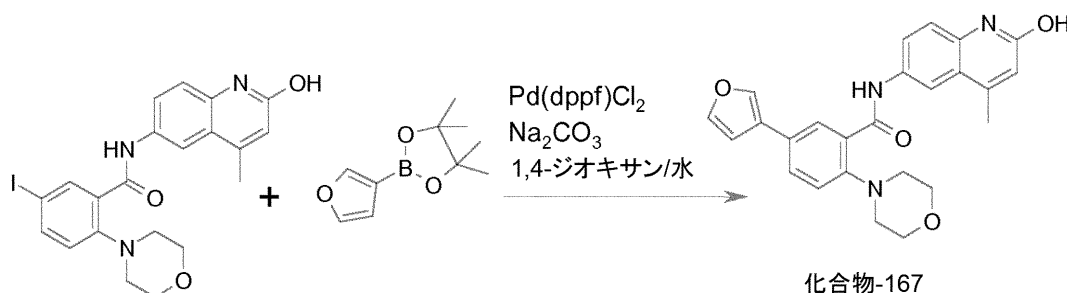
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.62 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.38 - 8.25 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 3.03 - 2.93 (m, 4H), 2.42 (t, J = 1.4 Hz, 3H).

30

【0513】

[化合物-167の合成]

【化328】



40

水 (1 mL) 中の炭酸ナトリウム (38 mg、0.36 mmol) を、N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド (60 mg、0.12 mmol) および 1-メチル-4-(furan-2-yl)pyrazole (50 mg、0.24 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の混合物に、10 mL のマイクロ波バイアル中において添加し、アルゴンでパージし、その後、Pd(dppf)Cl₂ (9 mg、0.012 mmol) を添加した。次いで、反応を、マイクロ波反応器中において、140 °C で 45 分間撹拌した。混合物を 30 mL の水および 30 mL の DCM に注ぎ入れ、抽出した。DCM 層を水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM : MeOH、勾配 0 ~ 10 % MeOH、20 °C による 4 g のシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィにより精製した。溶剤を蒸発させた後、8 mg の N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチル-4-(furan-2-yl)pyrazol-4-yl)-2-モルホリノ-ベンズアミド (化合物-167) を単離した。MS : m/z (M+H)⁺ 444, 純度 99 %.

50

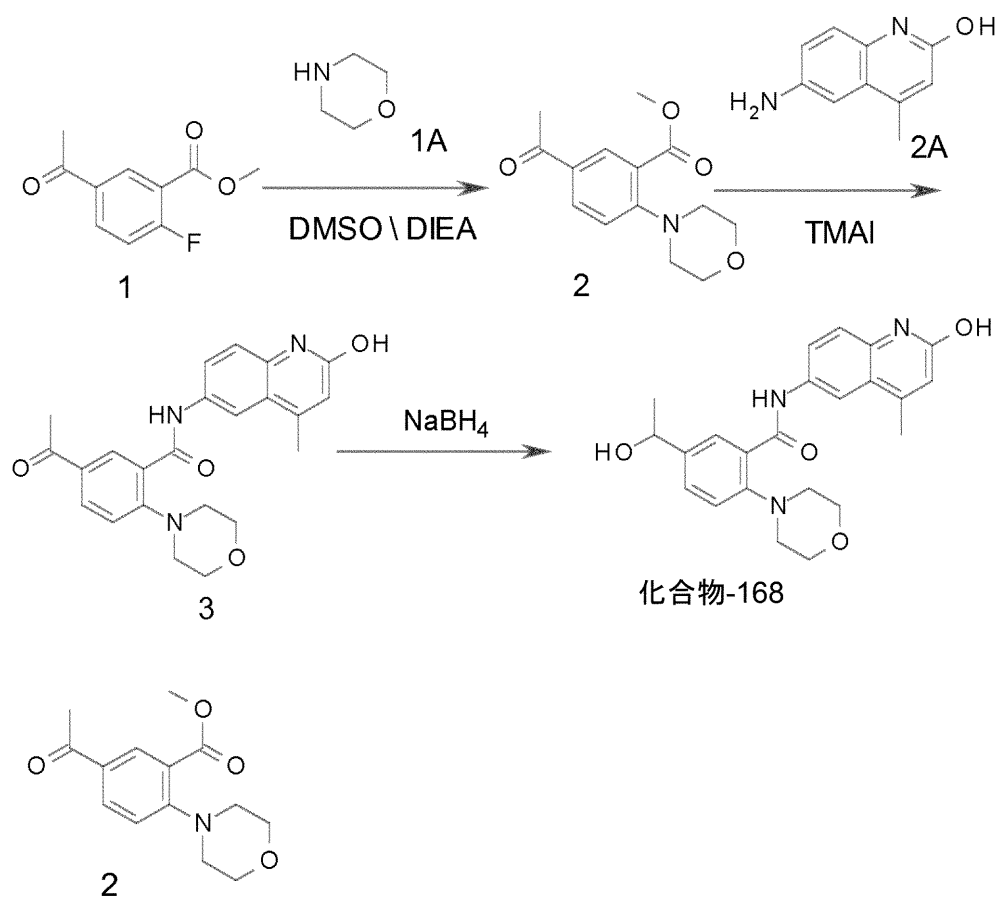
0 mg、0.12 mmol) および 2 - (3 - フリル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (50 mg、0.24 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の混合物に、10 mL のマイクロ波バイアル中において添加し、アルゴンでパージし、その後、Pd(dppf)Cl₂ (9 mg、0.012 mmol) を添加した。次いで、反応をマイクロ波反応器中において、140 °C で 45 分間撹拌した。混合物を DCM および水で希釈したところ、生成物が析出した。水層を傾瀉し、有機層をろ出した。得られた沈殿物を DCM および水で洗浄し、乾燥させて、43 mg の純粋な生成物 5 - (3 - フリル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - キノリル) - 2 - モルホリノ - ベンズアミド (化合物 - 167) を得た。MS: m/z (M + H)⁺ 430.06, 純度 99 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.60 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 1H), 7.95 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 6.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 4H), 3.09 - 2.92 (m, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 3H).

【0514】

[化合物 - 168 の合成]

【化329】

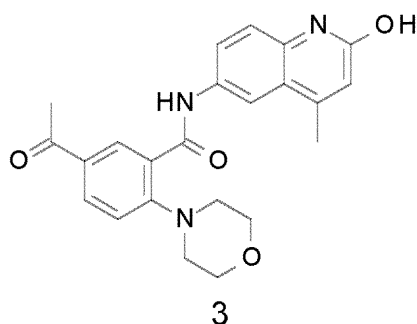


5 - アセチル - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) の調製: 5 - アセチル - 2 - フルオロ安息香酸メチル (1) (2 g、10.2 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (20 mL) 中の溶液に、室温で、モルホリン (1.06 g、12.24 mmol、1.2 当量)、DIPEA (3.95 g、30.6 mmol、3 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL

)。組み合わせた抽出物を水（ $2 \times 40 \text{ mL}$ ）、塩水（ 40 mL ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $\text{EtOAc}:\text{PET}$ エーテル（ $50:50$ ）で溶離する、（ SiO_2 ）を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - アセチル - 2 - モルホリノ安息香酸メチル（2）（ 2.2 g 、 82% ）を黄色の固体として得た。

【0515】

【化330】



10

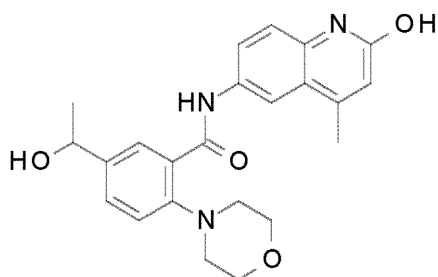
5 - アセチル - N - （2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル） - 2 - モルホリノベンズアミド（3）の調製：5 - アセチル - 2 - モルホリノ安息香酸メチル（2）（ 2 g 、 7.6 mmol 、1当量）の乾燥トルエン（ 20 mL ）中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール（ 2.64 g 、 15.20 mmol 、2当量）、トリメチルアルミニウム（ 1.64 g 、 22.8 mmol 、3当量）を添加し、 100°C で3時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を塩化アンモニウム溶液で失活させ、ろ過し、固体を得た。この固体を水で洗浄し、化合物を逆相法により精製（水中の 0.05% ギ酸：アセトニトリル中の 0.05% ギ酸）して、5 - アセチル - N - （2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル） - 2 - モルホリノベンズアミド（3）（ 450 mg 、 15% ）を黄色の固体として得た。

20

【0516】

30

【化331】



化合物-168

40

N - （2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル） - 5 - （1 - ヒドロキシエチル） - 2 - モルホリノベンズアミド（化合物 - 168）の調製：5 - アセチル - N - （2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル） - 2 - モルホリノベンズアミド（3）（ 450 mg 、 1.11 mmol 、1当量）のメタノール（ 10 mL ）中の溶液に、ナトリウムボロハイドライドを0で添加し、室温で1時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水で失活させ、固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、N - （2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル） - 5 - （1 - ヒドロキシエチル） - 2 - モルホリノベンズアミド（化合物 - 168）（ 430 mg 、 98% ）を黄色の固体として得た。

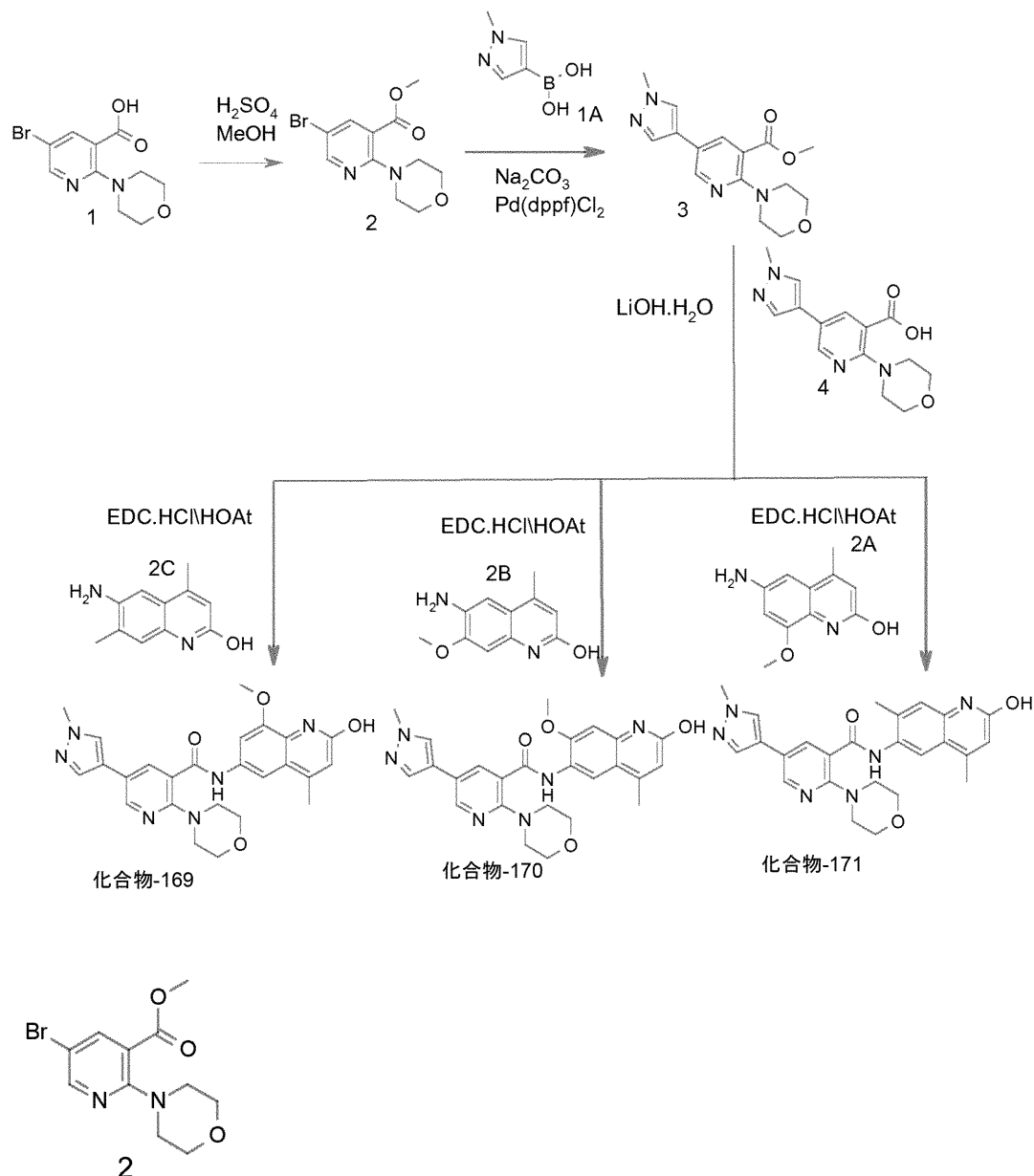
50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.59 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 17.5$, 8.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

【0517】

[化合物-169、化合物-170および化合物-171の合成:]

【化332】

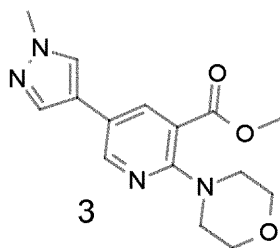


5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (2) の調製: 5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (1) (3 g、10.452 mmol、1 当量) の MeOH (30 mL) 中の溶液に、濃 H_2SO_4 (0.6 mL) を添加し、70 で 18 時間撹拌した。反応が完了した後、この反応混合物を固体 NaHCO_3 で失活させ、水を添加し、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (2) (2.3 g、73%) をオフホワイトの固体として得た。

50

【 0 5 1 8 】

【 化 3 3 3 】



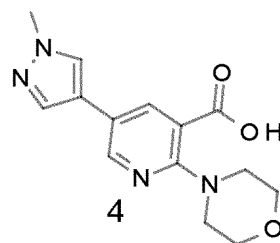
10

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (3) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (2) (1 . 2 g 、 4 m m o l 、 1 当量) のジオキサン : H_2O (2 : 1) (1 0 v o l) 中の溶液に、2 A (1 g 、 8 m m o l 、 2 当量) および Na_2CO_3 (1 . 2 7 g 、 1 2 m m o l 、 3 当量) を添加し、1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。反応が完了した後、溶剤を蒸発させ、粗化合物を、 $MeOH : DCM$ (5 : 9 5) で溶離する、(SiO_2) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (3) (7 0 0 m g 、 5 8 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 5 1 9 】

【 化 3 3 4 】



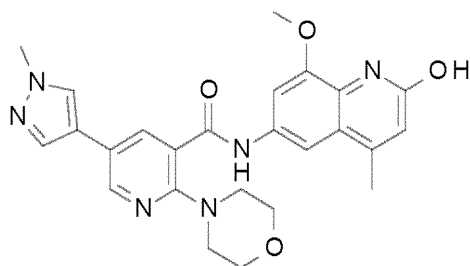
30

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (4) の調製 : 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (3) (7 0 0 m g 、 2 . 3 1 7 m m o l 、 1 当量) のメタノール : H_2O (5 : 1) (1 0 v o l) 中の溶液に、 $LiOH$ (2 9 1 . 6 m g 、 6 . 9 5 1 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。反応が完了した後、溶剤を蒸発させ、水 (2 0 m L) で希釈し、5 % クエン酸溶液を用いて酸性化し、 $EtOAc$ で抽出した ($2 \times 3 0 m L$) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (4) (3 6 0 m g 、 5 4 %) をオフホワイトの固体として得た。

40

【 0 5 2 0 】

【化 3 3 5】



化合物-169

10

N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 -
メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 6
9) の調製 : 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン
酸 (4) (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (2 m L) 中の溶液
に、H O A t (9 4 . 3 8 m g 、 0 . 6 9 m m o l 、 2 当量) 、 E D C (1 3 3 m g 、 0
. 6 9 m m o l 、 2 当量) 、 D I P E A (1 7 9 . 0 5 m g 、 1 . 3 8 m m o l 、 4 当量
) 、 6 - アミノ - 8 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (7 0 . 7 m g 、 0 .
3 4 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。完了した後、この反応
混合物を氷水に注ぎ入れた。固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、N
- (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチ
ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 6 9)
(1 1 2 m g 、 6 8 %) をオフホワイトの固体として得た。

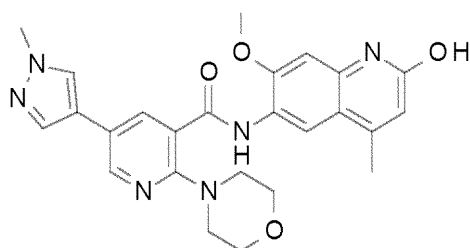
20

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 1 0 . 6 5 (d , J = 3 . 9 H z ,
2 H) , 8 . 5 8 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d
, J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 2 . 0 H z , 1
H) , 7 . 5 9 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 3 . 9 0 (s ,
3 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 3
(m , 4 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) .

30

【 0 5 2 1 】

【化 3 3 6】



化合物-170

40

N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 -
メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 7
0) の調製 : 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン
酸 (4) (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (2 m L) 中の溶液
に、H O A t (9 4 . 3 8 m g 、 0 . 6 9 m m o l 、 2 当量) 、 E D C (1 3 3 m g 、 0
. 6 9 m m o l 、 2 当量) 、 D I P E A (1 7 9 . 0 5 m g 、 1 . 3 8 m m o l 、 4 当量
) および 6 - アミノ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (7 0 . 7 m g 、
0 . 3 4 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。完了した後、この

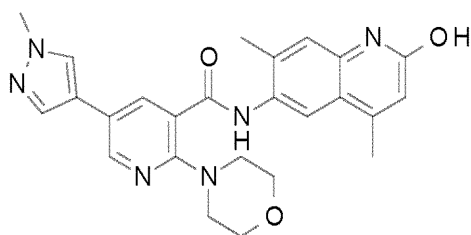
50

反応混合物を氷水に注ぎ入れた。固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (4 : 96) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 170) (36 mg、21%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.52 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.39 (s, 3H) .

【0522】

【化337】



化合物-171

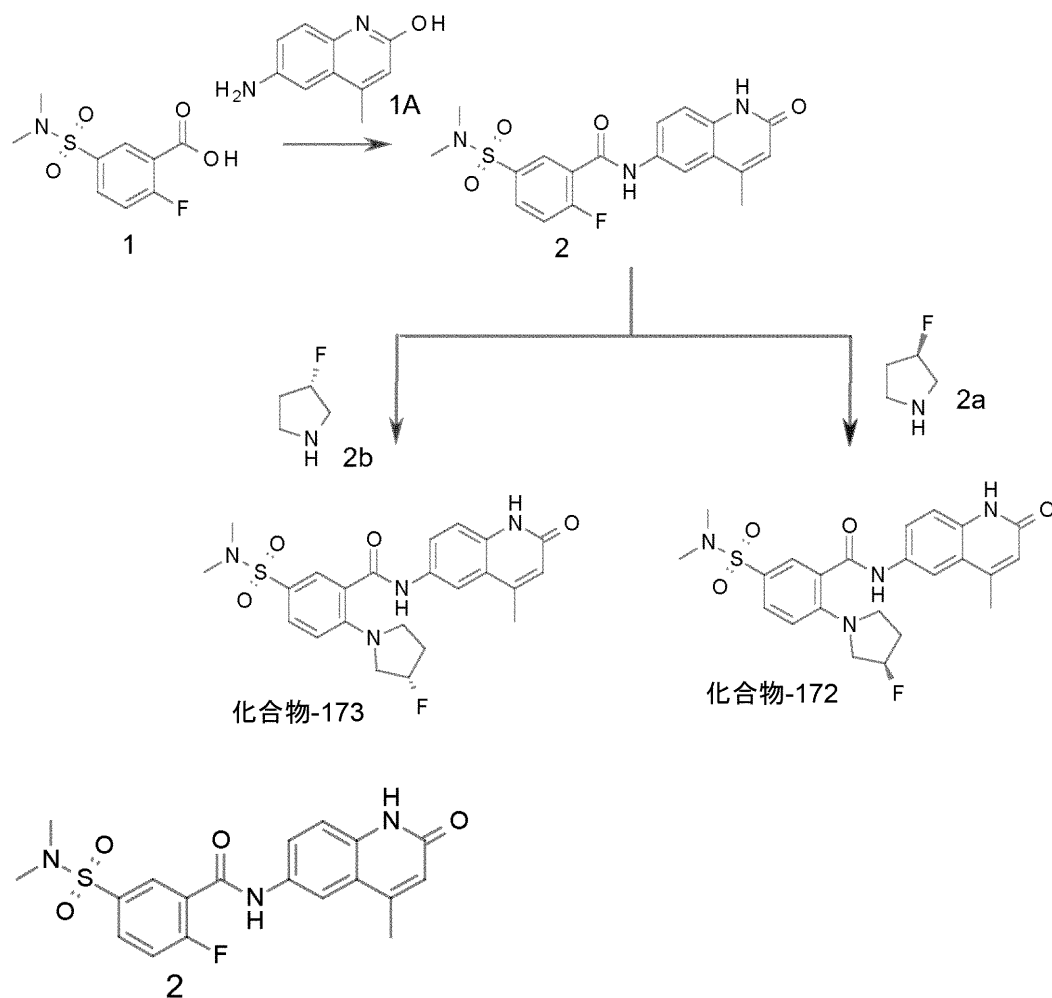
N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 171) の調製 : 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (化合物 - 4) (100 mg、0.34 mmol、1当量) の乾燥DMF (2 mL) 中の溶液に、HOAt (94.38 mg、0.69 mmol、2当量)、EDC (133 mg、0.69 mmol、2当量)、DIPEA (179.05 mg、1.38 mmol、4当量) および 6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 2 - オール (65.2 mg、0.34 mmol、1.0当量) を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れた。固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (4 : 96) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 171) (45 mg、28%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.56 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.39 (d, J = 7.8 Hz, 6H) .

【0523】

[化合物 - 172 および化合物 - 173 の合成 :]

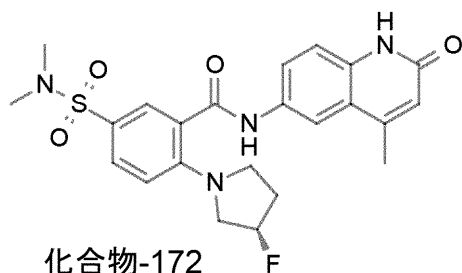
【化 3 3 8】



5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (2) の調製 : 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ安息香酸 (1) (200 mg、0.808 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (5 mL) 中の溶液に、室温で、1 A (140.7 mg、0.808 mmol、1 当量)、HOAt (220 mg、1.617 mmol、2 当量)、EDC・HCl (310.14 mg、1.617 mmol、1 当量) および DIPEA (0.59 mL、417.4 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、得られた固体をろ過し、乾燥させて、5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (2) (190 mg、58.2%) を薄い黄色の固体として得た。

【 0 5 2 4 】

【化 3 3 9】



10

(R) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (化合物 - 172) の調製: 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (2) (70 mg、0.173 mmol、1 当量) および (R) - 3 - フルオロピロリジンヒドロクロリド (2a) (21.8 mg、0.173 mmol、1 当量) の DMSO 中の溶液に、DIPEA (0.1 mL、89.6 mg、0.694 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、得られた固体をろ過した。粗生成物を DCM および n - ペンタンで倍散して、(R) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (化合物 - 172) (42 mg、51.2%) を薄い黄色の固体として得た。

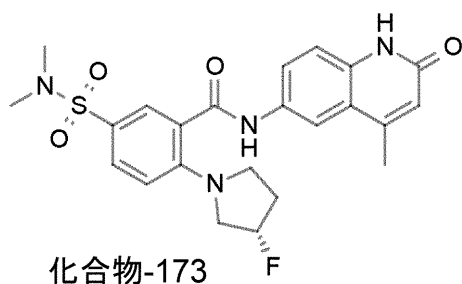
20

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.64 - 5.12 (m, 1H), 3.82 - 3.36 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.33 - 1.96 (m, 2H).

【0525】

30

【化 3 4 0】



40

(S) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (化合物 - 173) の調製: 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - フルオロ - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ベンズアミド (2) (70 mg、0.173 mmol、1 当量) および (S) - 3 - フルオロピロリジンヒドロクロリド (2b) (21.8 mg、0.173 mmol、1 当量) の DMSO (10 vol) 中の溶液に、DIPEA (0.1 mL、89.6 mg、0.694 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、得られた固体をろ過し、乾燥させた。粗生成物を DCM - n - ペンタン

50

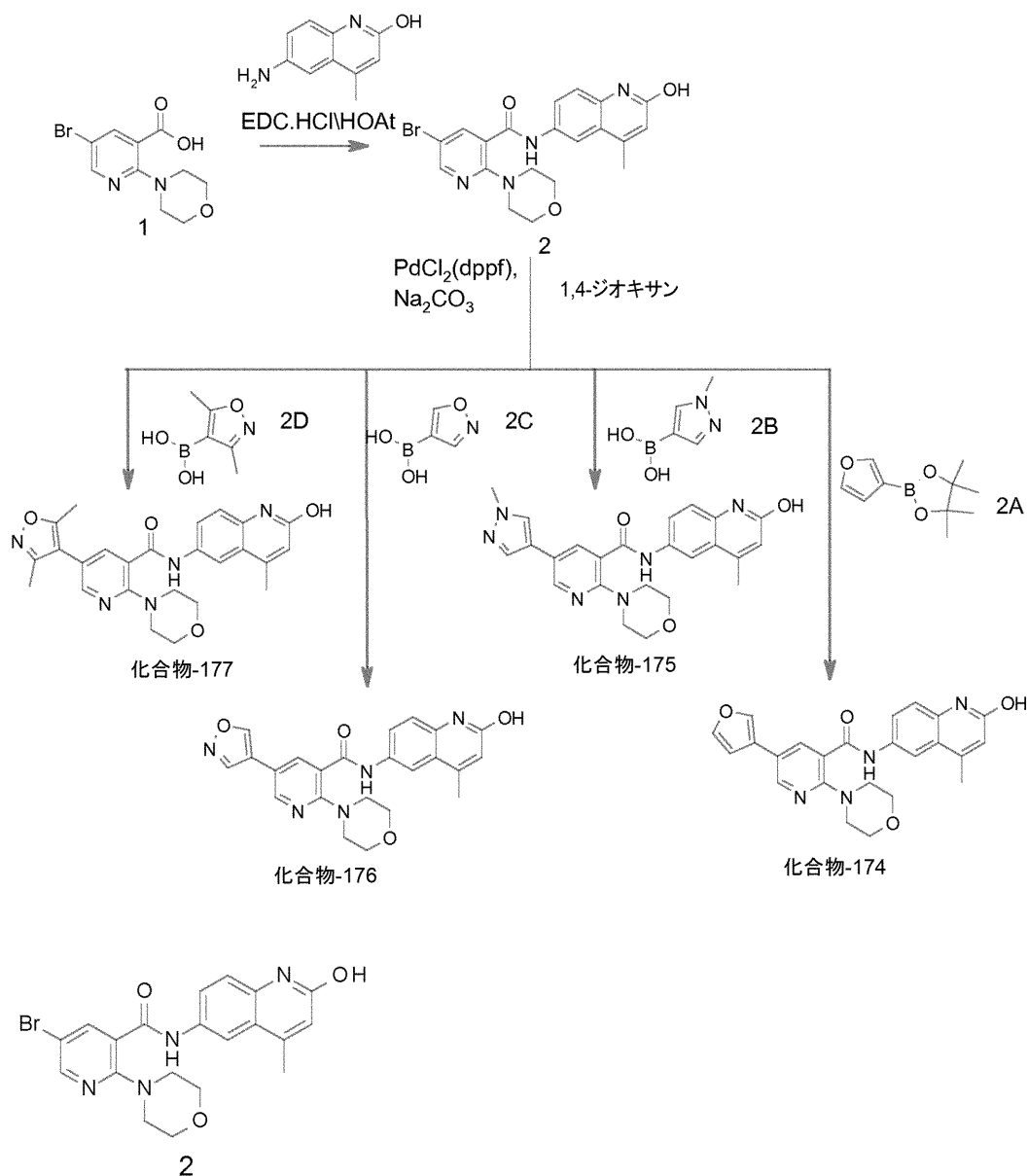
で倍散して、(S)-5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド(化合物-173)(39mg、47.6%)を薄い黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.59 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8$, 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.53 - 5.26 (m, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H)。

【0526】

[化合物-174、化合物-175、化合物-176および化合物-177の合成:]

【化341】



5-プロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(2)の調製: 5-プロモ-2-モルホリノニコチン酸(1)(500

10

20

30

40

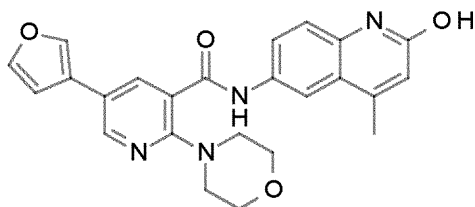
50

mg、1.742 mmol、1当量)の乾燥DMF(1 mL)中の溶液に、室温で、6-アミノ-4-メチルキノリン-2-オール(303 mg、1.742 mmol、1.0当量)、HOAt(473 mg、3.484 mmol、2当量)、EDC(665 mg、3.484 mmol、2当量)、DIPEA(898 mg、6.968 mmol、4当量)を添加し、室温で3時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、次いで、得られた固体をろ過した。固体を水で洗浄し、乾燥させて、5-プロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(2)(550 mg、71%)を黄色の固体として得た。

【0527】

【化342】

10



化合物-174

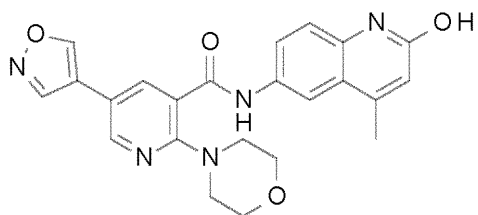
5-(フラン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-174)の調製: 5-プロモ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(2)(200 mg、0.452 mmol、1当量)、フラン-4-ボロン酸(175 mg、0.904 mmol、2当量)、 Na_2CO_3 (144 mg、1.357 mmol、3当量)のジオキサン(5 mL)中の懸濁液を15分間脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53 mg、0.045 mmol、0.1当量)を添加し、100 で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×30 mL)。組み合わせた抽出物を水(2×40 mL)、塩水(40 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(10:90)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO_2)により精製して、5-(フラン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-174)(10 mg、4%)を薄い黄色の固体として得た。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): 11.60(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.61(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.23(d, $J=12.8$ Hz, 2H), 8.08(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.31(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.44(s, 1H), 3.65(m, 4H), 3.24(m, 4H), 2.40(s, 3H)。

【0528】

【化343】

40



化合物-176

N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(イソキサゾール-4

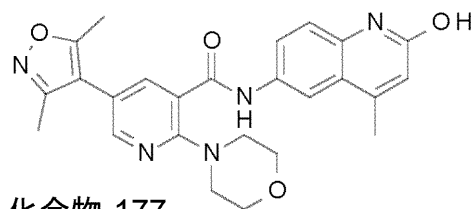
50

-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-176)の調製: 5-ブromo-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(2)(300mg、0.678mmol、1当量)、イソキサゾール-4-ボロン酸(154mg、1.357mmol、2当量)、 Na_2CO_3 (215mg、2.034mmol、3当量)のジオキサン(5mL)中の懸濁液を15分間脱気した。次いで、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (48mg、0.067mmol、0.1当量)を添加し、100で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。組み合わせた抽出物を水(2×40mL)、塩水(40mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(10:90)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO_2)により精製して、N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-5-(イソキサゾール-4-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-176)(6mg、2%)を薄い黄色の固体として得た。

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): 11.57(s, 1H), 10.95(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.41-8.27(m, 2H), 8.26-8.17(m, 1H), 7.87-7.72(m, 2H), 7.37-7.24(m, 2H), 6.42(s, 1H), 3.67(m, 6H), 3.25(m, 2H), 3.16(m, 4H), 2.41(s, 5H)。

【0529】

【化344】



化合物-177

5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-177)の調製: 5-ブromo-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(2)(200mg、0.440mmol、1当量)、3,5ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸(115mg、0.881mmol、2当量)、 Cs_2CO_3 (430mg、1.32mmol、3当量)のジオキサン(5mL)中の懸濁液を15分間脱気した。次いで、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36mg、0.044mmol、0.1当量)を添加し、100で15分間、マイクロ波中において撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。組み合わせた抽出物を水(2×40mL)、塩水(40mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をMeOH:DCM(10:90)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO_2)により精製して、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-177)(90mg、45%)を黄色の固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 11.11(s, 1H), 10.60(br s, 1H), 8.40(dt, $J=2.2$, 10.4Hz, 3H), 7.63(dd, $J=2.4$, 8.8Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 4.03-3.84(m, 4H), 3.42-3.25(m, 4H), 2.56(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 3H)。

【0530】

10

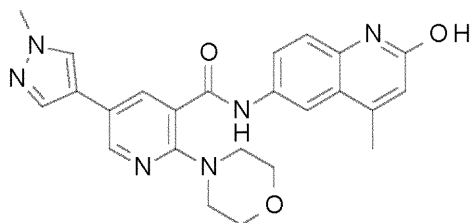
20

30

40

50

【化 3 4 5】



化合物-175

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 7 5) の調製 : 5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (2) (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 6 m m o l 、 1 当量) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルボロン酸 (4 3 m g 、 0 . 3 3 9 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 Na_2CO_3 (7 2 m g 、 0 . 6 7 8 m m o l 、 3 当量) のジオキサン (5 m L) 中の懸濁液を 1 5 分間脱気した。次いで、 PdCl_2 (d p p f) (2 0 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加し、1 0 0 で 1 5 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、 EtOAc で抽出した ($2 \times 3 0 \text{ mL}$) 。組み合わせた抽出物を水 ($2 \times 4 0 \text{ mL}$) 、塩水 ($4 0 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $\text{MeOH} : \text{DCM}$ (1 0 : 9 0) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 7 5) (3 0 m g 、 3 1 %) を黄色の固体として得た。

20

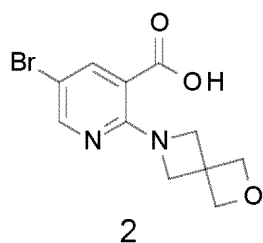
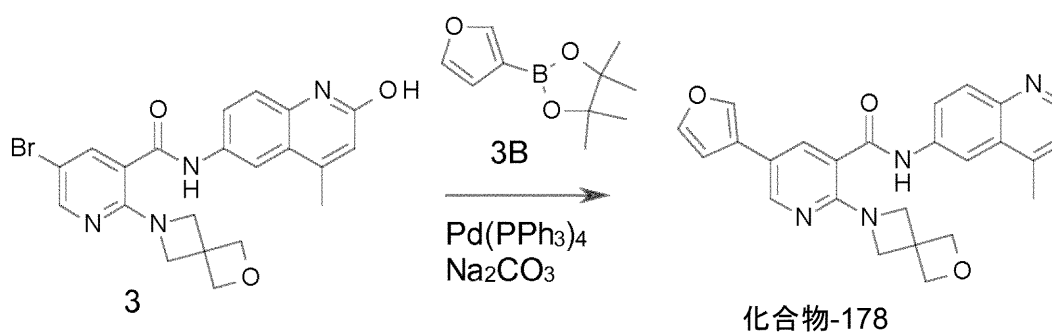
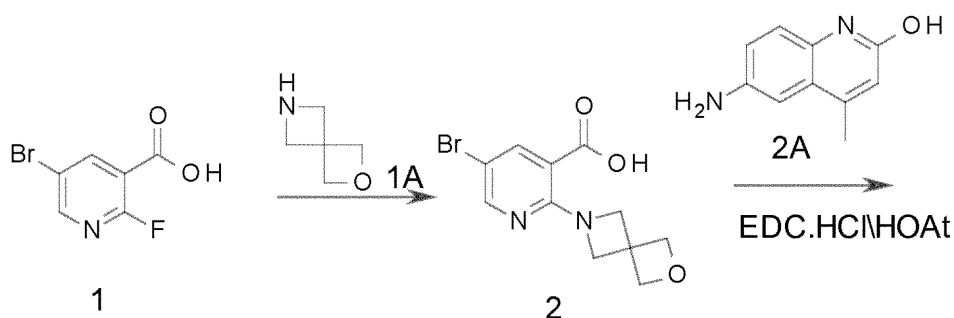
^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : 1 1 . 5 9 (b r s , 1 H) , 1 0 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 5 8 (d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 2 1 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , $J = 2 . 4 , 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 1 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 3 . 6 8 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 5 (m , 4 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) .

30

【 0 5 3 1 】

[化合物 - 1 7 8 の合成]

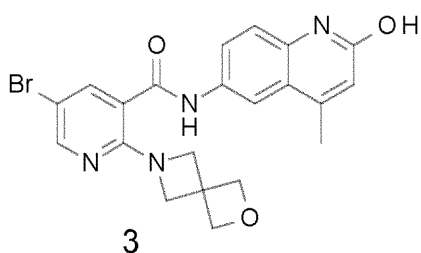
【化 3 4 6】



5 - ブロモ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチン酸 (2) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸 (1) (5 0 0 m g 、 2 . 2 7 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M S O (5 m L) 中の溶液に、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (1 A) (3 2 6 m g 、 2 . 2 7 m m o l 、 1 当量) 、 D I P E A (8 7 8 m g 、 6 . 8 1 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、1 N H C l で酸性化し、固体をろ過して、5 - ブロモ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチン酸 (2) (4 0 0 m g 、 8 2 %) を黄色の固体として得た。

【 0 5 3 2 】

【化 3 4 7】



10

20

30

40

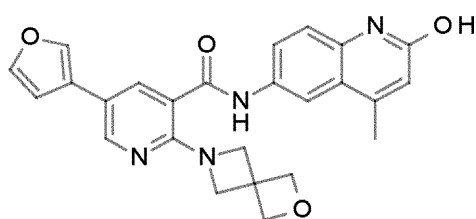
50

5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチンアミド (3) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチン酸 (2) (400 mg、1.34 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (2A) (233 mg、1.34 mmol、1.0 当量)、HOAt (365 mg、2.68 mmol、2 当量)、EDC (512 mg、2.68 mmol、2 当量)、DIPEA (692 mg、5.36 mmol、4 当量) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れた。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘ

10

【 0 5 3 3 】

【 化 3 4 8 】



20

化合物-178

5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチンアミド (化合物 - 178) の調製 : 5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチンアミド (3) (200 mg、0.440 mmol、1 当量)、フラン - 4 - ボロン酸 (171 mg、0.881 mmol、2 当量)、Na₂CO₃ (187 mg、1.76 mmol、3 当量) のジオキサン (3 mL) 中の懸濁液を 15 分間脱気した。次いで、Pd (PPh₃)₄ (51 mg、0.044 mmol、0.1 当量) を添加し、100 °C で 16 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (10 : 90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ニコチンアミド (化合物 - 178) (69 mg、35%) を黄色の固体として得た。

30

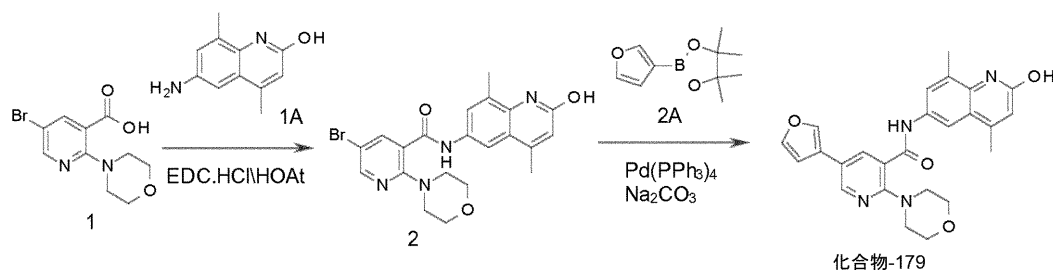
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.19 - 8.10 (m, 2 H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.68 (s, 4 H), 4.14 (s, 4 H), 2.41 (s, 3 H).

40

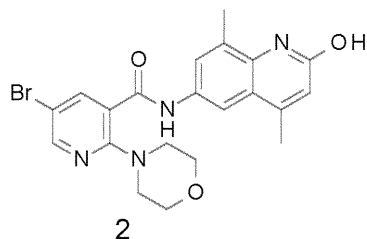
【 0 5 3 4 】

[化合物 - 179 の合成 :]

【化 3 4 9】



10



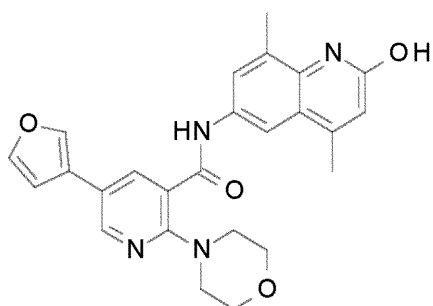
5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (2) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (1) (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 1 当量) の D M F (2 m L) 中の溶液に、1 A (6 3 . 9 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (9 2 . 4 m g 、 0 . 6 8 m m o l 、 2 当量) 、 E D C · H C l (1 3 0 . 3 m g 、 0 . 6 8 m m o l 、 2 当量) 、 D I P E A (1 7 5 . 4 m g 、 1 . 3 6 m m o l 、 4 当量) を添加し、室温で 1 8 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた固体をろ過した。固体をペンタンで洗浄し、乾燥させて、5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (2) (1 1 5 m g 、 7 2 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 5 3 5 】

30

【化 3 5 0】



40

5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 7 9) の調製 : 5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 8 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (2) (1 1 5 m g 、 0 . 2 5 1 m m o l 、 1 当量) のジオキサン : H₂O (2 : 1) (1 0 v o l) 中の溶液に、2 A (9 7 . 3 m g 、 0 . 5 0 2 m m o l 、 2 当量) および Na₂CO₃ (7 9 . 8 1 m g 、 0 . 7 5 3 m m o l 、 3 当量) を添加し、混合物を 1 5 分間脱気した。次いで、Pd (P P h₃)₄ (2 8 . 9 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l 、 0 .

50

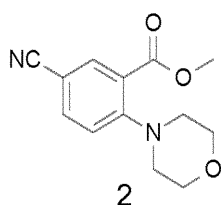
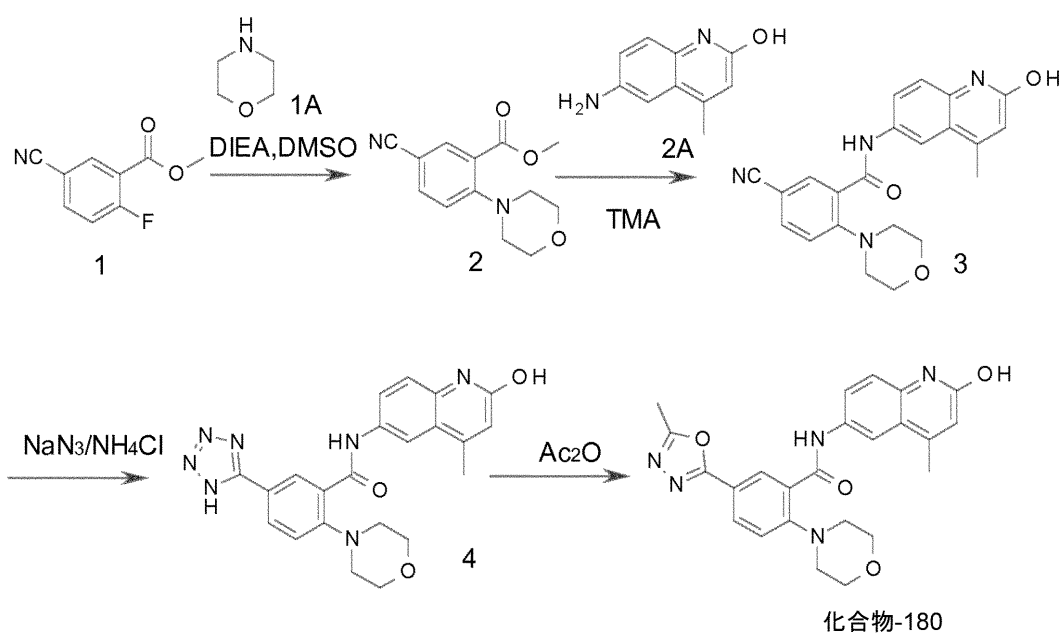
1 当量) を添加し、80 で16時間加熱した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2×30mL)。組み合わせた抽出物を水(40mL)、塩水(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH:DCM(3:97)を用いるカラムクロマトグラフィ(SiO₂)により精製して、5-(フラン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4,8-ジメチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド(化合物-179)(50mg、45%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.74(s, 1H), 10.56(s, 1H), 8.60(d, J=2.0Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.06(d, J=2.4Hz, 2H), 7.76(t, J=1.7Hz, 1H), 7.69(d, J=1.5Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.46(s, 1H), 3.70-3.60(m, 4H), 3.31-3.27(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.41(s, 3H).

【0536】

[化合物-180の合成]

【化351】

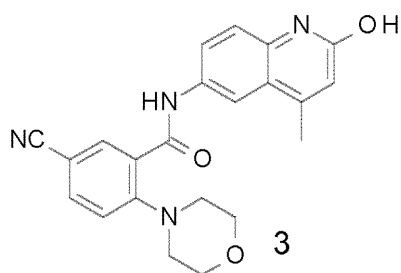


5-シアノ-2-モルホリノ安息香酸メチル(2)の調製:

5-シアノ-2-フルオロ安息香酸メチル(1)(450mg、2.51mmol、1当量)の乾燥DMSO(5mL)中の溶液に、モルホリン(262mg、3.01mmol、1.2当量)、DIPEA(972mg、7.53mmol、3当量)を添加し、室温で3時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、次いで、化合物をろ過して、5-シアノ-2-モルホリノ安息香酸メチル(2)(700mg、99%)をオフホワイトの固体として得た。

【0537】

【化 3 5 2】



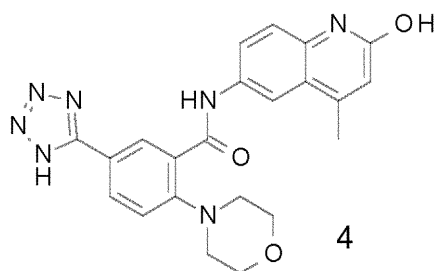
10

5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) の調製 : 5 - シアノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) (6 0 0 m g 、 2 . 4 3 6 m m o l 、 1 当量) の乾燥トルエン (1 0 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (2 A) (4 2 3 m g 、 2 . 4 3 6 m m o l 、 1 当量) 、トリメチルアルミニウム溶液 (5 2 6 m g 、 7 . 3 0 8 m m o l 、 3 当量) を添加し、1 0 0 ° で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、粗固体をろ過した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ (水中の 0 . 1 % 酢酸アンモニウム : アセトニトリル) により精製して、5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) (2 0 0 m g 、 2 1 %) を黄色の固体として得た。

20

【 0 5 3 8 】

【化 3 5 3】



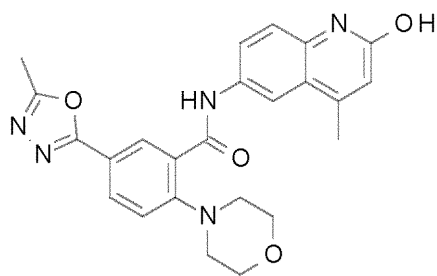
30

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド (4) の調製 : 5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l 、 1 当量) の IPA (5 m L) 中の溶液に、アジ化ナトリウム (5 0 m g 、 0 . 7 7 1 m m o l 、 3 当量) 、 $ZnBr_2$ (8 6 m g 、 0 . 3 8 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、1 0 0 ° で 1 6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (4 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド (4) (3 0 m g 、 2 7 %) を黄色の固体として得た。

40

【 0 5 3 9 】

【化 3 5 4】



化合物-180

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 180) の調製 : N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド (4) (30 mg、0.069 mmol、1 当量) の無水酢酸 (2 mL) 中の溶液を 140 で 16 時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (4 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。残渣を、EtOAc : PET エーテル (7 : 3) を用いる

20

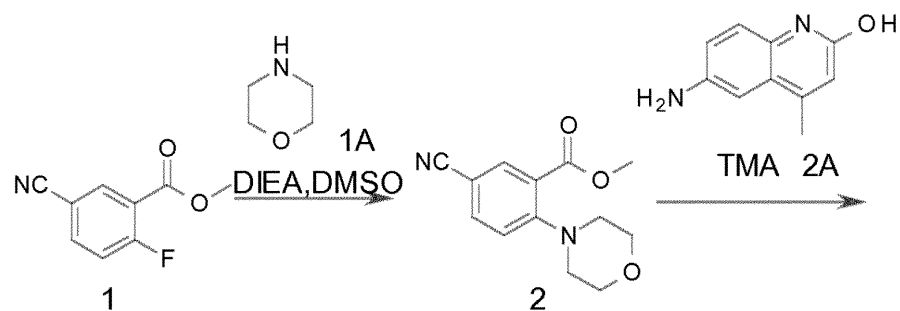
カラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 180) (5 mg、6 %) を黄色の固体として得た。

【 0 5 4 0 】

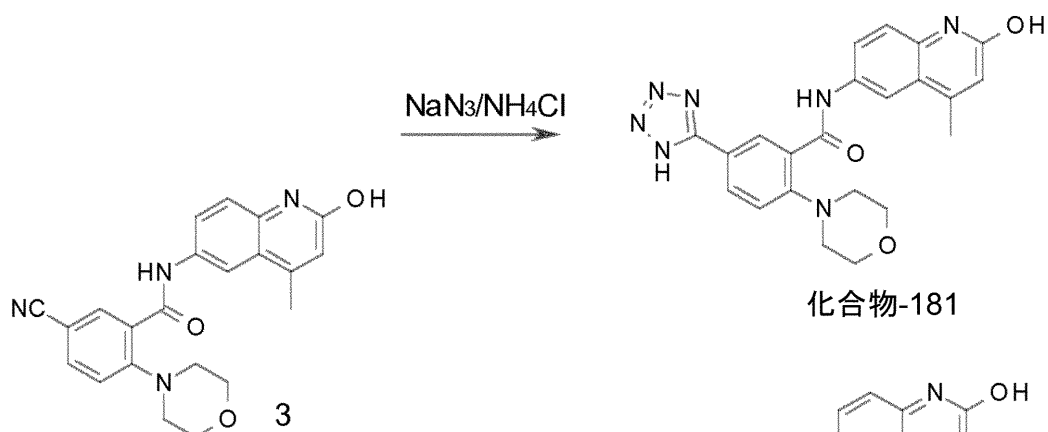
30

[化合物 - 181 および化合物 - 182 の合成 :]

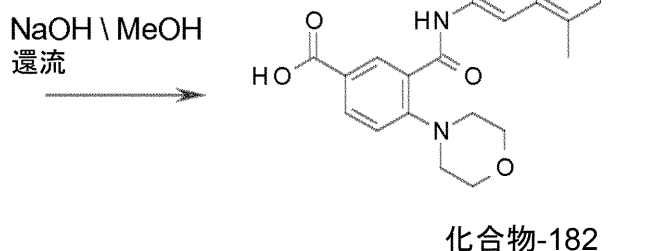
【化 3 5 5】



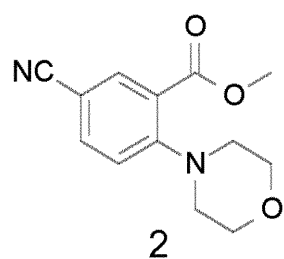
10



20



30

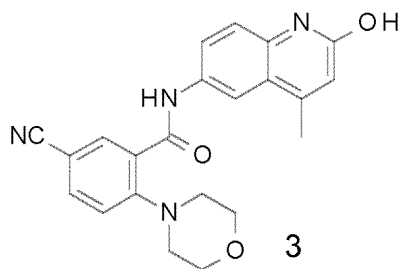


40

5 - シアノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) の調製 : 5 - シアノ - 2 - フルオロ安息香酸メチル (1) (450 mg、2.51 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (5 mL) 中の溶液に、モルホリン (262 mg、3.01 mmol、1.2 当量)、DIEA (972 mg、7.53 mmol、3 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、次いで、化合物をろ過して、5 - シアノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) (700 mg、99%) をオフホワイトの固体として得た。

【0 5 4 1】

【化 3 5 6】



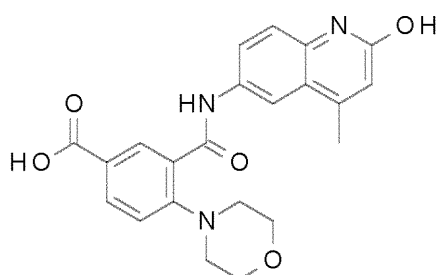
10

5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) の調製 : 5 - シアノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) (6 0 0 m g 、 2 . 4 3 6 m m o l 、 1 当量) の乾燥トルエン (1 0 m L) 中の溶液に、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (2 A) (4 2 3 m g 、 2 . 4 3 6 m m o l 、 1 当量) 、トリメチルアルミニウム溶液 (5 2 6 m g 、 7 . 3 0 8 m m o l 、 3 当量) を添加し、1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、粗固体をろ過した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (水中の 0 . 1 % 酢酸アンモニウム : アセトニトリル) により精製して、5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) (2 0 0 m g 、 2 1 %) を黄色

20

【 0 5 4 2 】

【化 3 5 7】



30

化合物-182

3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルカルバモイル) - 4 - モルホリノ安息香酸 (化合物 - 1 8 2) の調製 : 5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l 、 1 当量) のメタノール (5 m L) および水 (2 m L) 中の溶液に、室温で、NaOH (2 0 m g 、 0 . 5 1 5 m m o l 、 2 当量) を添加し、7 0 で 1 6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、1 N HCl を用いて酸性化した。固体をろ過し、乾燥させて、3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルカルバモイル) - 4 - モルホリノ安息香酸 (化合物 - 1 8 2) (6 5 m g 、 6 2 %) を黄色の固体として得た。

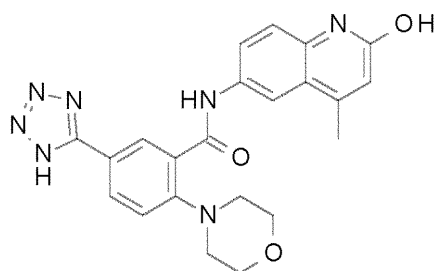
40

^1H NMR (3 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 1 2 . 9 1 - 1 2 . 7 4 (m , 1 H) , 1 1 . 5 9 (s , 1 H) , 1 0 . 6 7 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 6 8 (s , 4 H) , 3 . 0 9 (s , 4 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) .

50

【 0 5 4 3 】

【 化 3 5 8 】



化合物-181

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 8 1) の調製 : 5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (3) (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l 、 1 当量) の I P A (5 m L) 中の溶液に、アジ化ナトリウム (5 0 m g 、 0 . 7 7 1 m m o l 、 3 当量) 、 Z n B r ₂ (8 6 m g 、 0 . 3 8 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (4 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド (化合物 - 1 8 1) (3 0 m g 、 2 7 %) を黄色の固体として得た。

20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 1 . 5 8 (s , 1 H) , 1 1 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 7 3 (s , 4 H) , 3 . 0 2 (s , 4 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) .

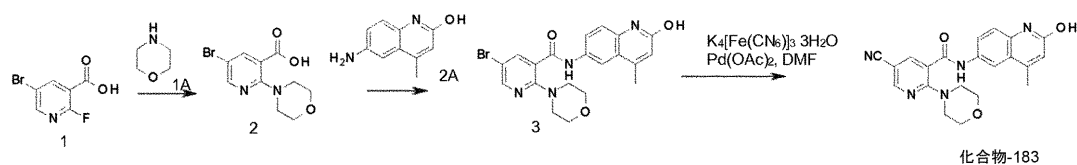
30

【 0 5 4 4 】

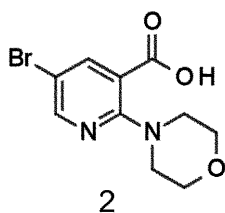
[化合物 - 1 8 3 の合成]

【 0 5 4 5 】

【 化 3 5 9 】



化合物-183



2

40

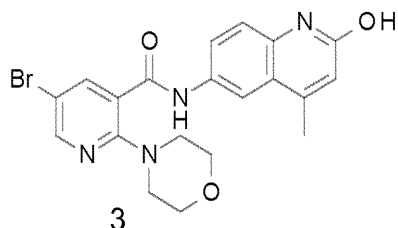
5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸 (1) (1 g 、 4 . 5 6 m m o l 、 1 当量) およびモルホリン (1 A) (3 9 7 . 8 m g 、 4 . 5 6 m m o l 、 1 当量) の D M S O (1 0 m L) 中の溶液に、室温で、K₂

50

CO_3 (1.8 g、13.69 mmol、3 当量) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。完了した後、反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、得られた固体をろ過して、5 - プロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) (600 mg、45.8%) をオフホワイトの固体として得た。

【0546】

【化360】



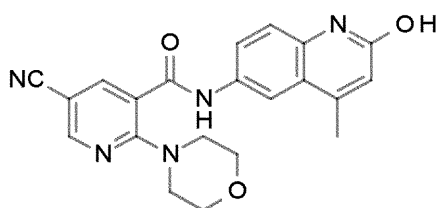
10

5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (3) の調製：5 - プロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) (700 mg、2.439 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (10 vol) 中の溶液に、室温で、2A (424.3 mg、2.439 mmol、1 当量)、HOAt (663.4 mg、4.878 mmol、2 当量)、EDC (935.1 mg、4.878 mmol、2 当量)、DIPEA (1.258 g、9.756 mmol、4 当量) を添加し、室温で 48 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、得られた固体をろ過して、5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (3) (700 mg、64%) を薄い黄色の固体として得た。

20

【0547】

【化361】



化合物-183

30

5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 183) の調製：5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (3) (200 mg、0.45 mmol、1 当量) $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (57 mg、0.13 mmol、0.3 当量) および Na_2CO_3 (37 mg、0.45 mmol、1 当量) の DMA (10 vol) 中の脱気した溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.56 mg、0.006 mmol、0.015 当量) を添加し、密閉したチューブ中において 120 °C で 48 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 15 mL)。組み合わせた抽出物を冷水 (7 mL) 塩水溶液 (7 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (20 : 80) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 183) (40 mg、22.8%) を薄い黄色の固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.60 (s, 1H), 10.6

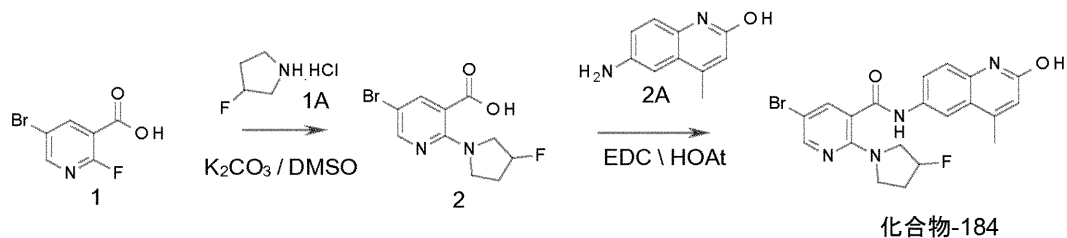
50

4 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 4H), 3.56 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.40 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

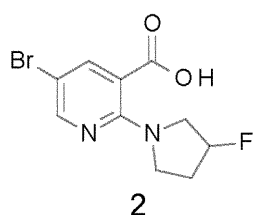
【0548】

[化合物-184の合成]

【化362】



10



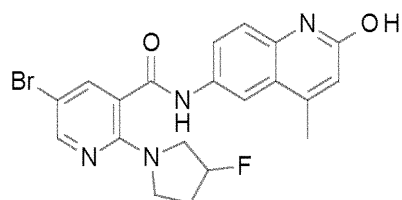
20

5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ニコチン酸 (2) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸 (1) (4 g、18.26 mmol、1 当量) および 3 - フルオロピロリジンヒドロクロリド (1A) (2.3 g、18.26 mmol、1 当量) の DMSO (40 mL) 中の溶液に、室温で、 K_2CO_3 (10.08 g、73.06 mmol、4 当量) を添加し、60 で 48 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、得られた固体をろ過した。この粗化合物を、MeOH : DCM (5 : 95) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ニコチン酸 (2) (3.5 g、92%) をオフホワイトの固体として得た。

30

【0549】

【化363】



化合物-184

40

5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) ニコチンアミド (化合物 - 184) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ニコチン酸 (2) (2.1 g、7.266 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (21 mL) 中の溶液に、室温で、2A (1.26 g、7.26 mmol、1 当量)、HOAt (1.98 g、14.53 mmol、2 当量)、E

50

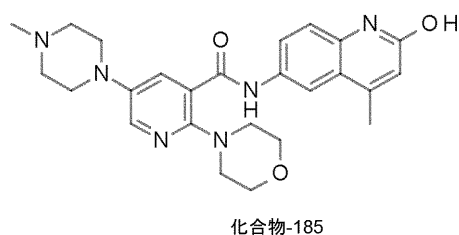
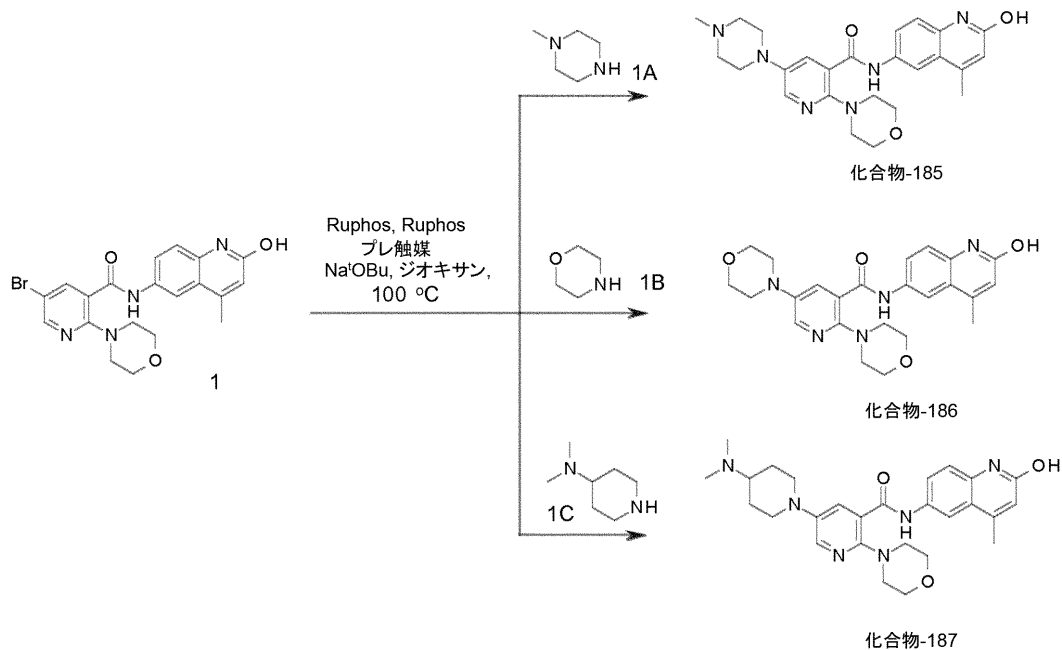
DC・HCl (2.785 g、14.53 mmol、2当量)、DIPEA (3.749 g、29.065 mmol、4当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、得られた固体をろ過した。この粗化合物を、MeOH : DCM (4 : 96)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィ (SiO₂)により精製して、5 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) ニコチンアミド (化合物 - 184) (2.2 g、68%)を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.44 - 5.30 (m, 1H), 3.77 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.16 (m, 1H) .

【0550】

[化合物 - 185、化合物 - 186および化合物 - 187の合成]

【化364】



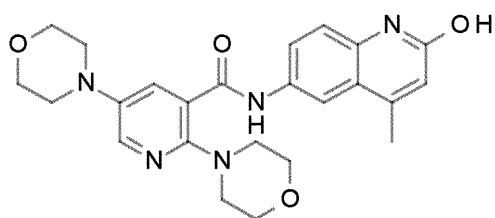
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 185) の調製 : 5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンア

ミド (1) (200 mg、0.452 mmol、1 当量)、N - メチルピペラジン (45 mg、0.452 mmol、1 当量) Na^tOBu (130 mg、1.356 mmol、3 当量) の 1, 4 ジオキサン (10 Vol) 中の懸濁液を 10 分間脱気した。次いで、Ruphos (20 mg、0.0452 mmol、0.1 当量)、Ruphos プレ触媒 (32 mg、0.0452 mmol、0.1 当量) を添加し、密閉したチューブ中において 90 で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を、水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (6 : 94) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 185) (82 mg、40%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.16 (br d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) .

【0551】

【化365】



化合物-186

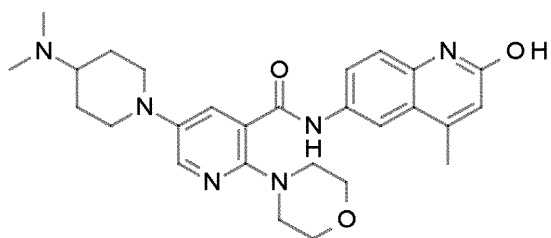
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2, 5 - ジモルホリノニコチンアミド (化合物 - 186) の調製 : 5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (1) (200 mg、0.452 mmol、1 当量)、モルホリン (39 mg、0.452 mmol、1 当量) Na^tOBu (130 mg、1.356 mmol、3 当量) の 1, 4 ジオキサン (10 Vol) 中の懸濁液を 10 分間脱気した。次いで、Ruphos (20 mg、0.0452 mmol、0.1 当量)、Ruphos プレ触媒 (32 mg、0.0452 mmol、0.1 当量) を添加し、密閉したチューブ中において 90 で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (6 : 94) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2, 5 - ジモルホリノニコチンアミド (化合物 - 186) (55 mg、27%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3

. 7 3 (t d , J = 4 . 2 , 1 8 . 0 H z , 8 H) , 3 . 1 2 (t d , J = 4 . 4 , 1 7 . 1 H z , 8 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) .

【 0 5 5 2 】

【 化 3 6 6 】



化合物-187

10

5 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 8 7) の調製 : 5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (1) (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 6 m m o l 、 1 当量) 、 4 - ジメチルアミノピペリジン (2 9 m g 、 0 . 2 2 6 m m o l 、 1 当量) Na^tOBu (6 3 m g 、 0 . 6 6 m m o l 、 3 当量) の 1 , 4 ジオキサン (1 0 V o l) 中の懸濁液を 1 0 分間脱気した。次いで、Ruphos (1 0 m g 、 0 . 0 2 2 6 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 Ruphos プレ触媒 (1 6 m g 、 0 . 0 2 2 6 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加し、密閉したチューブ中において 9 0 ° で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (4 0 m L) 、塩水 (4 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (6 : 9 4) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 8 7) (1 0 m g 、 9 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

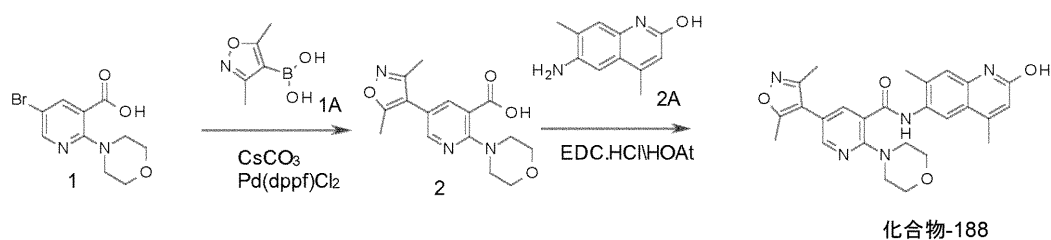
¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 1 1 . 6 0 (s , 1 H) , 1 1 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 3 3 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 3 . 7 1 (m , 6 H) , 3 . 0 8 (m , 4 H) , 2 . 8 0 - 2 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 4 1 (m , 4 H) , 2 . 2 1 (m , 6 H) , 1 . 8 4 (m , 2 H) , 1 . 4 9 (m , 2 H) .

【 0 5 5 3 】

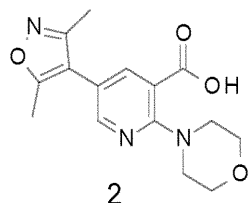
[化合物 - 1 8 8 の合成]

30

【化 3 6 7】



10



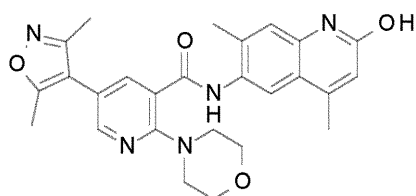
5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (1) (1 g 、 3 . 4 8 4 m m o l 、 1 当量) 、 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルボロン酸 (9 7 5 . 5 m g 、 6 . 9 6 8 m m o l 、 2 当量) および Cs_2CO_3 (3 . 3 9 g 、 1 0 . 4 5 2 m m o l 、 3 当量) のジオキサン : H_2O (2 : 1) (1 0 v o l) 中の懸濁液を 1 5 分間脱気した。次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (2 8 3 . 9 m g 、 0 . 3 4 8 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加し、80 で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、 $EtOAc$ で抽出した ($2 \times 30 mL$) 。組み合わせた抽出物を水 (4 0 mL) 、塩水 (4 0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $MeOH : DCM$ (3 : 9 7) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (1) (3 0 0 m g 、 2 8 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 5 5 4 】

30

【化 3 6 8】



化合物-188

40

5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 8 8) の調製 : 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (化合物 - 2) (1 5 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l 、 1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中の溶液に、室温で、2A (9 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l 、 1 当量) 、 $HOAt$ (1 3 5 m g 、 0 . 9 9 m m o l 、 2 当量) 、 EDC (1 9 0 m g 、 0 . 9 9 m m o l 、 2 当量) および $DIPEA$ (2 5 5 m g 、 1 . 9 8 m m o l 、 4 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、 $EtOAc$ で抽出した ($2 \times 30 mL$) 。組み合わせた抽出物を水 ($2 \times 40 mL$) 、塩水 (4 0 mL) で洗浄し、無水 N

50

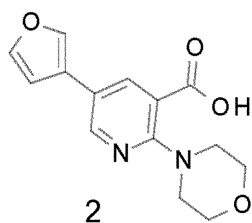
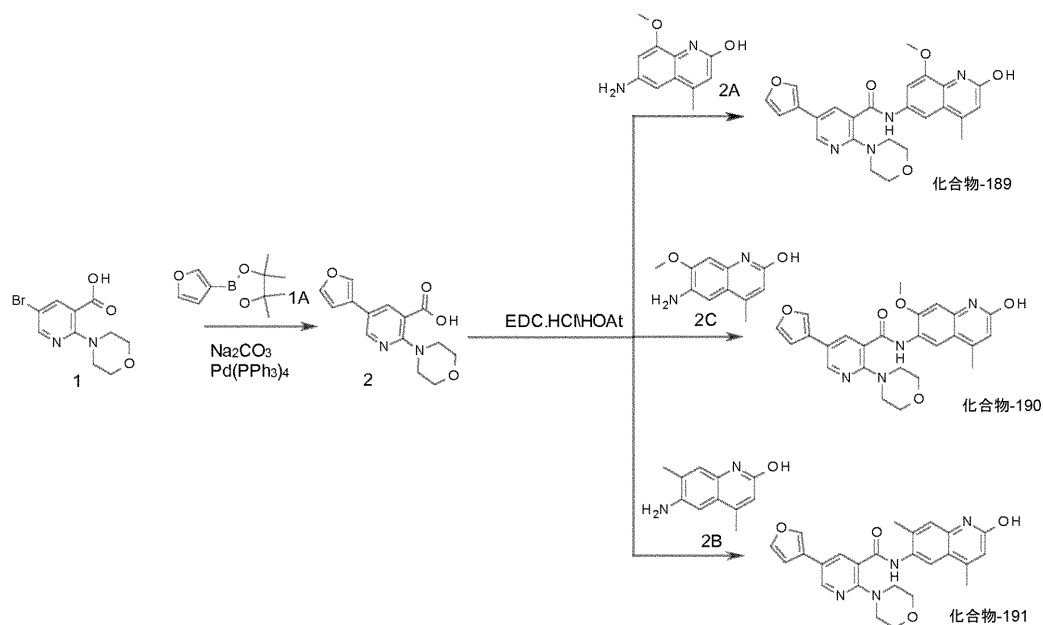
Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (10:90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド (化合物-188) (80 mg、34%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.55 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (d, $J=12.7$ Hz, 6H), 2.26 (s, 3H)。

【0555】

[化合物-189、化合物-190および化合物-191の合成]

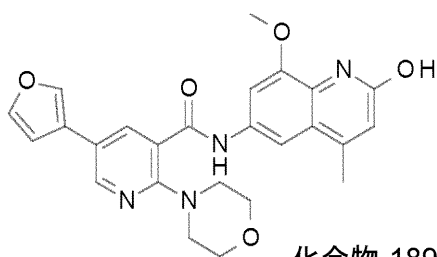
【化369】



5-(フラン-3-イル)-2-モルホリノニコチン酸 (2) の調製: 5-ブromo-2-モルホリノニコチン酸 (1) (1.0 g、3.49 mmol、1当量)、2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1A) (1.36 g、6.99 mmol、2当量)、 Na_2CO_3 (1.48 g、13.98 mmol、4当量) のジオキサン (20 mL) 中の懸濁液を10分間脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (404 mg、0.34 mmol、0.1当量) を添加し、100 で16時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、 EtOAc で抽出した (3 x 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (60 mL)、塩水 (60 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (10:90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5-(フラン-3-イル)-2-モルホリノニコチン酸 (2) (500 mg、51%) を黄色の固体として得た。

【 0 5 5 6 】

【 化 3 7 0 】



化合物-189

10

5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 189) の調製 : 5 - (フラン - 3 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) (100 mg、0.36 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 8 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (2A) (75 mg、0.36 mmol、1 当量)、HOAt (100 mg、0.72 mmol、2 当量)、EDC (140 mg、0.72 mmol、2 当量)、DIPEA (188 mg、0.25 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (10 : 90) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 189) (75 mg、45 %) をオフホワイトの固体として得た。

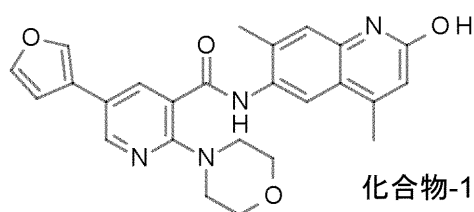
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.63 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)。

30

【 0 5 5 7 】

【 化 3 7 1 】



化合物-191

40

5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4,7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 191) の調製 : 5 - (フラン - 3 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) (100 mg、0.36 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4,7 - ジメチルキノリン - 2 - オール (2B) (69 mg、0.36 mmol、1 当量)、HOAt (100 mg、0.72 mmol、2 当量)、EDC (140 mg、0.72 mmol、2 当量)、DIPEA (188 mg、0.25 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 20 mL)。

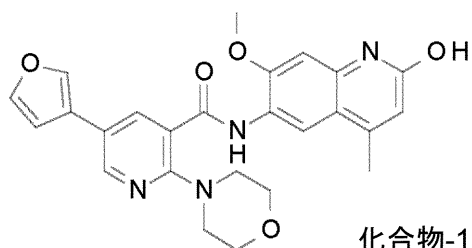
50

組み合わせた抽出物を水 (2 × 30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (10 : 90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 191) (46 mg、27%) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.55 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.41 - 3.33 (m, 4H), 2.39 (d, J = 7.8 Hz, 6H).

【0558】

【化372】



化合物-190

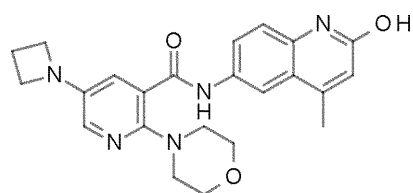
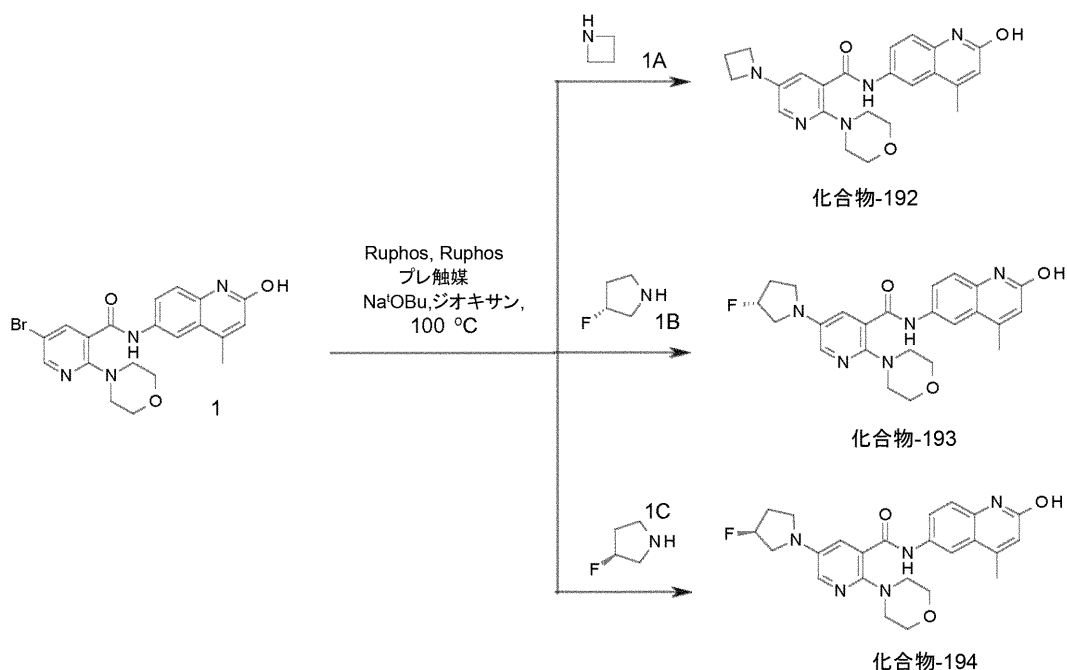
5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 190) の調製 : 5 - (フラン - 3 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) (100 mg、0.36 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (2C) (75 mg、0.36 mmol、1 当量)、HOAc (100 mg、0.72 mmol、2 当量)、EDC (140 mg、0.72 mmol、2 当量)、DIPEA (188 mg、0.25 mmol、4 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (10 : 90) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (フラン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 190) (45 mg、29%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.52 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

【0559】

[化合物 - 192、化合物 - 193 および化合物 - 194 の合成]

【化 3 7 3】



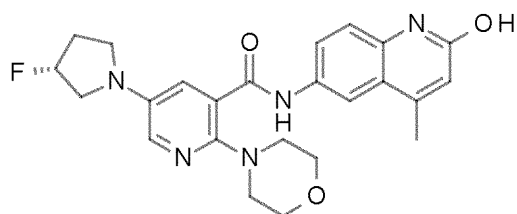
化合物-192

5 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 モルホリノニコチンアミド (化合物 - 192) の調製: 5 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (1) (200 mg, 0.452 mmol, 1 当量)、アゼチジン (26 mg, 0.452 mmol, 1 当量) Na^tOBu (130 mg, 1.356 mmol, 3 当量) の 1, 4 ジオキサン (10 Vol) 中の懸濁液を 10 分間脱気した。次いで、Ruphos (20 mg, 0.0452 mmol, 0.1 当量)、Ruphos プレ触媒 (32 mg, 0.0452 mmol, 0.1 当量) を添加し、密閉したチューブ中において 90 °C で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を分取 HPLC により精製して、5 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 モルホリノニコチンアミド (化合物 - 192) (2 mg) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.60 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.87 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.05 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 2H).

【0560】

【化 3 7 4】



化合物-193

10

(R) - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリニコチンアミド (化合物 - 193) の調製 : 5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリニコチンアミド (1) (200 mg、0.452 mmol、1 当量)、(R) - 3 - フルオロピロリジン (57 mg、0.452 mmol、1 当量) Na^tOBu (130 mg、1.356 mmol、3 当量) の 1, 4 - ジオキサン (10 Vol) 中の懸濁液を 10 分間脱気した。次いで、Ruphos (20 mg、0.0452 mmol、0.1 当量)、Ruphos プレ触媒 (32 mg、0.0452 mmol、0.1 当量) を添加し、密閉したチューブ中において 90 ° で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を分取 HPLC により精製して、(R) - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリニコチンアミド (化合物 - 193) (3 mg) をオフホワイトの固体として得た。

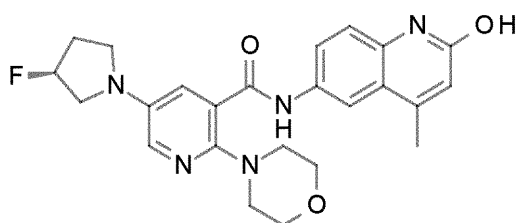
20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 11.73 (s, 1 H), 11.61 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.90 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.63 - 5.33 (m, 1 H), 3.76 (m, 3 H), 3.67 - 3.56 (m, 1 H), 3.53 - 3.36 (m, 3 H), 3.05 (s, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.35 - 2.18 (m, 2 H)。

30

【 0 5 6 1】

【化 3 7 5】



化合物-194

40

(S) - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリニコチンアミド (化合物 - 194) の調製 : 5 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリニコチンアミド (1) (200 mg、0.452 mmol、1 当量)、(S) - 3 - フル

50

オロピロリジン (57 mg、0.452 mmol、1当量) Na^tOBu (130 mg、1.356 mmol、3当量) の1,4ジオキサン (10 vol) 中の懸濁液を10分間脱気した。次いで、Ruphos (20 mg、0.0452 mmol、0.1当量)、Ruphos プレ触媒 (32 mg、0.0452 mmol、0.1当量) を添加し、密閉したチューブ中において90 で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、 $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (1:9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を分取HPLCにより精製して、(S)-5-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノニコチンアミド (化合物-194) (17 mg) をオフホワイトの固体として得た。

10

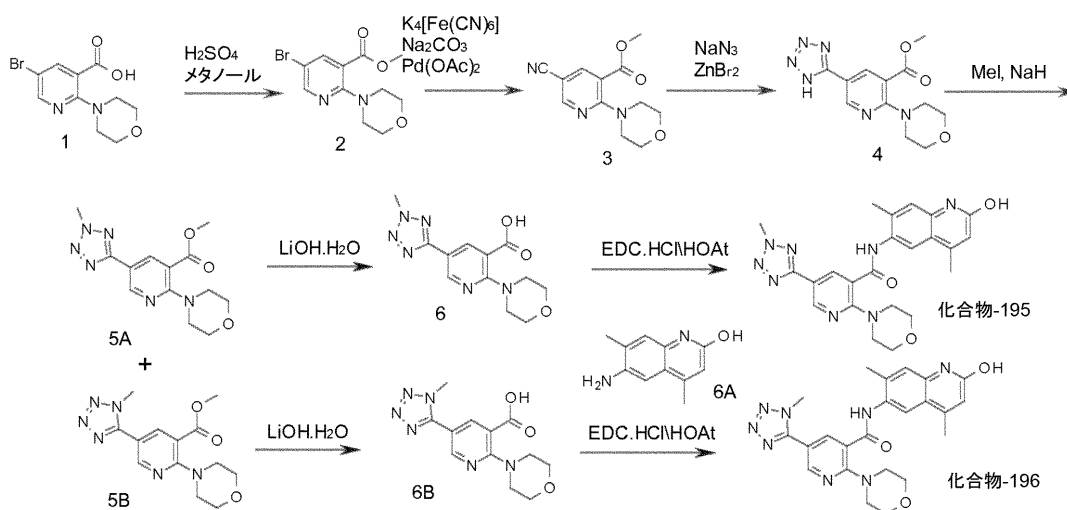
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.73 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.61-5.34 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.67-3.37 (m, 4H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (m, 2H)。

【0562】

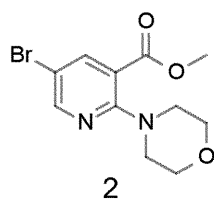
[化合物-195および化合物-196の合成]

20

【化376】



30



40

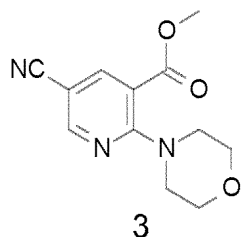
5-ブロモ-2-モルホリノニコチン酸メチル (2) の調製: 5-ブロモ-2-モルホリノニコチン酸 (1) (1 g、3.496 mmol、1当量) のメタノール (10 vol) 中の溶液に、硫酸 (0.1 mL、触媒量) を室温で添加し、80 で16時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を重炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ入れ、 EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 MeO

50

H : D C M (3 : 9 7) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (2) (1 g 、 9 6 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 5 6 3 】

【 化 3 7 7 】



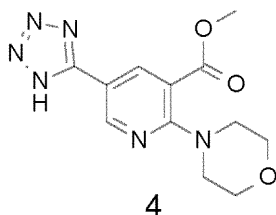
10

5 - シアノ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (3) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (2) (9 0 0 m g 、 3 . 0 m m o l 、 1 当量) 、 K ₄ [F e (C N) ₆] · 3 H ₂ O (3 8 0 m g 、 0 . 9 m m o l 、 0 . 3 当量) 、 N a ₂ C O ₃ (3 1 8 m g 、 3 . 0 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M A (1 0 m L) 中の懸濁液を 1 5 分間脱気した。次いで、酢酸パラジウム (3 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l 、 0 . 0 1 5 当量) を添加し、100 で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、E t O A c で抽出した (3 × 4 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 × 5 0 m L) 、塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、M e O H : D C M (1 0 : 9 0) を用いるカラムクロマトグラフィ (S i O ₂) により精製して、5 - シアノ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (3) (7 0 0 m g 、 8 8 %) を黄色の固体として得た。

20

【 0 5 6 4 】

【 化 3 7 8 】



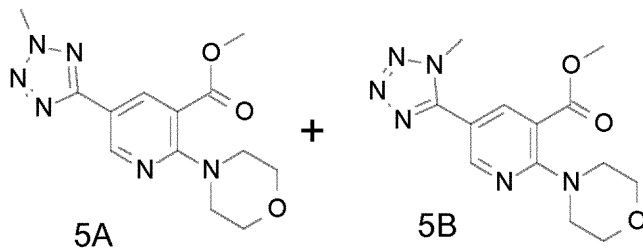
30

2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ニコチン酸メチル (4) の調製 : 5 - シアノ - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (3) (7 0 0 m g 、 2 . 8 3 4 m m o l 、 1 当量) の I P A (8 m L) 中の溶液に、室温で、アジ化ナトリウム (5 5 3 m g 、 8 . 5 0 2 m m o l 、 3 当量) 、 Z n B r ₂ (9 5 7 m g 、 4 . 2 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、100 で 1 6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、E t O A c で抽出した (2 × 3 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (4 0 m L) 、塩水 (4 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ニコチン酸メチル (4) (7 5 0 m g 、 粗) を黄色の固体として得た。

40

【 0 5 6 5 】

【化 3 7 9】



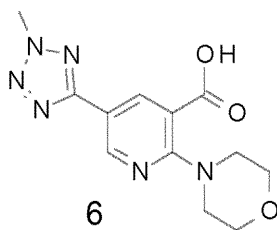
10

5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (5 A) および 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (5 B) の調製 : 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ニコチン酸メチル (4) (3 5 0 m g 、 1 . 2 0 6 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (5 m L) 中の溶液に、0 で、水素化ナトリウム (8 4 m g 、 3 . 6 2 0 m m o l 、 3 当量) を添加し、3 0 分間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル (2 5 5 m g 、 1 . 8 0 9 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、E t O A c で抽出した (2 × 3 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 × 4 0 m L) 、塩水 (4 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、E t O A c : P E T エーテル (5 0 : 5 0) で溶離する、(S i O ₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (5 A) (7 0 m g 、 1 9 %) を黄色の固体として、および 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (5 B) (4 0 m g 、 1 0 %) を黄色の固体として得た。

20

【 0 5 6 6 】

【化 3 8 0】



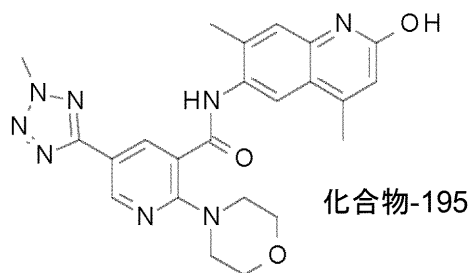
30

5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (6) の調製 : 5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (5 A) (7 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 当量) のメタノール (5 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (2 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l 、 2 当量) 溶液を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。粗生成物を 1 N H C l で酸性化し、固体をろ過して、5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (6) (3 0 m g 、 4 5 %) を黄色の固体として得た。

40

【 0 5 6 7 】

【化 3 8 1】



10

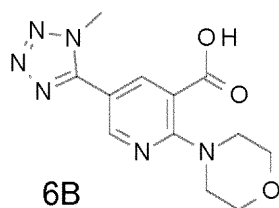
N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 9 5) の調製 : 5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (6) (3 0 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (1 m L) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 2 - オール (6 A) (1 8 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (2 7 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l 、 2 当量) 、 E D C (3 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 2 当量) 、 D I P E A (5 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l 、 4 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、ペンタンで洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 -

20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 1 1 . 5 7 (s , 1 H) , 1 0 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (s , 1 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 4 . 4 3 (s , 3 H) , 3 . 7 2 (s , 4 H) , 3 . 5 4 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) .

【 0 5 6 8 】

【化 3 8 2】



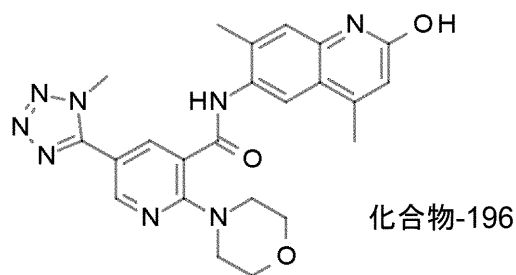
30

5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (6 B) の調製 : 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸メチル (5 B) (4 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l 、 1 当量) のメタノール (1 m L) 中の溶液に、室温で、L i O H (1 2 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 2 当量) 溶液を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。粗生成物を 1 N H C l で酸性化し、固体をろ過して、5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (6 B) (3 0 m g 、 5 3 %) を黄色の固体として得た。

40

【 0 5 6 9 】

【化 3 8 3】



10

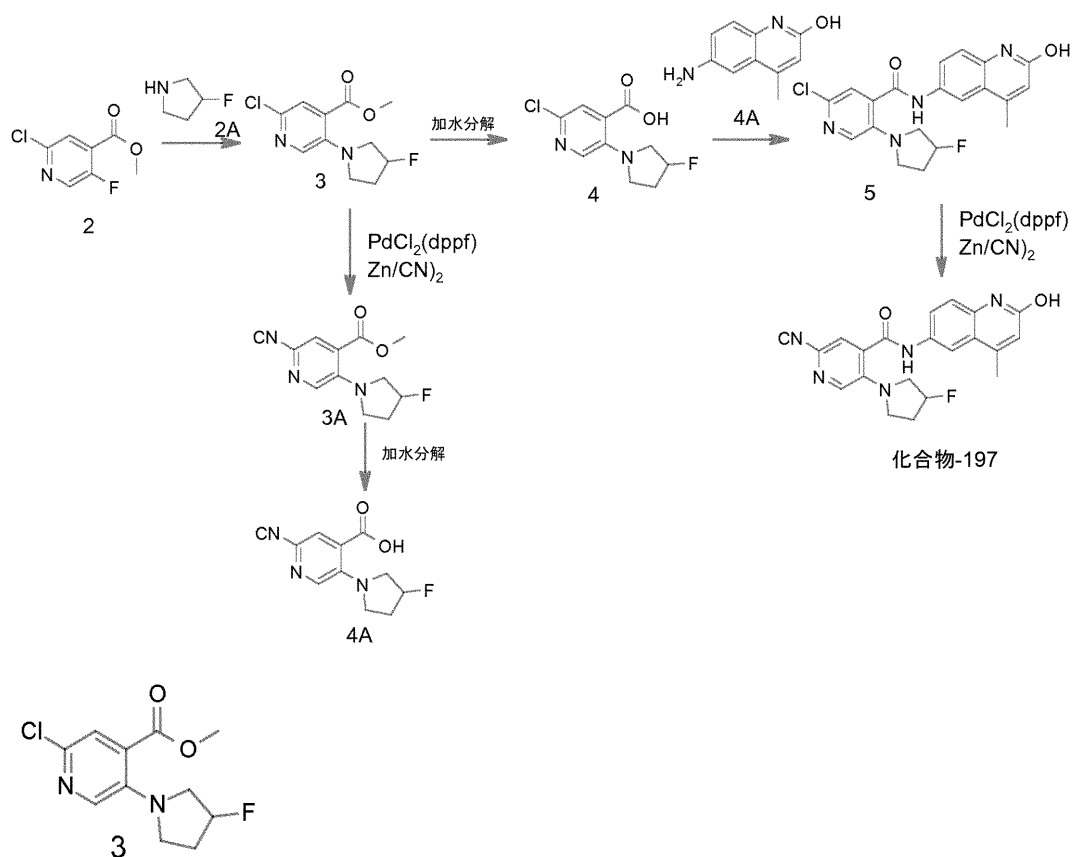
N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 9 6) の調製 : 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (6 B) (3 0 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l 、 1 当量) の乾燥 D M F (1 m L) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 2 - オール (6 A) (1 8 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l 、 1 当量) 、 H O A t (2 7 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l 、 2 当量) 、 E D C (3 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 2 当量) 、 D I P E A (5 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l 、 4 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、ペンタンで洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 1 9 6) (3 m g 、 8 %) を黄色の固体として得た。

20

【 0 5 7 0 】

[化合物 - 1 9 7 の合成]

【化 3 8 4】



30

40

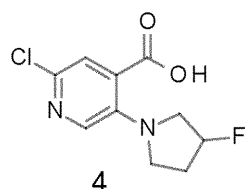
50

メチル 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (3) の調製 : メチル - 2 - クロロ - 5 - フルオロイソニコチネート (2) (1 g、5 . 2 9 m m o l、1 当量) の D M S O 中の溶液に、2 A (0 . 7 3 g、5 . 2 9 m m o l、1 当量)、D I P E A (3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (5 0 m L)、E t O A c で抽出した (3 × 5 0 m L)。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L)、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣を、カラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、E t O A c : ヘキサン (1 5 : 8 5)) により精製して、メチル 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (3) (8 0 0 m g、7 0 %) を白色の固体として得た。

10

【 0 5 7 1 】

【 化 3 8 5 】



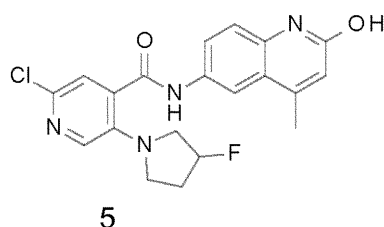
20

2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (4) の調製 : M e O H : H₂O (1 : 1) (1 0 v o l) 中のメチル 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (3) (8 0 0 m g、3 . 1 1 m m o l、1 当量) を、L i O H . H₂O (3 9 1 m g、9 . 3 3 m m o l、3 当量) に添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を 1 N H C l で中和し、M e O H : D C M で抽出した (3 × 2 0 m L)。組み合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (4) (7 0 0 m g、9 2 %) を得た。

【 0 5 7 2 】

【 化 3 8 6 】

30



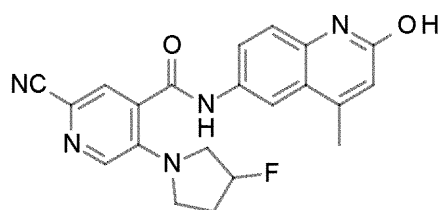
2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (5) の調製 : 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (4) (7 0 0 m g、2 . 7 3 m m o l、1 当量) の D M F 中の溶液に、E D C . H C l (1 . 0 4 g、5 . 4 6 m m o l、2 当量)、H O A T (7 4 2 m g、5 . 4 6 m m o l、2 当量)、D I P E A (3 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (4 A) (5 7 0 m g、3 . 2 7 m m o l、1 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、M e O H : D C M (5 : 9 5)) により精製して、2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (5) (5 5 0 m g、5 5 %) を得た。

40

50

【 0 5 7 3 】

【 化 3 8 7 】



化合物-197

10

2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 197) の調製 : 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (5) (50 mg、0.125 mmol、1 当量) の DMF 中の溶液に、 $Zn(CN)_2$ (17.5 mg、0.15 mmol、1.2 当量) を添加し、 N_2 で 15 分間脱気し、次いで、 $PdCl_2 \cdot dppe$ (10.20 mg、0.0125 mmol、0.3 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波の照射下で 150 ° で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を氷水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ、MeOH : DCM (6 : 94)) により精製して、2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 197) (20 mg、41.6 %) を得た。

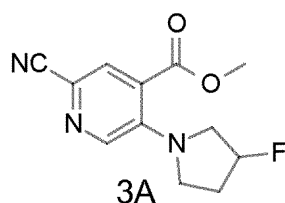
20

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.61 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.43 (m, 1 H), 3.92 - 3.45 (m, 4 H), 2.40 (s, 2 H), 1.24 (s, 2 H)。

30

【 0 5 7 4 】

【 化 3 8 8 】



3A

40

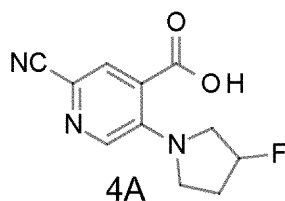
メチル 2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (3 A) の調製 : メチル 2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (3) (600 mg、2.32 mmol、1 当量) の DMF 中の溶液に、 $Zn(CN)_2$ (326 mg、2.79 mmol、1.2 当量) を添加し、 N_2 で 15 分間脱気し、次いで、 $PdCl_2 \cdot dppe$ (189.4 mg、0.232 mmol、0.3 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波の照射下で 150 ° で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を氷冷水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (1

50

00 ~ 200 メッシュシリカ、MeOH : DCM (6 : 94)) により精製して、メチル 2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (3 A) (270 mg、46.7%) を得た。

【 0575 】

【 化 389 】



10

2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (4 A) の調製：メチル 2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (化合物 - 3 A) (270 mg、1.08 mmol、1 当量) の THF : H₂O (1 : 1) (10 mL) 中の溶液に、室温で、LiOH (.91 mg、2.1 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を 1 N HCl で中和し、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 x 50 mL) 。組み合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテルで倍散して、2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (4 A) (85 mg、33.5%) を白色の固体として得た。

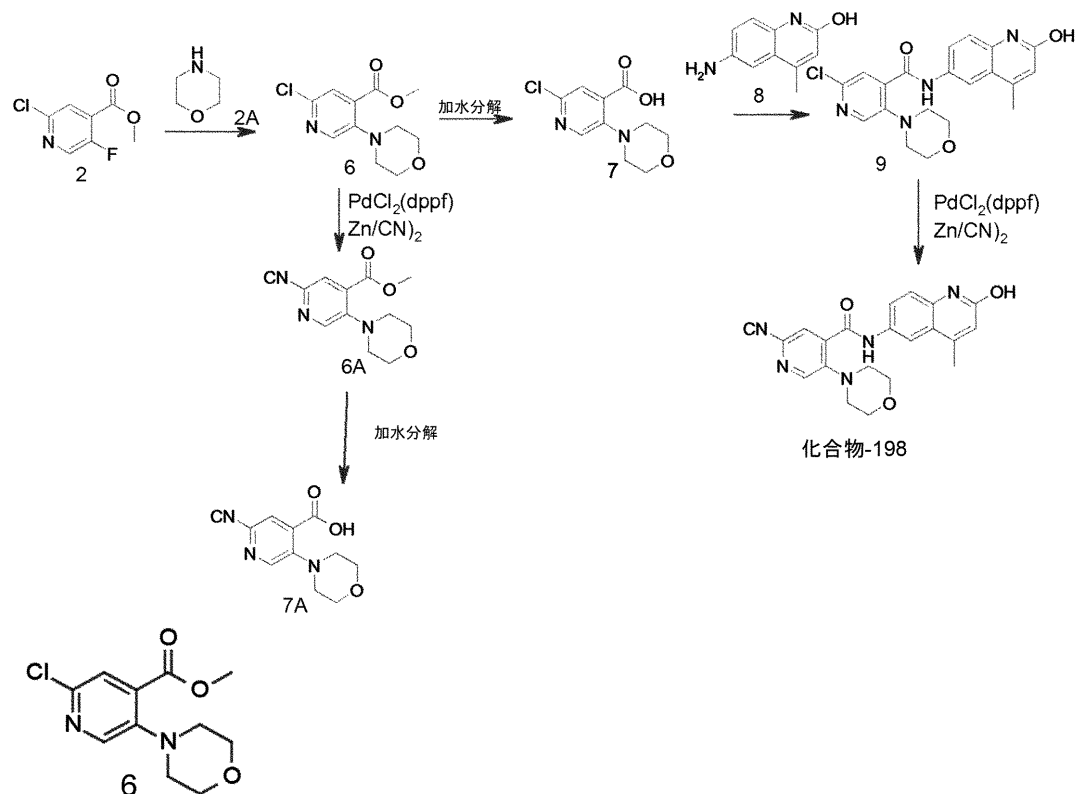
20

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.70 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 5.56 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.77 - 3.58 (m, 2 H), 3.51 - 3.28 (m, 2 H), 2.32 - 2.19 (m, 2 H) .

【 0576 】

[化合物 - 198 の合成]

【化 3 9 0】



10

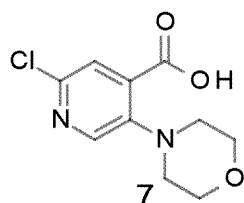
20

2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸メチル (6) の調製 : 2 - クロロ - 5 - フルオロイソニコチン酸メチル (2) (2 g、10.58 mmol、1 当量) の DMSO 中の溶液に、(2 A) (1.1 g、12.69 mmol、1.2 当量)、DIPEA (3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (50 mL)、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ EtOAc : ヘキサン (15 : 85)) により精製して、2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸メチル (6) (2 g、74 %) を得た。

30

【 0 5 7 7 】

【化 3 9 1】



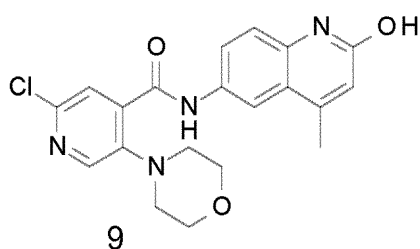
40

2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸 (7) の調製 : 2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸メチル (6) (1.5 g、5.85 mmol、1 当量) の MeOH : H_2O (1 : 1) (10 vol) 中の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.737 g、17.55 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水で希釈し、1 N HCl で酸性化した。析出した固体をろ過し、乾燥させて、2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸 (7) (1 g、71 %) を白色の固体として得た。

【 0 5 7 8 】

50

【化 3 9 2】



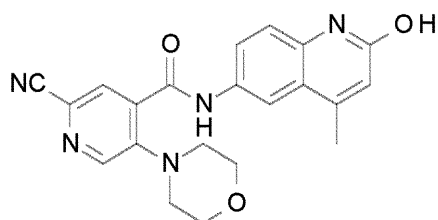
10

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (9) の調製 : 2 - クロロ - 5 - モルホリノイソニコチン酸 (7) (1 g、4 . 1 3 m m o l、1 当量) の D M F 中の溶液に、E D C ・ H C l (1 . 5 7 g、8 . 2 6 m m o l、2 当量)、H O A T (1 . 1 2 m g、8 . 2 6 m m o l、2 当量) および D I P E A (3 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (8) (0 . 8 6 2 m g、4 . 9 5 m m o l、1 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して、2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (9) (6 5 0 m g、4 0 . 6 %) を薄い黄色の固体として得た。

20

【 0 5 7 9 】

【化 3 9 3】



化合物-198

30

2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 1 9 8) の調製 : 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (9) (6 5 0 m g、1 . 6 2 5 m m o l、1 当量) の D M F 中の溶液に、Z n (C N) ₂ (3 8 0 m g、3 . 2 5 m m o l、2 当量) を添加し、N₂ で 1 5 分間脱気し、次いで、P d C l₂ ・ d p p f (1 3 2 m g、0 . 1 6 2 5 m m o l、0 . 1 当量) を添加した。この反応混合物をマイクロ波の照射下で 1 5 0 ° で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM で抽出した (3 × 2 0 m L)。組み合わせた抽出物を氷水 (5 0 m L)、塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂ S O₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカ、MeOH : DCM (6 : 9 4)) により精製して、2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 1 9 8) (1 6 0 m g、2 5 . 3 %) をオフホワイトの固体として得た。

40

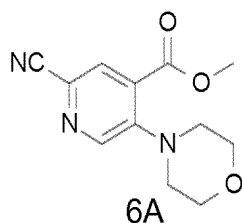
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 1 . 6 2 (s , 1 H) , 1 0 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J

50

= 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.40 (s, 3H).

【0580】

【化394】



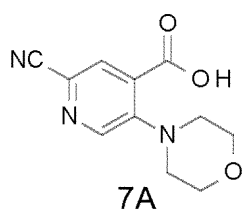
10

2-シアノ-5-モルホリノイソニコチン酸メチル(6A)の調製: 2-クロロ-5-モルホリノイソニコチン酸メチル(6)(400mg、1.56mmol、1当量)のDMF中の溶液に、Zn(CN)₂(365mg、3.12mmol、2当量)を添加し、N₂で15分間脱気し、次いで、PdCl₂·dppf(127.3mg、0.156mmol、0.1当量)を添加した。この反応混合物をマイクロ波の照射下で150℃で1時間加熱した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH:DCMで抽出した(3×100mL)。組み合わせた抽出物を氷水(50mL)、塩水(50mL)で洗淨し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、カラムクロマトグラフィ(100~200メッシュシリカ、MeOH:DCM(4:96))により精製して、2-シアノ-5-モルホリノイソニコチン酸メチル(6A)(200mg、51.9%)を白色の固体として得た。

20

【0581】

【化395】



30

2-シアノ-5-モルホリノイソニコチン酸(7A)の調製:

2-シアノ-5-モルホリノイソニコチン酸メチル(6A)(180mg、0.72mmol、1当量)のTHF:H₂O(1:1)(10mL)中の溶液に、室温で、LiOH(.61.2mg、1.45mmol、2当量)を添加し、室温で16時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を1N HClで酸性化して中和し、MeOH:DCMで抽出した(3×50mL)。組み合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物をジエチルエーテルで倍散することにより精製して、2-シアノ-5-モルホリノイソニコチン酸(7A)(110mg、65.47%)を白色の固体として得た。

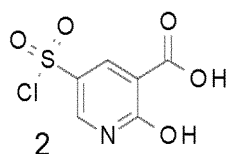
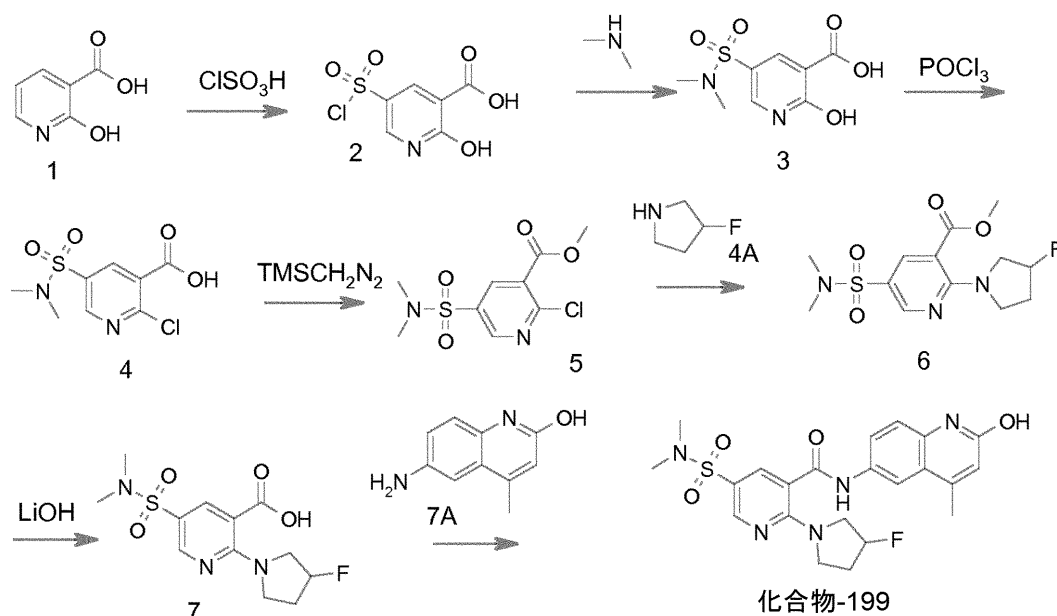
40

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 13.79(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.97(s, 1H), 3.70(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.35-3.25(m, 4H).

【0582】

[化合物-199の合成:]

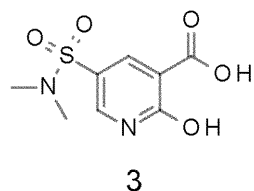
【化 3 9 6】



5 - (クロロスルホニル) - 2 - ヒドロキシニコチン酸 (2) の調製 : 2 - ヒドロキシニコチン酸 (1) (15 g、107.91 mmol、1 当量) の ClSO_3H (38 mL) 中の溶液を 160 で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、乾燥させて、5 - (クロロスルホニル) - 2 - ヒドロキシニコチン酸 (2) (5 g、19%) をオフホワイトの固体として得た。

【0583】

【化 3 9 7】



5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - ヒドロキシニコチン酸 (3) の調製 : 5 - (クロロスルホニル) - 2 - ヒドロキシニコチン酸 (2) (2.8 g、11.81 mmol、1 当量) の乾燥 THF (20 mL) 中の溶液に、0 で、ジメチルアミン (800 mg、17.72 mmol、1.5 当量) を添加し、10 で 6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、1 N HCl で酸性化した。得られた固体をろ過し、乾燥させて、5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - ヒドロキシニコチン酸 (3) (2 g、60%) をオフホワイトの固体として得た。

【0584】

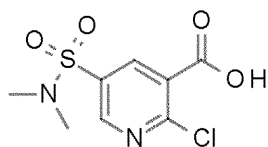
10

20

30

40

【化 3 9 8】

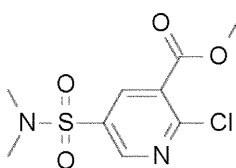


4

2 - クロロ - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ニコチン酸 (4) の調製 : 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - ヒドロキシニコチン酸 (3) (2 g 、 8 . 1 3 mmol 、 1 当量) の POCl_3 (20 mL) 中の溶液を 130 で 1 時間加熱した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、乾燥させて、2 - クロロ - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ニコチン酸 (4) (700 mg 、 33 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 5 8 5】

【化 3 9 9】

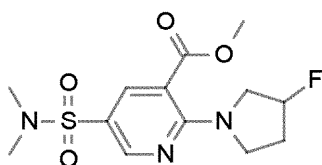


5

2 - クロロ - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ニコチン酸メチル (5) の調製 : 2 - クロロ - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ニコチン酸 (4) (700 mg 、 2 . 651 mmol 、 1 当量) のメタノール (1 mL) 中の溶液に、 TMS-CHN_2 (1 . 5 当量) を 0 で添加し、6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この粗化合物を、 $\text{EtOAc} : \text{PET}$ エーテル (70 : 30) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、2 - クロロ - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ニコチン酸メチル (5) (600 mg 、 81 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 5 8 6】

【化 4 0 0】



6

5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ニコチン酸メチル (6) の調製 : 2 - クロロ - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ニコチン酸メチル (5) (250 mg 、 0 . 899 mmol 、 1 当量) の乾燥 DMSO (5 mL) 中の溶液に、室温で、3 - フルオロピロリジン (170 mg 、 1 . 348 mmol 、 1 . 5 当量) 、 DIPEA (348 mg 、 2 . 697 mmol 、 3 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、乾燥させて、5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - (3 - フルオロピロリジ

10

20

30

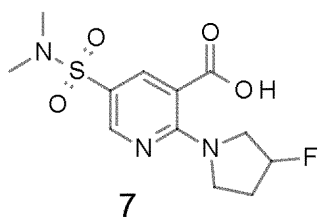
40

50

ン - 1 - イル)ニコチン酸メチル(6)(250mg、88%)をオフホワイトの固体として得た。

【0587】

【化401】



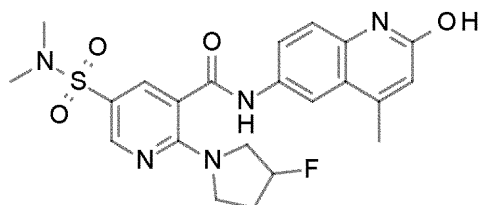
10

5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ニコチン酸(7)の調製: 5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ニコチン酸メチル(6)(300mg、0.9063mmol、1当量)のメタノール(5mL)中の溶液に、水(1mL)中のLiOH(76mg、1.8126mmol、2当量)を添加し、室温で3時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。残渣を水中に注ぎ入れ、1N HClで酸性化した。得られた固体をろ過し、乾燥させて、5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ニコチン酸(7)(300mg、99%)をオフホワイトの固体として得た。

20

【0588】

【化402】



化合物-199

30

5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)ニコチンアミド(化合物-199)の調製: 5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ニコチン酸(7)(200mg、0.630mmol、1当量)の乾燥DMF(1mL)中の溶液に、室温で、6-アミノ-4-メチルキノリン-2-オール(132mg、0.7570mmol、1.2当量)、HOAt(129mg、0.946mmol、2当量)、EDC(180mg、0.946mmol、2当量)、DIPEA(244mg、1.892mmol、4当量)を添加し、室温で3時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、水で洗浄した。この粗化合物を、逆相クロマトグラフィ(水中の0.05%ギ酸:アセトニトリル中の0.05%ギ酸)により精製して、5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)ニコチンアミド(化合物-199)(50mg、17%)をオフホワイト固体として得た。

40

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 11.60(s, 1H), 10.74(s, 1H), 8.51(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.09(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.79(dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 0.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 0.60(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 0.40(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 0.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 0.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

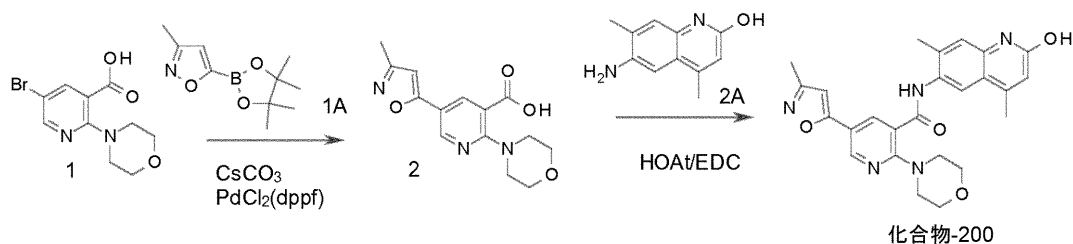
50

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

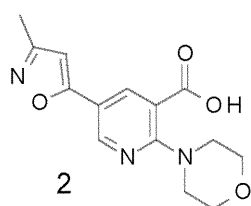
【 0 5 8 9 】

[化合物 - 2 0 0 の合成]

【 化 4 0 3 】



10



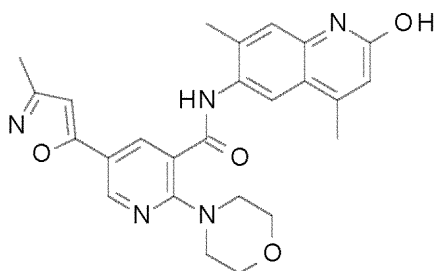
20

5 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) の調製 : 5 - ブロモ - 2 - モルホリノニコチン酸 (1) (2 0 0 m g 、 0 . 6 9 9 m m o l 、 1 当量) 、 3 - 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) イソオキサゾール (2 9 2 . 1 8 m g 、 1 . 3 9 8 m m o l 、 2 当量) および Cs_2CO_3 (6 8 0 . 5 m g 、 2 . 0 9 4 m m o l 、 3 当量) のジオキサン : H_2O (2 : 1) (1 0 v o l) 中の懸濁液を 1 5 分間脱気した。次いで、 $Pd(dppf)Cl_2$ (5 7 . 0 8 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加し、マイクロ波中にて 8 0 で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物をセライトパッドでろ過し、酢酸エチルで抽出した (2 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、 $MeOH : DCM$ (5 : 9 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (2) (8 0 m g 、 3 9 %) を茶色の固体として得た。

30

【 0 5 9 0 】

【 化 4 0 4 】



40

N - (2 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (3 - メチルイ

50

ソキサゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 200) の調製 :
 5 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチン酸 (化合物 - 2)
 (70 mg、0.24 mmol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の溶液に、化合物 - 2
 A (45 mg、0.24 mmol、1 当量)、HOAt (65.8 mg、0.48 mmol、2 当量)、EDC・HCl (92.7 mg、0.48 mmol、2 当量)、DIPEA (124.8 mg、0.96 mmol、4 当量) を添加し、室温で 18 時間撹拌した。
 完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた固体をろ過した。この粗化合物
 を、MeOH : DCM (4 : 96) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により
 精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (3 -
 メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - モルホリノニコチンアミド (化合物 - 200) (20 mg、15%) をオフホワイトの固体として得た。

10

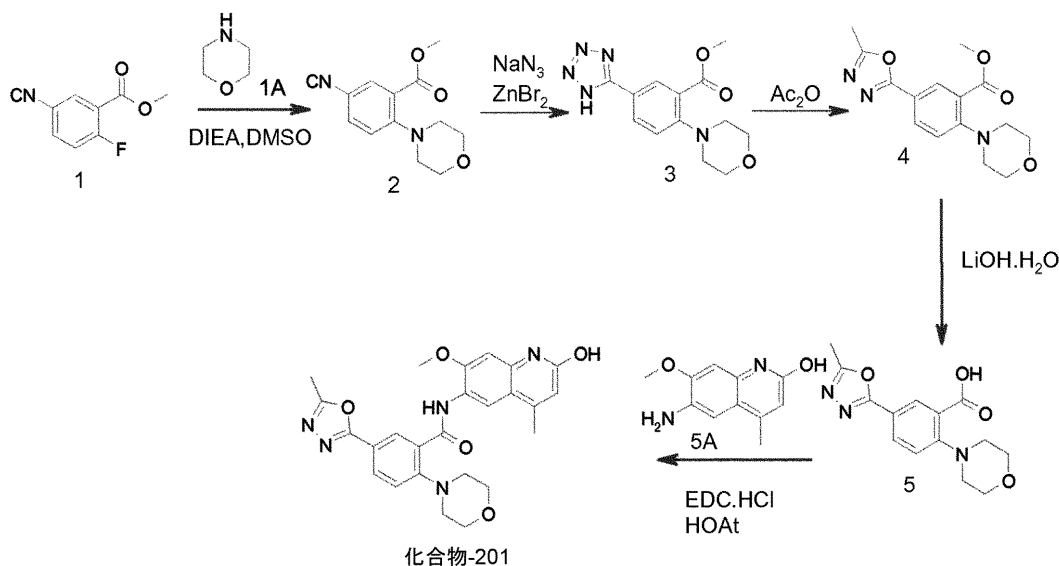
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 3.54 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) .

【0591】

[化合物 - 201 の合成]

【化405】

20



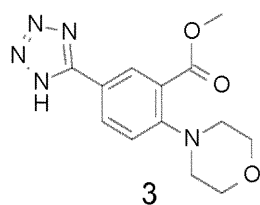
30

5 - シアノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) の調製 : 5 - シアノ - 2 - フルオロ
 安息香酸メチル (2) (450 mg、2.51 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (5 mL)
 中の溶液に、室温で、モルホリン (262 mg、3.01 mmol、1.2 当量)、
 DIPEA (972 mg、7.53 mmol、3 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した
 。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、次いで、化合物をろ過して、5 - シア
 ノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) (700 mg、99%) をオフホワイトの固体
 として得た。

40

【0592】

【化 4 0 6】



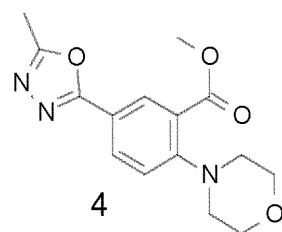
10

2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸メチル (3) の調製 : 5 - シアノ - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (2) (2 5 0 m g 、 1 . 0 1 6 m m o l 、 1 当量) の I P A (5 m L) 中の溶液に、室温で、アジ化ナトリウム (2 0 0 m g 、 3 . 0 4 8 m m o l 、 3 当量) 、 $ZnBr_2$ (3 4 3 m g 、 1 . 5 2 4 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、100 で16時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (4 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸メチル (3) (1 5 0 m g 、 6 2 %) を黄色の固体として得た。

【 0 5 9 3 】

20

【化 4 0 7】



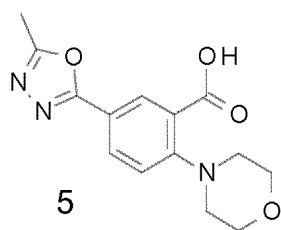
30

5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (4) の調製 : 2 - モルホリノ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸メチル (3) (1 5 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l 、 1 当量) の無水酢酸 (5 m L) 中の溶液を140 で16時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (4 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を $EtOAc : PET$ エーテル (7 0 : 3 0) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (4) (8 0 m g 、 4 9 %) を茶色の粘着性の固体として得た。

40

【 0 5 9 4 】

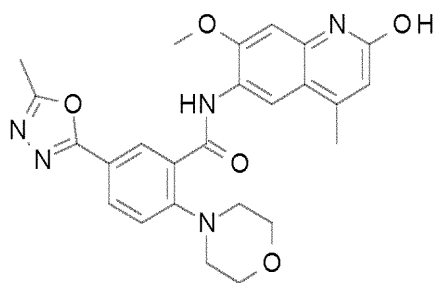
【化 4 0 8】



5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (5) の調製 : 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ安息香酸メチル (4) (80 mg、0.198 mmol、1 当量) のメタノール (5 mL) 中の溶液に、室温で、水 (1 mL) 中の LiOH (17 mg、0.396 mmol、2 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、1 N HCl で酸性化した。形成された固体をろ過し、乾燥させて、5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (5) (70 mg、92%) を薄い黄色の固体として得た。

【 0 5 9 5】

【化 4 0 9】



化合物-201

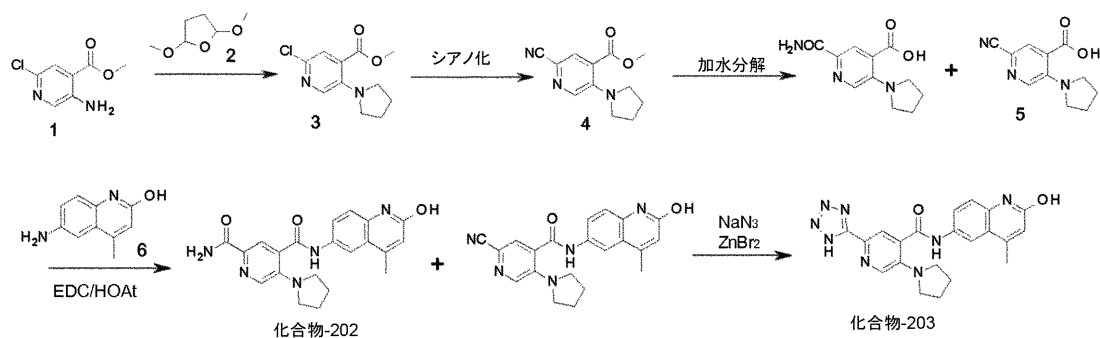
N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 201) の調製 : 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノ安息香酸 (化合物 - 5) (70 mg、0.242 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (44 mg、0.217 mmol、0.9 当量)、HOAt (66 mg、0.484 mmol、2 当量)、EDC (93 mg、0.484 mmol、2 当量)、DIPEA (124 mg、0.968 mmol、4 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 201) (40 mg、34%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.52 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.79 (s, 4 H), 3.10 (m, 4 H), 2.59 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H).

【 0 5 9 6】

[化合物 - 202 および化合物 - 203 の合成]

【化 4 1 0】

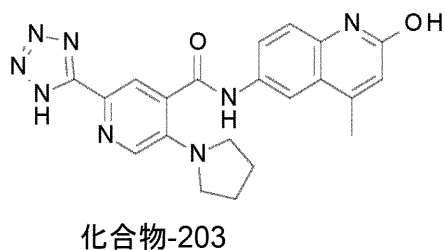


N⁴ - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジカルボキサミド (化合物 - 202) の調製 : 2 - カルボニル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (化合物 - 5 A) (100 mg、0.425 mmol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の溶液に、EDC・HCl (162 mg、0.85 mmol、2 当量)、HOAT (115 mg、0.85 mmol、2 当量)、DIEA (3 当量) を添加し、続いて、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (6) (88 mg、0.51 mmol、1.2 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ、MeOH : DCM (4 : 96)) により精製して、N⁴ - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジカルボキサミド (化合物 - 202) (24 mg) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 8.13 - 8.07 (m, 2 H), 7.87 - 7.74 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 3.49 - 3.34 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 1.98 - 1.86 (m, 4 H).

【 0 5 9 7 】

【化 4 1 1】



N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 203) の調製 : 2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (ピ

50

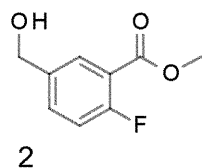
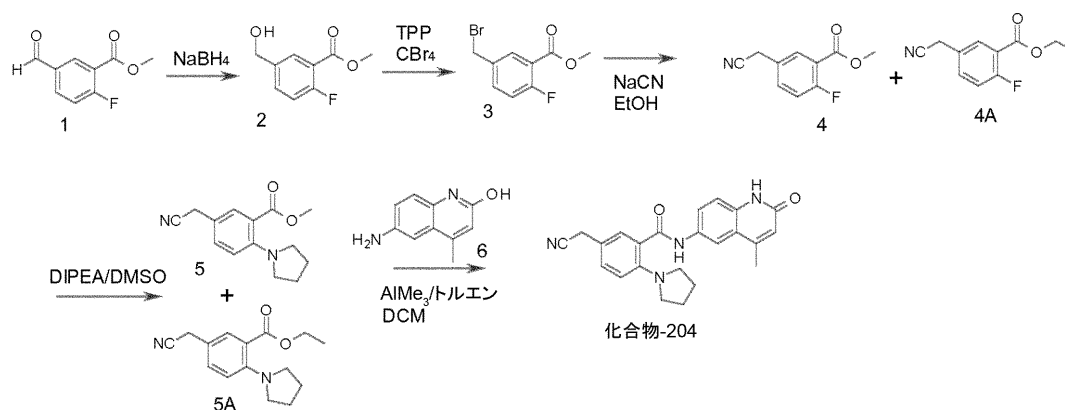
ロリジン - 1 - イル) イソニコチンアミド (60 mg、0.16 mmol、1当量) の IPA : H₂O (10 vol) 中の溶液に、NaN₃ (3当量)、ZnBr₂ (1当量) を添加し、100 で20時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。粗残渣をジエチルエーテルおよびペンタンで倍散して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 203) (22 mg) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.60 (s, 1H), 10.74 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 4H).

【0598】

[化合物 - 204 の合成]

【化412】

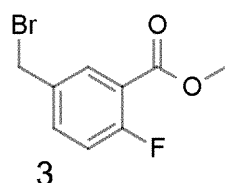


2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (2) の調製:

2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸メチル (1) (7 g、38.46 mmol、1当量) の EtOH (5 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (2.84 g、76.92 mmol、2.0当量) を添加し、室温で1時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した (3 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチル (2) (5 g、70%) を薄い黄色の液体として得た。

【0599】

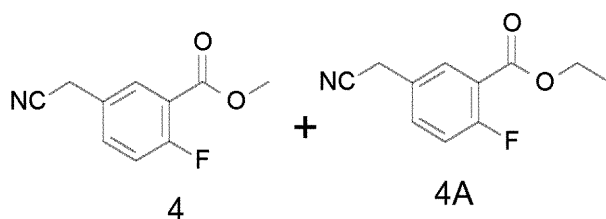
【化 4 1 3】



5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチル (3) の調製 : 2 - フルオロ - 5
 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチル (2) (5 g、27.17 mmol、1 当量) の
 乾燥 DCM (50 mL) 中の溶液に、PBr₃ (2.19 g、8.12 mmol、0.3
 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を飽和 NaHCO₃
 溶液で失活させ、DCM で抽出した (3 × 100 mL)。組み合わせた抽出物を水 (3
 × 30 mL)、塩水 (1 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、
 蒸発させて、5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチル (3) (4.8 g、7
 1 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 6 0 0 】

【化 4 1 4】



5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2
 - フルオロ安息香酸エチル (4 および 4 A) の調製 : 5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ
 安息香酸メチル (3) (4.8 g、19.51 mmol、1 当量) の EtOH (25 mL) および H₂O (25 mL) 中の溶液に、NaCN (1.91 g、39.02 mmol
 、2 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注
 ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)
 、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この
 粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (15 : 85) を用いるカラムクロマトグラフ
 イ (SiO₂) により精製して、5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルお
 よび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチル (4 および 4 A) (2.3 g、
 61 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 6 0 1 】

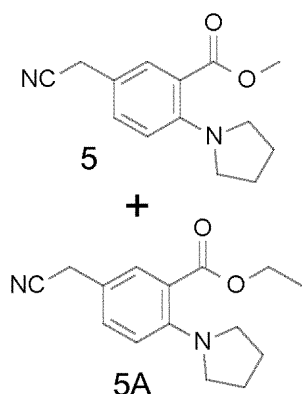
10

20

30

40

【化 4 1 5】



10

5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸エチル (5 および 5 A) の調製 : 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチル (4 および 4 A) (2.3 g、11.917 mmol、1 当量) の乾燥 DMSO (23 mL) 中の溶液に、室温で、ピロリジン (0.847 g、11.917 mmol、1 当量)、DIPEA (4.61 g、35.75 mmol、3 当量) を添

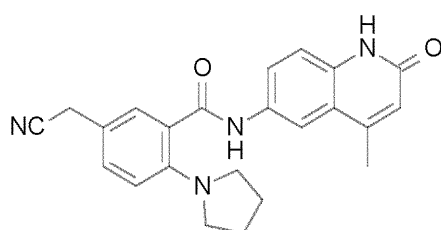
20

加し、室温で 48 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (15 : 85) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル および 5 - (シアノメチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸エチル (5 および 5 A) (2.1 g、72%) をオフホワイトの固体として得た。

【0602】

【化 4 1 6】

30



化合物-204

5 - (シアノメチル) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 204) の調製 : 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸メチルおよび 5 - (シアノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸エチル (5 および 5 A) (50 mg、0.204 mmol、1 当量) の乾燥 DCM (2 mL) 中の溶液に、室温で、6 (35.49 mg、0.204 mmol、1 当量)、トルエン中のトリメチルアルミニウム 2 M 溶液 (29.4 mg、0.408 mmol、2 当量) を添加し、室温で 48 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、10% MeOH : CHCl₃ で抽出した (3 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : CHCl₃ (5 : 95) で溶離する、(SiO₂) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 -

40

50

メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - モルホリノベンズアミド (化合物 - 204) (25 mg、30%) をオフホワイトの固体として得た。

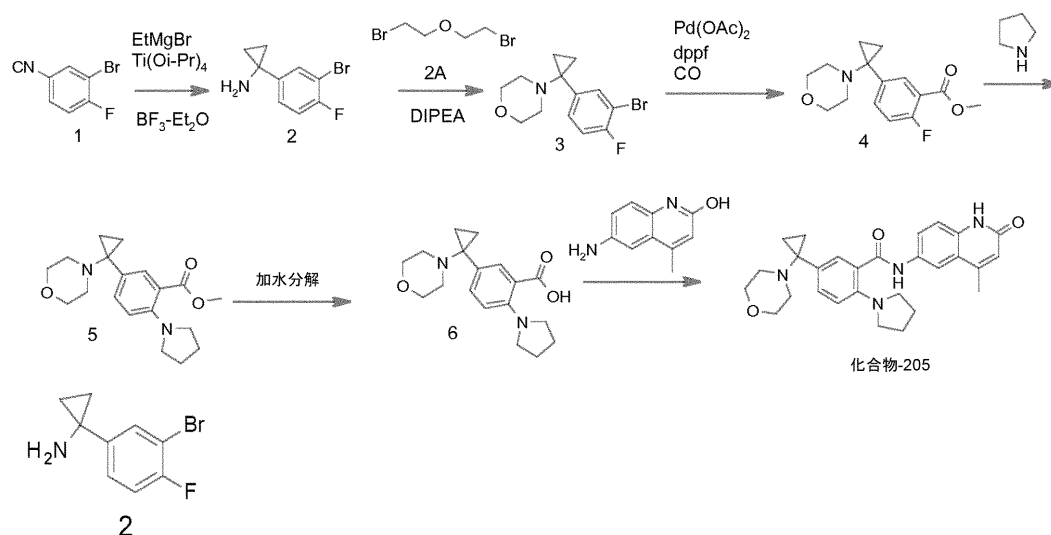
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.56 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.9$, 2.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.08 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 4H) .

【0603】

[化合物 - 205 の合成]

【化417】

10



20

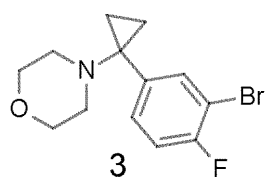
1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロパンアミンの調製：3 - ブロモ - 4 - フルオロベンズニトリル (1) (10 g、50 mmol、1 当量) の乾燥エーテル (400 mL) 中の溶液に、-78 で、チタン酸イソプロポキシド (15.63 mL、55 mmol、1.1 当量)、EtMgBr (36.6 mL、110 mmol、2.2 当量) を滴下し、得られた黄色の懸濁液を1時間かけて室温に温めた。さらに30分間攪拌した後、BF₃・Et₂O (12.34 mL、100 mmol、2 当量) を反応混合物に室温で添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を1N HCl (200 mL) で失活させ、次いで、5N NaOHで塩基性化した。水性層をジエチルエーテルで抽出した (2 × 200 mL)。組み合わせた抽出物を水 (100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗残渣をcombiflashにより精製して、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロパンアミン (2) (8 g、72%) を茶色の液体として得た。

【0604】

【化418】

30

40



4 - (1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) モルホリン (3)

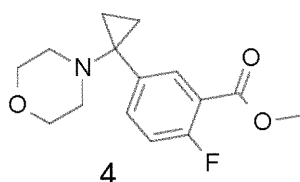
50

の調製：1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロパンアミン (2) (8 g 、 34.78 mmol 、 1 当量) の DMF (50 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (24 g 、 173.9 mmol 、 5 当量) および 1 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモエトキシ) エタン (9.67 g 、 41.73 mmol 、 1.2 当量) を添加し、80 で 5 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (100 mL) 、EtOAc で抽出した (2 × 200 mL) 。組み合わせた抽出物を水 (100 mL) 、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ EtOAc : ヘキサン (1 : 9)) により精製して、4 - (1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) モルホリン (3) (5.1 g 、 53 %) を薄い黄色の液体として得た。

10

【0605】

【化419】



4

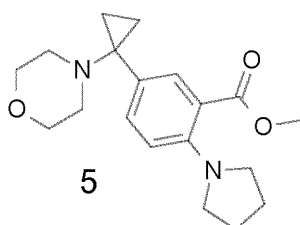
20

2 - フルオロ - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) 安息香酸メチル (4) の調製：4 - (1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) モルホリン (3) (3.0 g 、 10 mmol 、 1 当量) の MeOH : DMF (DMF (2.5 vols) および MeOH (4 vols)) 中の溶液に、TEA (2 g 、 20 mmol 、 2 当量) 、dppf (0.55 g 、 1.0 mmol 、 1 当量) を添加し、15 分間脱気し、次いで、 $Pd(OAc)_2$ (336 mg 、 5 mmol 、 0.05 当量) を添加した。この反応混合物を CO 加圧下 (100 psi) において 80 で 24 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ；粗生成物を水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 200 mL) 。組み合わせた抽出物を水 (100 mL) 、塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、粗残渣をカラムクロマトグラフィ (100 ~ 200 メッシュシリカ、EtOAc : ヘキサン (15 : 85)) により精製して、2 - フルオロ - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) 安息香酸メチル (4) (2.0 g 、 98.7 %) をオフホワイトの固体として得た。

30

【0606】

【化420】



5

40

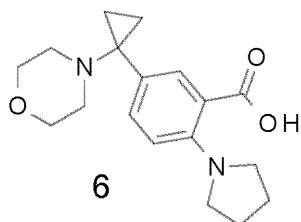
5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (5) の調製：2 - フルオロ - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) 安息香酸メチル (4) (1.0 g 、 3.58 mmol 、 1 当量) の乾燥 DMSO (10 mL) 中の溶液に、ピロリジン (0.508 g 、 7.16 mmol 、 2 当量) 、 K_2CO_3 (2.4 g 、 17.9 mmol 、 5 当量) を添加し、50 で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL) 。組み合わせた抽出物

50

を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、(100 ~ 200 メッシュシリカ、 EtOAc : ヘキサン (1 : 9)) を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (5) (1.1 g、90%) をオフホワイトの固体として得た。

【0607】

【化421】



10

5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (6) の調製：5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (5) (1.1 g、3.33 mmol、1 当量) の $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (20 mL) 中の溶液に、室温で、 LiOH (419 mg、9.99 mmol、3 当量) を添加し、80 で 16 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、1 N HCl で中和した。形成された固体をろ過し、エーテルで洗浄して、5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (6) (0.7 g、70%) をオフホワイトの固体として得た。

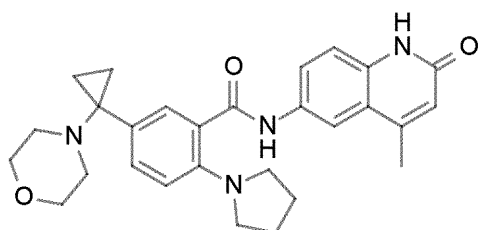
20

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.38 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.39 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 1.90 (q, $J = 4.6, 3.3$ Hz, 4H), 0.84 (q, $J = 3.8, 3.3$ Hz, 2H), 0.68 (q, $J = 3.9$ Hz, 2H) .

30

【0608】

【化422】



化合物-205

40

N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 205) の調製：5 - (1 - モルホリノシクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (6) (200 mg、0.632 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (5 mL) 中の溶液に、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (241 mg、1.26 mmol、2 当量)、 HOAT (171 mg、1.26 mmol、2 当量) および DIEA (3 当量) を添加し、室温で 15 時間撹拌し、次いで、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (化合物 - 7) (13

50

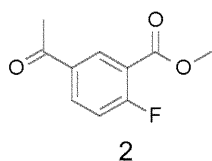
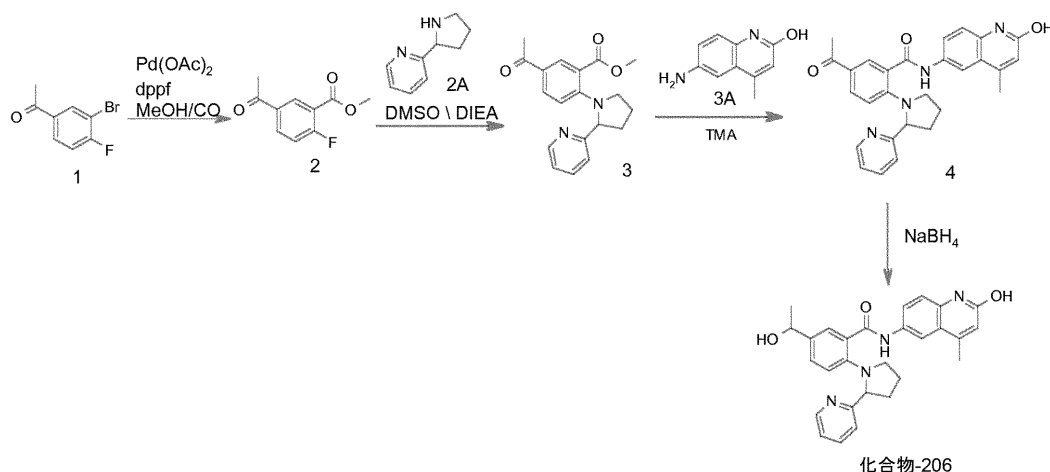
2 mg、0.75 mmol、1.2 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、析出した固体をろ過した。この粗化合物をカラムクロマトグラフィ(100~200 メッシュシリカ、MeOH:DCM(4:96))により精製して、N-(4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-5-(1-モルホリノシクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド(化合物-205)(210 mg、70%)を薄い黄色の固体として得た。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 11.55(s, 1H), 10.41(s, 1H), 8.18(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.80(dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.32-7.13(m, 3H), 6.76(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 3.48(t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.28-3.18(m, 4H), 2.53-2.37(m, 7H), 1.93-1.65(m, 4H), 0.86-0.82(m, 2H), 0.70(m, 2H).

【0609】

[化合物-206の合成]

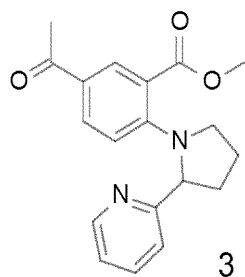
【化423】



5-アセチル-2-フルオロ安息香酸メチル(2)の調製: オートクレープ中の1-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)エタノン(1)(2 g、9.24 mmol、1 当量)の乾燥 MeOH(25 mL)および乾燥 DMF(45 mL)中の溶液に、dppf(256 mg、0.462 mmol、0.05 当量)、酢酸パラジウム(58 mg、0.258 mmol、0.028 当量)およびトリエチルアミン(1.86 g、18.48 mmol、2.0 当量)を添加し、80 Psi の CO ガス雰囲気下および 80 で 24 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させた。この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した(3 x 50 mL)。組み合わせた抽出物を水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc:PET エーテル(6:94)で溶離する、(SiO_2)を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、5-アセチル-2-フルオロベンゾエート(2)(1.2 g、66%)をオフホワイトの固体として得た。

【0610】

【化 4 2 4】



3

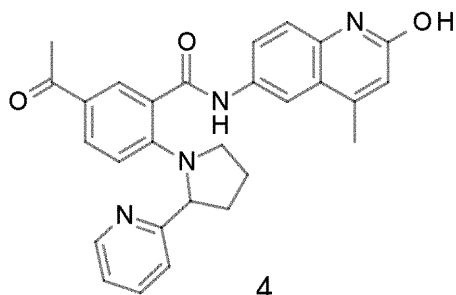
10

5 - アセチル - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (3) の調製 : 5 - アセチル - 2 - フルオロ安息香酸メチル (2) (1 g、2.55 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (20 mL) 中の溶液に、室温で、2 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリジン (452 mg、3.06 mmol、1.2 当量)、DIPEA (986 mg、7.65 mmol、3 当量) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた抽出物を水 (2 × 40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : PET エーテル (50 : 50) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、5 - アセチル - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (3) (300 mg、36 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 6 1 1】

【化 4 2 5】



4

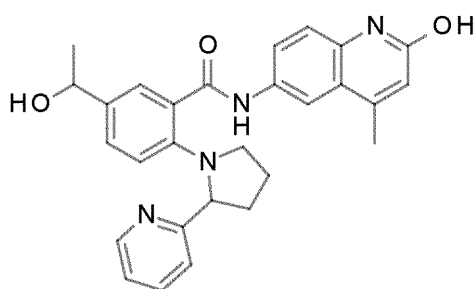
30

5 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (4) の調製 : 5 - アセチル - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (3) (300 mg、0.925 mmol、1 当量) の乾燥トルエン (20 mL) 中の溶液に、室温で、6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (323 mg、1.851 mmol、2 当量)、トリメチルアルミニウム (200 mg、2.77 mmol、3 当量) を添加し、100 °C で 3 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を塩化アンモニウム溶液に注ぎ入れ、固体をろ過した。この粗化合物を、DCM : MeOH (90 : 10) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) で精製して、5 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (4) (100 mg、23 %) をオフホワイト固体として得た。

40

【 0 6 1 2】

【化 4 2 6】



化合物-206

10

N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 2 0 6) の調製 : 5 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (4) (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 4 m m o l 、 1 当量) のメタノール (1 0 m L) 中の溶液に、ナトリウムボロハイドライド (1 6 m g 、 0 . 4 2 8 m m o l 、 2 当量) を 0 で添加し、室温で 1 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水で失活させ、次いで、固体をろ過した。固体を水、ペンタンで洗浄し、乾燥させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド (化合物 - 2 0 6) (6 0 m g 、 6 0 %) を黄色の固体として得た。

20

^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 1 1 . 5 8 (s , 1 H) , 1 1 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 5 0 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 4 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 1 2 (m , 2 H) , 6 . 9 1 (d d , J = 8 . 5 , 4 . 2 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 5 . 0 0 (d , J = 4 . 2 H z , 2 H) , 4 . 7 0 - 4 . 5 1 (m , 1 H) , 3 . 7 6 - 3 . 6 3 (m , 1 H) , 3 . 2 3 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 0 7 - 1 . 7 7 (m , 4 H) , 1 . 2 7 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) .

30

【 0 6 1 3 】

[化合物 - 2 0 7 および化合物 - 2 0 8 の合成]

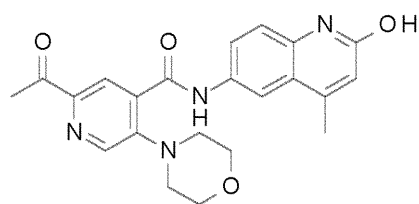
【化 4 2 7】



化合物-207

化合物-208

40



化合物-207

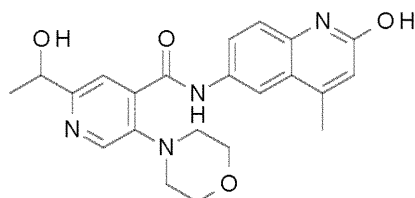
50

2 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 207) の調製 : 2 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (100 mg、0.257 mmol、1 当量) の乾燥 THF 中の溶液に、MeMgBr (THF 中に 3 M) (0.25 ml、0.771 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (50 mL)、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、粗化合物を EtOAc : ヘキサン (15 : 85) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 207) (30 mg、30%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.60 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.68 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.27 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【 0 6 1 4 】

【 化 4 2 8 】



化合物-208

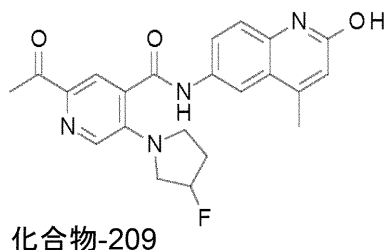
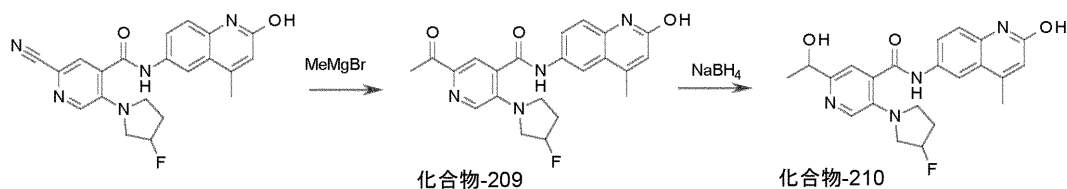
N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 208) の調製 : MeOH (10 vol) 中の 2 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 207) (200 mg、0.492 mmol、1 当量) に、NaBH₄ (37.4 mg、0.985 mmol、2 当量) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - モルホリノイソニコチンアミド (化合物 - 208) (90 mg、45%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【 0 6 1 5 】

[化合物 - 209 および化合物 - 210 の合成 :]

【化 4 2 9】



10

2 - アセチル - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 2 0 9) の調製 : 2 - シアノ - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (3 0 0 m g 、 0 . 7 6 9 m m o l 、 1 当量) の乾燥 T H F 中の溶液に、Me M g B r (3 M) (0 . 7 6 9 m l 、 2 . 3 0 7 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。完了した後、溶剤を水中に注ぎ入れ (5 0 m L) 、E t O A c で抽出した (3 × 5 0 m L) 。組み合わせた抽出物を水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、カラムクロマトグラフィ (S i O ₂) M e O H : D C M (5 : 9 5) により精製して、2 - アセチル - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 2 0 9) (2 0 0 m g 、 6 3 . 8 9 %) をオフホワイトの固体として得た。

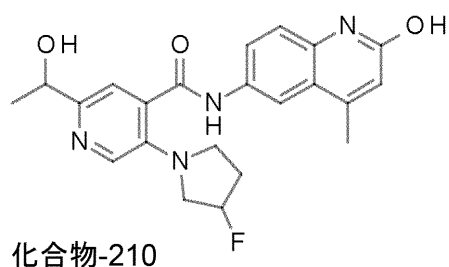
20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 1 . 5 8 (s , 1 H) , 1 0 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 1 (s , 1 H) , 5 . 6 7 - 5 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 4 0 (m , 4 H) , 2 . 5 4 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) , 2 . 3 8 (m , 2 H) .

30

【 0 6 1 6 】

【化 4 3 0】



40

5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) イソニコチンアミド (化合物 - 2 1 0) の調製 : 2 - アセチル - 5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒド

50

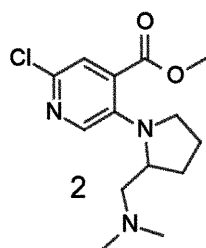
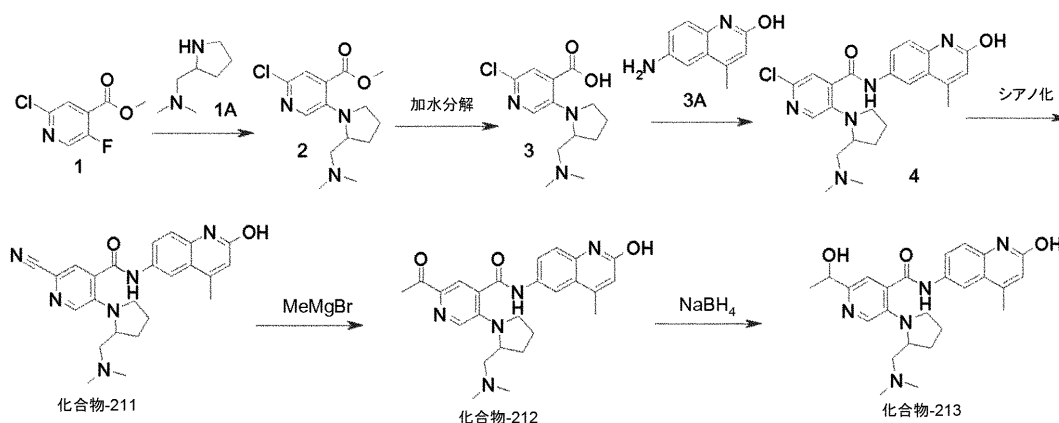
ロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イルイソニコチンアミド (化合物 - 209) (160 mg、0.392 mmol、1 当量) の MeOH (10 vol) 中の溶液に、0 で、NaBH₄ (29.8 mg、0.784 mmol、2 当量) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、5 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) イソニコチンアミド (化合物 - 210) (30 mg、18.75%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 3H)。

【0617】

[化合物 - 211、化合物 - 212 および化合物 - 213 の合成]

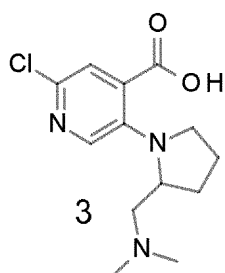
【化431】



メチル - 2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (2) の調製：メチル - 2 - クロロ - 5 - フルオロイソニコチネート (1) (2 g、10.58 mmol、1 当量) の DMSO 中の溶液に、1A (2.12 g、10.58 mmol、1 当量)、DIEA (5.51 mL、31.74 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ (50 mL)、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、EtOAc : ヘキサン (15 : 85) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、メチル - 2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 (2) (1.5 g、47.61%) を薄い黄色の液体として得た。

【 0 6 1 8 】

【 化 4 3 2 】



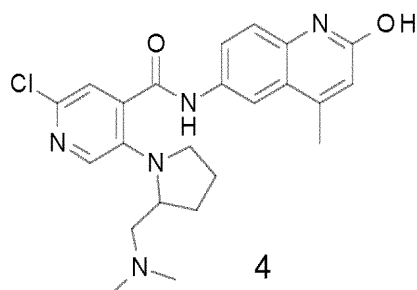
10

2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル)イソニコチン酸 (3) の調製 : メチル - 2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル)イソニコチネート (化合物 - 2) (1 . 1 g 、 3 . 7 0 m m o l 、 1 当量) の MeOH : H₂O (1 : 1) (1 0 v o l) 中の溶液に、LiOH · H₂O (3 8 0 m g 、 1 0 . 1 0 m m o l 、 3 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、溶剤を蒸発させて、2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル)イソニコチン酸 (3) を Li 塩 (1 g) として、薄い黄色の固体として得た。

20

【 0 6 1 9 】

【 化 4 3 3 】



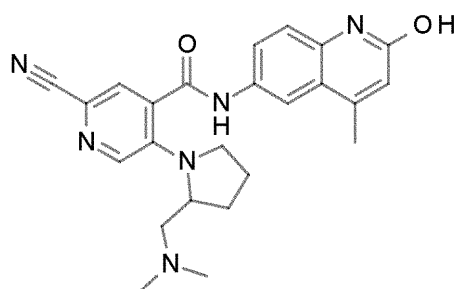
30

2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル)イソニコチンアミド (4) の調製 : Li 塩としての 2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル)イソニコチン酸 (3) (1 g 、 3 . 5 3 m m o l 、 1 当量) の DMF 中の溶液に、EDC · HCl (1 . 3 g 、 7 . 0 6 m m o l 、 2 当量) 、 HOAT (9 6 1 m g 、 7 . 0 3 m m o l 、 2 当量) および DIEA (1 . 8 9 m L 、 1 0 . 5 9 m m o l 、 3 当量) および 6 - アミノ - 4 - メチルキノリン - 2 - オール (3 A) (6 1 0 m g 、 3 . 5 3 m m o l 、 1 当量) を添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 × 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を氷水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (5 : 9 5) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO₂) により精製して、2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル)イソニコチンアミド (4) (3 5 0 m g 、 2 3 . 3 %) を薄い黄色の固体として得た。

40

【 0 6 2 0 】

【化 4 3 4】



化合物-211

10

2 - シアノ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル)イソニコチンアミド (化合物 - 2 1 1) の調製 : 2 - クロロ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル)イソニコチンアミド (4) (3 5 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l 、 1 当量) 、 $Zn(CN)_2$ (1 1 1 . 9 m g 、 0 . 9 5 m m o l 、 1 . 2 当量) の DMF (1 0 v o l s) 中の懸濁液を 1 0 分間脱気した。次いで、 $PdCl_2 \cdot dppf$ (1 9 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 0 . 3 当量) を添加し、マイクロ波中にて 1 5 0 で 1 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を水中に注ぎ入れ、MeOH : DCM (1 : 9) で抽出した (3 x 2 0 m L) 。組み合わせた抽出物を氷水 (2 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (8 : 9 2) を用いるカラムクロマトグラフィ (SiO_2) により精製して、2 - シアノ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチルピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル)イソニコチンアミド (化合物 - 2 1 1) (2 3 0 m g 、 6 7 %) をオフホワイトの固体として得た。

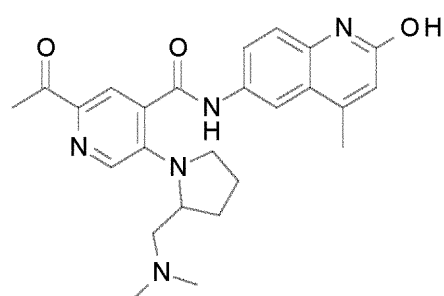
20

1H NMR (3 0 0 M H z , DMSO - d_6) 1 1 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (d , $J = 2 . 2$ H z , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d d , $J = 8 . 8 , 2 . 3$ H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , $J = 8 . 8$ H z , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 1 1 (m , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 2 . 3 9 (d , $J = 1 . 3$ H z , 3 H) , 2 . 3 9 - 2 . 1 6 (m , 2 H) , 2 . 1 7 (s , 6 H) , 2 . 0 7 - 1 . 7 5 (m , 4 H) .

30

【 0 6 2 1】

【化 4 3 5】



化合物-212

40

2 - アセチル - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N

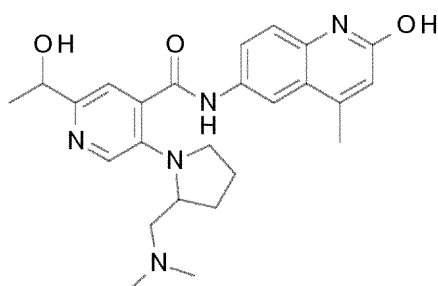
50

- (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 212) の調製: 2 - シアノ - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 211) (225 mg、0.511 mmol、1 当量) の乾燥 THF (10 vol) 中の溶液に、0 で、MeMgBr (0.85 mL、2.55 mmol、5 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、この反応混合物を氷水で失活させ、EtOAc で抽出した (3 × 10 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (8 : 92) を用いる combiflash により精製して、2 - アセチル - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 212) (140 mg、53.2%) を薄い黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.04 - 1.80 (m, 4H) .

【0622】

【化436】



化合物-213

5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) イソニコチンアミド (化合物 - 213) の調製: 2 - アセチル - 5 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) イソニコチンアミド (化合物 - 212) (100 mg、0.223 mmol、1 当量) の MeOH (10 vol) 中の溶液に、0 で、NaBH₄ (26.17 mg、0.671 mmol、3 当量) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応を NH₄Cl 溶液で失活させ、酢酸エチルで抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。この粗化合物を、MeOH : DCM (8 : 92) を用いる combiflash により精製して、N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - ヒドロキシメチル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド (化合物 - 213) (40 mg、40%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.59 (s, 1H), 10.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.23 (dd, J = 9.5, 4.8

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

【 0 6 2 3 】

追加の化合物は以下に記載の基本手順に従って調製する。

基本手順 1 (アシル化) :

1 . 2 μ m o l の酸構築ブロック (B B 1) および 1 . 2 μ m o l のアミン構築ブロック (B B 2) を、E p p e n d o r f T w i n . T e c プレート中において、乾燥 D M F 中の 6 μ l の 2 0 0 m M H O A t 中に溶解させた。乾燥 D M F 中の 2 0 0 m M E D C および 4 0 0 m M D I P E A である溶液 6 μ L を添加し、この混合物を室温で一晩振盪した。混合物を精製のためにフィルタプレートに移した。1 0 0 μ L の乾燥 T H F をウェルに追加し、洗浄し、フィルタプレートに移した。蒸発させ、C L N D により分析した。

10

【 0 6 2 4 】

基本手順 2 (求核性芳香族置換) :

2 . 4 μ m o l の求電子剤 N A S 構築ブロック (B B 1) および 2 . 4 μ m o l のアミン (B B 2) を、E p p e n d o r f T w i n . T e c プレート中の 4 8 μ L の乾燥 D M S O に溶解した。9 . 6 μ m o l の C s 2 C O 3 を添加し、混合物を 8 0 ° で振盪し、次いで、1 0 0 ° で 4 時間振盪し、冷却し、遠心沈殿した。1 0 0 μ L の乾燥 T H F をウェルに添加し、遠心沈殿し、上澄を回収した。この沈殿物を 1 0 0 μ L の T H F で洗浄し、遠心沈殿し、上澄を回収した。組み合わせた上澄を濃縮し、C L N D により分析した。

20

【 0 6 2 5 】

基本手順 3 (還元的アミノ化) :

2 . 4 μ m o l のアミン (B B 2) を、E p p e n d o r f T w i n . T e c プレート中において、アルデヒド (B B 1) の乾燥 T H F 中の 2 4 μ L の 3 0 0 m M 溶液に溶解させた。6 . 0 μ m o l の S i l i a B o n d シアノ水素化ホウ素をフィルタプレートに入れ、上記の溶液を添加した。T w i n . T e c プレートを乾燥 T H F 中の 1 2 μ L の 3 0 0 m M 酢酸で洗浄し、溶液をフィルタプレートに移した。室温で一晩振盪し、次いで、1 0 0 μ L の T H F をウェルに添加した。ドレーンし、反応混合物を回収し、1 0 0 μ L のアセトニトリルで洗浄し、組み合わせた溶剤を蒸発させる。

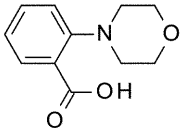
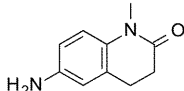
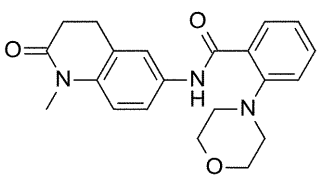
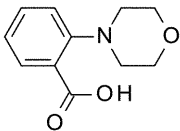
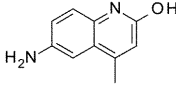
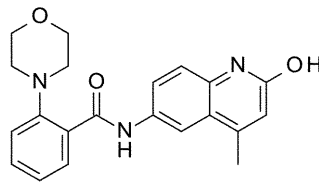
30

【 0 6 2 6 】

以下の表に、追加の化合物、これらの出発材料、これらの M S 、ならびにこれらの調製に用いた基本手順が開示されている。数字：表中の最後の欄中の 1、2 および 3 はそれぞれ、基本手順 1、2 または 3 に関連している。

【 0 6 2 7 】

【表 1 5】

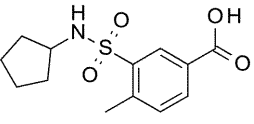
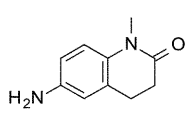
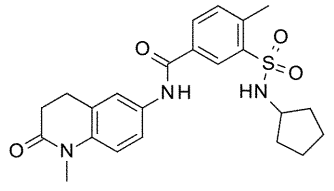
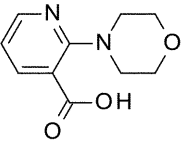
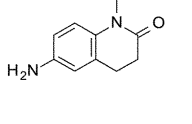
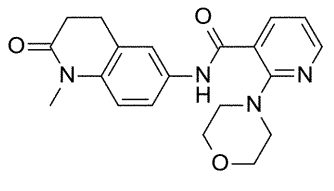
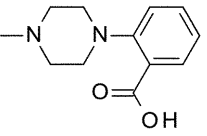
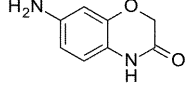
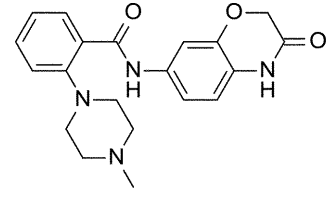
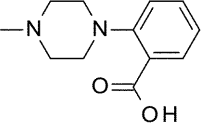
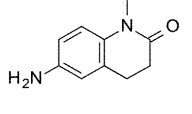
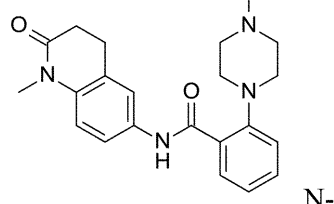
#	BB1	BB2	構造および IUPAC 名	Prod. m/z	
S1			 N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-モルホリノベンズアミド	365.4	1
S2			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノベンズアミド	363.4	1

10

20

【 0 6 2 8 】

【表 16】

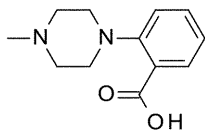
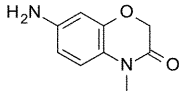
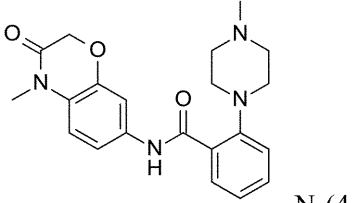
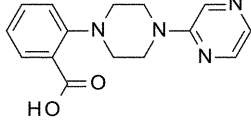
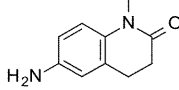
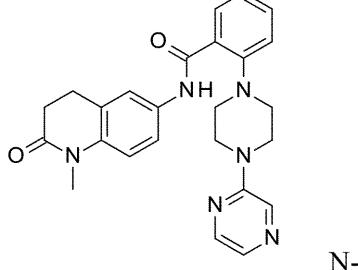
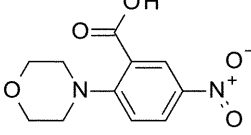
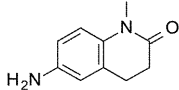
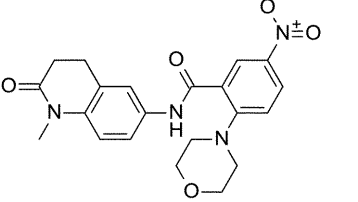
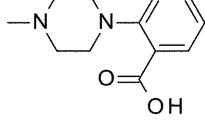
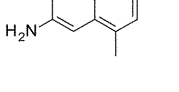
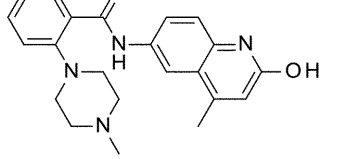
S3			 3- (シクロペンチルスルファモイル)- 4-メチル-N-(1-メチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ベン ズアミド	441.5	1
S4			 N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ ピリジン-3-カルボキサミド	366.4	1
S5			 2- (4-メチルピペラジン-1-イル)-N- (3-オキソ-4H-1,4-ベンズオキサ ジン-7-イル)ベンズアミド	366.4	1
S6			 N-(1- メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノ リン-6-イル)-2-(4-メチルピペラジ ン-1-イル)ベンズアミド	378.4	1

10

20

30

【表 17】

S7			 N-(4- メチル-3-オキソ-1,4-ベンズオキ サジン-7-イル)-2-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)ベンズアミド	380.4	1
S8			 N- (1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ キノリン-6-イル)-2-(4-ピラジン-2- イルピペラジン-1-イル)ベンズアミ ド	442.5	1
S9			 N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ- 5-ニトロ-ベンズアミド	410.4	1
S10			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)ベンズアミド	376.4	1

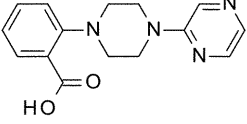
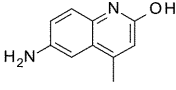
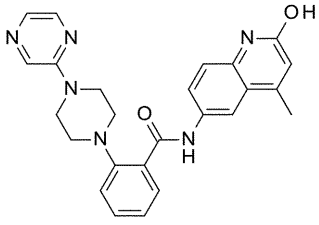
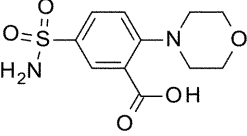
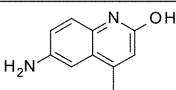
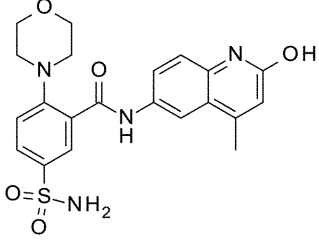
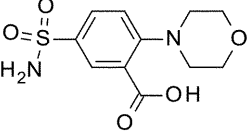
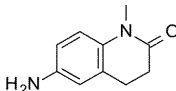
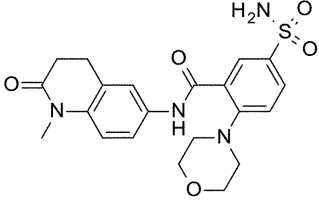
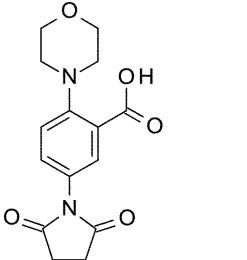
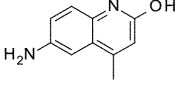
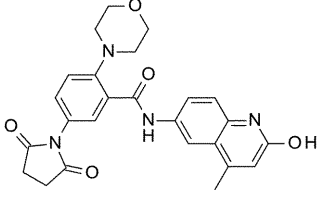
10

20

30

40

【表 18】

S11			 N-(2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-(4-ピラジン-2-イルピペラ ジン-1-イル)ベンズアミド	440.4	1
S12			 N-(2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-モルホリノ-5-スルファモイ ル-ベンズアミド	442.4	1
S13			 N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ- 5-スルファモイル-ベンズアミド	444.5	1
S14			 5- (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)- N-(2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	460.4	1

【表 19】

S15				531.6	1
S16				483.5	1
S17				408.4	1
S18				470.5	1

【 0 6 3 2 】

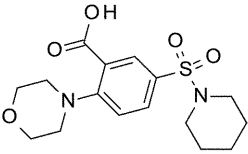
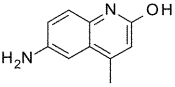
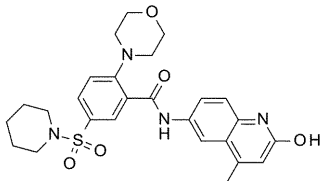
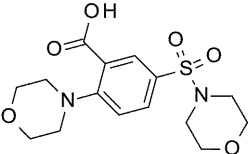
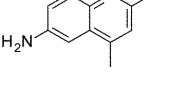
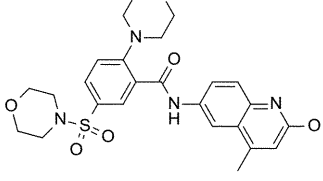
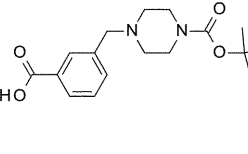
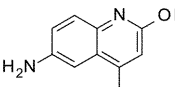
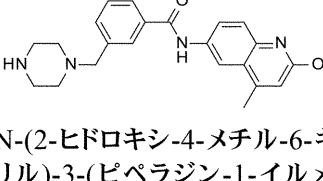
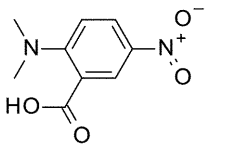
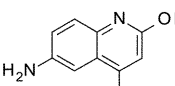
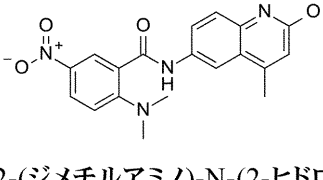
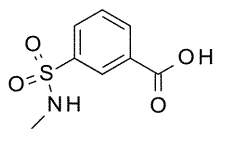
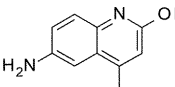
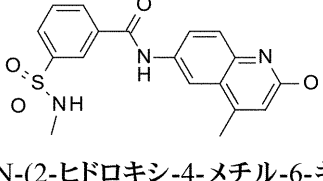
10

20

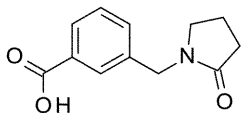
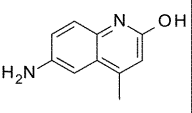
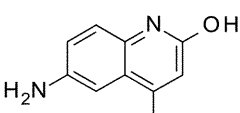
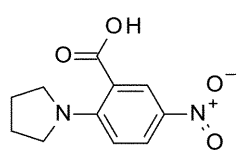
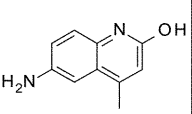
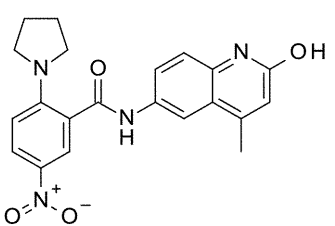
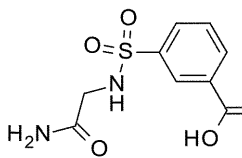
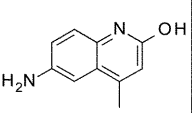
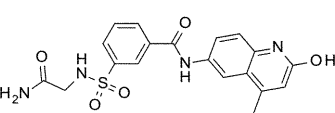
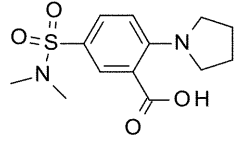
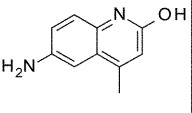
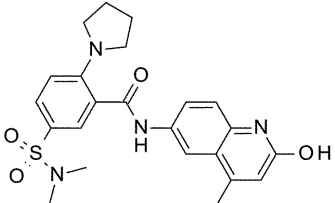
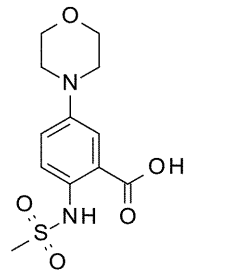
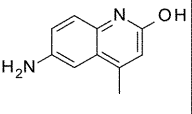
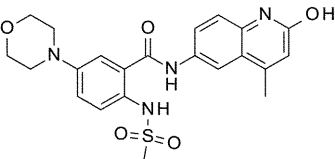
30

40

【表 20】

S19			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-モルホリノ-5-(1-ピペリジ ルスルホニル)ベンズアミド	510.6	1
S20			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-モルホリノ-5-モルホリノス ルホニル-ベンズアミド	512.5	1
S21			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-3-(ピペラジン-1-イルメチ ル)ベンズアミド	376.4	1
S22			 2-(ジメチルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ -4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ -ベンズアミド	366.3	1
S23			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-3-(メチルスルファモイル)ベ ンズアミド	371.4	1

【表 2 1】

S24*			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ベンズアミド	375.4	1
S25			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	392.4	1
S26			 3-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)スルファモイル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	414.4	1
S27			 5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	454.5	1
S28			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(メタンスルホンアミド)-5-モルホリノ-ベンズアミド	456.5	1

【 0 6 3 4 】

【表 2 2】

S29*				347.4	1
S30*				338.3	1
S32				496.4	1
S33				403.4	1
S34				506.3	1

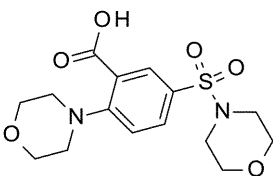
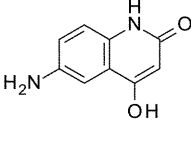
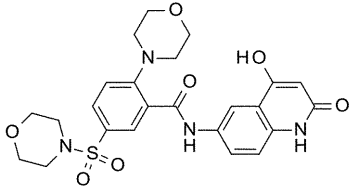
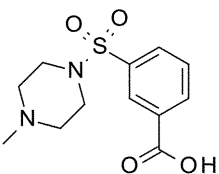
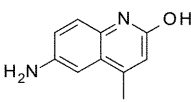
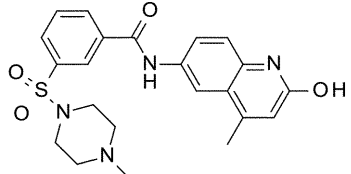
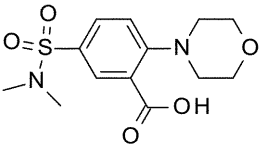
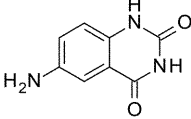
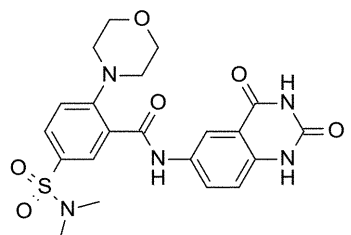
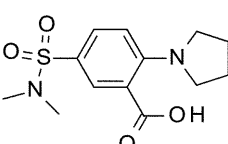
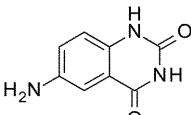
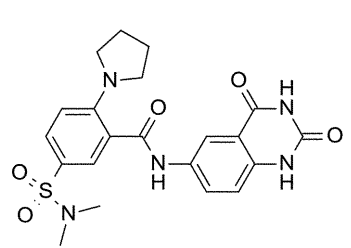
【 0 6 3 5 】

10

20

30

40

S35				514.5	1
S36				440.5	1
S37				473.5	1
S38				457.5	1

【表 2 4】

S39				473.5	1
S40				457.5	1
S41				468.5	2
S42				472.5	2

【 0 6 3 7 】

10

20

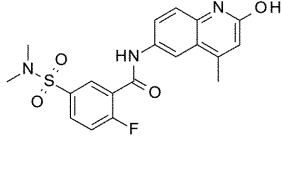
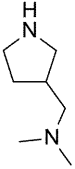
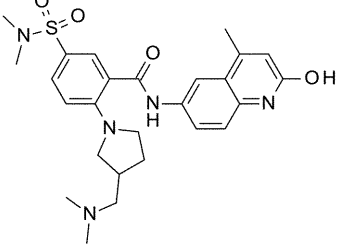
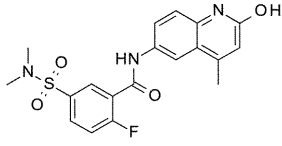
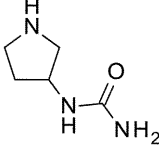
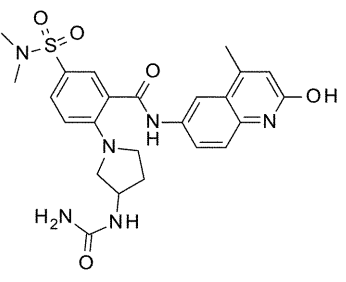
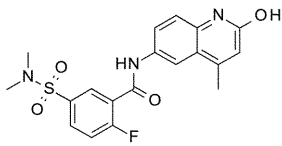
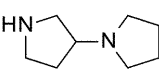
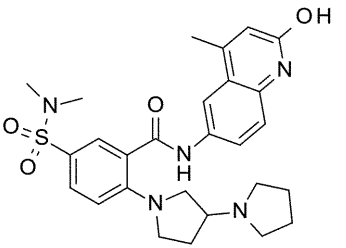
30

40

【表 2 5】

S43			5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ベンズアミド	484.5	2
S44			1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]ピロリジン-3-カルボキサミド	497.5	2
S45			2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	497.6	2
S46			5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-イソブチルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	510.6	2

【表 2 6】

S47				511.6	2
S48				512.5	2
S49				523.6	2

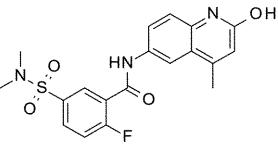
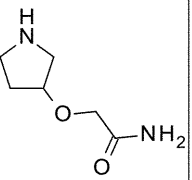
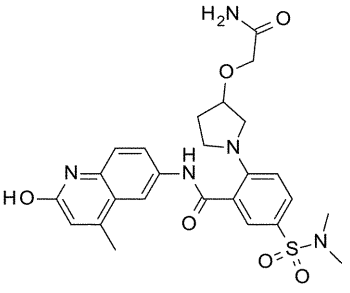
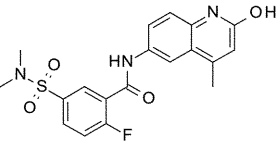
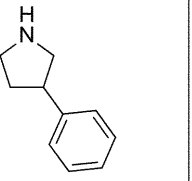
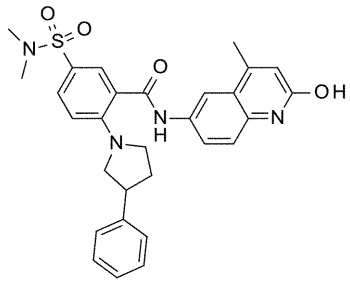
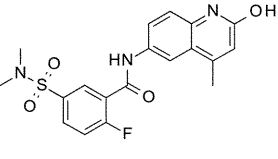
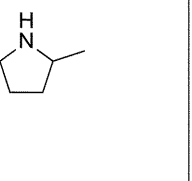
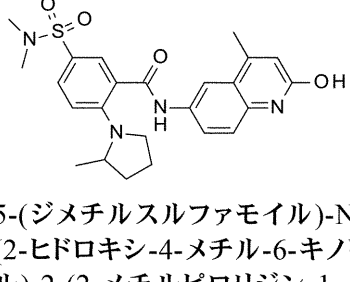
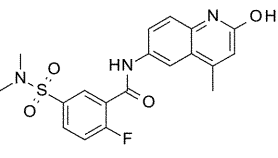
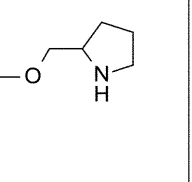
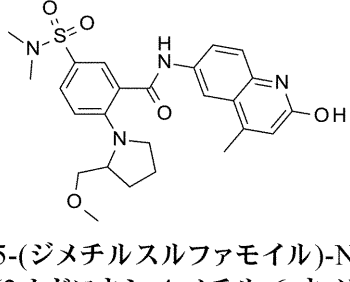
【 0 6 3 9 】

10

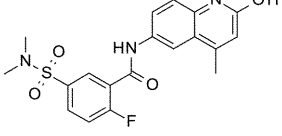
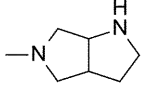
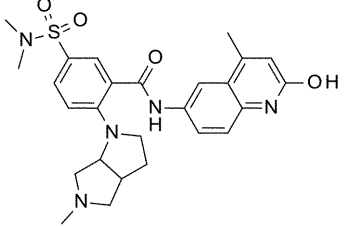
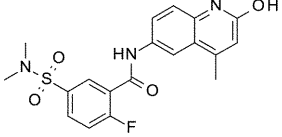
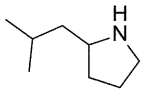
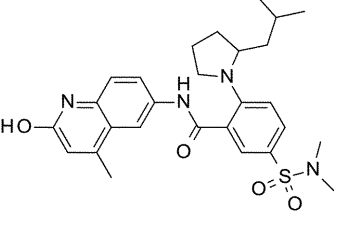
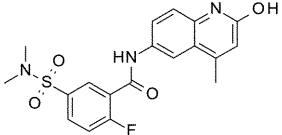
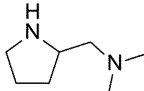
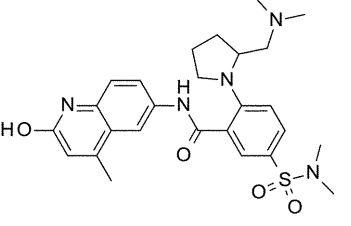
20

30

【表 27】

S50				527.5	2
S51				530.6	2
S52				468.5	2
S53				498.5	2

【表 28】

S54			 5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1-イル)ベンズアミド	509.6	2
S55			 5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-イソブチルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	510.6	2
S56			 2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	511.6	2

【 0 6 4 1 】

10

20

30

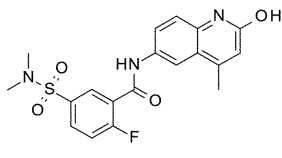
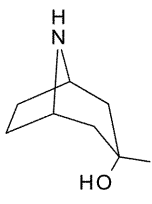
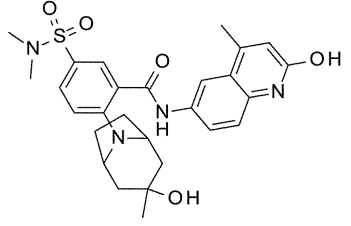
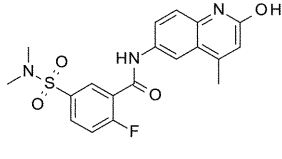
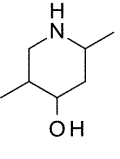
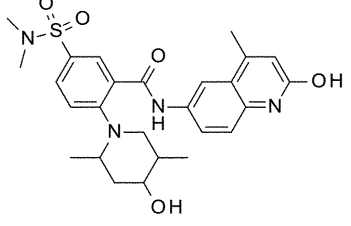
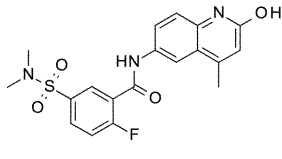
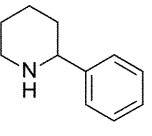
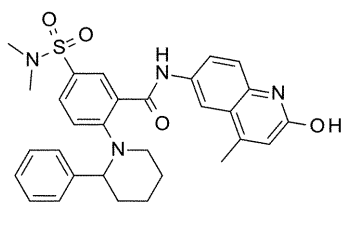
【表 2 9】

S57				512.6	2
S58				520.6	2
S59				520.6	2
S60				522.5	2

【表 30】

S61				523.6	2
			5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチル-3,3a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ベンズアミド		
S62				525.6	2
			1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]-N,N-ジメチル-ピロリジン-2-カルボキサミド		
S63				531.6	2
			5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(3-ピリジル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド		
S64				513.5	2
			1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボキサミド		

【表 3 1】

S65			 5-(ジメチルスルファモイル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	524.6	2
S66			 5-(ジメチルスルファモイル)-2-(4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-1-ピペリジル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	512.6	2
S67			 5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-フェニル-1-ピペリジル)ベンズアミド	544.6	2

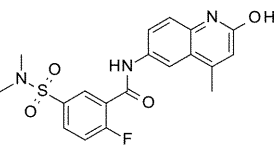
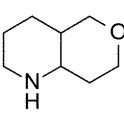
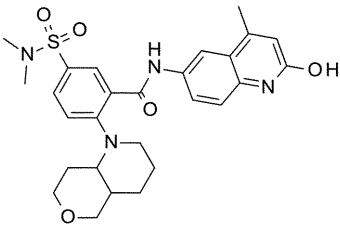
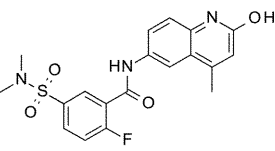
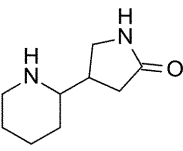
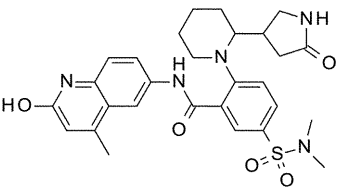
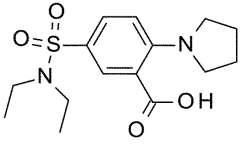
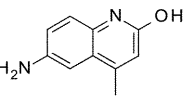
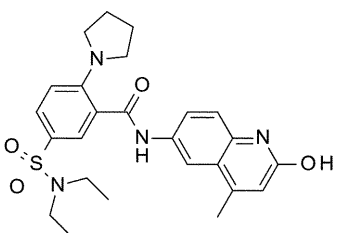
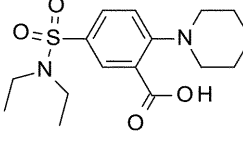
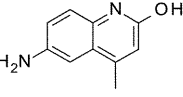
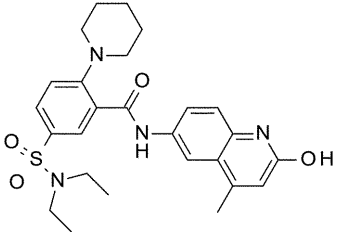
【 0 6 4 4 】

10

20

30

【表 3 2】

S68			 2-(2,3,4,4a,5,7,8,8a-オクタヒドロピラノ[4,3-b]ピリジン-1-イル)-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	524.6	2
S69			 5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)-1-ピペリジル]ベンズアミド	551.6	2
S71			 5-(ジエチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	482.5	1
S72			 5-(ジエチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(1-ピペリジル)ベンズアミド	496.6	1

【表 3 3】

S74				421.4	1
S76				380.3	1
S77				396.3	1
S78				484.5	1

【 0 6 4 6 】

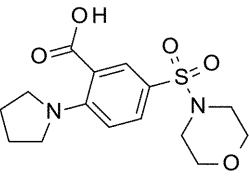
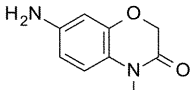
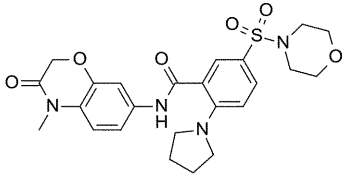
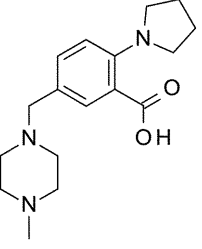
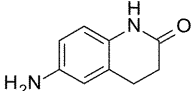
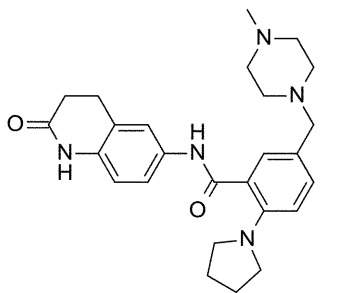
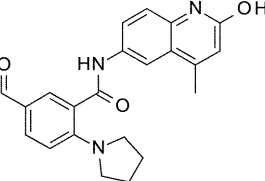
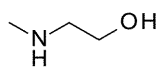
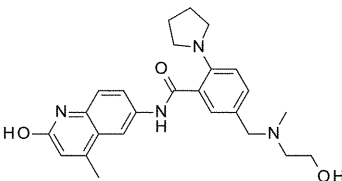
10

20

30

40

【表 3 4】

S79			 N-(4-メチル-3-オキソ-1,4-ベンズ オキサジン-7-イル)-5-モルホリノ スルホニル-2-ピロリジン-1-イル- ベンズアミド	500.5	1
S80			 5- [(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ ル]-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン -1-イル-ベンズアミド	447.5	1
S81			 5-[[2-ヒドロキエチル(メチル)ア ミノ]メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メ チル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1- イル-ベンズアミド	434.5	3

【 0 6 4 7 】

10

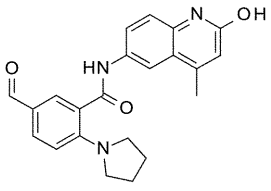
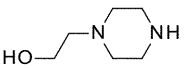
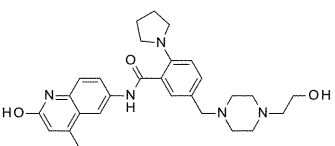
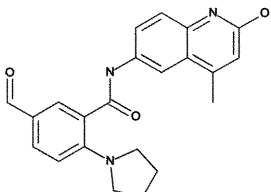
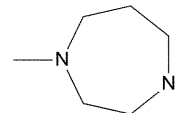
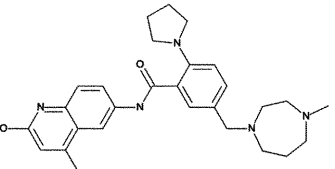
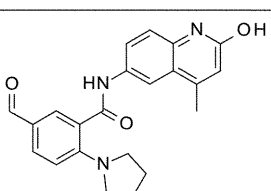
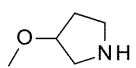
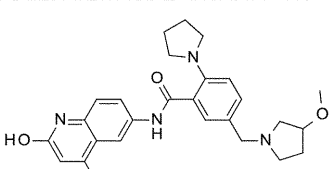
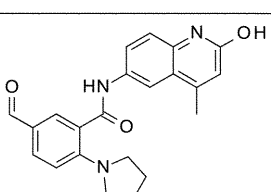
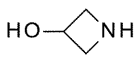
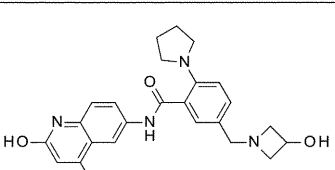
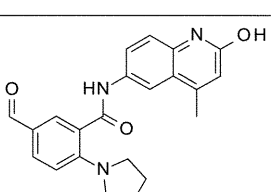
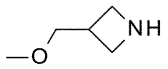
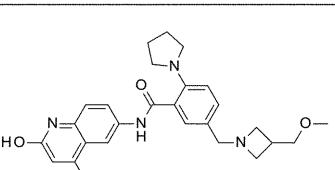
20

30

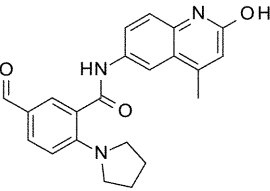
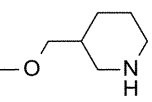
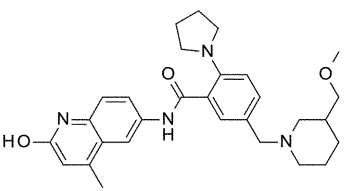
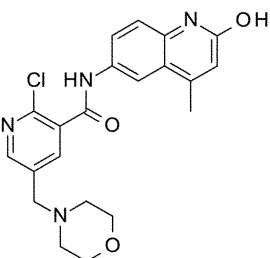

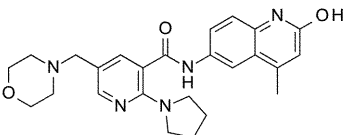
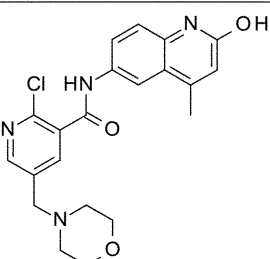
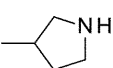
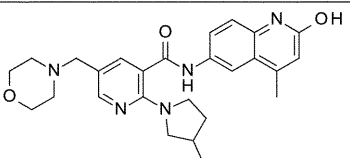
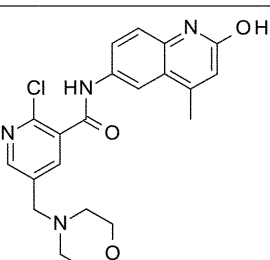
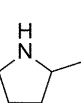
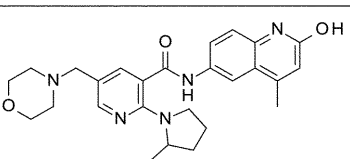
【表 3 5】

S82				460.5	3
S83				473.6	3
S84				446.5	3
S85				474.5	3

【表 3 6】

S86			 5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	489.6	3
S87			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[[4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル]メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	473.6	3
S88			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	460.5	3
S89			 5-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	432.5	3
S90			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[[3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	460.5	3

【表 3 7】

S91				488.6	3
S92				447.5	2
S93				461.5	2
S94				461.5	2

【 0 6 5 0 】

10

20

30

【表 3 8】

S96				477.5	2
S97				479.5	2
S98				490.5	2
S99				491.5	2

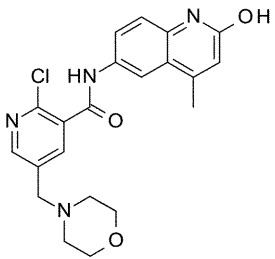
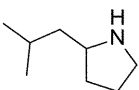
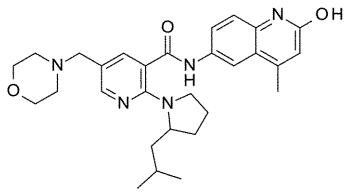
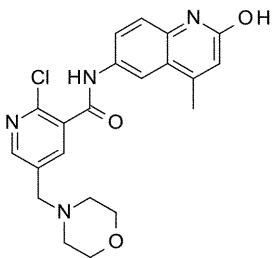
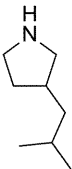
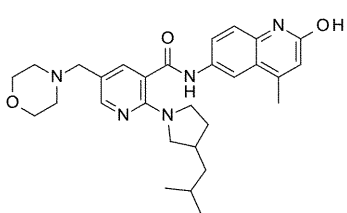
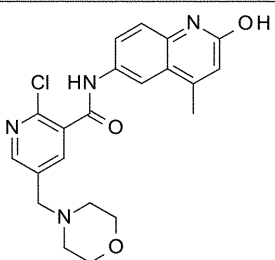
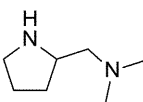
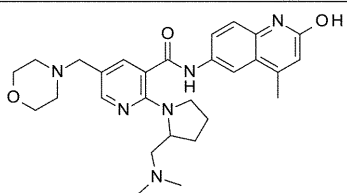
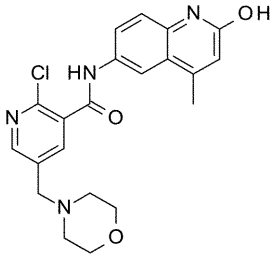
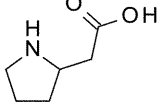
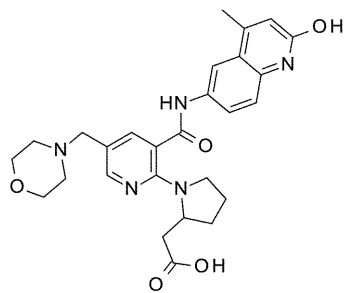
【 0 6 5 1 】

10

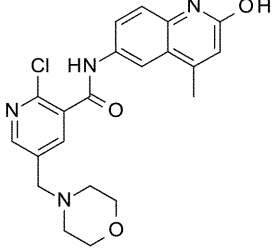
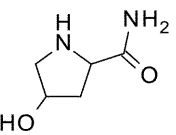
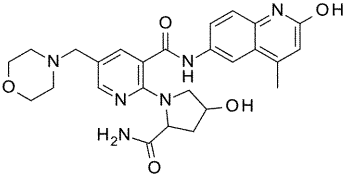
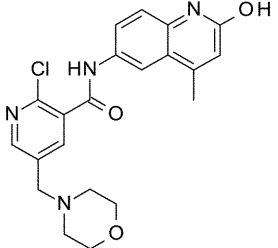
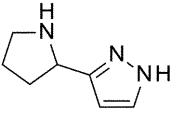
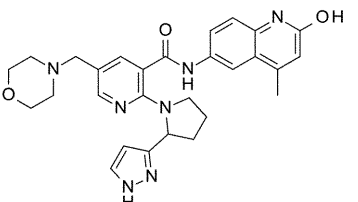
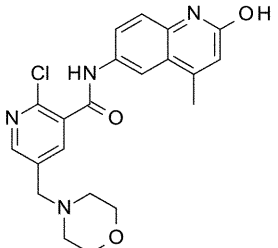
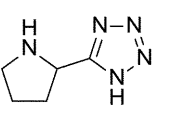
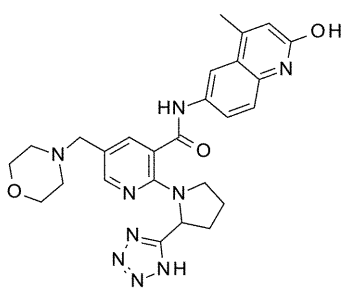
20

30

【表 3 9】

S100			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-(2-イソブチルピロリジン- 1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリ ジン-3-カルボキサミド	503.6	2
S101			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-(3-イソブチルピロリジン- 1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリ ジン-3-カルボキサミド	503.6	2
S102			 2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリ ジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4- メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノ メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	504.6	2
S103			 2-[1-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル- 6-キノリル)カルバモイル]-5-(モル ホリノメチル)-2-ピリジル]ピロリジ ン-2-イル]酢酸	505.5	2

【表 4 0】

S104			 2-(2-カルバモイル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	506.5	2
S105			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド	513.5	2
S106			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド	515.5	2

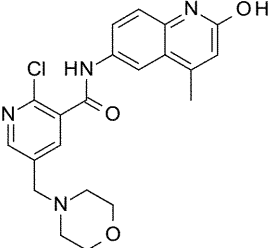
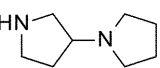
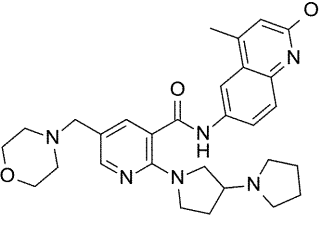
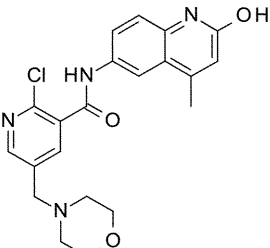
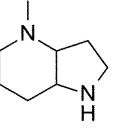
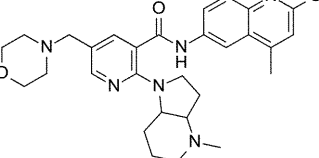
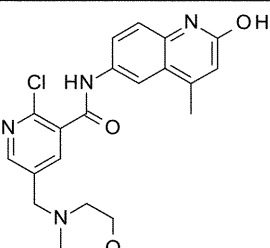
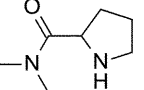
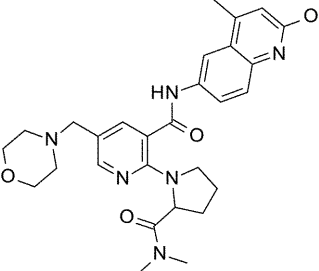
【 0 6 5 3 】

10

20

30

【表 4 1】

S107			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-(3-ピロリジン-1-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド	516.6	2
S108			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチル-3,3a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	516.6	2
S109			 2-[2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	518.6	2

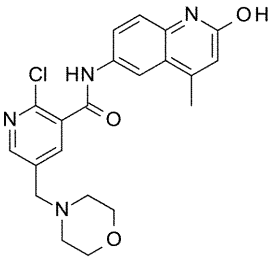
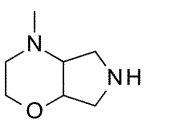
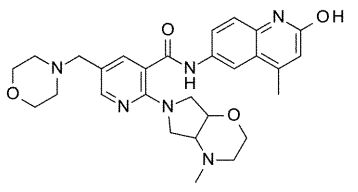
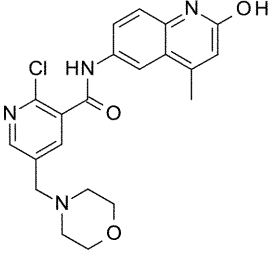
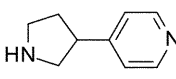
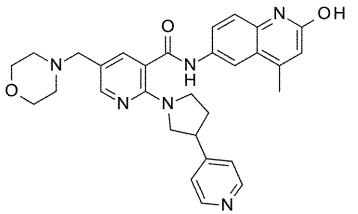
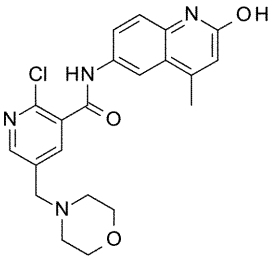
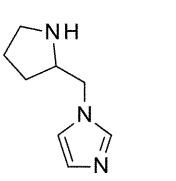
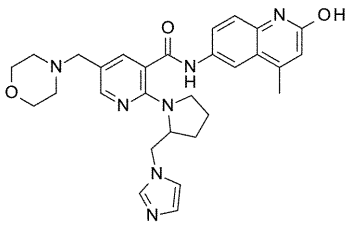
【 0 6 5 4 】

10

20

30

【表 4 2】

S110			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチル-2,3,4a,5,7,7a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	518.6	2
S111			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[3-(4-ピリジル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド	524.6	2
S112			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	527.6	2

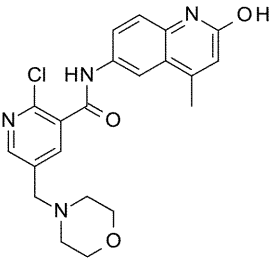
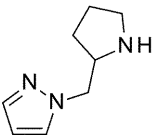
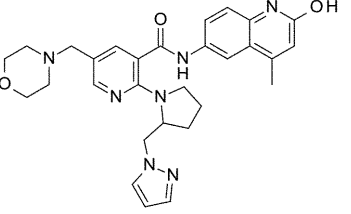
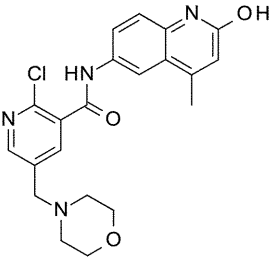
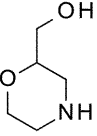
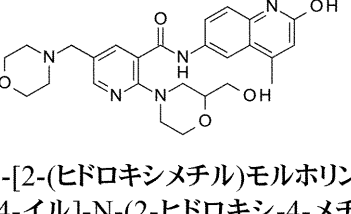
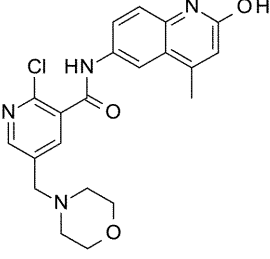
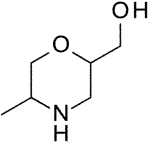
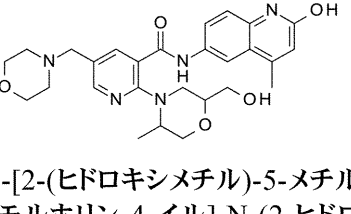
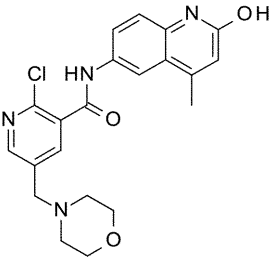
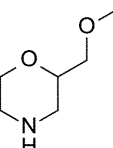
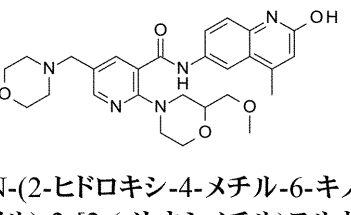
【 0 6 5 5 】

10

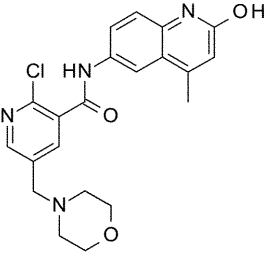
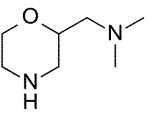
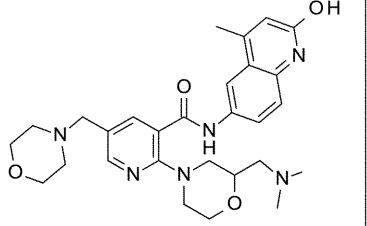
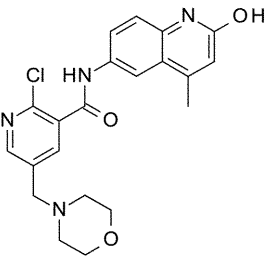
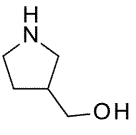
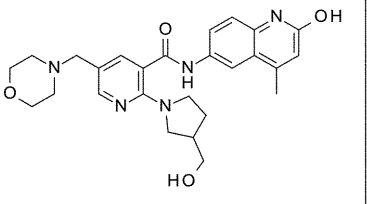
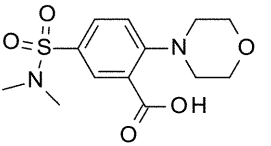
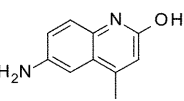
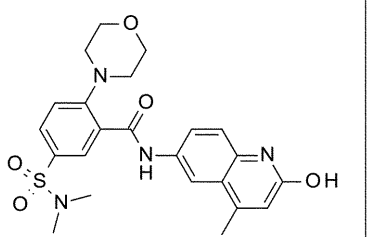
20

30

【表 4 3】

S113			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[2-(ピラゾール-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド	527.6	2
S114			 2-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	493.5	2
S115			 2-[2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-モルホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	507.5	2
S116			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル]-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	507.5	2

【表 4 4】

S117			 2-[2-(ジメチルアミノメチル)モル ホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ- 4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリ ノメチル)ピリジン-3-カルボキサミ ド	520.6	2
S118			 2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン -1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチ ル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチ ル)ピリジン-3-カルボキサミド	477.5	2
追 加 の 例				追 加 の 例	
S119			 5-(ジメチルスルファモイル)-N- (2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリ ル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	470.5	1

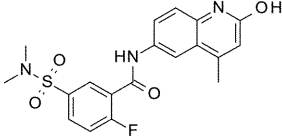
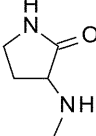
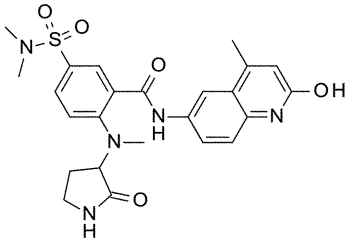
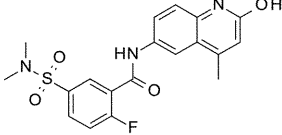
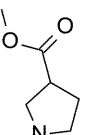
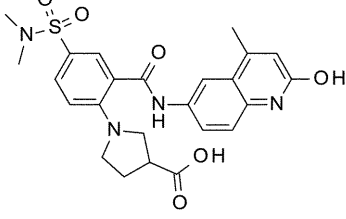
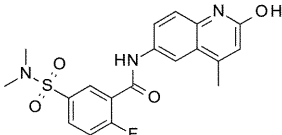
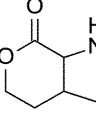
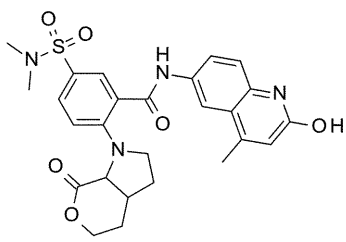
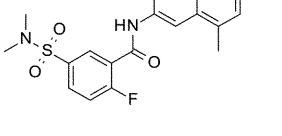
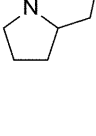
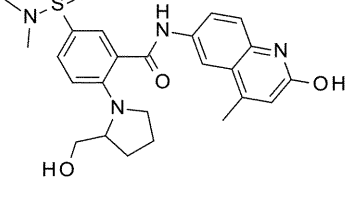
【 0 6 5 7 】

10

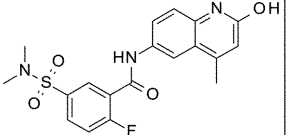
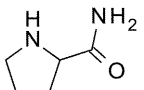
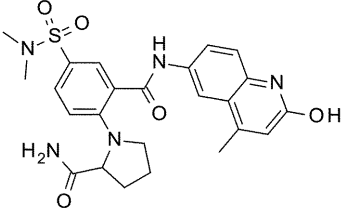
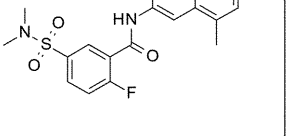
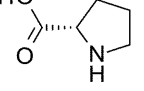
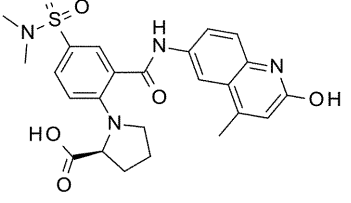
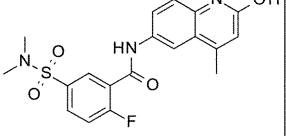
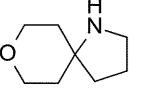
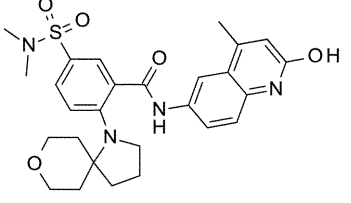
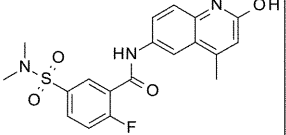
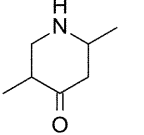
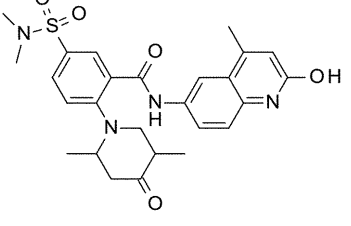
20

30

【表 4 5】

S120				497.5	2
			5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[メチル-(2-オキソピロリジン-3-イル)アミノ]ベンズアミド		10
S121				498.5	2
			1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]ピロリジン-3-カルボン酸		20
S122				524.5	2
			5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(7-オキソ-2,3,3a,4,5,7a-ヘキサヒドロピラノ[3,4-b]ピロール-1-イル)ベンズアミド		30
S123				484.5	2
			5-(ジメチルスルファモイル)-2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド		40

【表 4 6】

S124				497.5	2
S125				498.5	2
S126				524.6	2
S127				510.6	2

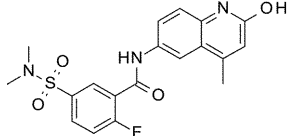
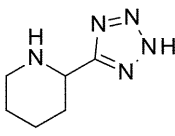
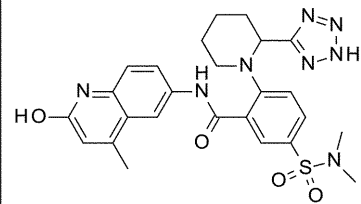
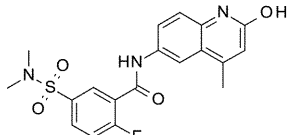
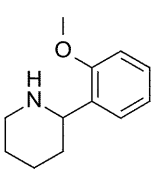
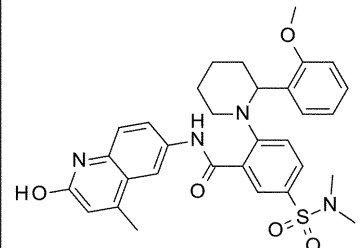
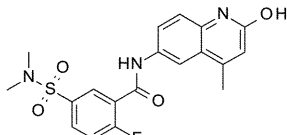
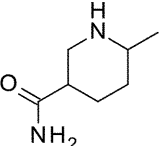
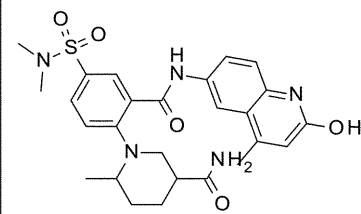
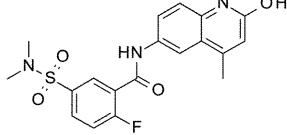
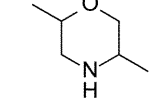
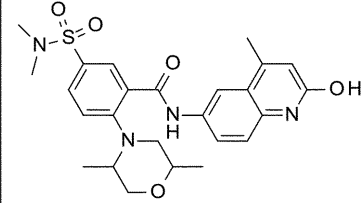
10

20

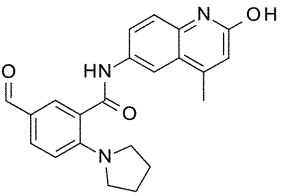
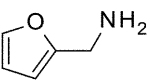
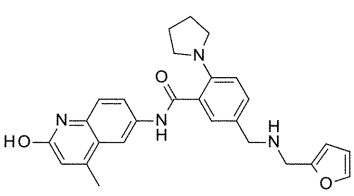
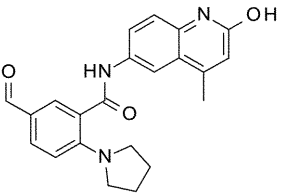
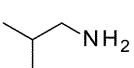
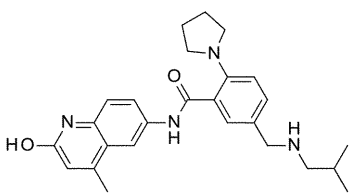
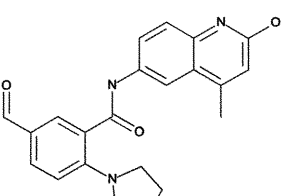
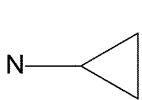
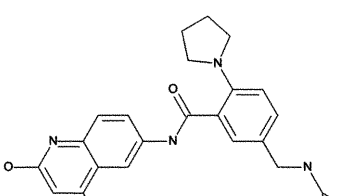
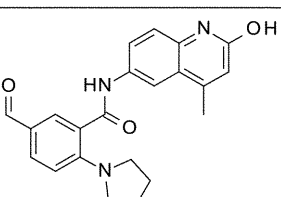
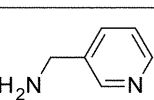
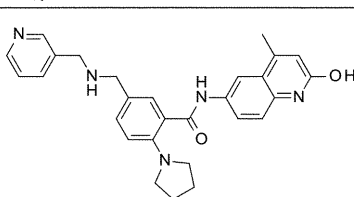
30

40

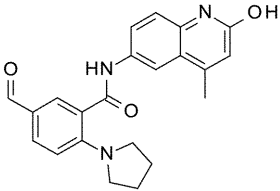
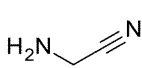
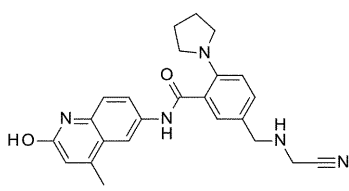
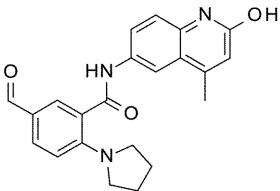
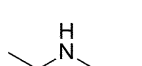
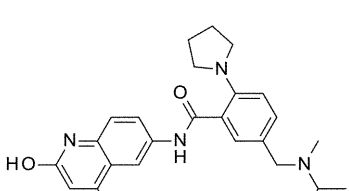
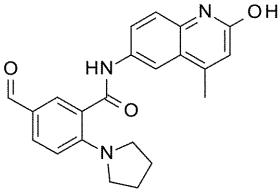
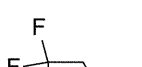
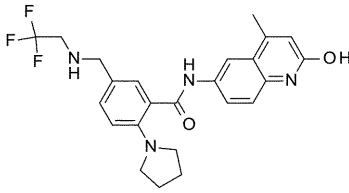
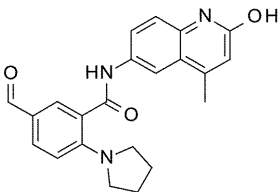
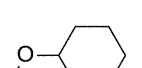
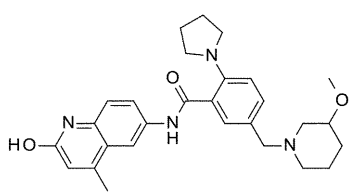
【表 47】

S128				536.6	2
S129				574.6	2
S130				525.6	2
S131				498.5	2

【表 4 8】

S132			 5-[(2-フリルメチルアミノ)メチル]- N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズ アミド	456.5	3
S133			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-5-[(イソブチルアミノ)メチ ル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズア ミド	432.5	3
S134			 5-[(シクロプロピルアミノ)メチル]- N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズ アミド	416.5	3
S135			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-5-[(3-ピリジルメチルアミノ) メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベン ズアミド	467.5	3

【表 4 9】

S136				415.4	3
S137				432.5	3
S138				458.4	3
S139				474.5	3

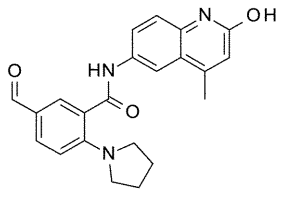
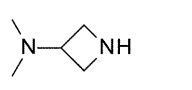
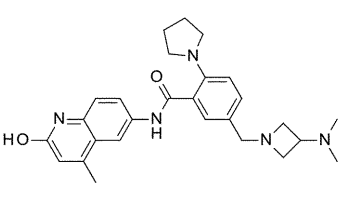
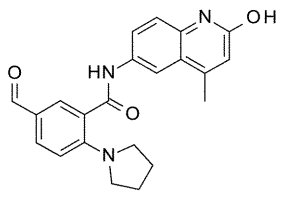
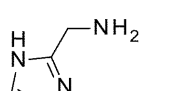
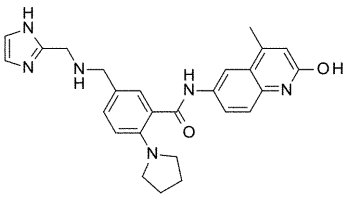
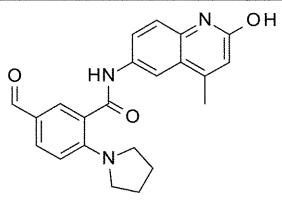
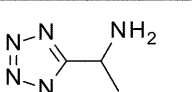
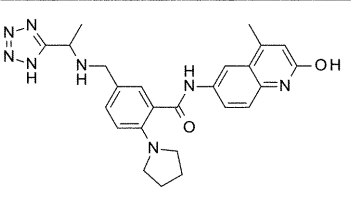
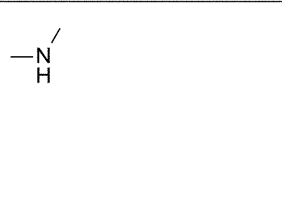
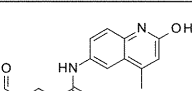
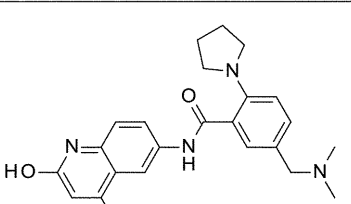
10

20

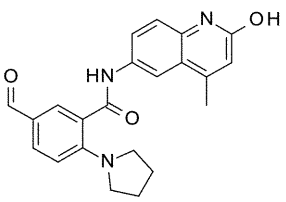
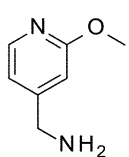
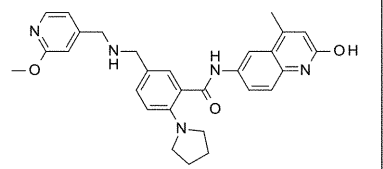
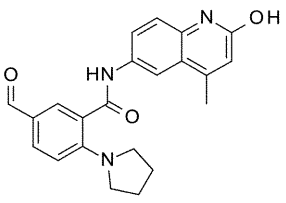
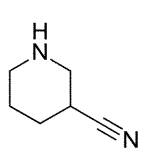
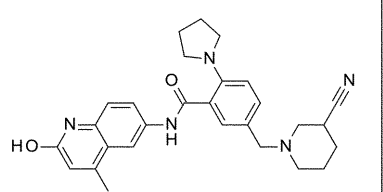
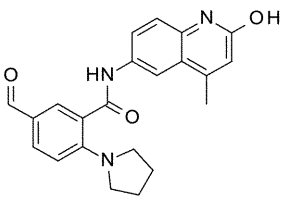
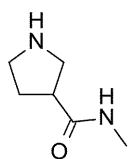
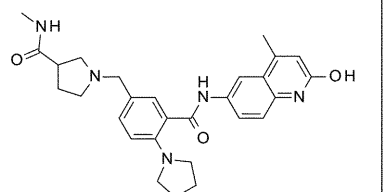
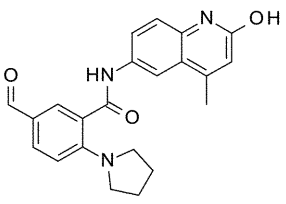
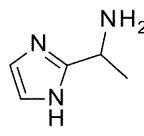
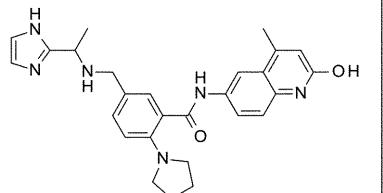
30

40

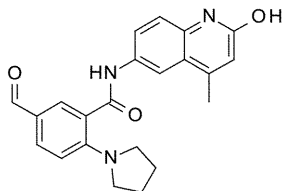
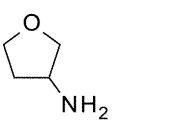
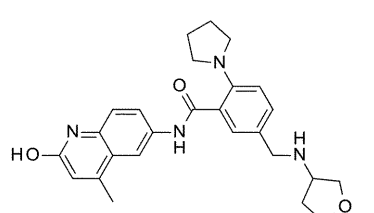
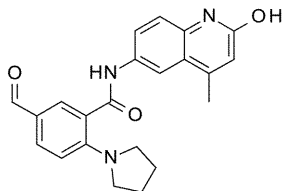
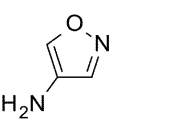
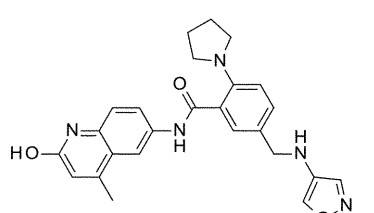
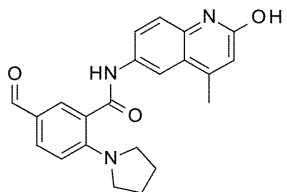
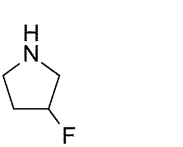
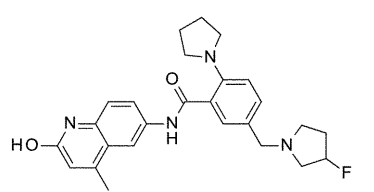
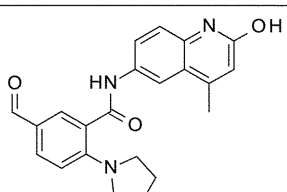
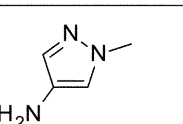
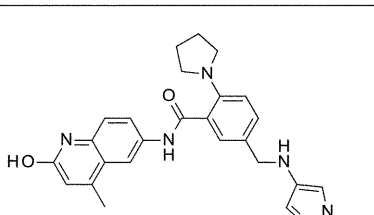
【表 5 0】

S140			 5-[[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	459.5	3
S141			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ]メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	456.5	3
S142			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-5-[[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチルアミノ]メチル]ベンズアミド	472.5	3
S143			 5-(ジメチルアミノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	404.5	3

【表 5 1】

S144			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-5-[[[(2-メトキシ-4-ピリジル) メチルアミノ]メチル]-2-ピロリジン -1-イル-ベンズアミド	497.5	3
S145			 5-[(3-シアノ-1-ピペリジル)メチ ル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6- キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベ ンズアミド	469.5	3
S146			 1-[[[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6- キノリル)カルボイル]-4-ピロリジ ン-1-イル-フェニル]メチル]-N-メ チル-ピロリジン-3-カルボキサミド	487.5	3
S147			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノ リル)-5-[[[1-(1H-イミダゾール-2- イル)エチルアミノ]メチル]-2-ピロ リジン-1-イル-ベンズアミド	470.5	3

【表 5 2】

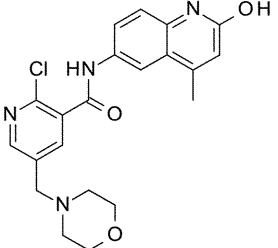
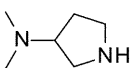
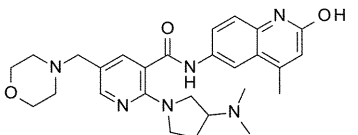
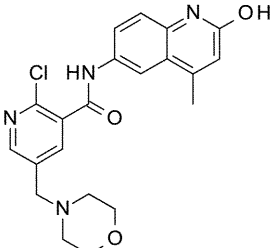
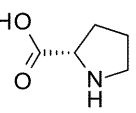
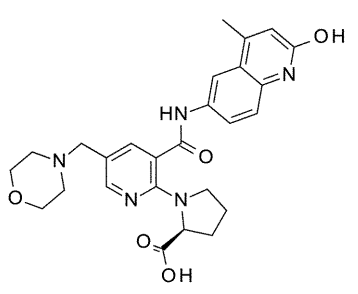
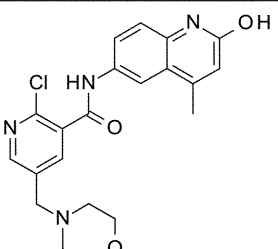
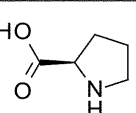
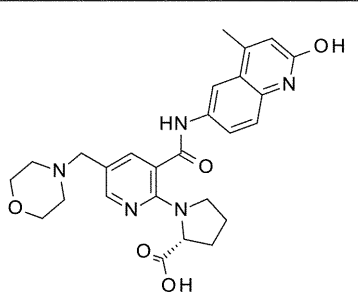
S148				446.5	3
S149				443.4	3
S150				448.5	3
S151				456.5	3

【 0 6 6 5 】

【表 5 3】

S152				460.5	3
			N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1,4-オキサゼパン-4-イルメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド		
S153				465.5	2
			2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド		
S154				477.5	2
			2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド		
S155				490.5	2
			2-(2-カルバモイルピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド		

【表 5 4】

S156			 2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	490.5	2
S157			 (2S)-1-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]ピロリジン-2-カルボン酸	491.5	2
S158			 (2R)-1-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]ピロリジン-2-カルボン酸	491.5	2

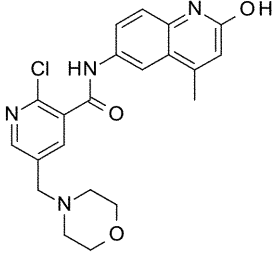
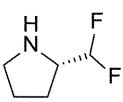
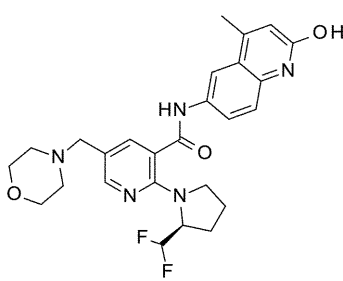
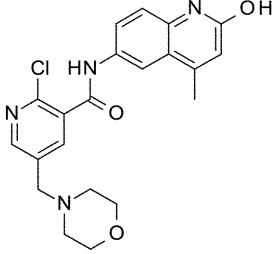
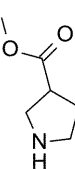
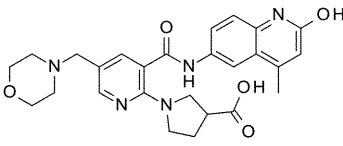
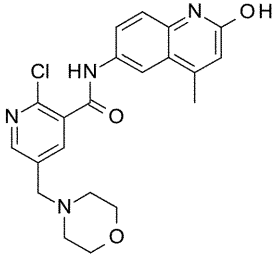
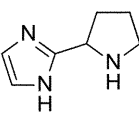
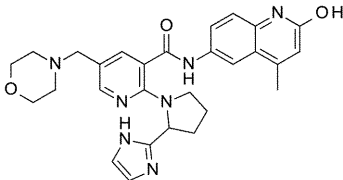
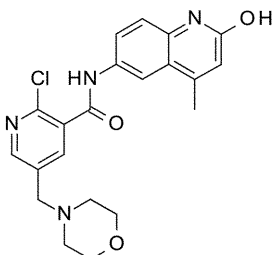
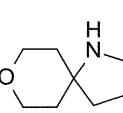
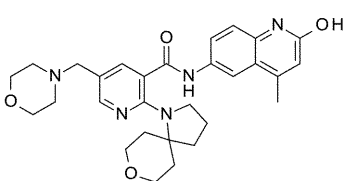
【 0 6 6 7 】

10

20

30

【表 5 5】

S159				497.5	2
			2-[(2S)-2-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド		
S160				491.5	2
			1-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]ピロリジン-3-カルボン酸		
S161				513.5	2
			N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド		
S162				517.6	2
			N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-(8-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカン-4-イル)ピリジン-3-カルボキサミド		

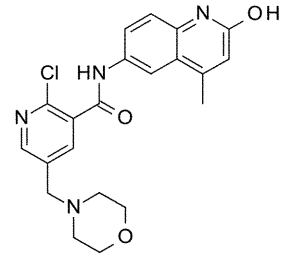
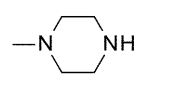
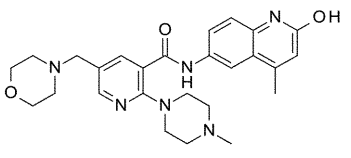
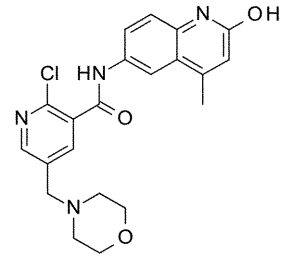
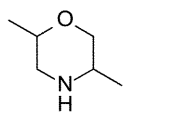
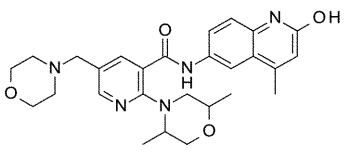
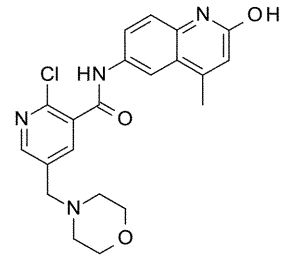
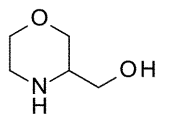
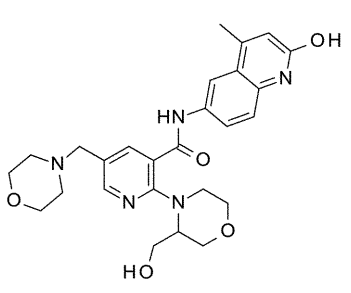
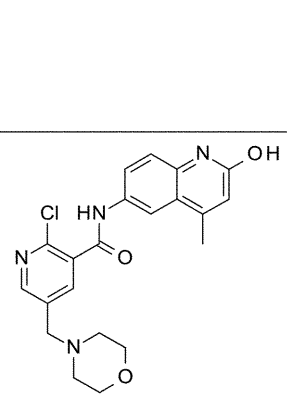
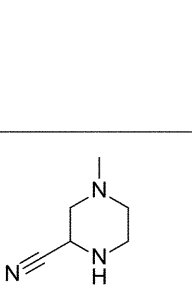
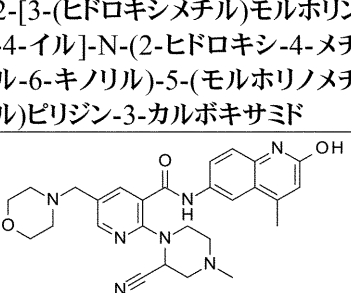
10

20

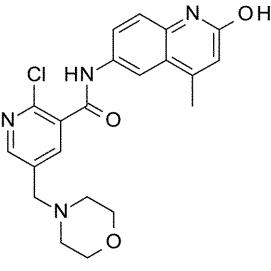
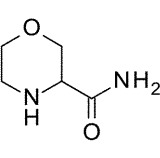
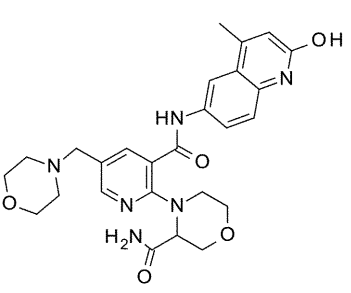
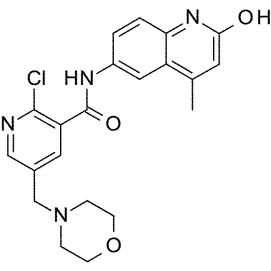
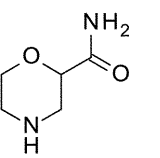
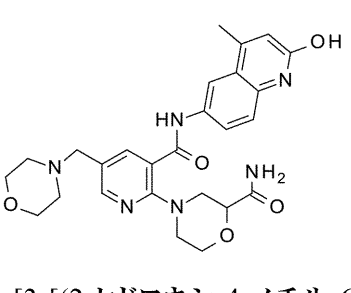
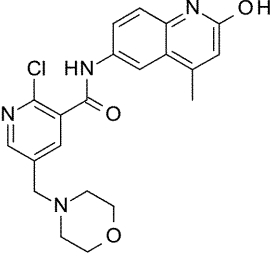
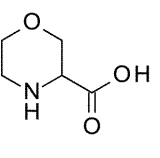
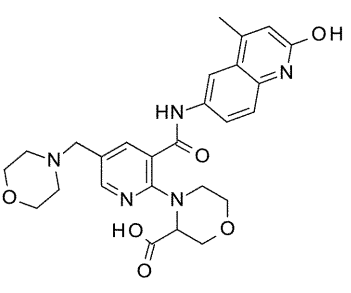
30

【 0 6 6 9 】

【表 5 7】

S167			 N-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)-2-(4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	476.5	2
S168			 2-(2-(2,5-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-(2-(2-(4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	491.5	2
S169			 2-[3-(3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル)-N-(2-(2-(4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	493.5	2
S170			 2-(2-(2-シアノ-4-メチル-ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2-(4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	501.5	2

【表 5 8】

S171				506.5	2
			4-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]モルホリン-3-カルボキサミド		
S172				506.5	2
			4-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]モルホリン-2-カルボキサミド		
S173				507.5	2
			4-[3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]モルホリン-3-カルボン酸		

10

20

30

【表 5 9】

S174				519.5	2
S175				543.6	2
S176				476.5	2

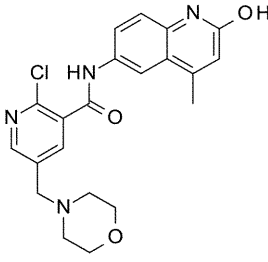
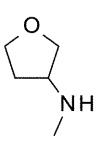
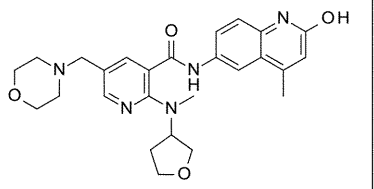
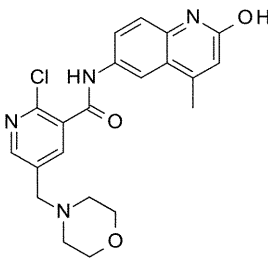
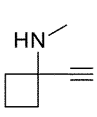
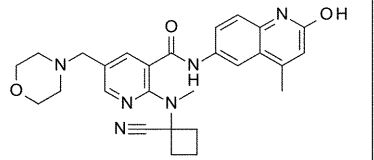
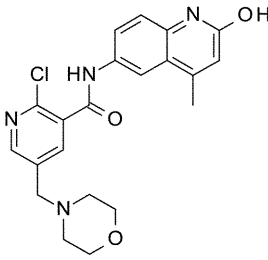
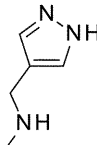
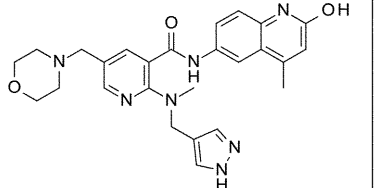
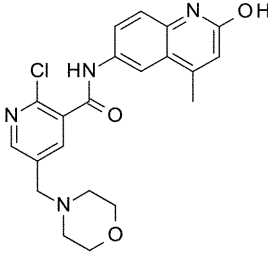

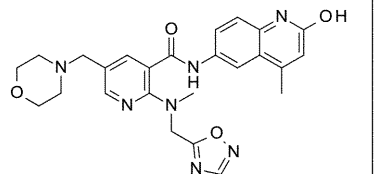
【 0 6 7 2 】

10

20

30

【表 6 0】

S177				477.5	2
S178				486.5	2
S179				487.5	2
S180				489.5	2

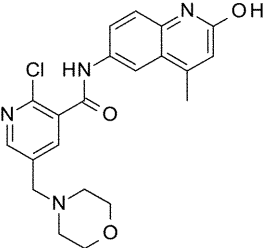
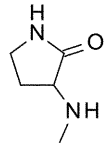
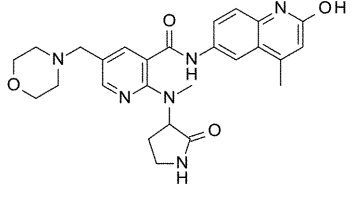
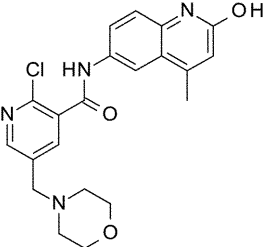
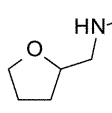
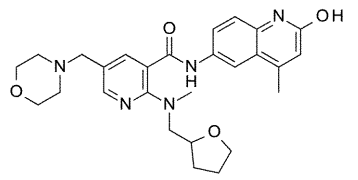
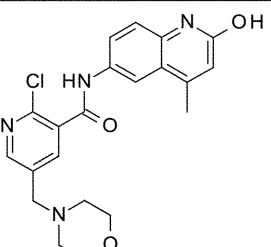
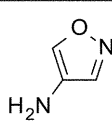
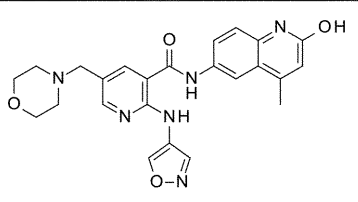
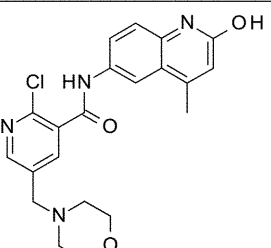
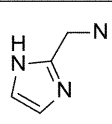
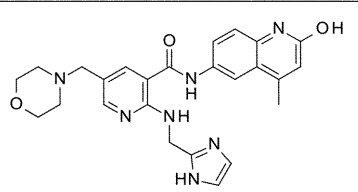
10

20

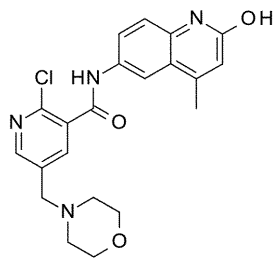
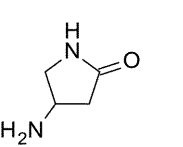
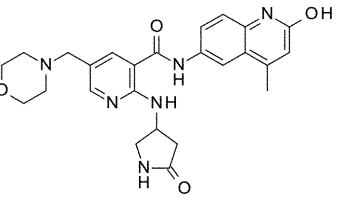
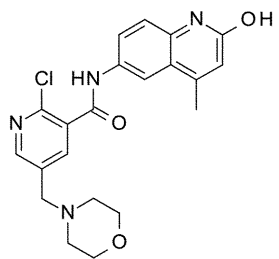
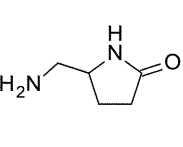
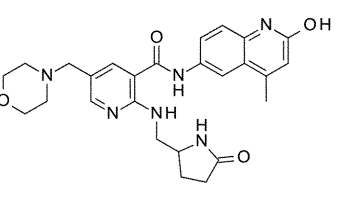
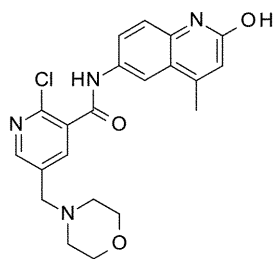
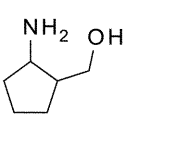
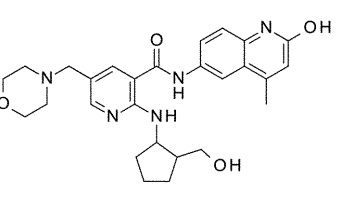
30

40

【表 6 1】

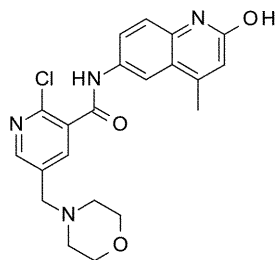
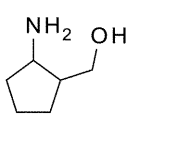
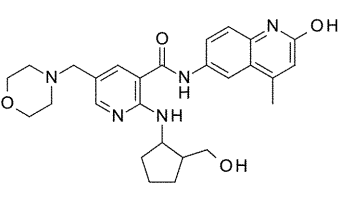
S181				490.5	2
S182				491.5	2
S183				460.4	2
S184				473.5	2

【表 6 2】

S185			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[(5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	476.5	2
S186			 N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[(5-オキソピロリジン-2-イル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	490.5	2
S187			 2-[[2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	491.5	2

【 0 6 7 5 】

【表 6 3】

S188			 2-[(2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	491.5	2
------	---	---	--	-------	---

* 比較化合物

【 0 6 7 6 】

〔 生物学的評価 〕

化合物を、FRETアッセイによって最大半量阻害濃度 (IC_{50}) を測定することにより生物学的に評価した。 IC_{50} は、特定の生物学的または生化学的機能を阻害する物質の有効性の尺度である。

【 0 6 7 7 】

10

20

30

40

50

IC₅₀の測定に関して、12.5% DMSO中の50 μM化合物の最高濃度、続いて、12.5% DMSO中における10倍希釈を用いて投与量 - 応答曲線を生成した。反応緩衝剤の組成は、50 mM HEPES、pH 7.5；100 mM NaCl、0.05% CHAPSであった。

【0678】

この反応を25 μlの最終体積で実施した。白色の384w Optiplates (Perkin Elmer)のウェル(50 nMの最終濃度)およびDMSO対照の1 μl化合物希釈物に、BRD4タンパク質(16.5 μl)を添加した。インキュベーション時間は室温で30分間であった。次のステップにおいて、2.5 μlのピオチン-H4KAc₄ペプチド(Millipore 13-379)をウェル(最終濃度は12.5 nMであった)に添加し、プレートを室温で30分間インキュベートした。0.4 MのKFおよび0.05%のBSAを含む反応緩衝剤中におけるmAb GST-XL665 (Cisbio 61GSTXLB)(10 nMの最終濃度)およびストレプトアビジンクリプテート(Cisbio 610SAKLB)(2.4 nMの最終濃度)の混合物5 μlを添加することにより検出を行った。Envisionリーダー(Perkin Elmer)で読み取る前に、プレートを1時間インキュベートした。

【0679】

GraphPad Prismを用いてデータを分析し、IC₅₀データを、log(阻害剤)対応答(可変勾配)を用いる非リニア回帰曲線適合を利用して得た。以下のように分類されるが(FRETアッセイによる最大半量阻害濃度(IC₅₀)に従う)、すべての化合物が活性であるとみなされた。

【0680】

【表64】

IC ₅₀ 範囲	活性	区分
<0.200 μM	高度に活性	1
0.2<>0.5 μM	より活性	2
0.5<>1 μM	活性	3
1 μM<>10 μM	中度に活性	4
>10 μM	低活性	5

【0681】

10

20

30

【表 6 5】

区分のリスト:

化合物#	IUPAC 名	区分
1	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
2	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
3	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
4	5-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
5	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
6	5-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]スルホニル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
7	5-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]スルホニル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
8	5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)スルホニル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
9	N3-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-N1,N1-ジメチル-4-モルホリノ-ベンゼン-1,3-ジカルボキサミド	1
10	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
11	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	2
12	N3-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-モルホリノ-ベンゼン-1,3-ジカルボキサミド	2
13	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(メトキシメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
14	5-(ヒドロキシメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	2
15	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	1
16	2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	2
17	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンズアミド	1
18	2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	5

10

20

30

40

【表 6 6】

化合物#	IUPAC 名	区分
19	5-(ジメチルスルファモイル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	5
20	2-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	2
21	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	5
22	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-N-メチル-5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	5
23	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	4
24	5-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	1
25	5-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	2
26	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-(モルホリノメチル)ベンズアミド	1
27	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	4
28	N-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-6-キノリル]-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	3
29	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
30	2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ベンズアミド	1
31	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ベンズアミド	1
32	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ベンズアミド	1
33	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-6-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	4
34	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンズアミド	3
35	6-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド	3

10

20

30

40

【表 6 7】

化合物#	IUPAC 名	区分
36	6-(アミノエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド	4
37	6-(ジメチルアミノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド	4
38	6-アセチル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド	1
39	6-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-カルボキサミド	3
40	N2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2,6-ジカルボキサミド	2
41	2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-カルボキサミド	1
42	2-アセチル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-カルボキサミド	1
43	2-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-カルボキサミド	1
44	N4-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2,4-ジカルボキサミド	1
45	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-カルボキサミド	1
46	5-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
47	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メトキシエチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
48	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(メトキシメチル)ベンズアミド	2
50	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(イソプロポキシメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
51	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	1
54	5-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	3
55	5-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	2
67	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(1-ピペリジルスルホニル)ベンズアミド	1
68	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-モルホリノスルホニル-ベンズアミド	1
69	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-メトキシ-ベンズアミド	5

【 0 6 8 4 】

10

20

30

40

【表 6 8】

化合物#	IUPAC 名	区分
70	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-スルファモイル-ベンズアミド	1
72	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
73	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
74	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
76	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド	4
77	5-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンゼンスルホンアミド	5
79	5-(ジメチルスルファモイル)-2-モルホリノ-N-[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-6-イル]ベンズアミド	4
80	N3-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-モルホリノ-ベンゼン-1,3-ジスルホンアミド	5
82	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
84	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-1-(オキサゾリジン-2-イルメチル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド	1
85	3-(ジメチルアミノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-6-カルボキサミド	1
86	1-(2-アミノ-2-オキソ-エチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-インドール-6-カルボキサミド	1
87	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	1
88	2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
89	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
90	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
91	N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
92	N-(4-メチル-2-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	5
93	N-(8-メチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-2-イル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	4

【表 6 9】

化合物#	IUPAC 名	区分
94	N-(8-メチル-6-オキソ-5H-1,5-ナフチリジン-2-イル)-5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	5
95	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-カルボキサミド	1
96	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	1
97	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
98	N-(4-メトキシ-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
99	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
100	5-モルホリノスルホニル-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	3
101	N-(4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
102	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
103	N-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,3-ジヒドロキノリン-6-イル)-5-(モルホリノメチル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	2
104	N-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,3-ジヒドロキノリン-6-イル)-5-(ジメチルスルファモイル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
105	5-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピラゾール-1-イル-ベンズアミド	3
106	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(8-フルオロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-1,3-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
107	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4,8-ジメチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
108	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-8-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
109	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	1
110	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-モルホリノスルホニル-ベンズアミド	1

【 0 6 8 6 】

10

20

30

40

【表 70】

化合物#	IUPAC 名	区分
111	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-5-モルホリノスルホニル-ベンズアミド	1
112	5-(シアノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
113	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-モルホリノシクロプロピル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
114	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-モルホリノシクロプロピル)ベンズアミド	1
115	2-シアノ-5-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	1
116	2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノ-ピリジン-4-カルボキサミド	1
117	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	1
118	N-(4-メトキシ-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
119	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	1
120	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メチルモルホリン-4-イル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
121	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
122	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
123	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
124	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	2
125	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	3
126	2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
127	2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	2
128	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
129	N-(2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4
130	N-(3-メチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4

【表 7 1】

化合物#	IUPAC 名	区分
131	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4
132	2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
133	2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
134	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
135	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	2
136	N-(2-ヒドロキシ-4,8-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
137	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-4-メチル-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4
138	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-4-メチル-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4
139	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
140	5-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
141		NT
142	2-(3,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
143	2-(2,3,4a,5,7,7a-ヘキサヒドロフロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
144	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
145	2-[3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
146	2-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
147	2-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
148	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
149	N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	3
150	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド	NT
151	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-ベンズアミド	1

10

20

30

40

【表 7 2】

化合物#	IUPAC 名	区分
152	5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
153	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド	NT
154	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
155	5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
156	N-(2-ヒドロキシ-4,8-ジメチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド	NT
157	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4,8-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
158	N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ヨード-2-モルホリノ-ベンズアミド	NT
159	N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
160	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	3
161	5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
162	2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
163	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
164	2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-モルホリノ-ピリジン-4-カルボキサミド	1
165	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
166	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
167	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
168	5-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
169	N-(2-ヒドロキシ-8-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
170	N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1

【 0 6 8 9 】

10

20

30

40

【表 7 3】

化合物#	IUPAC 名	区分
171	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
172	5-(ジメチルスルファモイル)-2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	1
173	5-(ジメチルスルファモイル)-2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	1
174	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	3
175	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
176	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-イソキサゾール-4-イル-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
177	5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
178	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
179	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4,8-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
180	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
181	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド	1
182	3-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]-4-モルホリノ-安息香酸	1
183	5-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	3
184	5-ブromo-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
185	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
186	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2,5-ジモルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
187	5-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	NT
188	5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1

【表 7 4】

化合物#	IUPAC 名	区分
189	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-8-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
190	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4
191	5-(3-フリル)-N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
192	5-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	NT
193	5-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	NT
194	5-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	NT
195	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	1
196	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	5
197	2-シアノ-5-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	3
198	2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノ-ピリジン-4-カルボキサミド	1
199	5-(ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
200	N-(2-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-キノリル)-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	2
201	N-(2-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
202	N4-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2,4-ジカルボキサミド	1
203	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ピロリジン-1-イル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-カルボキサミド	1
204	5-(シアノメチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
205	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(1-モルホリノシクロプロピル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
206	5-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(2-ピリジル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	1

10

20

30

40

【表 7 5】

化合物#	IUPAC 名	区分
207	2-アセチル-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノ-ピリジン-4-カルボキサミド	1
208	2-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノ-ピリジン-4-カルボキサミド	1
209	2-アセチル-5-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	1
210	5-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	1
211	2-シアノ-5-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	2
212	2-アセチル-5-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	1
213	5-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-2-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ピリジン-4-カルボキサミド	1

10

20

【 0 6 9 2 】

【表 7 6】

さらなる区分のリスト:

化合物#	IUPAC 名	区分
S1	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	4
S2	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	2
S3	3-(シクロベンチルスルファモイル)-4-メチル-N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド	4
S4	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ-ピリジン-3-カルボキサミド	4
S5	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(3-オキソ-4H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)ベンズアミド	5
S6	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	5
S7	N-(4-メチル-3-オキソ-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	5
S8	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	5
S9	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5-ニトロ-ベンズアミド	5
S10	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	4
S11	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	4
S12	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-スルファモイル-ベンズアミド	1
S13	N-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5-スルファモイル-ベンズアミド	4
S14	5-(2,5-ジオキサピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	2
S15	5-(ベンゼンスルホンアミド)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	3
S16	5-(エチルスルホニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	4
S17	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-ニトロ-ベンズアミド	1
S19	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-(1-ピペリジルスルホニル)ベンズアミド	1
S20	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-モルホリノ-5-モルホリノスルホニル-ベンズアミド	1
S21	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド	3
S22	2-(ジメチルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ-ベンズアミド	2
S23	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-(メチルスルファモイル)ベンズアミド	5
S24	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ベンズアミド	5

10

20

30

40

【表 77】

化合物#	IUPAC 名	区分
S25	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S26	3-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)スルファモイル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	5
S27	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S28	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(メタンスルホンアミド)-5-モルホリノ-ベンズアミド	2
S29	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	5
S30	4-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-ニトロ-ベンズアミド	5
S32	2-モルホリノ-N-[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-6-イル]-5-スルファモイル-ベンズアミド	4
S33	5-(ジメチルスルファモイル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	5
S34	2-ブromo-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-モルホリノスルホニル-ベンズアミド	5
S35	N-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-1H-キノリン-6-イル)-2-モルホリノ-5-モルホリノスルホニル-ベンズアミド	1
S36	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル-ベンズアミド	5
S37	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2,4-ジオキソ-1H-キナゾリン-6-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	5
S39	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(3-メチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-モルホリノ-ベンズアミド	1
S41	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	3
S42	5-(ジメチルスルファモイル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	1
S43	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ベンズアミド	3
S44	1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]ピロリジン-3-カルボキサミド	1
S45	2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	3
S46	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-イソブチルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	3
S47	2-[3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	1
S48	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ウレイドピロリジン-1-イル)ベンズアミド	1

10

20

30

40

【表 78】

化合物#	IUPAC 名	区分
S49	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-ピロリジン-1-イルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	3
S50	2-[3-(2-アミノ-2-オキソ-エトキシ)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	3
S51	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	1
S52	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	3
S53	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	1
S54	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1-イル)ベンズアミド	4
S55	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-イソブチルピロリジン-1-イル)ベンズアミド	2
S56	2-[2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	1
S57	5-(ジメチルスルファモイル)-2-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	4
S58	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	NT
S59	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	1
S60	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	1
S61	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(4-メチル-3,3a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ベンズアミド	3
S62	1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]-N,N-ジメチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	1
S63	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(3-ピリジル)ピロリジン-1-イル]ベンズアミド	NT
S64	1-[4-(ジメチルスルファモイル)-2-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)カルバモイル]フェニル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボキサミド	NT

10

20

30

40

【表 7 9】

化合物#	IUPAC 名	区分
S65	5-(ジメチルスルファモイル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	3
S66	5-(ジメチルスルファモイル)-2-(4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-1-ピペリジル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	3
S67	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-フェニル-1-ピペリジル)ベンズアミド	1
S68	2-(2,3,4,4a,5,7,8,8a-オクタヒドロピラノ[4,3-b]ピリジン-1-イル)-5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)ベンズアミド	NT
S69	5-(ジメチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)-1-ピペリジル]ベンズアミド	NT
S71	5-(ジエチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	3
S72	5-(ジエチルスルファモイル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(1-ピペリジル)ベンズアミド	3
S74	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-メチル-1-ピペリジル)-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボキサミド	3
S76	5-ニトロ-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	4
S77	N-(4-メチル-3-オキソ-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)-5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	4
S78	5-モルホリノスルホニル-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	4
S79	N-(4-メチル-3-オキソ-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)-5-モルホリノスルホニル-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	4
S80	5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-6-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	4
S81	5-[[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S82	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミノ)メチル]ベンズアミド	1
S83	5-[[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S84	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S85	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1

10

20

30

40

【表 80】

化合物#	IUPAC 名	区分
S86	5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S87	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S88	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S89	5-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S90	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[[3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S91	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-[[3-(メトキシメチル)-1-ピペリジル]メチル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンズアミド	1
S93	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	1
S94	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	2
S97	2-(3-フルオロ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	2
S98	2-(3-カルバモイルピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
S101	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-(3-イソブチルピロリジン-1-イル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	4
S107	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-(3-ピロリジン-1-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド	4
S109	2-[2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	3
S111	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)-2-[3-(4-ピリジル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド	3
S114	2-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	5
S115	2-[2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-モルホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	5

【0697】

10

20

30

40

【表 8 1】

化合物#	IUPAC 名	区分
S116	N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-2-[2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル]-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	NT
S117	2-[2-(ジメチルアミノメチル)モルホリン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	5
S118	2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-キノリル)-5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	5

10

【 0 6 9 8 】

上記の表から見る事が可能であるとおり、化合物は有益な活性を示すことが見出された。

【 0 6 9 9 】

化合物を、FRETアッセイまたはBromoscanアッセイを用いて結合親和性についてアッセイし、また、細胞生存率アッセイまたはサイトカイン放出阻害アッセイを用いて細胞効力についてアッセイした。アッセイは本明細書に記載されており、結果については以下の表に報告する。

20

【 0 7 0 0 】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に開示の化合物は、例えば1 μ M ~ 10 μ Mといた 10 μ M；例えば0.5 μ M ~ 1 μ Mといた 1 μ Mなど；例えば0.2 μ M ~ 0.5 μ Mといた 0.5 μ Mなど； 0.2 μ MなどのFRET阻害を示す。

【 0 7 0 1 】

Bromoscanアッセイは、DiscoverX Corporationにより行った。関連するアッセイ名は、BRD4の第1のプロモドメインに対するBRD4(1)、およびBRD4の第2のプロモドメインに対するBRD4(2)である。他のプロモドメインを網羅するさらなるBromoscanアッセイを採用して、対象となる化合物の選択性プロファイルを確立させることが可能であった。Bromoscanアッセイを行うために、関連するプロモドメインを示すT7ファージ菌株を、並行して、24-ウェルブロック中において、BL21菌株由来の大腸菌(E. coli)宿主中に増殖させた。大腸菌(E. coli)を対数期まで増殖させ、冷凍ストック由来のT7ファージを感染させ(感染効率=0.4)、32 で振盪しながら溶解するまで(90~150分間)インキュベートした。ライセートを遠心分離し(5,000 \times g)、ろ過して(0.2 μ m)細胞片を除去した。ストレプトアビジンで被覆した磁気ビーズをビオチン化微小分子またはアセチル化ペプチドリガンドで、室温で30分間処理して、プロモドメインアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンド結合ビーズを過剰量のビオチンでブロックし、ブロッキングバッファ(SeaBlock(Pierce)、1%BSA(ウシ血清アルブミン)、0.05% Tween 20、1mM DTT(ジチオスレイトール)で洗浄して未結合のリガンドを除去すると共に非特異的ファージ結合を低減させた。結合反応を、プロモドメイン、リガンド結合親和性ビーズおよびテスト化合物を1 \times 結合緩衝剤(17% SeaBlock、0.33 \times PBS、0.04% Tween 20、0.02% BSA、0.004% アジ化ナトリウム、7.4mM DTT)中で組み合わせることによりアセンブルした。テスト化合物は100% DMSO中の1000 \times ストックとして調製し、その後、モノエチレングリコール(MEG)中で1:10に希釈して、100 \times スクリーニング濃度のストックを形成した(得られるストック溶液は10% DMSO/90% MEGである)。次いで、化合物を、DMSOおよびMEGの最終濃度がそれぞれ0.1%および0.9%となるようアッセイ中に直接希釈した。すべての反応を、ポリス

30

40

50

チレン製の96-ウェルプレートにおいて0.135 mlの最終体積で行った。アッセイプレートを1時間振盪しながら室温でインキュベートし、親和性ビーズを洗浄緩衝剤(1×PBS、0.05% Tween 20)で洗浄した。次いで、このビーズを溶離緩衝剤(1×PBS、0.05% Tween 20、2 μM非ビオチン化親和性リガンド)中において再懸濁させ、室温で振盪しながら30分間インキュベートした。溶離液中のプロモドメイン濃度はqPCR(定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応)により計測した。

【0702】

[細胞生存率アッセイ]

懸濁液中のMV-4-11腫瘍細胞(ATCC CRL-9591)を37℃、加湿雰囲気中において増殖させる(5%CO₂、95%空気、10%FBS(ウシ胎孔血清)を補足したIMDM培地(イスコフ改変ダルベッコ培地))。平底の96ウェルプレートにおいて、50 μLの培地で、10,000細胞/ウェルの密度で細胞を播種する。24時間後、予め生成しておいた一連の化合物の希釈物由来の50 μLのテスト化合物またはDMSO対照を培地中に添加する。さらに72時間後、100 μLの予め混合しておいたCell Titer - Glo試薬(Promega G7570)を各ウェルに加え、2分間振盪して細胞を溶解させ、続いて、振盪せずに室温で10分間インキュベーションする。Envisionリーダー(Perkin Elmer)でルミネッセンスを読み取る。細胞バイアビリティ(IC)の阻害は以下の通り表記することが可能である。

【数1】

$$\%IC = (1 - \frac{OD_{\text{化合物-曝露したウェル}}}{OD_{\text{DMSO対照ウェル}}}) \times 100$$

【0703】

ICデータはGraphPad Prismを用いて分析が可能であり、IC₅₀データは、log(化合物)対応答(可変勾配)を用いる非リニア回帰曲線適合を利用して得ることが可能である。他の株細胞のバイアビリティに対する化合物の効果は、個々の株細胞の増殖に係る要件を考慮して、同様の条件下でアッセイすることが可能である。

【0704】

サイトカイン放出阻害アッセイ：ヒト末梢血単核球(PBMC)由来のLPS-誘起サイトカイン放出

96-ウェルプレートの各ウェルにおいて160 μLの培地中に200,000個のPBMCを播種した。その後、化合物またはDMSO対照の20 μLの10倍濃縮の操作用希釈物を各ウェルに添加した。37℃、5%CO₂、湿度95%で1時間、細胞を化合物で予めインキュベートし、20 μLの10倍濃縮LPSを細胞に添加した(Sigma L4391、最終濃度1 ng/mL)。37℃、5%CO₂、湿度95%で18時間インキュベーションした後、プレートを300×gで10分間遠心分離した。150 μLの上澄をIL-12p40測定のために回収した。上澄中のIL-12p40の濃度は、製造業者の説明書に従って捕捉抗体および検出抗体を用いるサンドイッチELISA(酵素結合免疫吸着測定法)(R&D Systems DY1240)により測定した。データはGraphPad Prismを用いて分析が可能であり、IC₅₀データはlog(化合物)対応答(可変勾配)を用いる非リニア回帰曲線適合を利用して得ることが可能である。

【0705】

【表 8 2】

結果の表:

化合物#	BromoScan BRD4_1 Kd/nM	BromoScan BRD4_2 Kd/nM	BromoScan BRD4_2/1	細胞 生存率 アッセイ MV4;11 (μ M)	LPS IC50 IL12p40 μ M
107	3.6	28.0	7.8	0.7	
67	6.2	1183.3	190.9	1.2	
113	16.0	190.0	11.9	0.6	
43	2.4	79.0	32.9		0.4
1	13.0	330.0	25.4	0.6	0.3
128	15.0	2500.0	166.7		0.3
99	12.0	5600.0	466.7		0.4

10

20

【 0 7 0 6 】

表は、本明細書に開示の化合物が、BRD4_2よりもBRD4_1に対して30倍未満の選択性、30～100倍選択性および100倍を超える選択性を有する化合物などの選択的化合物であり得ることを示す。本明細書に開示の化合物は非選択的であってもよい。

【 0 7 0 7 】

細胞生存率アッセイは、癌細胞を死滅させる化合物の能力を実証するために用いられる。

30

【 0 7 0 8 】

LPS誘起サイトカイン放出アッセイは炎症性刺激(LPS)後のIL12p40の産生を阻害する化合物の能力を実証するものであり、ここから分かるとおり、本明細書に開示の化合物はIL12p40の産生を阻害することが可能である。

【 0 7 0 9 】

要約すると、本明細書に開示の化合物は、プロモドメインに結合する傾向を示し、これにより、プロモドメインの機能を調整または阻害することが見いだされた。本明細書に開示の化合物は選択的であっても非選択的であってもよく、例えば細胞生存率アッセイおよびLPS誘起サイトカイン放出アッセイによって、広範囲の疾病、障害または状態を処置する有用性が実証されている。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 498/08 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 265/36 (2006.01)
 C 0 7 D 239/80 (2006.01)
 C 0 7 D 451/06 (2006.01)
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 471/04 1 1 7 A
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q
 C 0 7 D 498/04 1 1 1
 C 0 7 D 498/08
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 265/36
 C 0 7 D 239/80
 C 0 7 D 487/04 1 3 7
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 451/06
 C 0 7 D 491/052
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 0 7
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 5/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/06	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
	A 6 1 P 31/22	
	A 6 1 P 31/14	
	A 6 1 P 31/10	
	A 6 1 P 33/00	
	A 6 1 P 31/18	
	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 3/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ゲルナー ザイツベリ, ジミ
スウェーデン, エス 2 1 6 2 3 マルメー, ビスキフテスガータン 4 2
- (72)発明者 ティティロラ アキンレミヌ クロンボリ, ティネ
デンマーク, ディーケー 3 5 0 0 ヴェルローゼ, ノーレヴァンゲト 1 1
- (72)発明者 ポリャク, ヴィスニャ
デンマーク, ディーケー 2 1 0 0 コペンハーゲン, オスタープロガデ 2 1 8, 3 番
- (72)発明者 フリーベリ, ギッテ
デンマーク, ディーケー 2 6 2 0 アルバーツルンド, プラステフセネ 1 1 7
- (72)発明者 トイバー, レネ
デンマーク, ディーケー 3 5 0 0 ヴェルローゼ, アネモネヴェイ 5 3

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 1 3 4 3 3 (J P , A)
特開昭 5 6 - 1 0 4 3 3 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 2 7 1 6 8 (W O , A 1)
FILE REGISTRY ON STN, RN 1607156-10-4, Entered STN: 19 May 2014
FILE REGISTRY ON STN, RN 1584445-79-3, Entered STN: 15 Apr 2014
FILE REGISTRY ON STN, RN 1444185-59-4, Entered STN: 16 Jul 2013
FILE REGISTRY ON STN, RN 1424573-88-5, Entered STN: 17 Mar 2013
FILE REGISTRY ON STN, RN 1359433-30-9, Entered STN: 02 Mar 2012
FILE REGISTRY ON STN, RN 1189976-22-4, Entered STN: 25 Oct 2009

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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