

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5883501号
(P5883501)

(45) 発行日 平成28年3月15日 (2016. 3. 15)

(24) 登録日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)
A 6 1 P 9/04 (2006. 01)
A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 1
 C O 7 D 471/04 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/00

請求項の数 21 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-508444 (P2014-508444)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)
 (65) 公表番号 特表2014-513095 (P2014-513095A)
 (43) 公表日 平成26年5月29日 (2014. 5. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/034417
 (87) 国際公開番号 W02012/148808
 (87) 国際公開日 平成24年11月1日 (2012. 11. 1)
 審査請求日 平成27年4月17日 (2015. 4. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/479, 209
 (32) 優先日 平成23年4月26日 (2011. 4. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.

最終頁に続く

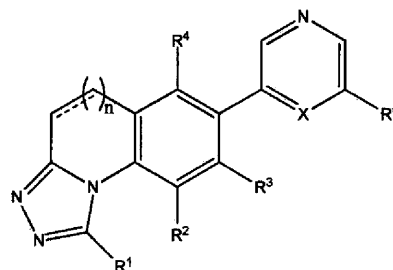
(54) 【発明の名称】 アルドステロンシンターゼインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

〔式中、

XはNまたはC (R⁶) である；

R¹はH；所望により、ハロゲン、-OR⁷、NR⁸R⁹、-CN、-N(R¹¹)
 C(O)R⁷、-C(O)N(R⁸)(R⁹)、-C(O)OR⁷または-S(O)_m-
 R⁷により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、
 アルキル、ハロアルキル、-OR⁷、-NR⁸R⁹、-CN、-N(R¹¹)C(O)R

^{7} 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロアリールである；

R^2 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^3 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^4 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^5 はH；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-N(R^{11})S(O)_2R^7$ ； $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上置換されていてもよい、アルアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N$

10

20

30

40

50

(R^8) (R^9)、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロアリール；あるいは、ヘテロアリール環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上置換されていてもよい、ヘテロアルアルキルである；

R^6 はH；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)R^7$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-N(R^{11})S(O)_2R^7$ ； $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上置換されていてもよい、アルアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、

10

20

30

40

50

所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上置換されていてもよい、ヘテロアルキルである；

あるいは R^5 と R^6 とは一緒になって、 R^5 および R^6 が結合しているピリジル環と縮合している5～7員炭素環または複素環を形成しており、ここで、 R^5 および R^6 により形成される環は、所望により、1～3個の R^{10} により、独立して置換されていてもよい；

R^7 は、H；所望により、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ 、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から、独立して選択される；

R^8 は、独立して、Hまたはアルキルである；

R^9 は、独立して、Hまたはアルキルである；

R^{10} は、独立して、H；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^7)(R^8)$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリール；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロアリールである；

R^{11} は、独立して、Hまたはアルキルである；

【化2】



は、一重結合または二重結合である；

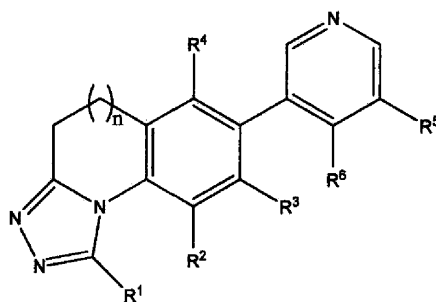
n は1または2である；ならびに

m は0、1または2である]の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

構造式

【化 3】



II

〔式中、

R^1 はH；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 NR^8R^9 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロアリールである；

R^2 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロプロピルである；

R^3 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロプロピルである；

R^4 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^5 はH；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリアル；アリアル環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上置換されていてもよい、アルアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロアリアル；あるいは、ヘテロアリアル環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上置換されていてもよい、ヘテロアルアルキルである；

R^6 はH；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)R^7$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリアル（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリアルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリアルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリアル；アリアル環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリアル（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して

10

20

30

40

50

1 回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により 1 回以上置換されていてもよい、アルアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより 1 回または 2 回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより 1 回または 2 回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよいヘテロアリール；あるいは、ヘテロアリール環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより 1 回または 2 回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより 1 回または 2 回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により 1 回以上置換されていてもよい、ヘテロアルアルキルである；

あるいは R^5 と R^6 とは一緒になって、 R^5 および R^6 が結合しているピリジル環と縮合している 5～7 員炭素環または複素環を形成しており、ここで、 R^5 および R^6 により形成される環は、所望により、1～3 個の R^{10} により、独立して置換されていてもよい；

R^7 は、H；所望により、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ 、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより 1 回または 2 回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより 1 回または 2 回置換されていてもよい）により、独立して 1 回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ より、独立して 1 回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から、独立して選択される；

R^8 は、独立して、H または アルキルである；

R^9 は、独立して、H または アルキルである；

R^{10} は、独立して、H；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^7)(R^8)$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して 1 回以上置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、

NR^8R^9 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ または $-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいアリー
ル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ また
は $-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^7$ により、独立して1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアル
キル；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-\text{O}$
 R^7 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ または $-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^7$ により、独立して1回以上置換されて
いてもよいヘテロアリールである；

R^{11} は、独立して、Hまたはアルキルである；

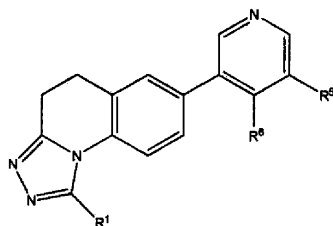
n は1または2である；ならびに

m は0、1または2である]を有する、請求項1記載の化合物またはその医薬上許容
される塩。

【請求項3】

構造式

【化4】



II

を有し、ここで、 R^1 が、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ハ
ロ置換フェニル、アルキル置換置換フェニル、ヘテロアリール、アルキル置換ヘテロ
アリール、シクロプロピル置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールが、ピリ
ジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン、イソオキサゾリル、
イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾ
リル、ピリミジル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チ
アジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダ
ゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、
チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザイ
ンドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリド
ピリミジニルまたは7-アザインドリルからなる群から選択される、請求項1記載の化合
物またはその医薬上許容される塩。

【請求項4】

R^5 がH、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ またはオキセタニルであり、 R^7 が、
独立して、 C_1-C_4 -アルキルまたはフェニルであり、 R^6 がHである、請求項3記載
の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項5】

R^5 がH、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^7$ または $-\text{C}$
 $(\text{O})\text{R}^7$ であり、ここで、 R^7 が、独立して、 C_1-C_4 -アルキルまたはフェニルで
あり、 R^6 がH、アルキルまたはシクロアルキルである、請求項3記載の化合物またはその
医薬上許容される塩。

【請求項6】

R^5 が式：

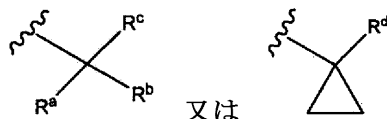
10

20

30

40

【化 5】



[式中、

R^a は、所望により 1～3 個の $-F$ により置換されていてもよい $-C_1-C_4$ -アルキルである；

R^b は、ハロゲン、 $-OH$ 、または所望により 1～3 個の $-F$ により置換されていてもよい $-C_1-C_4$ -アルキルである；

R^c は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ -アルキル [これは 1～3 個の $-F$ により置換されている、または $-O-C_1-C_4$ -アルキル (これは 1～3 個の $-F$ により置換されている) により置換されている]、所望により 1～3 個の $-F$ により置換されていてもよい $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C(O)-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C(O)N(C_1-C_4$ -アルキル) (C_1-C_4 -アルキル)、シクロプロピルまたはヘテロアリール [これは、所望により、 C_1-C_4 -アルキル、フェニル、 C_1-C_4 -アルキル (これは 1～3 個の $-F$ により置換されている) またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである] である；および

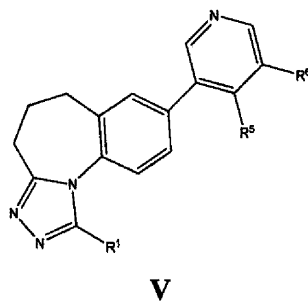
R^d は、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C(O)-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル、またはヘテロアリール [これは、所望により、 C_1-C_4 -アルキル、フェニル、 C_1-C_4 -アルキル (これは 1～3 個の $-F$ により置換されている) またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである] の群であり、

R^6 が H またはアルキルである、請求項 3 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

構造式

【化 6】



V

を有し、ここで、

R^1 が、 H 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ハロー置換フェニル、アルキル置換ヘテロアリール、ヘテロアリール、アルキル置換ヘテロアリール、シクロプロピル置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールが、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリミジル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,

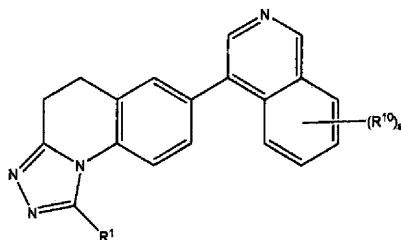
2, 4-トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニルまたは7-アザインドリルからなる群から選択され、

R^6 がHである、請求項2記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項8】

構造式

【化7】



III

を有し、ここで、

R^1 が、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ハロー置換フェニル、アルキル置換-置換フェニル、ヘテロアリール、アルキル置換ヘテロアリール、シクロプロピル置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールが、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリミジル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニルまたは7-アザインドリルからなる群から選択され、

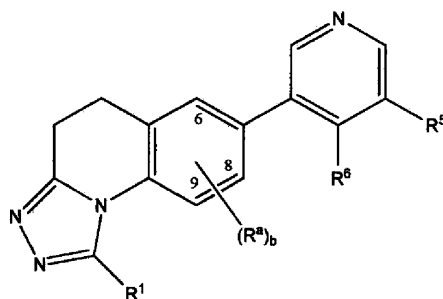
R^{10} が、独立して、アルキルまたはハロであり、

aが0、1または2である、請求項2記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項9】

構造式

【化8】



VI

を有し、ここで、

R^1 が、独立して、Hまたはアルキルであり、

R^a が6位、8位および/または9位に位置し、独立して、ハロゲン、CN、アルキルまたはシクロアルキルであり、

bが1、2または3である、請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項10】

R^5 が、水素、ハロゲン、-CN、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヒドロ

10

20

30

40

50

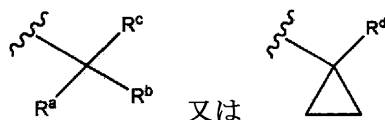
キシ置換アルキル、ヒドロキシ置換ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、 $-C(O)R^7$ または $-N(H)SO_2R^7$ であり、ここで、 R^7 がアルキルまたはフェニルであり、

R^6 が水素、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ置換アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシまたは $-C(O)R^7$ であり、ここで、 R^7 がアルキルまたはフェニルである、請求項 9 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

R^5 が式：

【化 9】



[式中、

R^a は、所望により 1～3 個の $-F$ により置換されていてもよい $-C_1-C_4$ -アルキルである；

R^b は、ハロゲン、 $-OH$ 、または所望により 1～3 個の $-F$ により置換されていてもよい $-C_1-C_4$ -アルキルである；

R^c は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ -アルキル [これは 1～3 個の $-F$ により置換されている、または $-O-C_1-C_4$ -アルキル (これは 1～3 個の $-F$ により置換されている) により置換されている]、所望により 1～3 個の $-F$ により置換されていてもよい $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C(O)O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C(O)N(C_1-C_4$ -アルキル)(C_1-C_4 -アルキル)、シクロプロピルまたはヘテロアリール [これは、所望により、 C_1-C_4 -アルキル、フェニル、 C_1-C_4 -アルキル (これは 1～3 個の $-F$ により置換されている) またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである] である；および

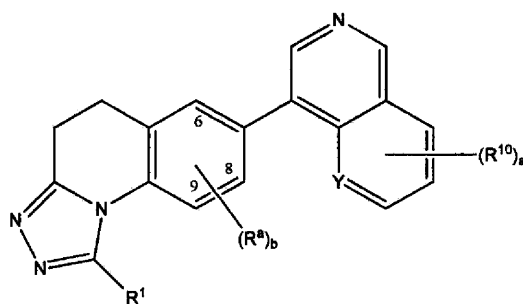
R^d は、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C(O)O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ -アルキル、またはヘテロアリール [これは、所望により、 C_1-C_4 -アルキル、フェニル、 C_1-C_4 -アルキル (これは 1～3 個の $-F$ により置換されている) またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである] の群であり、

R^6 が H またはアルキルである、請求項 9 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 12】

構造式

【化 10】



VII

10

20

30

40

50

[式中、

R^1 は、独立して、Hまたはアルキルである；

R^a は6位、8位および／または9位に位置し、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アルキルまたはシクロアルキルである；

R^{10} はアルキルまたはハロである；

YはNまたはCHである；

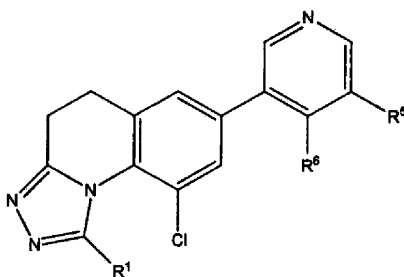
aは0または1である；

bは1、2または3である]を有する、請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項13】

式：

【化11】



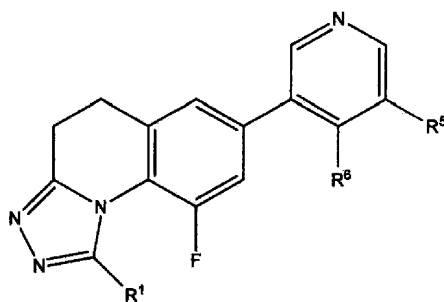
IX

を有する、請求項9記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項14】

式：

【化12】



X

を有する、請求項9記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項15】

7-[5-(1-エチルシクロプロピル)ピリジン-3-イル]-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン；

7-{5-[2-メチル-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]ピリジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン；

7-(イソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン；

7-[5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン；

メチル 1-[5-(4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキシレート；

1-メチル-7-[5-(フェニルスルホニル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

7- {5- [2- (3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-2-イル] ピリジン-3-イル} -4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

メチル 5- (1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) ピリジン-3-カルボキシラート

からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項16】

9-クロロ-1-メチル-7- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

10

8-クロロ-7- (イソキノリン-4-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-クロロ-7- (4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

8-フルオロ-7- (4-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-クロロ-7- (4-シクロプロピルピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-クロロ-7- (5-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

20

9-クロロ-7- (4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル) -8-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-クロロ-8-フルオロ-7- (5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

1- (3- (9-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) -5-フルオロピリジン-4-イル) エタノン;

9-クロロ-7- (5-フルオロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項17】

30

9-フルオロ-7- (5-フルオロ-ピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-フルオロ-7- (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

1- [5- (9-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) -ピリジン-3-イル] -エタノール;

1- [5- (9-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) -ピリジン-3-イル] -エタノン;

9-フルオロ-1-メチル-7- (5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) -4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

40

9-フルオロ-1-メチル-7- (5-フェニル-ピリジン-3-イル) -4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-フルオロ-1-メチル-7- (4-メチル-ピリジン-3-イル) -4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-フルオロ-7-イソキノリン-4-イル-1-メチル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

9-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

50

8-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

8-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項18】

7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-9-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-8, 9-ジフルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン;

からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項19】

請求項1記載の式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療的有効量および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項20】

請求項1記載の式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療的有効量、少なくとも1つの追加的治療用物質の治療的有効量および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項21】

請求項1記載の式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩を含む、CYP11B2の阻害に関連した1以上の状態の治療、改善または予防用の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2011年4月26日付け出願の仮出願US N 61/479, 209 (これを参照により本明細書に組み入れることとする)の利益を主張するものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、ステロイド-11-β-ヒドロキシラーゼ (CYP11B1) インヒビターに対する低い阻害および影響を伴ってアルドステロンシンターゼ (CYP11B2) を選択的に阻害する三環式トリアゾール類似体に関する。本発明化合物は、心血管疾患、例えば高血圧または心不全の治療において有用である。本発明はまた、本発明化合物を含む医薬組成物およびそれらの製造方法に関する。

30

【背景技術】

【0003】

アルドステロンは、副腎皮質において分泌されるステロイドホルモンである。腎臓の遠位尿細管および集合管の一次細胞において、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) に結合するアルドステロンはナトリウムおよび水の保持ならびにカリウムの排泄をもたらし、そしてそれらは血圧上昇を招く。アルドステロンは、心臓、脈管系および腎臓の線維症およびリモデリングを招く炎症をも引き起こす。この炎症はMR依存性的およびMR非依存性的メカニズムにより進行する (Gilbert, K. C. ら, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., vol. 17, 2010, pp. 199-204)。

40

【0004】

ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト (MRA)、例えばスピロノラクトンおよびエプレレノン、MRに結合するアルドステロンの効果を遮断するために既に使用されている。非選択的MRAスピロノラクトンおよび選択的MRAエプレレノンは、標準的な療法、例えばアンジオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビターおよびループ利尿薬と共に投与された場合、心不全または心筋梗塞の患者における罹患率および致死率を有意に減

50

少させた (Pitt, B. ら, New Engl. J. Med., vol. 341, 1999, pp. 709-717; Pitt, B. ら, New Engl. J. Med., vol. 348, 2003, pp. 1382-1390)。しかし、非選択的MRAスピロノラクトンは他のステロイド受容体にも結合し、それにおいて作用することが可能であり、その結果、その使用は女性化乳房、月経困難およびインポテンスのような性的副作用を伴う (Pitt, B. ら, New Engl. J. Med., vol. 341, 1999, pp. 709-717; MacFadyen, R. J. ら, Cardiovasc. Res., vol. 35, 1997, pp. 30-34; Soberman, J. E. ら, Curr. Hypertens. Rep., vol. 2, 2000, pp. 451-456)。また、スピロノラクトンおよびエプレレノンと共に、血漿カリウムレベルの上昇 (高カリウム血症) およびアルドステロンレベルの上昇を引き起こすことが公知である。

10

【0005】

アルドステロンの効果を遮断する代替方法はその生合成を阻害することである。CYP11B2は、ステロイド前駆体である11-デオキシコルチコステロンからアルドステロンへの変換における最終的な酸化段階を触媒するミトコンドリアシトクロムP450酵素である (Kawamoto, T. ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 89, 1992, pp. 1458-1462)。したがって、CYP11B2を阻害する化合物はアルドステロンの形成を阻害するはずである。そのような化合物、特に、非ステロイド構造の化合物は、ステロイド受容体結合またはMR非依存的炎症経路に由来する有害な影響を伴うことなく、MRAの有益な効果をもたらすはずである。

20

【0006】

CYP11B1は、糖代謝の重要な調節因子であるコルチゾールのようなグルココルチコイドの形成を触媒する関連酵素である。ヒトCYP11B2とCYP11B1とは93%以上相同であるため、非選択的化合物は両方の酵素を阻害する可能性がある (Kawamoto, T. ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 89, 1992, pp. 1458-1462; Taymans, S. E. ら, J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 83, 1998, pp. 1033-1036)。しかし、治療物質は、CYP11B1およびコルチゾール産生に対する低い阻害または影響を伴ってCYP11B2およびアルドステロン形成を選択的に阻害することが好ましいであろう。

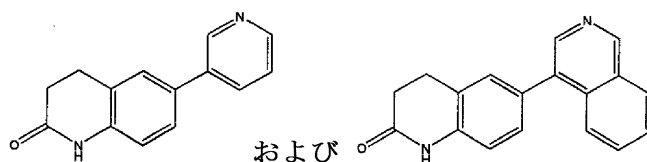
30

【0007】

ElxopharmのWO 2009/135651はCYP11B2インヒビターとしての6-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン誘導体を記載している。それに記載されている2つの化合物は以下の式のラクタム誘導体である。

【0008】

【化1】



40

構造的に類似しているラクタムおよびチオラクタム化合物がLucasら, J. Med. Chem. 2008, 51, 8077-8087により開示されており、それらの化合物はCYP11B2の潜在的インヒビターであると言われている。LucasらはJ. Med. Chem. 2011, 54, 2307-2309において、CYP11B2の選択的インヒビターとして非常に強力なものとして或るピリジン置換3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを記載しており、MerckのWO 2012/012478は、CYP11B2に対する能力を有するものとしてベンゾイミダゾール類似体を記載している。ある論文の要旨は、一連の新規複素環置換4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノロンがそのアルドステロンシンターゼ活性に関して評価されたこと

50

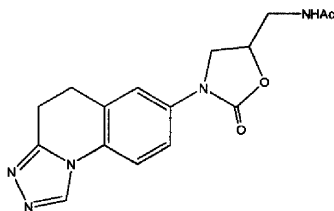
を報告しており、該化合物の1つがCYP11B1に対するCYP11B2の優れた選択性を示すと報告されている。

【0009】

Bayer AGのWO 1999/40094は、アゾール含有三環式環を有するオキサゾリジノン誘導体を、抗微生物活性を有するものとして記載している。それにおいて開示されている該化合物の1つの一例は以下のものである。

【0010】

【化2】



10

本発明の化合物はアルドステロンレベルの上昇に対する従来の治療の代替手段を提供し、CYP11B2を阻害する。

【発明の概要】

【0011】

発明の概括

20

本発明は、その多数の実施形態において、CYP11B2のインヒビターまたはその代謝産物、立体異性体、塩、溶媒和物もしくは多形である三環式トリアゾール類似体の新規クラス、そのような化合物の製造方法、1以上のそのような化合物を含む医薬組成物、1以上のそのような化合物を含む医薬組成物の製造方法、および本発明の三環式トリアゾール類似体の少なくとも1つの有効量を必要な患者に投与することによる、CYP11B2の抑制に関連した1以上の病態の治療、予防、抑制または改善方法を提供する。

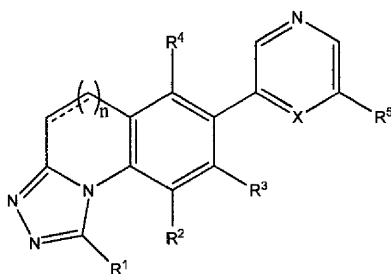
【0012】

1つの態様において、本出願は、以下の式Iに示す一般構造を有する化合物または該化合物の医薬上許容される塩、代謝産物、溶媒和物、プロドラッグもしくは多形を開示する。

30

【0013】

【化3】



I

40

[式中、

XはNまたはC(R⁶)である；

R¹はH；所望により、ハロゲン、-OR⁷、NR⁸R⁹、-CN、-N(R¹¹)C(O)R⁷、-C(O)N(R⁸)(R⁹)、-C(O)OR⁷または-S(O)_m-R⁷により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、-OR⁷、-NR⁸R⁹、-CN、-N(R¹¹)C(O)R⁷、-C(O)N(R⁸)(R⁹)、-C(O)OR⁷または-S(O)_m-R⁷により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、-O

50

R^7 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいヘテロアリールである；

R^2 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^3 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^4 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

R^5 はH；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-N(R^{11})S(O)_2R^7$ ； $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～5回）置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上（例えば、1～6回）置換されていてもよい、アルアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

(R^9)、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上（例えば、1～6回）置換されていてもよいヘテロアルキルである；

あるいは R^5 と R^6 とは一緒になって、 R^5 および R^6 が結合しているピリジル環と縮合している5～7員炭素環または複素環を形成しており、ここで、 R^5 および R^6 により形成される環は、所望により、1～3個の R^{10} により、独立して置換されていてもよい；

R^7 は、H；所望により、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ 、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から、独立して選択される；

R^8 は、独立して、Hまたはアルキルである；

R^9 は、独立して、Hまたはアルキルである；

R^{10} は、独立して、H；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^7)(R^8)$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアリール；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～4回）置換されていてもよいヘテロアリールである；

R^{11} は、独立して、Hまたはアルキルである；

—は、存在していてもよい二重結合である。

[0014]

nは1または2である；ならびに

10

20

30

40

50

mは0、1または2である]。

【0015】

本発明のもう1つの態様は、式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療的有效量と医薬上許容される担体とを含む医薬組成物である。

【0016】

本発明のもう1つの態様は、式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療的有效量、少なくとも1つの追加的治療用物質の治療的有效量および医薬上許容される担体を含む医薬組成物である。

【0017】

更に、本発明の組合せは、医薬組成物中の式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩と、少なくとも1つの別の医薬組成物、例えば、治療用物質を含む別の医薬組成物とを、単一のパッケージ内に含むキットとして提供されうる、と想定される。

【0018】

本発明の化合物は、治療を要する哺乳動物に式Iの少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療的有效量を投与することを含む、CYP11B2の阻害に関連した1以上の状態の治療、改善または予防において有用でありうるであろう。CYP11B2を阻害することにより治療または予防されうる状態には、高血圧、心不全、例えばうっ血性心不全、拡張機能障害、左室拡張機能障害、拡張期心不全、収縮機能障害、低カリウム血症、腎不全、特に慢性腎不全、再狭窄、メタボリックシンドローム、腎症、心筋梗塞後症候群、冠状動脈性心疾患、コラーゲンの形成の増加、高血圧および内皮機能不全の後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎不全、肝疾患、血管疾患、脳血管疾患、網膜症、ニューロパシー、異常インスリン症、内皮機能不全、虚血、心筋および血管線維症、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、心臓病変、血管壁肥大、内皮肥厚または冠状動脈のフィブリノイド壊死が含まれる。

【0019】

本発明のもう1つの実施形態は、患者におけるCYP11B2の阻害に関連した1以上の状態の治療、改善または予防のための医薬の製造のための、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の使用である。

【0020】

詳細な説明

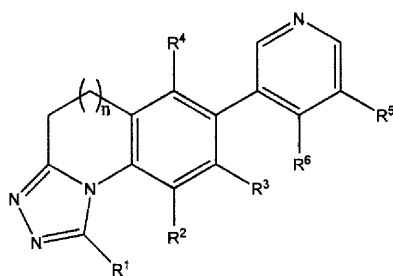
1つの実施形態において、本発明は、種々の部分が前記のとおりである構造式Iにより表される化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0021】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式IIにより表される式Iの化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0022】

【化4】



II

[式中、

R^1 はH；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 NR^8R^9 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアルキル；所

望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアリール；あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいヘテロアリールである；

10

R^2 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロプロピルである；

R^3 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロプロピルである；

R^4 はH；ハロゲン； $-CN$ ；所望により、ハロゲンにより、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアルキル；あるいは所望により、アルキルまたはハロゲンにより、独立して1回または2回置換されていてもよいシクロアルキルである；

20

R^5 はH；ハロゲン； $-CN$ ； $-OR^7$ ； $-NR^8R^9$ ； $-N(R^{11})C(O)R^7$ ； $-C(O)R^7$ ； $-C(O)N(R^8)(R^9)$ ； $-C(O)OR^7$ ； $-S(O)_m-R^7$ ；所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいアリール；アリール環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、ヘテロアリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい）、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上（例えば、1～6回）置換されていてもよい、アルアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上（例えば、1～3回）置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール（所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより

30

40

50

1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいヘテロアリール;あるいは、ヘテロアリール環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上(例えば、1~6回)置換されていてもよい、ヘテロアルアルキルである;

R^6 はH;ハロゲン; $-CN$; $-OR^7$; $-NR^8R^9$; $-N(R^{11})C(O)R^7$; $-C(O)N(R^8)(R^9)$; $-C(O)R^7$; $-C(O)OR^7$; $-S(O)_m-R^7$;所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~5回)置換されていてもよいアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリール(所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいシクロアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいアリール;アリール環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上(例えば、1~6回)置換されていてもよい、アルアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいヘテロシクロアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいヘテロアリール;あるいは、ヘテロアリール環が、所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよく、アルキル鎖が直鎖状または分枝状であり、所望により、ハロゲンまたは $-OR^7$ により1回以上(例えば、1~6回)置換されていてもよい、ヘテロアルアルキルである;

あるいは R^5 と R^6 とは一緒になって、 R^5 および R^6 が結合しているピリジル環と縮合している5~7員炭素環または複素環を形成しており、ここで、 R^5 および R^6 により形成される環は、所望により、1~3個の R^{10} により、独立して置換されていてもよい;

R^7 は、H;所望により、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ 、アリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)、ヘテロアリール(所望により、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルにより1回または2回置換されていてもよい)により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいシクロアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいアリール;あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^{11}$ または $-S(O)_m-R^{11}$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から、独立して選択される;

R^8 は、独立して、Hまたはアルキルである;

R^9 は、独立して、Hまたはアルキルである;

R^{10} は、独立して、H;ハロゲン; $-CN$; $-OR^7$; $-NR^8R^9$; $-N(R^{11})C(O)R^7$; $-C(O)N(R^7)(R^8)$; $-C(O)N(R^8)(R^9)$; $-C(O)OR^7$; $-S(O)_m-R^7$;所望により、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^8$ または $-S(O)_m-R^8$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいシクロアルキル;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいアリール;所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいヘテロシクロアルキル;あるいは所望により、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-C(O)OR^7$ または $-S(O)_m-R^7$ により、独立して1回以上(例えば、1~3回)置換されていてもよいヘテロアリールである;

R^{11} は、独立して、Hまたはアルキルである;

n は1または2である;ならびに

10

20

30

40

50

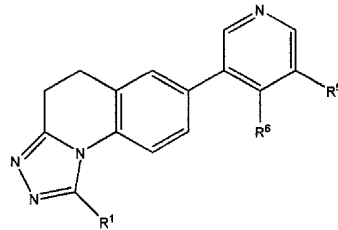
mは0、1または2である]。

【0023】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式 I I I により表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0024】

【化5】



III

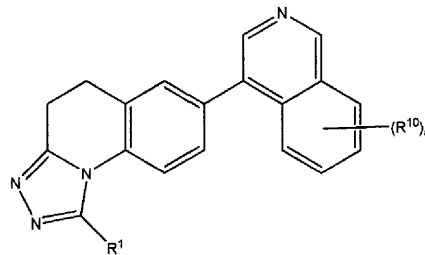
[式中、R¹、R⁵およびR⁶は、式 I または式 I I において定義されているとおりである]。

【0025】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式 I V により表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0026】

【化6】



IV

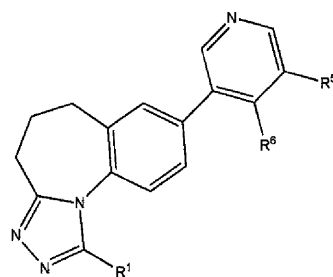
[式中、R¹およびR¹⁰は、式 I または式 I I において定義されているとおりであり、aは0、1または2である（例えば、式中、aは0である、またはaは1であり、R¹⁰はアルキルまたはハロである）]。

【0027】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式 V により表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0028】

【化7】



V

[式中、R¹、R⁵およびR⁶は、式 I または式 I I において定義されているとおりである]。

【0029】

10

20

30

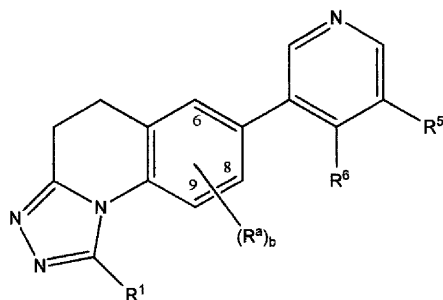
40

50

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式V Iにより表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0030】

【化8】



VI

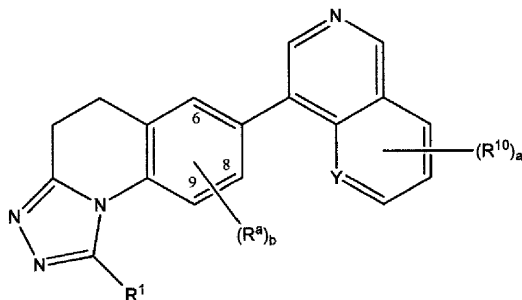
[式中、R¹、R⁵およびR⁶は、式 I において定義されているとおりであり、R^aは6、8および/または9位に位置し、独立して、ハロゲン（例えば、-F、または-Cl）、-CN、アルキル（例えば、メチルまたはエチル）またはシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、bは1、2または3（例えば、1または2）である]。

【0031】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式V I Iにより表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0032】

【化9】



VII

[式中、R¹は、式 I において定義されているとおりであり、R^aは6、8および/または9位に位置し、独立して、ハロゲン（例えば、-F、または-Cl）、-CN、アルキル（例えば、メチルまたはエチル）またはシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、R¹⁰はアルキルまたはハロであり、YはNまたはCHであり、aは0または1であり、bは1、2または3（例えば、1または2）である]。

【0033】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の構造式V I により表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0034】

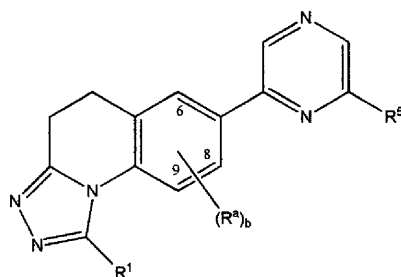
10

20

30

40

【化 1 0】



VIII

10

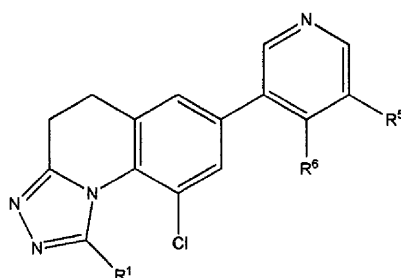
[式中、 R^1 および R^5 は、式 I において定義されているとおりであり、 R^a は 6、8 および / または 9 位に位置し、独立して、ハロゲン（例えば、 $-F$ 、または $-Cl$ ）、 $-CN$ 、アルキル（例えば、メチルまたはエチル）またはシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、 b は 1、2 または 3（例えば、1 または 2）である]。

【0035】

本発明のもう 1 つの実施形態は、以下の構造式 IX により表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0036】

【化 1 1】



IX

20

[式中、 R^1 、 R^5 および R^6 は、式 I または式 II において定義されているとおりである]。

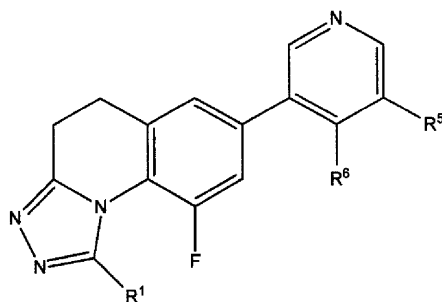
30

【0037】

本発明のもう 1 つの実施形態は、以下の構造式 X により表される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0038】

【化 1 2】



X

40

[式中、 R^1 、 R^5 および R^6 は、式 I において定義されているとおりである]。

【0039】

本発明のもう 1 つの実施形態は、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX または X の化合物またはそれらの医薬上許容される塩であって、 R^1 が、H、アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 iso

50

ーブチル、sec-ーブチル、tert-ーブチル)、ハロアルキル(例えば、 $-\text{CF}_3$)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル)、フェニル、ハロー置換フェニル、アルキル置換(例えば、メチルまたはエチル)置換フェニル、ヘテロアリール、アルキル置換またはシクロプロピル置換ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、例えばピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリミジニル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニルおよび7-アザインドリル(イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾール、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリルがより好ましい)またはヘテロシクロアルキル(例えば、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセタニル、アゼチジニルおよびテトラヒドロチオフェニルであるものである。

【0040】

本発明のもう1つの実施形態は、 R^1 がHまたはアルキル(例えば、メチル)である、前記式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IXまたはXの実施形態のいずれかである。

【0041】

本発明のもう1つの実施形態は、 R^6 がHであり、 R^5 がH、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ (例えば、 R^7 は C_1-C_4 -アルキルまたはフェニルである)またはオキセタニルである前記式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IXまたはXの実施形態のいずれか又はそれらの医薬上許容される塩である。

【0042】

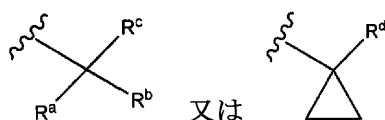
本発明のもう1つの実施形態は、 R^5 がH、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^7$ または $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ (例えば、 R^7 は、各場合において、 C_1-C_4 -アルキルまたはフェニルである)であり、 R^6 がH、アルキルまたはシクロアルキルである前記式I、II、III、V、VI、VII、IXまたはXの実施形態のいずれかである。

【0043】

本発明のもう1つの実施形態は、 R^5 が式：

【0044】

【化13】



[式中、

R^a は、所望により1~3個の-Fにより置換されていてもよい $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル(例えば、 $-\text{CF}_3$)である；

R^b は、ハロゲン、-OH、または所望により1~3個の-Fにより置換されていてもよい $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル(例えば、 $-\text{CF}_3$)である；

R^c は、ハロゲン、-OH、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル[これは1~3個の-Fにより置換されている(例えば、 $-\text{CF}_3$)、または $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル(これは1~3個の-Fにより置換されている)(例えば、 $-\text{OCF}_3$)により置換されている]、所望により1~3個の-Fにより置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル(例えば、 $-\text{OCF}_3$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -

アルキル、 $-C(O)N(C_1-C_4\text{-アルキル})(C_1-C_4\text{-アルキル})$ 、シクロプロピルまたはヘテロアリール〔これは、所望により、 $C_1-C_4\text{-アルキル}$ 、フェニル、 $C_1-C_4\text{-アルキル}$ （これは1～3個の $-F$ により置換されている）（例えば、 $-CF_3$ ）またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである〕である；および

R^d は、 $-C_1-C_4\text{-アルキル}$ 、 $-C(O)O-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、またはヘテロアリール〔これは、所望により、 $C_1-C_4\text{-アルキル}$ 、フェニル、 $C_1-C_4\text{-アルキル}$ （これは1～3個の $-F$ により置換されている）（例えば、 $-CF_3$ ）またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである〕である〕の群であり、 R^6 がHまたはアルキルである、前記式 I、II、III、V、VI、VII、IX または X の実施形態のいずれか又はその医薬上許容される塩である。

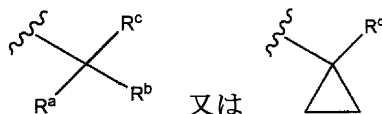
10

【0045】

本発明のもう1つの実施形態は、 R^6 がHであり、 R^5 が式：

【0046】

【化14】



20

〔式中、

R^a は、所望により1～3個の $-F$ により置換されていてもよい $-C_1-C_3\text{-アルキル}$ （例えば、 $-CF_3$ ）である；

R^b は、 $-OH$ 、または所望により1～3個の $-F$ により置換されていてもよい $-C_1-C_3\text{-アルキル}$ （例えば、 $-CF_3$ ）である；

R^c は、 $-OH$ 、 $-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 〔これは1～3個の $-F$ により置換されている（例えば、 $-CF_3$ ）、または $-O-C_1-C_3\text{-アルキル}$ （これは1～3個の $-F$ により置換されている）（例えば、 $-OCF_3$ ）により置換されている〕、所望により1～3個の $-F$ により置換されていてもよい $-O-C_1-C_3\text{-アルキル}$ （例えば、 $-OCF_3$ ）、 $-C(O)O-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3\text{-アルキル})(C_1-C_3\text{-アルキル})$ またはヘテロアリール〔これは、所望により、 $C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、フェニル、 $C_1-C_3\text{-アルキル}$ （これは1～3個の $-F$ により置換されている）（例えば、 $-CF_3$ ）またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである〕；および

30

R^d は、 $-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、 $-C(O)O-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、またはヘテロアリール〔これは、所望により、 $C_1-C_3\text{-アルキル}$ 、フェニル、 $C_1-C_3\text{-アルキル}$ （これは1～3個の $-F$ により置換されている）（例えば、 $-CF_3$ ）またはシクロプロピルにより置換されていてもよく、該ヘテロアリール環はトリアゾールまたはオキサジアゾールである〕である〕の群である、前記式 I、II、III、V または IV の実施形態のいずれか又はその医薬上許容される塩である。

40

【0047】

本発明のもう1つの実施形態は、 b が1であり、 R^a が6位において置換されている、前記実施形態のいずれかにおける式 VI、VII もしくは VIII の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0048】

本発明のもう1つの実施形態は、 b が1であり、 R^a が8位において置換されている、前記実施形態のいずれかにおける式 VI、VII もしくは VIII の化合物またはその医薬上許容される塩である。

50

【0049】

本発明のもう1つの実施形態は、bが1であり、R^aが9位において置換されている、前記実施形態のいずれかにおける式VI、VIIもしくはVIIIの化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0050】

本発明のもう1つの実施形態は、bが2であり、R^aが6位および8位において置換されている、前記実施形態のいずれかにおける式VI、VIIもしくはVIIIの化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0051】

本発明のもう1つの実施形態は、bが2であり、R^aが6位および9位において置換されている、前記実施形態のいずれかにおける式VI、VIIもしくはVIIIの化合物またはその医薬上許容される塩である。

10

【0052】

本発明のもう1つの実施形態は、bが2であり、R^aが8位および9位において置換されている、前記実施形態のいずれかにおける式VI、VIIもしくはVIIIの化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0053】

本発明のもう1つの実施形態は、R⁵が、水素、ハロゲン、-CN、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ置換アルキル、ヒドロキシ置換ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、-C(O)R⁷または-N(H)SO₂R⁷（ここで、R⁷はアルキルまたはフェニルである）であり、R⁶が水素、-CN、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ置換アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシまたは-C(O)R⁷（ここで、R⁷はアルキルまたはフェニルである）である、前記実施形態のいずれかにおける式VI、VII、IXもしくはXの化合物またはその医薬上許容される塩である。

20

【0054】

本発明のもう1つの実施形態は、以下の化合物が除外される、式VIもしくはVIIの化合物またはその医薬上許容される塩である：9-フルオロ-7-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；9-フルオロ-7-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；1-[5-(9-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノール；1-[5-(9-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノール；9-フルオロ-1-メチル-7-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；9-フルオロ-1-メチル-7-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；9-フルオロ-1-メチル-7-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；9-フルオロ-7-イソキノリン-4-イル-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；および9-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；9-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；8-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン；または8-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン。

30

40

【0055】

前記および本開示の全体において用いる以下の用語は、特に示されていない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする。

50

【0056】

「患者」はヒトおよび動物の両方を含む。

【0057】

「哺乳動物（哺乳類）」はヒトおよび他の哺乳動物である。

【0058】

以下の定義は、特に示されていない限り、用語が単独で用いられるか又は他の用語と組合せて用いられるかに無関係に適用される。したがって、「アルキル」の定義は「アルキル」、および「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルコキシ」などの「アルキル」部分に適用される。

【0059】

「アルキル」は、鎖内に約1～約20個の炭素原子を含む、直鎖状または分枝状でありうる脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は鎖内に約1～約12個の炭素原子を含有する。より好ましいアルキル基は鎖内に約1～約6個の炭素原子を含有する。分枝状は、1以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチルまたはプロピルが直鎖状アルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖状または分枝状でありうる鎖内に約1～約6個の炭素原子を有する基を意味する。

【0060】

「ハロ」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素残基を意味する。好ましいのはフルオロ、クロロまたはブロモであり、より好ましいのはフルオロおよびクロロである。

【0061】

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。好ましいのはフッ素、塩素および臭素である。

【0062】

「ハロアルキル」は、アルキル基が既に記載されているとおりである、ハローアルキル基を意味する。親部分への結合は該アルキルを介したものである。適当なハロアルキル基の非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、またはハロゲン（例えば、 $-\text{F}$ ）でトリ置換された1以上の末端炭素を有するアルキル基、例えば、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ などが含まれる。

【0063】

「シクロアルキル」は、約3～約10個、好ましくは約5～約10個の炭素原子を含む非芳香族単環式または多環式環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は約5～約7個の環原子を含有する。シクロアルキルは、所望により、前記で定義されたとおりの同じ又は異なりうる1以上の「環系置換基」により置換されていてもよい。適当な単環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれる。適当な多環式シクロアルキルの非限定的な例には、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなど、および部分飽和種、例えばインダニル、テトラヒドロナフチルなどが含まれる。

【0064】

「アリール」は、約6～約14個の炭素原子、好ましくは約6～約10個の炭素原子を含む芳香族単環式または多環式環系を意味する。適当なアリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルが含まれる。

【0065】

「アルアルキル」は、アリールおよびアルキルが既に記載されているとおりであるアリールアルキル基を意味する。好ましいアルアルキルは低級アルキル基を含む。適当なアルアルキル基の非限定的な例には、ベンジル、2-フェネチルおよびナフタレニルメチルが含まれる。親部分への結合は該アルキルを介したものである。

【0066】

「ヘテロシクロアルキル」は、環系内の原子の1以上が炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄の単独体または組合せである、約3～約10個の環原子、好ましくは約5

10

20

30

40

50

～約10個の環原子を含む非芳香族飽和単環式または多環式環系を意味する。隣接酸素および／または硫黄原子は該環系内に存在しない。好ましいヘテロシクリルは約5～約6個の環原子を含有する。ヘテロシクロアルキルの基本名の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロシクロアルキル環内のいずれかの-NHは、例えば-N(Boc)、-N(Cbz)、-N(Tos)基などとして保護された状態で存在することが可能であり、そのような保護も本発明の一部とみなされる。該ヘテロシクロアルキル環の窒素または硫黄原子は、所望により、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS、S-ジオキシドへと酸化されていてもよい。適当な単環式ヘテロシクロアルキル環の非限定的な例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセタニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトンなどが含まれる。

10

【0067】

「ヘテロアリアル」は、環原子の1以上が炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄の単独体または組合せである、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む芳香族単環式または多環式環系を意味する。ただし、該環は隣接酸素および／または硫黄原子を含まない。環窒素のN-オキシドも含まれ、また、環窒素がアルキル基により置換されていて第四級アミンを形成している化合物も含まれる。好ましいヘテロアリアルは約5～約6個の環原子を含有する。ヘテロアリアルの基本名の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロアリアルは、所望により、対応するN-オキシドへと酸化されていてもよい。適当なヘテロアリアルは、非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン(N-置換ピリドンを含む)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリミジル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、ナフチリジル(例えば、1,5または1,7)、ピリド[2,3]イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニル、7-アザインドリルなどが含まれる。「ヘテロアリアル」なる語はまた、部分飽和ヘテロアリアル基、例えばテトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなどを意味する。全ての可能な異性体、例えば2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルが想定される。

20

30

【0068】

「ヘテロアルアルキル」は、ヘテロアリアルおよびアルキルが既に記載されているとおりであるヘテロアリアル-アルキル基を意味する。好ましいヘテロアルアルキルは低級アルキル基を含有する。適当なアルアルキル基の非限定的な例には、ピリジルメチルおよびキノリン-3-イルメチルが含まれる。親部分への結合は該アルキルを介したものである。

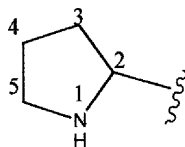
40

【0069】

本発明のヘテロ原子含有環系においては、N、OまたはSに隣接した炭素原子上にヒドロキシル基が存在しないこと、および別のヘテロ原子に隣接した炭素上にNまたはS基が存在しないことに注目すべきである。したがって、例えば、環：

【0070】

【化 1 5】



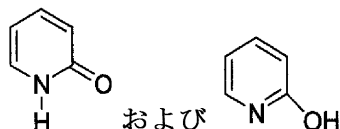
においては、2 および 5 と表示された炭素に直接結合している $-OH$ が存在しない。

【0 0 7 1】

また、互変異性体、例えば、

【0 0 7 2】

【化 1 6】



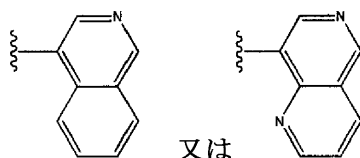
なる部分は本発明の或る実施形態においては等価だとみなされる。

【0 0 7 3】

R^5 と R^6 とが一緒になって、 R^5 および R^6 が結合しているピリジル環と縮合している 5～7 員炭素環を形成している場合、「炭素環」は、炭素の 2 つが該縮合環間で共有されている 5～7 個の炭素原子から構成されるシクロアルキル、アリールまたは部分不飽和環を意味する。 R^5 と R^6 とが一緒になって、 R^5 および R^6 が結合しているピリジル環と縮合している 5～7 員複素環を形成している場合、「複素環」は、炭素の 2 つが該縮合環間で共有されている、N、S または O から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子および炭素原子から構成される完全飽和、部分飽和または芳香族環を意味する。代表的な環には、

【0 0 7 4】

【化 1 7】



が含まれる。

【0 0 7 5】

ある部分が所望により置換されていてもよい場合、それは、与えられた部分における置換に利用可能な各炭素およびヘテロ原子（存在する場合）が、独立して、置換されていない、または置換されていることが可能であることを意味し、ここで、置換されている場合には、該各炭素およびヘテロ原子は、当業者により合理的だと理解される安定な構造の生成をもたらす、各存在において同じ又は異なる、特定されている数の置換基により置換されている。

【0 0 7 6】

明示的に示されていない限り、またはそれ以外であると示されていない限り、「浮遊 (floating)」結合と共に構造式に示されている可変基、例えば、構造式 I V または V I I における R^{10} は、それぞれが結合している環内のいずれかの利用可能な炭素原子上に存在することが可能である。

【0 0 7 7】

本発明は式 I の化合物の全ての立体異性体を含む。式 I の化合物内に存在する不斉中心は全て、お互いから独立して、(R) 立体配置または (S) 立体配置を有しうる。キラル炭素への結合が本発明の構造式において直線として示されている場合、キラル炭素の (R

10

20

30

40

50

）および（S）立体配置の両方、したがって両方のエナンチオマーおよびそれらの混合物が、該式内に含まれる、と理解される。同様に、化合物名が、キラル炭素に関するキラル表示を伴わずに示されている場合、キラル炭素の（R）および（S）立体配置の両方、したがって個々のエナンチオマーおよびそれらの混合物が、該名称に含まれる、と理解される。特定の立体異性体またはそれらの混合物の製造が、そのような立体異性体または混合物が得られた実施例において特定されているかもしれないが、これは、全ての立体異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲内に含まれることを決して制限するものではない。

【0078】

本発明は、全ての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに全ての比率における2以上の立体異性体の混合物、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物を含む。したがって、エナンチオマーは、エナンチオマー的に純粋な形態、左旋性鏡像体および右旋性鏡像体の両方、ラセミ化合物の形態、ならびに全ての比率におけるそれらの2つのエナンチオマーの混合物の形態としての本発明の対象である。シス／トランス異性の場合、本発明はシス形態およびトランス形態ならびに全ての比率におけるこれらの形態の混合物を含む。個々の立体異性体の製造は、所望により、通常の方法による、例えばクロマトグラフィーまたは晶出による混合物の分離により、合成のための立体化学的に均一な出発物質の使用により、あるいは立体選択的合成により行われうる。所望により、立体異性体の分離の前に誘導體化が行われうる。立体異性体の混合物の分離は式Iの化合物の合成中の中間工程で行われることが可能であり、あるいはそれは最終的なラセミ生成物に対して行われることが可能である。絶対的立体化学は、既知立体配置の立体生成性（stereogenic）中心を含有する試薬で必要に応じて誘導體化された結晶性生成物または結晶性中間体のX線結晶学的方法により決定されうる。本発明の化合物が互変異性化を受けうる場合には、全ての個々の互変異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲内に含まれる。本発明は、全てのそのような異性体、ならびにそのようなラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび互変異性体およびそれらの混合物の塩、溶媒和物（水和物を含む）および溶媒和塩を含む。

【0079】

本明細書に記載されている又は本発明において特許請求されている特定の式または実施形態、例えば式I（これは本明細書における式II～Xの全ての実施形態の化合物を含む）またはいずれかの他の一般構造式の化合物あるいは特定の化合物としての本発明の化合物に対する言及は、特に示されていない限り、該式または実施形態の範囲内に含まれる特定の化合物、およびその塩、特に医薬上許容される塩、そのような化合物の溶媒和物およびその溶媒和塩形態（そのような形態が可能な場合）を含むと意図される。

【0080】

式Iの化合物においては、原子はそれらの自然同位体存在度を示すことが可能であり、あるいは、同じ原子番号を有するが、天然で優勢に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体に関して、該原子の1以上が人工的に濃縮されることが可能である。本発明は式Iの化合物の全ての適当な同位体変異を含むと意図される。例えば、水素（H）の種々の同位体形態はプロチウム（ ^1H ）およびジュウテリウム（ ^2H ）を含む。プロチウムは、天然で見出される主要水素同位体である。ジュウテリウムに関する濃縮は、ある治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または投与要件の緩和をもたらすことが可能であり、あるいは、生物学的サンプルの特徴づけのための標準として有用な化合物を与えうる。式Iに含まれる同位体濃縮化合物は、過度な実験を伴うことなく、当業者によく知られた通常の技術により、あるいは適当な同位体濃縮試薬および／または中間体を使用する本明細書中のスキームおよび実施例に記載されている方法に類似した方法により製造されうる。

【0081】

式Iの化合物が1以上の酸性または塩基性基を含有する場合、本発明は、対応する生理的または毒物学的に許容される塩、特に、医薬上利用可能な塩をも含む。したがって、酸性基を含有する式Iの化合物は、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアン

モニウム塩として、本発明において使用されうる。そのような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、またはアンモニアもしくは有機アミン（例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンまたはアミノ酸）との塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。1以上の塩基性基、すなわち、プロトン化されうる基を含有する式Iの化合物は、無機または有機酸とのそれらの酸付加塩の形態で、例えば、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸など（これらに限定されるものではない）との塩として、本発明において使用されうる。式Iの化合物が分子内に酸性基および塩基性基を同時に含有する場合には、本発明は、挙げられている塩に加えて、内部塩またはベタイン（両性イオン）をも含む。塩は、当業者に公知の通常の方法により、例えば、溶媒または分散剤中で有機または無機酸または塩基と一緒にすることにより、あるいは他の塩からのアニオン交換またはカチオン交換により、式Iの化合物から得られうる。本発明はまた、低い生理的適合性ゆえに医薬における使用に直接的には適していないが例えば化学反応のための又は生理的に（すなわち、医薬上）許容される塩の製造のための中間体として使用されうる、式Iの化合物の全ての塩を含む。

10

【0082】

20

更に、本発明の化合物は無定形形態および／または1以上の結晶形態で存在することが可能であり、したがって、式Iの化合物の全ての無定形形態および結晶形態ならびにそれらの混合物が本発明の範囲内に含まれると意図される。また、本発明の化合物の幾つかは水との溶媒和物（すなわち、水和物）または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成しうる。本化合物のそのような溶媒和物および水和物、特に医薬上許容される溶媒和物および水和物は、同様に、非溶媒和物および無水形態と共に、本発明の範囲内に含まれる。

【0083】

本発明の範囲内の化合物へインビボで変換をもたらす、本発明の化合物の任意の医薬上許容されるプロドラッグ修飾も、本発明の範囲内である。例えば、所望により、利用可能なカルボン酸基のエステル化により、または化合物中の利用可能なヒドロキシ基上のエステルの形成により、エステルが製造されうる。同様に、不安定なアミドが製造されうる。本発明の化合物の医薬上許容されるエステルまたはアミドは、特にインビボにおいて酸（または変換が生じる流体もしくは組織のpHに応じて $-COO-$ ）またはヒドロキシ形態へと再び加水分解されうるプロドラッグとして作用するように製造されることが可能であり、それ自体が本発明の範囲内に含まれる。医薬上許容されるプロドラッグ修飾の例には、フェニルエステルで置換された $-C_{1-6}$ アルキル、および $-C_{1-6}$ アルキルエステルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【0084】

したがって、該一般構造式に含まれる化合物、本明細書に記載されている及び特許請求されている実施形態および特定の化合物は、特に示されていない限り、それらの塩、全ての可能な立体異性体および互変異性体、物理的形態（例えば、無定形および結晶形態）、溶媒和および水和形態、およびこれらの形態の任意の組合せ、ならびにそれらの塩、それらのプロドラッグ形態、およびそれらのプロドラッグ形態の塩（そのような形態が可能な場合）を包含する。

40

【0085】

本発明の化合物は、CYP11B2（アルドステロンシンターゼ）を阻害することにより、アルドステロンの合成を阻害するのに有効であり、したがって、それらは、アルドステロンレベルの上昇に関連した障害の治療および予防に有用な物質である。したがって、本発明の目的は、アルドステロンシンターゼの阻害を要する患者においてアルドステロンシンターゼを阻害するための、より詳しくは、CYP11B2を選択的に阻害するための

50

方法であって、該患者においてアルドステロン合成を阻害するのに有効な、より詳しくは、CYP11B2を選択的に阻害するのに有効な量の式Iの化合物を該患者に投与することを含む方法を提供することである。CYP11B2の選択的インヒビターは、CYP11B1と比較してCYP11B2を優先的に阻害する化合物を意味すると意図される。式Iの化合物によるCYP11B2の阻害およびCYP11B1の阻害は、例えば、後記の阻害アッセイにおいて調べられうる。

【0086】

一般に、アルドステロンシンターゼインヒビターとしての活性を有する化合物は、後記のV79-ヒト-CYP11B2アッセイにおいて、約10 μ M以下、好ましくは約250 nM以下、最も好ましくは約100 nM以下の IC_{50} を有する化合物として特定されうる。一般に、CYP11B1と比較してCYP11B2の阻害に対して選択的であるアルドステロンシンターゼインヒビターは、V79-ヒト-CYP11B1アッセイと比較した場合のV79-ヒト-CYP11B2アッセイにおいて、CYP11B1に対する場合と比較してCYP11B2に対する少なくとも3倍大きな阻害、好ましくは、CYP11B1に対する場合と比較してCYP11B2に対する少なくとも20倍の阻害、より好ましくは、CYP11B1に対する場合と比較してCYP11B2に対する少なくとも100倍の阻害を示すものである。

【0087】

本発明の化合物は、CYP11B2を阻害するその能力により、高血圧、低カリウム血症、腎不全（例えば、慢性腎不全）、再狭窄、シンドロームX、腎症、心筋梗塞後症候群、冠状動脈性心疾患、コラーゲンの形成の増加、高血圧および内皮機能不全の後の線維症およびリモデリング、心血管疾患、腎不全、肝疾患、血管疾患、脳血管疾患、網膜症、ニューロパシー、異常インスリン症、内皮機能不全、心不全（例えば、うっ血性心不全）、拡張機能障害、左室拡張機能障害、拡張期心不全、収縮機能障害、虚血、心筋および血管線維症、心筋壊死病変、血管損傷、心筋梗塞、左室肥大、心臓病変、血管壁肥大、内皮肥厚または冠状動脈の壊死のリスクを治療および／または改善するのに有用である。

【0088】

投与すべき化合物の投与量は個々の場合に左右され、通常どおり、最適な効果を得るために個々の状況に適合化される。したがって、それは、治療される障害の性質および重症度、そしてまた、治療されるヒトまたは動物の性別、年齢、体重および個々の応答性、使用される化合物の作用の効力および持続時間、治療が急性であるか慢性であるか予防的であるか、あるいは式Iの化合物に加えて他の活性化合物が投与されるかどうかによって左右される。これらの要因の考慮は、病態の進行を予防、対抗または阻止するのに必要な治療的に有効または予防的に有効な投与量を決定する目的のための通常の技量の臨床家の認識範囲内に十分に含まれる。該化合物は、患者に問題とされる医学的状態を治療または予防するのに適当な時間の長さ（数日間、数か月間、数年間または患者の余生にわたって継続する治療経過を含む）にわたって毎日、慢性的に投与されると予想される。

【0089】

一般に、所望の結果を得るためには、約0.001~30 mg/kg、好ましくは0.001~20 mg/kg、特に0.01~10 mg/kg（各場合においてmg/kg体重）の1日量が約75 kgの成体への投与に適している。1日量は、好ましくは、単一用量で投与され、特に、より大きな量が投与される場合には、幾つかの、例えば2つ、3つ又は4つの個別の用量に分割されることが可能であり、あるいは、限定的なものではないが例えば、1日量として0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1 mg、1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mgなどでありうる。幾つかの場合には、個々の応答に応じて、与えられた1日量から増加または減少させることが必要かもしれない。

【0090】

「患者」なる語は、医学的状態の予防または治療のために本活性物質を使用する動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトを含む。患者への該薬物の投与は、自己投与、および別人

10

20

30

40

50

による患者への投与を含む。患者は、既存の疾患または医学的状態の治療を要する者であることが可能であり、あるいは該疾患または医学的状態のリスクを予防または軽減するための予防的治療を望む者でありうる。

【0091】

治療の有効量なる語は、組織、系、動物またはヒトにおいて予防されることが研究者、獣医、医師または他の臨床家により望まれる生物学的または医学的応答を惹起する、薬物または医薬物質の量を意味すると意図される。特定の1日量は、例えば高血圧の治療のための治療の有効量であると同時に、例えば心筋梗塞の予防のための予防的有効量でもありうる。と理解される。

【0092】

本発明の治療方法においては、該化合物は、通常は無毒性の医薬上許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する投与単位製剤中で、例えば経口、非経口または直腸のようないずれかの適当な投与経路により投与されうる。本明細書中で用いる非経口なる語は皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技術を含む。経口製剤、特に固体経口投与単位、例えば丸剤、錠剤またはカプセル剤が好ましい。

【0093】

したがって、本発明はまた、式Iの化合物と医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。経口使用の場合、有効成分を含有する本発明の医薬組成物は、丸剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤、乳剤、硬または軟カプセル剤、またはシロップ剤またはエリキシル剤の形態でありうる。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知のいずれかの方法により製造されることが可能であり、そのような組成物は、薬学的に優美で風味のある製剤を得るために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1以上の物質を含有しうる。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の医薬上許容される賦形剤と混合された有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、マンニトール、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア、ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクでありうる。医薬組成物は、他の通常の添加剤、例えば湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香味剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、貯留効果を達成するための物質、浸透圧を変化させるための塩、コーティング剤または抗酸化剤をも含有しうる。

【0094】

経口即時放出および時間制御放出剤形ならびに腸溶経口剤形が使用されうる。錠剤はコーティングされていないことが可能であり、あるいは美的目的、風味を消すために、または他の理由で、公知技術によりコーティングされていることが可能である。また、胃腸管内の崩壊および吸収を遅らせ、それにより、より長期にわたって徐放作用を得るために、コーティングが用いられうる。例えば、時間遅延物質、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートが使用されうる。

【0095】

経口用製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは有効成分が水もしくは混和性溶媒、例えばプロピレングリコール、PEGおよびエタノール、または油媒体、例えばラッカセイ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤として提供されうる。

【0096】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有する。油性懸濁剤は、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または鉱油、例えば液体パラフィン中に有効成分を懸濁させることにより製剤化されうる。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含有しうる。

風味のある経口製剤を得るために、甘味剤および香味剤が加えられうる。これらの組成物は、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸の添加により保存されうる。シロップ剤およびエリキシル剤には、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースが配合されうる。

【0097】

本発明はまた、式 I の化合物を医薬上許容される担体と一緒にすることを含む、医薬組成物の製造方法を含む。また、式 I の化合物を医薬上許容される担体と一緒にすることにより製造される医薬組成物が含まれる。該担体は 1 以上の医薬上許容される賦形剤から構成される。更に、本発明の化合物の治療的有効量は、本明細書に記載されている投与量での、アルドステロンシンターゼの阻害、CYP11B2 の阻害、アルドステロンバランスの乱れの正常化または本明細書に記載されている医学的状態のいずれかの治療もしくは予防に有用な医薬の製造のために使用されうる。

10

【0098】

該医薬組成物中の式 I の活性化合物およびその医薬上許容される塩の量は、限定的なものではないが例えば、遊離酸／遊離塩基の重量に基づいた場合に 1 用量当たり 0.1 ~ 200 mg、好ましくは 0.1 ~ 50 mg でありうるが、医薬組成物のタイプおよび有効成分の効力に応じて、それはより低く又はより高くなりうるであろう。医薬組成物は、通常、遊離酸／遊離塩基の重量に基づいた場合に 0.5 ~ 90 重量% の該活性化合物を含む。

【0099】

式 I の化合物はアルドステロンシンターゼを阻害するため、ヒト用医薬および獣医用医薬における医薬上活性な化合物としての使用のほかに、それらは、アルドステロンシンターゼおよびアルドステロンレベルに対するそのような効果が意図される科学的手段として又は生化学的研究のための補助として、そしてまた、診断目的に、例えば、細胞サンプルまたは組織サンプルのインビトロ診断において使用されうる。式 I の化合物は他の医薬上活性な化合物の製造のための中間体としても使用されうる。

20

【0100】

1 以上の追加的な医薬上活性な物質（または治療用物質）が、式 I の化合物と組合せて投与されうる。追加的な活性物質は（単数または複数）、式 I の化合物とは異なる医薬上活性な物質（単数または複数）を意味すると意図される。一般に、抗高血圧物質、抗アテローム性動脈硬化物質、例えば脂質改变化合物、抗糖尿病物質および／または抗肥満物質を含むいずれかの適当な追加的な活性物質（単数または複数）が、単一投与製剤中で、式 I の化合物とのいずれかの組合せ（一定の用量の薬物の組合せ）で使用されることが可能であり、あるいは、活性物質の同時または連続的投与を可能にする、1 つの又は 2 以上の別々の投与製剤として患者に投与されうる（別々の活性物質の共投与）。使用されうる追加的な活性物質の例には、以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：アンジオテンシン変換酵素（ACE）インヒビター（例えば、アラセプリル（alacepril）、ベナゼプリル（benazepril）、カプトプリル（captopril）、セロナプリル（ceronapril）、シラザプリル（cilazapril）、デラプリル（delapril）、エナラプリル（enalapril）、エナラプリラート（enalaprilat）、フォシノプリル（fosinopril）、イミダプリル（imidapril）、リシノプリル（lisinopril）、モエキセプリル（moexepiril）、モベルチプリル（mometipril）、ペリンドプリル（perindopril）、キナプリル（quinapril）、ラミプリル（ramipril）、スピラプリル（spirapril）、テモカプリル（temocapril）またはトランドラプリル（trandolapril））；アンジオテンシン変換酵素（ACE）および神経エンドペプチダーゼ（NEP）の二重インヒビター、例えばオマパトリラート（omapatrilat）、サムパトリラート（sapatrilat）およびファシドトリル（fasidotril）；アンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト（例えば、カンデサルタン（candesartan）、エプロサルタン（eprosartan）、イルベサルタン（irbesartan）、ロサルタン（lo

30

40

50

sartan)、オルメサルタン (olmesartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン (valsartan)、中性エンドペプチダーゼインヒビター (例えば、チオファン (thiorphan) およびホスホラミドン (phosphoramidon))、アルドステロンアンタゴニスト、レニンインヒビター (例えば、ジーおよびトリペプチドの尿素誘導体 (米国特許第5, 116, 835号を参照されたい)、アミノ酸および誘導体 (米国特許第5, 095, 119号および第5, 104, 869号)、非ペプチド結合により連結されたアミノ酸鎖 (米国特許第5, 114, 937号)、ジーおよびトリペプチド誘導体 (米国特許第5, 106, 835号)、ペプチジルアミノジオール (米国特許第5, 063, 208号および第4, 845, 079号) ならびにペプチジル ベーターアミノアシルアミノジオールカルバマート (米国特許第5, 089, 471号) ; また、以下のものに開示されている種々の他のペプチド類似体 : 米国特許第5, 071, 837号、第5, 064, 965号、第5, 063, 207号、第5, 036, 054号、第5, 036, 053号、第5, 034, 512号および第4, 894, 437号、ならびに小分子レニンインヒビター、例えばジオールスルホンアミドおよびスルフィニル (米国特許第5, 098, 924号)、N-モルホリノ誘導体 (米国特許第5, 055, 466号)、N-複素環式アルコール (米国特許第4, 885, 292号) およびピロールイミダゾロン (米国特許第5, 075, 451号) ; また、ペプスタチン誘導体 (米国特許第4, 980, 283号) およびスタトン含有ペプチドのフルオローおよびクロロー誘導体 (米国特許第5, 066, 643号)、エナルクレイン (enalakin)、RO 42-5892、A 65317、CP 80794、ES 1005、ES 8891、SQ 34017、アリスキレン (aliskiren) (2 (S), 4 (S), 5 (S), 7 (S) -N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-オクタナムアミドヘミフマレート) SPP600、SPP630およびSPP635)、エンドセリン受容体アンタゴニスト、血管拡張物質、カルシウムチャネルブロッカー (例えば、アムロジピン (amlodipine)、ベプリジル (bepridil)、ジルチアゼム (diltiazem)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、ニカルジピン (nicardipine)、ニフェジピン (nifedipine)、ニルジピン (niludipine)、ニモジピン (nimodipine)、ニソルジピン (nisoldipine) ベラパルミル (verapamil))、カリウムチャネルアクチベーター (例えば、ニコランジル (nicorandil)、ピナシジル (pinacidil)、クロマカリム (cromakalim)、ミノキシジル (minoxidil)、アプリルカリム (aprilkalim)、ロプラゾラム (loprazolam))、利尿薬 (例えば、ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide))、例えばループ利尿薬、例えばエタクリン酸、フロセミド (furosemide)、ブメタニド (bumetanide) およびトルセミド (torsemide)、交換神経遮断薬、ベータ遮断薬 (例えば、アセブトロール (acebutolol)、アテノロール (atenolol)、ベタキソロール (betaxolol)、ビスプロロール (bisoprolol)、カルベジロール (carvedilol)、メトプロロール (metoprolol)、酒石酸メトプロロール、ナドロール (nadolol)、プロプレノロール (propranolol)、ソタロール (sotalol)、チモロール (timolol) ; アルファ遮断薬 (例えば、ドキサゾシン (doxazosin)、プラゾシンまたはアルファメチルドーパ)、中枢性アルファアドレナリンアゴニスト、末梢血管拡張薬 (例えば、ヒドララジン (hydralazine))、脂質低下物質 (例えば、シンバスタチン (simvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin) ロスバスタチン (rosuvastatin)、エゼチミブ (ezetimibe)) ; 即時放出または制御放出形態におけるナイアシン (niacin)、特に、DPアンタゴニスト、例えばラロピプラント (laropiprant) (T

10

20

30

40

50

REDAPTIVE（登録商標））および／またはHMG-CoAレダクターゼインヒターと組合されたナイアシン；ナイアシン受容体アゴニスト、例えばアシピモクス（acipimox）およびアシフラン（acifran）；ナイアシン受容体半アゴニスト；代謝改変物質、例えばインスリン感作物質および関連化合物（例えば、ムラグリタザル（muraglitazar）、グリピジド（glipizide）、スチグリプチン（stiglipitin）、メトホルミン（metformin）、ロシグリタゾン（rosiglitazone））；または前記疾患の予防もしくは治療に有益な他の薬物、例えばニトロプルシド（nitroprusside）およびジアゾキシド（diazoxide）。

【0101】

10

一般に、本発明の化合物は、当業者に公知の種々の方法により、およびそれらに類似した公知方法により製造されうる。本明細書中に開示されている本発明は以下の製造例および実施例により例示されるが、それらは本開示の範囲を限定すると解釈されるべきではない。代替的なメカニズム的経路および類似構造は当業者に明らかであろう。実施者はこれらの方法には限定されず、当業者は、具体的な化合物の代替的製造方法の案出を補助するために、Chemical AbstractsまたはBeilsteinのような資料を自由に利用するであろう。

【0102】

本発明の化合物は、適当な物質を使用する以下のスキームの方法により製造されることが可能であり、後記の具体的な実施例により更に例示される。更に、本明細書に記載されている方法を用いることにより、当業者は、本出願において特許請求されている本発明の追加的な化合物を容易に製造することが可能である。

20

【0103】

該合成スキームの全体においては、特に示されていない限り、以下の意味を有する略語を用いる。

【0104】

AIBN=2, 2'-アザビスイソブチロニトリル；Ac=アセタート；aq, Ar=アリール；BOC=t-ブチルオキシカルボニル；BSA=ウシ血清アルブミン、Bu=ブチル、t-Bu=tert-ブチル；BuLi, n-BuLi=n-ブチルリチウム；CBZ, Cbz=ベンジルオキシカルボニル；conc, conc.=濃縮；c-Pr=シクロプロピル；Cy=シクロヘキシル；dba=ジベンジリデンアセトン；DCM=ジクロロメタン；Dess Martin Periodinane（デス・マーチン・ペリオディナン）、DMP=1, 1, 1-トリス（アセチルオキシ）-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-（1H）-オン；DIBAL, DIBAL-H=ジイソブチルアルミニウムヒドリド；DIPEA=N, N-ジイソプロピルエチルアミン；DMEM=ダルベッコ変法イーグル培地；DMF=N, N-ジメチルホルムアミド；DMSO=ジメチルスルホキシド；eq.=等量；EDC=N-[3-（ジメチルアミノ）プロピル]-N-エチルカルボジイミド；EDTA=エチレンジアミン四酢酸；Et=エチル；EtOAc=酢酸エチル；EtOH=エタノール；FBS=ウシ胎児血清；h, hr=時間；HATU=N-[(ジメチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスファートN-オキシド；HPLC=高圧液体クロマトグラフィー；HTRF=均一系時間分解蛍光；IPA, i-PrOH=イソプロパノール；i-Pr=イソプロピル；LAH=水素化アルミニウムリチウム；ローソン試薬=2, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン2, 4-ジスルフィド；LCMS=液体クロマトグラフィー-質量分析；Me=メチル；MeOH=メタノール；min, min.=分；μW=マイクロ波；Ms=メタンスルホンル；NaHMDs=ナトリウムヘキサメチルジシラジド；NBS=N-ブロモスクシンイミド；NMR=核磁気共鳴；OMs, メシル=メタンスルホンル；オキソン, OXONE（登録商標）=カリウムペルオキシモノスルファート；過酸化一硫酸カリウム；PBS=リン酸緩衝食塩水；PdCl₂（dppf）=

30

40

50

ジクロロ [1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ; $\text{pd}_2(\text{dba})_3$ = トリス (ジベンジリジンアセトン) ニパラジウム ; Pd/C = パラジウム-活性炭 ; Ph = フェニル ; PPA = ポリリン酸 ; Pr = プロピル ; Py = ピリジル ; PyBOP = (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート ; RT , rt = 室温 ; sat. = 飽和 ; TBAF = テトラブチルアンモニウムフルオリド ; TEA = トリエチルアミン ; THF = テトラヒドロフラン ; トリフラート, OTf = トリフルオロメタンスルホナート ; および TMS = トリメチルシラン。

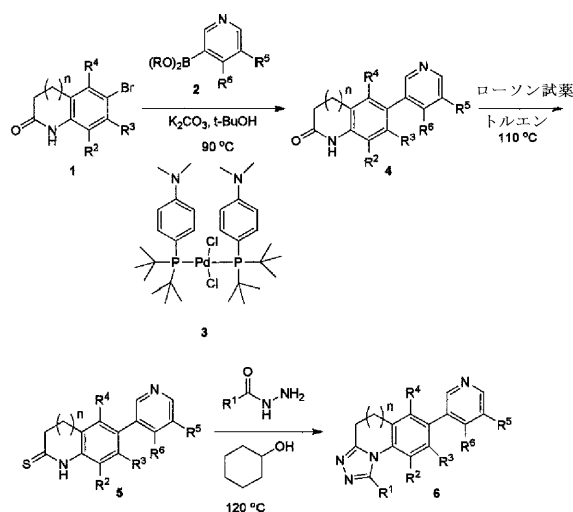
【0105】

縮合トリアゾールは文献公知であり、当業者により種々の方法により製造されうる。スキーム1に示されている1つのそのような方法は、ピリジルボロン酸またはエステル、例えば2との、ハロゲン化ベンゾラクタム、例えば1の初期鈴木カップリングを含む。そのようなカップリングは種々の方法で実施可能であり、例えば、混合溶媒系、例えば2-メチルプロパン-2-オールおよび水中、塩基、例えば炭酸カリウム、および触媒、例えばビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) 3 (「触媒3」) の存在下、1および2を加熱して、カップリング生成物4を得ることにより行われうる。ついで、溶媒、例えばトルエン中の2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン2, 4-ジオキシド (ローソン試薬) 存在下の4の加熱はラクタム4からチオラクタム5への変換を引き起こしうる。ついで、溶媒、例えばシクロヘキサノール中の高温でのヒドラジドとの5の反応は縮合トリアゾール生成物6を与えうる。

【0106】

【化18】

スキーム1

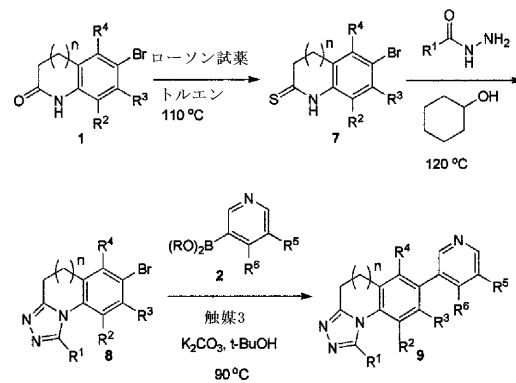


縮合トリアゾールの代替的製造方法をスキーム2に示す。このアプローチにおいては、ベンゾラクタム1を、まず、溶媒、トルエン中、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン2, 4-ジオキシド (ローソン試薬) で処理して、チオラクタム7を得る。ついで、溶媒、例えばシクロヘキサノール中の7およびヒドラジンの加熱は該チオラクタムからトリアゾール8への変換を引き起こす。ついで、前記の1から4への変換に用いたのと同じ条件下の、ピリジルボロン酸またはエステル、例えば2との、8の鈴木カップリングは、縮合トリアゾール6を与えうる。これらのカップリングにおいて使用されるピリジルボロン酸およびエステルは商業的に入手可能であり、あるいはスキーム8、11~15および19~21に略記されている方法により合成される。

【0107】

【化 19】

スキーム2



10

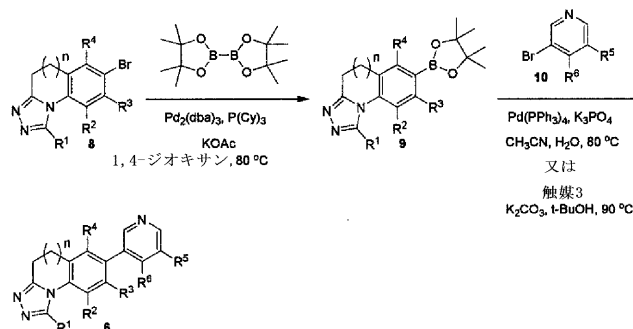
スキーム 3 に示されているとおり、縮合トリアゾールは、鈴木カップリング相手が有効に「逆転」された方法によっても製造されうる。したがって、溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、ブロミド 8 および 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビービー 1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱して、ボロナートエステル 9 を得ることが可能である。ついで、混合溶媒、例えばアセトニトリルおよび水中の、触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）および塩基、例えば K_3PO_4 の存在下の加熱により、エステル 9 はピリジルブロミド 10 とカップリングされて、縮合トリアゾール 6 を与える。あるいは、化合物 9 および 10 は、混合溶媒、例えば 2-メチルプロパン-2-オールおよび水中、触媒 3 および塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で加熱することによりカップリングされうる。これらの反応において使用される臭化ピリジル 10 は商業的に入手可能であり、あるいはスキーム 4 および 4 に略記されている方法により合成されうる。

20

【0108】

【化 20】

スキーム3



30

臭化ピリジルは商業的に入手可能であり、文献公知であり、当業者により種々の方法により製造されうる。スキーム 4 に示されている 1 つのそのような方法は、溶媒、例えばジクロロメタン中で（5-ブロモピリジン-3-イル）メタノール 10 を塩素化試薬、例えば塩化チオニルにさらすことから開始して、3-ブロモ-5-（クロロメチル）ピリジン 11 を得る。混合溶媒系、例えばエタノールおよび水中、シアン化ナトリウムと 11 とを反応させて 12 を得、ついで、溶媒、例えばエタノール中、高温で、酸、例えば硫酸で後続処理を行って、エチルエステル 13 を得る。塩基、例えば水素化ナトリウム、および求電子試薬、例えばヨウ化メチルに 13 をさらして、アルキル化生成物 14 を得、ついで更に、還元剤、例えばリチウムボロヒドリドで高温でエステル基を還元して、アルコール 15 を得る。アルコール 15 の酸化を、種々の方法により、例えば、溶媒、例えばジクロロ

40

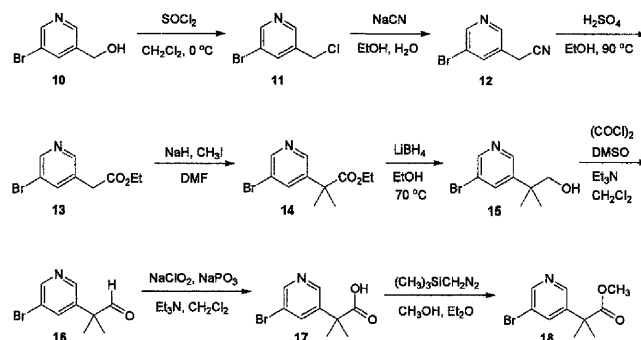
50

メタン中の塩化オキサリル、ジメチルスルホキシドおよびトリエチルアミンでの処理により行って、アルデヒド 16 を得ることが可能である。16 は、溶媒、例えば *tert*-ブタノール中、 NaClO_2 および NaPO_3 にさらされると、カルボン酸 17 へと更に酸化され、ついで、混合溶媒系、例えばメタノールおよびジエチルエーテル中の、(トリメチルシリル) ジアゾメタンでの 17 の最終処理は、メチルエステル 18 を与える。

【0109】

【化21】

スキーム4



10

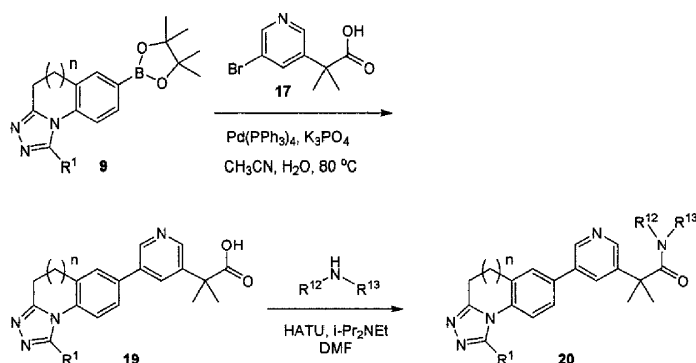
アミド側鎖を含有する縮合トリアゾールは、スキーム 5 に示されているとおりに製造されうる。ボロナートエステル 9 および臭化ピリジル 17 は、種々の方法により、例えば、混合溶媒系、例えばアセトニトリルおよび水中、触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および塩基、例えば K_3PO_4 の存在下で加熱することによりカップリングされて、19 を与えうる。カルボン酸 19 は、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-тетраметилуoniumヘキサフルオロホスファート(HATU)およびジイソプロピルエチルアミンにさらされると、第一級または第二級アミンとのカップリングを引き起こして、アミド 20 を与えうる。

20

【0110】

【化22】

スキーム5



30

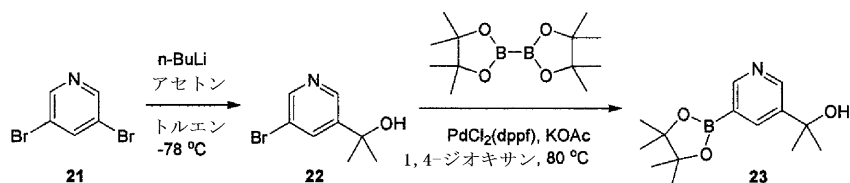
ピリジルボロナートエステルは商業的に入手可能であり、文献公知であり、当業者により種々の方法により製造されうる。スキーム 6 に示されている 1 つのそのような方法は、溶媒、例えばトルエン中、3, 5-ジブromopiridin 21 を *n*-ブチルリチウムおよびアセトンで低温で処理することから開始して、22 を得る。ついで、溶媒、例えば 1, 4-ジオキサラン中、触媒、例えばジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、ブロミド 22 および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱して、ボロナートエステル 23 を得る。

【0111】

40

【化 2 3】

スキーム6

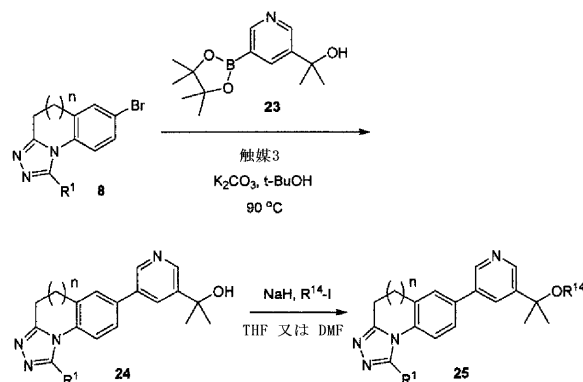


アルコールまたはエーテル側鎖を含有するトリアゾールは、スキーム7に示されているとおりに製造されうる。トリアゾールブロミド8およびボロナートエステル23は、種々の方法により、例えば、混合溶媒系、例えば2-メチルプロパン-2-オールおよび水中、触媒、例えば3および塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で加熱することによりカップリングされて、24を与えうる。ついで、溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはN,N-ジメチルホルムアミド中、塩基、例えば水素化ナトリウムおよびヨウ化アルキルでアルコール24を処理して、エーテル25を得る。

【0112】

【化 2 4】

スキーム7

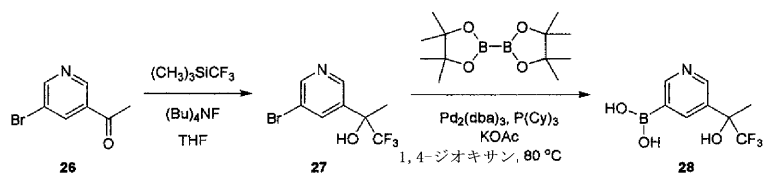


ピリジルボロン酸は商業的に入手可能であり、文献公知であり、当業者により種々の方法により製造されうる。スキーム8に示されている1つのそのような方法は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタノン26を(トリフルオロメチル)トリメチルシランおよびテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することから開始して、27を得る。ついで、溶媒、例えば1,4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、ブロミド27および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロランを加熱して、ボロン酸28を得る。

【0113】

【化 2 5】

スキーム8



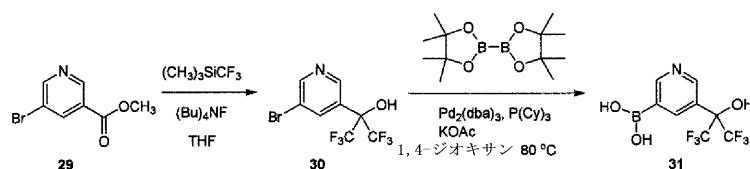
ピリジルボロン酸の代替的製造方法をスキーム9に略記する。このアプローチにおいては、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、(トリフルオロメチル)トリメチルシランおよ

びテトラブチルアンモニウムフルオリドでメチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート 29 を処理して 30 を得る。ついで、溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、プロミド 30 および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱して、ボロン酸 31 を得る。

【0114】

【化26】

スキーム9

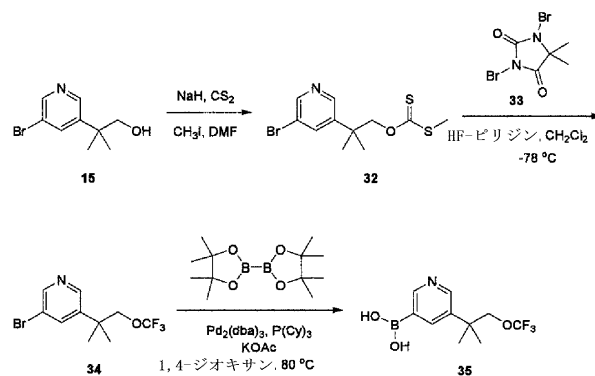


トリフルオロメトキシ側鎖を含有するピリジルボロン酸の製造方法をスキーム 10 に略記する。溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸ジスルフィドおよびハロゲン化アルキル、例えばヨードメタンでアルコール 15 を初期処理に付して、付加体 32 を得る。ついで、溶媒、例えばジクロロメタン中、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 33 および HF-ピリジンに 32 を低温でさらして、トリフルオロメトキシ誘導体 34 を得る。ついで、溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、34 および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱してボロン酸 35 を得る。

【0115】

【化27】

スキーム10

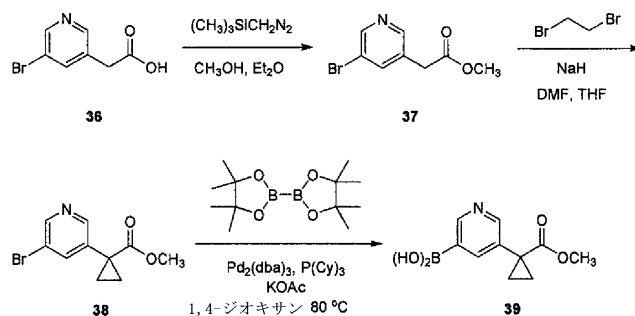


シクロプロピル置換基を含有するピリジルボロン酸は種々の方法により合成されうる。スキーム 11 に示されている 1 つのそのような方法は、混合溶媒系、例えばメタノールおよびジエチルエーテル中、（5-ブロモピリジン-3-イル）酢酸 36 を（トリメチルシリル）ジアゾメタンで処理してメチルエステル 37 を得ることを含む。ついで、混合溶媒系、例えば N, N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフラン中、塩基、例えば水素化ナトリウムおよび 1, 2-ジブromoエタンに 37 をさらすことにより、シクロプロピル誘導体 38 を得る。溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、38 および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱してボロン酸 39 を得る。

【0116】

【化28】

スキーム11

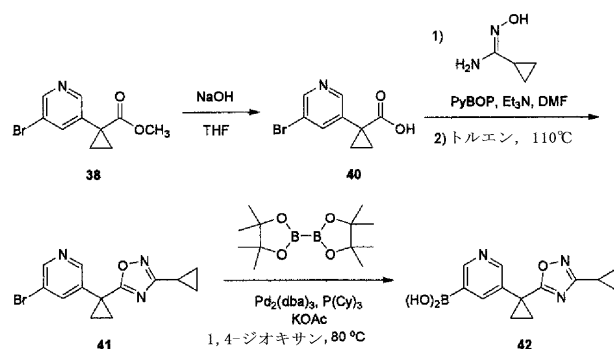


オキサジアゾール置換基を含有するピリジルボロン酸は、スキーム12に略記されているとおりに合成されうる。このアプローチにおいては、メチルエステル38を、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、塩基、例えば水性水酸化ナトリウムで処理して、カルボン酸40を得る。活性化剤、例えば（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（PyBOP）および塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、酸40は、カルボキシミドアミドとの縮合を受けて中間体を与え、これは、溶媒、例えばトルエン中で加熱されると環化して、オキサジアゾール41を与えうる。ついで、溶媒、例えば1,4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、41および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロランを加熱してボロン酸42を得る。

【0117】

【化29】

スキーム12

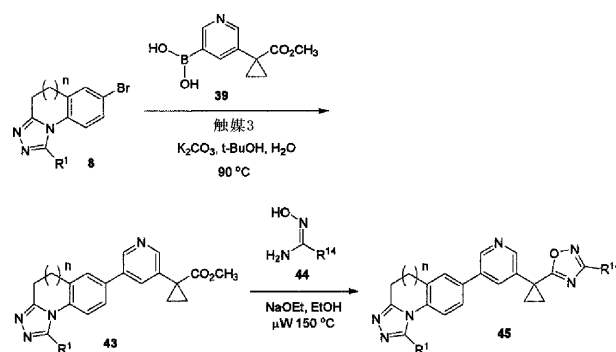


オキサジアゾール側鎖を含有する縮合トリアゾールは種々の方法により合成されうる。スキーム13に略記されている1つのそのような方法は、触媒、例えば3および塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、臭化アリール8およびボロン酸39を加熱することから開始して、カップリング生成物43を得る。ついで、溶媒、例えば、エタノール中、エステル43、アミドオキシム44（ここで、R¹⁻⁴はヘテロアリールの置換基でありうるであろう）および塩基、例えばナトリウムエトキシドを加熱して、オキサジアゾール45を得る。

【0118】

【化 3 0】

スキーム13



10

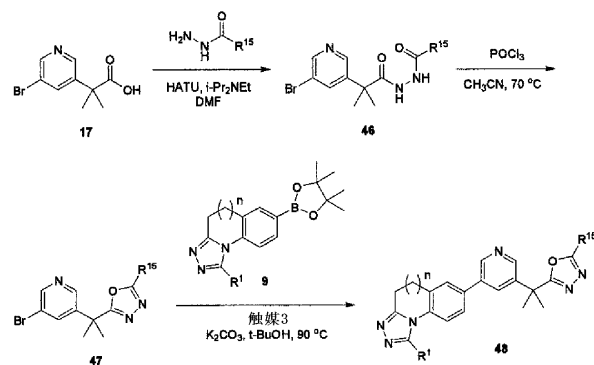
オキサジアゾール置換基を含有するピリジルボロン酸は、スキーム 1 4 に示されているとおりに合成されうる。カップリング剤、例えば *O*-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-*N,N,N'*,*N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU)、および塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、カルボン酸 1 7 (ここで、 R^{1-5} はヘテロアリールの置換基でありうるであろう) をヒドラジドとの初期反応に付して、4 6 を得る。ついで、4 6 は、活性化剤、例えば $POCl_3$ にさらされると、脱水環化を受けて、オキサジアゾール 4 7 を与える。ついで、混合溶媒系、例えば *tert*-ブタノールおよび水中、触媒、例えば 3、および塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、4 7 およびボロン酸エステル 9 を加熱して、トリアゾール 4 8 を得る。

20

【0 1 1 9】

【化 3 1】

スキーム14



30

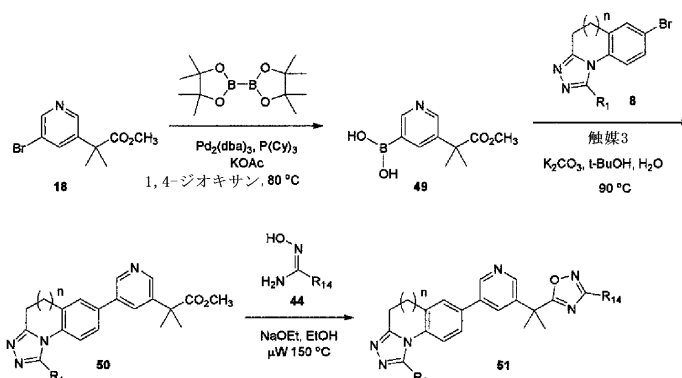
オキサジアゾール側鎖を含有する縮合トリアゾールは種々の方法により合成されうる。スキーム 1 5 に略記されている 1 つのそのような方法は、触媒、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0)、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、臭化アリール 1 8 および 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱することから開始して、4 9 を得る。多数の方法により、例えば、触媒、例えば 3、および塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で加熱することにより、ボロン酸 4 9 を臭化アリール 8 とカップリングさせてカップリング生成物 5 0 を得ることが可能である。ついで、溶媒、例えばエタノール中、5 0、アミドオキシム 4 4 および塩基、例えばナトリウムエトキシドを加熱して、オキサジアゾール 5 1 を得る。

40

【0 1 2 0】

【化 3 2】

スキーム15

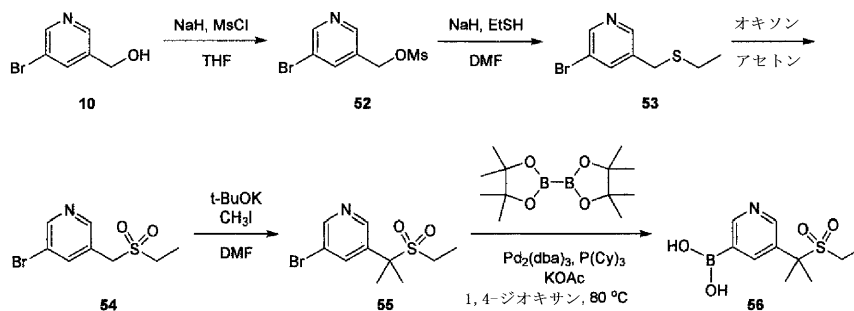


スルホン側鎖を含有するピリジルボロン酸は種々の方法により製造されうる。スキーム 16 に示されているとおり、1つのそのような方法は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、塩基、例えば水素化ナトリウムおよび活性化剤、例えばメタンスルホニルクロリドでアルコール 10 を初期処理して、メシラート 52 を得る。エタンチオールおよび塩基、例えば水素化ナトリウムに 52 をさらして、付加体 53 を得、これを酸化剤、例えば OXONE (登録商標) で処理してスルホン 54 を得る。塩基、例えばカリウム *tert*-ブトキシドおよびハロゲン化アルキル、例えばヨードメタンに 54 をさらしてアルキル化を行って、55 を得る。ついで、溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0)、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、55 および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱してボロン酸 56 を得る。

【0121】

【化 3 3】

スキーム16

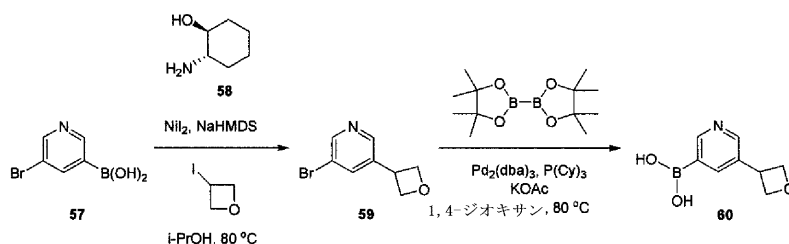


オキセタンで置換されたピリジルボロン酸は、スキーム 17 に示されているとおりに製造されうる。触媒、例えばヨウ化ニッケル、塩基、例えばナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (NaHMDS)、リガンド、例えばトランス-2-アミノシクロヘキサノール 58 および 3-ヨードオキセタンの存在下、(5-ブロモピリジン-3-イル)ボロン酸 57 を加熱して、カップリング生成物 59 を得る。ついで、溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、触媒、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0)、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下、59 および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロランを加熱してボロン酸 60 を得る。

【0122】

【化 3 4】

スキーム17



10

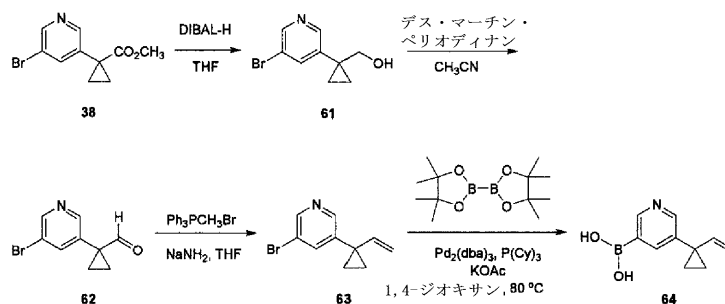
ビニルシクロプロパンで置換されたピリジルボロン酸は、スキーム 18 に記載されているとおりに製造されうる。溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムでエステル 38 を初期処理して、アルコール 61 を得る。ついで、種々の方法により、例えば、Dess-Martin Periodinane (デス・マーチン・ペリオディナン) での処理により、アルコール 61 を酸化して、アルデヒド 62 を得ることが可能である。メチルトリフェニルホスホニウムブロミドおよび塩基、例えばナトリウムアミドにアルデヒド 62 をさらしてウィッティヒオレフィン化を引き起こさせて、ビニルシクロプロパン 63 を得る。ついで、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー1, 3, 2-ジオキサボロラン、触媒、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0)、リガンド、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、および塩基、例えば酢酸カリウムの存在下の加熱により、63 はそのボロン酸誘導体 64 に変換されうる。

20

【0 1 2 3】

【化 3 5】

スキーム18



30

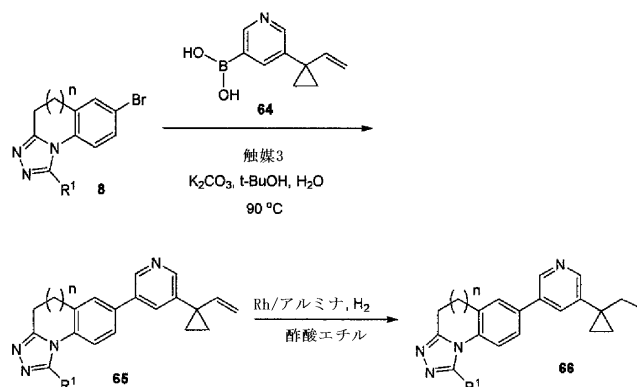
置換シクロプロピル側鎖を含有する縮合トリアゾールは種々の方法により製造されうる。スキーム 19 に略記されている 1 つのそのような方法は、触媒、例えば 3、および塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、臭化アリール 8 およびボロン酸 64 を加熱することから開始して、カップリング生成物 65 を得る。ついで、溶媒、例えば酢酸エチル中、触媒、例えばロージウム-アルミナの存在下、65 を水素化して、エチルシクロプロピル誘導体 66 を得る。

40

【0 1 2 4】

【化 3 6】

スキーム19



当業者に知られるとおり、全てのスキームにおいて、式 I の生成物および全ての合成中間体は、再結晶、トリチュレーション、分取薄層クロマトグラフィー、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (W. C. Still ら, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 に記載されているとおり) または逆相 HPLC により、望ましくない副生成物、試薬および溶媒から精製されうる。HPLC により精製された化合物は、対応する塩として単離されうる。

【0125】

また、幾つかの場合には、式 I の最終化合物および合成中間体はシスおよびトランス異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物に含まれる。当業者に知られるとおり、そのようなシスおよびトランス異性体、エナンチオマーおよびジアステレオマーは、結晶化 (晶出)、ホモキラル固定相を使用するクロマトグラフィー、ならびにシス/トランス異性体およびジアステレオマーの場合には順相および逆相クロマトグラフィーを含む種々の方法により分離されうる。

【0126】

化学反応は、LCMS によりモニターし、反応生成物の純度および同一性は、LCMS (エレクトロスプレーイオン化) および NMR によりアッセイした。¹H NMR に関するデータは、ケミカルシフト (δ ppm)、多重度 (s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、br s = 幅広一重線、br m = 幅広多重線)、カップリング定数 (Hz) および積分と共に示されている。特に示されていない限り、挙げられている全ての LCMS イオンは [M+H] である。全ての温度は、特に示されていない限り、摂氏度である。

【0127】

実施例においては、キラル炭素を有する幾つかの中間体および最終化合物はラセミ化合物として製造され、幾つかのキラル中間体は分割され、エナンチオマーは、エナンチオマー下流中間体および最終生成物を合成するために別々に使用された。幾つかの場合には、ラセミ最終生成物が分割されたかもしれない。キラル化合物をキラル HPLC 精製により分離した場合、「エナンチオマー A」または「ent A」は、第 1 溶出エナンチオマー、およびこのエナンチオマーから誘導された下流化合物を意味する。「エナンチオマー B」または「ent B」は、第 2 溶出エナンチオマー、およびこのエナンチオマーから誘導された下流化合物を意味する。「rac」なる語はラセミ混合物を意味する。その結果、化学命名法は、S および/または R エナンチオマーが得られたことを示しているかもしれないが、別々のエナンチオマー A および/または B の絶対的立体化学は決定されなかった。

【0128】

以下の実施例は、本発明が更に詳細に理解されうるように記載されている。それらは、本発明とみなされる唯一の属概念を構成するものと解釈されるべきではなく、また、いずれの様態においても本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

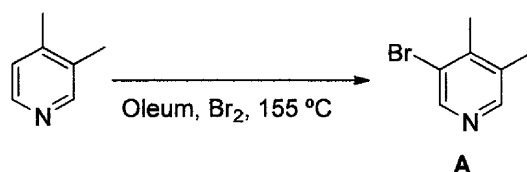
【0129】

中間体A

3-ブロモ-4, 5-ジメチルピリジン (A) の合成：

【0130】

【化37】



10

激しく攪拌しながら、3, 4-ジメチルピリジン (20 g, 0.186 mol) を氷冷発煙硫酸 (400 mL) にゆっくり加えた。該溶液を 155 °C に加熱し、臭素 (12.2 mL, 0.223 mol) を非常にゆっくり滴下した。該反応物を 155 °C で 24 時間加熱した。室温に冷却後、該混合物を注意深く氷水中に注ぎ、10% 水酸化ナトリウム水溶液を使用して塩基性化した。ついで該化合物を酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて油を得、これをカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

【0131】

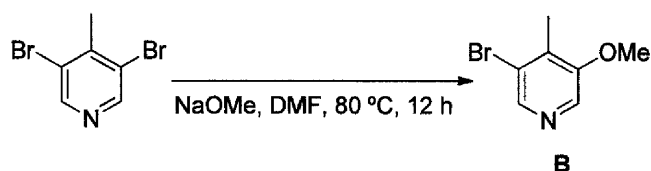
20

中間体B

3-ブロモ-5-メトキシ-4-メチルピリジン (B) の合成：

【0132】

【化38】



ナトリウム金属 (0.165 g, 0.0072 mol) およびメタノール (2.5 mL) から新たに調製したナトリウムメトキシドに、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解した 3, 5-ジブロモ-4-メチルピリジン (1.0 g, 0.0040 mol) を加え、80 °C で一晩加熱した。反応を酢酸エチルで希釈し、氷水でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

30

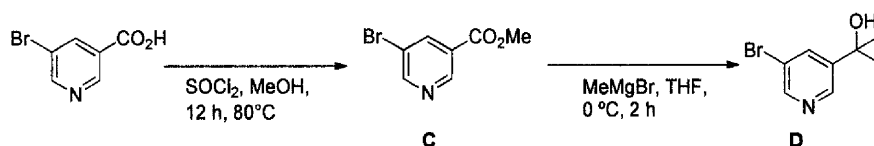
【0133】

中間体D

2-(5-ブロモピリジン-3-イル) プロパン-2-オール (D) の合成：

【0134】

【化39】



工程A：メチル5-ブロモニコチナート (C)

メタノール (40 mL) 中の (1.0 g, 0.005 mol) に 0~5 °C で塩化チオニル (0.7 mL, 0.01 mol) を加えた。該混合物を還流下で一晩加熱し、塩化チオ

50

ニルを蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。合せた有機溶媒を蒸発させて表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0135】

工程B：2-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン-2-オール(D)

化合物メチル5-ブロモニコチナート(0.9 g, 0.0042 mol)をテトラヒドロフラン(25 mL)中に取り、-30℃に冷却した。メチルマグネシウムブロミド(4.2 mL, 0.0126 mol, テトラヒドロフラン中の3M)を加え、同じ温度で3時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合せた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 1.60 (s, 6H)。

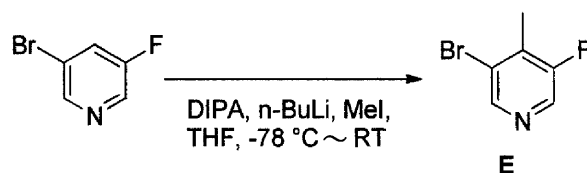
【0136】

中間体E

3-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルピリジン(E)の合成：

【0137】

【化40】



テトラヒドロフラン(80 mL)中のジイソプロピルアミン(10.08 mL, 0.0738 mol)の溶液にn-ブチルリチウム(46 mL, 0.0738 mol, 1.6M)を-78℃で加え、ついでそれを0℃に加温し、30分間攪拌し、ついでそれを-78℃に冷却し、テトラヒドロフラン(10 mL)中の3-ブロモ-5-フルオロピリジン(10.0 g, 0.056 mol)の溶液を加え、30分間攪拌した。ヨウ化メチル(4 mL, 0.062 mol)を反応混合物に加え、室温に2時間配置した。反応物を飽和塩化アンモニウム(100 mL)溶液でクエンチした。水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合せた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)。LCMS (M+3): 192.2。

【0138】

中間体Eに関して記載されている化学法を用いて、表IN-1の中間体Fを製造した。

【0139】

【表1】

表 IN-1

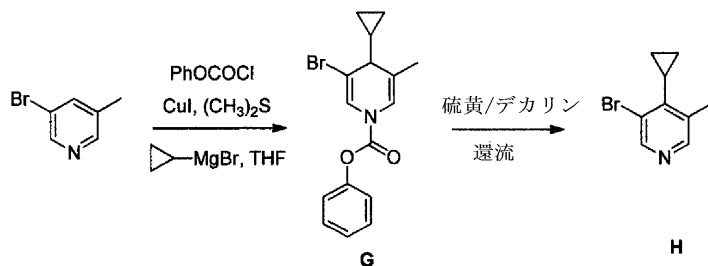
中間体	構造	IUPAC 名	LCMS
F		3-ブロモ-4-エチル-5-フルオロピリジン	203.8

中間体H

3-ブロモ-4-シクロプロピル-5-メチルピリジン (G) の合成：

【0140】

【化41】



10

工程 A：中間体 G

室温の無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中のヨウ化銅 (1.082 g, 0.0056 mol)、ジメチルスルフィド (2.78 mL, 0.0380 mol) および 3-ブロモ-5-メチルピリジン (1.0 g, 0.0056 mol) の混合物に、フェニルクロホルマート (0.764 mL, 0.0060 mol) を加え、該混合物を 40～50 分間攪拌した。-25～-20℃のこの懸濁液にシクロプロピルマグネシウムブロミド (12.13 mL, 0.0060 mol, テトラヒドロフラン中の 0.5 M 溶液) を 30～40 分かけて加えた。該混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、ついで 1.0～1.5 時間かけて室温にゆっくり加温した。該反応混合物を 20% 塩化アンモニウム (25 mL) でクエンチし、水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を 20% 塩化アンモニウム (25 mL)、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。0～5% 酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーは粗製表題化合物を与えた。

20

【0141】

工程 B：3-ブロモ-4-シクロプロピル-5-メチルピリジン (H)

粗ジヒドロピリジン (1.4 g, 0.0041 mol) および硫黄 (0.132 g, 0.0041 mol) の混合物をデカリン (10 mL) 中、還流温度で 3 時間加熱し、ついで室温に冷却した。まず、ヘキサンで、ついで 2～5% 酢酸エチル-ヘキサン勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製は表題化合物を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.81–1.75 (m, 1H), 1.12–1.08 (m, 2H), 0.65–0.61 (m, 2H), MS (M+1) 214.0。

30

【0142】

中間体 H に関して記載されている化学法を用いて、表 I N-2 における以下の中間体を製造した。

【0143】

【表 2】

表 IN-2

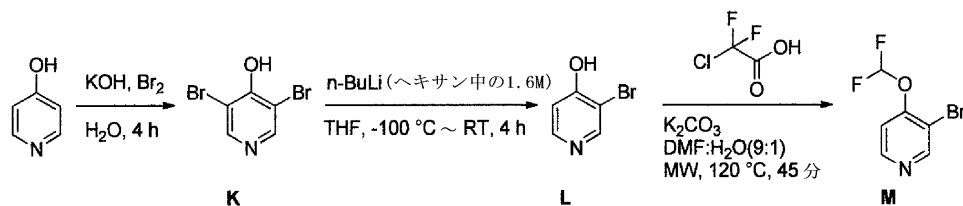
中間体	構造	IUPAC 名	LCMS
I		3-ブロモ-4-シクロプロピル-5-フルオロピリジン	218.1
J		3-ブロモ-5-クロロ-4-メチルピリジン	208.2

中間体M

3-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (M) の合成：

【0144】

【化42】



工程 A：3, 5-ジブロモピリジン-4-オール (K)

水 (40 mL) 中の水酸化カリウム (2.35 g, 0.042 mol) の攪拌溶液にピリジン-4-オール (2.0 g, 0.021 mol) を加え、混合物を 0 °C に冷却した。前記溶液に 0 °C で臭素をゆっくり加え、3 時間攪拌した。該反応混合物を濾過し、固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて表題化合物を得た。MS (M+1) : 251.8。

【0145】

工程 B：3, 5-ジブロモピリジン-4-オール (L)

乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 3, 5-ジブロモピリジン-4-オール (IN-11; 2.5 g, 0.00988 mol) の -100 °C の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、ヘキサン中の 1.6 M t-ブチルリチウム (15.6 mL, 0.0247 mol) を滴下し、-100 °C で 2 時間攪拌した。該反応混合物を -100 °C で水 (1.77 g, 0.0988 mol) でクエンチし、該反応混合物をゆっくりと室温にした。該反応混合物を蒸発させた。得られた粗製物をジクロロメタン中の 0 ~ 12 % メタノールによるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66-7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.20-6.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H)。MS (M+1) : 173.8。

【0146】

工程 C：3-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (M)

N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL)、水 (1 mL) の混合物中の 3-ブロモピリジン-4-オール (L) (0.5 g, 0.00287 mol) の攪拌溶液に 2-クロロ-2, 3-ジフルオロ酢酸 (0.74 g, 0.0574 mol) および炭酸カリウム (0.47 g, 0.00344 mol) を加えた。得られた混合物をマイクロ波照射下、120 °C で 45 分間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水 (10.0 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50.0 mL) で抽出した。合せた有機相を飽和炭酸水素ナトリウ

ム溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物を、ジクロロメタン中の0～8%メタノールを使用するシリカゲル(60～120)カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(IN-13)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.606～8.60(d, J=2.4Hz, 1H), 8.08～8.05(dd, J=5.2Hz, 1H), 7.67～7.37(t, J=58.8Hz, 1H), 6.38～6.36(dd, J=7.2Hz, 1H)。MS(M+1): 223.8。

【0147】

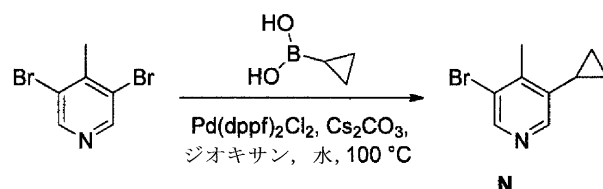
中間体N

3-ブロモ-5-シクロプロピル-4-メチルピリジン(N)の合成:

10

【0148】

【化43】



1,4-ジオキサン(35mL)と水(15mL)との混合物中の3,5-ジブロモ-4-メチルピリジン(1.0g, 0.0039mol)およびシクロプロピルボロン酸(0.34g, 0.0039mol)の攪拌溶液に炭酸セシウム(2.59g, 0.00797mol)を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。20分後、Pd(dppf)₂Cl₂(0.14g, 0.000199mol)を加えた。該反応混合物を100 °Cに加熱し、6時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、該反応混合物をセライト(CELITE)床で濾過し、該セライト床を酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、ヘキサン中の0～2.5%酢酸エチルによるシリカゲル(60～120)カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(IN-14)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(s, 1H), 8.17(s, 1H), 2.52(s, 3H), 1.87～1.82(m, 1H), 1.03～0.99(m, 2H), 0.71～0.68(m, 2H)。MS(M+1): 211.8。

20

30

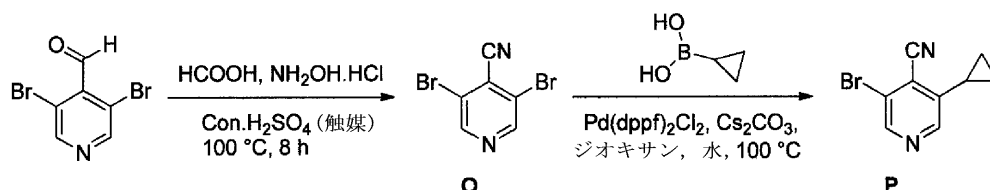
【0149】

中間体P

3-ブロモ-5-シクロプロピルイソニコチノニトリル(O):

【0150】

【化44】



40

工程A: 3,5-ジブロモイソニコチノニトリル(IN-15)

ギ酸中の3,5-ジブロモイソニコチンアルデヒド(2.0g, 0.0075mol)の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(14mL)および濃硫酸(5滴)をアルゴン雰囲気下に加えた。該反応混合物を還流温度に8時間加熱した。8時間後、該混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81(s, 2H)。

50

【0151】

工程B：3-ブロモ-5-シクロプロピルisonicotinonitril (P)

1, 4-ジオキサン (70 mL) と水 (30 mL) との混合物中の 3, 5-ジブロモイソニコチノニトリル (O) (2.25 g, 0.00859 mol) およびシクロプロピルボロン酸 (0.73 g, 0.00859 mol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (5.59 g, 0.0171 mol) を加えた。反応物をアルゴンで 20 分間パージした。20 分後、Pd(dppf)₂Cl₂ (0.31 g, 0.00429 mol) を加えた。該反応混合物を 100 °C に加熱し、6 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、該反応混合物をセライト (CELITE) 床で濾過し、該セライト床を酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、ヘキサン中の 0~12% 酢酸エチルによるシリカゲル (60-120) カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H)。MS (M+1): 222.9。

10

【0152】

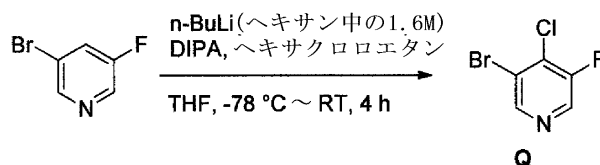
中間体 Q

3-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロピリジン (Q) の合成：

【0153】

【化45】

20



乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 中のジイソプロピルアミン (0.48 mL, 0.0034 mol) の攪拌溶液にヘキサン中の 1.6 M n-ブチルリチウム (2.39 mL, 0.00369 mol) を窒素雰囲気下、-78 °C で滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した。前記攪拌混合物に -78 °C で乾燥テトラヒドロフラン中の 3-ブロモ-5-フルオロピリジン (0.5 g, 0.00284 mol) の溶液を加え、45 分間攪拌した。45 分後、乾燥テトラヒドロフラン中のヘキサクロロエタンの溶液を前記反応混合物に -78 °C で加え、-78 °C で 30 分間攪拌した。該反応混合物をゆっくりと室温に加熱し、1 時間攪拌した。該反応を塩化アンモニウムの飽和溶液 (10 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた粗製物をヘキサンによるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)。MS (M+1): 209.9。

30

【0154】

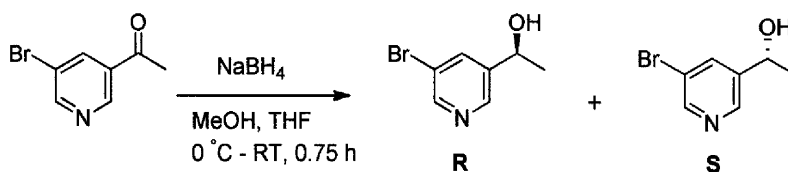
中間体 R および S

40

(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタノールおよび (R)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタノール (IN-18 および IN-19) の合成：

【0155】

【化46】



0 °C に冷却されたメタノール (110.0 mL) およびテトラヒドロフラン (22.0

50

mL)中の1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタノン(4.8g, 0.024mol)の攪拌溶液にナトリウムボロヒドリド(1.7g, 0.048mol)を加え、得られた混合物を室温で0.75時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、水(75mL)で希釈し、酢酸エチル(2×75mL)で抽出した。合せた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮してラセミ混合物を得た。該ラセミ混合物をキラルHPLC(分析条件: カラム: CHIRALPAK IA(250mm×4.6mm×5μm)、移動相: n-ヘプタン: 0.1% ジエチルアミン(エタノール中)、流速: 1.0mL/分)により分離して2つの異性体を得た。MS(M+2): 204.1。

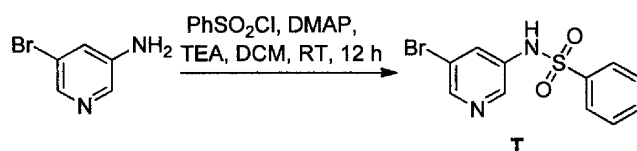
【0156】

中間体T

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(T)の合成:

【0157】

【化47】



5-ブロモ-3-ピリジンアミン(2g, 11.56mmol)の攪拌溶液にジクロロメタン(40mL)中のトリエチルアミン(6.6mL, 47.39mmol)を0℃、窒素雰囲気下に加えた。該反応混合物を15分間攪拌し、ついでベンゼンスルホニルクロリド(3.21mL, 23.69mmol)をゆっくり加えて褐色溶液を得た。該反応混合物を室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、高真空下で濃縮して、淡黄色固体を得た。該固体をメタノール(20mL)に溶解し、0℃に冷却し、10N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。該反応混合物を1時間攪拌し、ついでメタノールを完全に蒸留除去し、酢酸エチルでの抽出を行った。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS(M+1): 315.2。

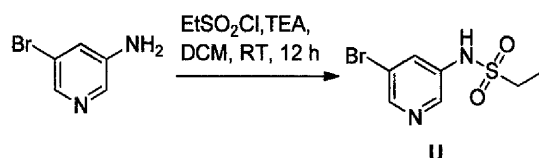
【0158】

中間体U

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド(IN-21)の合成:

【0159】

【化48】



5-ブロモ-3-ピリジンアミン(0.8g, 4.62mmol)の攪拌溶液にジクロロメタン(20mL)中のトリエチルアミン(2.6mL, 18.48mmol)を0℃で不活性雰囲気下に加えた。該反応混合物を15分間攪拌し、ついでエチルスルホニルクロリド(0.88mL, 9.24mmol)をゆっくりと加えた。該反応混合物を室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、高真空下で濃縮して、淡黄色固体を得た。該固体をメタノール(10mL)に溶解し、0℃に冷却し、10N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加えた。該反応混合物を1時間攪拌し、ついでメタノールを完全に蒸発させ、酢酸エチルでの抽出を行った。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS(M+1): 266.9。

10

20

30

40

50

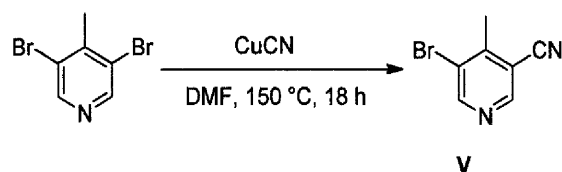
【0160】

中間体V

5-ブロモ-4-メチルニコチノニトリル(V):

【0161】

【化49】



乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の3, 5-ジブロモ-4-メチルピリジン(2.0 g, 7.97 mmol)の攪拌溶液にシアン化銅(1.07 g, 11.95 mmol)を室温で加えた。該反応混合物を150 °Cで6時間加熱し、それを冷却し、水(5 mL)でクエンチし、50% 酢酸エチル/ヘキサン(2×100 mL)で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS (M+1): 199.1。

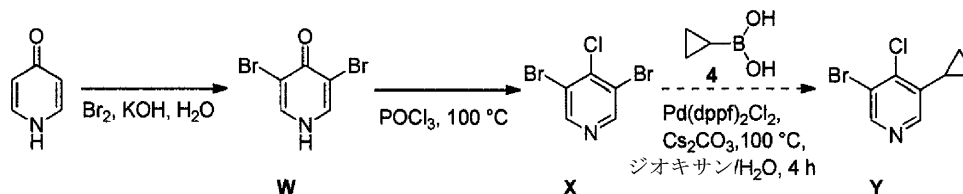
【0162】

中間体Y

3-ブロモ-4-クロロ-5-シクロプロピルピリジンの合成:

【0163】

【化50】



工程A: 3, 5-ジブロモ-4-(1H)-ピリドン(W)

水(40 mL)中のピリジン-4-オン9(2 g, 21.03 mmol)および水酸化カリウム(2.35 g, 42 mmol)の氷冷溶液に臭素(7.58 mL, 147.5 mmol)を滴下した。該反応混合物を0~5 °Cで2時間攪拌した。沈殿物を濾取し、多量の水、ついでヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た。MS (M+1): 253.8。

【0164】

工程B: 3, 5-ジブロモ-4-クロロピリジン(X)

3, 5-ジブロモ-4-(1H)-ピリドン(W, 1.0 g, 3.97 mmol)にオキシ塩化リン(5 mL)を加え、該混合物を100 °Cで2時間加熱した。該混合物を氷/水(25 g)中に注ぎ、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液の添加により塩基性化した。該混合物をジクロロメタン(2×20 mL)で抽出し、合せた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS (M+1): 271.8。

【0165】

工程B: 3-ブロモ-4-クロロ-5-シクロプロピルピリジン(Y)

3, 5-ジブロモ-4-クロロピリジン(X, 0.5 g, 1.84 mmol)およびシクロプロピルボロン酸(0.17 g, 2.02 mmol)の攪拌溶液に1, 4-ジオキサン(10 mL)と水(2 mL)との混合物中の炭酸セシウム(1.19 g, 3.68 mmol)を加えた。該反応物を窒素で15分間パージした。ついで触媒Pd(dppf)₂Cl₂(0.075 g, 0.09 mmol)を加え、100 °Cで4時間攪拌した。該反応混合物をセライト床で濾過し、濾過床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを、10~40% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離

液として使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 233.0。

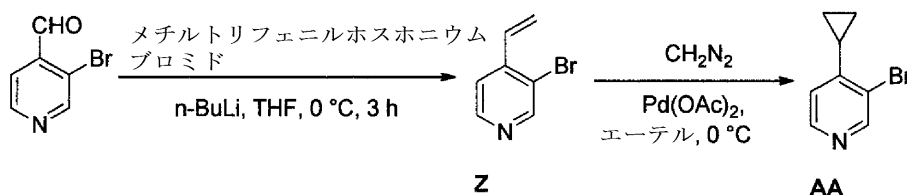
【0166】

中間体A A

3-ブロモ-4-シクロプロピルピリジン (A A) の合成:

【0167】

【化51】



10

工程A: 3-ブロモ-4-ビニルピリジン (Z)

乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミドの 0°C の攪拌懸濁液に、一定の攪拌を行いながら、n-ブチルリチウム (3.87 mL, 3.87 mmol) を加えたところ、黄色が観察された。該黄色懸濁液を室温で 40 分間攪拌した。40 分後、該反応混合物を 0°C に冷却し、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 3-ブロモイソニコチンアルデヒド (0.6 g, 3.23 mmol) を滴下したところ、黄色が消失した。反応物を 0°C ~ 室温で 3 時間攪拌した。該反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、エーテル (3 × 25 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.02–6.95 (m, 1H), 5.95–5.91 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.60–5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H)。MS (M+2): 185.8。

20

【0168】

工程B: 3-ブロモ-4-シクロプロピルピリジン (A A)

エーテル (20 mL) 中の 3-ブロモ-4-ビニルピリジン (Z, 0.4 g, 2.2 mmol) の攪拌溶液に酢酸パラジウム (触媒) およびジアゾメタン (製造に必要, N-ニトロソ-N-メチル尿素 – 1.03 g, 10.0 mmol; 40% 水酸化カリウム, 10 mL; エーテル, 20 mL) を 0°C で 10 分間にわたって少しずつ加えた。該反応混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。該反応混合物をセライト床で濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得て、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.62 (s, 1H), 8.34–8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.72–6.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.80–0.76 (m, 2H)。MS (M+2): 200.2。

30

【0169】

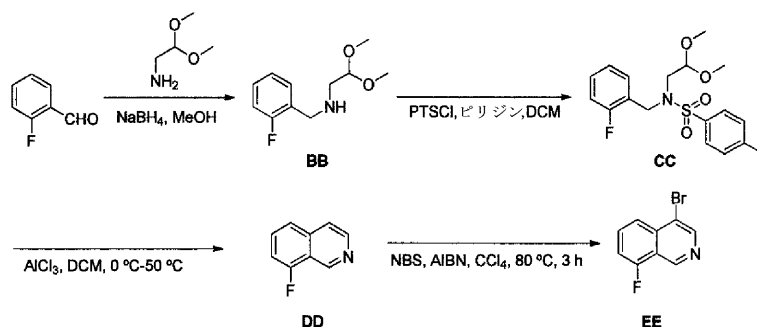
中間体E E

4-ブロモ-8-フルオロイソキノリン (E E) の合成

【0170】

40

【化 5 2】



10

工程 A：N-（2-フルオロベンジル）-2，2-ジメトキシエタンアミン（BB）

メタノール（250 mL）中の2-フルオロベンズアルデヒド（20.0 g，0.161 mol）とジメトキシエチルアミン（16.9 g，0.161 mol）との混合物を65 °Cで1.5時間加熱した。該溶液を室温に一晩冷却し、ナトリウムボロヒドリド（6.1 g，0.161 mol）の分割物で40分間にわたって処理した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、水（500 mL）でクエンチした。該生成物混合物を約500 mLに濃縮し、ジエチルエーテル（3×300 mL）で抽出した。該エーテル性抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.34-7.30（t，1H，J=7.6 Hz），7.26-7.19（m，1H），7.11-7.07（t，1H，J=7.6 Hz），7.04-6.99（t，1H，J=9.2 Hz）。

20

【0171】

工程 B：N-（2，2-ジメトキシエチル）-N-（2-フルオロベンジル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（CC）

N-（2-フルオロベンジル）-2，2-ジメトキシエタンアミン（BB；33.0 g，0.154 mol）を200 mLのジクロロメタンに溶解し、ピリジン（50.2 g，0.417 mol）を加えた。0 °Cで、ジクロロメタン（500 mL）中のp-トルエンスルホンクロリド（58.0 g，0.201 mol）の溶液を滴下した。該反応を室温まで加温し、変換が完了するまで攪拌を継続した。後処理のために、該反応混合物を2 M 水性塩酸で2回、飽和水性炭酸水素ナトリウムで2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させ、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.69-7.67（2H，m），7.43-7.39（m，1H），7.29-7.21（m，3H），7.12-7.08（m，1H），6.99-6.95（m，1H），4.52（s，2H），4.39-4.37（t，1H，J=5.2 Hz），3.26-3.24（m，8H），2.42（s，3H）。

30

【0172】

工程 C：N-（2，2-ジメトキシエチル）-N-（2-フルオロベンジル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（IN-DD）

塩化アルミニウム（6.34 g，0.047 mol）を150 mLのジクロロメタンに懸濁させた。0 °Cで、150 mLのジクロロメタン中のN-（2，2-ジメトキシエチル）-N-（2-フルオロベンジル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（CC；5.0 g，0.013 mol）の溶液を加え、50 °Cまで2時間加熱した。ついで溶液を氷水中に注ぎ、層を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出し、ついで、合せた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させ、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物（IN-30）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 9.54（s，1H），8.61-8.59（d，1H，J=6 Hz），7.67-7.60（m，3H），7.26-7.21（m，1H）。

40

50

【0173】

工程D：4-ブロモ-8-フルオロイソキノリン（EE）

四塩化炭素（15 mL）中のN-（2，2-ジメトキシエチル）-N-（2-フルオロオベンジル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（DD；0.6 g，0.0041 mol）の溶液にN-ブロモスクシンイミド（1.08 g，0.00603 mol）、ついでAIBN（0.06 g，0.00041 mol）を加え、80℃で3時間加熱した。ついで四塩化炭素を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 9.46（1H，s），8.80（s，1H），7.97-7.95（d，J=8.4 Hz，1H），7.79-7.74（m，1H），7.35-7.31（dd，J=8.0，9.6 Hz，1H）。

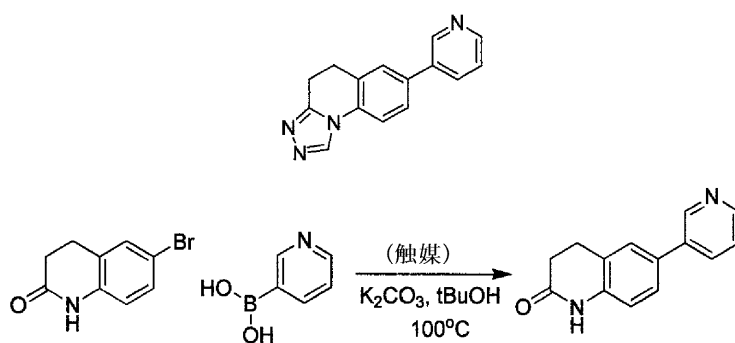
10

【0174】

実施例1

【0175】

【化53】



20

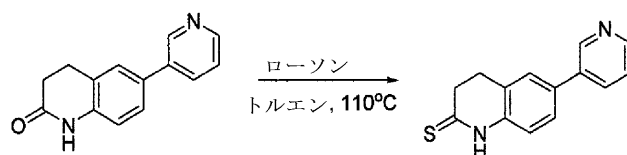
工程A. 6-（ピリジン-3-イル）-3，4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン
6-ブロモ-3，4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（0.10 g，0.44 mmol）、3-ピリジルボロン酸（0.56 g，4.6 mmol）、ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（6.3 mg，8.9 μmol）および炭酸カリウム（0.18 g，1.3 mmol）を含有する密封可能なチューブに窒素を通した後、tert-ブタノール（4.9 mL）および水（0.6 mL）を加えた。該チューブに再び窒素を通し、それを密封し、100℃で一晩加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中の0～15%メタノール）による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 225.27 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz，CD₃OD）δ 8.77（s，1H），8.47（d，J=4.8 Hz，1H），8.06（ddd，J=1.7，2.0，8.1 Hz，1H），7.52（s，1H），7.50-7.47（m，2H），6.99（d，J=8.1 Hz，1H），3.05（t，J=7.5，7.7 Hz，2H），2.61（t，J=7.5，7.7 Hz，2H）。

30

40

【0176】

【化54】



工程B. 6-（ピリジン-3-イル）-3，4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン

実施例1工程Aからの表題化合物（200 mg，0.892 mmol）および2，4-

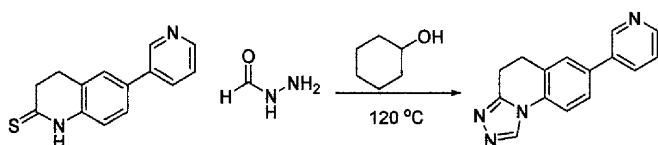
50

ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(180mg, 0.446mmol)にトルエン(1.8mL)を加えた。該懸濁液を還流温度まで45分間加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル中の0~15%メタノール)による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 241.22 $[M+H]^+$; ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.86(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.55(dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.11(ddd, $J=1.9, 2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.53(dd, $J=4.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.20(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.09-3.06(m, 2H), 2.99-2.96(m, 2H)。

10

【0177】

【化55】



工程C. 7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

実施例1工程Bからの表題化合物(20mg, 0.08mmol)、ギ酸ヒドラジド(6.0mg, 0.10mmol)およびシクロヘキサノール(0.50mL, 0.08mmol)を含有するフラスコを還流温度まで6時間加熱した。該反応を室温まで冷却し、ジメチルスルホキシドで希釈し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、シリンジフィルターに通過させた。逆相HPLC(C18カラム、10~100%アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 249.16 $[M+H]^+$; ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 9.90(s, 1H), 9.30(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.01(ddd, $J=1.5, 1.9, 8.2$ Hz, 1H), 8.93(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.23(dd, $J=5.8, 8.2$ Hz, 1H), 8.10-8.07(m, 2H), 8.0(dd, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1H), 3.46-3.43(m, 2H), 3.38-3.35(m, 2H)。

20

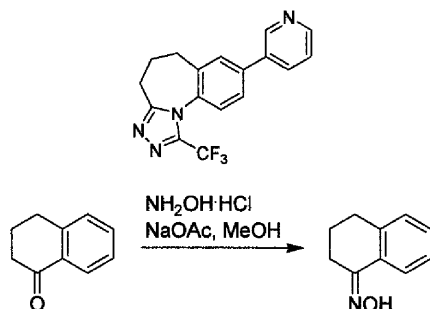
30

【0178】

実施例2

【0179】

【化56】



40

工程A. (1E)-N-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレンイミ

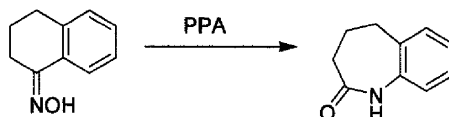
ン 3,4-ジヒドロ-1-(2H)-ナフタレノン(72.4g, 0.495mol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(139g, 1.98mol)、酢酸ナトリウム(162g, 1.98mol)、メタノール(500mL)および水(100mL)の混合物を6時間還流した。該反応混合物を水(2L)で希釈し、エーテル(800mL)で抽出した。有

50

機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をエーテル／ヘキサンから結晶化させて表題化合物を得た。LCMS $m/z = 162.0$ $[M+H]^+$ 。

【0180】

【化57】

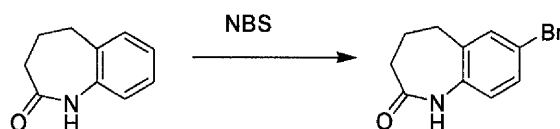


工程B. 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1-ベンザゼピン-2-オン

ポリリン酸 (600 g, 120℃に予め加熱) と実施例2工程Aからの表題化合物 (70 g, 0.434 mol) との混合物を20分間攪拌した。反応が完了した後、該反応混合物を氷上に注ぎ、生じた固体を集めた。それをクロロホルムおよびジエチルエーテルから再結晶して表題化合物を得た。LCMS $m/z = 162.0$ $[M+H]^+$ 。

【0181】

【化58】

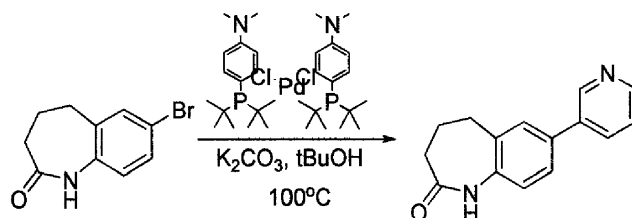


工程C. 7-ブロモ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1-ベンザゼピン-2-オン

N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 中の実施例2工程Bからの表題化合物 (17.0 g, 106 mmol) の溶液にN-ブロモスクシンイミド (25.2 g, 141 mmol) を室温で加え、ついで該混合物を16時間還流した。該反応混合物を酢酸エチル (1 L) で希釈し、分離した有機層を0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=12：1～3：1) による精製は粗生成物を与え、これを酢酸エチルおよび石油エーテル (v：v=1：10) から再結晶して表題化合物を得た。LCMS $m/z = 241$ $[M+2+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.12–2.07 (m, 4H)。

【0182】

【化59】



工程D. 7-(3-ピリジニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1-ベンザゼピン-2-オン

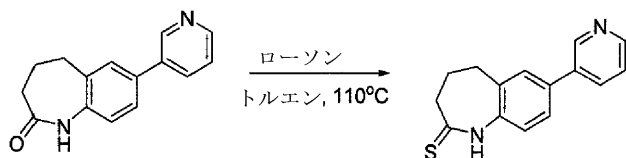
実施例2工程Cからの表題化合物 (0.300 g, 1.25 mmol)、3-ピリジルボロン酸 (0.200 g, 1.62 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.018 g, 0.025 mmol) および炭酸カリウム (0.368 g, 3.75 mmol) を含有する密封可能なチューブに窒素を通した後、tert-ブタノール (14.0 mL) および水 (1.6 mL) を加えた。それに再び窒素を通し、密封し、100℃に一晩加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有

機抽出物を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中の0～12% メタノール）による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 239.09 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J=1.8, 1.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.35–2.31 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 2H)。

【0183】

【化60】

10



工程E. 7-(3-ピリジニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンザゼピン-2-チオン

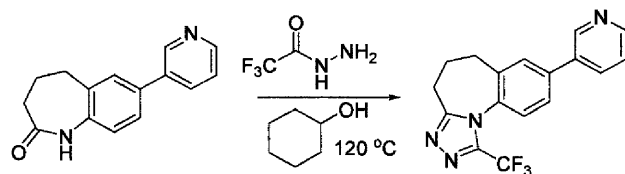
実施例2工程Dからの表題化合物 (0.200 g, 0.839 mmol) および2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド (0.255 g, 0.629 mmol) をトルエン (1.7 mL) に懸濁させ、ついで還流温度に数時間加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中の0～10% メタノール）による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 255.03 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.48–8.47 (m, 1H), 8.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.74–2.71 (m, 2H), 2.68–2.65 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 2H)。

【0184】

【化61】

20

30



工程F. 8-(3-ピリジニル)-1-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1]ベンザゼピン

実施例2工程Eからの表題化合物 (9.0 mg, 0.04 mmol)、2,2,2-トリフルオロアセトヒドラジド (3.2 mg, 0.04 mmol) およびシクロヘキサノール (0.50 mL) を含有するフラスコを120°Cで一晩加熱した。ついで該反応を濃縮して残渣を得、これをジメチルスルホキシドで希釈し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、シリンジフィルターに通過させた後、逆相HPLC (C18カラム、10～100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製した。生成物を含有する画分を合せた。1M 塩酸を加え、該溶液を濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 330.99 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.26 (d, $J=Hz$, 1H), 7.75–7.59 (m, 4H), 3.34 (br s, 1H), 2.90–2.85 (m, 1H), 2.52–2.40 (m, 3H), 2.27 (br s, 1H)。

40

50

【0185】

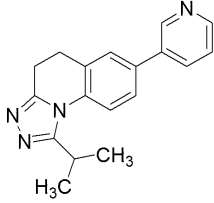
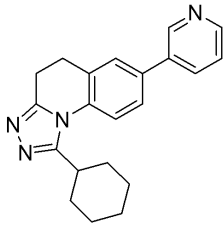
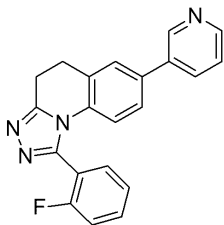
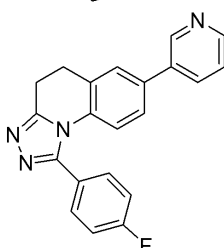
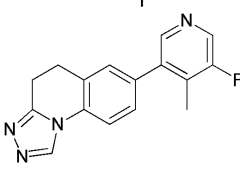
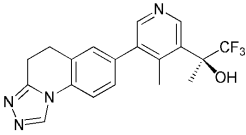
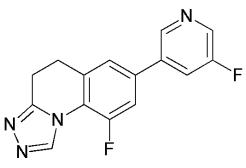
表1の化合物は全て、実施例1または2に記載されている化学法を用いて製造した。

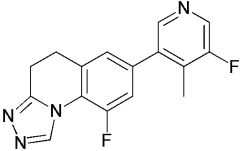
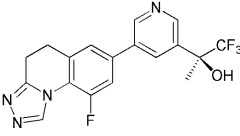
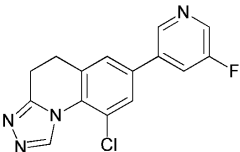
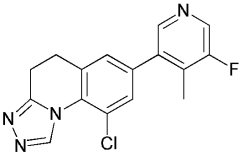
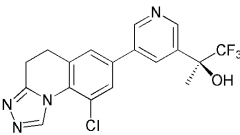
【0186】

【表3】

表 1

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
3		1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	263.15	10
4		1-フェニル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	325.08	
5		1-シクロプロピル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	289.08	20
6		7-(ピリジン-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	317.03	30
7		1-(イソオキサゾール-3-イル)-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	316.05	
8		1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	330.02	40
9		1-tert-ブチル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	305.09	

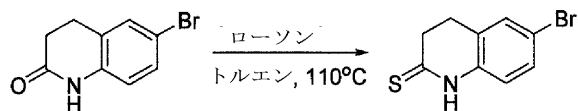
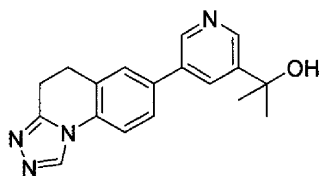
10		1-(プロパン-2-イル)-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	291.09	
11		1-シクロヘキシル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	331.08	10
12		1-(2-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	342.98	
13		1-(4-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	342.97	20
14		7-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	281.2	30
15		(S)-2-(5-(4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	361.1	
16		9-フルオロ-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	285.1	40

- 17  9-フルオロ-7-(5-フルオロ-4-メチル
ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン 299.1
- 18  (S)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-(9-フル
オロ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾ
ロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン
-3-イル)プロパン-2-オール 379.1 10
- 19  9-クロロ-7-(5-フルオロピリジン-3-
イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾ
ロ[4,3-a]キノリン 301.1 20
- 20  9-クロロ-7-(5-フルオロ-4-メチルピ
リジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]
トリアゾロ[4,3-a]キノリン 315.1
- 21  (S)-2-(5-(9-クロロ-4,5-ジヒドロ
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-
イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフ
ルオロプロパン-2-オール 395.1 30

実施例 22

【0187】

【化62】



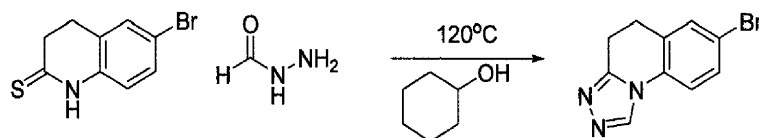
工程 A. 6-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-チオン

6-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.00g, 4.42 mmol)および2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド(0.895g, 2.21 mmol)をトルエン(110 mL)に懸濁させ、ついで110℃に一晩加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、減

圧下で濃縮した。ジクロロメタンを加えて混合物を得、これを濾過して表題化合物を得た。LCMS m/z 243.95 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.92–2.89 (m, 2H), 2.81–2.78 (m, 2H)。

【0188】

【化63】



10

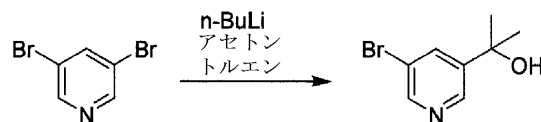
工程B. 7-ブロモ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

実施例22工程Aからの表題化合物 (0.200 g, 0.826 mmol)、ギ酸ヒドラジド (0.099 g, 1.65 mmol) およびシクロヘキサノール (6.00 mL, 0.826 mmol) を含有するフラスコを120℃に16時間加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中の0～15%メタノール) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 251.90 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 7.63–7.54 (m, 3H), 3.19–3.16 (m, 2H), 3.11–3.08 (m, 2H)。

20

【0189】

【化64】



工程C. 2-(5-ブロモ-3-ピリジニル)-2-プロパノール

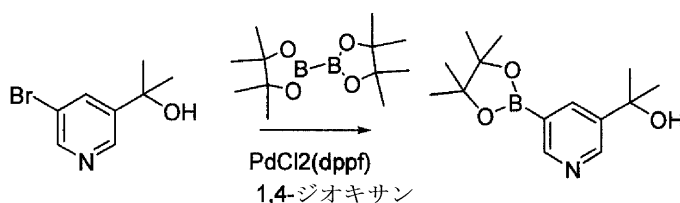
30

不活性雰囲気の窒素でパージされ維持された5000 mL 四頸丸底フラスコにトルエン (3000 mL) 中の3,5-ジブロモピリジン (264 g, 1.12 mol) の溶液を加えた。該溶液を-78℃に冷却し、ついでヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液 (2.6 M, 475 mL, 1.24 mol) を加えて溶液を得、これを-78℃で2時間攪拌した。ついでアセトン (108 g, 1.86 mol) を加えた。1時間後、該反応混合物を350 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチした。生じた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル1:10～1:5) による精製は表題化合物を与えた。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 1.61 (s, 6H)。

40

【0190】

【化65】



工程D. 2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

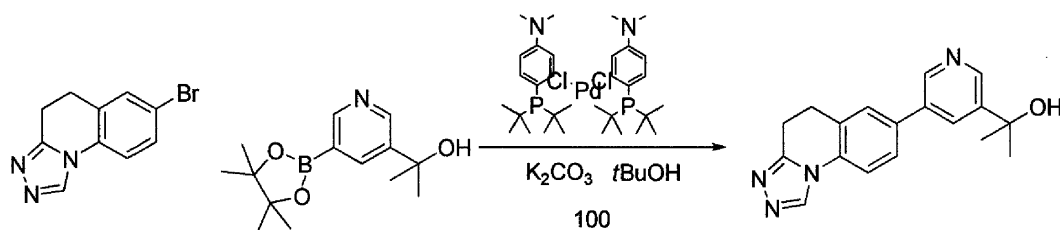
50

－ 2 － イル）－ 3 － ピリジニル］－ 2 － プロパノール

不活性雰囲気（窒素）でパージされ維持された 5000 mL 四頸丸底フラスコに 1, 4-ジオキサン（2000 mL）中の実施例 22 工程 C からの表題化合物（160 g, 395 mmol）の溶液、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（240 g, 498 mmol）、酢酸カリウム（240 g, 1.63 mol）および PdCl₂（dppf）（30 g, 23 mmol）を加えた。得られた溶液を 80 °C で 4 時間撹拌した。ついで該反応を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留溶液をヘキサンで希釈し、濾過した。HCl ガスを該濾液に通気した。得られた混合物を濾過し、固体をジクロロメタンで希釈し、ついで減圧下で濃縮した。残渣を H₂O で希釈し、ジエチルエーテル、ジクロロメタンおよびヘキサンで順次洗浄した。水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH 7~8 に調節し、ついでジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.83（s, 1H）, 8.19（s, 1H）, 1.62（s, 6H）, 1.36（s, 12H）。

【0191】

【化 66】



工程 E. 2-〔5-（4, 5-ジヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕キノリン-7-イル）ピリジン-3-イル〕プロパン-2-オール

実施例 2 工程 B からの表題化合物（0.075 g, 0.300 mmol）、実施例 22 工程 D からの表題化合物（0.103 g, 0.390 mmol）およびビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（10.6 mg, 0.015 mmol）を含有する密封可能なチューブに tert-ブタノール（3.3 mL）を加えた。該チューブに窒素を通した後、炭酸カリウム（0.12 g, 0.90 mmol）および水（0.42 mL）を加えた。それに再び窒素を通し、それを密封し、100 °C に一晩加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドで希釈し、シリジフィルターに通過させ、HPLC（C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸）により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 307.03 [M+H]⁺; ¹H NMR（500 MHz, DMSO）δ 9.38（s, 1H）, 8.98（s, 1H）, 8.80（s, 1H）, 8.51（s, 1H）, 7.95-7.87（m, 3H）, 3.15（s, 4H）, 1.55（s, 6H）。

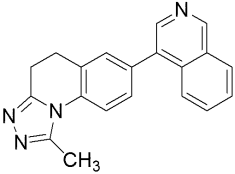
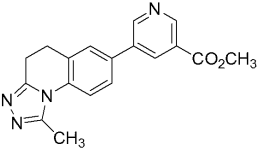
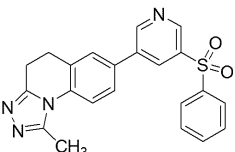
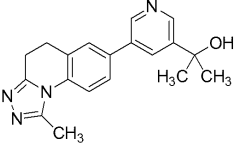
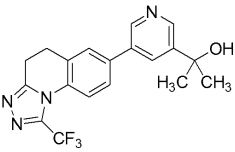
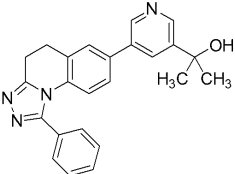
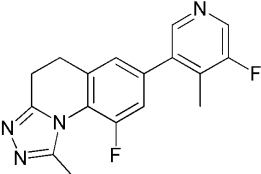
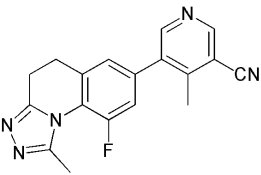
【0192】

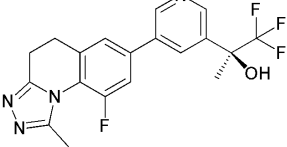
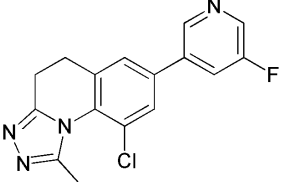
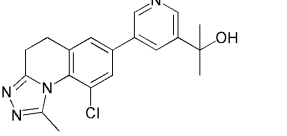
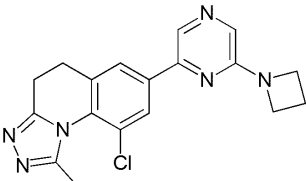
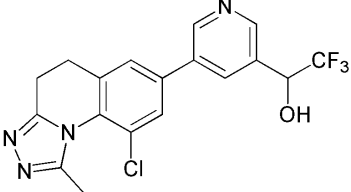
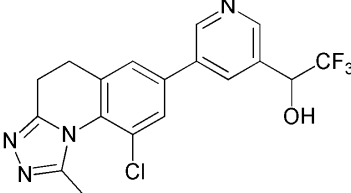
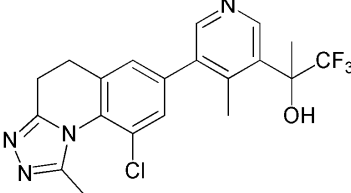
表 2 の化合物は全て、実施例 22 に記載されている化学法を用いて製造した。ピリジルボロン酸は、実施例 22 工程 C および D に記載されているとおりに製造し、または商業的に入手した。

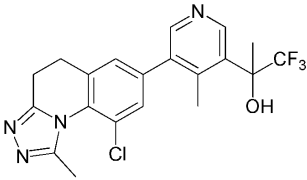
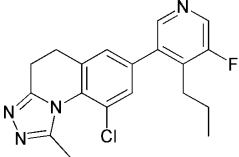
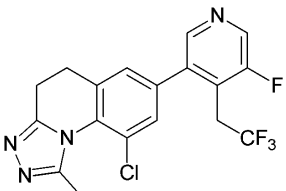
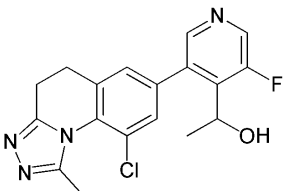
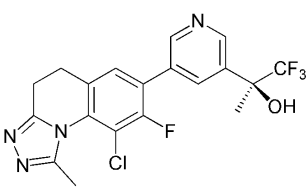
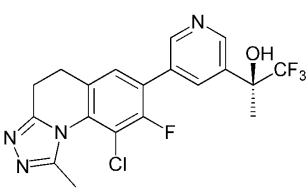
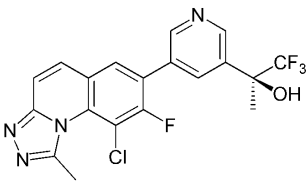
【0193】

【表 4】

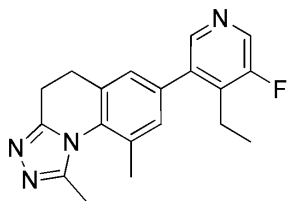
表 2

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
23		7-(1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	313.08	10
24		メチル 5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-カルボキシレート	321.04	
25		1-メチル-7-[5-(フェニルスルホニル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	402.94	
26		2-[5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール	321.04	20
27		2- {[1-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル} プロパン-2-オール	375.02	
28		2-[5-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール	383.04	30
29		9-フルオロ-7-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	313.15	
30		5-(9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-4-メチルニコチノニトリル	320.1	40

31		(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-(9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール	393.1	
32		9-クロロ-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	315.1	10
33		2-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール	355.1	
34		7-(6-(アゼチジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	353.1	20
35		1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール	395.1	
	エナンチオマーA			30
36		1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール	395.1	
	エナンチオマーB			
37		1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	423.1	40
	エナンチオマーA			

38		1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	423.1	
	エナンチオマーB			
39		9-クロロ-7-(5-フルオロ-4-プロピルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	357.1	10
40		9-クロロ-7-(5-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	369.9	
41		1-(3-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)エタノール	359.1	20
42		(S)-2-(5-(9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリフルオロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	427.0	30
43		(R)-2-(5-(9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリフルオロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	427.0	
44		(S)-2-(5-(9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリフルオロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	425.0	40

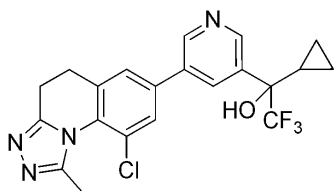
45



7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-1,9-ジメチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

323.2

46

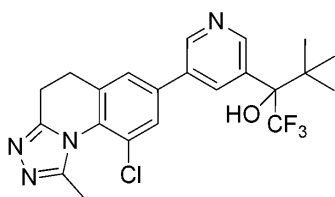


1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタノール

435.0

10

47



2-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-オール

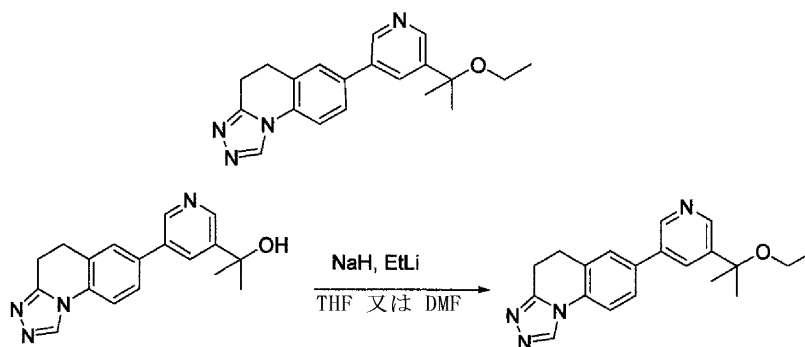
451.0

20

実施例 48

【0194】

【化67】



30

工程 A. 7-[5-(2-エトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の実施例 22 工程 E からの表題化合物 (80 mg, 0.26 mmol) の冷却 (0℃) 溶液に水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液, 26 mg, 0.65 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 0℃ で 30 分間攪拌し、ついでヨードエタン (0.025 mL, 0.313 mmol) を加えた。該反応を 1 時間攪拌し、ついで 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液でクエンチした。ついでそれを水およびアセトニトリルで希釈し、シリンジフィルターに通過させ、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 335.07 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 10.16 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

40

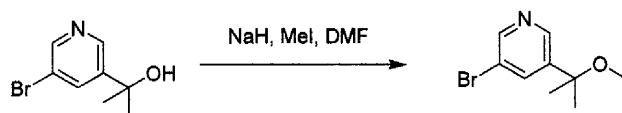
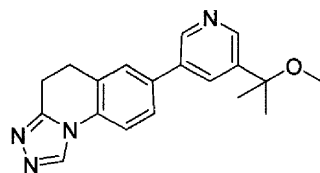
50

【0195】

実施例49

【0196】

【化68】

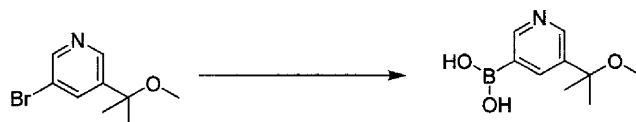


工程A. 3-ブromo-5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン

N, N-ジメチルホルムアミド (4.6 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液, 46 mg, 1.2 mmol) の 0℃ の溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (4.6 mL) 中の実施例 22 工程 C からの表題化合物 (100 mg, 0.463 mmol) の溶液を加えた。室温に加温し、1 時間攪拌した後、該溶液を 0℃ に再び冷却し、ヨードメタン (35 μl, 0.56 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、該反応を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 232.97 $[M+H]^+$ 。

【0197】

【化69】

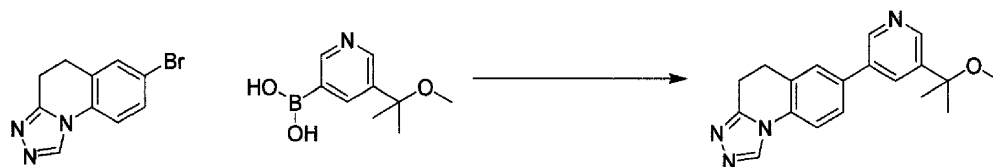


工程B. [5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル] ボロン酸

実施例 49 工程 A からの表題化合物 (0.07 g, 0.30 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.093 g, 0.37 mmol)、酢酸カリウム (0.090 g, 0.91 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (0) (0.028 g, 0.030 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (0.017 g, 0.061 mmol) を含有するバイアルに 1, 4-ジオキサン (3.0 mL) を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃ に一晩加熱した。ついで該反応を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これを、更に精製することなく使用した。

【0198】

【化70】



工程C. 7-[5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

実施例 22 工程 B からの表題化合物 (30 mg, 0.12 mmol)、実施例 49 工程 B からの表題化合物 (28 mg, 0.14 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (4.3 mg, 6.0 μmol) および炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) を含有するバイアル

10

20

30

40

50

に、tert-ブタノール（1.3 mL）および水（167 μ L）を加えた。該反応を90℃に一晩加熱した。ついで該反応を減圧下で濃縮し、アセトニトリルで希釈し、HPLC（C18カラム、10～100% アセトニトリル／水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸）により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 320.99 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 9.38 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93–7.86 (m, 3H), 3.15 (s, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

【0199】

表3の化合物は全て、実施例48または49に記載されている化学法を用いて製造した。

【0200】

【表5】

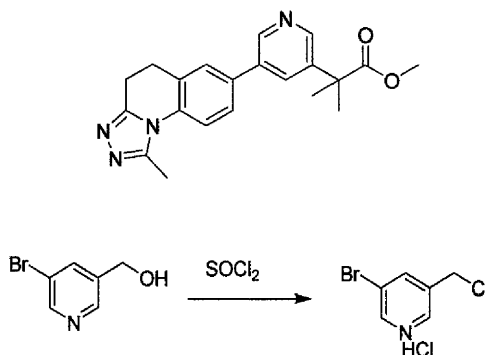
表 3

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
50		7-[5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	335.11	20
51		7-[5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-1-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	388.95	
52		7-[5-(2-エトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.10	30

実施例 53

【0201】

【化71】



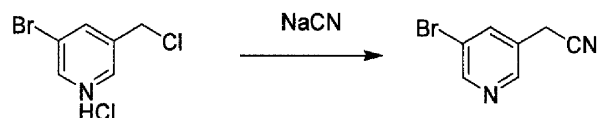
工程 A. 3-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン

ジクロロメタン（0.6 L）中の（5-ブロモピリジン-3-イル）メタノール（38.8 g, 0.206 mol）の冷却（0℃）溶液にジクロロメタン（200 mL）中の塩化チオニル（149 mL, 2.05 mol）の溶液を加えた。得られた混合物を還流温度で一晩攪拌した。ついで該反応を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルから

再結晶して表題化合物を得た。LCMS m/z 206 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 8.69–8.74 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 4.83 (s, 2H)。

【0202】

【化72】



工程B. (5-ブロモ-3-ピリジニル) アセトニトリル

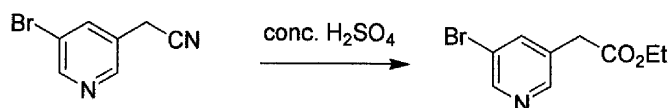
10

500 mLの酢酸エチルに溶解した実施例53工程Aからの表題化合物の溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮した。残渣を400 mLのエタノールに室温で溶解し、90 mLの水中のシアン化ナトリウムの溶液に加えた。ついで該混合物を還流温度で一晩攪拌した。該混合物を室温に冷却し、水中に注いだ。それをジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=20：1～5：1）により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 197 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.78 (s, 2H)。

【0203】

20

【化73】



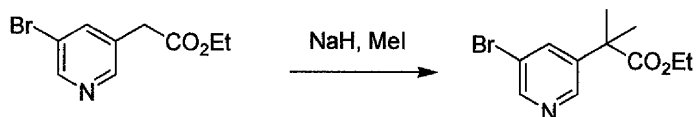
工程C. エチル (5-ブロモ-3-ピリジニル) アセタート

エタノール (10 mL) と濃 H_2SO_4 (4 mL) との混合物に3 mLのエタノール中の実施例53工程Bからの表題化合物 (0.50 g, 2.5 mmol) を室温に加えた。該混合物を90℃で一晩攪拌した。該反応を水中に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。ついでそれを酢酸エチル (2×30 mL) で抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=10：1）により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 244 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.17–4.20 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.27–1.30 (m, 3H)。

30

【0204】

【化74】



40

工程D. エチル 2-(5-ブロモ-3-ピリジニル)-2-メチルプロパノアート

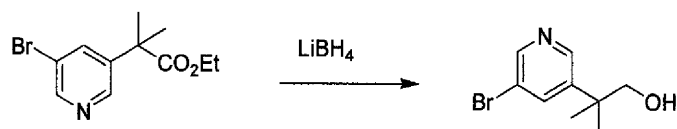
10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム (251 mg, 5.33 mmol) の0℃の懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の実施例53工程Cからの表題化合物 (520 mg, 2.13 mmol) の溶液を加えた。1時間後、2 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中のヨードメタン (0.29 mL, 4.67 mmol) を加えた。ついで、得られた混合物を2時間かけて室温に加温した。ついで該反応を水の添加によりクエンチし、抽出し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=40：1～20：1）により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 272 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

50

8. 53–8. 56 (m, 2H), 7. 80 (s, 1H), 4. 10–4. 18 (m, 2H), 1. 60 (s, 2H), 1. 18–1. 22 (m, 3H)。

【0205】

【化75】

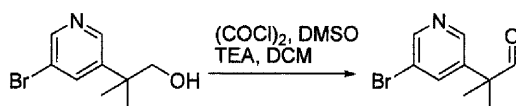


工程 E. 2-(5-ブロモ-3-ピリジニル)-2-メチル-1-プロパノール

エタノール (1. 2 L) 中の実施例 53 工程 D からの表題化合物 (93 g, 0. 34 mol) の溶液にリチウムボロヒドリド (16. 6 g, 0. 75 mol) を加えた。得られた混合物を還流温度に加熱し、一晚攪拌した。ついで該反応を室温に冷却し、氷上に注いだ。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=40/1~8/1) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8. 58 (s, 1H), 8. 52 (s, 1H), 7. 97 (s, 1H), 4. 82–4. 86 (m, 1H), 3. 44–3. 46 (m, 2H), 1. 24 (s, 6H)。

【0206】

【化76】

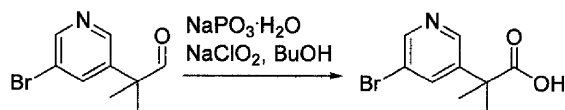


工程 F. 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチルプロパナール

ジクロロメタン中の塩化オキサリルの溶液 (2. 0 M, 0. 869 mL, 1. 74 mmol) をジクロロメタン (2 mL) で希釈し、ついでジクロロメタン (1 mL) 中のジメチルスルホキシド (0. 250 mL, 3. 50 mmol) の溶液を -78°C で加えた。15 分間の攪拌の後、ジクロロメタン (3 mL) 中の実施例 53 工程 E からの表題化合物 (0. 200 g, 0. 869 mmol) の溶液を加えた。得られた反応物を 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (0. 600 mL, 4. 35 mmol) を加えた。該反応をゆっくりと室温に加温し、一晚攪拌した。それを水の添加によりクエンチし、ついでジクロロメタンで抽出した。合せた有機物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25~100% 酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 229. 87 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9. 53 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 8. 47 (s, 1H), 7. 73 (s, 1H), 1. 51 (s, 6H)。

【0207】

【化77】



工程 G. 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸

tert-ブタノール (2. 2 mL) 中の実施例 53 工程 F からの表題化合物 (0. 100 g, 0. 438 mmol) の冷却 (0°C) 溶液にリン酸ナトリウム一水和物の水溶液 (2. 0 M, 0. 658 mL, 1. 32 mmol) を加えた。数分後、塩化ナトリウムの水溶液 (2. 0 M, 0. 77 mL, 1. 54 mmol) を加えた。生じた反応を室温に

10

20

30

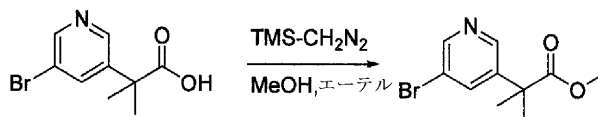
40

50

加温し、それにおいて、完了するまで攪拌して。該反応物を減圧下で濃縮し、ついで0.1% トリフルオロ酢酸水溶液で希釈し、シリンジフィルターに通過させた。HPLC (C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 245.97 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 1.62 (s, 6H)。

【0208】

【化78】



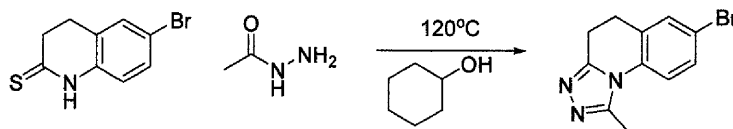
10

工程H. メチル2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノアート ジエチルエーテル (8.6 mL) およびメタノール (5.7 mL) 中の実施例53工程Gからの表題化合物 (0.350 g, 1.43 mmol) の溶液にジエチルエーテル中の (トリメチルシリル) ジアゾメタンの溶液 (2.0 M, 1.08 mL, 2.16 mmol) を加えた。該反応を1時間攪拌した後、酢酸でクエンチした。ついで該反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~80% 酢酸エチル) により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 259.83 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。

20

【0209】

【化79】



工程I. 7-ブロモ-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

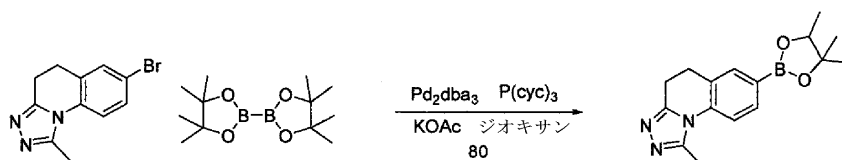
30

実施例22工程Aからの表題化合物 (100 mg, 0.413 mmol)、酢酸ヒドラジド (40.8 mg, 0.496 mmol) およびシクロヘキサノール (2.00 mL, 0.413 mmol) を含有するフラスコを還流温度で2日間加熱した。ついで該反応を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中の0~15% メタノール) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 265.99 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (br s, 1H), 7.50 (d, $J=8.57$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.57$ Hz, 1H), 3.13-3.11 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)。

40

【0210】

【化80】



工程J. 1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリ

50

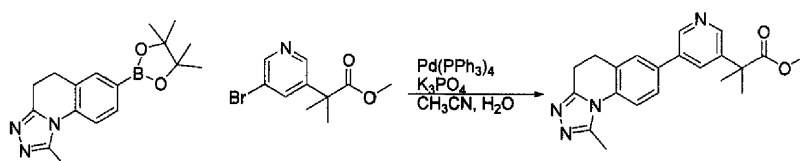
ン

実施例 53 工程 I からの表題化合物 (0.100 g, 0.379 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.115 g, 0.454 mmol)、酢酸カリウム (0.111 g, 1.14 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (0.035 g, 0.038 mmol) およびトリクロヘキシルホスフィン (0.021 g, 0.076 mmol) を含有するバイアルに 1, 4-ジオキサン (3.8 mL) を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。該反応物を飽和塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 0~12% メタノール) による精製は表題化合物を与えた。

10

【0211】

【化 81】



20

工程 K. メチル 2-メチル-2-[5-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) ピリジン-3-イル] プロパノアート

実施例 53 工程 J からの表題化合物 (12.5 mg, 0.040 mmol)、実施例 26 工程 H からの表題化合物 (8.0 mg, 0.03 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7.2 mg, 6.2 μmol) を含有するバイアルにアセトニトリル (0.34 mL) を加えた。該バイアルに窒素を通した後、水 (0.04 mL) 中のリン酸三カリウム (19.7 mg, 0.093 mmol) を加えた。該バイアルを密栓し、100℃に一晩加熱した。ついで該反応物を飽和塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドで希釈し、シリンジフィルターに通過させ、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製して表題化合物を得た。

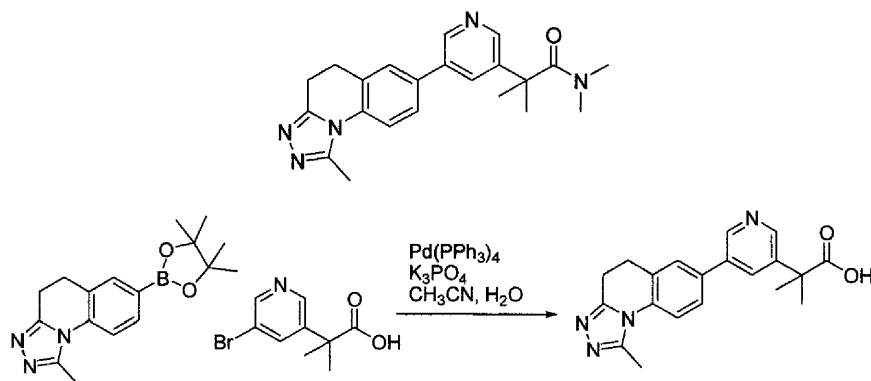
30

【0212】

実施例 54

【0213】

【化 8 2】



10

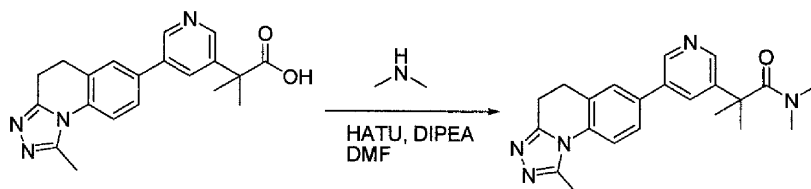
工程 A. 2-メチル-2-[5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]プロパン酸

実施例 53 工程 J からの表題化合物 (30 mg, 0.123 mmol)、実施例 53 工程 G からの表題化合物 (46 mg, 0.15 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (14.2 mg, 0.012 mmol) を含有するバイアルにトルエン (880 μ L) およびエタノール (180 μ L) を加えた。該バイアルに十分に窒素を通した後、水 (180 μ L) 中のリン酸三カリウム (78 mg, 0.37 mmol) の溶液を加えた。ついで該バイアルを密栓し、90℃に一晩加熱した。該反応物を水の添加によりクエンチし、ついで酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 349.01 [M+H]⁺。

20

【0214】

【化 8 3】



30

工程 B. N,N,2-トリメチル-2-[5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド

N,N-ジメチルホルムアミド (290 μ L) 中の実施例 54 工程 A からの表題化合物 (10 mg, 0.03 mmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (13 mg, 0.034 mmol) を含有するフラスコに、テトラヒドロフラン中のジメチルアミンの溶液 (2M, 17 μ L, 0.034 mmol)、ついでジイソプロピルエチルアミン (25 μ L, 0.14 mmol) を加えた。該反応を室温で一晩撹拌した。ついで該反応をトリフルオロ酢酸で酸性化し、シリンジフィルターに通過させ、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 376.06 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.97 (br s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.59 (br s, 3H), 1.65 (s, 6H)。

40

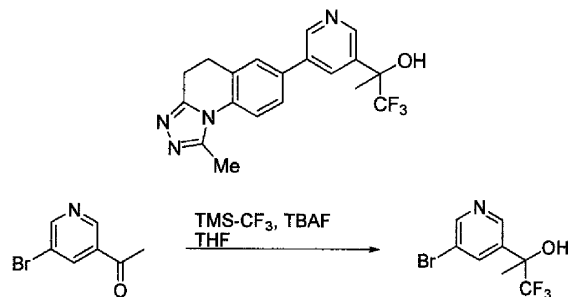
【0215】

実施例 55

【0216】

50

【化 8 4】



10

工程 A. 2- (5-ブロモピリジン-3-イル) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

3-アセチル-5-ブロモピリジン (2.27 g, 11.4 mmol) を含有するフラスコにテトラヒドロフラン中の (トリフルオロメチル) トリメチルシランの溶液 (0.5 M, 40 mL, 20 mmol) を 0℃ で加えた。ついでテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液 (1.0 M, 11.4 mL, 11.4 mmol) を加え、該反応が完了するまで、該反応を室温で撹拌した。ついで該反応を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10~50% 酢酸エチル) により精製してラセ

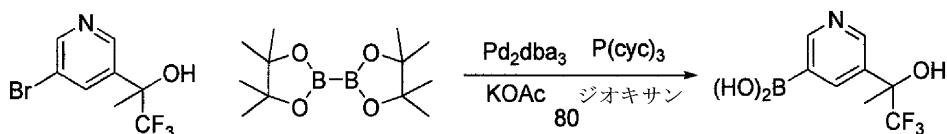
ミ表題化合物を得た。LCMS m/z 269.85 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (1H), 8.13 (s, 1H), 1.81 (s, 3H)。該ラセミ表題化合物を、10% エタノール CO_2 で溶出するキラル AD カラム上の超臨界流体クロマトグラフィーにより分割した。エナンチオマー A に関するデータ: LCMS m/z 271.85 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 1.82 (s, 3H)。エナンチオマー B に関するデータ: LCMS m/z 271.83 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 1.81 (s, 3H)。

20

30

【0217】

【化 8 5】



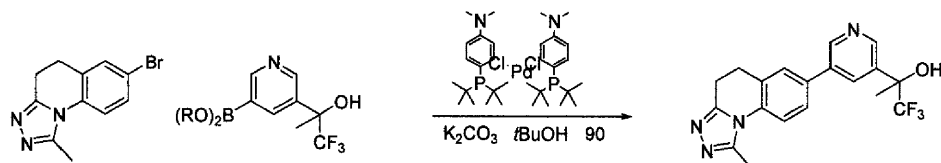
工程 B. [5- (1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] ボロン酸

1, 4-ジオキサン (12 mL) 中の実施例 55 工程 A からの表題化合物 [エナンチオマー B (0.647 g, 2.40 mmol)]、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.22 g, 4.79 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (0.439 g, 0.479 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.269 g, 0.958 mmol) および酢酸カリウム (0.705 g, 7.19 mmol) を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃ に一晩加熱した。ついで該反応物をシリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 235.95 $[M+H]^+$ 。

40

【0218】

【化 8 6】



工程 C. 1, 1, 1-トリフルオロ-2-[5-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) ピリジン-3-イル] プロパン-2-オール

実施例 53 工程 I からの表題化合物 (0.58 g, 2.2 mmol)、実施例 55 工程 B からの表題化合物 (0.563 g, 2.34 mmol)、ビス(ジーtert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.031 g, 0.044 mmol) および炭酸カリウム (0.912 g, 6.60 mmol) を含有するバイアルに、tert-ブタノール (24 mL) および水 (3.0 mL) を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80°C に一晩加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1M 塩酸水溶液を加え、該溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 375.02 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.31 (s, 1H), 9.13 (1H), 9.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

【0219】

表 4 の化合物は全て、実施例 55 に記載されている化学法を用いて、実施例 55 工程 A の表題化合物のエナンチオマー A またはエナンチオマー B から製造した。

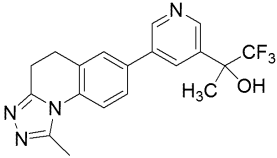
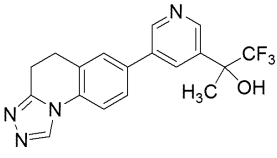
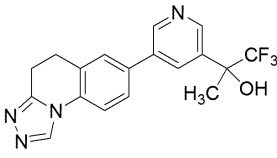
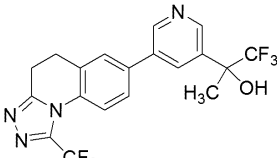
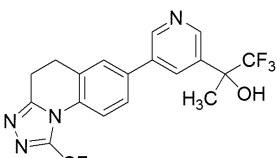
【0220】

10

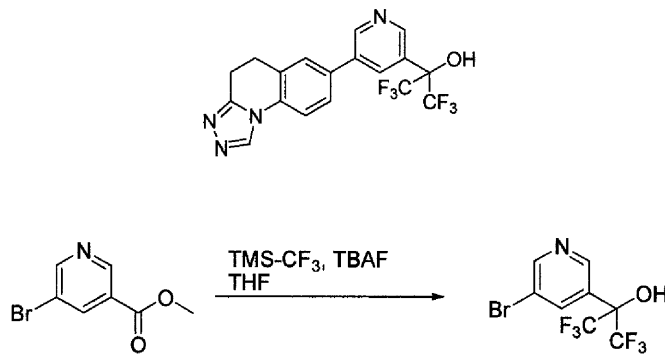
20

【表 6】

表 4

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
56		1,1,1-トリフルオロ-2-[5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール	375.02	10
57		2-[5-(4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	361.02	
58		2-[5-(4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	360.97	20
59		1,1,1-トリフルオロ-2-{5-[1-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル]ピリジン-3-イル}プロパン-2-オール	429.00	30
60		1,1,1-トリフルオロ-2-{5-[1-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル]ピリジン-3-イル}プロパン-2-オール	428.86	
実施例 61				
【0221】				40

【化 8 7】



10

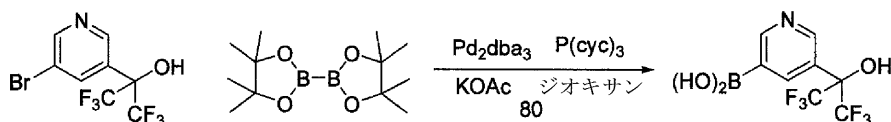
工程 A. 2-〔5-ブロモピリジン-3-イル〕-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

テトラヒドロフラン中の(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.5M, 2.31mL, 1.16mmol)およびメチル5-ブロモピリジン-3-カルボキシレート(0.10g, 0.46mmol)の冷却(0℃)混合物にテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液(1.0M, 0.463mL, 0.463mmol)を加えた。該反応を室温に加熱し、16時間撹拌した。ついでそれを減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~80%酢酸エチル)により精製した。得られた物質をHPLC(C18カラム、10~100%アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により更に精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 325.86 [M+2+H]⁺。

20

【0222】

【化 8 8】



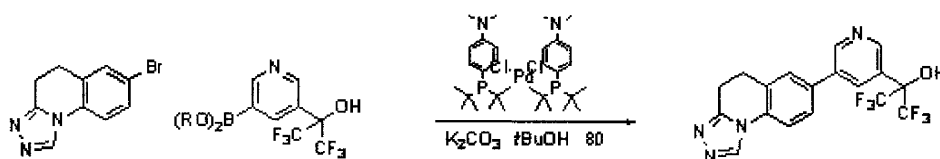
工程 B. 〔5-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル〕ボロン酸

30

1, 4-ジオキサン(216μL)中の実施例61工程Aからの表題化合物(14mg, 0.043mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(21.9mg, 0.086mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(7.9mg, 8.6μmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(4.85mg, 0.017mmol)および酢酸カリウム(12.7mg, 0.130mmol)を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応物をシリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 290.13 [M+2+H]⁺。

【0223】

【化 8 9】



工程 C. 2-〔5-(4, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル〕-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

tert-ブタノール(577μL)および水(72μL)中の実施例61工程Bから

50

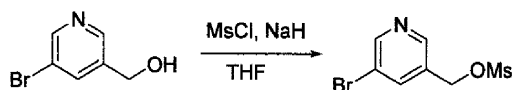
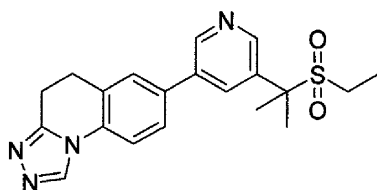
の表題化合物 (15 mg, 0.05 mmol)、実施例 22 工程 B からの表題化合物 (11.7 mg, 0.047 mmol)、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (3.68 mg, 5.19 μ mol) および炭酸カリウム (21.5 mg, 0.156 mmol) を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで希釈し、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1M 塩酸水溶液を加え、該溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 414.79 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 9.38 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.71 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.94, 8.34 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H)。

【0224】

実施例 62

【0225】

【化90】

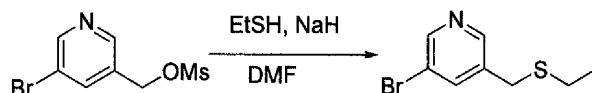


工程 A. (5-ブロモピリジン-3-イル) メチルメタンスルホナート

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油油中の 60% 分散液, 0.064 g, 1.60 mmol) の冷却 (0℃) 懸濁液にテトラヒドロフラン (5 mL) 中の (5-ブロモピリジン-3-イル) メタノール (0.200 g, 1.06 mmol) の溶液を加えた。1 時間の攪拌の後、メタンスルホニルクロリド (0.099 mL, 1.28 mmol) を加えた。ついで該反応を室温に加温し、完了まで攪拌した。ついで該反応物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 267.86 [M+2+H]⁺。

【0226】

【化91】



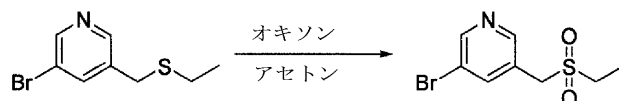
工程 B. 3-ブロモ-5-[(エチルスルファニル)メチル]ピリジン

N,N-ジメチルホルムアミド (9.4 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油油中の 60% 分散液, 0.094 g, 2.35 mmol) の冷却 (0℃) 溶液にエタンチオール (0.140 mL, 1.88 mmol) を加えた。該反応を室温に加温し、30 分間攪拌した。ついでそれを 0℃ に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の実施例 62 工程 A からの表題化合物 (0.250 g, 0.939 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を、反応が完了するまで、室温で攪拌した。ついで該反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾

乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%酢酸エチル）による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 233.91 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.39 (q, $J=7.4$, 2H), 1.19 (t, $J=7.4$, 3H)。

【0227】

【化92】



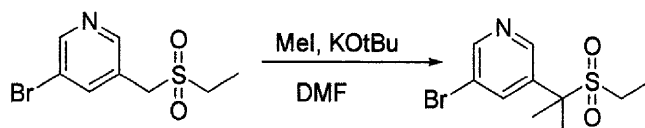
10

工程C. 3-ブロモ-5-[(エチルスルホニル)メチル]ピリジン

アセトン(2.0 mL)中の実施例62工程Bからの表題化合物(96 mg, 0.41 mmol)の溶液にOXONE(登録商標)(763 mg, 1.24 mmol)を加えた。該反応を室温で一晩攪拌し、ついで濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 265.91 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.96 (q, $J=7.4$, 2H), 1.43 (t, $J=7.4$, 3H)。

【0228】

【化93】

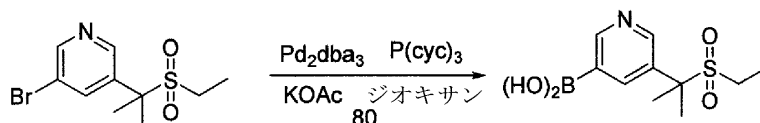


工程D. 3-ブロモ-5-[2-(エチルスルホニル)プロパン-2-イル]ピリジン

N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中の実施例62工程Cからの表題化合物(90 mg, 0.34 mmol)の溶液を-10℃に冷却した。これにナトリウムtert-ブトキシド(33 mg, 0.34 mmol)、ついでヨードメタン(21 μ L, 0.34 mmol)を加えた。60分間の攪拌の後、追加的なナトリウムtert-ブトキシド(33 mg, 0.34 mmol)およびヨードメタン(21 μ L, 0.34 mmol)を加えた。得られた溶液を40分間攪拌した後、追加的なナトリウムtert-ブトキシド(4.91 mg, 0.051 mmol)およびヨードメタン(3.20 μ L, 0.051 mmol)を加えた。ついで該反応を室温に加温し、完了まで攪拌した。該反応を水性酢酸(2重量%)でクエンチし、ついで酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の30～100%酢酸エチル）は表題化合物を与えた。LCMS m/z 293.89 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 2.71 (q, $J=7.4$, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.25 (t, $J=7.4$, 3H)。

【0229】

【化94】



工程E. {5-[2-(エチルスルホニル)プロパン-2-イル]ピリジン-3-イル} ボロン酸

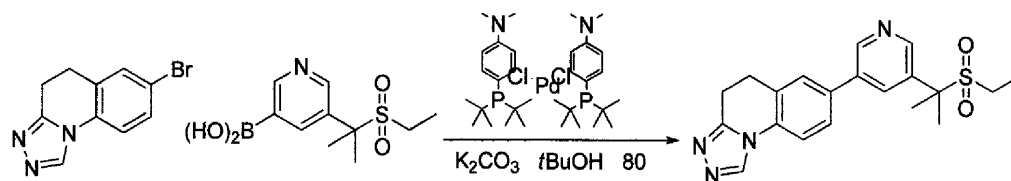
1,4-ジオキサン(0.510 mL)中の実施例62工程Dからの表題化合物(0.030 g, 0.103 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.052 g, 0.2

50

0.5 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.019 g, 0.021 mmol)、トリクロヘキシルホスフィン(0.012 g, 0.041 mmol)および酢酸カリウム(0.030 g, 0.308 mmol)を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応物をシリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 258.29 $[M+H]^+$ 。

【0230】

【化95】



10

工程F. 7- {5- [2- (エチルスルホニル) プロパン-2-イル] ピリジン-3-イル} -4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

実施例22工程Bからの表題化合物(0.020 g, 0.080 mmol)、実施例62工程Eからの表題化合物(0.021 g, 0.080 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (1.132 mg, 1.599 μmol) および炭酸カリウム(0.033 g, 0.240 mmol)を含有するバイアルにtert-ブタノール(0.90 mL)および水(0.10 mL)を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで希釈し、ついでHPLC (C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1N 塩酸水溶液を加え、該溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 382.99 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.96 (q, $J=7.43$ Hz, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.07 (t, $J=7.43$, 3H)。

20

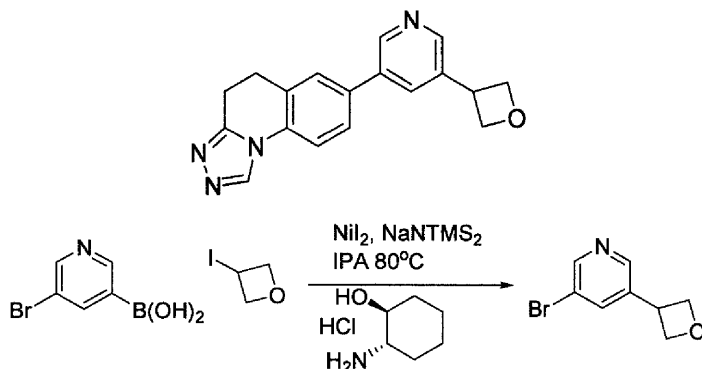
30

【0231】

実施例63

【0232】

【化96】



40

工程A. 3-ブromo-5-(オキセタン-3-イル)ピリジン

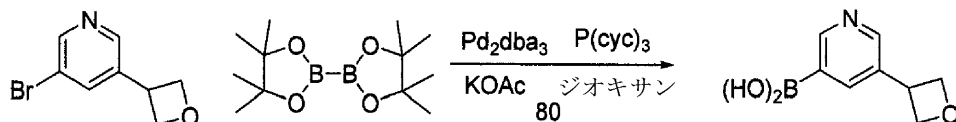
(5-ブromoピリジン-3-イル) ボロン酸(110 mg, 0.544 mmol)、ヨウ化ニッケル(5.10 mg, 0.016 mmol)、トランス-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(2.473 mg, 0.016 mmol)、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(100 mg, 0.544 mmol)および2-プロパノール(0.5

50

mL)をバイアルに加えた。該反応を窒素下で10分間攪拌した後、2-プロパノール(0.2mL)中の3-ヨードオキセタン(50mg, 0.27mmol)の溶液を加えた。該バイアルを密封し、80℃で一晩加熱した。ついで該反応物をエタノールの補助によりセライトで濾過した。該溶液を濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10~100%酢酸エチル)により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 215.90 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 2H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H)。

【0233】

【化97】

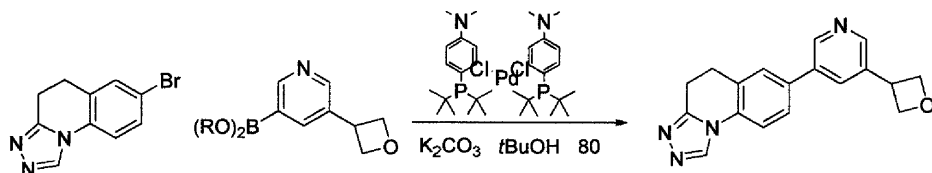


工程B. [5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル] ボロン酸

ジオキサン(1.0mL)中の実施例63工程Aからの表題化合物(45mg, 0.21mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(107mg, 0.420mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(38.5mg, 0.042mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(23.6mg, 0.084mmol)および酢酸カリウム(61.9mg, 0.631mmol)を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応物をシリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これを、更に精製することなく使用した。

【0234】

【化98】



工程C. 7-[5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] キノリン

実施例22工程Bからの表題化合物(0.020g, 0.080mmol)、実施例63工程Bからの表題化合物(0.017g, 0.096mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(1.132mg, 1.599μmol)および炭酸カリウム(0.033g, 0.240mmol)を含有するバイアルにtert-ブタノール(0.90mL)および水(0.1mL)を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで希釈し、ついでHPLC(C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 304.97 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 5.20-5.17 (m, 2H), 4.85-4.84 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.26 (s, 4H)。

【0235】

実施例64

【0236】

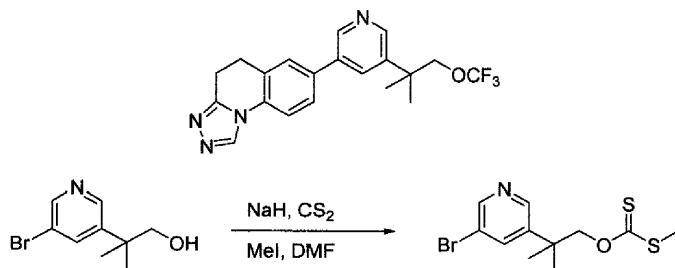
10

20

30

40

【化 9 9】

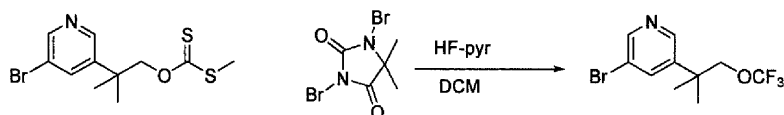


工程 A. O-〔2-(5-ブロモ-3-ピリジニル)-2-メチルプロピル〕S-メチルカルボノジチオアート

N, N-ジメチルホルムアミド (869 μ L) 中の実施例 53 工程 E からの表題化合物 (100 mg, 0.435 mmol) の冷却 (0 $^{\circ}$ C) 溶液に水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液, 20.86 mg, 0.522 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、二硫化炭素 (52.4 μ L, 0.869 mmol) を加えた。得られた混合物を室温に加熱し、一晩攪拌した。ついで該反応を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、ヨードメタン (32.6 μ L, 0.522 mmol) を加えた。ついで、得られた溶液を室温に加熱し、それにおいて、反応が完了するまで攪拌した。ついで該反応溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 321.88 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

【0237】

【化 100】

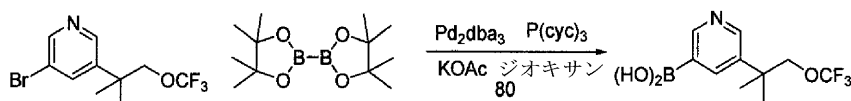


工程 B. 3-ブロモ-5-〔2-メチル-1-(トリフルオロメトキシ)-2-プロパニル〕ピリジン

ジクロロメタン (500 μ L) 中の 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン (139 mg, 0.487 mmol) の溶液を含有する小さなプラスチックボトルを -78 $^{\circ}$ C に冷却した。ついで HF-ピリジン (200 μ L, 0.156 mmol) を滴下し、得られた溶液を 10 分間攪拌した。ついでジクロロメタン (100 μ L) 中の実施例 64 工程 A (50 mg, 0.156 mmol) からの表題化合物の溶液を加え、該反応を室温に加熱した。一晩攪拌した後、該反応を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、1N 水酸化ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。ついで該反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% 酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 299.86 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。

【0238】

【化 101】



工程 C. {5-〔2-メチル-1-(トリフルオロメトキシ)-2-プロパニル〕-3-ピリジニル} ボロン酸

ジオキサン (1.3 mL) 中の実施例 64 工程 B からの表題化合物 (80 mg, 0.2

10

20

30

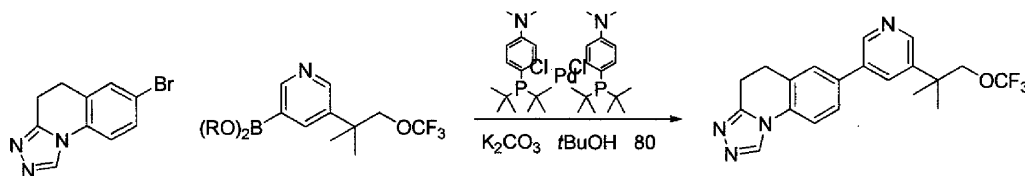
40

50

7 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(136 mg, 0.537 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(49.1 mg, 0.054 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(30.1 mg, 0.107 mmol)および酢酸カリウム(79 mg, 0.805 mmol)を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応物を室温に冷却し、シリンジフィルターに通過させた。ついで、得られた溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これを、更に精製することなく使用した。

【0239】

【化102】



工程D. 7- {5- [2-メチル-1-(トリフルオロメトキシ)-2-プロパニル]-3-ピリジニル}-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

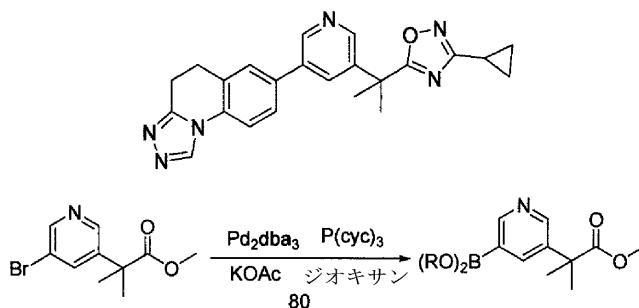
実施例22工程Bからの表題化合物(50 mg, 0.200 mmol)、実施例64工程Cからの表題化合物(63.1 mg, 0.240 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(28.3 mg, 0.040 mmol)および炭酸カリウム(83 mg, 0.600 mmol)を含有するバイアルにtert-ブタノール(2.2 mL)および水(0.28 mL)を加えた。該バイアルを密栓し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで希釈し、ついでHPLC(C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 389.00 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 9.99(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.09-8.00(m, 3H), 4.33(s, 2H), 3.48-3.45(m, 2H), 3.39-3.36(m, 2H), 1.60(s, 6H)。

【0240】

実施例65

【0241】

【化103】



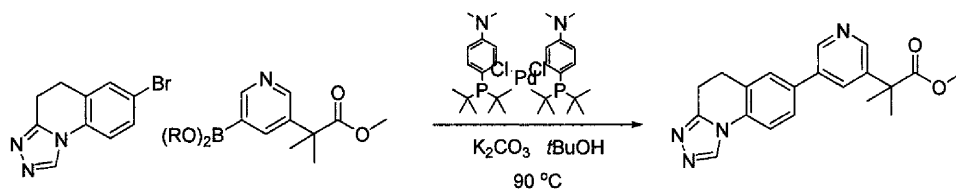
工程A. [5-(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ボロン酸

実施例53工程Hからの表題化合物(0.10 g, 0.39 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.12 g, 0.47 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(0.035 g, 0.039 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.022 g, 0.077 mmol)および酢酸カリウム(0.114 g, 1.16 mmol)を含有するバイアルに1,4-ジオキサン(3.9 mL)中を加えた。該反

応を 80℃ に 16 時間加熱した。ついでそれを室温に冷却し、シリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 224.19 $[M+H]^+$ 。

【0242】

【化104】



10

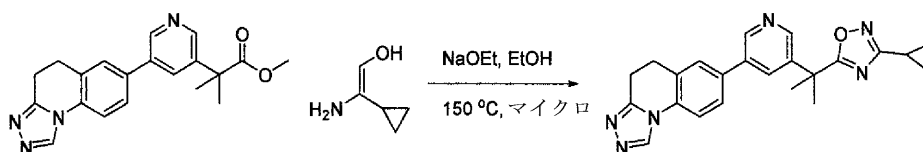
工程 B. メチル 2- [5- (4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-7-イル) ピリジン-3-イル] -2-メチルプロパノアート

実施例 22 工程 B からの表題化合物 (105 mg, 0.420 mmol)、実施例 65 工程 A からの表題化合物 (112 mg, 0.504 mmol)、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (14.9 mg, 0.021 mmol) および炭酸カリウム (174 mg, 1.26 mmol) を含有するバイアルに tert-ブタノール (4.7 mL) および水 (0.58 mL) を加えた。該バイアルを密栓し、90℃ に一晩加熱した。ついで該反応物を減圧下で濃縮し、アセトニトリルで希釈し、濾過し、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 348.99 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.31 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 4H), 1.74 (s, 6H)。

20

【0243】

【化105】



30

工程 C. 7- {5- [2- (3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピリジン-3-イル] -4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

エタノール (0.80 mL) 中の実施例 65 工程 B からの表題化合物 (30 mg, 0.086 mmol)、N'-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド (17.2 mg, 0.172 mmol) およびナトリウムエトキシド (17.6 mg, 0.258 mmol) を含有するバイアルを密封し、マイクロ波中で 150℃ に 15 分間加熱した。ついで該反応物を減圧下で濃縮し、アセトニトリルおよび 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液で希釈し、シリンジフィルターに通過させ、HPLC (C18 カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に 0.1% v/v トリフルオロ酢酸) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1N HCl 水溶液を加え、該溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 399.07 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD の一滴を伴う $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 4H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.79 (s, 6H), 0.96-0.89 (m, 4H)。

40

【0244】

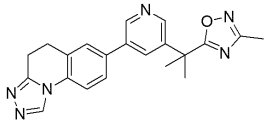
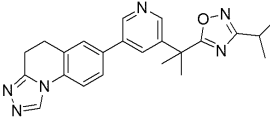
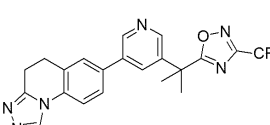
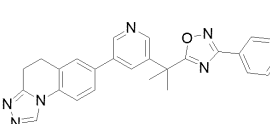
50

表 5 の化合物は全て、実施例 6 5 に記載されている化学法を用いて製造した。

【 0 2 4 5 】

【表 7】

表 5

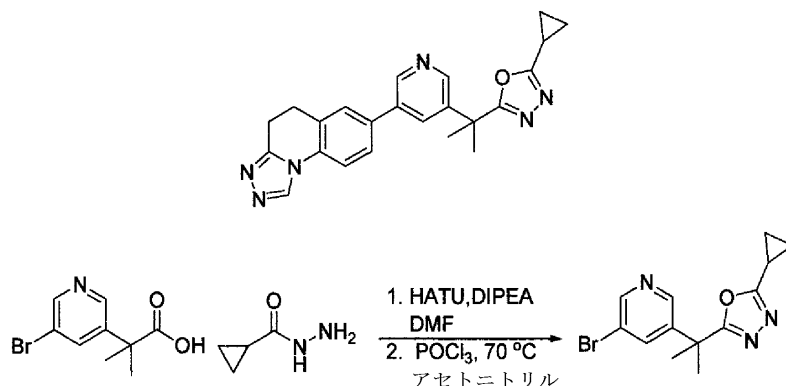
実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
66		7- {5-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル]ピリジン-3-イル} -4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	373.01	10
67		7-(5- {2-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン-2-イル} ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	400.94	
68		7-(5- {2-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン-2-イル} ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	426.90	20
69		7- {5-[2-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル]ピリジン-3-イル} -4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	434.99	

実施例 7 0

【 0 2 4 6 】

【化 1 0 6】

30



40

工程 A. 3-ブromo-5-[2-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-プロパニル]ピリジン

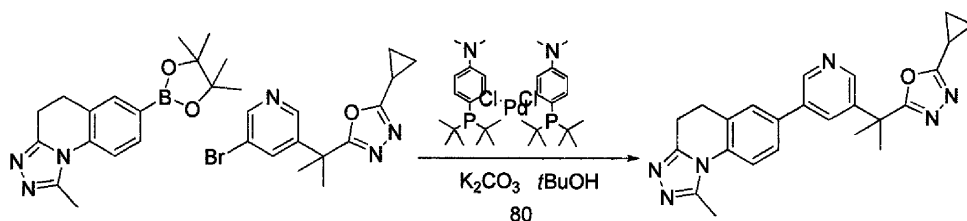
実施例 5 3 工程 G からの表題化合物 (50 mg, 0.21 mmol)、シクロプロパンカルボヒドラジド (24.6 mg, 0.246 mmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (93 mg, 0.25 mmol) を含有するバイアルに N,N-ジメチルホルムアミド (2048 μl) およびジイソプロピルエチルアミン (107 μl, 0.61

50

5 mmol) を加えた。該反応を室温で一晩攪拌し、ついで水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた物質を含有するバイアルにアセトニトリル (1.0 mL) およびオキシ塩化リン (46 μ L, 0.50 mmol) を加えた。該バイアルを密栓し、70 °C に一晩加熱した。ついで該反応物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、30 分間攪拌し、ついで酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 ~ 80 % 酢酸エチル、ついで 100 % 酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 307.82 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 2.11–2.05 (m, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.13–1.05 (m, 4H)。

【0247】

【化107】



工程 B. 7-{5-[2-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-プロパニル]-3-ピリジニル}-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

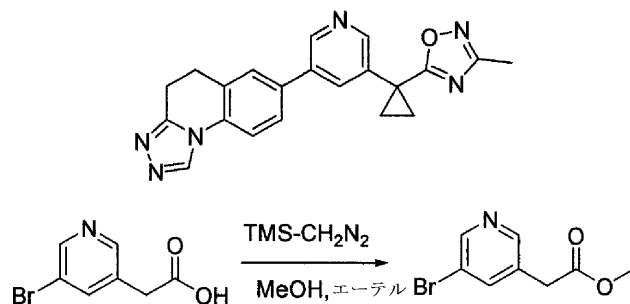
実施例 53 工程 J からの表題化合物 (0.025 g, 0.080 mmol)、実施例 70 工程 A からの表題化合物 (0.025 g, 0.080 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (1.1 mg, 1.6 μ mol) および炭酸カリウム (0.033 g, 0.241 mmol) を含有するバイアルに tert-ブタノール (0.89 mL) および水 (0.11 mL) を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80 °C に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた物質をアセトニトリルで希釈し、HPLC (C18 カラム、10 ~ 100 % アセトニトリル/水、共に 0.1 % v/v トリフルオロ酢酸) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1N HCl 水溶液を加え、得られた溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 413.02 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90–7.81 (m, 3H), 3.22 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.20–2.14 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.18–1.16 (m, 2H), 1.07–1.04 (m, 2H)。

【0248】

実施例 71

【0249】

【化108】



10

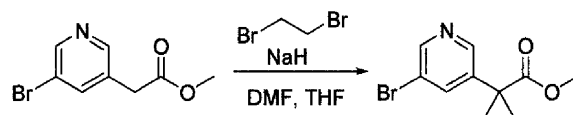
工程A. メチル (5-ブロモ-3-ピリジニル) アセタート

ジエチルエーテル (17 mL) およびメタノール (11 mL) 中の (5-ブロモ-3-ピリジニル) 酢酸 (1.00 g, 4.63 mmol) の冷却 (0℃) 溶液にジエチルエーテル中の (トリメチルシリル) ジアゾメタンの溶液 (2.0 M, 4.6 mL, 9.3 mmol) を加えた。該反応を室温に加温し、ついで酢酸の滴下によりクエンチした。気体発生が止まったら、該溶液を減圧下で濃縮した。得られた物質を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の20~80%酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 231.66 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

20

【0250】

【化109】



工程B. メチル 1-(5-ブロモ-3-ピリジニル) シクロプロパンカルボキシレート

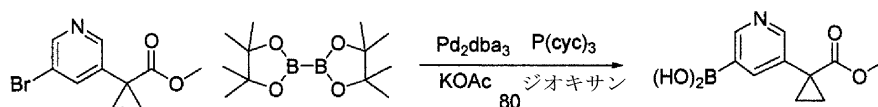
N, N-ジメチルホルムアミド (6.8 mL) およびテトラヒドロフラン (6.8 mL) 中の実施例71工程Aからの表題化合物 (0.50 g, 2.17 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (鉱油中の60%分散液, 0.435 g, 10.9 mmol) を加えた。15分間の攪拌の後、1, 2-ジブromoエタン (0.56 mL, 6.5 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、該反応物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の20~80%酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 257.78 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

30

40

【0251】

【化110】



工程C. {5-[1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル]-3-ピリジニル} ボロン酸

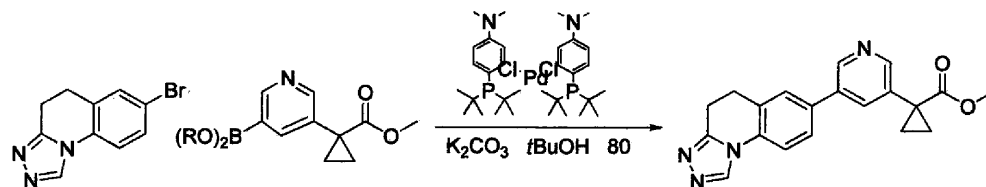
実施例71工程Bからの表題化合物 (0.150 g, 0.586 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.178 g, 0.703 mmol)、トリス(ジベンジリデンア

50

セトン)ニパラジウム(0)(0.054g, 0.059mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.033g, 0.117mmol)および酢酸カリウム(0.17g, 1.76mmol)を含有するバイアルにジオキサン(5.9mL)中を加えた。該反応を80℃に16時間加熱した。ついでそれを室温に冷却し、シリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 221.63 [M+H]⁺。

【0252】

【化111】



10

工程D. メチル1-[5-(4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-3-ピリジニル]シクロプロパンカルボキシラート

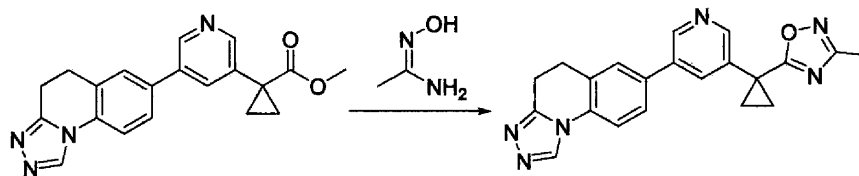
実施例22工程Bからの表題化合物(0.12g, 0.48mmol)、実施例71工程Cからの表題化合物(0.13g, 0.59mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(6.8mg, 9.6μmol)および炭酸カリウム(0.200g, 1.44mmol)を含有するバイアルにtert-ブタノール(5.3mL)および水(0.67mL)を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた物質をアセトニトリルで希釈し、HPLC(C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1N HCl水溶液を加え、得られた溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 347.00 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 10.1(s, 1H), 9.21(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.12-8.03(m, 3H), 3.70(s, 3H), 3.51-3.48(m, 2H), 3.41-3.38(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.59-1.56(m, 2H)。

20

30

【0253】

【化112】



工程E. 7-{5-[1-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロプロピル}-3-ピリジニル}-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

40

実施例71工程Dからの表題化合物(75mg, 0.217mmol)、アセトアミドオキシム(32.1mg, 0.433mmol)およびナトリウムエトキシド(73.7mg, 1.083mmol)を含有するバイアルにエタノール(2.2mL)を加えた。該バイアルを密栓し、マイクロ波中で150℃に15分間加熱した。ついで該反応溶液を減圧下で濃縮した。得られた物質をアセトニトリルで希釈し、ついでHPLC(C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1N HCl水溶液を加え、得られた溶液を濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 370.97 [M+H]⁺; ¹

50

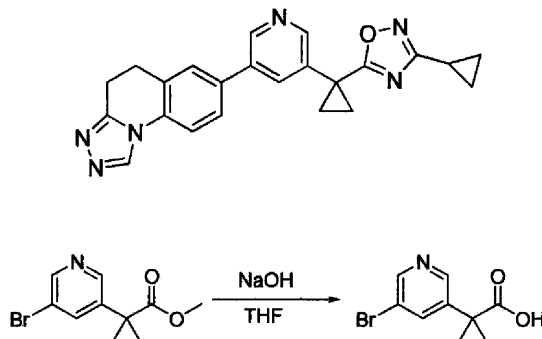
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 10.1 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.1–8.01 (m, 4H), 3.49–3.46 (m, 2H), 3.39–3.36 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04–2.02 (m, 2H), 1.94–1.91 (m, 2H)。

【0254】

実施例72

【0255】

【化113】

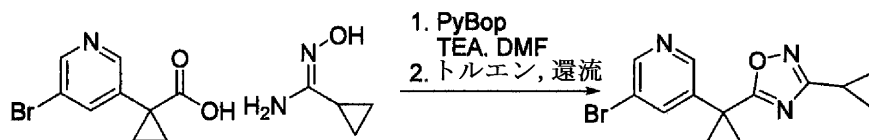


工程A. 1-(5-ブロモ-3-ピリジニル)シクロプロパンカルボン酸

テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中の実施例71工程Bからの表題化合物 (100 mg, 0.390 mmol) の溶液に1 N水酸化ナトリウム素溶液 (0.390 mL, 0.390 mmol) を加えた。室温で数時間攪拌した後、該反応物を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 241.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 1.76–1.74 (m, 2H), 1.29–1.27 (m, 2H)。

【0256】

【化114】

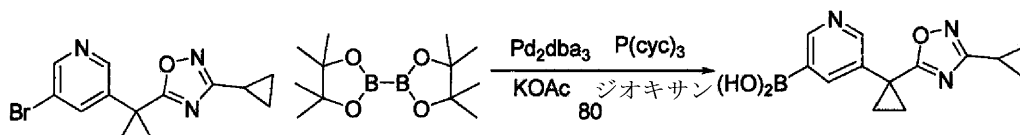


工程B. 3-ブロモ-5-[1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]ピリジン

N,N-ジメチルホルムアミド (0.93 mL) 中の実施例72工程Aからの表題化合物 (45 mg, 0.19 mmol)、N'-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド (22 mg, 0.22 mmol) および (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (116 mg, 0.223 mmol) の溶液にトリエチルアミン (26 μL , 0.19 mmol) を加えた。該反応を室温で一晩攪拌した。ついでそれを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ついで、得られた物質をトルエンで希釈し、還流温度まで一晩加熱した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の10~100%酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 307.85 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

【0257】

【化115】



10

20

30

40

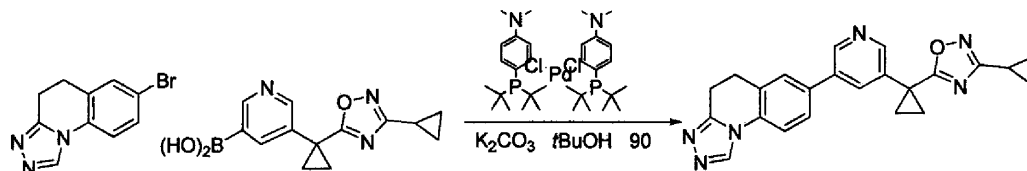
50

工程C. {5-[1-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]-3-ピリジニル} ボロン酸

実施例72工程Bからの表題化合物(0.03g, 0.10mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.050g, 0.20mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(0.018g, 0.020mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(11mg, 0.039mmol)および酢酸カリウム(0.029g, 0.294mmol)を含有するバイアルに1, 4-ジオキサン(1.0mL)中を加えた。該バイアルを密栓し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応物を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 245.70 [M+H]⁺。

【0258】

【化116】



工程D. 7-{5-[1-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]-3-ピリジニル}-4, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

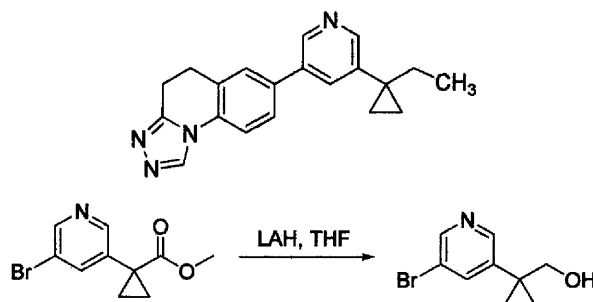
実施例22工程Bからの表題化合物(0.025g, 0.100mmol)、実施例72工程Cからの表題化合物(0.027g, 0.100mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(1.4mg, 2.0μmol)および炭酸カリウム(0.041g, 0.300mmol)を含有するバイアルにtert-ブタノール(1.1mL)および水(0.14mL)を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた物質をアセトニトリルで希釈し、HPLC(C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、1N HCl水溶液を加え、得られた溶液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 397.02 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 9.37(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.92-7.86(m, 3H), 3.27-3.24(m, 4H), 2.02-1.99(m, 1H), 1.92-1.90(m, 2H), 1.78-1.76(m, 2H), 1.04-1.00(m, 2H), 0.91-0.89(m, 2H)。

【0259】

実施例73

【0260】

【化117】



工程A. [1-(5-ブロモ-3-ピリジニル)シクロプロピル]メタノール

テトラヒドロフラン(3.9mL)中の実施例71工程Bからの表題化合物(200m

10

20

30

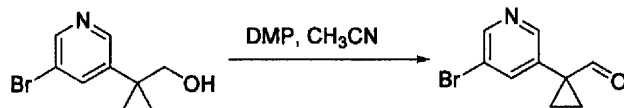
40

50

g, 0.78 mmol) の 0℃ の冷却 (0℃) 溶液にヘキサン中のジイソブチルアルミニウムヒドライド (1.0 M, 1.56 mL, 1.56 mmol) の溶液を加えた。該反応物を室温に加温し、一晚攪拌した。ついで水および硫酸マグネシウムを加え、得られた懸濁液を 30 分間攪拌し、ついで濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~100% 酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 229.67 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 0.96-0.90 (m, 4H)。

【0261】

【化118】

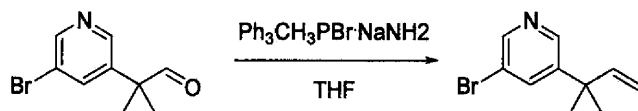


工程 B. 1-(5-ブロモ-3-ピリジニル)シクロプロパンカルバルデヒド

アセトニトリル (2.5 mL) 中の実施例 73 工程 A からの表題化合物 (114 mg, 0.500 mmol) の溶液に Dess-Martin Periodinane (254 mg, 0.600 mmol) を加えた。該反応物を、反応完了まで室温で攪拌した。ついでそれを減圧下で濃縮し、ジクロロメタン中の 2% メタノールで希釈し、シリンジフィルターに通過させた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~100% 酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 227.86 [M+2+H]⁺。

【0262】

【化119】

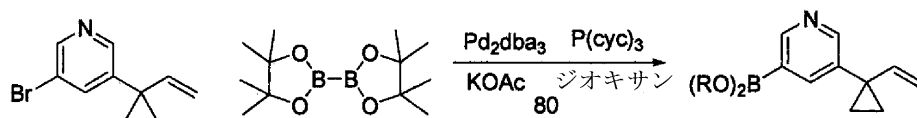


工程 C. 3-ブロモ-5-(1-エテニルシクロプロピル)ピリジン

テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロンドーナトリウムアミド複合体 (510 mg, 0.122 mmol) の溶液にテトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の実施例 73 工程 B からの表題化合物 (97 mg, 0.43 mmol) の溶液を加えた。該反応物を室温で 16 時間攪拌した。ついでそれを飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% 酢酸エチル) による精製は表題化合物を与えた。LCMS m/z 225.77 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.68 (dd, J=10.4, 17.1, 1H), 4.98 (d, J=10.4, 1H), 4.62 (d, J=17.1, 1H), 1.12-1.05 (m, 4H)。

【0263】

【化120】



工程 D. [5-(1-エテニルシクロプロピル)-3-ピリジニル]ボロン酸

ジオキサン (0.80 mL) 中の実施例 73 工程 C からの表題化合物 (0.036 g, 0.161 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.082 g, 0.321 mmol)

10

20

30

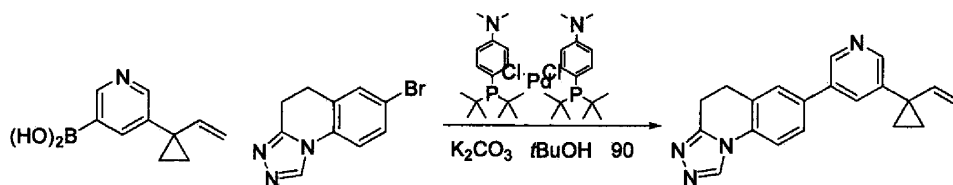
40

50

1)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.029 g, 0.032 mmol)、トリクロヘキシルホスフィン(0.018 g, 0.064 mmol)および酢酸カリウム(0.047 g, 0.48 mmol)を含有するバイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応物をシリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 189.12 [M]⁺。

【0264】

【化121】



10

工程E. 7-[5-(1-エテニルシクロプロピル)-3-ピリジニル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

実施例22工程Bからの表題化合物(35 mg, 0.14 mmol)、実施例73工程Dからの表題化合物(30 mg, 0.16 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(2.0 mg, 2.8 μmol)および炭酸カリウム(285 mg, 0.42 mmol)を含有するバイアルにtert-ブタノール(1.6 mL)および水(0.19 mL)を加えた。該バイアルに窒素を通し、該バイアルを密封し、80℃に一晩加熱した。ついで該反応溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LCMS m/z 315.05 [M+H]⁺。

20

【0265】

工程F. 7-[5-(1-エチルシクロプロピル)-3-ピリジニル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

酢酸エチル(1.5 mL)中のロージウム(アルミナ上の5%, 15 mg)を含有するフラスコに酢酸エチル(1.5 mL)中の実施例76工程Eからの表題化合物(48 mg, 0.15 mmol)の溶液を加えた。該フラスコに窒素を通し、ついで該フラスコを水素バルーン下に配置した。1時間攪拌した後、該フラスコに窒素を通し、該反応混合物をシリンジフィルターに通過させ、減圧下で濃縮した。得られた物質をアセトニトリルで希釈し、HPLC(C18カラム、10~100% アセトニトリル/水、共に0.1% v/v トリフルオロ酢酸)により精製して表題化合物を得た。LCMS m/z 317.07 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 10.06(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.09-8.00(m, 3H), 3.47-3.46(m, 2H), 3.40-3.38(m, 2H), 1.84(q, J=7.3 Hz, 2H), 1.12-1.10(m, 2H), 1.04-1.01(m, 2H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H)。

30

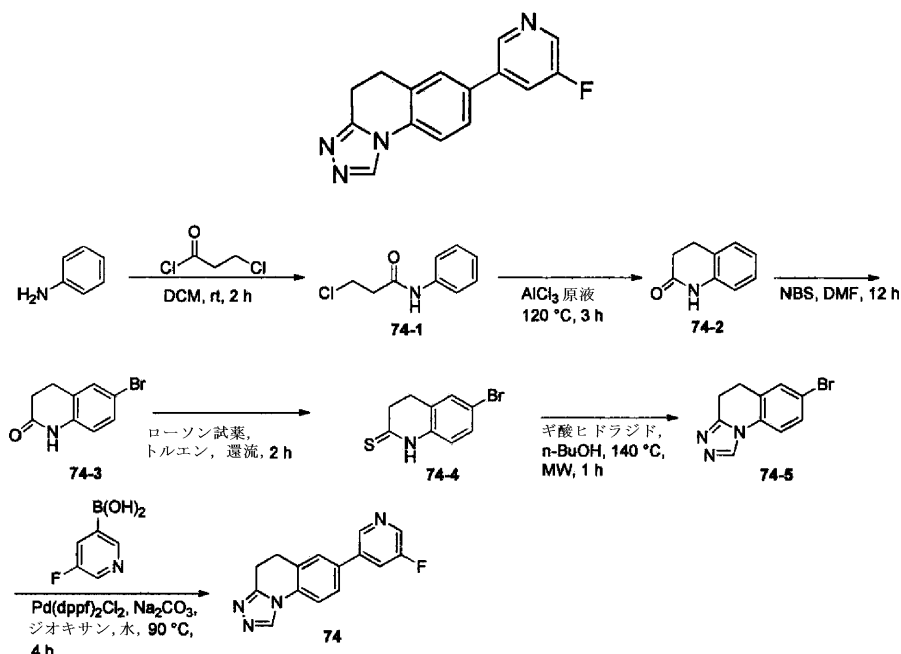
【0266】

実施例74

【0267】

40

【化 1 2 2】



10

工程 A. 3-クロロ-N-フェニルプロパンアミド

0°C に冷却したジクロロメタン (500 mL) 中のアニリン (40 g, 0.429 mol) の攪拌溶液に、一定の攪拌を行いながら、3-クロロプロパノイルクロリド (49.1 mL, 0.515 mol) を滴下した。反応物を室温で2時間攪拌した。該反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、ジクロロメタン (4×500 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.01 (s, 1H), 7.58–7.56 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.30–7.26 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.05–7.01 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.88–3.85 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.82–2.81 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)。MS ($M+1$): 184.1。

20

【0268】

工程 B. 3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

AlCl_3 (116.2 g, 0.87 mol) の攪拌溶液に3-クロロ-N-フェニルプロパンアミド (74-1; 40 g, 0.22 mol) を加えた。反応物を 120°C で3時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (500 mL) で希釈し、冷却条件下で1N塩酸水溶液 (500 mL) でゆっくり洗浄し、酢酸エチル (4×200 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをn-ペンタン (250 mL) と共に0.5時間攪拌し、n-ペンタン (50 mL) を使用して濾過して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (bs, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 7.00–6.97 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.79–6.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.99–2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.66–2.63 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)。MS ($M+1$): 148.1。

30

40

【0269】

工程 C. 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (74-2; 15.0 g, 0.11 mol) の攪拌溶液に 0°C でN-ブロモスクシンイミド (18.4 g, 0.11 mol) を少しずつ加えた。反応物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、一定の攪拌を行いながら氷冷水 (300 mL) で希釈し、固体残渣を濾過し、乾燥して表題化合物 (1-3) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.3

50

0-7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.78-6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.87-2.84 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66-2.63 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)。MS ($M+2$): 228.0。

【0270】

工程D. 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン

トルエン (150 mL) 中の6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン (74-3; 15.0 g, 0.066 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (13.4 g, 0.033 mol) を加えた。反応物を100℃で3時間還流した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS ($M+2$): 243.9。

10

【0271】

工程E. 7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

n-ブタノール (2 mL) 中の6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン (74-4; 0.17 g, 0.0007 mol) の攪拌溶液にギ酸ヒドラジド (0.105 g, 0.0017 mol) を室温に加えた。マイクロ波照射条件下、反応物を140℃で1時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS ($M+3$): 252.2。

20

【0272】

工程F. 7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

1, 4-ジオキサソ (3 mL) と水 (3 mL) との混合物中の7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン (74-5; 0.146 g, 0.0005 mol) および (5-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (0.122 g, 0.0008 mol) の攪拌溶液に炭酸ナトリウム (0.184 g, 0.0015 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間バージした。ついで触媒 Pd (dppf)₂ Cl₂ (0.023 g, 0.00002 mol) を加え、90℃で4時間攪拌した。該反応混合物をCELITEで濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (74) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.577-8.572 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.12-8.09 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 3.11 (s, 4H)。MS ($M+1$): 267.1。

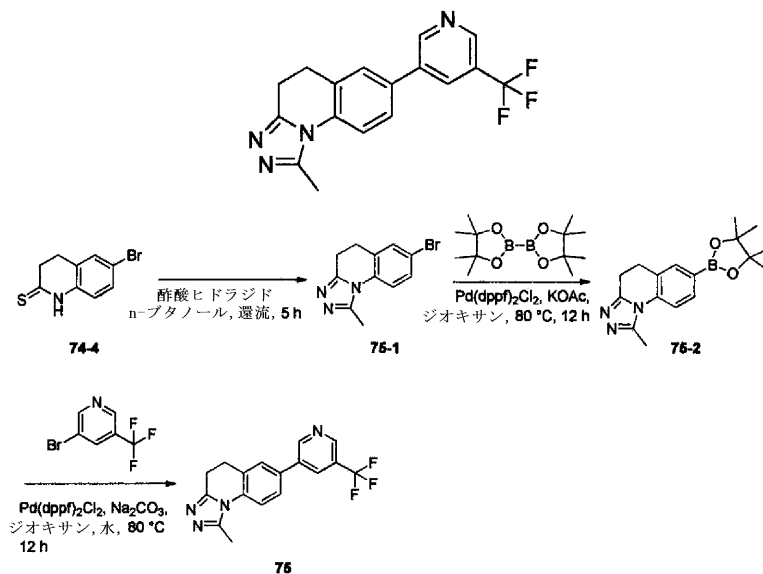
30

【0273】

実施例 75

【0274】

【化 1 2 3】



10

工程 A. 7-ブロモ-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

n-ブタノール (20 mL) 中の 6-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン (74-4; 1.0 g, 0.004 mol) の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド (1.19 g, 0.016 mol) を室温で加えた。反応物を 140 °C で 5 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+2): 266.0。

20

【0275】

工程 B. 1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

30

1,4-ジオキササン (20 mL) 中の 7-ブロモ-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン (75-1; 1 g, 0.0037 mol) および 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (3.84 g, 0.015 mol) の攪拌溶液に酢酸カリウム (1.1 g, 0.0113 mol) を加えた。次の 20 分間にわたって反応物をアルゴンでパージした。触媒 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.00007 mol) を加え、再びアルゴンで 10 分間パージし、80 °C で 12 時間攪拌した。該反応混合物を CELITE 床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 312.2。

40

【0276】

工程 C. 1-メチル-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

1,4-ジオキササン (10 mL) の混合物中の 1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン (75-2; 0.5 g, 0.00112 mol) および 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.381 g, 0.00168 mol) の攪拌溶液に水性炭酸ナトリウム (2M) (1.68 mL, 0.003376 mol) を加えた。反応物をアルゴンで 20 分間パージした。ついで触媒 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.0459 g, 0.003376 mol) を加え、80 °C で 12 時間攪

50

拌した。該反応混合物をC E L I T E床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DM SO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91–7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.78–7.76 (d, 8 Hz, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.70 (s, 3H)。MS (M+1): 331.1。

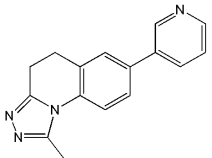
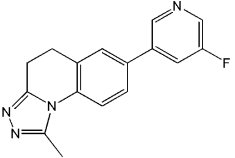
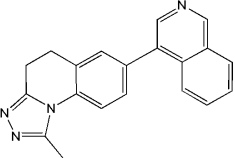
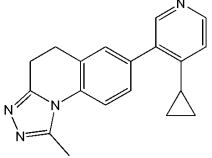
【0277】

表6の化合物は全て、実施例75に記載されている化学法を用いて製造した。

【0278】

【表8】

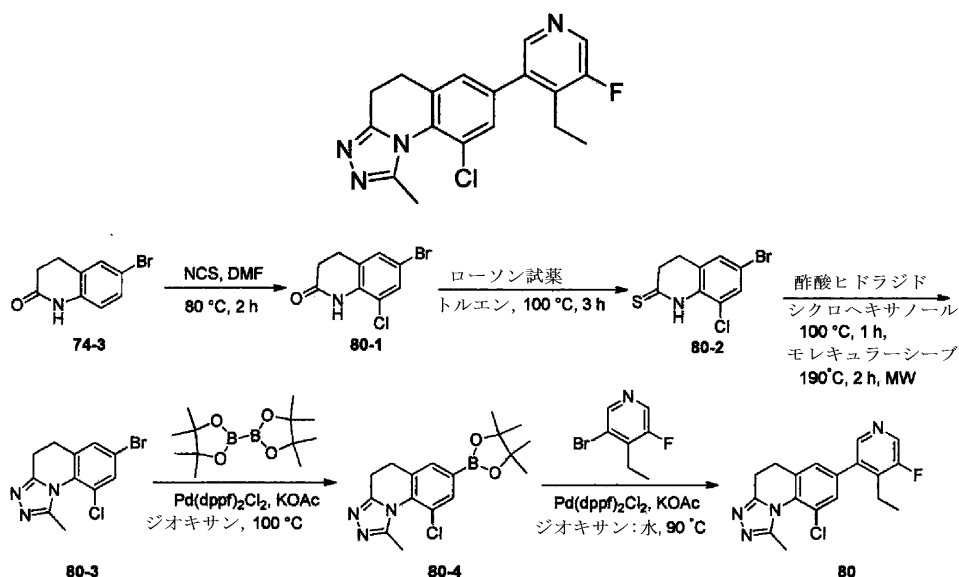
表 6

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
76		1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	263.3
77		7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	281.2
78		7-(イソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	313.3
79		7-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	303.3

実施例 80

【0279】

【化124】



10

20

30

40

50

工程A. 6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン

N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (74-3; 20 g, 0.088 mol) の攪拌溶液に80℃でN-クロロスクシンイミド (17.7 g, 0.132 mol) を少しずつ加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、氷冷水で希釈した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.61 (bs, 1H), 7.52-7.51 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.93-2.90 (t, J=8 Hz, 2H)。MS (M+1): 261.2。

【0280】

10

工程B. 6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン

トルエン (130 mL) 中の6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (80-1; 10 g, 0.038 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (7.7 g, 0.019 mol) を加えた。反応物を100℃で3時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.25 (s, 1H), 7.61-7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H)。MS (M+2): 277。

【0281】

工程C. 7-ブロモ-9-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

20

シクロヘキサノール (20 mL) 中の6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン (80-2; 0.45 g, 0.0016 mol) の溶液に酢酸ヒドラジド (0.241 g, 0.0032 mol) を加え、マイクロ波照射条件下で該反応混合物を100℃で1時間加熱した。ついで1.5 g のモレキュラーシーブ粉末を加え、該反応混合物を再びマイクロ波条件下で190℃で2時間加熱した。該反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 2.87 (bs, 4H), 2.50 (s, 3H)。MS (M+1): 298.2。

30

【0282】

工程D: 9-クロロ-1-メチル-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

1, 4-ジオキササン (60 mL) 中の7-ブロモ-9-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン (80-3; 0.62 g, 0.0020 mol) および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (4.33 g, 0.017 mol) の攪拌溶液に酢酸カリウム (0.408 g, 0.0041 mol) を加えた。次の20分間にわたって反応物をアルゴンでパージした。触媒 Pd (dppf)₂ Cl₂ (0.076 g, 0.00007 mol) を加え、再びアルゴンで10分間パージし、80℃で18時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを中性アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 346.4。

40

【0283】

工程E: 9-クロロ-7- (4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル) -1-メチル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

1, 4-ジオキササン (5 L) と水 (5 mL) との混合物中の9-クロロ-1-メチル-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン (80-4; 0.7

50

17 g, 0.0020 mol) および 3-ブロモ-4-エチル-5-フルオロピリジン (0.423 g, 0.0020 mol) の攪拌溶液に炭酸ナトリウム (0.66 g, 0.0062 mol) を加えた。次の20分間にわたって反応物をアルゴンでパージした。触媒 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ・ジクロロメタン (0.084 g, 0.0001 mol) を加え、再びアルゴンで10分間パージし、90℃で4時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびそれに続く分取HPLC (分析条件; カラム: ZORBAX XDB (150 mm×4.6 mm×3.5 μm), 移動相 (A): 水, 移動相 (B): MeOH, 流速: 1.0 mL/分, 勾配 T/%B: 0/20, 6/25, 25/75, 27/20, 30/20) により精製

10

して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.94 (bs, 4H), 2.65–2.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.09–1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。MS (M+1): 343.2。

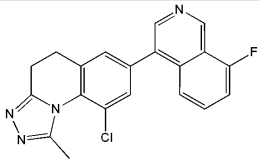
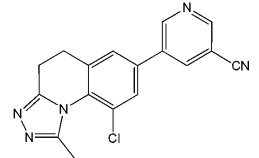
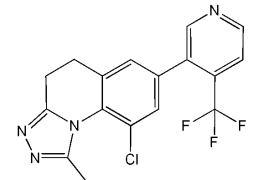
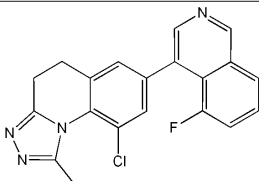
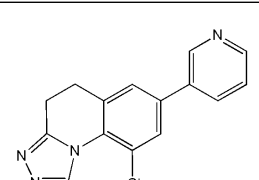
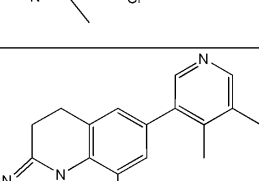
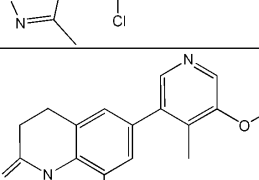
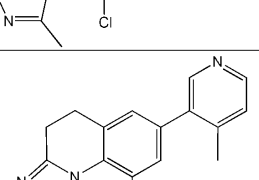
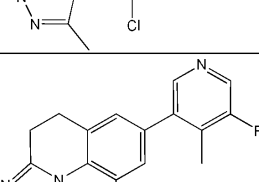
【0284】

表7の化合物は全て、実施例80に記載されている化学法を用いて製造した。

【0285】

【表 9】

表 7

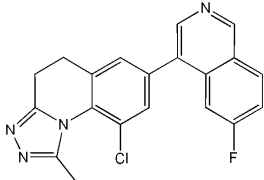
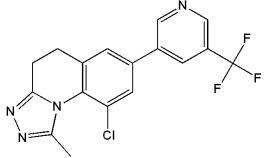
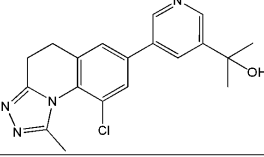
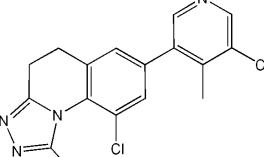
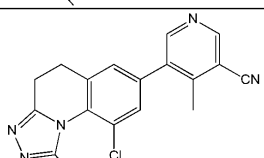
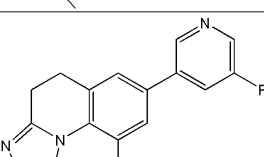
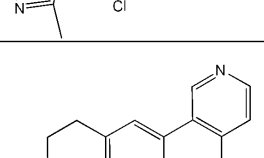
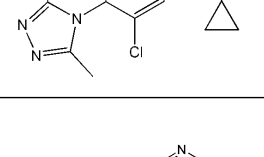
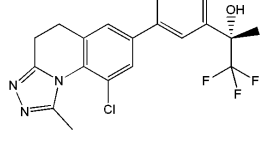
実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
81		9-クロロ-7-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	365.8
82		5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ニコチノニトリル	322.7
83		9-クロロ-1-メチル-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	365.7
84		9-クロロ-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	365.8
85		9-クロロ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	297.7
86		9-クロロ-7-(4,5-ジメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	325.8
87		9-クロロ-7-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	341.8
88		9-クロロ-1-メチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	311.7
89		9-クロロ-7-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	329.7

10

20

30

40

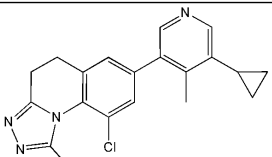
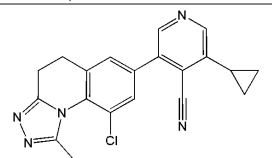
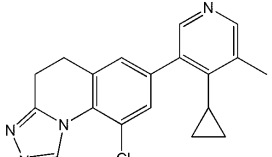
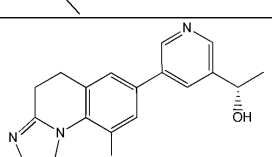
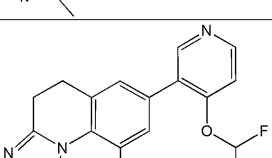
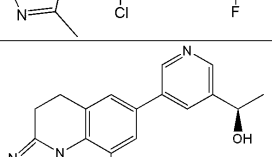
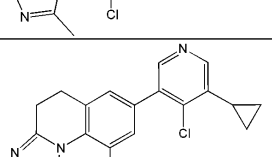
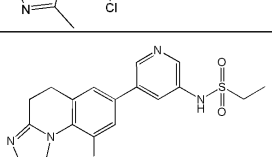
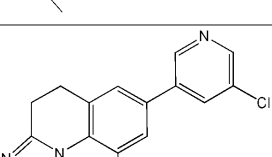
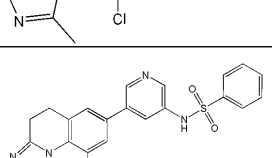
90		9-クロロ-7-(6-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	365.8
91		9-クロロ-1-メチル-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	365.7
92		2-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール	355.8
93		9-クロロ-7-(5-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	346.2
94		5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-4-メチルニコチノニトリル	336.7
95		9-クロロ-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	315.7
96		9-クロロ-7-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	337.8
97		(S)-2-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	409.8
98		9-クロロ-7-(4-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	355.8

10

20

30

40

99		9-クロロ-7-(5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	351.8
100		3-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-5-シクロプロピルイソニコチノニトリル	362.8
101		9-クロロ-7-(4-シクロプロピル-5-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	351.8
102		(S)-1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)エタノール	341.8
103		9-クロロ-7-(4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	363.7
104		(R)-1-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)エタノール	341.8
105		9-クロロ-7-(4-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	372.2
106		N-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド	404.8
107		9-クロロ-7-(5-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	332.1
108		N-(5-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	452.9

10

20

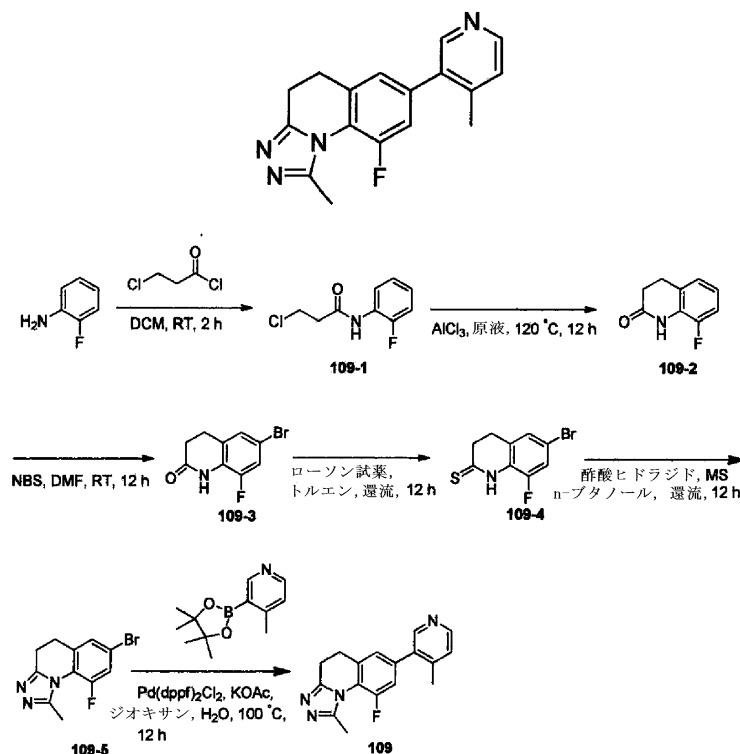
30

40

実施例 109

【0286】

【化 1 2 5】



10

20

工程 A. 3-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド

ジクロロメタン (100 mL) 中の 2-フルオロアニリン (15 g, 0.135 mol) の攪拌溶液に、一定の攪拌を行いながら、冷却条件下 (0°C)、3-クロロプロパノイルクロリド (15.168 mL, 0.135 mol) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。該反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン ($4 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS (M+1): 201.9。

【0287】

工程 B. 8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

塩化アルミニウム (26.53 g, 0.199 mol) の攪拌溶液に 3-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド (109-1; 10 g, 0.0497 mol) を加えた。反応物を 120°C に加熱し、5 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (200 mL) で希釈し、冷却条件下で 17% 塩酸水溶液 (500 mL) でゆっくり洗浄し、酢酸エチル ($4 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 166.1。

【0288】

工程 C. 6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (109-2; 7 g, 0.0424 mol) の攪拌溶液に 0°C で N-ブロモスクシンイミド (9.06 g, 0.050 mol) を少しずつ加えた。反応物混合物を室温で 12 時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、一定の攪拌を行いながら氷冷水 (150 mL) で希釈し、固体残渣を濾過し、乾燥して表題化合物 (1-3) を得た。MS (M+1): 245.1。

【0289】

工程 D. 6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-チオン

トルエン (30 mL) 中の 6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (109-3; 8 g, 0.032 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (1

30

40

50

3.26 g, 0.032 mol)を加えた。反応物を100℃で12時間還流した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 262.0。

【0290】

工程E. 7-ブromo-9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

n-ブタノール(25 mL)中の6-ブromo-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-チオン(109-4; 3.0 g, 0.011 mol)の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド(4.81 g, 0.065 mol)を加え、ついでモレキュラーシーブを加えた。反応物を120℃で16時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 284.2。

【0291】

工程F. 9-フルオロ-1-メチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

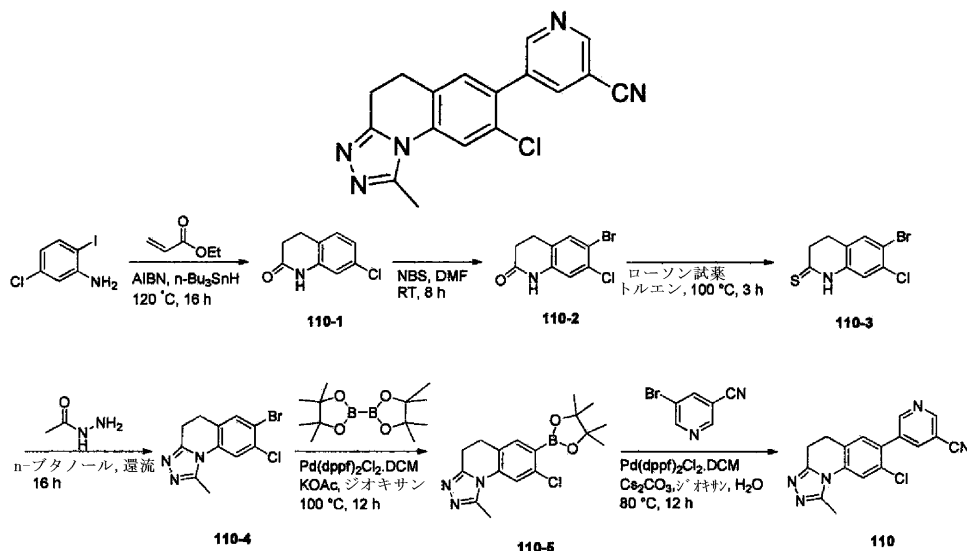
1,4-ジオキサン(10 mL)と水(10 mL)との混合物中の7-ブromo-9-フルオロ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン(109-5; 1.8 g, 0.0063 mol)および(4-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(1.73 g, 0.0127 mol)の攪拌溶液に酢酸カリウム(1.88 g, 0.0191 mol)を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒Pd(dppf)₂Cl₂(0.260 g, 0.000319 mol)を加え、100℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46-8.44(d, J=8 Hz, 1H), 8.422(s, 1H), 7.52-7.48(d, J=16 Hz, 1H), 7.423(s, 1H), 7.36-7.35(d, J=4 Hz, 1H), 2.99(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.31(s, 3H)。HPLC純度98.68%, MS (M+1): 294.7。

【0292】

実施例110

【0293】

【化126】



工程A. 7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アクリル酸エチル(30.38 mL, 0.276 mol)、n-トリブチルスズヒドリ

ド (22.3 mL, 0.0828 mol)、ジメチルスルホキシド中の5-クロロ-2-ヨードアニリン (14.0 g, 0.0552 mol) の溶液にAIBN (3.6 g, 0.022 mol) を室温で加えた。該反応混合物を120℃に加熱し、16時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、該反応混合物を水で希釈した。水相を酢酸エチル (3×500 mL) で抽出し、合せた有機層を冷水で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をヘキサン中の0~20%酢酸エチルによるシリカゲル (60~120メッシュ) カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 7.17-7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.85-2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.44-2.41 (t, J=8 Hz, 2H); MS (M+1): 181.9。

10

【0294】

工程B. 6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (110-1; 2.92 g, 0.016 mol) の溶液に室温でN-ブロモスクシンイミド (3.14 g, 0.0176 mol) を少しずつ加えた。該反応物混合物を室温で16時間攪拌した。16時間後、該反応混合物を冷水で希釈し、固体を沈殿させ、該固体を濾過し、該固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥させて表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.87-2.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.45-2.41 (t, J=7.6 Hz, 2H); MS (M+1): 259.9。

20

【0295】

工程C. 6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -チオン

トルエン (50 mL) 中の6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (110-2; 2.95 g, 0.0113 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (2.2 g, 0.00566 mol) を加えた。反応物を100℃で3時間還流した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサン中の7%酢酸エチルを使用するシリカゲル (60~120メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.93-2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.80-2.76 (t, J=8.0 Hz, 2H); MS (M+1): 275.8。

30

【0296】

工程D. 7-ブロモ-8-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

n-ブタノール (80 mL) 中の6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -チオン (110-3; 1.8 g, 0.0065 mol) の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド (1.2 g, 0.0162 mol) を加えた。反応物を16時間還流した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中の0~5%メタノールを使用するシリカゲル (60~120メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 2.96 (bs, 4H), 2.66 (s, 3H)。MS (M+1): 296.0。

40

【0297】

工程E: 7, 8-ジクロロ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

ジオキサン (20 mL) 中の7-ブロモ-8-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン (110-4; 1.0 g, 0.00

50

334mol)に4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ
 ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(6.7g, 0.0267mol)、酢酸カリウム
 (0.65g, 0.00669mol)を加えた。次の20分間にわたって反応物をアル
 ギンでパージした。パージ後、Pd(dppf)₂Cl₂・ジクロロメタン(0.13g
 , 0.000016mol)を加えた。該反応混合物を100℃に加熱し、8時間攪拌し
 た。該反応混合物を室温に冷却し、該反応混合物をセライト床で濾過し、セライト床を酢
 酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層
 を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮
 して粗製化合物7, 8-ジクロロ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-
 ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを褐色半
 固体として得た(該粗生成物を、更に精製することなく、次工程のために取っておいた)
 。MS(M+1)346.2。

10

【0298】

工程F. 5-(8-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾ
 ロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)ニコチノニトリル

1, 4-ジオキササン(10mL)と水(5mL)との混合物中の7, 8-ジクロロ-6
 -(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,
 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(110-5; 0.2g, 0.000578m
 ol)および5-ブロモニコチノニトリル(0.83g, 0.000578mol)の攪
 拌溶液に炭酸セシウム(0.37g, 0.00115mol)を加えた。反応物をアルギ
 ンで20分間パージした。20分後、Pd(dppf)₂Cl₂・ジクロロメタン(0.
 023g, 0.0000289mol)を加えた。該反応混合物を100℃に加熱し、6
 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、CELITE床で濾過し、該床を酢酸エチ
 ルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、有機層
 を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し
 、ジクロロメタン中の5%メタノールを使用するシリカゲル(60~120メッシュ)カ
 ラムクロマトグラフィーにより精製した。再びそれを分取HPLC(分析条件; カラム:
 Xbridge C18(250mm×4.6mm×5μm), 移動相(A):水, 移動
 相(B):アセトニトリル, 流速:1.0mL/分, 勾配T/% B:0/95, 8/5
 0, 25/50, 27/95, 30/95)により精製して表題化合物を得た。¹H N
 MR(400MHz, DMSO-d₆)δ 9.09(s, 1H), 8.977-8.9
 72(d, J=2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.7
 2(s, 1H), 3.01(bs, 4H), 2.71(s, 3H)。MS(M+1):3
 22.2。

20

30

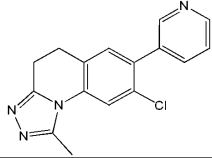
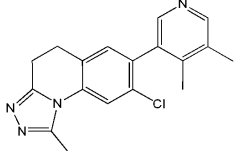
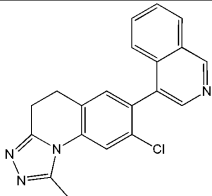
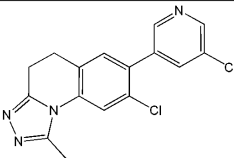
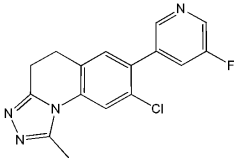
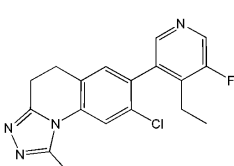
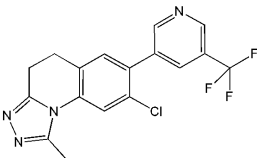
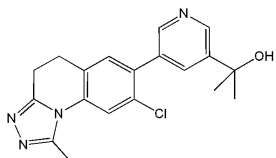
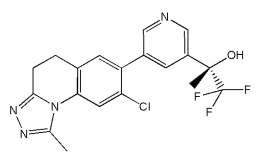
【0299】

表8の化合物を、実施例110に記載されている化学法を用いて製造した。

【0300】

【表 10】

表 8

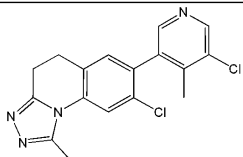
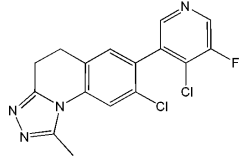
実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
111		8-クロロ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	297.7
112		8-クロロ-7-(4,5-ジメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	325.8
113		8-クロロ-7-(イソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	347.8
114		8-クロロ-7-(5-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	332.1
115		8-クロロ-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	315.7
116		8-クロロ-7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	343.7
117		8-クロロ-1-メチル-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	365.7
118		2-(5-(8-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール	355.8
119		(S)-2-(5-(8-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	409.8

10

20

30

40

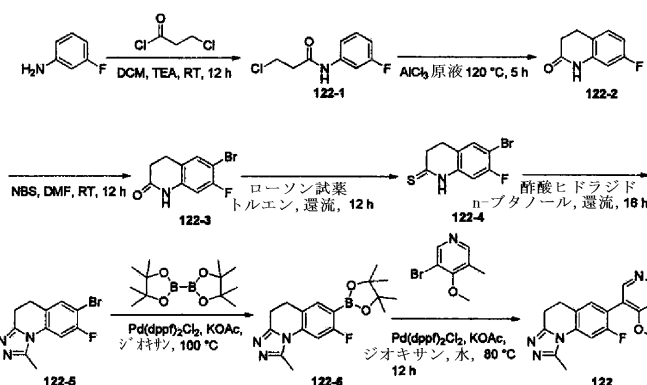
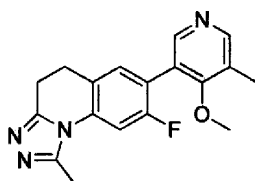
120		8-クロロ-7-(5-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	346.2
121		8-クロロ-7-(4-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	350.1

実施例 1 2 2

【0301】

【化127】

10



20

工程 A. 3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド

30

ジクロロメタン (100 mL) 中の 3-フルオロアニリン (20 g, 0.180 mol) の攪拌溶液に、一定の攪拌を行いながら、冷却条件下 (0℃)、トリエチルアミン (21.816 g, 0.216 mol) および 3-クロロプロパノイルクロリド (17.18 mL, 0.180 mol) を加えた。反応物を室温で 12 時間攪拌した。該反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、ジクロロメタン (4×100 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.48 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.29–7.24 (dd, J=14.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.15–7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84–6.81 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.89–3.86 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.83–2.80 (t, J=6.4 Hz, 2H)。MS (M+1): 201.9。

40

【0302】

工程 B. 7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

塩化アルミニウム (66.33 g, 0.497 mol) の攪拌溶液に 3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド (122-1; 25.0 g, 0.124 mol) を加えた。反応物を 120℃で 5 時間加熱した。ついで反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (400 mL) で希釈し、冷却条件下で 17% 塩酸水溶液 (150 mL) でゆっくり洗浄し、酢酸エチル (4×200 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを

50

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物（６－２）を得た。MS（M+1）：165.9。

【0303】

工程C. 6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン
N, N-ジメチルホルムアミド（30mL）中の7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（122-2；15g, 0.090mol）の攪拌溶液に0℃でN-ブロモスクシンイミド（19.22g, 0.108mol）を少しずつ加えた。反応物混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、一定の攪拌を行いながら氷冷水（150mL）で希釈し、固体残渣を濾過し、乾燥して表題化合物（1-3）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.0（bs, 1H）, 7.34-7.32（d, J=7.2Hz, 1H）, 6.59-6.57（d, J=8.8Hz, 1H）, 2.95-2.91（t, J=7.6Hz, 2H）, 2.65-2.61（t, J=7.6Hz, 2H）。MS（M+1）：245.9。

10

【0304】

工程D. 6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン
トルエン（50mL）中の6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（122-3；13g, 0.02mol）の攪拌溶液にローソン試薬（21.54g, 0.0532mol）を加えた。反応物を100℃で12時間還流した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS（M+1）：261.88。

20

【0305】

工程F. 7-ブロモ-8-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

n-ブタノール（30mL）中の6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン（122-4；7.0g, 0.026mol）の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド（4.81g, 0.065mol）を加えた。反応物を120℃で16時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.88-7.86（d, J=7.6Hz, 1H）, 7.70-7.67（d, J=10Hz, 1H）, 3.0-2.94（m, 4H）, 2.67（s, 3H）。MS（M+1）：284.2

30

【0306】

工程G: 8-フルオロ-1-メチル-7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

1, 4-ジオキササン（50mL）中の7-ブロモ-8-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン（122-5；5.0g, 0.0177mol）および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（18.65g, 0.070mol）の攪拌溶液に酢酸カリウム（4.33g, 0.044mol）を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒Pd（dppf）₂Cl₂（0.29g, 0.0003mol）を加え、100℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、ついでこれを、中性アルミナを使用する中性アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。粗製物LCMS；MS（M+1）330.0。

40

【0307】

工程H. 8-フルオロ-7-（4-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル）-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

1, 4-ジオキササン（10mL）と水（10mL）との混合物中の8-フルオロ-1-

50

メチル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン(122-6; 0.247 g, 0.00375 mol) および 3-ブロモ-4-メトキシ-5-メチル-ピリジン(0.909 g, 0.0045 mol) の攪拌溶液に酢酸カリウム(1.109 g, 0.0112 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒Pd(dppf)₂Cl₂(0.153 g, 0.000187 mol) を加え、80℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.65-7.62(d, J=12 Hz, 1H), 7.57-7.55(d, J=8 Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 3.03-2.97(m, 4H), 2.71(s, 3H), 2.28(s, 3H)。LCMS(M+1): 325.1。

10

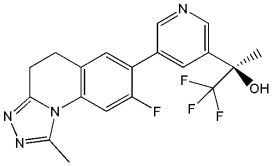
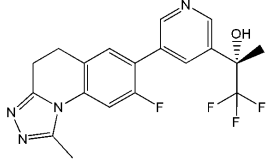
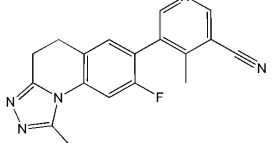
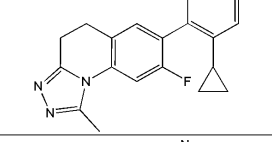
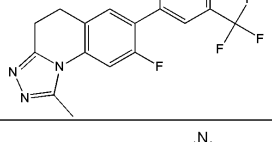
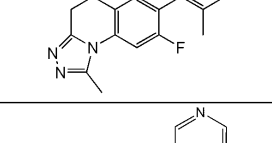
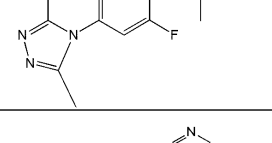
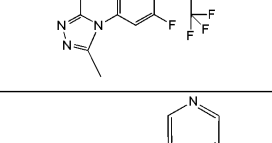
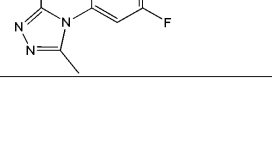
【0308】

表9の化合物を、実施例122に記載されている化学法を用いて製造した。

【0309】

【表 1 1】

表 9

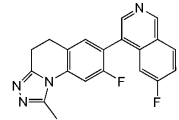
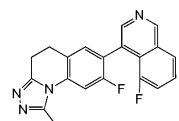
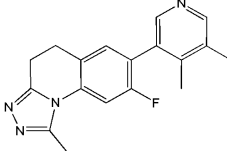
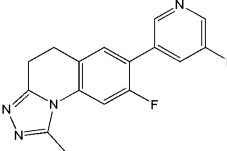
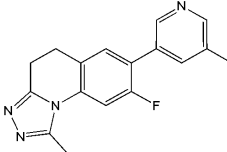
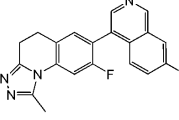
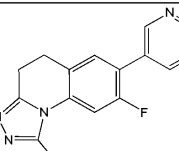
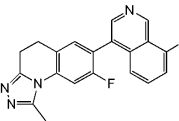
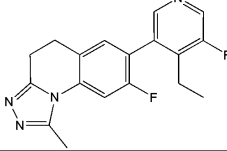
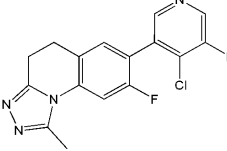
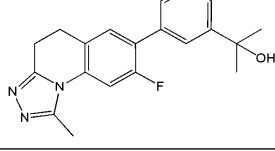
実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
123		(R)-1,1,1-トリフルオロ -2-(5-(8-フルオロ-1-メチル -4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル) ピリジン-3-イル)プロパン-2- オール	393.3
124		(S)-1,1,1-トリフルオロ -2-(5-(8-フルオロ-1-メチル -4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル) ピリジン-3-イル)プロパン-2- オール	393.3
125		5-(8-フルオロ-1-メチル-4,5- ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン-7-イル)-4-メ チルニコチノニトリル	320.3
126		7-(4-シクロプロピルピリジ ン-3-イル)-8-フルオロ-1-メチ ル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリ アゾロ[4,3-a]キノリン	321.3
127		8-フルオロ-1-メチル-7-(5-(ト リフルオロメチル)ピリジン -3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.2
128		8-フルオロ-1-メチル-7-(4-メ チルピリジン-3-イル)-4,5-ジ ヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン	296.3
129		8-フルオロ-7-(5-フルオロ-4- メチルピリジン-3-イル)-1-メ チル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]ト リアゾロ[4,3-a]キノリン	314.3
130		8-フルオロ-1-メチル-7-(4-(ト リフルオロメチル)ピリジン -3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.2
131		5-(8-フルオロ-1-メチル-4,5- ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン-7-イル)ニコ チノニトリル	306.3

10

20

30

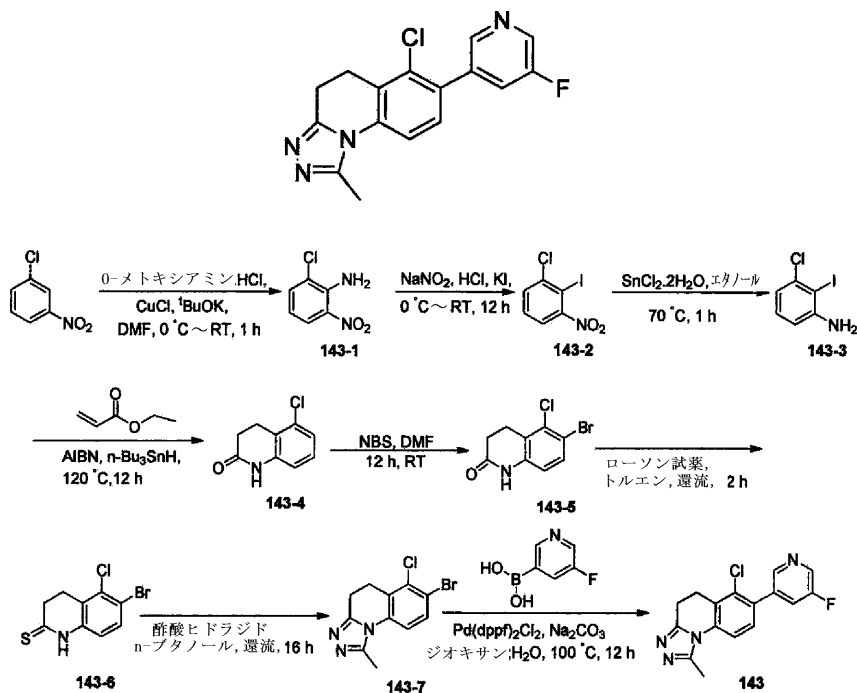
40

132		8-フルオロ-7-(6-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.3	10
133		8-フルオロ-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.3	
134		7-(4,5-ジメチルピリジン-3-イル)-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	309.3	
135		8-フルオロ-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	299.2	
136		8-フルオロ-1-メチル-7-(5-メチルピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	295.3	20
137		8-フルオロ-7-(7-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.3	
138		8-フルオロ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	281.2	
139		8-フルオロ-7-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.3	
140		7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	327.3	40
141		7-(4-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	333.7	
142		2-(5-(8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール	339.3	

実施例 1 4 3

【 0 3 1 0 】

【化 1 2 8】



10

20

工程 A. 2-クロロ-6-ニトロアニリン

1-クロロ-3-ニトロベンゼン (3.1 g, 0.0197 mol) および N-メトキシ-N-メチルホルムアミド (15 mL) に溶解した。15°C の浴内で冷却された N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の塩化第一銅およびカリウム *tert*-ブトキシド (11.07 g, 0.965 mol) の懸濁液に該溶液を 15 分で滴下した。該冷却浴を除去し、該混合物を室温にし、1 時間撹拌した。該反応を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (4 × 100 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.020–7.994 (dd, J = 8.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 7.696–7.674 (dd, J = 7.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.229 (bs, 1H), 6.705–6.664 (t, J = 8.4 Hz, 1H)。

30

【0311】

工程 B. 1-クロロ-2-ヨード-3-ニトロベンゼン

2-クロロ-6-ニトロアニリン (143-1; 1.0 g, 0.0058 mol) を塩酸 (10 mL) に溶解し、氷浴内で冷却した。ついで水 (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (0.68 g, 0.0098 mol) の溶液を、撹拌しながら、非常にゆっくり加えた。15 分後、該反応混合物を水 (10 mL) 中のヨウ化カリウム (4.1 g, 0.024 mol) の溶液内へガラスウールで濾過した。得られたオレンジ色混合物を室温で一晩撹拌した。ついでそれを酢酸エチルで抽出し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、真空下で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.854–7.835 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.788–7.768 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.624–7.584 (t, J = 7.6 Hz, 1H)。

40

【0312】

工程 C. 3-クロロ-2-ヨードアニリン

エタノール (20 mL) 中の 1-クロロ-2-ヨード-3-ニトロベンゼン (143-2; 1.4 g, 0.00490 mol) の撹拌溶液に塩化第一スズ二水和物 (5.5 g, 0.0245 mol) を少しずつ 0°C で加えた。反応混合物を 70°C で 30 分間撹拌した

50

。該反応混合物を濃縮し、氷冷水（150 mL）で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液の添加により pH を弱塩基性にした後、酢酸エチル（4 × 100 mL）で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.048–7.008（t, J = 8 Hz, 1H）, 6.713–6.693（dd, J = 8, 8.8 Hz, 1H）, 6.655–6.632（dd, J = 8.4, 9.2 Hz, 1H）, 5.5（bs, 2H）。

【0313】

工程 D. 5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン

ジメチルスルホキシド（10 mL）中の 3-クロロ-2-ヨードアニリン（143-3；1.1 g, 0.0043 mol）、AIBN（0.282 g, 0.0017 mol）、トリブチルスズヒドリド（1.8 g, 0.0064 mol）の攪拌溶液にアクリル酸エチル（1.7 g, 0.0173 mol）を 0℃ で少しずつ加えた。反応混合物を 120℃ で 12 時間攪拌した。該反応混合物を氷冷水（150 mL）で希釈し、酢酸エチル（4 × 100 mL）で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.159–7.119（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.021–7.002（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.819–6.800（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 2.941–2.651（t, J = 8 Hz, 4H）。MS（M+1）：181.8。

【0314】

工程 E. 6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン

N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の 5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（143-4；0.4 g, 0.0022 mol）の攪拌溶液に N-ブロモスクシンイミド（0.47 g, 0.0026 mol）を 0℃ で少しずつ加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、一定の攪拌を行いながら氷冷水（100 mL）で希釈し、固体残渣を濾過し、乾燥させて表題化合物を得た。MS（M+1）：259.9。

【0315】

工程 F. 6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン

トルエン（20 mL）中の 6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（143-5；1.2 g, 0.0046 mol）の攪拌溶液にローソン試薬（1.8 g, 0.0046 mol）を加えた。反応物を 100℃ で 12 時間還流した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物 6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオンを得た。MS（M+1）：277.8。

【0316】

工程 G. 7-ブロモ-6-クロロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

n-ブタノール（10 mL）中の 6-ブロモ-5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン（143-6；0.3 g, 0.0012 mol）の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド（0.2 g, 0.00213 mol）を加えた。反応物を 120℃ で 16 時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS（M+1）：298.0。

【0317】

工程 H. 6-クロロ-7-（5-フルオロピリジン-3-イル）-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

1, 4-ジオキサソ（10 mL）と水（10 mL）との混合物中の 8-フルオロ-1-メチル-7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]キノリン（143-

10

20

30

40

50

7 ; 0.20 g, 0.0006 mol) および (5-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (0.93 g, 0.0006 mol) の攪拌溶液に炭酸ナトリウム (0.127 g, 0.0012 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.048 g, 0.00006 mol) を加え、80℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.659–8.652 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.514 (s, 1H), 7.908–7.884 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.789–7.768 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.566–7.504 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.186–3.152 (m, 2H), 3.084–3.035 (m, 2H), 2.695 (s, 3H)。MS (M+1) : 315.1。

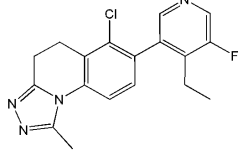
【0318】

表10の化合物を、実施例143に記載されている化学法を用いて製造した。

【0319】

【表12】

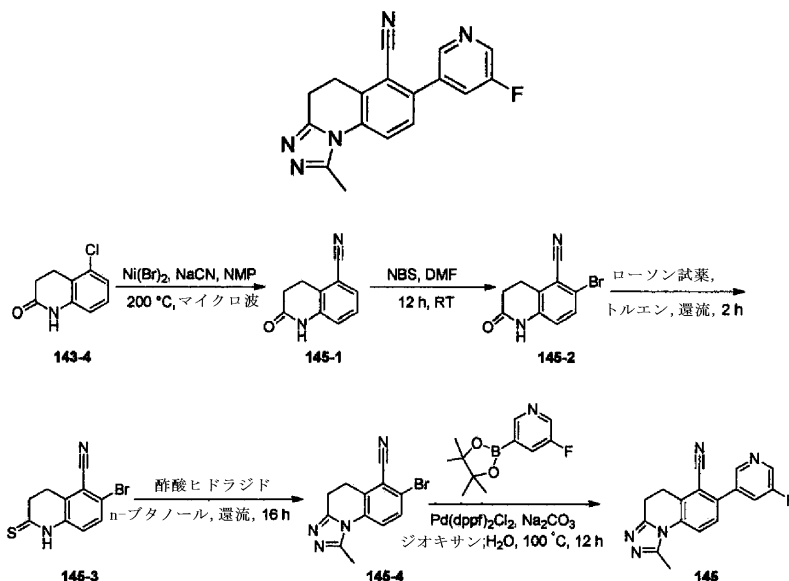
表 10

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
144		6-クロロ-7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	343.7

実施例 145

【0320】

【化129】



工程 A. 2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボニトリル

N-メチル-2-ピロリドン (10 mL) 中の5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (143-4; 1.8 g, 0.0099 mol) および臭化ニッケル (2.15 g, 0.0099 mol) の攪拌溶液にシアン化ナトリウム (0.97 g, 0.0198 mol) を室温で少しずつ加えた。反応混合物をマイクロ波照射下で200℃で10分間加熱した。該反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×100

mL)で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS (M-1): 171.2。

【0321】

工程B. 6-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボニトリル (145-1; 1.5 g, 0.0087 mol) の攪拌溶液にN-ブロモスクシンイミド (1.8 g, 0.01046 mol) を0℃で少しずつ加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。それを濃縮し、一定の攪拌を行いながら氷冷水 (100 mL) で希釈し、得られた固体残渣を濾過し、乾燥させて表題化合物を得た。MS (M+1): 251.2。

10

【0322】

工程C. 6-ブロモ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボニトリル

トルエン (20 mL) 中の6-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボニトリル (145-2; 1.3 g, 0.0052 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (2.1 g, 0.0052 mol) を加えた。反応物を100℃で12時間還流した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.612-7.561 (m, 1H), 6.980-6.959 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.779-3.769 (d, J=4 Hz, 4H)。

20

【0323】

工程D. 7-ブロモ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-6-カルボニトリル

n-ブタノール (10 mL) 中の6-ブロモ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボニトリル (145-3; 0.5 g, 0.00188 mol) の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド (0.35 g, 0.0047 mol) を加えた。反応物を120℃で16時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 289。

【0324】

30

工程F. 7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-6-カルボニトリル

1, 4-ジオキササン (10 mL) と水 (10 mL) との混合物中の7-ブロモ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-6-カルボニトリル (145-4; 0.20 g, 0.0006 mol) および(5-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (0.97 g, 0.0006 mol) の攪拌溶液に炭酸ナトリウム (0.190 g, 0.0018 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒Pd(dppf)₂Cl₂ (0.048 g, 0.00006 mol) を加え、80℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.739-8.732 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.685 (s, 1H), 8.095-8.066 (d, J=11.6 Hz, 2H), 7.782-7.742 (d, J=8 Hz, 1H), 3.282-3.240 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.143-3.109 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.702 (s, 3H)。MS (M+1): 306.1。

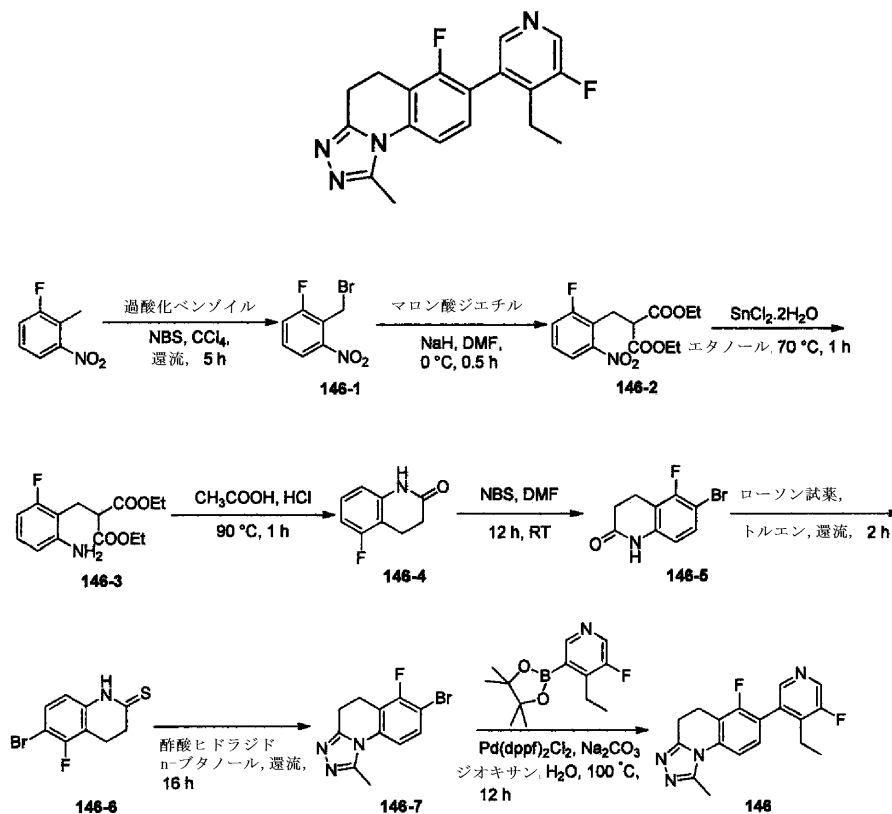
40

【0325】

実施例146

【0326】

【化 1 3 0】



10

20

工程 A. 2-(プロモメチル)-1-フルオロ-3-ニトロベンゼン

四塩化炭素 (50 mL) 中の 1-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゼン (1.0 g, 0.00645 mol) の攪拌溶液に、一定の攪拌を行いながら、N-ブロモスクシンイミド (1.25 g, 0.00709 mol) および過酸化ベンゾイル (0.3 g, 0.00129 mol) を室温で加えた。反応物を 5 時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、CELITE 床で濾過し、該床を四塩化炭素で十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93–7.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.723–7.653 (m, 2H), 4.77 (s, 2H)。

30

【0327】

工程 B. ジエチル 2-(2-フルオロ-6-ニトロベンジル) マロナート

水素化ナトリウム (0.3 g, 0.0127 mol) を N,N-ジメチルホルムアミドに 0 °C で懸濁させ、マロン酸ジエチル (1.96 g, 0.0117 mol) をゆっくり少しずつ加えた。得られた懸濁液を 0 °C で 10 分間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 2-(プロモメチル)-1-フルオロ-3-ニトロベンゼン (146-1; 2.3 g, 0.00982 mol) の溶液を滴下した。該反応混合物を 0 °C で 45 分間攪拌し、ついで飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチル (4 × 50 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85–7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65–7.54 (m, 2H), 4.09–4.03 (m, 4H), 3.71–3.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.38–3.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.123–1.074 (m, 6H)。MS (M+1): 314.1。

40

【0328】

工程 C. ジエチル 2-(2-アミノ-6-フルオロベンジル) マロナート

エタノール (30 mL) 中の ジエチル 2-(2-フルオロ-6-ニトロベンジル) マロ

50

ナート（146-2；2.5 g，0.0079 mol）の攪拌溶液に、一定の攪拌を行いながら、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （8.9 g，0.0395 mol）を加えた。得られた混合物を70℃で0.5時間～1時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、ついでCELITE床で濾過した。濾液を飽和 Na_2HCO_3 溶液で塩基性化し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS（M+1）：284.1。

【0329】

工程D. 5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン

酢酸（20 mL）中のジエチル2-（2-アミノ-6-フルオロベンジル）マロナート（146-3；2.0 g，0.00706 mol）の攪拌溶液に塩酸（20 mL）を加えた。該反応混合物を90℃で1時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、ついで氷冷水中に注いだ。それを酢酸エチル（3×40 mL）で抽出した。合せた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO） δ 10.219（s，1H），7.164-7.108（q，J=7.6 Hz，1H），6.769-6.725（t，J=8.4 Hz，1H），6.684-6.664（d，J=8.0 Hz，1H），2.871-2.832（t，J=7.6 Hz，2H），2.472-2.434（t，J=8.0 Hz，2H）。MS（M+1）：166.1。

【0330】

工程F. 6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン

N，N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（146-4；0.45 g，0.00272 mol）の攪拌溶液にN-ブロモスクシンイミド（0.53 g，0.0029 mol）を加えた。反応物を一晩攪拌した。氷冷水を反応物に加えた。分離した固体を濾過し、十分に乾燥させて表題化合物を得た。MS（M+1）：246.0。

【0331】

工程G. 6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン

トルエン（10 mL）中の6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（146-5；0.45 g，0.00184 mol）の攪拌溶液にローソン試薬（0.745 g，1.00184 mol）を加えた。反応物を120℃で加熱し、2時間維持した。該反応混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO） δ 12.364（s，1H），7.543-7.503（t，J=8.0 Hz，1H），6.895-6.874（d，J=8.4 Hz，1H），2.968-2.930（t，J=7.2 Hz，2H），2.843-2.805（t，J=8.0 Hz，2H）：MS（M+1）：260.1。

【0332】

工程H. 7-ブロモ-6-フルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]

トリアゾロ[4, 3-a]キノリン

n-ブタノール（10 mL）中の6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-チオン（146-6；0.25 g，0.00096 mol）の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド（0.177 g，0.0024 mol）を加えた。反応物を120℃で加熱し、一晩維持した。該反応混合物を冷却し、水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO） δ 7.755-7.714（t，J=8.4 Hz，1H），7.487-7.462（dd，J=1.2 Hz，1H），3.034-3.008（d，J=10.4 Hz，4H），2.640（s，3H）。MS（M+1）：284.0。

【0333】

工程 G. 7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

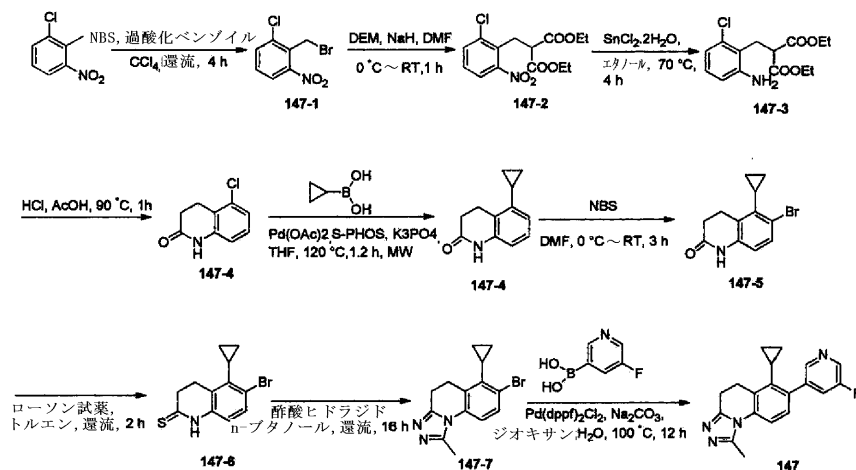
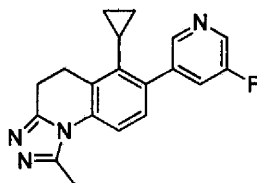
1,4-ジオキサン (5 mL) と水 (5 mL) との混合物中の 7-ブロモ-6-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン (146-7; 0.2 g, 0.00704 mol) および 4-エチル-3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.21 g, 0.0084 mol) に炭酸ナトリウム (0.186 g, 0.0176 mol) を加えた。反応物をアルゴンで次の 20 分間にわたりパージした。触媒 Pd(dppf)₂Cl₂、ジクロロメタン (0.28 g, 0.00352 mol) を加え、再びアルゴンで 10 分間パージし、100℃で 12 時間攪拌した。該反応混合物を CELITE 10 床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびそれに続く分取 HPLC (分析条件; カラム: ZORBAX XDB (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm), 移動相 (A): 水, 移動相 (B): メタノール, 流速: 1.0 mL/分, 勾配 T/%B: 0/20, 8/70, 25/70, 27/20, 30/20) により精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 8.451 (s, 1H), 8.238 (s, 1H), 7.427-7.406 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.297-7.278 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.219-3.184 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.132-3.097 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.812 (s, 3H), 2.604-2.586 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.130-1.093 (t, J=7.6 Hz, 3H)。MS (M+1): 327.1

【0334】

実施例 147

【0335】

【化 131】



工程 A. 2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-ニトロベンゼン

CCl₄ (100 mL) 中の 1-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンゼン (10 g, 0.0584 mol) の攪拌溶液に N-ブロモスクシンイミド (12.4 g, 0.0701 mol)、過酸化ベンゾイル (2.8 g, 0.0116 mol) を 0℃ で少しずつ加えた。反応物を 4 時間還流した。該反応混合物を濾過し、濃縮し、乾燥させて表題化合物を

得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.042–7.986 (m, 1 H), 7.925–7.905 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.658–7.617 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1 H), 4.784 (s, 2 H)。

【0336】

工程B. ジエチル2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル) マロナート

水素化ナトリウム (1.8 g, 0.077 mol) をN, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に0℃で懸濁させ、マロン酸ジエチル (9.9 g, 0.0623 mol) を3つに分けて加え、得られた懸濁液を0℃で10分間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-ニトロベンゼン (147-1; 13 g, 0.0519 mol) の溶液を滴下した。該反応混合物を0℃で45分間攪拌し、ついで飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。合せた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.762–7.741 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1 H), 7.635–7.616 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1 H), 7.365–7.324 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1 H), 4.195–4.142 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 4 H), 3.817–3.779 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1 H), 3.675–3.656 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 2 H), 1.236–1.201 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 6 H)。

【0337】

工程C. ジエチル2-(2-アミノ-6-クロロベンジル) マロナート

エタノール (200 mL) 中のジエチル2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル) マロナート (147-2; 13.5 g, 0.0410 mol) の攪拌溶液に塩化第一スズ二水合物 (50 g, 0.225 mol) を0℃で少しずつ加えた。反応混合物を70℃で30分間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、氷冷水 (1500 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpHを弱塩基性にした後、酢酸エチル (2×1000 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS (M+1): 300.1。

【0338】

工程D. 5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

酢酸 (80 mL) 中のジエチル2-(2-アミノ-6-クロロベンジル) マロナート (147-3; 8 g, 0.026 mol) の攪拌溶液に塩酸 (80 mL) を加え、該混合物を90℃で1時間攪拌した。該反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。合せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表題化合物を得た。MS (M+1): 182.1。

【0339】

工程E. 5-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

テトラヒドロフラン (30 mL) 中の5-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (147-4; 1 g, 0.0055 mol) およびシクロプロピルボロン酸 (0.95 g, 0.0110 mol) の攪拌溶液にリン酸カリウム (3.4 g, 0.0165 mol) およびS-Phos (0.45 g, 0.0011 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒である酢酸パラジウム (0.123 g, 0.00055 mol) を加え、120℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機部分を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 188.1。

【0340】

工程F. 6-ブロモ-5-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の5-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (147-5; 0.5 g, 0.00267 mol) の攪拌

10

20

30

40

50

溶液にN-ブロモスクシンイミド (0.47 g, 0.0026 mol) を0℃で少しずつ加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、一定の攪拌を行いながら氷冷水 (100 mL) で希釈し、得られた固体残渣を濾過し、乾燥させて表題化合物を得た。MS (M+1) : 266.1。

【0341】

工程G. 6-ブロモ-5-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -チオン

トルエン (10 mL) 中の6-ブロモ-5-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (147-6; 0.8 g, 0.0030 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (1.2 g, 0.003 mol) を加えた。反応物を100℃で12時間還流した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS (M+1) : 284.0。

10

【0342】

工程H. 7-ブロモ-6-シクロプロピル-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

n-ブタノール (10 mL) 中の6-ブロモ-5-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -チオン (147-7; 0.6 g, 0.00212 mol) の攪拌溶液に酢酸ヒドラジド (0.3 g, 0.005 mol) を加えた。反応物を120℃で16時間加温した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS (M+1) : 305.1。

20

【0343】

工程I. 6-シクロプロピル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

1, 4-ジオキササン (10 mL) と水 (10 mL) との混合物中の7-ブロモ-6-シクロプロピル-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン (147-8; 0.250 g, 0.00082 mol) および (5-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (0.126 g, 0.009 mol) の攪拌溶液に炭酸ナトリウム (0.260 g, 0.00246 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒 Pd (dppf)₂ Cl₂ (0.066 g, 0.000082 mol) を加え、80℃で12時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機層を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.587-8.580 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.548 (s, 1H), 7.881-7.856 (d, J=10 Hz, 1H), 7.679-7.658 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.401-7.380 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.237-3.203 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.050-3.016 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.671 (s, 3H), 2.175 (s, 1H), 0.759-0.739 (d, J=8 Hz, 2H), 0.034-0.022 (d, J=4.8 Hz, 2H)。MS (M+1) : 321.2。

【0344】

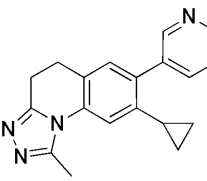
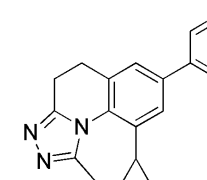
表11の化合物を、実施例147に記載されている化学法を用いて製造した。

40

【0345】

【表 1 3】

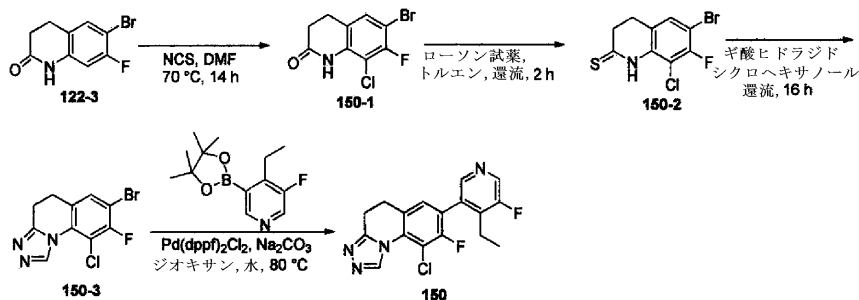
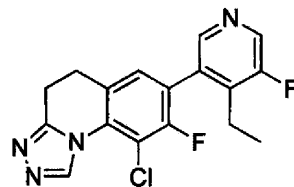
表 11

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
148		(S)-2-(5-(8-シクロプロピル-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール	415.1
149		9-シクロプロピル-7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.2

実施例 1 5 0

【 0 3 4 6 】

【 化 1 3 2 】



工程 A. 6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (122-3; 3 g, 0.0012 mol) の攪拌溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の N-クロロスクシンイミド (1.4 g, 0.0105 mol) を 70 °C で 2 時間かけて滴下した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、氷冷水で希釈した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて表題化合物を得た。MS (M-1): 278.12。

【 0 3 4 7 】

工程 B. 6-ブロモ-5-クロロ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -チオン

トルエン (10 mL) 中の 6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (150-1; 3.1 g, 0.0118 mol) の攪拌溶液にローソン試薬 (2.4 g, 0.0059 mol) を加えた。反応物を 100 °C で 3 時間還流した。該反

10

20

30

40

50

応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 2.96–2.93 (m, 2H), 2.85–2.81 (m, 2H)。MS (M–1) : 278.1。

【0348】

工程C. 7-ブロモ-9-クロロ-8-フルオロ-4, 5-ジヒドロピロロ [1, 2-a] キノリン

n-ブタノール (5 mL) 中の6-ブロモ-8-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン (150–2; 0.2 g, 0.06802 mol) の攪拌溶液にn-ブタノール (2 mL) 中のギ酸ヒドラジド (0.102 g, 0.017 mol) を80℃で1時間かけて滴下した。反応物を80℃で8時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接的に精製して表題化合物を得た。MS (M+1) : 302.1。

【0349】

工程D. 9-クロロ-7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-8-フルオロ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

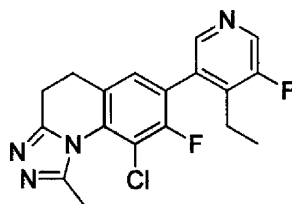
1, 4-ジオキササン (5 mL) と水 (5 mL) との混合物中の7-ブロモ-9-クロロ-8-フルオロ-4, 5-ジヒドロピロロ [1, 2-a] キノリン (150–3; 0.183 g, 0.000609 mol) および4-エチル-3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン (0.203 g, 0.00121 mol) の攪拌溶液に炭酸ナトリウム (0.192 g, 0.00181 mol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。触媒Pd (dppf) $_2$ Cl $_2$ (0.024 g, 0.000002 mol) を加え、再びアルゴンで10分間パージし、80℃で8時間攪拌した。該反応混合物をCELITE床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。集めた有機層を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.609 (s, 1H), 8.320 (s, 1H), 7.59–7.7.58 (s, J=4 Hz, 1H), 3.11–3.03 (m, 4H), 2.51–2.48 (q, J=12 Hz, 2H), 1.04–1.02 (t, J=8 Hz, 3H)。MS (M+1) : 347.1。

【0350】

実施例151

【0351】

【化133】

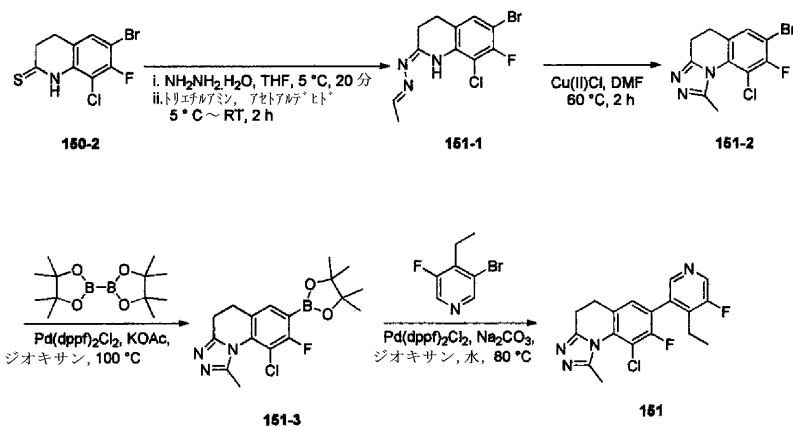


10

20

30

40



10

工程 A. 化合物 151-1

乾燥テトラヒドロフラン中の 6-ブロモ-8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-チオン(150-2; 0.5 g, 0.00169 mol)の攪拌溶液にヒドラジン水和物(0.16 mL, 0.00509 mol)を 5 °C で加え、得られた混合物を 5 °C で 30 分間攪拌した。TLC による出発物質の反応完了の後、トリエチルアミンおよびアセトアルデヒドを 5 °C で加えた。該反応混合物を室温にゆっくり加温し、1 時間攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製化合物を得、これをジクロロメタン中の 5 % メタノールによるシリカゲル(60~120)カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 151-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.89-2.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.61-2.58 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.99-1.98 (d, J=5.2, 3H)。

20

【0352】

工程 B. 7-ブロモ-9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

N,N-ジメチルホルムアミド中の化合物 151-1 (0.5 g) の攪拌溶液に塩化銅 (II) (0.68 g) を加えた。得られた溶液を 60 °C で加熱し、3 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10 mL) および水性アンモニア(10 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50 mL × 3) で抽出し、合せた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をジクロロメタン中の 5 % メタノールによるシリカゲル(60~120)カラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。MS (M+1): 316。

30

【0353】

工程 C. 9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

1,4-ジオキサン(20 mL)中の 7-ブロモ-9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン(151-2; 0.43 g, 0.00135 mol)の攪拌溶液に 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(2.75 g, 0.0108 mol)、酢酸カリウム(0.26 g, 0.00271 mol)を加えた。該反応物をアルゴンで 20 分間パージした。ついで触媒 Pd(dppf)₂Cl₂·DCM(0.055 g, 0.000067 mol)を加えた。該反応混合物を 100 °C に加熱し、8 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、濾過し、該反応混合物を CELITE 床で濾過し、CELITE 床を酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で

40

50

乾燥させ、真空下で濃縮して粗製表題化合物を得た。MS (M+1) : 282.1。

【0354】

工程D. 9-クロロ-7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-8-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン

1,4-ジオキサン(15ml)および水(5ml)の混合物中の9-クロロ-8-フルオロ-1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン(151-3; 0.4g, 0.0011mol)および3-ブromo-4-エチル-5-フルオロピリジン(0.22g, 0.0011mol)の攪拌溶液に炭酸セシウム(0.71g, 0.0022mol)を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした。ついで触媒Pd(dppf)₂Cl₂(0.04g, 0.00055mol)を加えた。該反応混合物を95℃で加熱し、95℃で6時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、該反応混合物をセライト床で濾過し、フィルター床を酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲル(60~120)カラムクロマトグラフィーおよび分取HPLC(分析条件: カラム: XTERRA C18 (250mm×4.6mm×5μm), 移動相(A): 水中の0.01%アンモニア, 移動相(B): アセトニトリル, 流速: 1.0mL/分, 時間/%B: 0/20, 8/50, 25/50, 26/20, 30/20)により精製して表題化合物(76)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.62-7.60(d, J=7.2Hz, 1H), 2.91(bs, 4H), 2.58(s, 3H), 2.57-2.54(m, 2H), 1.06-1.02(t, J=7.6Hz, 3H)。MS (M+1) : 361.1。

【0355】

表12の化合物を、実施例151に記載されている化学法を用いて製造した。

【0356】

【表14】

表 12

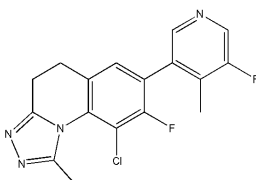
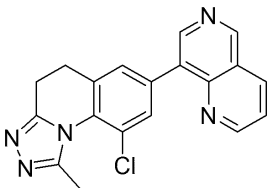
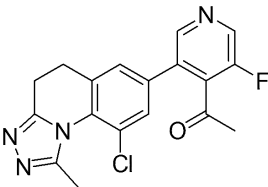
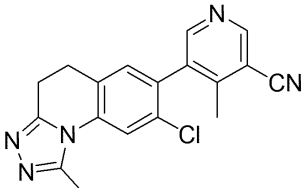
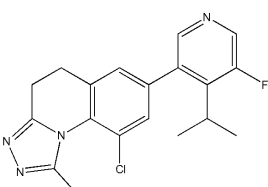
実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
152		9-クロロ-8-フルオロ-7-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	347.05

表13の化合物を、実施例80に記載されている化学法を用いて製造した。

【0357】

【表 15】

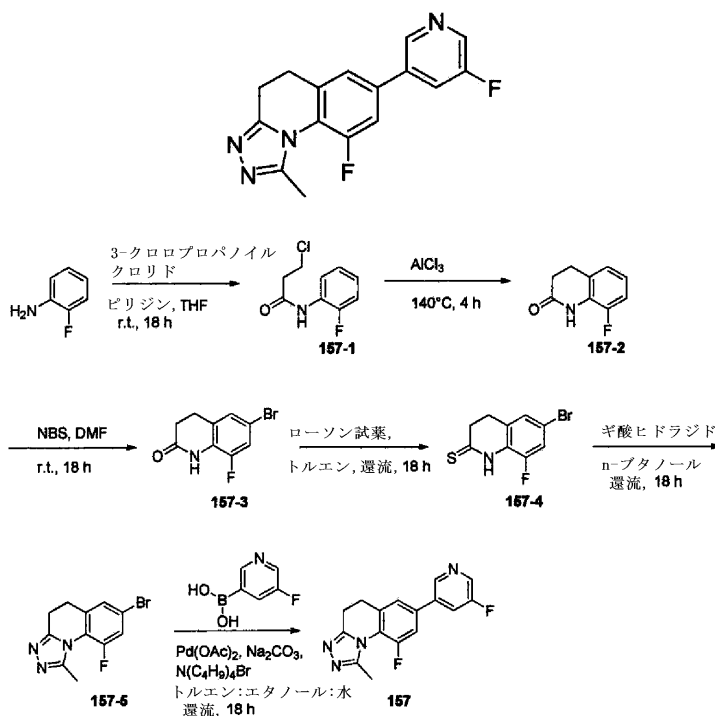
表 13

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
153		9-クロロ-1-メチル-7-(1,6-ナフチ リジン-8-イル)-4,5-ジヒドロ -[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	347.82	10
154		1-(3-(9-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒ ドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノ リン-7-イル)-5-フルオロピリジン -4-イル]エタノン	356.72	
155		5-(8-クロロ-1-メチル-4,5-ジヒド ロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリ ン-7-イル)-4-メチルニコチノニト リル	336.71	20
156		9-クロロ-7-(5-フルオロ-4-イソプ ロピルピリジン-3-イル)-1-メチル -4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン	356.89	

30

実施例 157
【0358】

【化 1 3 4】



10

20

工程 A. 3-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド

テトラヒドロフラン (100 mL) およびピリジン (22 mL) 中の 2-フルオロアニリン (20.00 g, 180.0 mmol) の溶液を 15 分間攪拌し、ついでテトラヒドロフラン (50 mL) 中の 3-クロロプロピオンクロリド (25.14 g, 198 mmol) を 0°C で加えた。該混合物を不活性雰囲気下で室温で 18 時間攪拌した。反応完了後、該混合物を水で希釈した。水層を分離し、ジエチルエーテルで抽出した。集めた有機部分を水およびブラインで洗浄し、ついで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して表題化合物 (白色固体) を得た。この中間体を、更なる精製および特徴づけを行うことなく次工程で直接使用した。

30

【0359】

工程 B. 8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

3-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド (157-1, 17.2 g, 85.30 mmol) および三塩化アルミニウム (56.9 g, 427.0 mmol) の混合物を不活性雰囲気下で 140°C で 4 時間加熱した。 0°C に冷却した後、氷冷水 (350 mL) をゆっくり加えた。得られた沈殿物を濾過し、水およびヘキサンで洗浄した。粗製化合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (B) を得た：収量：7.00 g (50%)；白色固体。この中間体を、特徴づけを行うことなく次工程で直接使用した。

【0360】

工程 C. 6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

N,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) 中の 8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (157-2; 8.30 g, 50.10 mmol) の攪拌溶液に N,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 中の N-ブロモスクシンイミド (9.80 g, 55.10 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、ついで冷却し、氷冷水 (500 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて表題化合物 (白色固体) を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 10.20 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=2.0$ Hz, $J_{\text{HF}}=10.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.93 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)。

40

50

【0361】

工程D. 6-ブロモ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-チオン
トルエン (50 mL) 中の6-ブロモ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2
(1H)-オン (157-3, 2.00 g, 8.19 mmol) の懸濁液にローソン試薬
(1.66 g, 4.10 mmol) を加えた。2時間の還流の後、トルエンを留去して粗
製生成物を得、ついでこれをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し
て表題化合物 (黄色固体) を得た。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) δ
12.14 (s, 1H), 7.46 (dd, J=2.0 Hz, J_{H F}=10.0 Hz, 1
H), 7.34 (s, 1H), 2.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.84 (d,
J=8.0 Hz, 2H)。

10

【0362】

工程E. 7-ブロモ-9-フルオロ-4, 5-ジヒドロピロロ-1-メチル-[1, 2,
4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

n-ブタノール (7 mL) 中の6-ブロモ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン
-2 (1H)-チオン (157-4; 1.71 g, 6.57 mmol) およびアセトヒド
ラジド (0.58 g, 7.89 mmol) の懸濁液を不活性雰囲気下で18時間還流した。
外界温度に冷却した後、酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) を加えた。ついで有機相を分離し、水相を酢酸エチル (5×10 mL) で抽出した。合せた有機相をブライ
ンで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製化合物をシリカゲル
上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (白色固体) を得た。¹H
NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) δ=7.79 (dd, J=2.0 Hz, J_{H F}
=11.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.95 (br s, 4H), 2.
46 (d, J_{H F}=8.5 Hz, 3H)。

20

【0363】

工程F. 9-フルオロ-7- (5-フルオロ-ピリジン-3-イル) -1-メチル-4,
5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン

1, 4-ジオキサン (5 mL) と水 (5 mL) との混合物中の7-ブロモ-9-フルオ
ロ-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン
(157-5; 0.25 g, 0.89 mmol) をトルエン (6.3 mL) に溶解し、2
.0 M炭酸ナトリウム水溶液 (2.8 mL)、5-フルオロピリジン-3-イル-3-ボ
ロン酸 (0.19 g, 1.33 mmol) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (0
.29 g, 0.89 mmol) のエタノール溶液 (2.8 mL) を加えた。該混合物を減
圧下で脱酸素化し、それに窒素を通した。このサイクルを数回繰返した後、触媒Pd (O
Ac)₂ (0.01 g, 5 mol %) を加え、得られた懸濁液を還流下で18時間加熱し
た。冷却後、酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) を加え、有機層を分離した。
水相を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、Na
₂SO₄で乾燥させ、CELITEの短い充填体で濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製化
合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (白色固
体) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.67 (t, J=1.5
Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=2.0
, 2.6 Hz, J_{H F}=9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.9 Hz, J_{H F}
=14.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.13 (t, J=
7.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.65 (d, J_{H F}=
8.3 Hz, 3H); MS (ESI): m/z=299 [M+H]⁺。

30

40

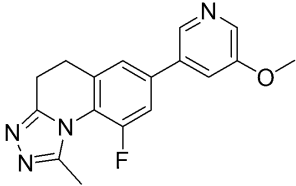
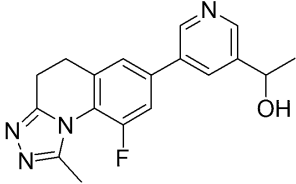
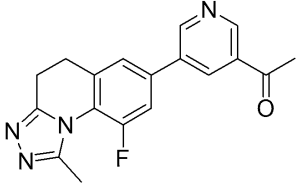
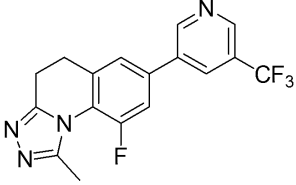
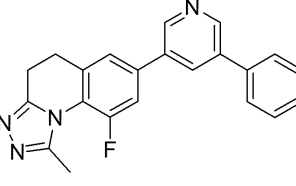
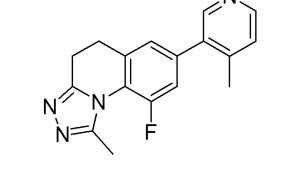
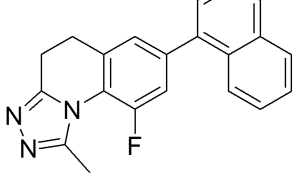
【0364】

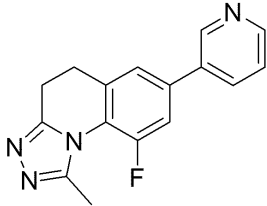
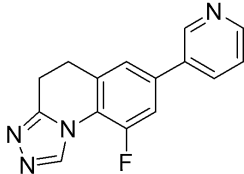
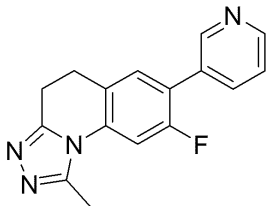
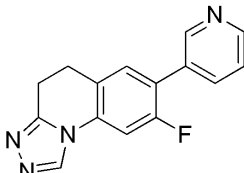
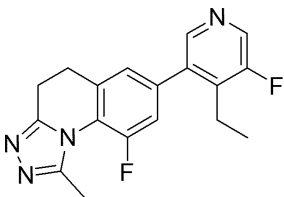
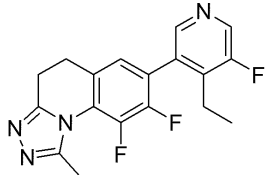
表14の化合物を、実施例157に記載されている化学法を用いて製造した。

【0365】

【表 16】

表 14

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS	
158		9-フルオロ-7-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	311.16	10
159		1-[5-(9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノール	325.36	
160		1-[5-(9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノン	322.99	20
161		9-フルオロ-1-メチル-7-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	349.01	
162		9-フルオロ-1-メチル-7-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	357.05	30
163		9-フルオロ-1-メチル-7-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	295.07	
164		9-フルオロ-7-イソキノリン-4-イル-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	331.05	40

実施例	構造	IUPAC 名	LCMS
165		9-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	281.02
166		9-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	267.37
167		8-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	281.57
168		8-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	267.39
169		7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	326.92
170		7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-8,9-ジフルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	344.85

アッセイの説明および結果

V79-ヒト-CYP11B2およびV79-ヒト-CYP11B1アッセイ:

ヒトCYP11B2またはヒトCYP11B1酵素を安定に発現するV79細胞系を、標準的なトランスフェクション法を用いて作製した。Lipofectamine 2000試薬を使用して、V79細胞をプラスミドpTriEx3-Hygro-hCyp11B2またはpTriEx3-Hygro-hCyp11B1でトランスフェクトした。ヒトCYP11B2またはヒトCYP11B1酵素を安定に発現するV79細胞を選択し、10% FBSおよび400 μg/mL ヒグロマイシンで補足されたDMEM内で~2週間維持した。10% FBSおよび400 μg/mL ヒグロマイシンで補足されたDMEM内の、単一コロニーが得られるまでの無限希釈により、単細胞クローンを作製した。クローンV79-hCYP11B2-CLE9およびV79-hCYP11B1-8C

10

20

30

40

50

7は、それぞれ、最も多くのアルドステロンおよびコルチゾールを産生すると判定された。それらはインヒビタースクリーニングのために選択された。インヒビターの試験のために、細胞を、80%コンフルエンスで、0.5%トリプシン-EDTAで集め、PBS中で1回洗浄し、400,000細胞/mLの細胞濃度で、DMEM+0.1%BSA培地内で再構成させた。25 μ lの細胞を384ウェル組織培養処理プレートに加え、0.25 μ lのインヒビターまたはDMSO(1%最終DMSO濃度)と37℃、5%CO₂で1時間混合した。インヒビターの存在下のプレインキュベーションの後、5 μ lの基質(CYP11B2アッセイには125nMの最終濃度の11-デオキシコルチコステロン、またはCYP11B1アッセイには250nM 11-デオキシコルチゾール)を加えることにより該反応を開始させた。該反応を37℃、5%CO₂で3時間行い、上清の回収により停止させた。HTRFに基づくアッセイキット(Aldosterone HTRF-CisBio#64ALDPEB, Cortisol HTRF-CisBio#63IDC002-CORT)を使用して、該上清中の産物(CYP11B2アッセイにはアルドステロン、およびCYP11B1アッセイにはコルチゾール)の量を測定した。GraphPadにおけるS字形用量反応曲線(可変勾配)フィットを用いて、生成した産物の量をインヒビターの濃度に対してプロットすることにより、該インヒビターに関するIC₅₀を決定した。

10

【0366】

実施例1~75、148および149の化合物をV79-ヒト-CYP11B2細胞アッセイにおいて試験したところ、それらは、ヒトCYP11B2の阻害に関して、10000nM未満のIC₅₀を有することが判明した。一部の化合物は250nM以下のIC₅₀を有し、他の一部の化合物は50nM以下のIC₅₀を有していた。

20

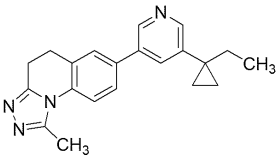
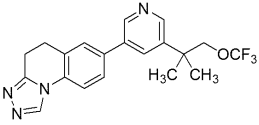
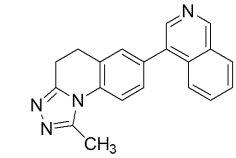
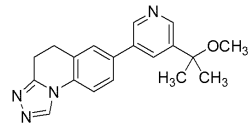
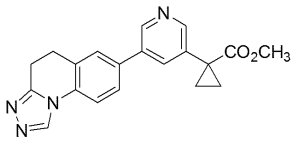
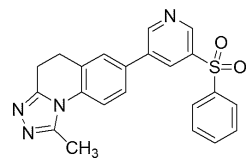
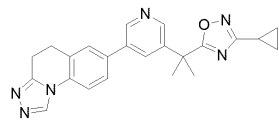
【0367】

実施例1~75、148および149の化合物をV79-ヒト-CYP11B1細胞アッセイにおいて試験した。一部の化合物は、CYP11B1の場合比較してCYP11B2の阻害に関して少なくとも10倍選択的であり、他の一部の化合物はCYP11B2の阻害に関して少なくとも30倍選択的であった。本発明の化合物に関して収集されたデータの代表例を以下の表15に示す。

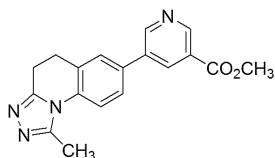
【0368】

【表 17】

表 15

実施例	構造	IUPAC 名	V79 ヒト CYP11B2 IC ₅₀ (nM)	V79 ヒト CYP11B1 IC ₅₀ (nM)	
46		7-[5-(1-エチルシクロプロピル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	1.2	54	10
37		7-{5-[2-メチル-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]ピリジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	4	69	
15		7-(イソキノリン-4-イル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	5	407	20
22		7-[5-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	5	108	
工程 D, p 76		メチル 1-[5-(4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-7-イル)ピリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキシラート	17	157	30
17		1-メチル-7-[5-(フェニルスルホニル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	40	1501	
38		7-{5-[2-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル]ピリジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	45	527	40

16



メチル 5-(1-メチル-4,5-
ジヒドロ[1,2,4]トリア
ゾロ[4,3-a]キノリン-7-
イル)ピリジン-3-カル
ボキシラート

58

2198

化合物 74 ~ 147、150 および 151 を前記方法の変法によりアッセイしたところ、それらはヒト CYP11B2 の阻害に関して 10000 nM 未満の IC₅₀ を有することが判明した。CYP11B2 アッセイのために、細胞を 600,000 細胞/mL の細胞濃度で DMEM + 0.1% BSA 培地内で再構成させ、CYP11B1 アッセイのために、細胞を 280,000 細胞/mL の細胞濃度で DMEM + 0.1% BSA 培地内で再構成させた。25 μL の細胞を 384 ウェル組織培養処理プレートに加え、0.30 μl のインヒビターまたは DMSO (1% 最終 DMSO 濃度) と 37℃、5% CO₂ で 1 時間混合した。

10

【0369】

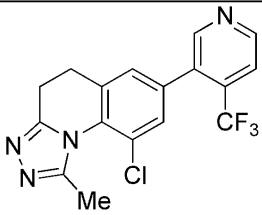
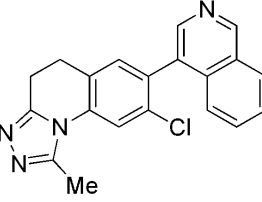
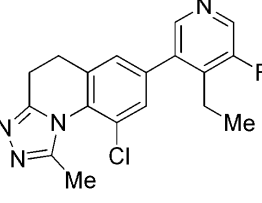
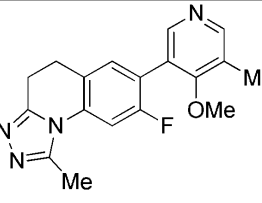
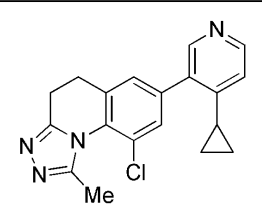
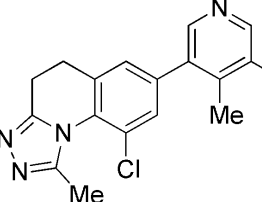
この変法を用いて本発明の化合物の幾つかに関して収集されたデータの代表例を以下の表 16 に示す。

【0370】

20

【表 18】

表 16

実施例	構造	IUPAC 名	V79 ヒト CYP11B2 IC ₅₀ (nM)	V79 ヒト CYP11B1 IC ₅₀ (nM)
83		9-クロロ-1-メチル -7-(4-(トリフルオロ メチル)ピリジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロ [1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン	22	>30,000
113		8-クロロ-7-イソキノ リン-4-イル)-1-メチ ル-4,5-ジヒドロ [1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン	17	>10,000
80		9-クロロ-7-(4-エチル -5-フルオロピリジン -3-イル)-1-メチル-4,5- ジヒドロ-[1,2,4]トリ アゾロ[4,3-a]キノリ ン	7	3,140
122		8-フルオロ-7-(4-メト キシ-5-メチルピリジ ン-3-イル)-1-メチル -4,5-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]キ ノリン	32	>10,000
96		9-クロロ-7-(4-シクロ プロピルピリジン-3- イル)-1-メチル-4,5-ジ ヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン	48	6,930
93		9-クロロ-7-(5-クロロ -4-メチルピリジン-3- イル)-1-メチル-4,5-ジ ヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン	6	765

J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81; 173-179 (2002) に記載されているプロトコルを修飾することにより、実施例157～170の化合物をV79-ヒト-CYP11B2およびV79-ヒト-CYP11B1に関してアッセイした。V79MZM1B1およびV79MZ h11B2細胞(8×10⁵細胞/ウェル)を、コンフルエンス状態になるまで、24ウェル培養プレート上で増殖させた。試験前に、DMEM培地を除去し、該インヒビターを含有する450 μlの新鮮DMEMを

10

20

30

40

50

各ウェルに加えた。37℃で60分間のプレインキュベーション工程の後、基質デオキシコルチコステロン（エタノール中の0.15 μCi の[1, 2-3H]-デオキシコルチコステロン（最終試験濃度100 nM）を含有する）が溶解された50 μl のDMEMの添加により反応を開始させた。インキュベーション時間は、37℃において、それぞれ、V79MZ h11B1細胞に関しては25分間、そしてV79MZ h11B2細胞に関しては50分間であった。上清を酢酸エチルで抽出することにより、該酵素反応を停止させた。サンプルを遠心分離（10,000 g, 5分間）し、該溶媒を新鮮なカップ内にピペティングした。該溶媒の蒸発の後、該ステロイドを40 μl のメタノール（50:50, v/v）に再溶解し、HPLCにより分析した。該ステロイドの検出および定量を、ラジオフロー検出器を使用して行った。まず、種々の IC_{50} 値を推定するために、1~10,000 nMの範囲の5つの異なる濃度を測定した。以下の IC_{50} 決定のために、第2濃度が約40~60%の阻害を引き起こす各インヒビターの各 IC_{50} に関して3つの異なる濃度（反復決定）を測定した。インヒビター濃度は全て、用量反応曲線の直線範囲内であったため、各決定に関する相関係数は少なくとも0.95であった。最終 IC_{50} 値を3つ又は4つの独立した IC_{50} 値の平均として推定し、CYP11B1とCYP11B2との IC_{50} 値の比に対応する選択性因子を各物質に関して計算した。

10

【0371】

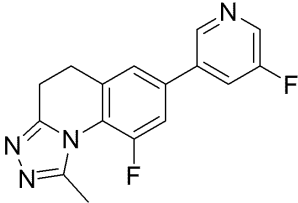
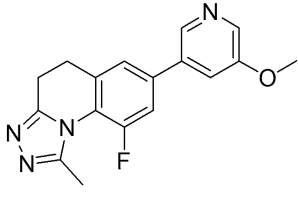
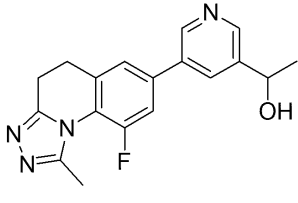
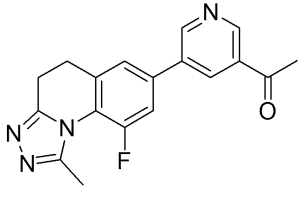
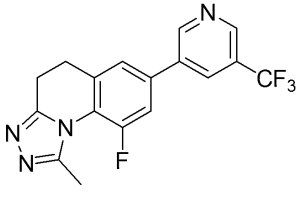
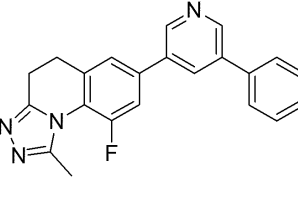
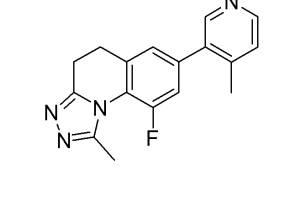
この変法を用いて本発明の化合物の幾つかに関して収集されたデータの代表例を以下の表17に示す。

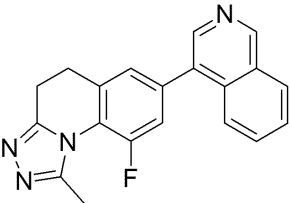
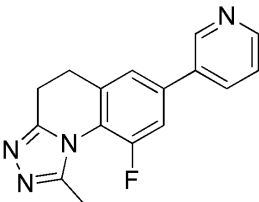
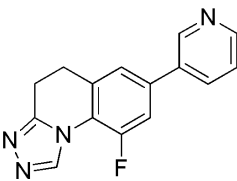
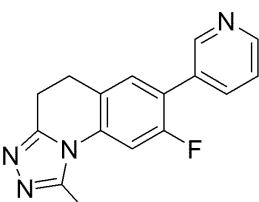
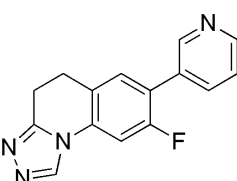
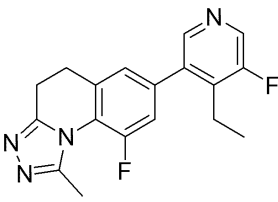
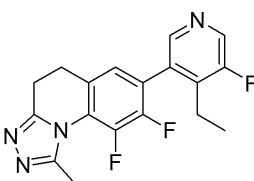
【0372】

20

【表 19】

表 17

実施例	構造	IUPAC 名	V79 ヒト CYP11B2 IC ₅₀ (nM)	V79 ヒト CYP11B1 IC ₅₀ (nM)	
157		9-フルオロ-7-(5-フル オロピリジン-3-イ ル)-1-メチル-4,5-ジ ヒドロ[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン	89.7	29540	10
158		9-フルオロ-7-(5-メト キシ-ピリジン-3-イ ル)-1-メチル-4,5-ジ ヒドロ[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン	20.3	1810	
159		1-[5-(9-フルオロ-1- メチル-4,5-ジヒドロ -[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン-7-イ ル)-ピリジン-3-イ ル]-エタノール	28.3	3910	20
160		1-[5-(9-フルオロ-1- メチル-4,5-ジヒドロ -[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン-7-イ ル)-ピリジン-3-イ ル]-エタノン	87.6	6970	
161		9-フルオロ-1-メチル -7-(5-トリフルオロ メチル-ピリジン-3- イル)-4,5-ジヒドロ -[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]キノリン	57.2	3570	30
162		9-フルオロ-1-メチル -7-(5-フェニル-ピリ ジン-3-イル)-4,5-ジ ヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]キノリン	7.1	428	40
163		9-フルオロ-1-メチル -7-(4-メチル-ピリジ ン-3-イル)-4,5-ジヒ ドロ-[1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]キノリン	4.2	1770	

実施例	構造	IUPAC 名	V79 ヒト CYP11B2 IC ₅₀ (nM)	V79 ヒト CYP11B1 IC ₅₀ (nM)
164		9-フルオロ-7-イソキノリン-4-イル-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	2.2	110
165		9-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	62.5	16990
166		9-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	172.2	16100
167		8-フルオロ-1-メチル-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	131.4	12620
168		8-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	244.0	7900
169		7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-9-フルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	11	3071
170		7-(4-エチル-5-フルオロピリジン-3-イル)-8,9-ジフルオロ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン	41	17296

本発明はその或る特定の実施形態に関して記載されているが、本明細書に記載されている教示から多数の代替実施態様が当業者に明らかであろう。特定の立体配置の表示を伴わない、または一部のキラル中心に関するそのような表示を伴う、特許請求の範囲における特定の化合物（すなわち、種）の列挙または表示は、1以上の不斉中心の存在により可能となる化合物形態であるラセミ化合物、ラセミ混合物、各エナンチオマー、ジアステレオマー混合物および各ジアステレオマーを包含すると意図される。本明細書中で引用されて

10

20

30

40

50

いる全ての特許、特許出願および刊行物の全体を参照により本明細書に組み入れることとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 0
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
		A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 K 31/4725	

(73)特許権者 513267604

エレクソファーマ・ゲー・エム・ペー・ハー

ドイツ国、デー－６６１２３・ザールブルツェン、ゲブ アー１、イム・シュタットバルト

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ホイト, スコット, ビー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 ペトリツリ, ウィットニー・レーン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 ロンドン, クレア

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 シオーン, ユイシュオン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 テイラー, ジェリー・アンドリユー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 アリ, アムジャド

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 ロー, マイケル

- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ヘンダーソン, テイモシー・ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ホウ, チーンジョーン
ドイツ国、デー-66123・ザールブルツケン、ゲブ アー1、イム・シュタットバルト
- (72)発明者 ハルトマン, ロルフ
ドイツ国、デー-66123・ザールブルツケン、ゲブ アー1
- (72)発明者 イン, リナ
ドイツ国、デー-66123・ザールブルツケン、ゲブ アー1
- (72)発明者 ハイム, ラルフ
ドイツ国、デー-66123・ザールブルツケン、ゲブ アー1
- (72)発明者 ベイ, エマニユエル
ドイツ国、デー-66123・ザールブルツケン、ゲブ アー1
- (72)発明者 セクセナ, ロヒット
インド国、ノイダ・201301、セクター・16エー、1エー
- (72)発明者 サマンタ, スワパン・クマール
インド国、ノイダ・201301、セクター・16エー、1エー
- (72)発明者 クルカルニ, ビーマンヤンカー, エー
インド国、ノイダ・201301、セクター・16エー、1エー

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2009/135651 (WO, A1)
特開昭56-113786 (JP, A)
特開昭55-027189 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 519/00
CAplus/REGISTRY (STN)