

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-527340

(P2018-527340A)

(43) 公表日 平成30年9月20日(2018.9.20)

(51) Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

F 1

C07D 401/04
A61K 31/4709
C07D 401/14
C07D 405/14
C07D 413/14

テーマコード(参考)

4 C06 3
4 C08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 195 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-506998 (P2018-506998)
(86) (22) 出願日 平成28年8月11日 (2016.8.11)
(85) 翻訳文提出日 平成30年4月6日 (2018.4.6)
(86) 國際出願番号 PCT/CA2016/050943
(87) 國際公開番号 WO2017/024408
(87) 國際公開日 平成29年2月16日 (2017.2.16)
(31) 優先権主張番号 62/203,623
(32) 優先日 平成27年8月11日 (2015.8.11)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/356,579
(32) 優先日 平成28年6月30日 (2016.6.30)
(33) 優先権主張国 米国(US)

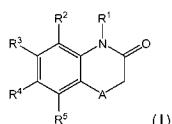
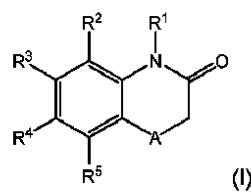
(71) 出願人 518043900
ネオメド インスティテュート
N E O M E D I N S T I T U T E
カナダ, エイチ4エス 1ゼット9 ケ
ベック, モントリオール, フレデリック
バンタン 7171
(74) 代理人 100107456
弁理士 池田 成人
(74) 代理人 100162352
弁理士 酒巻 順一郎
(74) 代理人 100123995
弁理士 野田 雅一
(74) 代理人 100148596
弁理士 山口 和弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アリール置換ジヒドロキノリノン、その調製及び医薬品としてのその使用

(57) 【要約】

本出願は、式(I)のアリール置換ジヒドロキノリノン、それらを含む組成物、並びにプロモドメインの阻害が示される疾患及び状態の処置におけるそれらの使用に関する。例えば、本出願は、アリール置換ジヒドロキノリノン、及びプロモドメイン阻害剤としてのそれらの使用に関する。本出願はまた、増殖性障害、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害、並びに腫瘍及び／若しくはがんを含めた新生物の処置又は予防に関する。



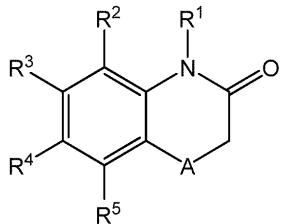
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物：

【化 1】



(I)

10

[式中、

Aは、-CH₂-又は酸素であり、R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり、R²及びR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、-CH₃、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)を表し、

(式中、

R^aは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、

20

R^bは、水素、ヒドロキシル又はC₁～C₆アルキルであり、R^cは、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキル、-O(R^g)又は-N(R^g)(R^h)であり、R^dは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、R^eは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル、(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキル、ケト(C₆～C₁₀アリール)又はケト(5～10員のヘテロアリール)であり、

30

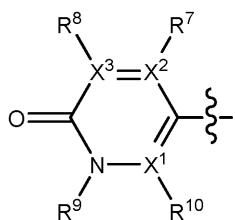
R^fは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキルであり、R^gは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキルであり、

40

R^hは、水素、C₁～C₄アルキル、-C(O)(R⁶)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(R⁶)又は-C(O)N(R⁶)(R⁶)であるR³及びR⁴の1つは、式(II)の基を表すが、但し、R³が式(II)の基である場合、R⁴は、R²及びR⁵と同じ定義を有しており、R⁴が式(II)の基である場合、R³は、R²及びR⁵と同じ定義を有しており、

式(II)の基は、以下の構造：

【化2】



(II)

10

(式中、

X^1 、 X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、N 又は C であり、 X^1 、 X^2 又は X^3 が N である場合、それらに結合している R^7 、 R^8 又は R^{10} は存在しないが、但し、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも 2 つは C であり、

R^7 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン (F、Cl など)、CN、線状又は分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、OR⁶、SR⁶、NHR⁶、N(R⁶)(R⁶)、NHCO(O)R⁶ 又は N(R⁶)C(O)R⁶’ であり、

R^8 は、ハロゲン (F、Cl など)、CN、線状又は分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、OR⁶、SR⁶、NHR⁶、N(R⁶)(R⁶)、NHCO(O)R⁶ 又は N(R⁶)C(O)R⁶’ であり、

R^6 及び $R^{6\prime}$ は、同一又は異なっており、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

R^9 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基である) を有しております、

アルキル基はそれぞれ、線状又は分岐状であり、ハロゲン、CN、アルコキシ又はハロアルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されており、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールはそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されており、

R^3 が、式 (II) の基である場合、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの 1 つは、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e) 又は -O(R^f) であり、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの他の 2 つは、独立して、水素、ハロゲン又は $-CH_3$ であるか、又は

R^4 が、式 (II) の基である場合、 R^2 、 R^3 及び R^5 のうちの 1 つは、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e) 又は -O(R^f) であり、 R^2 、 R^3 及び R^5 のうちの他の 2 つは、独立して、水素、ハロゲン又は $-CH_3$ である] 又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 2】

A が $-CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が酸素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が水素又はメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-C(R^a)(R^b)O(R^g)、-C(R^a)(R^b)N(R^g)(R^h)、-N(R^d)(R^e) 又は -O(R^f) 基を表し、

R^a が、H であり、

R^b が、H 又はメチルであり、

R^c が、ベンジル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チ

40

50

アジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロピラニル基であり、R^c基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである、1~3つの基によって任意選択で置換されており、

R^dが、水素又はメチルであり、

R^eが、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラン、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニル基であり、これらの基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである1~3つの基により任意選択で置換されているか、又はR^eは、-CH(R^h)(C₃~C₆アリール)若しくは-CH(R^h)(5~10員のヘテロアリール)基であり、

R^fが、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、5~10員のヘテロアリール、-CH(R^h)(C₃~C₆シクロアルキル)、-CH(R^h)(C₃~C₆アリール)、-CH(R^h)(3~7員のヘテロシクロアルキル)又は-CH(R^h)(5~10員のヘテロアリール)であり、

R^gが、メチル、エチル、プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラン、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロピラニル基であり、R^g基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである、1~3つの基によって任意選択で置換されており、

R^hが、水素、線状若しくは分岐状C₁~C₄アルキル、又は-(CO)R⁶であり、R⁶は、C₁~C₃アルキル基であり、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである1~3つの基により任意選択で置換されている、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R²、R³、R⁴又はR⁵が、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-C(R^a)(R^b)(R^g)、-C(R^a)(R^b)(N(R^g)(R^h))、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)基を表し、

R^aが、Hであり、

R^bが、H又はメチルであり、

R^cが、フェニル、ベンジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又はピリジル基であり、

R^dが、水素又はメチルであり、

R^eが、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、-CH₂(ピリジル)又は-CH(CH₃)(ピリジル)であり、

R^fが、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、-C

10

20

30

40

50

H_2 (ピリジル)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (ピリジル)、 $-\text{CH}_2$ (ピラジニル)、 $-\text{CH}_2$ (ピリミジニル)、 $-\text{CH}_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2$ (シクロペンチル)、 $-\text{CH}_2$ (シクロヘキシリル)、 $-\text{CH}_2$ (オキサゾリル) 又は $-\text{CH}_2$ (チアゾリル) であり、

R^g が、エチル、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル又はテトラヒドロピラニルであり、

R^h が、水素、メチル又はアセチルであり、

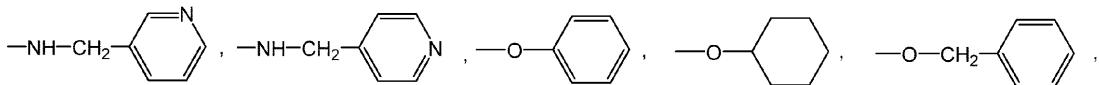
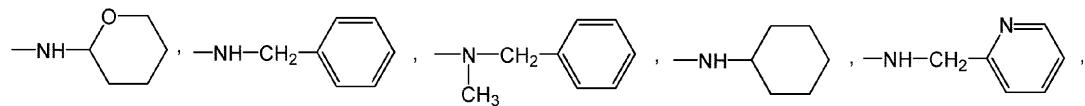
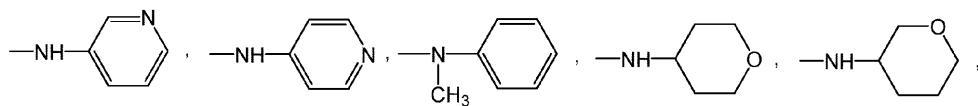
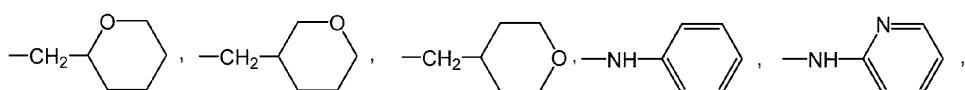
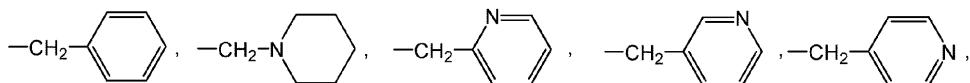
R^c 、 R^e 、 R^f 及び R^g がそれぞれ、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

10

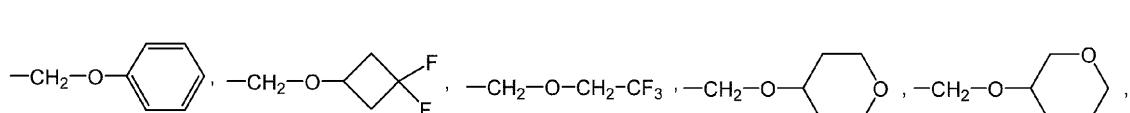
【請求項 7】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、以下の基：

【化 3】

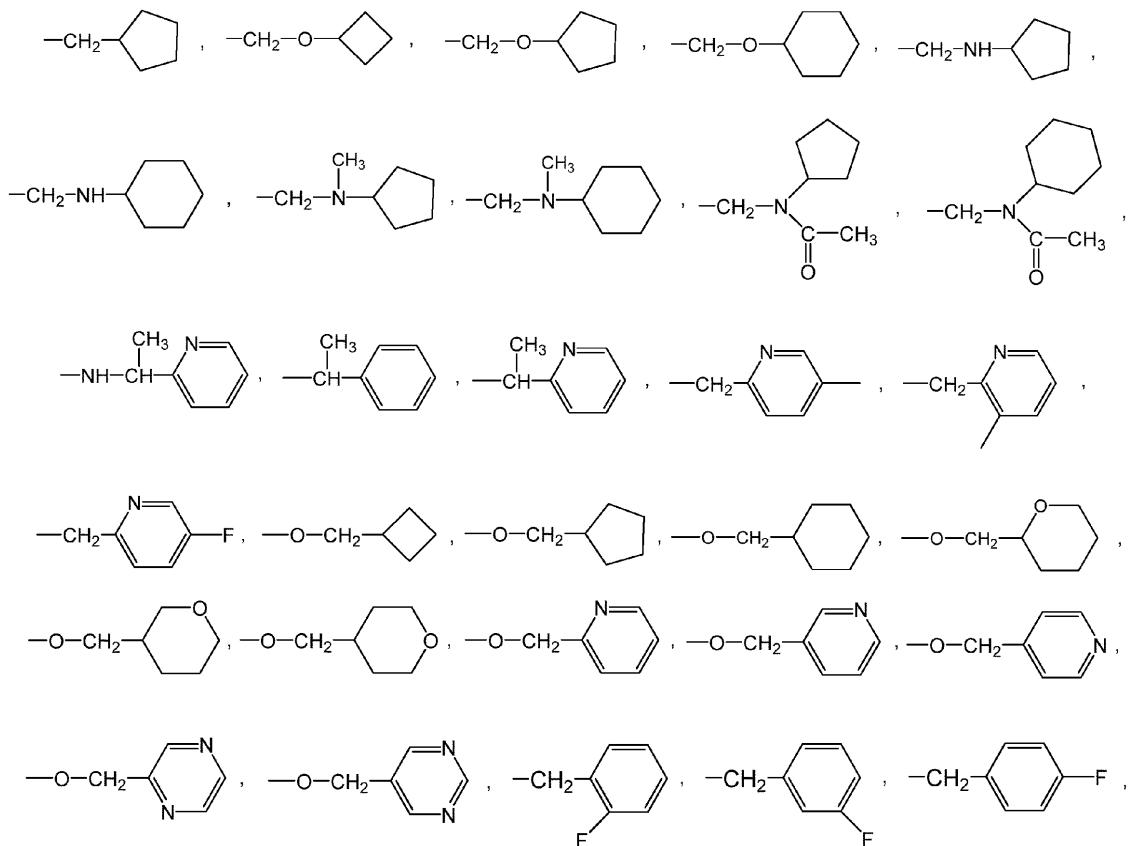


20



30

【化4】



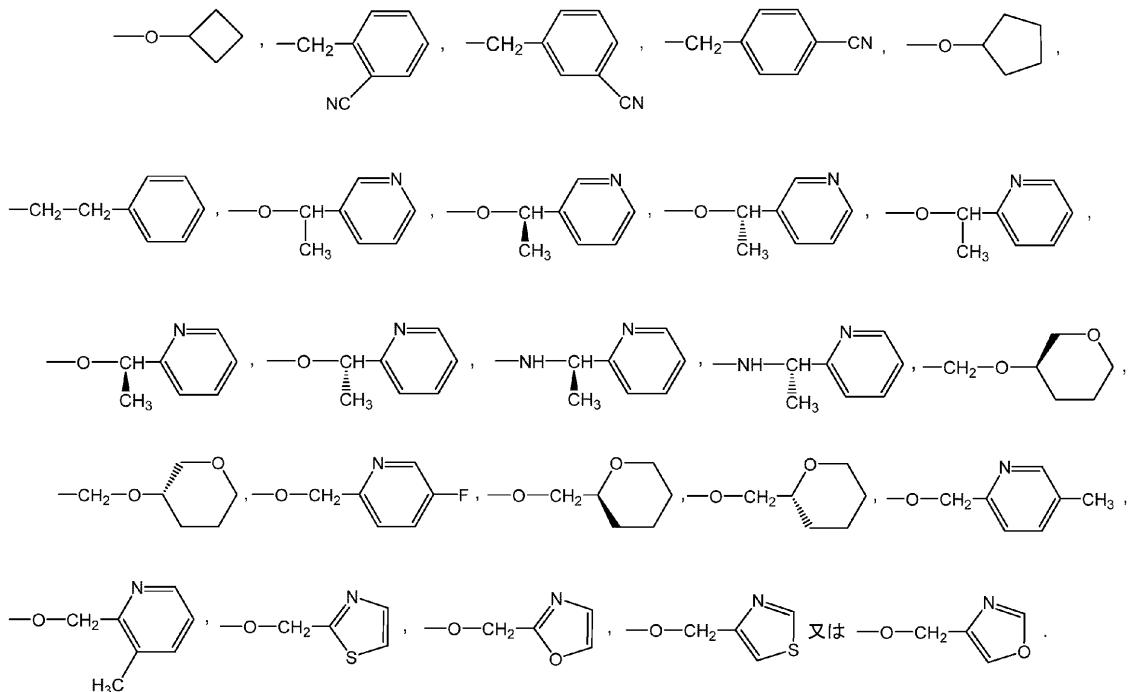
10

20

30

40

【化5】

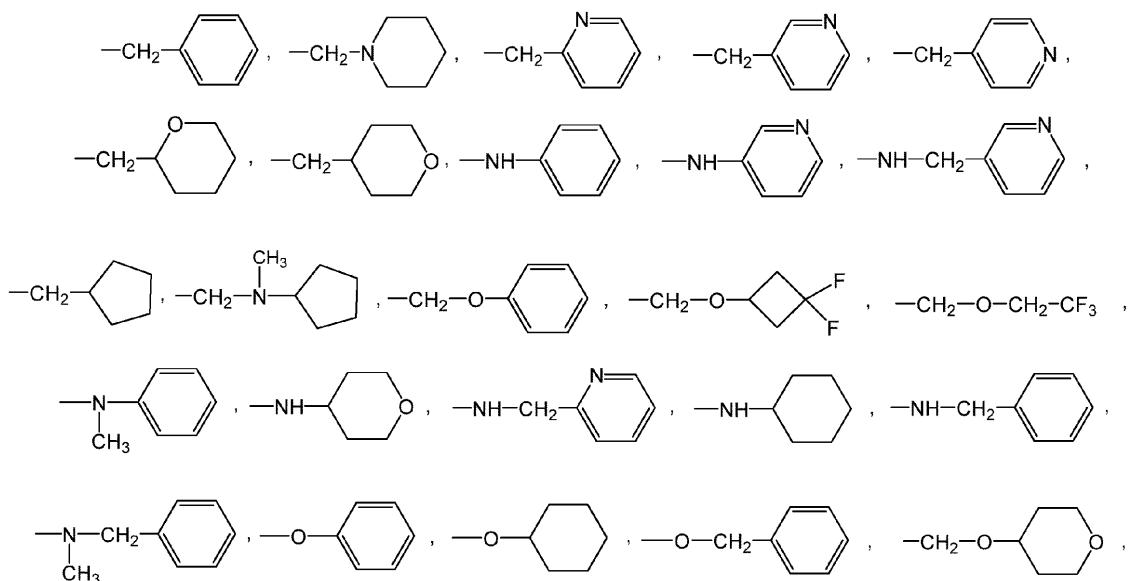


を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

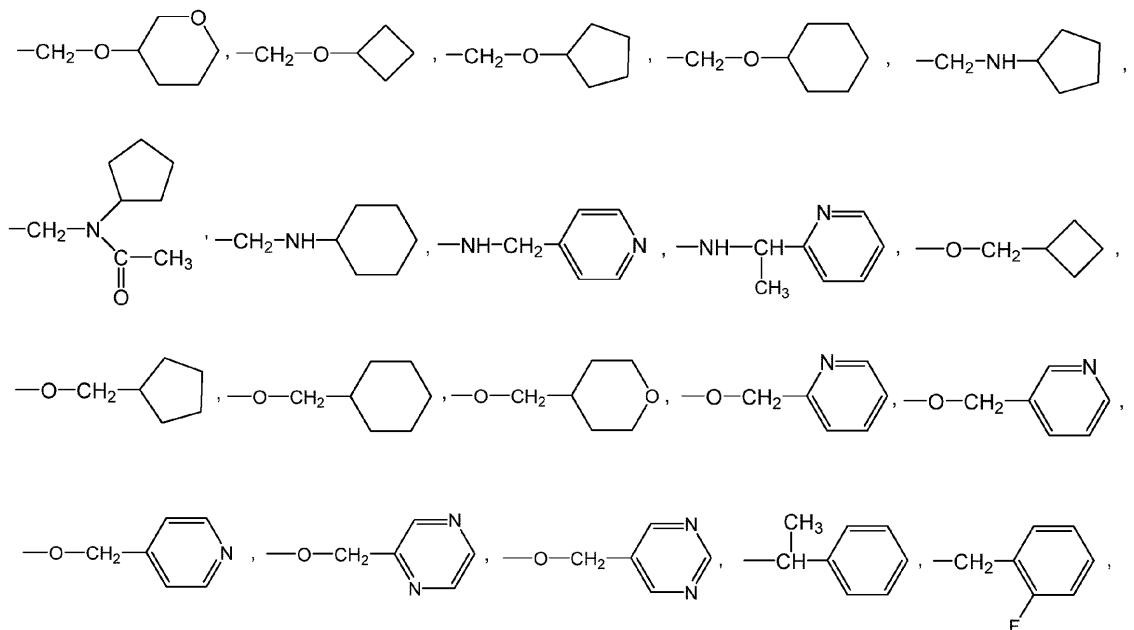
R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、以下の基：

【化 6】



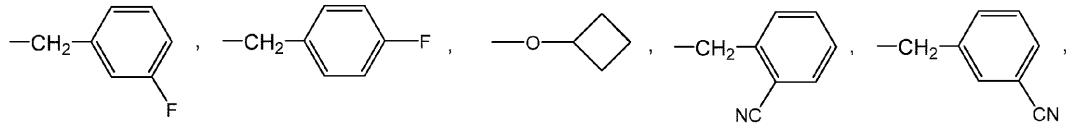
10

【化 7】



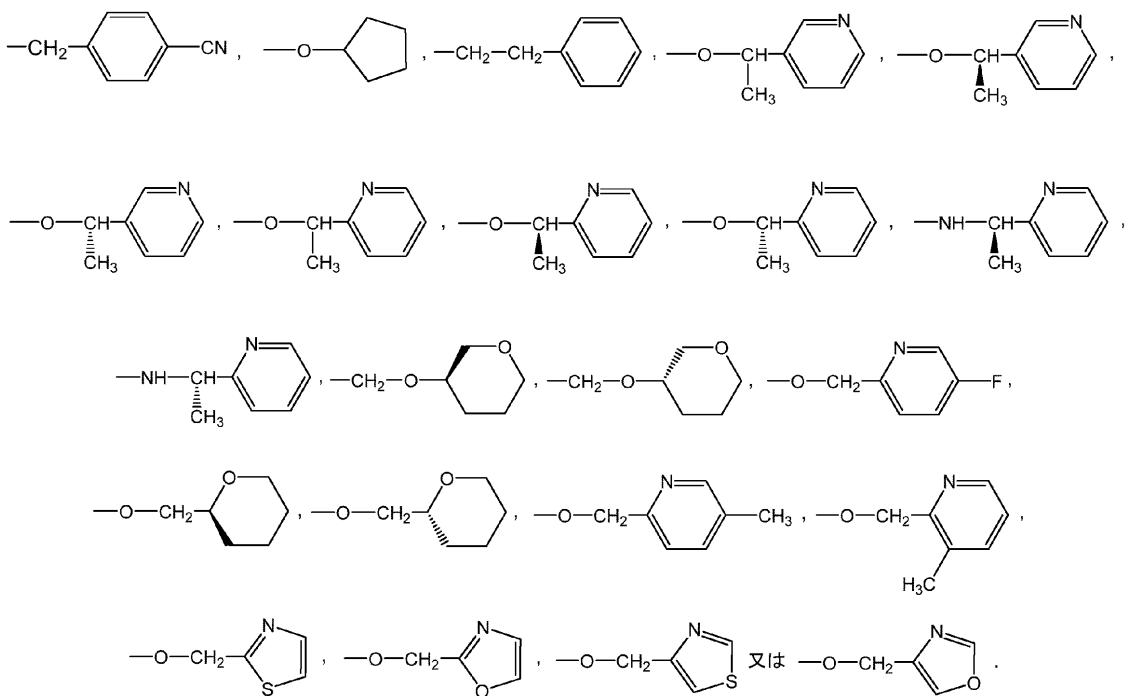
20

30



40

【化 8】



10

20

を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

基 X¹、X² 及び X³ が、すべて炭素原子である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

X¹ が窒素原子であり、R^{1~0} が存在しておらず、X² 及び X³ が、炭素原子である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁹ が、無置換 C₁ ~ C₃ アルキル又は C₃ ~ C₅ シクロアルキル基である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 12】

R⁹ が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルである、請求項 11 に記載の化合物。

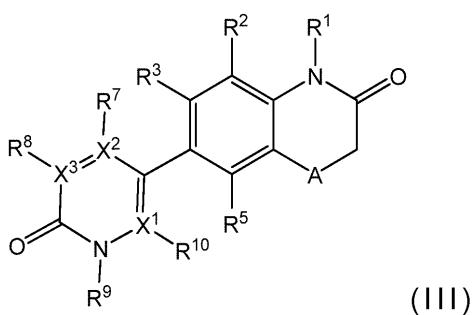
【請求項 13】

R⁷ 及び R^{1~0} がそれぞれ、水素原子であり、R⁸ が、C₁、C_N、NHR⁶、又は置換若しくは無置換の C₁ ~ C₆ アルキル若しくは C₃ ~ C₆ シクロアルキル基である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 14】

以下の式 (III) :

【化 9】



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1~0}、X¹、X² 及び X³)

50

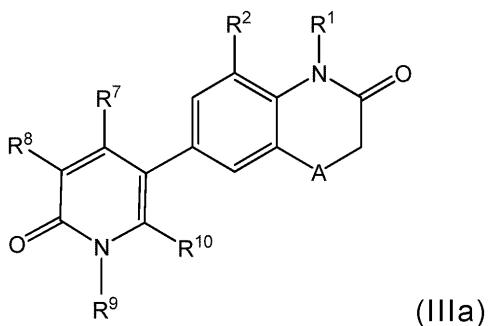
³ は、請求項 1 に記載された通りである)

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 15】

以下の式(IIIa) :

【化 10】



10

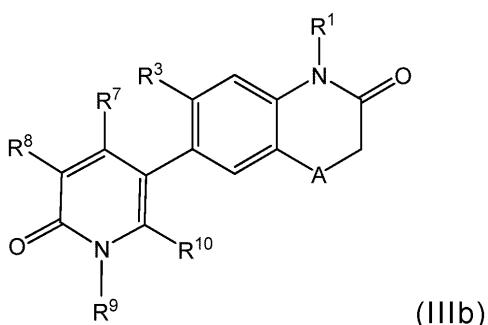
(式中、A、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、請求項 1 に記載された通りである)

を有する、請求項 14 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 16】

以下の式(IIIb) :

【化 11】



20

30

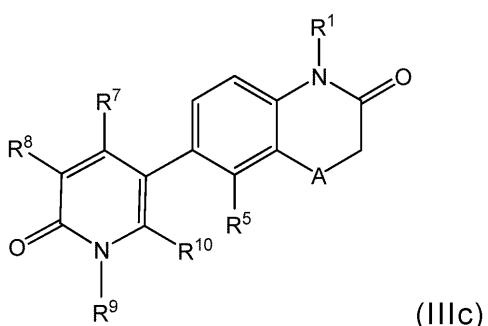
(式中、A、R¹、R³、R⁷、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は、請求項 1 に記載された通りである)

を有する、請求項 14 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 17】

以下の式(IIIc) :

【化 12】



40

50

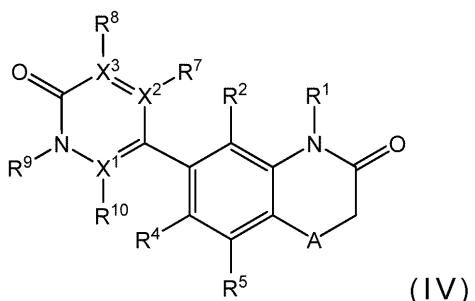
(式中、A、R¹、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、請求項1に記載された通りである)

を有する、請求項14に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項18】

以下の式(IV)：

【化13】



10

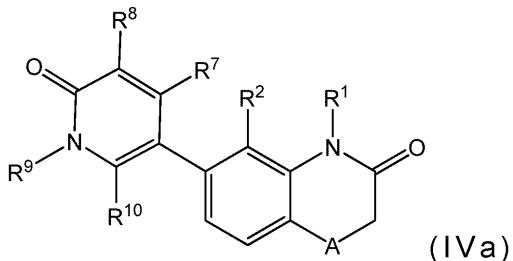
(式中、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、X¹、X²及びX³は、請求項1に記載された通りである)

を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項19】

以下の式(IVa)：

【化14】



20

30

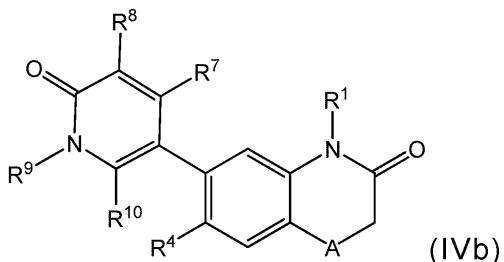
(式中、A、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、請求項1に記載された通りである)

を有する、請求項18に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項20】

以下の式(IVb)：

【化15】



40

(式中、A、R¹、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、請求項1に記載された通りである)

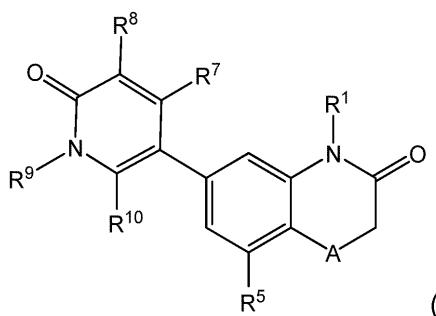
を有する、請求項18に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

50

【請求項 2 1】

以下の式 (IVc) :

【化 1 6】



10

(式中、A、R¹、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、請求項1に記載された通りである)

を有する、請求項18に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 2 2】

R⁹が、無置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基である、請求項14～21のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 3】

R⁹が、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルである、請求項14～21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R⁷及びR¹⁰がそれぞれ、水素原子であり、R⁸が、C₁、CN、NHR⁶、又は置換若しくは無置換のC₁～C₆アルキル若しくはC₃～C₆シクロアルキル基である、請求項14～21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

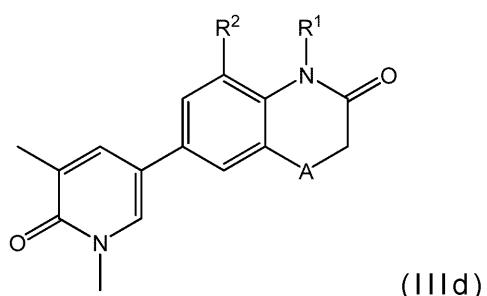
R⁸及びR⁹が、それぞれ独立して、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル又はジフルオロシクロプロピル基である、請求項14～21のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 2 6】

以下の式 (III d) :

【化 1 7】



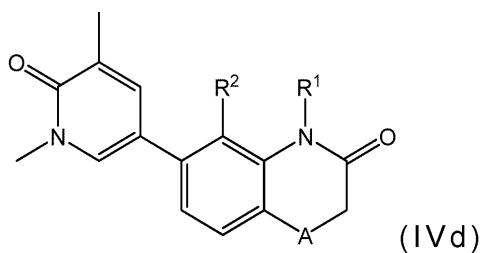
40

(式中、Aは、請求項1に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は4に記載された通りであり、R²は、請求項1及び5～8のいずれか一項に記載された通りである)を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 2 7】

以下の式 (IV d) :

【化18】

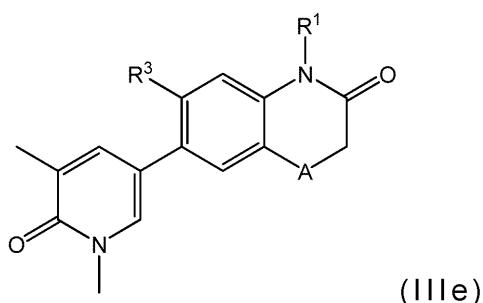


(式中、Aは、請求項1に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は4に記載された通りであり、R²は、請求項1及び5～8のいずれか一項に記載された通りである)を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エスター若しくはプロドラッグ。

【請求項28】

以下の式(IIIe)：

【化19】

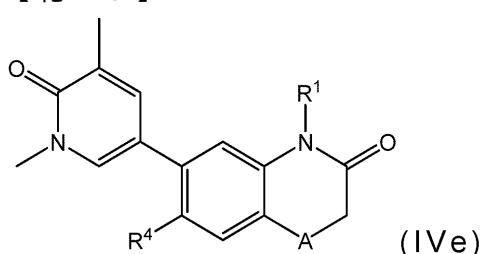


(式中、Aは、請求項1に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は4に記載された通りであり、R³は、請求項1及び5～8のいずれか一項に記載された通りである)を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エスター若しくはプロドラッグ。

【請求項29】

以下の式(IVe)：

【化20】



(式中、Aは、請求項1に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は4に記載された通りであり、R⁴は、請求項1及び5～8のいずれか一項に記載された通りである)を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エスター若しくはプロドラッグ。

【請求項30】

以下の式(IIIf)：

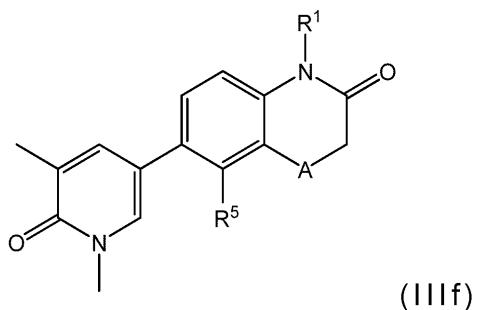
10

20

30

40

【化21】



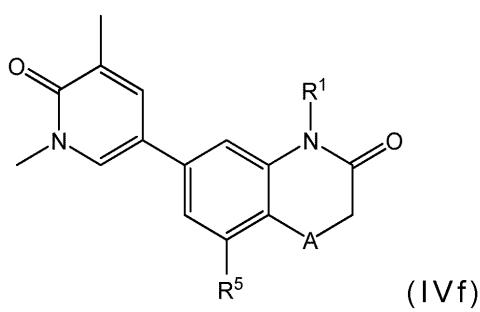
10

(式中、Aは、請求項1に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は4に記載された通りであり、R⁵は、請求項1及び5～8のいずれか一項に記載された通りである)を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エスチル若しくはプロドラッグ。

【請求項31】

以下の式(IVf)：

【化22】



20

(式中、Aは、請求項1に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は4に記載された通りであり、R⁵は、請求項1及び5～8のいずれか一項に記載された通りである)を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エスチル若しくはプロドラッグ。

30

【請求項32】

表1の化合物1～101から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項33】

表1の化合物1～29、30～32、34、38、39、44、46、47、48a、48b、52、53、54a、54b、55a、55b、57、58、61、62、67～73、74a、74b、75～91、92a、92b及び93～101から選択される、請求項32に記載の化合物。

40

【請求項34】

薬学的に許容される担体、賦形剤又は添加剤と一緒に、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項35】

プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態の処置のための、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項36】

疾患又は状態が、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害又はがんである、請求項35に記載の使用。

【請求項37】

疾患又は状態が、自己免疫性障害である、請求項35に記載の使用。

【請求項38】

疾患又は状態が、炎症性障害である、請求項35に記載の使用。

50

【請求項 3 9】

炎症性障害が、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬である、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

疾患又は状態が、がんである、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 4 1】

がんが、脳がん、膵臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんである、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 2】

がんが脳がんである、請求項 4 0 に記載の使用。

10

【請求項 4 3】

脳がんが多型性神経膠芽腫である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態の処置のための医薬製造における、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 5】

疾患又は状態が、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害又はがんである、請求項 4 4 に記載の使用。

【請求項 4 6】

疾患又は状態が、自己免疫性障害である、請求項 4 4 に記載の使用。

20

【請求項 4 7】

疾患又は状態が、炎症性障害である、請求項 4 4 に記載の使用。

【請求項 4 8】

炎症性障害が、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬である、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 4 9】

疾患又は状態が、がんである、請求項 4 4 に記載の使用。

【請求項 5 0】

がんが、脳がん、膵臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんである、請求項 4 9 に記載の使用。

30

【請求項 5 1】

がんが脳がんである、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 2】

脳がんが多型性神経膠芽腫である、請求項 4 5 に記載の使用。

【請求項 5 3】

前記医薬が経口医薬である、請求項 4 4 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 4】

自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害及び新生物から選択される、疾患又は状態の処置のための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 5】

疾患又は状態が、自己免疫性障害である、請求項 5 4 に記載の使用。

40

【請求項 5 6】

疾患又は状態が、炎症性障害である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 7】

炎症性障害が、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬である、請求項 5 6 に記載の使用。

【請求項 5 8】

疾患又は状態が、新生物である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 9】

新生物が、脳がん、膵臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんである、請求項 5 8 に記

50

載の使用。

【請求項 6 0】

新生物が脳がんである、請求項 5 8 に記載の使用。

【請求項 6 1】

脳がんが多型性神経膠芽腫である、請求項 6 0 に記載の使用。

【請求項 6 2】

プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 6 3】

疾患又は状態が、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害又はがんである、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 4】

疾患又は状態が、自己免疫性障害である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 5】

疾患又は状態が、炎症性障害である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

炎症性障害が、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 7】

疾患又は状態が、がんである、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 8】

がんが、脳がん、脾臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 9】

がんが脳がんである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 7 0】

脳がんが多型性神経膠芽腫である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 7 1】

治療有効量の化合物を経口投与するステップを含む、請求項 5 4 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

プロモドメインを請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物に接触させるステップを含む、プロモドメインを阻害する方法。

【請求項 7 3】

自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害及び新生物から選択される疾患又は状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 7 4】

疾患又は状態が、自己免疫性障害である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

疾患又は状態が、炎症性障害である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

炎症性障害が、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

疾患又は状態が、新生物である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 8】

新生物が、脳がん、脾臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんである、請求項 7 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 9】

新生物が脳がんである、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

脳がんが多型性神経膠芽腫である、請求項 7 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

[関連出願]

本出願は、すべての目的のため、それらの内容の全体が参照により本明細書に組み込まれている、2015年8月11日出願の米国仮特許出願第62/203,623号、及び2016年6月30日出願の米国仮特許出願第62/356,579号に対する優先権を主張する。 10

【0 0 0 2】

[技術分野]

本技術分野は、一般に、プロモドメインの阻害が示される疾患及び状態の処置における、化合物、組成物及びそれらの使用である。例えば、本出願は、アリール置換ジヒドロキノリノン、それを含む医薬組成物、及びプロモドメイン阻害剤としてのそれらの使用に関する。本出願はまた、増殖性障害、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害、並びに腫瘍及び／若しくはがんを含めた新生物の処置又は予防に関する。 20

【0 0 0 3】

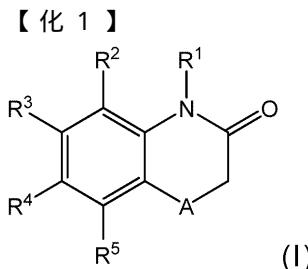
[背景]

プロモドメインは、様々な哺乳動物のDNA結合タンパク質において見出されている。クロマチン関連タンパク質及びヒストンアセチルトランスフェラーゼにおいて、保存された構造モジュールであるプロモドメインは、タンパク質のアセチルL-リシン残基を認識することが知られている。プロモドメイン阻害剤は、がん、及び慢性自己免疫及び炎症性状態などの、様々な疾患又は状態の処置において有用であると考えられている。したがって、プロモドメインを阻害することができる化合物が必要とされている。 30

【0 0 0 4】

[概要]

一態様によれば、本出願は、式(I)の化合物：



[式中、

Aは、-CH₂-又は酸素であり、

R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり、

R²及びR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、-CH₃、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)を表し、

R^aは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、

R^bは、水素、ヒドロキシル又はC₁～C₆アルキルであり、

R^cは、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキル、- 40

50

$O(R^g)$ 又は $-N(R^g)(R^h)$ であり、
 R^d は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^e は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、
 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($3 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($5 \sim 10$ 員のヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、ケト($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又はケト($5 \sim 10$ 員のヘテロアリール)であり、

R^f は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($3 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル又は(5 ~ 10 員のヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

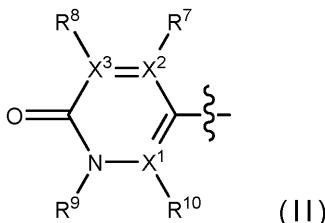
R^g は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、
 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($3 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル又は(5 ~ 10 員のヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^h は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)(R^6)$; $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(R^6)$ 又は $-C(O)N(R^6)(R^{6'})$ であり、

R^3 及び R^4 の1つは、式(I I)の基を表すが、但し、 R^3 が式(I I)の基である場合、 R^4 は、 R^2 及び R^5 と同じ定義を有しており、 R^4 が式(I I)の基である場合、 R^3 は、 R^2 及び R^5 と同じ定義を有しております、

式(I I)の基は、以下の構造：

【化2】



10

20

30

(式中、

X^1 、 X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、N又はCであり、 X^1 、 X^2 又は X^3 が
 Nである場合、それらに結合している R^7 、 R^8 又は R^{10} は存在しないが、但し、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも2つはCであり、

R^7 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン(F、Clなど)、CN、線状又は分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、OR⁶、SR⁶、NHR⁶、N(R⁶)(R^{6'})、NHC(O)R⁶ 又はN(R⁶)C(O)R^{6'} であり、

R^8 は、ハロゲン(F、Clなど)、CN、線状又は分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、OR⁶、SR⁶、NHR⁶、N(R⁶)(R^{6'})、NHC(O)R⁶ 又はN(R⁶)C(O)R^{6'} であり、

R^6 及び $R^{6'}$ は、同一又は異なっており、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

R^9 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基である)を有しております、

アルキル基はそれぞれ、線状又は分岐状であり、任意選択で置換されており、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で置換されており、

R^3 が、式(I I)の基である場合、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの1つは、 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^d)(R^e)$ 又は $-O(R^f)$ であり、 R^2 、 R^4 及び R^5

40

50

⁵ のうちの他の2つは、独立して、水素、ハロゲン又は-CH₃であるか、又はR⁴が、式(II)の基である場合、R²、R³及びR⁵のうちの1つは、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)であり、R²、R³及びR⁵のうちの他の2つは、独立して、水素、ハロゲン又は-CH₃である】
及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0005】

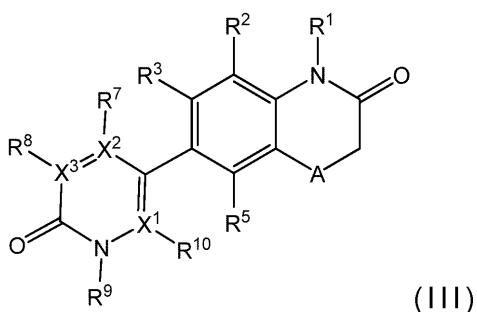
一実施形態では、式(I)中の置換基が、アルキル基を含む場合、この基は、無置換であってもよく、又はハロゲン、CN、アルコキシ若しくはハロアルコキシである、1~3つの基により置換されていてもよい。別の実施形態では、式(I)中の置換基が、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及び/又はヘテロアリール基を含む場合、このような基は、無置換であってもよく、又はハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ若しくはハロアルコキシである、1~3つの基により置換されていてもよい。

10

【0006】

別の実施形態によれば、本出願は、式(III)の化合物：

【化3】



20

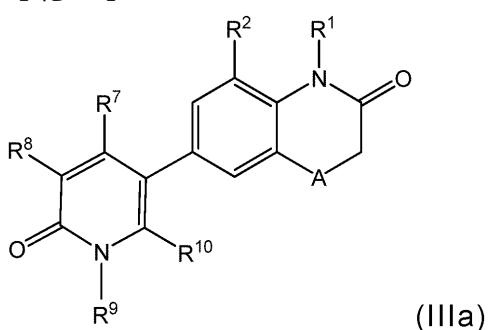
(式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、X¹、X²及びX³は、本明細書で定義されている通りである)

及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0007】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIa)の化合物：

【化4】



30

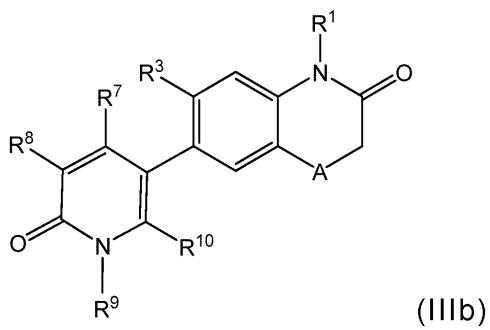
(式中、A、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

40

【0008】

別の実施形態では、本出願は、式(IIIb)の化合物：

【化5】



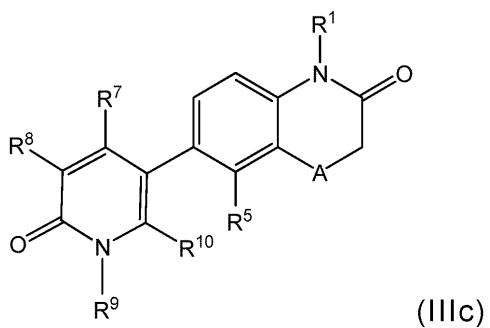
10

(式中、A、R¹、R³、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0009】

本出願の別の実施形態は、式(IIIc)の化合物：

【化6】



20

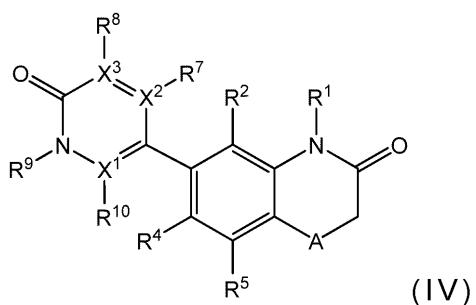
(式中、A、R¹、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

30

【0010】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IV)の化合物：

【化7】



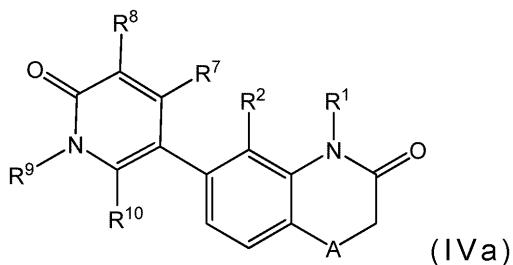
40

(式中、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、X¹、X²及びX³は、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0011】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVa)の化合物：

【化8】

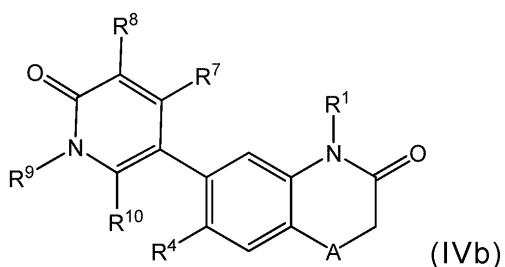


(式中、A、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。 10

【0012】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVb)の化合物：

【化9】

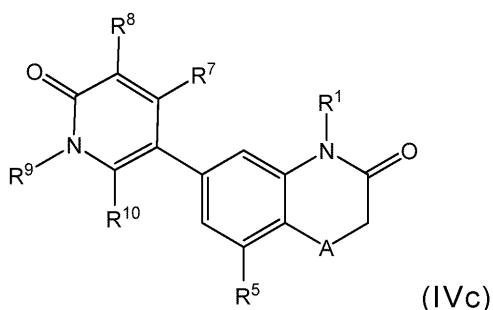


(式中、A、R¹、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。 20

【0013】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVc)の化合物：

【化10】

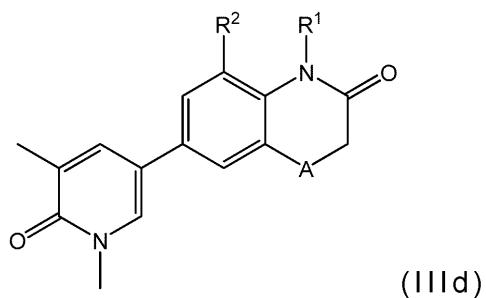


(式中、A、R¹、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。 30 40

【0014】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIId)の化合物：

【化11】



(III d)

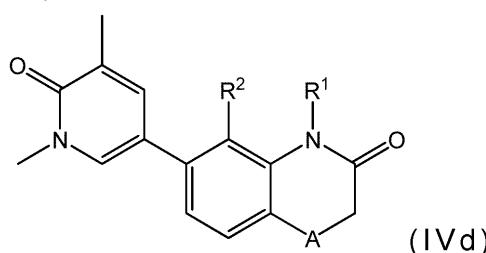
10

(式中、A、R¹及びR²は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0015】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVd)の化合物：

【化12】



(IVd)

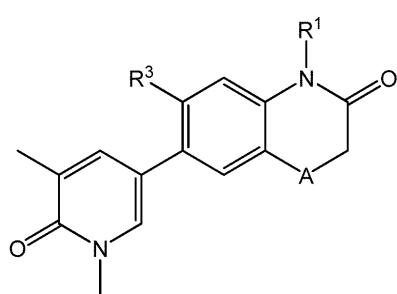
20

(式中、A、R¹及びR²は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0016】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIe)の化合物：

【化13】



(IIIe)

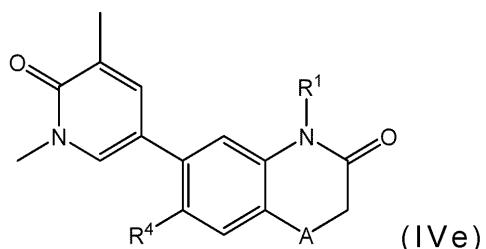
30

(式中、A、R¹及びR³は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0017】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVe)の化合物：

【化14】



(IVe)

40

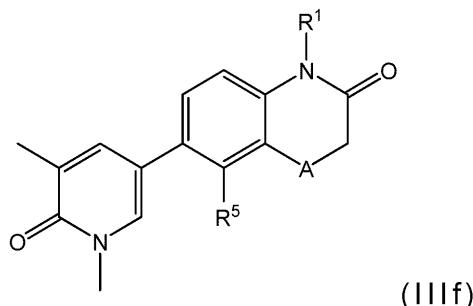
50

(式中、A、R¹及びR⁴は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0018】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIIf)の化合物：

【化15】



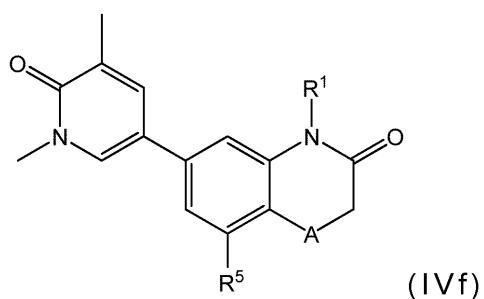
10

(式中、A、R¹及びR⁵は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0019】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVf)の化合物：

【化16】



20

(式中、A、R¹及びR⁵は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

30

【0020】

別の態様は、薬学的に許容される担体、賦形剤又は添加剤と一緒に、本出願において定義されている化合物を含む医薬組成物に関する。

【0021】

さらなる態様は、プロモドメイン阻害剤が適応される疾患若しくは状態の処置又は予防における、本出願において定義されている化合物の使用、又は使用のためのこのようない化合物に関する。同様に、本態様は、プロモドメイン阻害剤が適応される疾患若しくは状態の処置又は予防のための、医薬の製造における本出願の化合物の使用に関する。本態様はまた、プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書において定義されている化合物を投与するステップを含む、方法にさらに関する。一実施形態では、プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態は、自己免疫性障害、炎症性障害(関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬など)、皮膚障害又はがん(例えば、脳がん、膵臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がん)である。例えば、疾患又は状態は、多型性神経膠芽腫などの脳がんである。

40

【0022】

さらなる態様によれば、本出願は、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害及び新生物から選択される疾患又は状態の処置における、本明細書において定義されている化合物の使用、又は使用するためのこのようない化合物に関する。本態様はまた、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害及び新生物から選択される疾患若しくは状態を処置又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書において定義されている化

50

合物を投与するステップを含む、方法に関する。例えば、炎症性障害は、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬である。例えば、疾患又は状態は、脳がん（例えば多型性神経膠芽腫）、膵臓がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんである新生物である。

【0023】

本発明の化合物、組成物、方法及び使用のさらなる目的及び特徴は、以下の例示的な実施形態の非限定的な説明を一読すると、一層明らかになり、この例示的な実施形態は、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

【0024】

[説明]

本明細書において使用されている技術的用語及び科学用語はすべて、本技術が属する当業者よって一般に理解されているものと同じ意味を有する。便宜上、本明細書において使用されているある種の用語及び言い回しの意味は、以下に提示されている。

10

【0025】

参照により本明細書に組み込まれている、刊行物、特許及び特許出願における用語の定義が、本明細書において説明されている定義に反している限りにおいて、本明細書における定義が優先する。本明細書において使用されている項目の表題は、整理目的に過ぎず、開示されている主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0026】

i . 定義

本明細書において使用されている用語は、単に特定の実施形態を記載する目的のためにあり、限定することを意図していない。単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」及び「その（the）」は、文脈上別段の指示が明示されない限り、複数形も同様に含むことに留意すべきである。したがって、例えば、「化合物（a compound）」を含有する組成物と述べる場合、2つ以上の化合物からなる混合物も企図している。用語「又は」は、一般に、文脈上別段の指示が明示されない限り、「及び／又は」を含む意味で使用されることにやはり留意すべきである。さらに、用語「含む（including）」、「含む（includes）」、「有する（having）」、「有する（has）」、「を伴う（with）」又はそれらの変化形は、詳細な説明及び／又は特許請求の範囲のどちらかで使用されている限りにおいて、このような用語は、用語「含む（comprising）」と類似して、包含されることが意図されている。

20

【0027】

用語「約」又は「およそ」は、当業者により決定される特定の値に対する許容可能な誤差範囲を意味し、この範囲は、その値が測定又は決定される方法、すなわち測定システムの限界に一部、依存するであろう。例えば、「約」は、当分野における実施あたり、1又はそれ超の1標準誤差の範囲内であることを意味することができる。或いは、「約」は、所与の値の最大20%、好ましくは最大10%、より好ましくは最大5%、より好ましくはやはり最大1%の範囲であることを意味することができる。或いは、特に、生物系又は方法に関すると、この用語は、ある値の好ましくは5倍、より好ましくは2倍の範囲内の桁数の範囲内を意味することができる。特定の値が、本出願及び特許請求の範囲において記載されている場合、特に明記されていない限り、その特定の値に対する許容可能な誤差範囲内の用語「約」という意味が想定されるべきである。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「本明細書において記載されている化合物」、「本出願の化合物」、及び等価な表現は、本出願において記載されている化合物、例えば、適用可能な実施形態のいずれかへの参照を任意選択で含めた、式I、III、IIIA～IIIIf、IV及びIVa～IVdなどの構造式によって包含されているものを指し、例示的な化合物、例えば、化合物1～101、並びに適用可能な場合、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグをやはり含む。両性イオンの形態が可能な場合、本化合物は、実際的な目的のため、その中性形態として図示され得るが、この化合物は、その両性イオンの形態をやはり含むことが理解される。本明細書における実施形態はま

40

50

た、1つ又は複数の化合物を除外することがある。化合物は、その化学構造又はその化学名のどちらかによって特定され得る。化学構造と化学名が矛盾する場合、化学構造が優先する。

【0029】

特に明記されていない限り、本明細書において図示されている構造はまた、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー及び幾何異性体（又は立体異性体））を含むことが意図されており、例えば、各不斉中心のR及びS立体配置、Z及びE二重結合異性体、並びにZ及びE立体構造異性体である。したがって、本発明の化合物の单一立体異性体、並びに鏡像異性体、ジアステレオマー及び幾何異性（又は立体構造）混合物は、本明細書の説明の範囲内にある。特に明記しない限り、本化合物のすべての互変異性体が、本明細書の説明の範囲内にある。さらに、特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、1個又は複数の同位体が濃縮された原子の存在でのみ異なる化合物も含むことが意図される。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置きかえ、又は¹³C-若しくは¹⁴Cが濃縮された炭素による炭素の置きかえを含めた、本構造を有する化合物は、本説明の範囲内にある。このような化合物は、例えば、分析手段として、生物アッセイにおけるプローブとして、又は本説明による治療剤として有用である。

10

【0030】

特定の鏡像異性体が好ましい場合、一部の実施形態では、対応する鏡像異性体を実質的に含まないことが提示され、「光学的に濃縮された」とも称することができる。本明細書で使用される場合、「光学的に濃縮された」は、本化合物が、かなり一層高い割合の1つの鏡像異性体から構成されていることを意味する。ある種の実施形態では、本化合物は、少なくとも約90重量%の好ましい鏡像異性体から構成される。他の実施形態では、本化合物は、少なくとも約95%、98%又は99重量%の好ましい鏡像異性体から構成される。好ましい鏡像異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、並びにキラルな塩の形成及び結晶化を含めた、当業者に公知の任意の方法によってラセミ混合物から単離することができるか、又は不斉合成による調製することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981年); Wilenら、Tetrahedron 33巻:2725頁(1977年); Elieel、E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962年); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268頁(E. L. Elieel(編), Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, 1972年)を参照されたい。

20

30

【0031】

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下により詳細に記載されている。本説明の目的のため、化学元素は、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics、第75版、内表紙の元素周期表に従って特定され、具体的な官能基は、一般に、本明細書に記載された通りに定義される。さらに、有機化学の一般的な原理、並びに具体的な官能基の部分及び反応性は、Organic Chemistry、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito, 1999年; Smith and March's Advanced Organic Chemistry、第5版、John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001年; Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers, Inc., New York, 1989年; Carruthers、Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press、Cambridge, 1987年に記載されている。

40

50

【0032】

本明細書における化学構造は、当分野において公知の従来的な基準に従って図示されている。したがって、図示されている、炭素原子などの原子は不十分な価数を有しているように見える場合、その価数は、水素原子が必ずしも明示的に図示されていない場合さえも、水素原子によって満たされていると考えられる。水素原子は、本化合物の一部であることが暗示されているべきである。

【0033】

略語はまた、本出願全体を通して使用されてもよく、特に明記されていない限り、このような略語は、本分野によって一般に、理解されている意味を有することが意図されている。このような略語の例には、Me(メチル)、Et(エチル)、Pr(プロピル)、i-Pr(イソプロピル)、Bu(ブチル)、t-Bu(t-tert-ブチル)、i-Bu(イソ-ブチル)、s-Bu(s-ec-ブチル)、c-Bu(シクロブチル)、Ph(フェニル)、Bn(ベンジル)、Bz(ベンゾイル)、CBz又はCbz又はZ(カルボベンジルオキシ)、Boc又はBOC(t-tert-ブトキシカルボニル)及びSu又はSuc(スクシンイミド)が含まれる。より明確にするため、本出願において使用される略語の例は、実施例の項目において、表中に一覧表示されている。

10

【0034】

ヒドロカルビル置換基中の炭素原子の数は、接頭語「C_x ~ C_y」によって示すことができ、xは、この置換基中の炭素原子の最小数であり、yは、炭素原子の最大数である。「x ~ y員の」複素環式環(例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール)を言及する場合、x及びyは、炭素原子及びヘテロ原子を含めて、それぞれ、環中の原子の最小数及び最大数を定義する。

20

【0035】

接頭語「ハロ」は、接頭語が付いている置換基が、1個又は複数の独立して選択されるハロゲン原子により置換されていることを示す。より詳細には、用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)及びヨウ素(ヨード、-I)から選択される原子を指す。例えば、「ハロアルキル」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子により置きかえられているアルキル置換基を意味し、「ハロアルコキシ」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子により置きかえられているアルコキシ置換基を意味する。

30

【0036】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素(窒素、硫黄、リン又はケイ素の任意の酸化体；任意の塩基性窒素の四級化形態、又は複素環式環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のような)、NH(ピロリジニル中のような)又はNR+(N-置換ピロリジニルのような)を含む)を意味する。

【0037】

本明細書で使用される場合、「直接的な結合」又は「共有結合」とは、単結合、二重結合又は三重結合を指す。ある種の実施形態では、「直接的な結合」又は「共有結合」は、単結合を指す。

40

【0038】

用語「脂肪族」又は「脂肪族基」は、本明細書で使用される場合、直鎖(すなわち、非分岐状)、分岐状又は環式(縮合、架橋及びスピロ縮合多環式を含む)とすることができまする炭化水素部分を意味し、完全に飽和であってもよく、又は1つ若しくは複数のユニットの不飽和を含有してもよいが、この不飽和は、芳香族ではない。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1~6個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は、1~4個の炭素原子、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1~3個の炭素原子を含有する。脂肪族基には、以下に限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環が含まれる。好適な脂肪族基には、以下に限定されないが、線状又は分岐状の、アルキル、アルケニル及びアルキニル基、並びにそれらの混成基((シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル又は(シクロアルキル)アルケニルなど)が含まれる。

50

【0039】

用語「アルキル」とは、本明細書で使用される場合、1～20個の炭素原子を通常、含有する、飽和の、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。例えば、「C₁～C₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を含有する。アルキルラジカルの例には、以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、ヘプチル、オクチルラジカルなどが含まれる。

【0040】

用語「アルケニル」とは、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の二重結合、及び通常、2～20個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する。例えば、「C₂～C₈アルケニル」は、2～8個の炭素原子を含有する。アルケニル基には、以下に限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニルなどが含まれる。

10

【0041】

用語「アルキニル」とは、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の三重結合、及び通常、2～20個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する。例えば、「C₂～C₈アルキニル」は、2～8個の炭素原子を含有する。代表的なアルキニル基には、以下に限定されないが、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが含まれる。

20

【0042】

用語「アルコキシ」とは、本明細書で使用される場合、アルキルが本明細書で定義されている、基-Oアルキルを指す。例えば、アルコキシ基は、-O(C₁～C₆アルキル)とすることができます。アルコキシ基の例には、非限定的に、-OMe、-OEt、-OⁱPrなどが含まれる。

【0043】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、1個又は複数の水素原子が、ハロゲン原子（例えば、F又はCl）により置きかえられている、本明細書で定義されているアルキル基（例えば、C₁～C₆アルキル）を指す。例えば、ハロアルキル基は、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃などとすることができます。

30

【0044】

用語「ハロアルコキシ」とは、本明細書で使用される場合、1個又は複数の水素原子が、ハロゲン原子（例えば、F又はCl）により置きかえられている、本明細書で定義されているアルコキシ基を指す。例えば、ハロアルコキシ基は、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃などとすることができます。

【0045】

用語「シクロアルキル」、「脂環式」、「炭素環式」及び等価な表現は、3～15個の環員を有する、スピロ（1個の原子を共有している）、縮合（少なくとも1つの結合を共有している）又は架橋（2つ以上の結合を共有している）炭素環式環系を含めた、単環式又は多環式環系において、飽和又は一部が不飽和の（非芳香族）炭素環式環を含む基を指す。シクロアルキル基の例には、非限定的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-2-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロヘキシル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-2-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘプチル、ビシクロ[4,3,0]ノナニル、ノルボルニルなどが含まれる。用語「シクロアルキル」は、無置換シクロアルキル基と置換シクロアルキル基の両方を含む。用語「C₃～C_nシクロアルキル」とは、環構造中に、3から示されている「n」個までの炭素原子数を有する、シクロアルキル基を指す。炭素数が特に指定されていない限り、本明細書において使用されている「低級シクロアルキル」基は、その環構造中に、少なくとも3個、及び8個以下の炭素原子を有する。

40

【0046】

50

用語「アルキルシクロアルキル（ $\text{al kyl cycloal kyl}$ ）」とは、本明細書で定義されているシクロアルキル基によって置換されているアルキル基であって、アルキル及びシクロアルキル部分が、任意選択で独立して置換されている、アルキル基を指す。本説明では、アルキルシクロアルキル基は、「（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_n$ シクロアルキル） $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル」と称することができ、ここで、 n はシクロアルキル基中の炭素原子の最大数であり、 x は、アルキル基中の炭素原子の最小数であり、 y は、炭素原子の最大数である。言いかえると、（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_n$ シクロアルキル） $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキルは、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_n$ シクロアルキル基により置換されている $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル基を表し、 $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル部分は、置換される原子（例えば、 C 又は N ）に直接、結合している。アルキルシクロアルキルの一例は、非限定的に、（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル） $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを含む。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシリル」、「複素環式ラジカル」及び「複素環式環」は、互換的に使用され、飽和又は一部が不飽和のどちらか一方であり、炭素原子に加えて、1個又は複数の、好ましくは1～4個の上で定義されているヘテロ原子を有する、化学的に安定な3～7員の単環式複素環式部分又は7～10員の二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子を参照して使用される場合、用語「窒素」は、置換されている窒素を含む。一例として、酸素、硫黄又は窒素から選択される、1～3個のヘテロ原子を有する飽和又は一部が不飽和の環では、窒素は、 $\text{N} (3, 4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-\text{ピロリル})$ のような）、 NH （ ピロリジニル のよう）、又は $+\text{NR}$ （ N 置換ピロリジニルのよう）とすることができます。複素環式環は、化学的な安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子又は炭素原子において、そのペンダント基に結合することができ、環原子のいずれも、任意選択で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、以下に限定されないが、1, 3-ジオキソラニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジチエニル、テトラヒドロチエニル、チオモルホリノ、チオキサンイル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサンイル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、3-アザビシクロ[3, 1, 0]ヘキサンイル、3-アザビシクロ[4, 1, 0]ヘプタニル、キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニルなどが含まれる。複素環式基はまた、複素環式環がインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、クロメニル、フェナントリジニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロインドリル又はテトラヒドロキノリニルなどの、1つ又は複数のアリール、ヘテロアリール又は脂環式環に縮合している基を含み、ラジカル又は結合点は、ヘテロシクリル環に存在する。ヘテロシクリル基は、単環式又は二環式とすることができます。

20

【0048】

用語「アルキルヘテロシクロアルキル」は、本明細書で定義されているヘテロシクロアルキル基により置換されているアルキル基を指す。アルキル及びヘテロシクロアルキル部分は、独立して、任意選択で置換されている。本説明では、アルキルヘテロシクロアルキル基は、「（ $3 \sim n$ 員のヘテロシクロアルキル） $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル」と称することができ、ここで、 n はヘテロシクロアルキル基中の原子（炭素及びヘテロ原子を含む）の最大数であり、 x は、アルキル基中の炭素原子の最小数であり、 y は、炭素原子の最大数である。言いかえると、（ $3 \sim n$ 員のヘテロシクロアルキル） $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキルは、 $3 \sim n$ 個の原子を有するヘテロシクロアルキル基により置換されている $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル基を表し、 $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル部分は、置換される原子（例えば、 C 又は N ）に直接、結合している。（ $3 \sim n$ 員のヘテロシクロアルキル） $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ アルキル基の一例は、非限定的

30

40

50

に、(3~7員のヘテロシクロアルキル)C₁~C₆アルキルとすることができます。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「一部が不飽和の」とは、環原子間に少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含むが、芳香族ではない環部分を指す。用語「一部が不飽和の」は、複数の部位が不飽和を有する環を包含することが意図されているが、本明細書において定義されているアリール又はヘテロアリール部分を含むことは意図されていない。

【0050】

単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシアルキル」のようなより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、単環式部分、又は合計が6~15の環員を有する二環式若しくは三環式縮合環系を指し、この場合、系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、系の各環は、3~7つの環員を含有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。本説明のある種の実施形態では、「アリール」とは、以下に限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アズレニル、アントラシルなどを含む芳香族環系を指し、これらの芳香族環系は、1つ又は複数の置換基を有してもよい。

10

【0051】

用語「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、アリール環により置換されているアルキル残基を指す。アラルキルの例には、以下に限定されないが、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチルなどが含まれる。同様に、本明細書において使用されている通り、芳香族環が、インダニル、インデニル、フタリミジル、ナフチミジル、フルオレニル、フェナントリジニル又はテトラヒドロナフチルなどの1つ又は複数の非芳香族環に縮合している基が、用語「アリール」の範囲内に含まれる。本説明では、アラルキル基はまた、(C_v~C_wアリール)C_x~C_yアルキルと称することもでき、xは、アルキル基中の炭素原子の最小数であり、yは炭素原子の最大数であり、vは、アリール基中の炭素原子の最小数であり、wは、炭素原子の最大数である。言いかえると、(C_v~C_wアリール)C_x~C_yアルキルは、C_v~C_wアリール基により置換されているC_x~C_yアルキル基を表し、C_x~C_yアルキル部分は、置換される原子(例えば、C又はN)に直接、結合している。(C_v~C_wアリール)C_x~C_yアルキル基の一例は、(C₆~C₁₀アリール)C₁~C₆アルキルとすることができます。

20

【0052】

用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラ-(heteroar-)」は、単独で、又はより大きな部分、例えば「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用され、5~18個の環原子、好ましくは5個、6個又は9個の環原子を有しており、環式配列中で共有されている6個、10個又は14個の電子を有する基であって、かつ炭素原子に加えて、1~5個のヘテロ原子を有する基を指す。用語「ヘテロ原子」は、以下に限定されないが、窒素、酸素又は硫黄を含み、窒素又は硫黄のいかなる酸化形態、及び塩基性窒素のいかなる四級化形態も含む。ヘテロアリールは、単環、又は2つ以上の縮合環とすることができます。ヘテロアリール基には、非限定的に、チエニル、フラニル(フリル)、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、フロピリジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル及びブテリジニルが含まれる。用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラ-」はまた、本明細書で使用される場合、複素芳香族環が、1つ又は複数のアリール、脂環式環又はヘテロシクリル環に縮合している基を含み、ラジカル又は結合点は、複素芳香族環にある。非限定例には、インドリル、3H-インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル(キノリニル)、イソキノリル(イソキノリニル)、キノロニル、イソキノロニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェナジニル、

30

40

50

フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は、化学的な安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子又は炭素原子において、そのペンドント基に結合することができる。ヘテロアリール基は、単環式又は二環式とすることができます。ヘテロアリール基は、任意選択で置換されている環を含む。

【0053】

用語「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基であって、アルキル及びヘテロアリール部分が、任意選択で独立して置換されている、アルキル基を指す。例には、以下に限定されないが、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどが含まれる。本説明では、ヘテロアラルキル基はまた、(5~n員のヘテロアリール)C_x~C_yアルキルと称することができ、nはヘテロアリール基中の原子（炭素及びヘテロ原子を含む）の最大数であり、xは、アルキル基中の炭素原子の最小数であり、yは、炭素原子の最大数である。言いかえると、(5~n員のヘテロアリール)C_x~C_yアルキルは、5~n個の原子を有するヘテロアリール基により置換されているC_x~C_yアルキル基を表し、C_x~C_yアルキル部分は、置換される原子（例えば、C又はN）に直接、結合している。(3~n員のヘテロアリール)C_x~C_yアルキルの一例は、非限定的に、(5~10員のヘテロアリール)C₁~C₆アルキルとすることができます。

10

【0054】

用語「二価の炭化水素」とは、二価の飽和又は不飽和炭化水素基を指す。このような二価の炭化水素基には、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレン基が含まれる。

20

【0055】

用語「アルキレン」は、1~20個の炭素原子、より典型的には1~8個の炭素原子を通常、含有する、直鎖状又は分岐状の飽和ヒドロカルビル鎖から誘導される二価の基を指す。「アルキレン」の例には、ポリメチレン基、すなわち、-(CH₂)_n-（nは正の整数、好ましくは、1~6、1~4、1~3、1~2又は2~3である）、又は-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及び-CH₂CH(CH₃)CH₂-が含まれる。置換アルキレン鎖は、1つ又は複数のメチレン水素原子が置換基により置きかえられているポリメチレン基である。好適な置換基は、置換されている脂肪族基に関して、以下に記載されているものである。

30

【0056】

用語「アルケニレン」は、線状又は分岐状とすることができる二価の不飽和ヒドロカルビル基であって、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有するヒドロカルビル基を指す。アルケニレン基は、通常、2~20個の炭素原子、より典型的には、2~8個の炭素原子を含有する。アルケニレン基の非限定例には、-C(H)=C(H)-、-C(H)=C(H)-CH₂-、-C(H)=C(H)-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)=C(H)-CH₂-CH₃-及び-CH₂-C(H)=C(H)-CH(CH₃)-が含まれる。

【0057】

用語「アルキニレン」は、線状又は分岐状とすることができる二価の不飽和炭化水素基であって、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する炭化水素基を指す。アルキニレン基の例には、非限定的に、-C-C-、-C-C-CH₂-、-C-C-CH₂-CH₂-、-CH₂-C-C-CH₂-CH₃-及び-CH₂-C-C-CH(CH₃)-が含まれる。

40

【0058】

本明細書に記載された通り、本説明の化合物は、「任意選択で置換されている」部分を含有することができる。一般に、用語「置換されている」とは、用語「任意選択で」によって先行されているか否かにかかわらず、指定されている部分の1個又は複数の水素が、好適な置換基により置きかえられていることを意味する。特に示さない限り、「任意選択で置換されている」基は、基の置換可能な位置のそれぞれにおいて好適な置換基を有していることがあり、所与の任意の構造において1つ超の位置が、指定される基から選択され

50

る1つ超の置換基により置換されていることがある場合、置換基は、各位置において同一又は異なるかのどちらかであってもよい。本説明のもとで想起される置換基の組合せは、好ましくは、化学的に安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「化学的に安定な」とは、本明細書で使用される場合、本明細書において開示されている目的の1つ又は複数のために、その生成、検出、及びある種の実施形態では、その回収、精製及び使用を可能にする条件に供された場合、実質的に変化しない化合物を指す。

【0059】

用語「任意選択で置換されている」、「任意選択で置換されているアルキル」、「任意選択で置換されているアルケニル」、「任意選択で置換されているアルキニル」、「任意選択で置換されている炭素環式」、「任意選択で置換されているアリール」、「任意選択で置換されているヘテロアリール」、「任意選択で置換されている複素環式」及び他の任意の任意選択で置換されている基は、本明細書で使用される場合、以下に限定されないが、F、Cl、Br、I、OH、CO₂H、保護アルコキシ、オキソ、チオオキソ、NO₂、CN、CF₃、NH₂、保護アミノ、NHアルキル、NHアルケニル、NHアルキニル、NHシクロアルキル、NHアリール、NHヘテロアリール、NH複素環式、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、O-アルキル、O-アルケニル、O-アルキニル、O-シクロアルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、O-ハロアルキル、O-複素環式、C(O)アルキル、C(O)アルケニル、C(O)アルキニル、C(O)シクロアルキル、C(O)アリール、C(O)ヘテロアリール、C(O)ヘテロシクロアルキル、CO₂アルキル、CO₂アルケニル、CO₂アルキニル、CO₂シクロアルキル、CO₂アリール、CO₂ヘテロアリール、CO₂ヘテロシクロアルキル、OC(O)アルキル、OC(O)アルケニル、OC(O)アルキニル、OC(O)シクロアルキル、OC(O)アリール、OC(O)ヘテロアリール、OC(O)ヘテロシクロアルキル、C(O)NH₂、C(O)NHアルキル、C(O)NHアルケニル、C(O)NHアルキニル、C(O)NHシクロアルキル、C(O)NHアリール、C(O)NHヘテロアリール、C(O)NHヘテロシクロアルキル、OCO₂アルキル、OCO₂シクロアルキル、OCO₂アリール、OCO₂ヘテロアリール、OCO₂ヘテロシクロアルキル、OC(O)NHアルケニル、OC(O)NHアルキニル、OC(O)NHシクロアルキル、OC(O)NHアリール、OC(O)NHヘテロアリール、OC(O)NHヘテロシクロアルキル、NHC(O)アルキル、NHC(O)アルケニル、NHC(O)アルキニル、NHC(O)シクロアルキル、NHC(O)アリール、NHC(O)ヘテロアリール、NHC(O)ヘテロシクロアルキル、NHC(O)NHアルケニル、NHC(O)NHアルキニル、NHC(O)NHシクロアルキル、NHC(O)NHアリール、NHC(O)NHヘテロアリール、NHC(O)NHヘテロシクロアルキル、NHC(S)NH₂、NHC(S)NHアルキル、NHC(S)NHアルケニル、NHC(S)NHアルキニル、NHC(S)NHシクロアルキル、NHC(S)NHアリール、NHC(S)NHヘテロアリール、NHC(S)NHヘテロシクロアルキル、NHC(NH)NH₂、NHC(NH)NHアルキル、NHC(NH)NHアルケニル、NHC(NH)NHアルキニル、NHC(NH)シクロアルキル、NHC(NH)アリール、NHC(NH)ヘテロアリール、NHC(NH)ヘテロシクロアルキル、NHC(NH)NHアルキル、NHC(NH)NHアルケニル、NHC(NH)NHアルキニル、NHC(NH)NHシクロアルキル、NHC(NH)NHアリール、NHC(NH)NHヘテロアリール、NHC(NH)NHヘテロシクロアルキル、S(O)アルキル、S(O)アルケニル、S(O)アルキニル、S(

10

20

30

40

50

O) シクロアルキル、S (O) アリール、S (O)₂ アルキル、S (O)₂ アルケニル、S (O)₂ アルキニル、S (O)₂ シクロアルキル、S (O)₂ アリール、S (O) ヘテロアリール、S (O) ヘテロシクロアルキル、SO₂NH₂、SO₂NHアルキル、SO₂NHアルケニル、SO₂NHアルキニル、SO₂NHシクロアルキル、SO₂NHアリール、SO₂NHヘテロアリール、SO₂NHヘテロシクロアルキル、NHSO₂アルキル、NHSO₂アルケニル、NHSO₂アルキニル、NHSO₂シクロアルキル、NHSO₂アリール、NHSO₂ヘテロアリール、NHSO₂ヘテロシクロアルキル、CH₂NH₂、CH₂SO₂CH₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、炭素環式、複素環式、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、SH、S - アルキル、S - アルケニル、S - アルキニル、S - シクロアルキル、S - アリール、S - ヘテロアリール、S - ヘテロシクロアルキル、又はメチルチオメチルを含めた置換基による、1個、2個若しくは3個又はそれ超の水素原子の独立した置きかえにより置換されている基、或いは無置換の基を指す。

【0060】

ある種の実施形態では、「任意選択で置換されている」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、(CH₂)_{0~4}R°；(CH₂)_{0~4}O R°；O(CH₂)_{0~4}C(O)OR°；(CH₂)_{0~4}CH(OR°)₂；(CH₂)_{0~4}SR°；(CH₂)_{0~4}Ph(これは、R°により置換されていてもよい)；(CH₂)_{0~4}O(CH₂)_{0~4}Ph(これは、R°により置換されていてもよい)；-CH=CHPh(これは、R°により置換されていてもよい)；NO₂；CN；N₃；(CH₂)_{0~4}N(R°)₂；(CH₂)_{0~4}N(R°)C(O)R°；N(R°)C(S)R°；(CH₂)_{0~4}N(R°)C(O)NR°₂；N(R°)C(S)NR°₂；(CH₂)_{0~4}N(R°)C(O)OR°；N(R°)N(R°)C(O)R°；N(R°)N(R°)C(O)NR°₂；N(R°)N(R°)C(O)OR°；(CH₂)_{0~4}C(O)R°；C(S)R°；(CH₂)_{0~4}C(O)OR°；(CH₂)_{0~4}C(O)SR°；(CH₂)_{0~4}C(O)OSiR°₃；(CH₂)_{0~4}O C(O)R°；OC(O)(CH₂)_{0~4}SR-、SC(S)SR°；(CH₂)_{0~4}SC(O)R°；(CH₂)_{0~4}C(O)NR°₂；C(S)NR°₂；C(S)SR°；SC(S)SR°、(CH₂)_{0~4}OC(O)NR°₂；C(O)N(OR°)R°；C(O)C(O)R°；C(O)CH₂C(O)R°；C(NOR°)R°；(CH₂)_{0~4}SSR°；(CH₂)_{0~4}S(O)₂R°；(CH₂)_{0~4}(O)OR°；(CH₂)_{0~4}OS(O)₂R°；S(O)₂NR°₂；(CH₂)_{0~4}S(O)R°；N(R°)S(O)₂NR°₂；N(R°)S(O)₂R°；N(OR°)R°；C(NH)NR°₂；P(O)₂R°；P(O)R°₂；OP(O)R°₂；OP(O)(OR°)₂；SiR°₃；(線状又は分岐状C_{1~4}アルキレン)O-N(R°)₂；又は(線状又は分岐状C_{1~4}アルキレン)C(O)O-N(R°)₂であり、R°はそれぞれ、以下に定義されている通り置換されていてもよく、独立して、水素、C_{1~6}脂肪族、CH₂Ph、O(CH₂)_{0~1}Ph、或いは窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和の、一部が不飽和の環、又は芳香族環であるか、或いは上の定義にかかわらず、R°が2回、独立して出現する場合、それらの介在原子(複数可)と一緒にになって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される、0~4個のヘテロ原子を有する3~12員の飽和の環、一部が不飽和の環、又はアリール単環式環若しくは二環式環を形成することができ、これらの環は、以下に定義されている通り置換されていてもよい。

【0061】

R°上の一価の置換基(又は、2つの独立して出現するR°とそれらの介在原子と一緒にになることにより形成される環)の例は、独立して、ハロゲン、-(CH₂)_{0~2}R°*、-(ハロR°*)、-(CH₂)_{0~2}OH、-(CH₂)_{0~2}OR°*、-(CH₂)_{0~2}CH(OR°)₂、-O(ハロR°')、-CN、-N₃、-(CH₂)_{0~2}C(

10

20

30

40

50

$O)R^*$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 C(O)OH$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 C(O)OR^*$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 SR^*$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 SH$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 NH_2$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 NHR^*$ 、 $- (CH_2)_0 \sim_2 NR^*_2$ 、 $- NO_2$ 、 $- SiR^*_3$ 、 $- OSiR^*_3$ 、 $- C(O)SR^*$ （ $- (C_1 \sim_4$ 線状又は分岐状アルキレン） $C(O)OR^*$ 又は $- SSR^*$ であり、 R^* はそれぞれ、無置換であるか、又は「ハロ」によって先行する場合、1個又は複数のハロゲンによってしか置換されておらず、 $C_1 \sim_4$ 脂肪族、 $- CH_2Ph$ 、 $- O(CH_2)_0 \sim_1 Ph$ 、或いは窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、5～6員の飽和環、一部が不飽和の環又はアリール環から独立して選択される。 R^* の飽和炭素原子上の好適な二価置換基は、=O及び=Sを含む。

10

【0062】

「任意選択で置換されている」基の飽和炭素原子上の二価の置換基の例には、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_2 \sim_3 0$ 又は $-S(C(R^*_2))_2 \sim_3 S$ が含まれ、 R^* の独立した出現のそれぞれは、水素、以下に定義されている通り置換されていてよい $C_1 \sim_6$ 脂肪族、或いは窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、無置換の5～6員の飽和環、一部が不飽和の環又はアリール環から選択される。 「任意選択で置換されている」基の置換可能なビシナル位の炭素に結合している好適な二価の置換基は、 $-O(CR_2)_2 \sim_3 0$ を含み、 R の独立した出現はそれぞれ、水素、以下に定義されている通り置換されていてよい $C_1 \sim_6$ 脂肪族、或いは窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、無置換の5～6員の飽和環、一部が不飽和の環又はアリール環から選択される。

20

【0063】

R^* の脂肪族基上の例示的な置換基には、ハロゲン、 $-R^*$ 、 $- (Hal R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(Hal R')$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 又は $-NO_2$ が含まれ、 R^* は、無置換であるか、又は「ハロ」によって先行される場合、1個又は複数のハロゲンによってしか置換されておらず、独立して、 $C_1 \sim_4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim_1 Ph$ 、或いは窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、5～6員の飽和環、一部が不飽和の環又はアリール環である。

30

【0064】

表現「薬学的に許容される塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしに、ヒト及び下等動物の組織に接觸して使用するのに好適な、本説明の方法によって形成される化合物の塩であって、妥当な利益／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当分野において周知である。例えば、S.M.Bergerらが、J.Pharmaceutical Sciences、66巻：1～19頁（1977年）において、薬学的に許容される塩を詳しく記載している。塩は、本説明の化合物の最終的な単離及び精製の間にインシチュで、或いはこれとは別に、化合物の遊離塩基官能基を好適な有機酸若しくは無機酸と反応させることにより（酸付加塩）、又は化合物の酸性官能基を好適な有機塩基若しくは無機塩基と反応させることにより（塩基付加塩）、調製され得る。薬学的に許容される塩の例には、以下に限定されないが、非毒性酸付加塩、又はイオン交換などの当分野において使用される他の方法を使用することによる、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸と形成されるアミノ基の塩が含まれる。他の薬学的に許容される塩には、以下に限定されないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脑酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタノプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、

40

50

ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。代表的な塩基付加物の、アルカリ又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム塩などが含まれる。さらに、薬学的に許容される塩には、好適な場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及びハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、スルホン酸イオン及びアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成されるアミン陽イオンが含まれる。

10

【0065】

用語「溶媒和物」は、1つ又は複数の溶媒分子を含む本発明の化合物の1つの物理的会合を指す。この物理的会合には、水素結合が含まれる。ある種の場合、溶媒和物は、例えば、1つ又は複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に取り込まれている場合、単離することができよう。「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。例示的な溶媒和物には、非限定的に、水和物、半水和物、エタノール付加物、半エタノール付加物、n-プロパノール付加物、イソ-プロパノール付加物、1-ブタノール付加物、2-ブタノール付加物、及びInternational Conference on Harmonization (ICH)、Guide for Industry、Q3C Impurities: Residual Solvents (1997年)に記載されているClass 3溶媒などの、他の生理学的に許容可能な溶媒の溶媒和物が含まれる。本明細書において記載されている化合物はまた、それらの溶媒和物及びそれらの混合物のそれぞれを含む。

20

【0066】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容されるエステル」とは、インビポで加水分解を受ける、本説明の方法により形成される化合物のエステルを指し、ヒトの身体において容易に分解を受けて、親化合物又はその塩を残すものを含む。好適なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸から誘導されるものが含まれ、アルキル又はアルケニル部分はそれぞれ、6個以下の炭素原子しか有していないことが有利である。特定のエステルの例には、以下に限定されないが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル及びエチルコハク酸エステルが含まれる。

30

【0067】

表現「薬学的に許容されるプロドラッグ」とは、本明細書で使用される場合、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしに、ヒト及び下等動物の組織に接触して使用するのに好適な、本説明の方法によって形成される化合物のプロドラッグであって、妥当な利益/リスク比に見合うプロドラッグを指し、その所期の使用に有効なものである。「プロドラッグ」とは、本明細書で使用される場合、代謝手段によってインビポで変換可能であり、本説明の式によって図示されるいかなる化合物も与える、化合物を意味する。プロドラッグの様々な形態は、例えば、Bundgaard (編)、Design of Prodrugs、Elsevier (1985年); Widdershoven (編)、Methods in Enzymology、第4巻、Academic Press (1985年); Krosgaard-Larsen (編)、「Design and Application of Prodrugs」、Textbook of Drug Design and Development、第5章、113~191頁(1991年); Bundgaardら、Journal of Drug Delivery Reviews、8巻: 1~38頁(1992年); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences、77巻: 285頁以

40

50

降(1988年); Higuchi and Stella(編) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society(1975年); 及び Bernard Testa & Joachim Mayer、「Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology」、John Wiley and Sons, Ltd.(2002年)において議論されている通り、当分野において公知である。

【0068】

本説明によって想起される置換基及び可変基の組合せは、安定な化合物の形成をもたらすものだけである。用語「安定な」とは、本明細書で使用される場合、製造を可能にする十分な安定性を有しており、本明細書において詳述されている目的(例えば、対象への治療的投与又は予防的投与)にとって有用となるのに十分な期間、化合物の完全性が維持されている化合物を指す。

【0069】

i i . 化合物

本出願の化合物は、一般的なスキーム及び実施例1~73に例示されているものなどの、従来的な化学合成によって調製することができる。当業者によって認識されている通り、本明細書における式の化合物を合成するさらなる方法は、当業者に明白となろう。さらに、様々な合成工程は、代替的な順序又は順番で行い、所望の化合物を得ることができる。さらに、本明細書において示されている溶媒、温度、反応時間などは、例示的な目的に過ぎず、当業者は、反応条件の改変により、本説明の所望の生成物が生成し得ることを認識しているであろう。本明細書に記載されている化合物の合成に有用な合成化学変換及び/又は保護基の方法(保護及び脱保護)は、当分野において公知であり、例えば、Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers(1989年); T.W.Greene and P.G.M.Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley and Sons(1991年); L.Fieser and M.Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons(1994年); 及びL.Paquette(編)、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons(1995年)、及びそれらの続版に記載されているものなどを含む。合成された化合物は、反応混合物から分離されて、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又は再結晶化などの標準法によってさらに精製することができる。

【0070】

本説明の化合物は、本明細書において示されている任意の合成手段により、様々な官能基を結合させることにより修飾して、選択的な生物学的特性を増強することができる。このような修飾は、当分野において公知であり、所与の生物系(例えば、血液、リンパ系、中枢神経系)への生物学的浸透を増大する、経口利用度を向上させる、溶解度を向上して注射による投与を可能にする、代謝を改変する、及び排出速度を改変するものを含む。

【0071】

本明細書における可変基のいずれかの定義における、化学基の一覧表示の列挙は、任意の单一基又は列挙されている基の組合せとして、その可変基の定義を含む。本明細書における可変基に関する実施形態の列挙は、任意の单一実施形態として、又は他の実施形態のいずれか若しくはその一部と組み合わせて、そのような実施形態を含む。本明細書における実施形態の列挙は、任意の单一実施形態として、又は他の実施形態のいずれか若しくはその一部と組み合わせて、そのような実施形態を含む。このように、以下の実施形態は、単独で、又は適用可能な場合、組み合わせて存在する。

【0072】

10

20

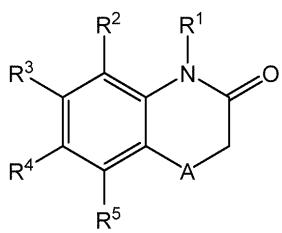
30

40

50

本出願は、一般式(Ⅰ)のアリール置換ジヒドロキノリノン化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩、それらの溶媒和物、エステル又はプロドラッグを提供する：

【化17】



(I)

10

[式中、

Aは、-CH₂-又は酸素であり、R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり、R²及びR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、-CH₃、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)を表し、

(式中、

R^aは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、R^bは、水素、ヒドロキシル又はC₁～C₆アルキルであり、R^cは、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキル、-O(R^g)又は-N(R^g)(R^h)であり、R^dは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、R^eは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル、(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキル、ケト(C₆～C₁₀アリール)又はケト(5～10員のヘテロアリール)であり、R^fは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキルであり、R^gは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキルであり、R^hは、水素、C₁～C₄アルキル、-C(O)(R⁶)；-C(O)NH₂、-C(O)NH(R⁶)又は-C(O)N(R⁶')(R⁶)であるR³及びR⁴の1つは、式(II)の基を表すが、但し、R³が式(II)の基である場合、R⁴は、R²及びR⁵と同じ定義を有しており、R⁴が式(II)の基である場合、R³は、R²及びR⁵と同じ定義を有しており、

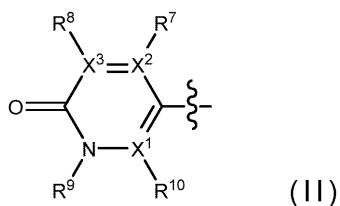
式(II)の基は、以下の構造：

20

30

40

【化18】



(式中、

X^1 、 X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、N又はCであり、 X^1 、 X^2 又は X^3 がNである場合、それらに結合している R^7 、 R^8 又は R^{10} は存在しないが、但し、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも2つはCであり、

R^7 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン(F、Clなど)、CN、線状又は分岐状C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、OR⁶、SR⁶、NHR⁶、N(R⁶)(R⁶)、NHCO(O)R⁶又はN(R⁶)C(O)R⁶’であり、

R^8 は、ハロゲン(F、Clなど)、CN、線状又は分岐状C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、OR⁶、SR⁶、NHR⁶、N(R⁶)(R⁶)、NHCO(O)R⁶又はN(R⁶)C(O)R⁶’であり、

R^6 及び $R^{6\prime}$ は、同一又は異なっており、C₁～C₆アルキル基を表し、

R^9 は、C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基である)

を有しており、

アルキル基はそれぞれ、線状又は分岐状であり、任意選択で置換されており、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で置換されており、

R^3 が、式(I)の基である場合、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの1つは、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)であり、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの他の2つは、独立して、水素、ハロゲン又は-CH₃であるか、又は

R^4 が、式(I)の基である場合、 R^2 、 R^3 及び R^5 のうちの1つは、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)であり、 R^2 、 R^3 及び R^5 のうちの他の2つは、独立して、水素、ハロゲン又は-CH₃である]。

【0073】

一実施形態では、式(I)中の置換基が、アルキル基を含む場合、この基は、無置換であってもよく、又はハロゲン、CN、アルコキシ若しくはハロアルコキシである、1～3つの基により置換されていてもよい。別の実施形態では、式(I)中の置換基が、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及び/又はヘテロアリール基を含む場合、このような基は、無置換であってもよく、又はハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ若しくはハロアルコキシである、1～3つの基により置換されていてもよい。

【0074】

一実施形態によれば、Aは、メチレン(-CH₂-)である。別の実施形態によれば、Aは、酸素原子である。

【0075】

さらに別の実施形態では、式(I)中の基R¹は、水素又はメチル基を表す。

【0076】

別の実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 は、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-C(R^a)(R^b)O(R^g)、-C(R^a)(R^b)N(R^g)(R^h)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)基を表し、

R^a は、Hであり、

R^b は、H又はメチルであり、

R^c は、ベンジル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、

10

20

30

40

50

オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロピラニル基であり、R^c基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである、1～3つの基によって任意選択で置換されており、

R^dは、水素又はメチルであり、

R^eは、シクロプロチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラン、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニル基であり、これらの基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである1～3つの基により任意選択で置換されているか、又はR^eは、-CH(R^h)(C₃～C₆アリール)若しくは-CH(R^h)(5～10員のヘテロアリール)基であり、

R^fは、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、-CH(R^h)(C₃～C₆シクロアルキル)、-CH(R^h)(C₃～C₆アリール)、-CH(R^h)(3～7員のヘテロシクロアルキル)又は-CH(R^h)(5～10員のヘテロアリール)であり、

R^gは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラン、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロピラニル基であり、R^g基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである、1～3つの基によって任意選択で置換されており、

R^hは、水素、線状若しくは分岐状C₁～C₄アルキル、又は-(CO)R⁶であり、R⁶は、C₁～C₃アルキル基であり、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである1～3つの基により任意選択で置換されている。

【0077】

別の実施形態では、R²、R³、R⁴又はR⁵は、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-C(R^a)(R^b)O(R^g)、-C(R^a)(R^b)N(R^g)(R^h)、-N(R^d)(R^e)又は-O(R^f)基を表し、

R^aは、Hであり、

R^bは、H又はメチルであり、

R^cは、フェニル、ベンジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又はピリジル基であり、

R^dは、水素又はメチルであり、

R^eは、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、-CH₂(ピリジル)又は-CH(CH₃)(ピリジル)であり、

10

20

30

40

50

R^f は、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ベンジル、-CH₂（ピリジル）、-CH（CH₃）（ピリジル）、-CH₂（ピラジニル）、-CH₂（ピリミジニル）、-CH₂（テトラヒドロピラニル）、-CH₂（シクロペンチル）、-CH₂（シクロヘキシリ）、-CH₂（オキサゾリル）又は-CH₂（チアゾリル）であり、

R^g は、エチル、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ又はテトラヒドロピラニルであり、

R^h は、水素、メチル又はアセチルであり、
 R^c 、 R^e 、 R^f 及び R^g はそれぞれ、ハロゲン、CN、C₁ ~ C₆ アルキル又はC₁ ~ C₆ アルコキシである1 ~ 3つの基により任意選択で置換されている。

10

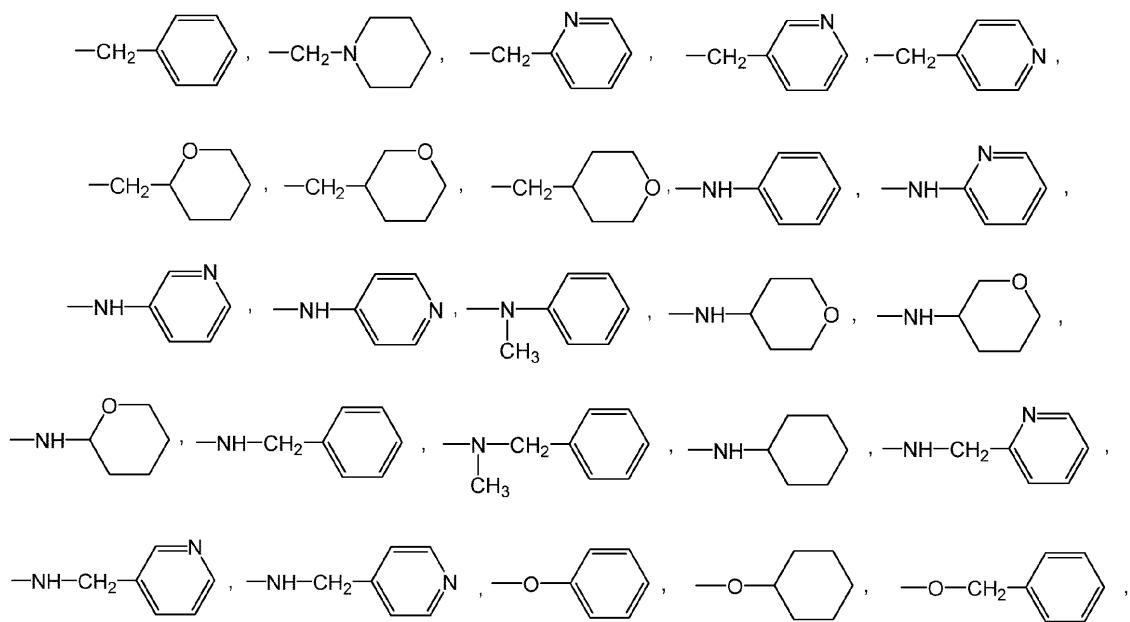
20

30

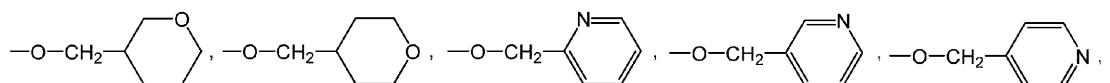
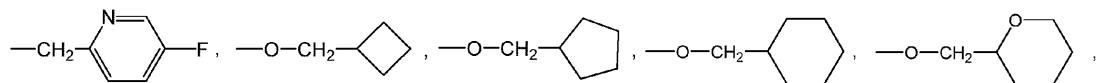
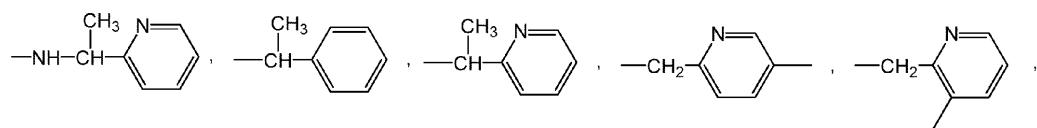
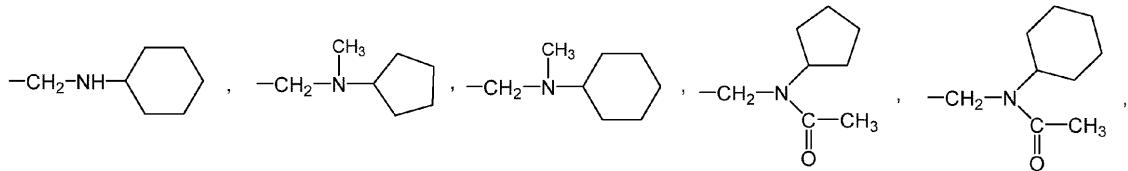
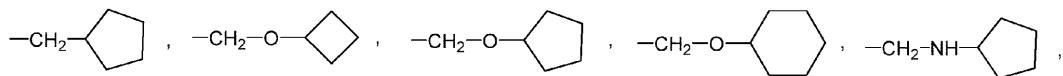
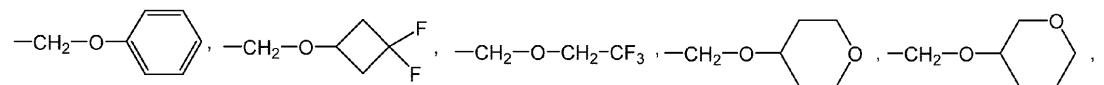
【0078】

さらに別の実施形態では、 R^2 、 R^5 、及び R^3 及び R^4 は、それらが式（II）の基を表さない場合、非限定的に、以下の基のうちの1つとすることができます：

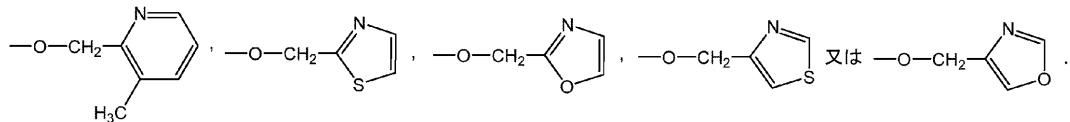
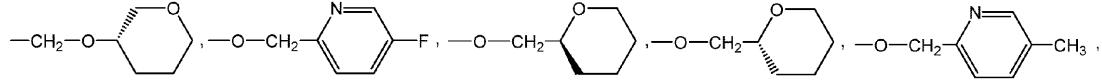
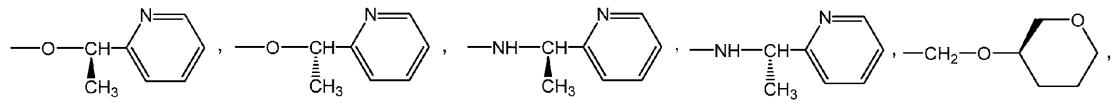
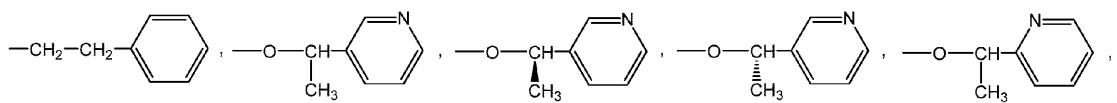
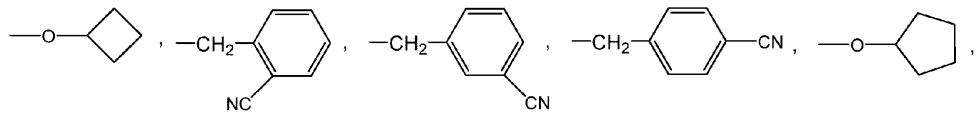
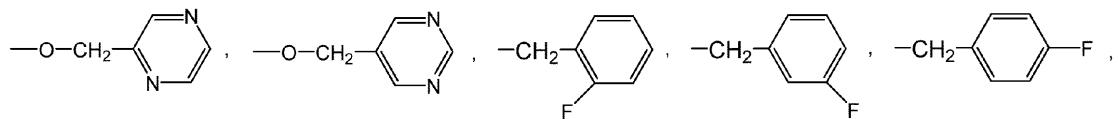
【化19】



【化20】



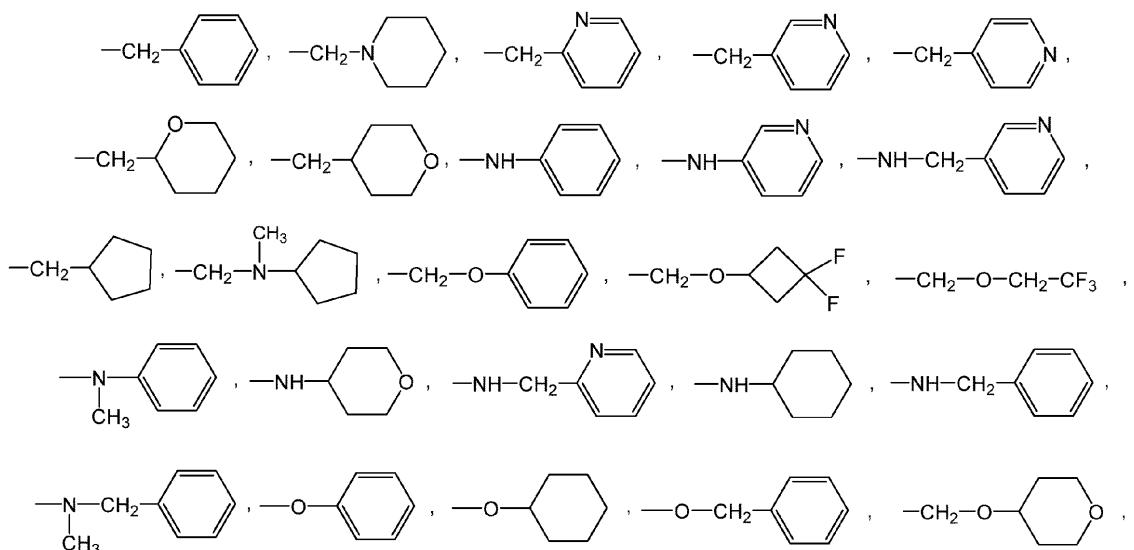
【化21】



【0079】

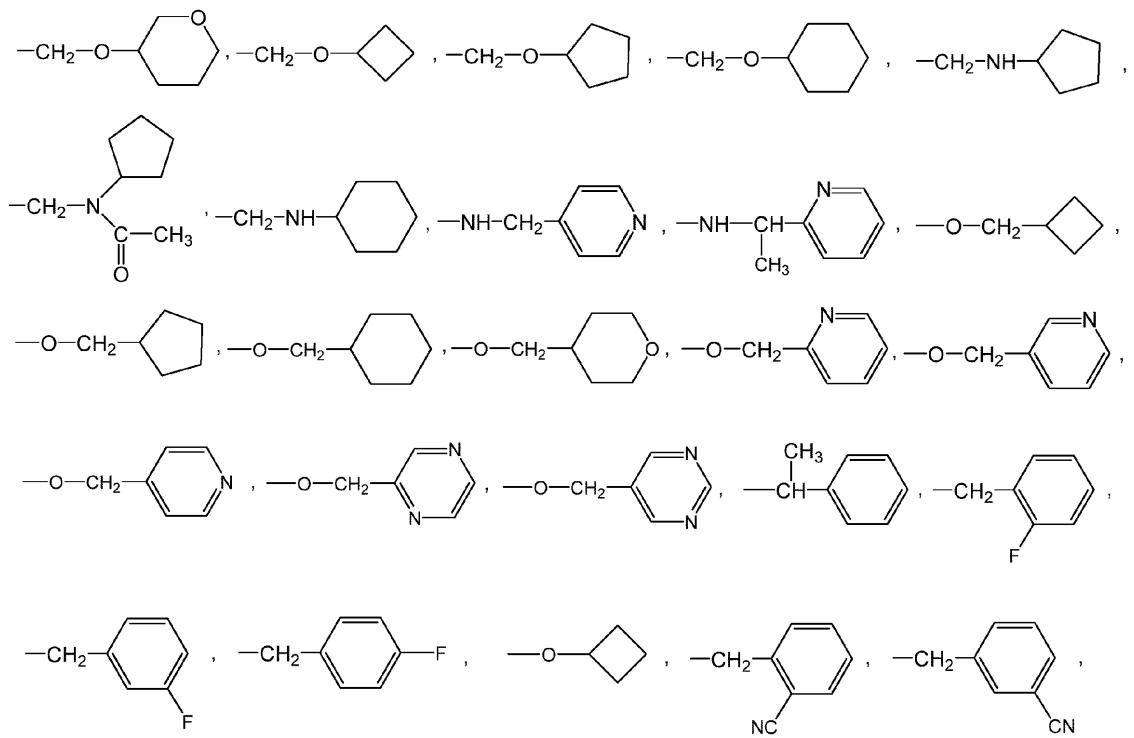
特定の実施形態では、R²、R⁵、及びR³及びR⁴は、それらが式(I)の基を表さない場合、以下の基のうちの1つとすることができます：

【化 2 2】



10

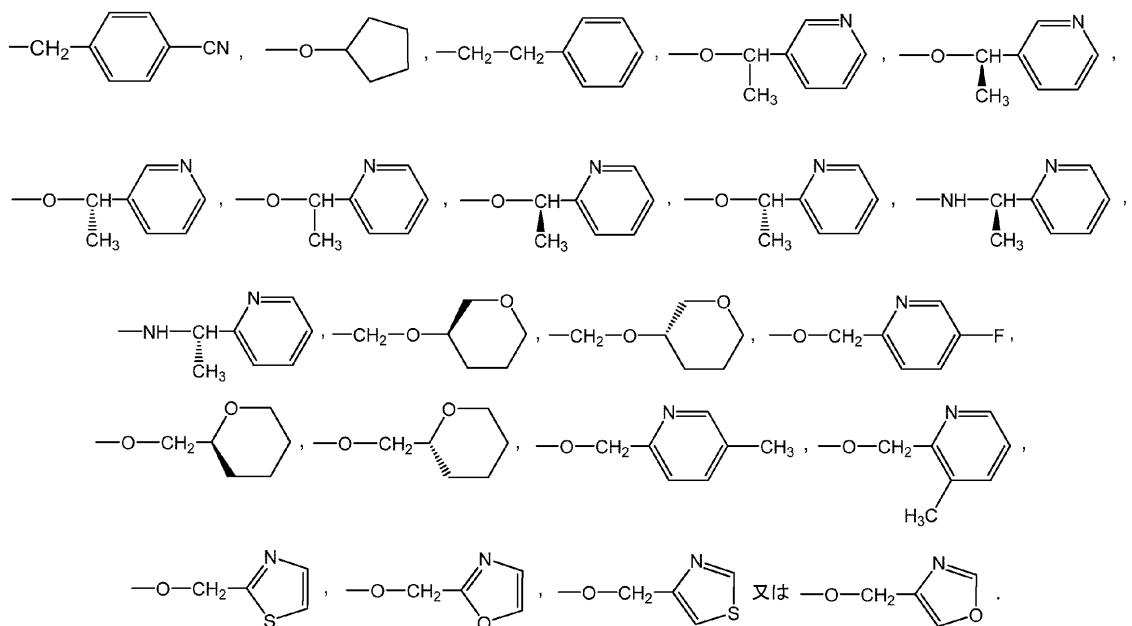
【化 2 3】



20

30

【化24】



10

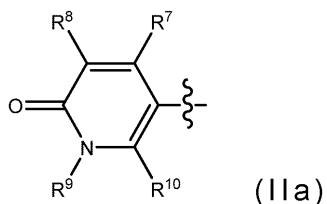
20

30

【0080】

別の実施形態によれば、式(II)において、 X^1 、 X^2 及び X^3 基は、すべて炭素原子である。別の実施形態では、 X^1 は窒素原子であり、 R^{10} は存在しておらず、 X^2 及び X^3 は、炭素原子である。例えば、式(II)の基は、式(IIa)の基として定義され得る：

【化25】



(式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、本明細書において定義されている通りである)

。

【0081】

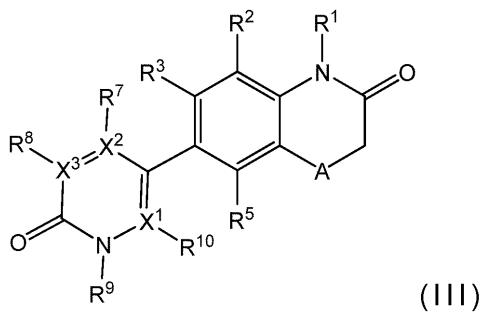
一実施形態では、 R^9 は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル又はシクロプロピル基などの、無置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基である。例えば、 R^9 は、メチル基である。或いは、 R^9 は、トリフルオロメチル又はジフルオロシクロプロピルなどのフッ素-置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル(cycloalkyl)基とすることができます。別の実施形態では、 R^7 及び R^{10} はそれぞれ、水素原子であり、 R^8 は、C₁、CN、NHR⁶、及び置換若しくは無置換のC₁～C₆アルキル又はC₃～C₆シクロアルキル基から選択される。

40

【0082】

別の実施形態は、式(III)の化合物：

【化26】



10

(式中、A、R¹、R²、R⁵、R⁷、R⁸及びR¹⁰は、適用可能な任意の実施形態に関して、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

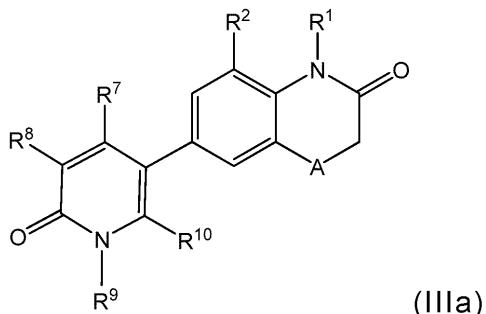
【0083】

—実施形態では、X¹、X²及びX³基は、すべて炭素原子である。別の実施形態では、X¹は窒素原子であり、R¹⁰は存在しておらず、X²及びX³は、炭素原子である。

【0084】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIa)の化合物：

【化27】



20

(式中、A、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、適用可能な任意の実施形態に関して、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

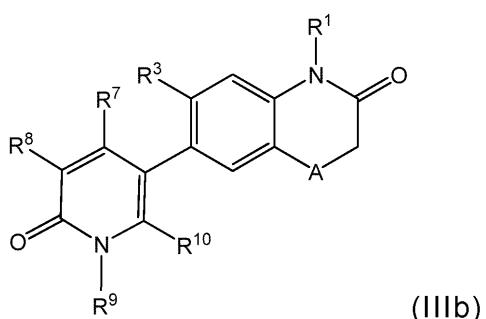
【0085】

—実施形態では、式(IIIa)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0086】

別の実施形態では、本出願は、式(IIIb)の化合物：

【化28】



40

(式中、A、R¹、R³、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、適用可能な任意の実施形態に関して、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

50

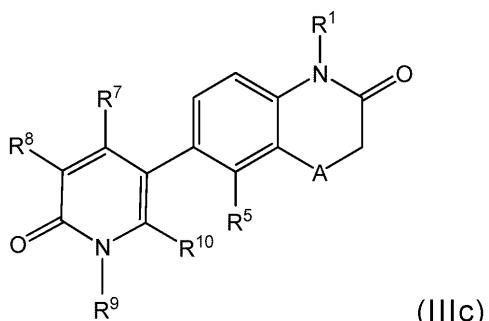
【0087】

一実施形態では、式(IIIb)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0088】

本出願の別の実施形態は、式(IIIf)の化合物：

【化29】



10

(式中、A、R¹、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0089】

一実施形態では、式(IIIf)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

20

【0090】

一実施形態によれば、本出願は、R⁹が無置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基であるか、又はR⁹がフッ素置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基である、本明細書に定義されている式(IIIfa)、(IIIfb)又は(IIIfc)の化合物に関する。例えば、R⁹は、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル及びシクロプロピルから選択される。一実施形態では、R⁹はメチル基である。

10

【0091】

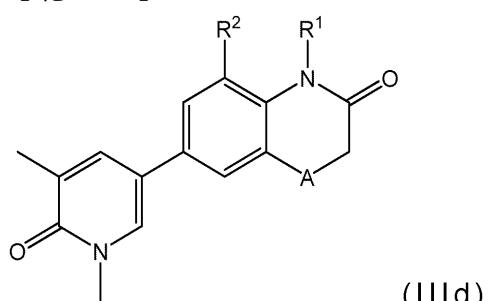
別の実施形態では、本出願は、R⁷及びR¹⁰がそれぞれ、水素原子であり、R⁸が、C₁、CN、NHR⁶、及び置換若しくは無置換のC₁～C₆アルキル又はC₃～C₆シクロアルキル基から選択される、式(IIIfa)、(IIIfb)又は(IIIfc)の化合物に関する。さらなる実施形態では、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル又はジフルオロシクロプロピル基である。

30

【0092】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIfd)の化合物：

【化30】



40

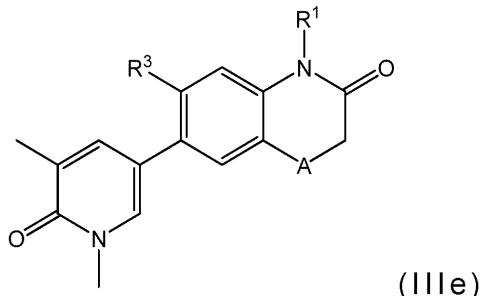
(式中、A、R¹及びR²は、適用可能な任意の実施形態について、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0093】

50

一実施形態では、式(IIIId)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。
【0094】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIf)の化合物：
【化31】



10

(式中、A、R¹及びR³は、適用可能な任意の実施形態に関して、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0095】

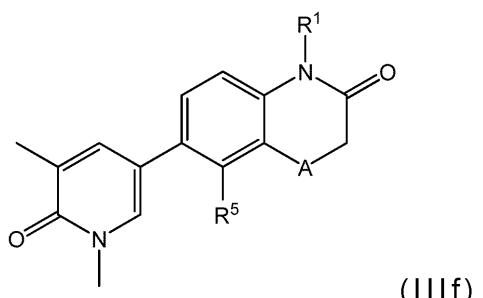
一実施形態では、式(IIIf)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0096】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IIIf)の化合物：

20

【化32】



30

(式中、A、R¹及びR⁵は、適用可能な任意の実施形態に関して、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

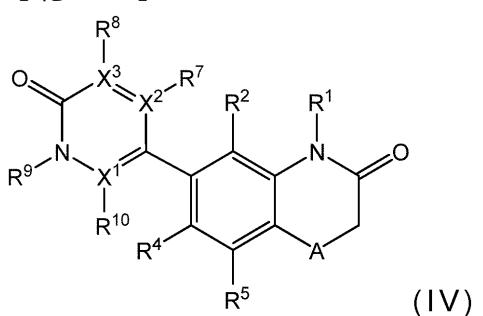
【0097】

一実施形態では、式(IIIf)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0098】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IV)の化合物：

【化33】



40

(式中、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、X¹、X²及びX³は、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

50

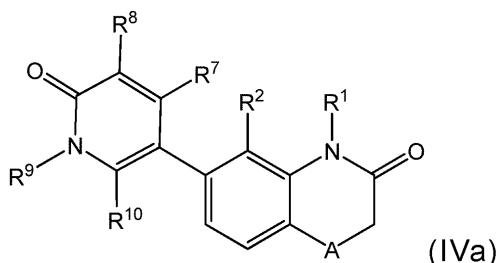
【0099】

—実施形態では、 X^1 、 X^2 及び X^3 基は、すべて炭素原子である。別の実施形態では、 X^1 は窒素原子であり、 R^{10} は存在しておらず、 X^2 及び X^3 は、炭素原子である。

【0100】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVa)の化合物：

【化34】



10

(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、適用可能な任意の実施形態について、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

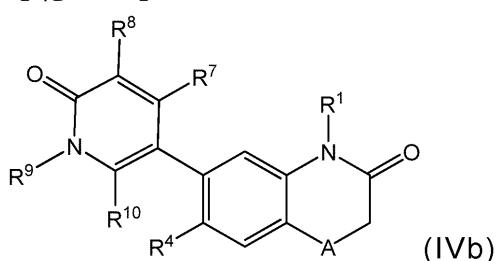
【0101】

—実施形態では、式(IVa)は、 R^1 が水素又はメチルとなるようなものである。

【0102】

別の実施形態では、本出願は、式(IVb)の化合物：

【化35】



20

(式中、A、 R^1 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、適用可能な任意の実施形態について、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

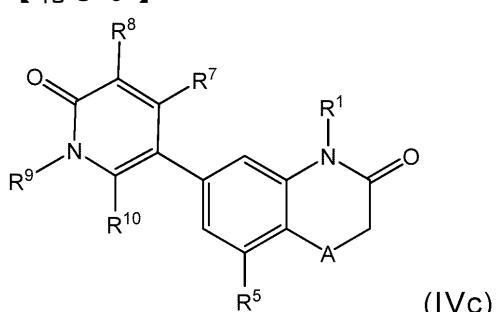
【0103】

—実施形態では、式(IVb)は、 R^1 が水素又はメチルとなるようなものである。

【0104】

本出願の別の実施形態は、式(IVc)の化合物：

【化36】



30

(式中、A、 R^1 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、本明細書において定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

40

50

【0105】

一実施形態では、式(IVc)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0106】

一実施形態によれば、本出願は、R⁹が無置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基であるか、又はR⁹がフッ素置換C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキル基である、本明細書に定義されている式(IVa)、(IVb)又は(IVc)の化合物に関する。例えば、R⁹は、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル及びシクロプロピルから選択される。一実施形態では、R⁹はメチル基である。

【0107】

10

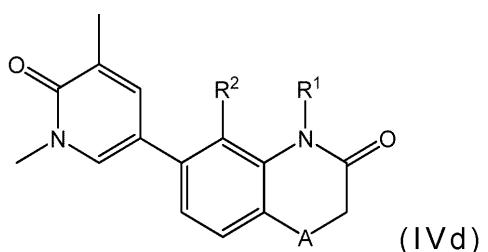
別の実施形態では、本出願は、R⁷及びR¹⁰がそれぞれ、水素原子であり、R⁸が、C₁、CN、NHR⁶、及び置換若しくは無置換のC₁～C₆アルキル又はC₃～C₆シクロアルキル基から選択される、式(IVa)、(IVb)又は(IVc)の化合物に関する。さらなる実施形態では、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル又はジフルオロシクロプロピル基である。

【0108】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVd)の化合物：

【化37】

20



(式中、A、R¹及びR²は、適用可能な任意の実施形態について、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドッグに関する。

30

【0109】

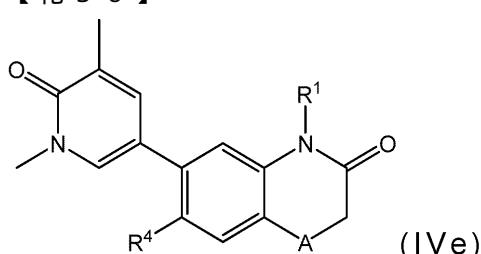
一実施形態では、式(IVd)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0110】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVE)の化合物：

【化38】

40



(式中、A、R¹及びR⁴は、適用可能な任意の実施形態について、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドッグに関する。

【0111】

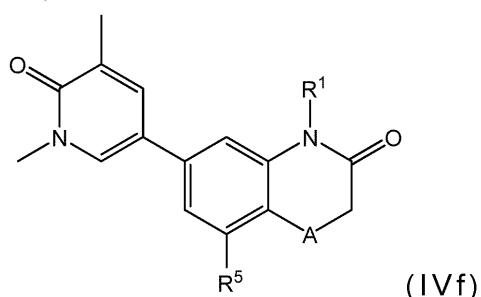
一実施形態では、式(IVE)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0112】

別の実施形態によれば、本出願はまた、式(IVf)の化合物：

50

【化39】



(IVf)

10

(式中、A、R¹及びR⁵は、適用可能な実施形態について、本明細書で定義されている通りである)及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル又はプロドラッグに関する。

【0113】

一実施形態では、式(IVf)は、R¹が水素又はメチルとなるようなものである。

【0114】

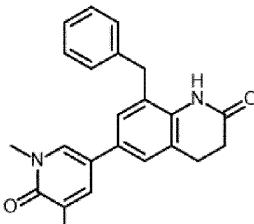
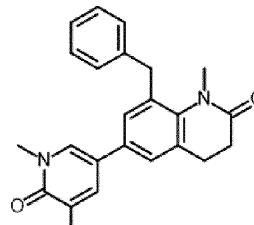
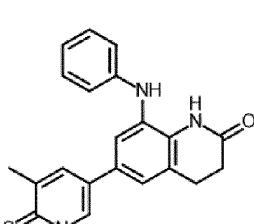
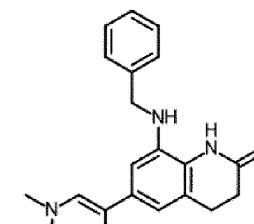
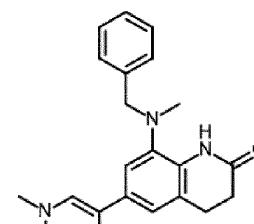
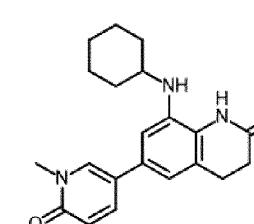
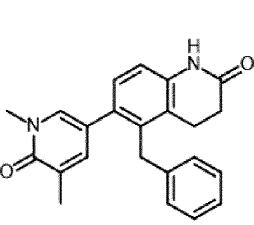
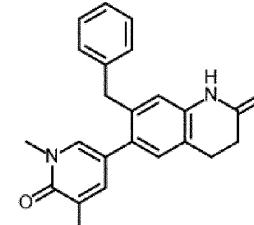
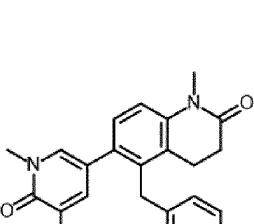
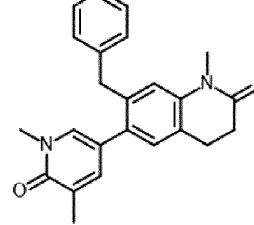
さらなる実施形態では、本出願は、以下の表1に定義されている化合物1～101から選択される化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物若しくはプロドラッグに関する。さらに別の実施形態では、本出願は、以下の表1に定義されている化合物1～29、30～32、34、38、39、44、46、47、48a、48b、52、53、54a、54b、55a、55b、57、58、61、62、67～73、74a、74b、75～91、92a、92b及び93～101から選択される化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物若しくはプロドラッグに関する。

20

【0115】

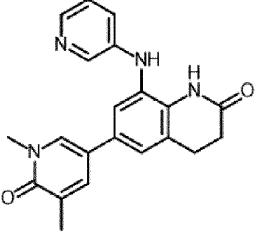
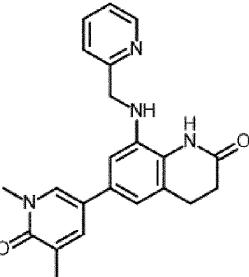
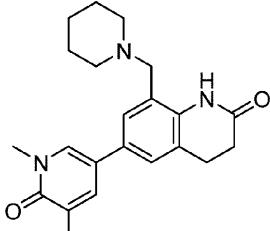
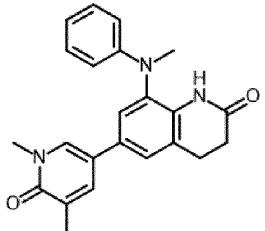
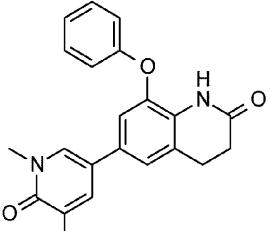
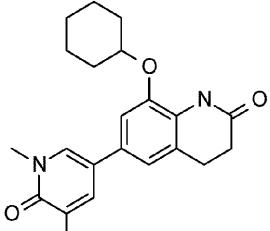
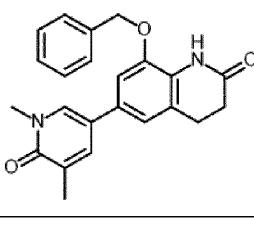
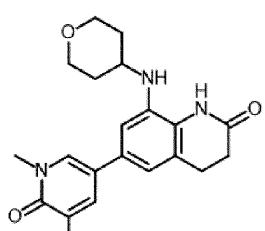
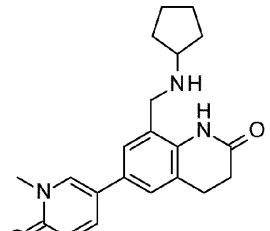
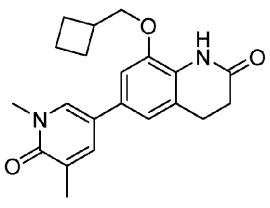
【表 1】

表 1：化合物 1 ~ 101

 化合物 1	 化合物 2	10
 化合物 3	 化合物 4	20
 化合物 5	 化合物 6	30
 化合物 7	 化合物 8	40
 化合物 9	 化合物 10	

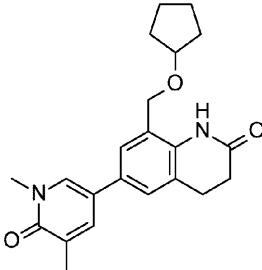
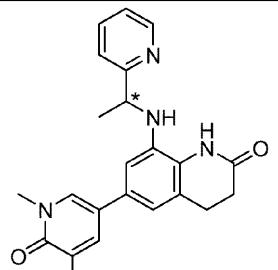
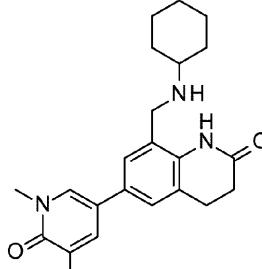
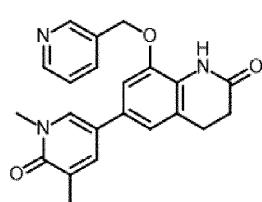
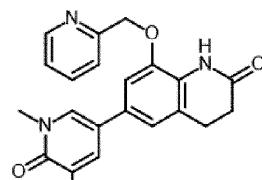
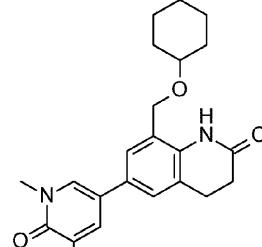
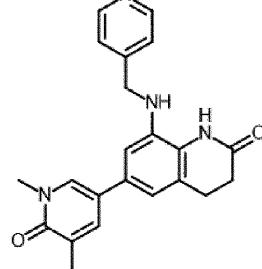
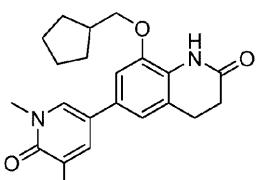
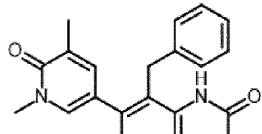
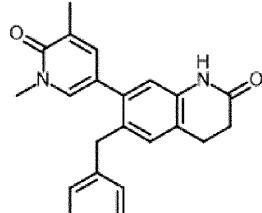
【表2】

表1のつづき

	化合物 11		化合物 12	10
	化合物 13		化合物 14	
	化合物 15		化合物 16	20
	化合物 17		化合物 18	30
	化合物 19		化合物 20	40

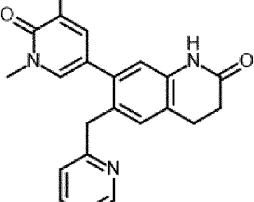
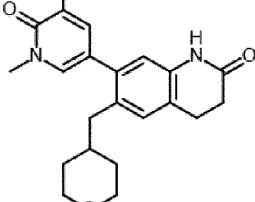
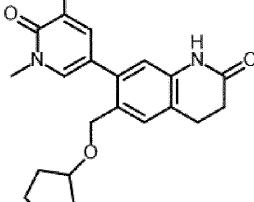
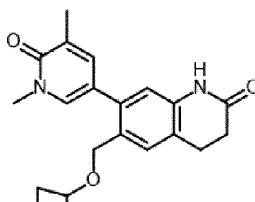
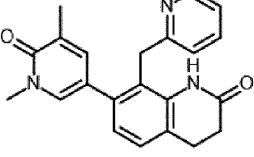
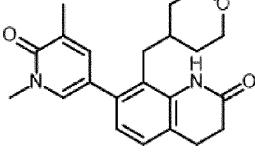
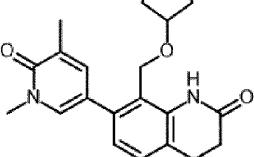
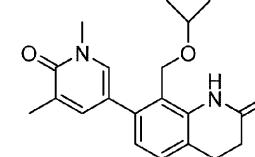
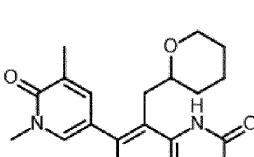
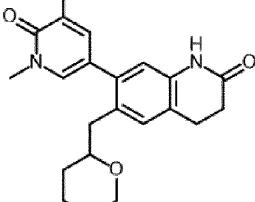
【表3】

表1のつづき

 <p>化合物 21</p>	 <p>化合物 22 及び 23 (化合物 22 及び 23 は、鏡像異性体であるが、絶対立体化学は未知である)</p>	10
 <p>化合物 24</p>	 <p>化合物 25</p>	20
 <p>化合物 26</p>	 <p>化合物 27</p>	30
 <p>化合物 28</p>	 <p>化合物 29</p>	40
 <p>化合物 30</p>	 <p>化合物 31</p>	

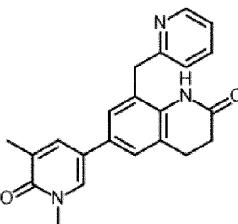
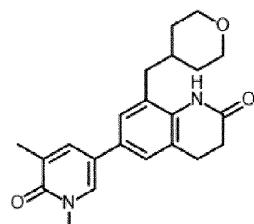
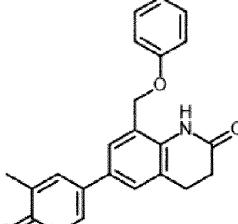
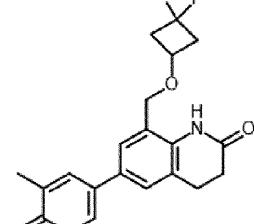
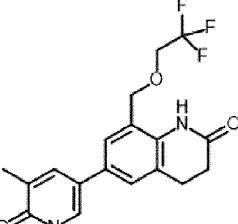
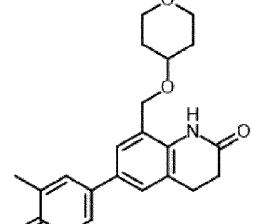
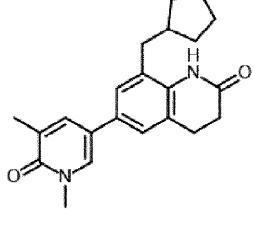
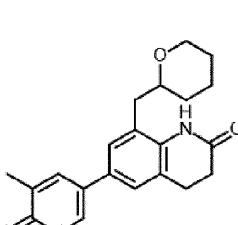
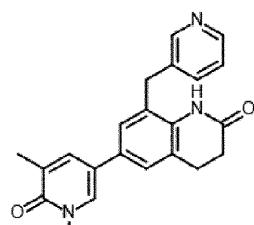
【表4】

表1のつづき

 化合物 32	 化合物 33	10
 化合物 34	 化合物 35	20
 化合物 36	 化合物 37	20
 化合物 38	 化合物 39	30
 化合物 40	 化合物 41	

【表5】

表1のつづき

 <p>化合物42</p>	 <p>化合物43</p>	10
 <p>化合物44</p>	 <p>化合物45</p>	20
 <p>化合物46</p>	 <p>化合物47</p>	30
<p>化合物48a 及び 48b (化合物48a 及び 48bは鏡像異性体である が、絶対立体化学は未知である)</p>	 <p>化合物49</p>	
 <p>化合物50</p>	 <p>化合物51</p>	40

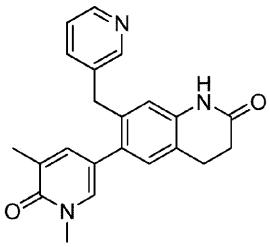
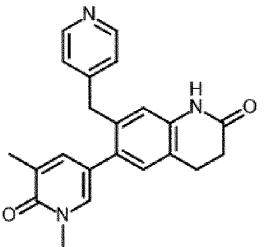
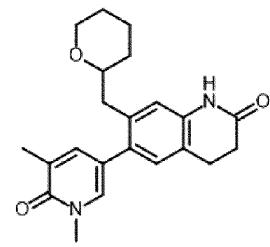
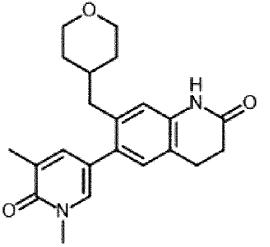
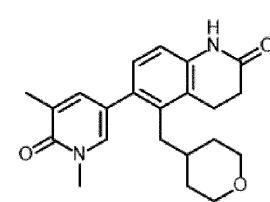
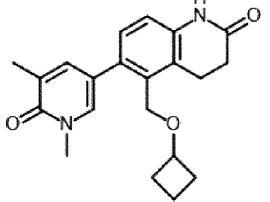
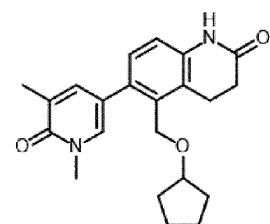
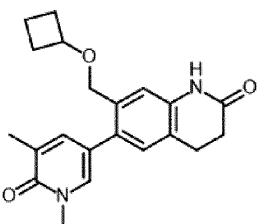
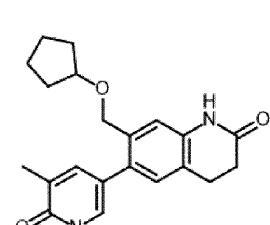
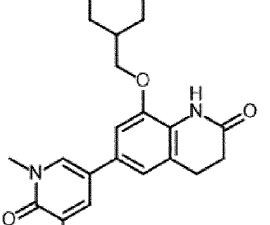
【表6】

表1のつづき

		10
		20
化合物 54a 及び 54b (化合物 54a 及び 54b は、鏡像異性体であるが、絶対立体化学は未知である)	化合物 55a 及び 55b (化合物 55a 及び 55b は、鏡像異性体であるが、絶対立体化学は未知である)	
		30
		40

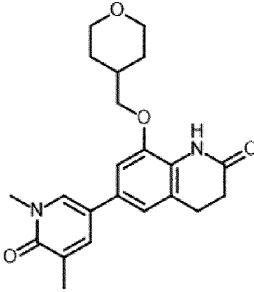
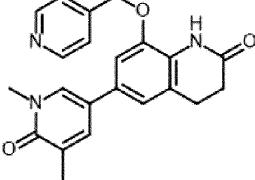
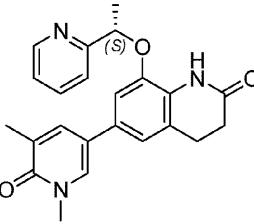
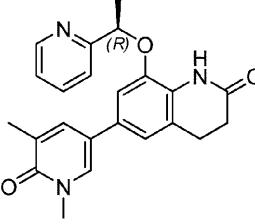
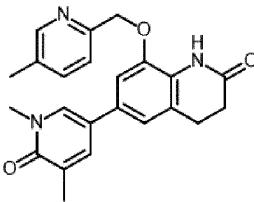
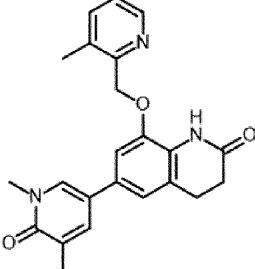
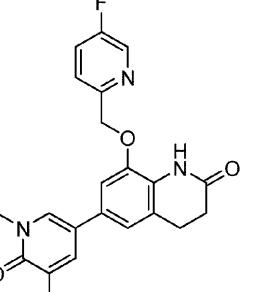
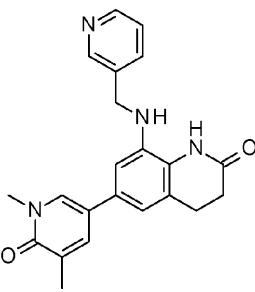
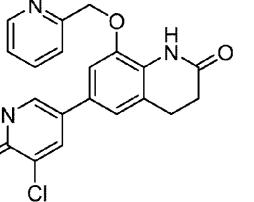
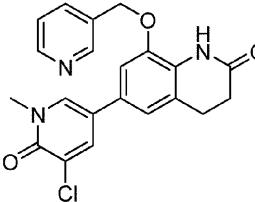
【表7】

表1のつづき

		化合物 62	化合物 63	10
		化合物 64	化合物 65	
		化合物 66	化合物 67	20
		化合物 68	化合物 69	30
		化合物 70	化合物 71	40

【表 8】

表 1 のつづき

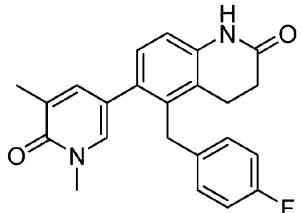
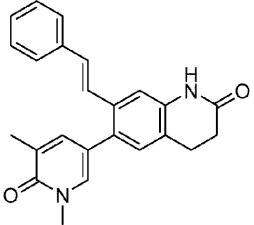
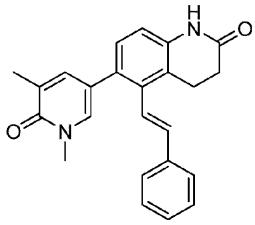
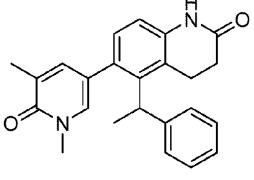
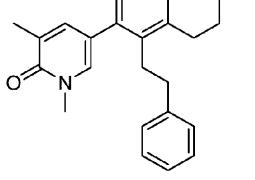
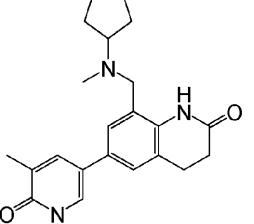
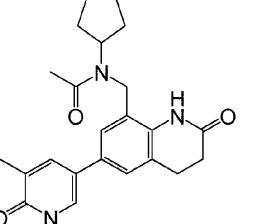
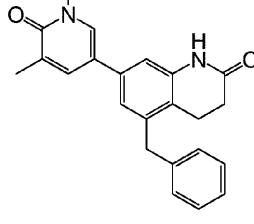
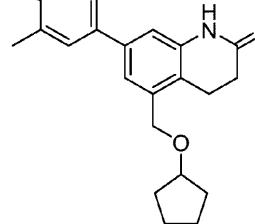
		10
		化合物 74b
		20 化合物 76
		30 化合物 78
		40 化合物 80

【表9】

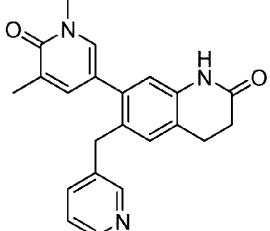
表1のつづき

	化合物 81	10
	化合物 82	
	化合物 83	
	化合物 84	20
	化合物 85	
	化合物 86	
	化合物 87	30
	化合物 88	
	化合物 89	40
	化合物 90	

【表 10】
表 1 のつづき

 <p>化合物 91</p>	<p>化合物 92a 及び 92b (化合物 92a 及び 92b は、鏡像異性体であるが、絶対立体化学は未知である)</p>	10
 <p>化合物 93</p>	 <p>化合物 94</p>	20
 <p>化合物 95</p>	 <p>化合物 96</p>	30
 <p>化合物 97</p>	 <p>化合物 98</p>	40
 <p>化合物 99</p>	 <p>化合物 100</p>	

【表11】
表1のつづき

 化合物 101	
--	--

10

【0116】

i i i . 方法、使用、製剤及び投与

本明細書で使用される場合、用語「有効量」は、例えば、研究者又は臨床家によって、求められる、組織、系、動物若しくはヒトの生物学的又は医学的応答を引き起こす、薬物又は医薬剤の量を意味する。さらに、用語「治療有効量」とは、このような量の投与を受けていない対象と比べて、疾患、障害若しくは副作用の処置、治癒、予防又は改善、或いは疾患又は障害の進行速度を低下させる、任意の量を意味する。この用語はまた、正常な生理学的機能を増強するのに有効な範囲の量の範囲内を含む。

【0117】

本明細書で使用される場合、用語「処置」、「処置する」及び「処置すること」とは、本明細書に記載された通り、疾患若しくは障害、又はそれらの1つ若しくは複数の症状の反転、緩和、それらの発症の遅延、或いはそれらの進行の阻害を指す。一部の実施形態では、処置は、1つ又は複数の症状が発症した後に、行われてもよい。他の実施形態では、処置は、症状の非存在下で行われてもよい。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の高い個体に行われてもよい(例えば、症状の経歴に照らし合わせて、及び/又は遺伝的若しくは他の感受性要因に照らし合わせて)。処置はまた、症状が解決された後に、例えば、症状の再発を予防する又は遅延させるために継続してもよい。

20

【0118】

本明細書で使用される場合、用語「プロモドメイン阻害剤」は、プロモドメインが、プロモドメインの同族アセチル化タンパク質と結合するのを阻害する化合物を意味する。一実施形態では、プロモドメイン阻害剤は、プロモドメインのアセチル化リシン残基への結合を阻害する化合物である。さらなる実施形態では、プロモドメイン阻害剤は、プロモドメインの、ヒストン、特にヒストンH3及びH4のアセチル化リシン残基への結合を阻害する化合物である。

30

【0119】

特定の実施形態では、プロモドメイン阻害剤は、BETファミリー・プロモドメインの、アセチル化リシン残基への結合を阻害する化合物である(これ以降、「BETファミリー・プロモドメイン阻害剤」と称する)。タンパク質を含有するプロモドメインのBETファミリーは、極めて接近している2つのアセチル化リシン残基に結合して、相互作用の特異性を高めることが可能なタンデム・プロモドメインを含有する、4つのタンパク質(BRD2、BRD3、BRD4及びBRD-t)を含む。

40

【0120】

本明細書で使用される場合、用語「阻害剤」は、測定可能な親和力で、標的・プロモドメイン含有タンパク質(BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4、及び/又はBRDTなど)に結合する、及び/又は阻害する化合物として定義される。

【0121】

用語「測定可能な親和力」及び「測定可能な程度に阻害する」は、本明細書で使用される場合、提供されている化合物又はその組成物、及び少なくとも1つのヒストンメチルトランスフェラーゼを含む試料と、前記化合物又はその組成物の非存在下で、少なくとも1

50

つのプロモドメイン含有タンパク質を含む等価な試料との間に、少なくとも1つのプロモドメイン含有タンパク質の測定可能な活性変化があることを意味する。

【0122】

用語「患者又は対象」とは、本明細書で使用される場合、哺乳動物を指す。したがって、対象は、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモットなどを指す。対象はヒトであるのが好ましい。対象がヒトである場合、この対象は、患者又は健常なヒトのどちらかとすることができます。

【0123】

一部の実施形態では、疾患又は状態は、自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害又はがんとすることができます。一部の任意選択的な実施形態では、疾患又は状態は、自己免疫性障害とすることができます。一部の他の任意選択的な実施形態では、疾患又は状態は、炎症性障害とすることができます。さらに任意選択的な実施形態では、炎症性障害は、関節リウマチ、過敏性腸症候群又は乾癬とすることができます。

10

【0124】

一部の他の任意選択的な実施形態では、疾患又は状態は、がんとすることができます。さらに任意選択的な実施形態では、がんは、脳がん、肺がん、乳がん、肺がん又は前立腺がんとすることができます。さらに任意選択的な実施形態では、がんは脳がんとすることができます。さらに任意選択的な実施形態では、脳がんは、多型性神経膠芽腫である。

20

【0125】

一部の実施形態では、がんは、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、白血病、リンパ腫、バナヤン・ゾナナ症候群（Bannayan-Zonana syndrome）、カウデン病、レルミット・ダクロス病、胸部、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸、胃、膀胱、頭部及び頸部、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、腎臓、卵巣、肺臓、前立腺、肉腫、骨肉腫、骨及び甲状腺の巨細胞腫瘍からなる群から選択される。

20

【0126】

一部の実施形態では、障害は、増殖性障害、炎症性疾患、敗血症、自己免疫疾患又はウイルス感染とすることができます。一部の任意選択的な実施形態では、増殖性障害はがんとすることができます。

30

【0127】

用語「増殖性障害」とは、自立成長、すなわち構造組織、及び正常組織との機能的協調の一部又は完全な欠乏を示す、はっきりとした塊を一般に形成する、急速に増殖する細胞成長を特徴とする状態の異常な状況に関する能力を有する細胞を指す。

30

【0128】

用語「新生物」、「新生物障害」、「新生物形成」、「がん」及び「腫瘍」は、組織病理学的タイプ又は侵襲性段階にかかわらず、前がん状態の成長及びがん状態の成長、又は発がん過程、転移性組織、又は悪性転移した細胞、組織若しくは器官のすべてのタイプを含めた、造血性新生物（例えば、リンパ腫又は白血病）、及び固形新生物（例えば、肉腫又は癌腫）を包含することが意図されている。造血性新生物は、骨髄、リンパ球又は赤血球系から発生する、白血病（白血球（leukocyte）（白血球（white blood cell））、並びに血液及び骨髄中の白血球の前駆体に関連する）、及びリンパ腫（リンパ球に関連する）を含めた、造血構造体（血液細胞の形成に関係する構造体）、及び免疫系の構成成分に影響を及ぼす悪性腫瘍である。固形新生物は、肉腫を含み、肉腫は、筋肉、軟骨、血管、繊維組織、脂肪又は骨などの結合組織に由来する悪性新生物である。固形新生物はまた、癌腫も含み、癌腫は、外上皮（例えば、皮膚、並びに胃腸管、肺及び子宮頸部の内張り）、及び様々な腺（例えば、胸部、肺臓、甲状腺）を内張りしている内上皮を含めた、上皮構造に起因する悪性新生物である。新生物の例には、白血病及び肝細胞がん、肉腫、血管内皮がん、乳がん、中枢神経系がん（例えば、星状細胞腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、乏突起神経膠腫及び神経膠芽腫）、前立腺がん、肺及び気管支がん、喉頭がん、食道がん、結腸がん、大腸結腸がん、消化管がん、黒色腫、卵巣及び子宮内膜がん、腎臓及び膀胱

40

50

がん、肝臓がん、内分泌がん（例えば甲状腺）、並びに脾臓がんが含まれる。

【0129】

一部の態様では、本明細書に記載されている化合物及び方法を使用して処置されるがんの例には、以下に限定されないが、腺房細胞癌、聴神経鞘腫、末端性ほくろ性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病（acute myelogenous leukemia）、急性前骨髓球性白血病、副腎がん、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織新生物、副腎がん、副腎皮質癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞型リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、バナヤン・ゾナナ症候群、基底細胞癌、B細胞慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、胆管がん、膀胱、膀胱がん、芽腫、骨がん、脳（神経膠腫）、脳がん、胸部、乳がん、ブレンナー腫瘍、ブラウン腫瘍、バーキットリンパ腫、癌腫、原位置癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、子宮頸がん、軟骨腫、脊索腫、絨毛癌、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、腎臓の明細胞肉腫、結腸、大腸結腸がん、カウデン病、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、ドゴー病、線維形成性小細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎生期癌、内分泌腺新生物、内胚葉洞腫瘍、腸管症型T細胞リンパ腫、上衣腫、食道がん、ユーリング肉腫、胎児内胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、甲状腺濾胞がん、胆嚢がん、後縦隔神経節細胞腫、胃、胃がん、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨及び甲状腺の巨細胞腫瘍、骨の巨細胞腫瘍、グリア系腫瘍、多型性神経膠芽腫、神経膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、有毛細胞白血病、頭部及び頸部、頭部及び頸部がん、血管芽細胞腫、血管外皮腫、造血器腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、炎症性乳がん、腸がん、浸潤性小葉癌、腎臓、腎臓がん、喉頭がん、悪性ほくろ、致死性正中線癌（lethal midline carcinoma）、白血病、白血病（複数）、ライディッヒ細胞腫、レルミット・ダクロス病、脂肪肉腫、肝臓、肝臓がん、肺、肺がん、リンパ管肉腫、リンパ管腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、リンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞性白血病、悪性縦隔胚細胞腫、胸部の髄様癌、甲状腺髄様がん、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髓腫、筋組織新生物、菌状息肉腫、骨髓性肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣、卵巣がん、パンコースト腫瘍、脾臓、脾臓がん、状腺乳頭がん、傍神経節腫、咽頭がん、松果体芽細胞腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性白血病、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺、前立腺がん、腹膜偽粘液腫、直腸がん、腎臓、腎細胞癌、腎髓質癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、Richter転化、肉腫、神経鞘腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、セザリー症、印環細胞癌、皮膚がん、小円形青色細胞腫瘍（small blue round cell tumor）、小細胞癌、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、ばい煙性疣、脊髄腫瘍、脾臓周辺帯リンパ腫、扁平上皮癌、扁平上皮癌、胃がん、滑膜肉腫、T細胞リンパ腫、精巣がん、卵胞膜細胞腫、喉頭がん、甲状腺がん、移行上皮癌、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、ブドウ膜黒色腫、腫がん、疣贅性がん、視経路グリオーマ、疣状がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウォーシン腫瘍及びウィルムス腫瘍が含まれる。

【0130】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、がんは、腺癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、膀胱がん、芽腫、骨がん、乳がん、脳がん、癌腫、骨髄性肉腫、子宮頸がん、大腸結腸がん、食道がん、胃腸がん、多型性神経膠芽腫、神経膠腫、胆嚢がん、胃がん、頭部及び頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵臓がん、咽頭がん、腎細胞癌、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、喉頭がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、腫がん又はウィルムス腫瘍とすることができます。一部の他の実施形態では、がんは、急性骨髓性白血病又はバーキットリンパ腫とすることができます。

10

【0131】

一部の実施形態では、自己免疫疾患又は状態及び炎症性疾患又は状態は、細菌、ウイルス、真菌、寄生生物又はそれらの毒素、及びウイルスによる感染への炎症応答を含むことができる。一部の他の実施形態では、自己免疫疾患又は状態及び炎症性疾患又は状態は、急性肺損傷、急性膵炎、急性腎不全、ARDS（成人型呼吸窮迫症候群）、火傷、コロナウイルス、脳炎、内毒素血症（endotoxaemia）、劇症肝炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、ヘルペスハイマー反応、マラリア及びインフルエンザなどのウイルス感染に伴うSIRS、髄膜炎、多臓器不全症候群、脊髄炎、術後症候群、サルコイドーシス、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、全身性炎症反応症候群（SIRS）、トキシックショック症候群からなる群から選択することができる。

20

【0132】

一部の実施形態では、本説明は、他の状態を処置する方法を提供する。このような他の状態には、以下に限定されないが、ざ瘡、急性炎症性応答（急性呼吸窮迫症候群及び虚血／再灌流損傷など）、神経膠芽腫、グレーブス病、HIV、HPV、炎症性疾患、ケロイド及び関連瘢痕化、肺がん、髄膜炎（細菌性及びウイルス性）、多発性硬化症、新生物、神経芽細胞腫、膵臓がん、強皮症、皮膚がん、トキシックショック、ウイルス感染、ウイルス感染及び疾患が含まれる。

30

【0133】

一部の実施形態では、本説明は、良性増殖性障害を処置する方法を提供する。このような良性増殖性障害には、以下に限定されないが、良性軟組織腫瘍、骨腫瘍、骨及び脊髄腫瘍、眼瞼及び眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、紅斑性扁平上皮皮膚疾患、胃ポリープ、甲状腺結節、膵嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ及び囊胞、キャッスルマン病、慢性毛嚢病、皮膚線維腫、毛嚢胞、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、膿原性肉芽腫及び若年性ポリポーシス症候群が含まれる。

40

【0134】

本説明はさらに、哺乳動物、特にこのような処置を必要とするヒトに、有効量の提供されている化合物を投与することによる、感染性及び非感染性炎症性事象、並びに自己免疫性疾患及び他の炎症性疾患を処置するための方法に関する。本明細書に記載されている化合物及び方法を使用して処置される、自己免疫及び炎症性疾患、障害及び症候群には、骨盤内炎症疾患、尿道炎、皮膚日焼け、静脈洞炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯ぎん炎、盲腸炎、膵臓炎、胆嚢炎、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、組織移植片拒絶、移植臓器の超急性拒絶、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、多腺性自己免疫症（多腺性自己免疫症候群としても知られている）、自己免疫性脱毛、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、脈管炎、自己免疫性溶血状態及び血小板減少状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化、アジソン病、バーキンソン病、アルツハイマー病、I型糖尿病、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、骨関節炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンストレームマクログロブリン

50

血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、強皮症 (scleracierma) 、菌状息肉腫、急性炎症性応答（急性呼吸窮迫症候群及び虚血／再灌流損傷など）及びグレーブス病が含まれる。感染性及び非感染性炎症性事象、自己免疫疾患及び他の炎症性疾患の他の例には、以下に限定されないが、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー、アルツハイマー病、盲腸炎、喘息、アテローム性動脈硬化、アトピー性皮膚炎、自己免疫性脱毛、自己免疫性溶血状態及び血小板減少状態、自己免疫性下垂体機能低下、多腺性自己免疫症（多腺性自己免疫症候群としても知られている）、ベーチェット病、胆囊炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、クローン病、変性関節疾患、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、腸炎、胃炎、歯ぎん炎、糸球体腎炎、グッドパスチャーリー症候群、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、肝炎、移植臓器の超急性拒絶、骨盤内炎症疾患、過敏性腸症候群、若年性関節炎、髄膜炎、多発性硬化症、重症筋無力症、菌状息肉腫、心筋炎、筋炎、腎炎、骨関節炎、骨髓炎、脾臓炎、パーキンソン病、悪性貧血、肺臓炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、スクレラシエルマ、強皮症、敗血症性ショック、静脈洞炎、シェーグレン症候群、皮膚日焼け、全身性エリテマトーデス（SEL）、組織移植片拒絶、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、尿道炎、脈管炎、白斑及びワルデンストレームマクログロブリン血症が含まれる。

10

【0135】

一部の実施形態では、本説明は、哺乳動物、特にこのような処置を必要とするヒトに、有効量の提供されている化合物を投与することによる、LPS誘発性内毒素ショック及び／又は細菌誘発性敗血症などの全身性炎症反応症候群を処置する方法を提供する。

20

【0136】

本説明はさらに、哺乳動物、特にこのような処置を必要とするヒトに、有効量の提供されている化合物を投与することによる、ウイルス感染及び疾患を処置するための方法に関する。本明細書に記載されている化合物及び方法を使用して処置されるウイルス感染及び疾患の例には、以下に限定されないが、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エピスタイン・バールウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスを含めた、エピソームをベースとするDNAウイルスが含まれる。

30

【0137】

本説明はさらに、上述の状態、疾病、障害又は疾患のうちの1つに罹患しているヒトなどの対象を処置する方法に関する。本方法は、このような処置を必要としている対象に、治療有効量の1つ又は複数の提供されている化合物を投与するステップを含み、この化合物は、プロモドメインを阻害することにより、及び一般に、遺伝子発現をモジュレートすることにより機能して、様々な細胞作用の誘発、特に、遺伝子発現の誘発又は抑制、細胞増殖の抑止、細胞分化の誘発、及び／又はアポトーシスの誘発を行う。

30

【0138】

本説明は、上述の疾患、特に、がん、炎症性疾患、及び／又はウイルス性疾患における、タンパク質のメチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化及び／又はアポトーシスをインビボでモジュレートする治療的方法であって、このような治療を必要としている対象に、薬理活性量及び治療有効量の1つ又は複数の提供されている化合物を投与するステップを含む、方法をさらに提供する。

40

【0139】

本説明は、細胞を提供されている化合物に接触させることによる、内因性又は非相容性促進活性を調節する方法をさらに提供する。

【0140】

ある種の実施形態では、本説明は、対象における障害（本明細書に記載されている）を処置する方法であって、これを必要とすると特定された対象に、本説明の化合物を投与するステップを含む、方法を提供する。上記の障害の処置を必要とする患者の特定は、当業者の能力及び知識の十分な範囲内にある。家族歴、及び対象患者におけるそうした疾患状態の発症に関連するリスク因子の存在などの、本主題方法によって処置され得る上記の障

50

害を発症するリスクのある患者を特定するためのある種の方法は、医療分野において認識されている。当分野の臨床家は、例えば、臨床検査、身体的診察及び医療／家族歴の使用によって、このような候補患者を容易に特定することができる。

【0141】

対象において、処置の有効性を評価する方法は、当分野において周知の方法（例えば、細胞増殖性障害ががんである場合、腫瘍サイズの決定又は腫瘍マーカーのスクリーニング）によって障害の予備処置範囲を決定し、次に、対象に、治療有効量の本説明の化合物を投与することを含む。化合物の投与の後の適切な期間の後（例えば、1日間、1週間、2週間、1か月、6か月）、障害の程度を再度、決定する。障害の程度又は侵襲のモジュレート（例えば、低下）は、処置の有効性を示す。障害の程度又は侵襲は処置の程度は、処置全体にわたり、規則的に決定することができる。例えば、障害の程度又は侵襲は、数時間毎、数日毎、又は数週間毎に確認されて、処置のさらなる有効性を評価することができる。障害の程度又は侵襲の低下は、処置が有効であることを示す。記載されている方法を使用して、本説明の化合物による処置から利益を受けることができる患者をスクリーニング又は選択することができる。

10

【0142】

一態様によれば、本化合物が、プロモドメインがプロモドメインの同族アセチル化タンパク質と結合するのを阻害するかどうかを決定するステップを含む、自己免疫疾患又は状態及び炎症性疾患又は状態の処置に使用するための化合物を特定する方法が提供される。

20

【0143】

別の実施形態によれば、本説明は、本説明の化合物又は薬学的に許容されるその誘導体、及び薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含む組成物を使用する、プロモドメイン含有タンパク質（BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4、及び／又はBRDTなど）を阻害する方法を提供する。提示されている組成物中の本説明の化合物の量は、生物試料又は患者において、1つ又は複数のプロモドメイン含有タンパク質（BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4、及び／又はBRDTなど）又はその変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効となるような量である。ある種の実施形態では、提示されている組成物中の化合物の量は、生物試料又は患者において、1つ又は複数のプロモドメイン含有タンパク質（BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4、及び／又はBRDTなど）又はその変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効となるような量である。ある種の実施形態では、提示されている組成物は、このような組成物を必要とする患者に投与するために製剤化される。一部の実施形態では、提示されている組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。

30

【0144】

一部の実施形態では、治療有効量の本明細書で定義されている化合物は、単独で、又は薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルと混合して患者に投与され得る。

【0145】

表現「薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクル」、及び等価な表現は、製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性担体、アジュバント又はビヒクルを指す。本開示の組成物において使用することができる薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルには、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、マグネシウムトリシリケート、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及びウール脂肪が含まれる。

40

【0146】

50

「薬学的に許容される誘導体」は、非毒性塩、エステル、エステルの塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩、又はレシピエントに投与すると、直接又は間接的に、本記載の化合物若しくは阻害性活性代謝産物、又はそれらの残留物をもたらすことが可能な、本説明の化合物の他の誘導体のいずれかを意味する。

【0147】

本明細書で使用される場合、用語「阻害性活性代謝産物又はその残留物」は、代謝産物又はその残留物はまた、1つ又は複数のプロモドメイン含有タンパク質（複数可）（BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4、及び/又はBRDTなど）、又はそれらの変異体の阻害剤であることを意味する。

【0148】

本明細書に記載されている組成物は、経口、非経口、吸収スプレーにより、局所的に、直腸、経鼻、口内、膣内、又は埋込んだレザーバーにより投与することができる。用語「非経口」は、本明細書で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液囊内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技法を含む。投与の他の様式は、皮内又は経皮投与も含む。

10

【0149】

経口投与向けの液状剤形には、以下に限定されないが、薬学的に許容されるエマルション剤、マイクロエマルション剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液状剤形は、例えば水又は他の溶媒などの、当分野において一般に使用される不活性賦形剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなどの可溶化剤及び乳化剤、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物を含有することができる。不活性賦形剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、着香剤及び芳香剤などのアジュバントを含むことができる。

20

【0150】

注射可能な調製物、例えば、水性又は油性滅菌注射懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、公知の技術に従い製剤化することができる。注射可能な滅菌調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な賦形剤又は溶媒中、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、注射可能な滅菌溶液、懸濁液又はエマルションとすることもできる。使用することができる許容可能なビヒクリル及び溶媒には、水、リングル溶液、米国薬局方及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒又は懸濁化媒体として、従来通り使用される。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含めた、任意の無刺激性の不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

30

【0151】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターによりろ過することによって、又は使用前に滅菌水又は他の注射可能な滅菌媒体に溶解又は分散することができる、滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

40

【0152】

提供されている化合物の作用を延長するために、皮下又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させるのが望ましいことが多い。これは、水への溶解度に乏しい、結晶性又はアモルファス性物質の液体懸濁液の使用によって行うことができる。次に、本化合物の吸収速度は、上記化合物の溶出速度に依存し、この速度は、ひいては、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。或いは、非経口投与される化合物形態の吸収の遅延は、油性ビヒクリルに本化合物を溶解又は懸濁することにより行われる。注射可能なデポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で本化合物のマイクロ封入マトリックスを形成することにより作製される。化合物とポリマーとの比、及び使用される特定のポリマー

50

の性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。

【0153】

他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が含まれる。デポ注射可能な製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルションに本化合物を捕捉することにより調製される。

【0154】

直腸又は腔投与向けの組成物は、本説明の化合物と、周囲温度において固体であるが、身体温度で液体であり、したがって、直腸又は腔腔において溶融して、活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコール又は坐剤用ワックスなどの、好適な非刺激性添加剤又は担体とを混合することにより調製することができる坐剤が好ましい。

10

【0155】

経口投与向けの固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び粒剤を含む。このような固形剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の薬学的に許容される不活性な添加剤又は担体、及び/又はa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤又は增量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン(PVP)、スクロース及びアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤(solution retardant)、f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの潤滑剤、h)カオリン及びベントナイトクレイなどの吸湿剤、並びにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、並びにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤型は、緩衝化剤も含むことができる。

20

【0156】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用する軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。錠剤、糖衣剤、カプセル剤、丸剤及び粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング剤及び医薬調製の分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤及びシェルを用いて調製され得る。それらの固体剤形は、乳白剤を任意選択で含むことができ、活性成分(複数可)のみを、又は任意選択で遅延させて、腸管のある部分において優先的に放出する組成物とすることもできる。使用することができる埋込式組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用する軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中で充填剤として使用され得る。

30

【0157】

提供されている化合物はまた、上記の通り、1つ又は複数の添加剤を含むマイクロカプセル封入形態とすることができます。錠剤、糖衣剤、カプセル剤、丸剤及び粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング剤、放出制御性コーティング剤及び医薬調製の分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤及びシェルを用いて調製され得る。このような固形剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトース又はデンプンなどの少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合されてもよい。このような剤形は、通常の実作業にある通り、不活性賦形剤以外の追加物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及びマイクロクリスタリンセルロールなどの錠剤用滑沢剤並びに他の錠剤用補助剤を含むことができる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、これらの剤型は、緩衝化剤も含むことができる。それらの固体剤形は、乳白剤を任意選択で含むことができ、活性成分(複数可)のみを、又は任意選択で遅延させて、腸管のある部分において優先的に放出する組成物とすることもできる。使用することができる埋込式組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。

40

【0158】

50

本説明の化合物の局所又は経皮投与向け剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤又はパッチ剤を含む。活性な構成成分は、必要となり得る通り、滅菌条件下、薬学的に許容される担体、及び任意の必要な保存剤又は緩衝剤と混合される。眼用製剤、点耳剤及び点眼剤もまた、本説明の範囲内にあるものとして企図される。さらに、本説明は、経皮パッチ剤の使用を企図しており、経皮パッチ剤は、身体への化合物の制御送達を実現するという付加的な利点を有する。このような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解又は分注することにより作製され得る。吸収促進剤も、皮膚を通過する化合物の流入を向上させるために使用することができる。速度は、速度制御膜を設けることにより、又はポリマーマトリックス若しくはゲル中に化合物を分散することにより制御することができる。

10

【0159】

本明細書において提供される薬学的に許容される組成物はまた、鼻用エアゾール又は吸入により投与され得る。このような組成物は、当分野において周知の医薬製剤の技法に従って調製され、ベンジルアルコール又は他の好適な保存剤、生体利用率を向上するための吸収促進剤、フルオロ炭素、及び／又は他の慣用的な溶解剤若しくは分散剤を用いる、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0160】

本明細書において提供されている薬学的に許容される組成物は、経口投与向けに製剤化され得る。このような製剤は、食事と共に、食事なしに投与され得る。一部の実施形態では、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態では、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物と共に投与される。

20

【0161】

単一剤形中で組成物を生成するために、担体物質と一緒にすることができる、提供されている化合物の量は、処置される患者及び特定の投与形式に応じて様々となろう。提供されている組成物は、0.01～100mg/kg体重/日の間の投与量となる阻害剤が、これらの組成物の投与を受ける患者に投与され得るよう製剤化され得る。

【0162】

特定の患者のいずれかに対する指定投与量及び処置レジメンは、年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物組合せ、処置を行う医師の判断、及び処置される特定の疾患の重症度を含めた、様々な要因に依存することをやはり理解すべきである。組成物中の提供されている化合物の量はまた、上記組成物中の特定の化合物に依存するであろう。

30

【0163】

本明細書に記載されている化合物又は組成物は、本明細書において企図されている障害又は疾患を処置する、又はそれらの重症度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与することができる。要求される正確な量は、対象の人種、年齢及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与形式などに応じて、対象毎に様々となろう。提供されている化合物は、投与の容易さ及び投与量の均質性のために、単位剤形で好ましくは製剤化される。表現「単位剤形」とは、本明細書で使用される場合、処置される患者にとって適切な薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかし、本開示の化合物及び組成物の1日全体分の使用は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者又は生物にとっての具体的な有効用量レベルは、処置される障害及び障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、健康全般、性別及び食事、投与の時間、投与経路、並びに使用される具体的な化合物の排出速度、処置の期間、組み合わせて又は使用される具体的な化合物と同時に使用される薬物、並びに医療分野において周知の要因のようなものを含めた、様々な要因に依存するであろう。

40

【0164】

この開示の薬学的に許容される組成物は、ヒト及び他の動物に、処置される感染の重症度に応じて、経口、直腸、非経口、囊内、腔内、腹腔内、局所的（散剤、軟膏剤又は点眼

50

剤によるものとして)、口内に、経口薬又は鼻用スプレーなどとして投与され得る。ある種の実施形態では、提供されている化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回又は複数回で、1日あたり、対象の体重基準で、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投与量レベルで経口又は非経口投与され得る。

【0165】

本明細書に記載されている化合物及び組成物は、エピジェネティックな調節に関与する、1つ又は複数のタンパク質の活性の阻害に一般に有用である。したがって、一部の実施形態では、本説明は、提供されている化合物又は組成物を投与することによって、プロモドメイン(例えば、BRD2、BRD3、BRD4及び/又はBRDTなどのBETタンパク質)としても知られているアセチルリシン認識モチーフを含有するタンパク質などの、エピジェネティックな調節に関与する、1つ又は複数のタンパク質を阻害する方法を提供する。

10

【0166】

本明細書に記載されている、並びに本明細書に記載されている方法が有用となる化合物及び組成物によって阻害されるタンパク質の例には、BRD2、BRD3、BRD4及び/又はBRDTなどのBETタンパク質などのプロモドメイン含有タンパク質、又はそれらのアイソフォーム若しくは変異体が含まれる。

【0167】

BRD2、BRD3、BRD4及び/又はBRDTなどのBETタンパク質などのプロモドメイン含有タンパク質、又はそれらのアイソフォーム若しくは変異体の阻害剤として提供されている化合物又はその組成物の活性は、インビトロ、インビボ、又は細胞株においてアッセイすることができる。インビトロアッセイは、BRD2、BRD3、BRD4及び/又はBRDTなどのBETタンパク質などのプロモドメイン含有タンパク質、又はそれらの変異体の阻害を決定するアッセイを含む。或いは、阻害剤の結合は、提供されている化合物を、既知のリガンドに結合する、標識されている又は標識されていない、BRD2、BRD3、BRD4及び/又はBRDTなどのBETタンパク質などのプロモドメイン含有タンパク質と共にインキュベートするという競合実験を行うことにより決定することができる。BRD2、BRD3、BRD4及び/又はBRDTなどのBETタンパク質などのプロモドメイン含有タンパク質、又はそれらの変異体の阻害剤として、提供されている化合物をアッセイする詳細な条件。

20

【0168】

本説明は、処置を必要とする対象を特定するステップ、対象にBET阻害剤を投与するステップ、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つを決定するステップを含む、MYC依存性がんを有する対象を処置する方法であって、投与後、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つの低下があり、これにより疾患を処置する、方法を提供する。

30

【0169】

一実施形態では、特定するステップは、対象が、MYC転座、MYCの遺伝的再配列、MYC増幅、MYCの過剰発現、並びに細胞成長及び/又は腫瘍成長を促進し、MYC mRNA又はタンパク質発現の低下時に改変される少なくとも1つの細胞機能のうちの少なくとも1つを有するかどうかを決定するステップを含む。

40

【0170】

本説明はまた、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つを決定するステップ、対象にBET阻害剤を投与するステップ、並びにBET阻害剤の投与前後で、対象におけるMYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つを比較するステップを含む、MYC依存性がんを有する対象を処置する方法を提供する。

【0171】

本説明はまた、対象に、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量の

50

うちの少なくとも1つを低下させることができると特定されるBET阻害剤を投与するステップ、及びMYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つを決定するステップを含む、MYC依存性がんを有する対象を処置する方法であって、投与後、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つの低下があり、これにより疾患を処置する、方法を提供する。

【0172】

本説明はまた、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つを低下させることができると特定されるBET阻害剤を投与するステップを含む、疾患を有する対象を処置する方法であって、投与後、MYC mRNA発現、MYCタンパク質発現及び腫瘍質量のうちの少なくとも1つの低下があり、これにより疾患を処置する、方法を提供する。10

【0173】

アセチル化ヒストン認識及びプロモドメイン含有タンパク質(BETタンパク質など)が、増殖性疾患に関与している。BRD4ノックアウトマウスは、埋込直後に死亡し、内部腫瘍の塊を維持する能力が損なわれ、異型接合体は、増殖速度の低下を伴う生前及び生後の成長欠陥を示す。BRD4は、成長関連遺伝子を含めた、M/G1の間に発現される遺伝子を調節し、細胞周期全体を通じて、クロマチンに結合したままである(Deeyら、(2009年) Mol. Biol. Cell 20巻:4899~4909頁)。BRD4はまた、メディエーター及びP-TEFb(CDK9/サイクリンT1)に物理的に結合し、転写伸長を促進する(Yangら(2005年) Oncogene 24巻:1653~1662頁; Yangら(2005年) Mol. Cell 19巻:535~545頁)。CDK9は、慢性リンパ球性白血病(CLL)における有効な標的であり、c-MYC依存性転写にリンクしている(Phelpsら、Blood 113巻:2637~2645頁; Rahalら(2010年) Cell 141巻:432~445頁)。20

【0174】

BRD4は、ヒト鱗状癌の攻撃的な形態である、致死性正中線癌を有する患者においてNUTタンパク質に転座する(Frenchら(2001年) Am. J. Pathol. 159巻:1987~1992頁; Frenchら(2003年) Cancer Res. 63巻:304~307頁)。RNAiを用いるインビトロ分析により、この再発性t(15;19)染色体転座において、BRD4に対する因果的な役割が支持されている。BRD4プロモドメインの薬理学的阻害は、インビトロ及びインビボで、BRD4-NUT細胞株の成長抑制/分化をもたらす(Filippakopoulosら、「Selective Inhibition of BET Bromodomains」、Nature(2010年9月24日にオンライン公開))。30

【0175】

プロモドメイン含有タンパク質(BETタンパク質など)はまた、炎症性疾患に関与している。BETタンパク質(例えば、BRD2、BRD3、BRD4及びBRDT)は、炎症性遺伝子発現を制御するヒストンアセチル化依存性クロマチン複合体の構築を調節する(Hargreavesら(2009年) Cell 138巻:129~145頁; Leroyら(2008年) Mol. Cell 30巻:51~60頁; Jangら(2005年) Mol. Cell 19巻:523~534頁; Yangら(2005年) Mol. Cell 19巻:535~545頁)。重要な炎症性遺伝子(二次応答遺伝子)は、BETサブファミリーのプロモドメイン阻害時に下方調節され、非応答遺伝子(一次応答遺伝子)は転写の用意を調えている。BETプロモドメイン阻害は、インビボで、LPS誘発性内毒素ショック及び細菌誘発性敗血症から防御する(Nicodemeら、「Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic」、Nature(2010年11月10日にオンライン公開))。40

【0176】

50

プロモドメイン含有タンパク質（BETタンパク質など）はまた、ウイルス性疾患においてある役割を果たす。例えば、BRD4は、ヒトパピローマウイルス（HPV）に関与している。基底上皮のHPV感染の主要相において、ウイルスゲノムは、染色体外エピソームに維持される。HPVの一部の株において、HPV E2 タンパク質へのBRD4への結合は、ウイルスのゲノムを染色体につなぎ止めるよう機能する。E2は、E6/E7の抑制とHPVウイルスの遺伝子の活性化の両方にとて重要である。BRD4又はBRD4-E2の相互作用の搅乱により、E2依存性遺伝子の活性化が遮断される。BRD4はまた、クロマチンのホスト（例えば、ヘルペスウイルス、エプスタイン・バールウイルス）に他のクラスのウイルスゲノムをつなぎ止めるよう機能する。

【0177】

10

ある種の実施形態では、提供されている化合物は、BRD2、BRD3、BRD4、BRDT及び／又はプロモドメイン含有タンパク質の別のメンバー、若しくはそれらの変異体のうちの1つ又は複数を阻害する。一部の実施形態では、提供されている化合物は、BRD2、BRD3、BRD4、BRDT及び／又はプロモドメイン含有タンパク質の別のメンバー、若しくはそれらの変異体のうちの2つ以上を阻害する。提供されている化合物は、BRD2、BRD3、BRD4及び／又はBRDTなどの、プロモドメイン含有タンパク質の1つ又は複数の阻害剤であり、したがって、BRD2、BRD3、BRD4及び／又はBRDTなどのプロモドメイン含有タンパク質のうちの1つ又は複数の活性に関連している1つ又は複数の障害を処置するのに有用である。したがって、ある種の実施形態では、本説明は、BET媒介性、BRD2媒介性、BRD3媒介性、BRD4媒介性障害、及び／又はBRDT媒介性障害などの、プロモドメイン含有タンパク質媒介性障害を処置する方法であって、それを必要としている患者に提供されている化合物又は薬学的に許容されるその組成物を投与することによる、BRD2、BRD3、BRD4及び／若しくはBRDTなどのBETタンパク質、又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質を阻害するステップを含む、方法を提供する。

20

【0178】

本明細書で使用される場合、用語「プロモドメイン含有タンパク質媒介性」、「BET媒介性」、「BRD2媒介性」、「BRD3媒介性」、「BRD4媒介性」及び／若しくは「BRDT媒介性」障害又は状態は、BRD2、BRD3、BRD4及び／若しくはBRDTなどのBETタンパク質、又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質のうちの1つ又は複数がある役割を果たすことが知られている、いかなる疾患又は他の有害状態を意味する。

30

【0179】

一部の実施形態では、BETファミリープロモドメインは、BRD2、BRD3又はBRD4とすることができる。

【0180】

したがって、本説明の別の実施形態は、BRD2、BRD3、BRD4及び／若しくはBRDTなどのBETタンパク質、又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質のうちの1つ又は複数がある役割を果たすことが知られている、1つ若しくは複数の疾患の処置又はその重症度の軽減に関する。

40

【0181】

本説明の方法により処置可能な疾患及び状態には、以下に限定されないが、がん、及び他の増殖性障害、炎症性疾患、敗血症、自己免疫疾患、及びウイルス感染が含まれる。したがって、一態様は、疾患、障害又はそれらの症状を有する対象を処置する方法であって、上記対象に本明細書における化合物又は組成物を投与するステップを含む。一実施形態では、ヒト患者は、本説明の化合物、及び薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルにより処置され、前記化合物は、プロモドメイン含有タンパク質活性（BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4及び／又はBRDTなど）を測定可能な程度に阻害する量で存在する。

【0182】

50

本説明はさらに、本明細書において言及されている、疾患、障害、疾病及び／若しくは状態の処置並びに／又は予防並びに／又は改善のために使用される、医薬組成物を生成するために、提供されている化合物を使用することに関する。

【0183】

本説明はさらに、プロモドメイン含有タンパク質の阻害に応答する又は感受性がある疾患及び／又は障害、特に、例えばがん、炎症性疾患、ウイルス性疾患などの上で言及されているそのような疾患を処置及び／又は予防するために使用される医薬組成物を生成するために、提供されている化合物を使用することに関する。

【0184】

一部の実施形態によれば、本説明は、生物試料における、プロモドメイン含有タンパク質を阻害する方法であって、前記生物試料に提供されている化合物又はその組成物を接触させるステップを含む、方法に関する。 10

【0185】

一部の実施形態によれば、本説明は、生物試料における、B R D 2、B R D 3、B R D 4及び／若しくはB R D TなどのB E Tタンパク質、又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法であって、前記生物試料に提供されている化合物又はその組成物を接触させるステップを含む、方法に関する。

【0186】

用語「生物試料」には、本明細書で使用される場合、非限定的に、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物から得た生検物質又はその抽出物、及び血液、唾液、尿、便、精液、涙液若しくは他の体液、又はそれらの抽出物が含まれる。 20

【0187】

生物試料における、タンパク質、例えばB E Tタンパク質（例えば、B R D 2、B R D 3、B R D 4及び／又はB R D T）又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質の活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。このような目的の例には、以下に限定されないが、輸血、臓器移植、生物学的標本の保管及び生物学的アッセイが含まれる。

【0188】

別の実施形態によれば、本説明は、患者における、B R D 2、B R D 3、B R D 4及び／若しくはB R D TなどのB E Tタンパク質、又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質のうちの1つ又は複数の活性を阻害する方法であって、前記患者に提供されている化合物又は前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法に関する。ある種の実施形態では、本説明は、それを必要としている患者において、B R D 2、B R D 3、B R D 4及び／若しくはB R D TなどのB E Tタンパク質、又はそれらの変異体などのプロモドメイン含有タンパク質のうちの1つ又は複数によって媒介される障害を処置する方法であって、前記患者に提供されている化合物又は薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む、方法に関する。このような障害は、本明細書において詳細に記載されている。 30

【0189】

処置される特定の状態又は疾患に応じて、上記状態を処置するために通常、投与される追加の治療剤もまた、本開示の組成物中に存在していてもよい、又は投与量レジメンの一部として個別に投与されてもよい。本明細書で使用される場合、特定の疾患又は状態を処置するために、通常、投与される追加の治療剤は、「処置されている疾患又は状態にとって適切である」として知られているものである。 40

【0190】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物（単数又は複数）の組成物は、追加の治療剤と一緒ににすることができる。

【0191】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、エピジェネティックな薬物である。本明細書で使用される場合、用語「エピジェネティックな薬物」は、エピジェネティックな調節因子 50

を標的とする治療剤を指す。エピジェネティックな調節因子の例には、ヒストンリシンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンデメチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼ及びDNAメチルトランスフェラーゼが含まれる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤には、以下に限定されないが、ポリノスタットが含まれる。

【0192】

他の治療法、化学治療剤又は他の抗増殖剤は、増殖性疾患及びがんを処置するために、提供されている化合物と組み合わせることができる。本明細書において記載されている化合物と組み合わせて使用することができる、治療法又は抗がん剤の例には、手術、放射線療法（例えば、ガンマ線照射、中性子線照射療法、電子線照射療法、陽子線療法、近接照射療法及び全身性放射活性同位体）、内分泌療法、生体応答調節剤（例えば、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壞死因子（TNF）、異常高熱及び冷凍療法、任意の副作用を弱化する薬剤（例えば、制吐薬）及び任意の他の承認されている化学療法薬が含まれる。

10

【0193】

提供されている化合物はまた、1つ又は複数の抗増殖性化合物と組み合わせて使用すると利益を発揮することができる。このような抗増殖性化合物には、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；抗アンドロゲン；ゴナドレリンアゴニスト；トポイソメラーゼⅠ阻害剤；トポイソメラーゼⅡ阻害剤；微小管活性剤；アルキル化剤；レチノイド、カロテノイド又はトコフェロール；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMR阻害剤；mTOR阻害剤；代謝拮抗薬；白金化合物；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスフォスフォネート；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；Ras発がん性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性腫瘍の処置に使用される化合物；Flt-3阻害剤；Hsp90阻害剤；キネシングリンドルタンパク質阻害剤；MEK阻害剤；抗腫瘍性抗生物質；ニトロソ尿素；タンパク質若しくは脂質キナーゼ活性を標的とする／低下させる化合物、タンパク質若しくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低下させる化合物、又は任意のさらなる抗血管新生化合物が含まれる。

20

【0194】

例示的なアロマターゼ阻害剤には、アタメスタン、エキセメスタン及びフォルメスタンなどのステロイド、及びアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール及びレトロゾールなどの非ステロイドが含まれる。

30

【0195】

例示的な抗エストロゲンには、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン及びラロキシフェン塩酸塩が含まれる。抗アンドロゲンには、以下に限定されないが、ビカルタミドが含まれる。ゴナドレリンアゴニストには、以下に限定されないが、アバレリックス、ゴセレリン及び酢酸ゴセレリンが含まれる。

40

【0196】

例示的なトポイソメラーゼⅠ阻害剤には、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カシプトテシン及びそのアナログ、9-ニトロカンプトテシン及びマクロ分子であるカンプトテシンコンジュゲートPNU-166148が含まれる。トポイソメラーゼⅡ阻害剤には、以下に限定されないが、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びネモルビシン、アントラキノンミトキサントロン及びロソキサントロンなどのアントラサイクリン、並びにポドフィロトキシンエトポシド及びテニポシドが含まれる。

【0197】

例示的な微小管活性剤には、以下に限定されないが、パクリタキセル及びドセタキセルなどのタキサン；ピンプラスチン又はピンプラスチン硫酸塩、ピンクリスチン又はピンクリスチン硫酸塩及びビノレルビンなどのピンカアルカロイド；ディスコデルモライド；コルヒチン及びエポチロン、並びにそれらの誘導体を含めた、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物及び微小管重合阻害剤が含まれる。

50

【0198】

例示的なアルキル化剤には、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、又はカルムスチン及びロムスチンなどのニトロソ尿素が含まれる。

【0199】

例示的なシクロオキシゲナーゼ阻害剤には、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸及び誘導体、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブなど、又は5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えばルミラコキシブなどが含まれる。

【0200】

例示的なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤（「MMP阻害剤」）には、コラーゲンペプチド模倣性阻害剤及び非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、バチマスタッフ、マリマスタッフ、プリノマスタッフ、メタスタッフ、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270B及びAJ996が含まれる。10

【0201】

例示的なmTOR阻害剤には、ラパマイシン（mTOR）の哺乳動物標的を阻害する化合物、及びシロリムス、エベロリムス、CCI-779及びABT578などの抗増殖活性を有する化合物が含まれる。

【0202】

例示的な代謝拮抗薬には、5-フルオロウラシル（5-FU）、カペシタビン、ゲムシタビン、DNAの脱メチル化を行う化合物（5-アザシチジン及びデシタビンなど）、メトトレキセート及びエダトレキサート、並びに葉酸アンタゴニスト（ペメトレキセドなど）が含まれる。20

【0203】

例示的な白金含有化合物には、カルボプラチニン、シスプラチニン、ネダプラチニン及びオキサリプラチニンが含まれる。

【0204】

例示的なメチオニニアミノペプチダーゼ阻害剤には、ベンガミド又はその誘導体、及びPP1-2458が含まれる。

【0205】

例示的なビスフォスフォネートには、エチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸及びゾレドロン酸が含まれる。30

【0206】

例示的な抗増殖性抗体には、トラスツズマブ、トラスツズマブ-D M 1、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、PR064553、及び2C4が含まれる。用語「抗体」は、所望の生物活性を示す限り、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの無傷抗体から形成される多重特異的抗体、及び抗体断片が含まれることが意図される。

【0207】

例示的なヘパラナーゼ阻害剤には、PI-88及びOGT2115などのヘパリン硫酸分解を標的とする、低下させる又は阻害する化合物を含む。40

【0208】

本明細書で使用される場合、H-Ras、K-Ras又はN-Rasなどの用語「Ras発がん性アイソフォームの阻害剤」とは、Rasの発がん活性を標的とする、低下させる又は阻害する化合物、例えば、L-744832、DK8G557、チピファルニブ及びロナファルニブなどのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を指す。

【0209】

例示的なテロメラーゼ阻害剤は、テロメスタチンなどのテロメラーゼ受容体を阻害する化合物などの、テロメラーゼの活性を標的とする、低下させる又は阻害する化合物を含む。50

【0210】

例示的なプロテアソーム阻害剤は、以下に限定されないが、ボルテゾミブを含めた、プロテアソームの活性を標的とする、低下させる又は阻害する化合物を含む。

【0211】

「血液悪性腫瘍の処置に使用される化合物」という言い回しは、本明細書で使用される場合、FMS様チロシンキナーゼ型受容体(F1t-3R)の活性を標的とする、低下させる又は阻害する化合物であるFMS様チロシンキナーゼ阻害剤；インターフェロン、-D-アラビノフラノシリルシトシン(arabinofuranosylcytosine)(ara-c)及びブスルファン；及び未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低下させる又は阻害する化合物であるALK阻害剤を含む。10

【0212】

例示的なF1t-3阻害剤は、PKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248及びMLN518を含む。

【0213】

例示的なHSP90阻害剤は、HSP90の内在性ATPアーゼ活性を標的とする、低下させる又は阻害する化合物、ユビキチンプロテアソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解する、標的とする、低下させる又は阻害する化合物を含む。HSP90の内在性ATPアーゼ活性を標的とする、低下させる又は阻害する化合物は、とりわけ、17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体などのHSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質又は抗体；他のゲルダナマイシン関連化合物：ラジシコール及びHDAC阻害剤である。20

【0214】

言い回し「タンパク質又は脂質キナーゼ活性；又はタンパク質若しくは脂質ホスファターゼ活性；又は任意のさらなる抗血管新生化合物を標的とする／低下させる化合物」は、本明細書で使用される場合、タンパク質チロシンキナーゼ及び／又はセリン及び／又はトレオニンキナーゼ阻害剤、又は脂質キナーゼ阻害剤(a)イマチニブ、SU101、SU6668及びGFB-111などのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体などの血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)を標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物などの、PDGFRを標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物)、b)線維芽増殖因子受容体(FGFR)を標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物、c)インスリン様成長因子受容体I(IGF-IR)を標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物などの、IGF-IRを標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物、d)TrkB受容体チロシンキナーゼファミリー又はエフリンB4阻害剤を標的とする、それらの活性を低下させる又は阻害する化合物、e)Ax1受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物、f)Ret受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物、g)イマチニブなどのKit/SCFR受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物、h)イマチニブなどのc-Kit受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物、i)イマチニブ又はニロチニブなどのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体；PD180970；AG957；NSC680410；PD173955；又はダサチニブなどのc-Ab1ファミリーメンバー、それらの遺伝子融合産物(例えば、Bcr-Ab1キナーゼ)及び変異体を標的とする、それらの活性を低下させる又は阻害する化合物、j)タンパク質キナーゼC(PKC)のメンバー及びセリン/トレオニンキナーゼのRafファミリー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKG/Akt及びRas/MAPKのファミリーメンバー、並びに／又はサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバー(ミドスタウリンなどの米国特許第5,093,330号に開示されているスタウロスポリン誘導体など)を標的とする、それらの活性を低下させる又は阻害する化合物(さらなる化合物の例は、UCN-01、サフィンゴール、BAY43-9006、ブリオスタチン1、ペリホシン；イルモホシン；RO318220及びRO320432；G30

O 6 9 7 6 ; I S I S 3 5 2 1 ; L Y 3 3 3 5 3 1 / L Y 3 7 9 1 9 6 ; イソキノリン化合物；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；P D 1 8 4 3 5 2 又はQ A N 6 9 7 又はA T 7 5 1 9 を含む）、k) メシリ酸イマチニブ、又はチルホスチン（チルホスチンA 2 3 / R G - 5 0 8 1 0 ; A G 9 9 ; チルホスチンA G 2 1 3 ; チルホスチンA G 1 7 4 8 ; チルホスチンA G 4 9 0 ; チルホスチンB 4 4 ; チルホスチンB 4 4 (+) 鏡像異性体；チルホスチンA G 5 5 5 ; A G 4 9 4 ; チルホスチンA G 5 5 6 、A G 9 5 7 など）、及びアダホスチン（4 - { [(2 , 5 - ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ } - 安息香酸アダマンチルエステル；N S C 6 8 0 4 1 0 、アダホスチン）を標的とする、それらの活性を低下させる又は阻害する化合物、1) 受容体チロシンキナーゼ（ホモ又はヘテロ二量体としてのE G F R 、E r b B 2 、E r b B 3 、E r b B 4 ）及びそれらの変異体の上皮成長因子ファミリー（C P 3 5 8 7 7 4 、Z D 1 8 3 9 、Z M 1 0 5 1 8 0 、トラスツズマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、O S I - 7 7 4 、C l - 1 0 3 3 、E K B - 5 6 9 、G W - 2 0 1 6 、抗体E 1 . 1 、E 2 . 4 、E 2 . 5 、E 6 . 2 、E 6 . 4 、E 2 . 1 1 、E 6 . 3 及びE 7 . 6 . 3 など、及び7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン誘導体を標的とする、それらの活性を低下させる又は阻害する化合物、並びにm) c - M e t 受容体を標的とする、その活性を低下させる又は阻害する化合物などを含む。

10

【 0 2 1 5 】

タンパク質又は脂質ホスファターゼを標的とする、それらの活性を低下させる又は阻害する例示的な化合物は、オカダ酸又はその誘導体などの、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2 A 又はC D C 2 5 の阻害剤を含む。

20

【 0 2 1 6 】

さらなる抗血管新生化合物は、タンパク質又は脂質キナーゼ阻害に無関係の活性に対する別の機構を有する化合物、例えばサリドマイド及びT N P - 4 7 0 を含む。

【 0 2 1 7 】

さらなる例示的な化学治療用化合物は、その1つ又は複数が提供されている化合物と組み合わせて使用することができ、ダウノルビシン、アドリアマイシン、A r a - C 、V P - 1 6 、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム（c a r b o p l a t i n u m ）、P K C 4 1 2 、6 - メルカプトプリン（6 - M P ）、リン酸フルダラビン、オクトレオチド、S O M 2 3 0 、F T Y 7 2 0 、6 - チオグアニン、クラドリビン、6 - メルカプトプリン、ペントスタチン、ヒドロキシ尿素、2 - ヒドロキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体、I - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジン又はその薬学的に許容される塩、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンスクシネット、アンジオスタチン、エンドスタチン、アントラニル酸アミド、Z D 4 1 9 0 、Z D 6 4 7 4 、S U 5 4 1 6 、S U 6 6 6 8 、ベバシズマブ、r h u M A b 、r h u F a b 、マクジエン；F L T - 4 阻害剤、F L T - 3 阻害剤、V E G F R - 2 Ig G I 抗体、R P I 4 6 1 0 、ベバシズマブ、ポルフィマーナトリウム、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、1 1 - エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、1 7 - ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、デキサタサゾン、フルオシノロン、植物アルカロイド、ホルモン化合物及び／若しくはアンタゴニスト、生物学的応答調節剤（リンホカイン又はインターフェロンなど）、アンチセンスオリゴヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド誘導体、s h R N A 若しくはs i R N A 、又は様々な化合物、又は他の若しくは未知の作用機序を有する化合物を含む。

30

【 0 2 1 8 】

最新のがん治療法の一層包括的な議論に関しては、The Merck Manual 、第17版、1999年を参照されたい。食品医薬品局（F D A ）により承認を受けた腫瘍学的薬物の一覧表示に関しては、国立がん研究所（N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e : C N I ）のウェブサイト（w w w . n c i . n i h . g o v ）及びF D A のウェブサイトを参照されたい。

40

50

【0219】

提供されている化合物の1つ又は複数とやはり組み合わせることができるさらなる治療剤の別の例には、ドネペジル及びリバスチグミンなどのアルツハイマー病の処置剤；L-DOPA／カルビドーパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシルフェニジル及びアマンタジンなどのパーキンソン病の処置剤；ベータインターフェロン（例えば、アボネックス（Avonex）（登録商標）及びレビフ（Rebif）（登録商標））、酢酸グラチラマー及びミトキサントロンなどの多発性硬化症（MS）を処置するための薬剤；アルブテロール及びモンテルカストなどの喘息の処置剤；ジブレクサ、リスペルダル、セロクエル及びハロペリドールなどの統合失調症を処置するための薬剤；コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド及びスルファサラジンなどの抗炎症剤；シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン及びスルファサラジンなどの免疫抑制剤を含めた免疫調節剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール又は抗パーキンソン病剤などの神経栄養因子；ベータ遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬又はスタチンなどの心血管疾患を処置するための薬剤；コルチコステロイド、コレスチルアミン、インターフェロン及び抗ウイルス剤などの肝疾患を処置するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病剤又は増殖因子などの血液障害を処置する薬剤；ガンマグロブリンなどの免疫不全障害を処置する薬剤が含まれる。

10

20

30

40

【0220】

その1つ又は複数が、提供されている化合物と組み合わせて使用することができる、上述の化合物は、当分野に記載された通り、調製及び投与することができる。

【0221】

提供されている化合物は、単独で、又は1つ若しくは複数の他の治療用化合物と組み合わせて投与することができ、可能な併用療法は、固定した組合せの形態をとる、又は提供されている化合物と1つ若しくは複数の他の治療用化合物の時間差を設けた投与、又は互いに独立した投与、又は固定した組合せと1つ若しくは複数の他の治療用化合物の併用投与をとる。提供されている化合物は、他に又は追加で、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入又はこれらの組合せと組み合わせて、とりわけ、腫瘍治療のために投与され得る。長期的な治療法は、上記の通り、他の処置戦略の文脈では、アジュvant療法と同様に等しく可能性がある。他の可能な処置は、例えばリスクのある患者における、腫瘍退縮後、又は化学的予防療法後であっても、患者の状態を維持するための治療法である。

30

【0222】

このような追加剤は、多回投与量レジメンの一部として、提供されている化合物を含有する組成物とは個別に投与することができる。或いは、それらの薬剤は、单一組成物中に提供されている化合物と一緒に混合された、单一剤形の一部であってもよい。2種の活性剤が、多回投与量レジメンの一部として投与される場合、同時に、逐次に、又は互いにある時以内に、通常、相互に5時間以内に供給されてもよい。

40

【0223】

対象の状態の改善時に、維持用量の本説明の化合物、組成物又は組合せが、必要に応じて、投与されてもよい。続いて、症状が所望のレベルまで軽減すると、症状に応じて、投与量若しくは投与頻度、又はそれらの両方が、改善状態が保持されるレベルまで低減され、処置は終了すべきである。しかし、対象は、疾患の症状のなんらかの再発時に、長期的な断続的処置を必要とすることがある。

【0224】

しかし、本説明の化合物及び組成物の1日あたりの全使用分は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されよう。任意の特定の患者にとっての具体的な阻害用量レベルは、処置される障害及び障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される

50

具体的な組成物、患者の年齢、体重、健康全般、性別及び食事、投与の時間、投与経路及び使用される具体的な化合物の排出速度、処置の期間、使用される具体的な化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物、並びに医療分野において周知のような要因を含めた、様々な要因に依存するであろう。

【0225】

単回用量又は分割用量で対象に投与される本説明の化合物の1日あたりの阻害用量の合計は、例えば、0.01～50mg/kg体重、又はさらに通常、0.1～25mg/kg体重の量とすることができます。単回用量の組成物は、1日あたりの用量を構成する、このような量又はその約数分を含有することができる。一実施形態では、本説明による処置レジメンは、このような処置を必要としている患者に、単回用量又は多回用量で、本説明の化合物を1日あたり約10mg～約1000mg投与することを含む。10

【0226】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ」、「組み合わせた」及び関連用語は、本説明に従い、治療剤の同時又は逐次投与を指す。例えば、提供されている化合物は、個別の単位剤形で同時若しくは逐次に、又は单一単位剤形で一緒に、別の治療剤と一緒に投与することができる。したがって、本説明の実施形態は、本説明の方法に使用するための、提供されている化合物、追加の治療剤及び薬学的に許容される担体、アジュvant又はビヒクルを含む単一単位剤形を提供する。

【0227】

担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる、提供されている化合物と追加の治療剤（上記の追加の治療剤を含むそのような組成物中）のどちらの量も、処置されているホスト及び特定の投与形式に応じて様々となる。組成物は、0.01～100mg/kg体重/日となる間の投与量となる提示されている化合物が投与され得るように製剤化されるべきであるのが好ましい。20

【0228】

追加の治療剤を含むそのような組成物中では、そのような追加の治療剤及び提供されている化合物は、相乗的に作用することがある。したがって、このような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤しか利用しない単剤療法において必要とされるものより少くなるであろう。このような組成物では、0.01～1,000g/kg体重/日の間の投与量となる追加の治療剤を投与することができる。30

【0229】

この開示の組成物中に存在している追加の治療剤の量は、唯一の活性剤としてそのような治療剤を含む組成物で通常、投与されると思われる量以下となる。現在開示されている組成物中の追加の治療剤の量は、唯一の治療活性剤としてその薬剤を含む組成物中に、通常、存在している量の約50～100%の範囲となるのが好ましいであろう。

【0230】

提供されている化合物又はその医薬組成物はまた、補綴物、人工弁、脈管移植片、ステント及びカテーテルなどの埋込式医療用装具をコーティングするための組成物に取り込まれることもできる。例えば、血管ステントを使用して、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭小化）を克服する。しかし、ステント又は他の埋込式デバイスを使用する患者は、血栓形成又は血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない作用は、提供されている化合物を含む、薬学的に許容される組成物によりデバイスを予めコーティングすることにより予防又は低減することができる。本説明の化合物によりコーティングされる埋込式デバイスは、本説明の別の実施形態である。40

【0231】

別の態様では、本説明は、本明細書における式のいずれかの化合物を合成する方法を提供する。別の実施形態は、本明細書において図示されているいずれか1つの反応、又はその組合せを使用する、本明細書における式のいずれかの化合物を作製する方法である。本方法は、本明細書において図示されている1つ若しくは複数の中間体又は化学試薬の使用を含むことができる。50

【0232】

本明細書における可変基のいずれかの定義における、化学基の一覧表示の列挙は、任意の単一基又は列挙されている基の組合せとして、その可変基の定義を含む。本明細書における可変基に関する実施形態の列挙は、任意の単一実施形態として、又は他の実施形態のいずれか若しくはその一部と組み合わせて、そのような実施形態を含む。本明細書における実施形態の列挙は、任意の単一実施形態として、又は他の実施形態のいずれか若しくはその一部と組み合わせて、そのような実施形態を含む。

【実施例】**【0233】**

以下の本明細書において説明されている実施例は、ある特定の例示的な化合物について得られた合成及び実験結果を提示している。特に示さない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用されている、成分の量、反応条件、濃度、特性、安定性などを表す数はすべて、すべての場合において、用語「約」によって修飾されているものとして理解されたい。少なくとも、各々の数値パラメータは、報告されている有効桁数を考慮して、及び通常の四捨五入の技法を適用することによって、少なくとも解釈されるべきである。したがって、特に反対の記載がない限り、本明細書に記載されている数値パラメータは、得ようとする特性に応じて様々となり得る概数である。実施形態の幅広い範囲を説明する数値範囲及びパラメータが概数である場合もあるが、具体例中に説明されている数値は、できる限り正確に報告されている。しかし、数値のいずれも、実験、試験測定、統計的解析のばらつきに起因する一定の誤差を内在的に含んでいる。

10

20

【0234】

以下は、単に例示として解釈されるべきであり、決して上述の開示を限定するものではない。当業者は、反応剤と反応条件及び技法の両方に関する手順から適切なばらつきを速やかに認識するであろう。一部の場合、出発原料又は中間体は、市販されていることがある。市販物質は、既知の供給元、例えば、Sigma-Aldrich、Bachem、Lancaster、Alfa Aesarなどから一般に入手可能なことがある。

30

【0235】**例示的な化合物の化学合成****一般：**

温度はすべて、摂氏度(°)であり、補正されていない。試薬グレードの化学品及び無水溶媒は、市販供給元から購入し、特に明記しない限り、さらに精製することなく使用した。生成物の名称は、ContourソフトウェアAB electronic lab notebook iLabberバージョン4.11.3075.18678に含まれている命名ソフトウェアを使用して決定した。フラッシュクロマトグラフィーは、5~300mL/分の溶離液の流速範囲、UV検出器(254及び280nm)を用いる、予め充填されている使い捨てSiO₂固定相カラムを使用して、Telodyne Isco instrumentsで行った。HPLC精製は、MeOHと0.1%(NH₄)₂CO₃を含有する水との混合物(高pH)、又はMeCNと0.1%ギ酸を含有する水との混合物(低pH)を使用する、40mL/分で溶出した、フェノメネックスジェミニ(Phenomenex Gemini)(商標)カラム、C18、150:30mm、5ミクロンを装備したGilson HPLCで行った。キラルの異性体分離は、Mettler-Toledo製のMinigram Semi-Prep SFCで行った。分析HPLCクロマトグラムは、Agilent 1100シリーズの機器を使用して行った。質量スペクトルは、120において、Waters Micromass ZQ検出器を用いて記録した。質量分析計は、ポジティブイオンモードで操作したエレクトロスプレーイオン源(ESI)を装備しており、0.3秒の走査時間でm/z 150~750の間を走査するよう設定した。生成物及び中間体は、6分間の操作の間に、1mL/分で、4.5分間にわたるH₂O(0.03%(NH₄)₂CO₃/0.375%NH₄OH)中の5%~95%MeOHとなる高pH緩衝液グラジエントを使用して、X-Bridg e C₁₈(3.5μM、2.10×30mm)のHPLC/MSにより分析した。¹

40

50

H NMRスペクトルは、Brukerウルトラシールド(UltraShield) (商標) 500 MHz / 54 mmの機器(BZH43 / 500 / 70B、D221 / 54-3209)又はBrukerウルトラシールド(商標) Advance 400 MHz / 5 mm(BBF0プローブ)で記録した。ケミカルシフトは、テトラメチルシラン標準からの百万分率で報告する。

【0236】

本明細書で使用される場合、以下の略語が、以下の意味を有することができる：

【表12】

略語	用語	
ACN	アセトニトリル	10
AcOH	酢酸	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	20
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
HCl	塩酸	
HNO ₃	硝酸	
H ₂ SO ₄	硫酸	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	30
IPA	イソプロピルアルコール	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム	
Mel	ヨウ化メチル	
MS (ESI)	エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル	
min	分	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
N ₂	窒素	40

【表13】

上記表のつづき

NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
NMR	核磁気共鳴
P(Cy) ₃	トリシクロヘキシルホスフィン
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)
PdCl ₂ (dppf).DCM 又は PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体
Pd(t-Bu ₃ P) ₂	ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
rt	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
THF	テトラヒドロフラン
X-phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
TFA	トリフルオロ酢酸
TEA	トリエチルアミン

10

20

30

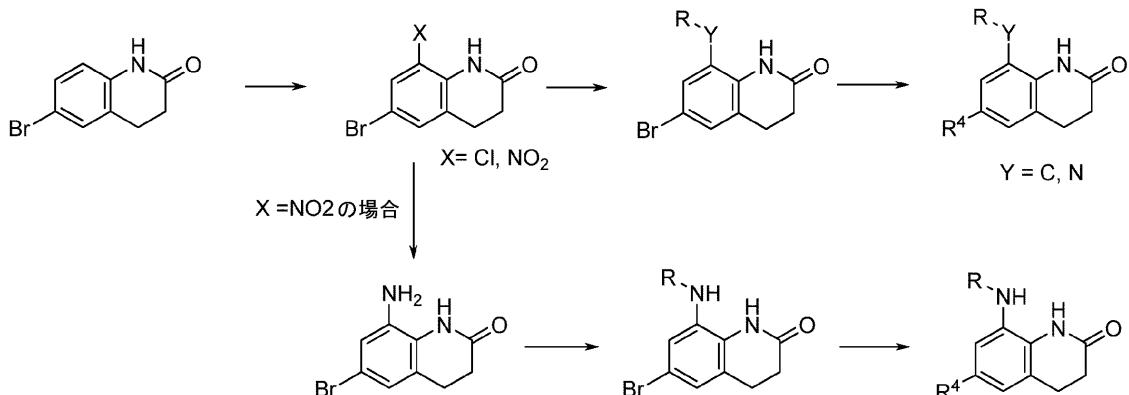
40

【0237】

一般スキーム：ジヒドロキノリノンの調製

手法1：

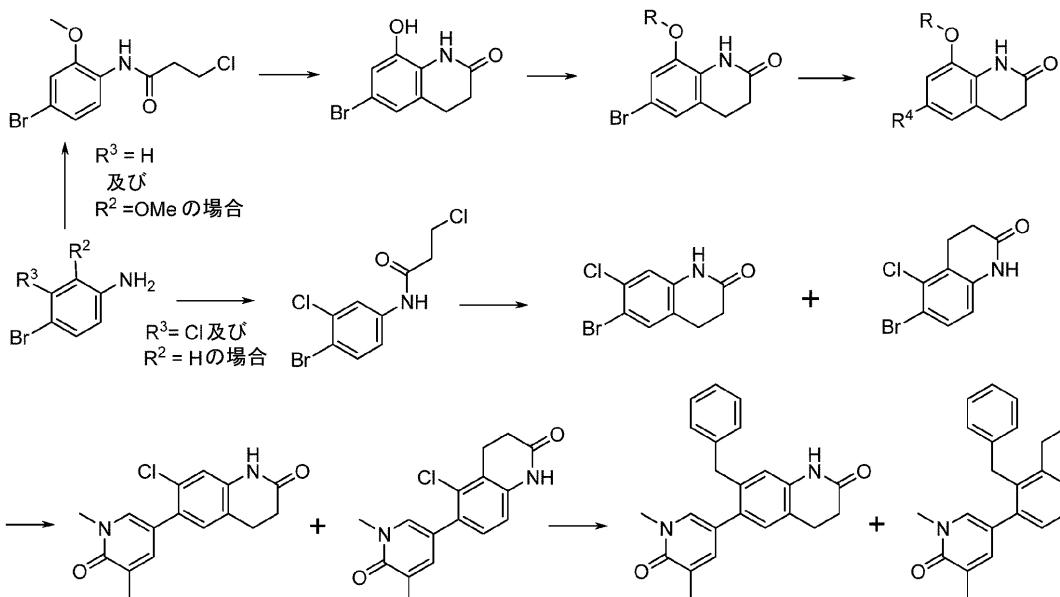
【化40】



【0238】

手法2：

【化41】



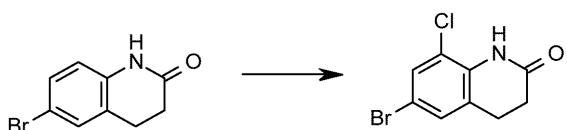
【0239】

中間体1：8 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

20

工程1：6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

【化42】



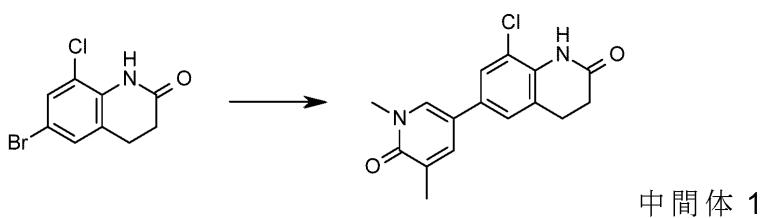
6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (500 mg、2.21 mmol) の D M F (10 mL) 溶液に、80 度で N C S (443 mg、3.318 mmol) を加え、この溶液を 80 度で 30 分間、攪拌した。この混合物に氷冷水を加え、固体をろ過により回収し、次に乾燥すると、表題化合物 (392 mg、68%) が得られた。

¹ H N M R (500 MHz, C D C l₃) δ 7.74 (s, 1 H)、7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.24 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1 H)、3.02 ~ 2.96 (m, 2 H)、2.67 ~ 2.62 (m, 2 H)。M S (E S I) [M + H]⁺ 260.2。

【0240】

工程2：8 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

【化43】



40

D M E (4 mL) 及び水 (0.4 mL) 中の 6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (88 mg、0.338 mmol) 、1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オン (米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を

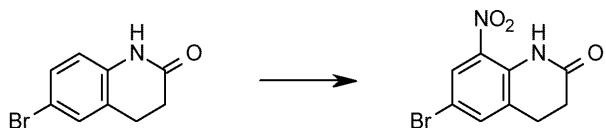
50

使用して調製した。100mg、0.405mmol)及びCs₂CO₃(220mg、0.676mmol)の脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(39mg、0.034mmol)を加えた。得られた混合物を80で20時間、加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和NaHCO₃(20mL)及びEtOAc(20mL)により希釈し、水相をEtOAc(3×20mL)により抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物(84mg、82%)が得られた。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.81(s, 1H), 7.43(dd, J = 2.6, 1.2Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.30(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.13(d, J = 1.2Hz, 1H), 3.62(s, 3H), 3.07~3.01(m, 2H), 2.71~2.65(m, 2H), 2.23(s, 3H)。MS(ESI)[M + H]⁺ 303.2。

【0241】

中間体2：8-アミノ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

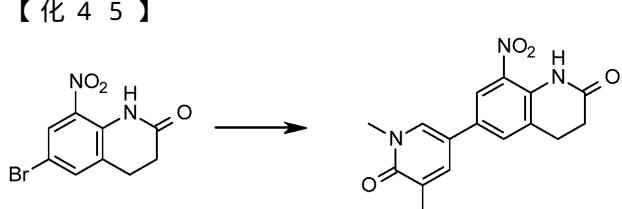
工程1：6-ブロモ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの調製
【化44】



6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(1.0g、4.42mmol)のH₂SO₄(6mL)溶液に0で、70% HNO₃(0.31mL、4.87mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を室温まで温め、30分間、攪拌した。この混合物を氷水(40mL)に注ぎ入れ、固体をろ過により収集し、水により洗浄して真空下で乾燥した。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物(1.03g、86%)が得られた。MS(ESI)[M + H]⁺ 271.0。

【0242】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの調製
【化45】



N₂下、DME(40mL)及び水(4mL)中の6-ブロモ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(908mg、3.35mmol)、1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オン(米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した。1.09g、4.36mmol)及びCs₂CO₃(2.73g、8.37mmol)の脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(387mg、0.34mmol)を加えた。この反応混合物を3時間、80に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物に、飽和NaHCO₃(50mL)、次いでEtOAc(50mL)を加え、水相をEtOAc(3×50mL)により抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合

10

20

30

40

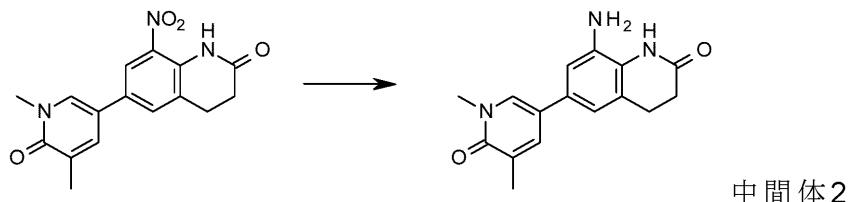
50

物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物が固体（674mg、64%）として得られた。MS(ESI) [M+H]⁺ 313.3。

【0243】

工程3：8-アミノ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの調製

【化46】



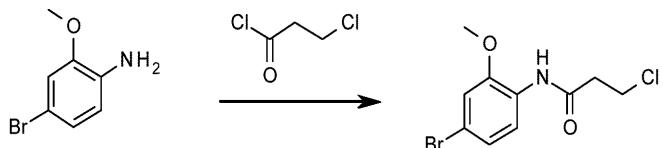
AcOH (10mL) 及び水 (1mL) からなる混合物中の 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (674mg、2.15mmol) の溶液に、亜鉛粉末 (703mg、10.76mmol) を室温で加え、この懸濁液を20分間、攪拌した。この混合物を EtOAc (10mL) により希釈し、セライト (Celite) (商標) でろ過した。ろ液を飽和NaHCO₃ (30mL) 及びブライン (30mL) により洗浄し、次に、Na₂SO₄ で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させると、表題化合物 (451mg、74%) が得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。MS(ESI) [M+H]⁺ 284.2。

【0244】

中間体3：6-ブロモ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

工程1：N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-3-クロロプロパンアミドの調製

【化47】

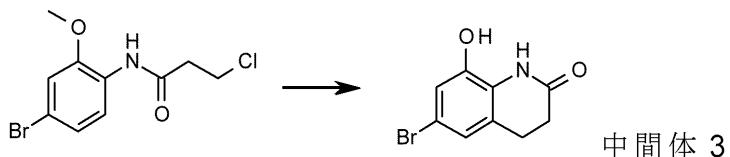


アセトン (20mL) 及び水 (40mL) からなる混合物中の、4-ブロモ-2-メトキシアニリン (10g、49.49mmol) 及びK₂CO₃ (10.24g、74.22mmol) の攪拌溶液に、0℃で塩化3-クロロプロパニル (6.28mL、61.87mmol) を滴下して加え、この反応混合物を同一温度で5分間、攪拌した。次に、この混合物を氷水 (1L) に移し、30分間、攪拌し、得られた固体をろ過により回収すると、表題化合物 (10g、69%) が得られた。¹H NMR (400MHz, DMSO) ppm 9.41 (s, 1H)、7.92 (d, J = 8.4Hz, 1H)、7.23 (d, J = 2Hz, 1H)、7.11~7.09 (dd, J = 8.2Hz, 1H)、3.86~3.83 (m, 5H)、2.93 (t, J = 6.4Hz, 2H)。

【0245】

工程2：6-ブロモ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化48】



10

20

30

40

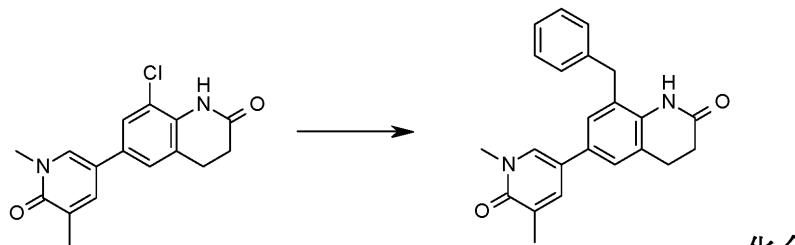
50

N - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - クロロプロパンアミド (8 g、31.68 mmol) に、室温で AlCl₃ (21.12 g、158.41 mmol) の微粉末を加え、この混合物を 140 °C で 5 時間、加熱した。反応の終了後、この反応混合物を 12% HCl 溶液 (400 mL) に移し、水相を EtOAc (3 × 500 mL) により抽出した。合わせた有機層を水 (500 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液として、DCM 中の 2% メタノール混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによりこの物質を精製すると生成物が得られ、この生成物を次に、n - ペンタンによりさらに粉末にすると、表題化合物 (1.6 g、27%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 10.18 (bs, 1H) 9.00 (s, 1H) 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H) 2.42 (t, J = 6 Hz, 2H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 163.7。

【0246】

実施例 1 : 8 - ベンジル - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

【化49】



化合物 1

脱気した DME (2 mL) に Pd(OAc)₂ (9.3 mg、0.042 mmol) 及び P(Cy)₃ (117 mg、0.083、トルエン中の 20 重量%) を加え、この溶液を室温で 10 分間、攪拌した。次に、DME (2 mL) 及び水 (0.4 mL) 中の中間体 1 (84 mg、0.277 mmol) 、2 - ベンジル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (91 mg、0.416 mmol) 及び Cs₂CO₃ (271 mg、0.832 mmol) の溶液に、上記の混合物を加えた。得られた混合物を 20 時間、90 °C に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和 NaHCO₃ (30 mL) 及び EtOAc (30 mL) により希釈し、水相を EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 1 (20 mg、20%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H) 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H) 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H) 7.17 ~ 7.13 (m, 3H) 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 3.99 (s, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.03 ~ 2.94 (m, 2H) 2.64 ~ 2.54 (m, 2H) 2.22 (s, 3H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 359.2。

【0247】

実施例 2 : 8 - ベンジル - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - オン

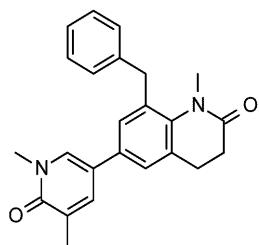
10

20

30

40

【化50】



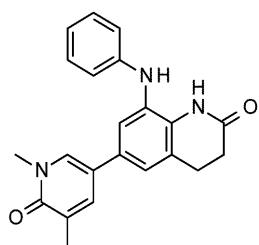
化合物 2

8 - ベンジル - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (化合物 1 、 25 mg 、 0 . 071 mmol) の D M F (1 mL) 溶液に、 0 °で N a H (4 mg 、 0 . 093 mmol 、 油中 60 %) を加えた。この混合物を 10 分間、 換拌し、 0 °で M e I (6 μL 、 0 . 093 mmol) を加え、 次に、 この反応混合物を室温までゆっくりと温めた。 1 時間後、 水 (5 mL) を加え、 水相を E t O A c (3 × 20 mL) により抽出した。 次に、 有機相をブライン (20 mL) により洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、 ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。 この物質を分取 H P L C によって精製すると、 化合物 2 (17 mg 、 66 %) が得られた。¹ H N M R (500 MHz , C D C l ₃) 7 . 41 (d d , J = 2 . 5 , 1 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 32 ~ 7 . 27 (m , 3 H) 、 7 . 24 ~ 7 . 19 (m , 1 H) 、 7 . 14 ~ 7 . 10 (m , 3 H) 、 7 . 04 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) 、 4 . 09 (s , 2 H) 、 3 . 59 (s , 3 H) 、 3 . 29 (s , 3 H) 、 2 . 88 (d d , J = 8 . 0 , 5 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 63 ~ 2 . 54 (m , 2 H) 、 2 . 19 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 373 . 2 。

【0248】

実施例 3 : 8 - アニリノ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化51】



化合物 3

中間体 1 (30 mg 、 0 . 099 mmol) 、 P d ₂ (d b a ₃) (4 . 5 mg 、 0 . 005 mmol) 、 X P h o s (9 . 5 mg 、 0 . 020 mmol) 、 K ₂ C O ₃ (27 mg 、 0 . 198 mmol) を、 N ₂ 下、 オーブンで乾燥した封入管に加えた。この反応混合物にアニリン (14 μL 、 0 . 149 mmol) 及び 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) を加え、 次に、 90 °で 21 時間、 加熱した。 得られた反応混合物をセライト (商標) によってろ過し、 E t O A c により洗浄して、 ろ液を減圧下で溶媒を蒸発させた。 溶離液としてヘキサン中の E t O A c の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ドライパック) 、 次いで分取 H P L C によってこの物質を精製すると、 化合物 3 (7 . 7 mg 、 22 %) が得られた。¹ H N M R (500 MHz , C D C l ₃) 8 . 43 (s , 1 H) 、 7 . 42 (d d , J = 2 . 5 , 1 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 30 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 25 ~ 7 . 20 (m , 2 H) 、 7 . 19 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 02 (d , J = 1 . 2 Hz , 1 H) 、 6 . 89 (t , J = 7 . 4 Hz , 1 H) 、 6 . 80 (d d , J = 8 . 5 , 0 . 9 Hz , 2 H) 、 5 . 66 (s , 1 H) 、 3 . 59 (s , 3 H) 、 3 . 08 ~ 3 . 01 (m , 2 H) 、 2 . 67 (d d , J = 8 . 4 , 6 . 7 Hz , 2 H) 、 2 . 20 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 3

8 . 43 (s , 1 H) 、 7 . 42 (d d , J = 2 . 5 , 1 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 30 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 25 ~ 7 . 20 (m , 2 H) 、 7 . 19 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 02 (d , J = 1 . 2 Hz , 1 H) 、 6 . 89 (t , J = 7 . 4 Hz , 1 H) 、 6 . 80 (d d , J = 8 . 5 , 0 . 9 Hz , 2 H) 、 5 . 66 (s , 1 H) 、 3 . 59 (s , 3 H) 、 3 . 08 ~ 3 . 01 (m , 2 H) 、 2 . 67 (d d , J = 8 . 4 , 6 . 7 Hz , 2 H) 、 2 . 20 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 3

10

20

30

40

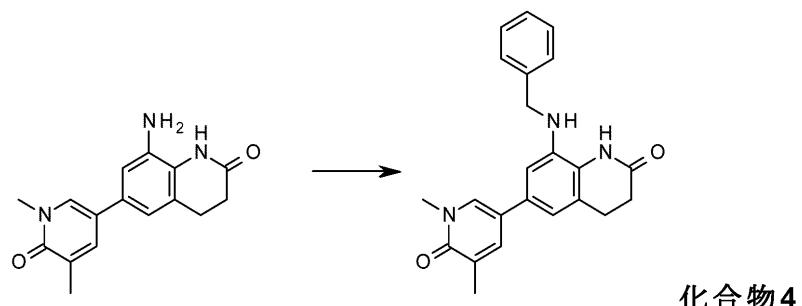
50

60.2。

【0249】

実施例4：8-(ベンジルアミノ)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化52】

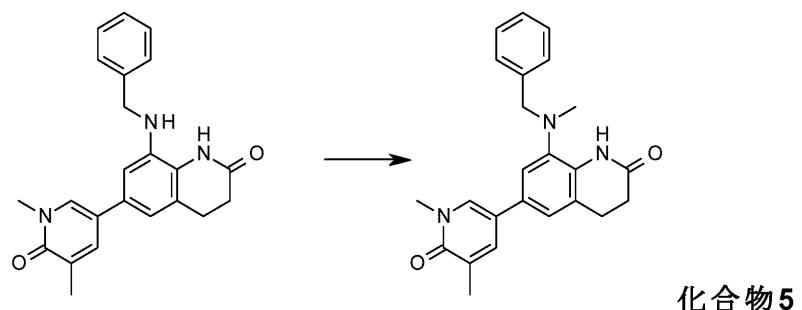


DCE (4 mL) 中の AcOH (22 μ L、0.388 mmol)、ベンズアルデヒド (40 μ L、0.388 mmol) 及び中間体2 (100 mg、0.353 mmol) からなる混合物を室温で20時間、攪拌した。この混合物に、飽和NaHCO₃ (5 mL) を加え、水層をDCM (3 × 5 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、乾燥して減圧下で溶媒を蒸発させた。残留物をMeOH (2 mL) に希釈し、この混合物にNaBH₄ (13 mg、0.353 mmol) を加え、これを室温で1時間、攪拌した。次に、飽和NaHCO₃ (20 mL) 及びEtOAc (30 mL) を加え、水相をEtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄ で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物 (54 mg) が得られた。27 mg の化合物を分取HPLC によってさらに精製すると、化合物4 (15.9 mg、24%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H)、7.45 ~ 7.35 (m, 5H)、7.36 ~ 7.28 (m, 1H)、7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.69 (s, 1H)、6.65 (s, 1H)、4.37 (s, 2H)、3.59 (s, 3H)、3.02 ~ 2.86 (m, 2H)、2.61 ~ 2.49 (m, 2H)、2.21 (s, 3H)、-NHは見えない。MS (ESI) [M + H]⁺ 374.2。

【0250】

実施例5：8-[ベンジル(メチル)アミノ]-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化53】



DCE (1 mL) 中のAcOH (5 μ L、0.080 mmol)、水性ホルムアルデヒド (27 μ L、0.361 mmol、37%)、NaBH(OAc)₃ (46 mg、0.217 mmol) 及び8-(ベンジルアミノ)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (化合物4、27 mg、0.072 mmol) からなる混合物を室温で1時間、攪拌した。この反応混合物に飽和NaHCO₃ (10 mL) 及びDCM (10 mL) を加え、水相をDCM (3 × 10 mL)

10

20

30

40

50

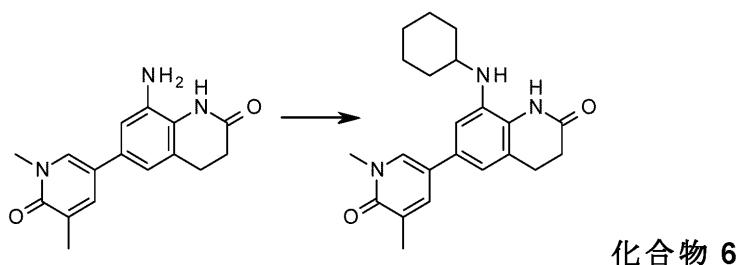
)により抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 5 (16 mg、57%) が得られた。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1 H)、7.41 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1 H)、7.35 ~ 7.30 (m, 2 H)、7.30 ~ 7.26 (m, 4 H)、7.03 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)、6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1 H)、4.02 (s, 2 H)、3.63 (s, 3 H)、3.03 ~ 2.95 (m, 2 H)、2.64 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2 H)、2.60 (s, 3 H)、2.23 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 388.2。

10

【0251】

実施例 6 : 8 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

【化54】



20

DCE (2 mL) 中の AcOH (9 μL 、0.155 mmol)、シクロヘキサン (16 μL 、0.155 mmol)、NaBH(OAc)₃ (59.8 mg、0.282 mol) 及び中間体 2 (40 mg、0.141 mmol) からなる混合物を室温で 2 時間、攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 (20 mL) によりクエンチし、水層を DCM (3 × 20 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 6 (20.2 mg、39%) が得られた。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1 H)、7.44 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1 H)、7.31 (s, 1 H)、6.59 (d, J = 3.0 Hz, 2 H)、4.10 (s, 1 H)、3.63 (s, 3 H)、3.31 (s, 1 H)、2.95 (s, 2 H)、2.63 (d, J = 7.7 Hz, 2 H)、2.23 (s, 3 H)、2.11 ~ 2.02 (m, 2 H)、1.86 ~ 1.78 (m, 2 H)、1.71 ~ 1.64 (m, 1 H)、1.47 ~ 1.21 (m, 5 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ : 366.1。

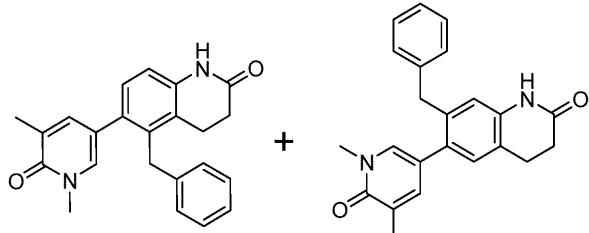
30

【0252】

実施例 7 : 5 - ベンジル - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン及び 7 - ベンジル - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

40

【化55】



化合物 7

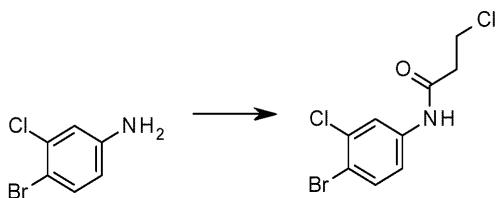
化合物 8

50

【0253】

工程1：N-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-3-クロロ-プロパンアミドの調製

【化56】



10

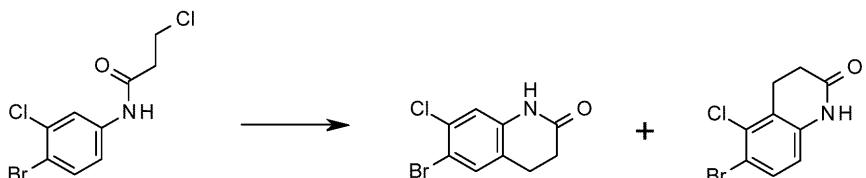
4-ブロモ-3-クロロ-アニリン(1.0 g、4.843 mmol)及びピリジン(0.586 mL、7.265 mmol)のDCE(10 mL)溶液に、10で塩化3-クロロプロパノイル(0.698 mL、7.265 mmol)を滴下して加えた、この反応混合物を室温で2時間、攪拌した。この溶液を水(10 mL)、次に2N HCl(10 mL)により洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.78(d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.54(d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.39(s, 1H)、7.29~7.26(m, 1H)、3.87(t, J = 6.3 Hz, 2H)、2.82(t, J = 6.3 Hz, 2H)。MS(ESI) [M + H]⁺ 296.0。

20

【0254】

工程2：6-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン及び6-ブロモ-5-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの調製

【化57】



30

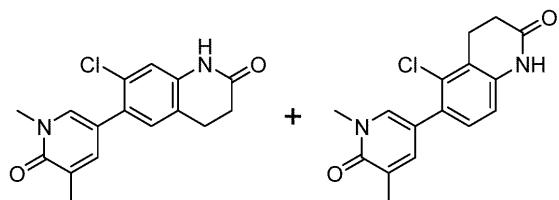
真空乾燥したフラスコに、N-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-3-クロロ-プロパンアミド(4.843 mmol)及びAlCl₃(969 mg、7.265 mmol)を投入し、この混合物を20時間、130に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、氷-水をゆっくりと加えた。水相をEtOAc(3 × 50 mL)により抽出した。合わせた有機相を水(50 mL)及びブライン(50 mL)により洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。ヘキサン中のEtOAcの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物が異性体の2:1混合物(534 mg、42%)として得られた。MS(ESI) [M + H]⁺ 262.0。

40

【0255】

工程3：7-クロロ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-1,5-ナフチリジン-2-オン及び5-クロロ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの調製

【化58】

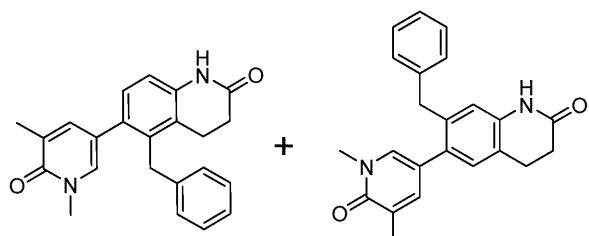


D M E (1 0 m L) 及び水 (1 m L) 中の 6 - プロモ - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 6 - プロモ - 5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (2 0 0 m g 、 0 . 7 6 8 m m o l) 、 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オン (米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した。 2 2 9 m g 、 0 . 9 2 1 m m o l) 、 C s 2 C O 3 (5 0 0 m g 、 1 . 5 4 m m o l) の脱氣した溶液に、 P d (P P h 3) 4 (8 8 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を 3 時間、 8 0 ℃ に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和 N a H C O 3 (5 0 m L) 及び E t O A c (5 0 m L) により希釈し、水相を E t O A c (3 × 5 0 m L) により抽出した。合わせた有機相を N a 2 S O 4 で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン及び E t O A c からなる混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの生成物を精製すると、表題化合物が分離不能な混合物 (1 6 2 m g) として得られた。 M S (E S I) [M + H] + 3 0 3 . 3 。 10

【0256】

工程 4 : 5 - ベンジル - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 7 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - オンの調製 20

【化59】



化合物7

化合物8

脱氣した D M E (3 m L) に P d (O A c) 2 (1 8 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l) 及び P (C y) 3 (2 2 5 m g 、 0 . 1 6 1 、トルエン中の 2 0 重量 %) を加え、この溶液を室温で 1 0 分間、攪拌した。次に、 D M E (5 m L) 及び水 (0 . 8 m L) 中の 7 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 5 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (1 6 2 m g 、 0 . 5 4 m m o l) 、 2 - ベンジル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 7 5 m g 、 0 . 8 0 3 m m o l) 、 C s 2 C O 3 (5 2 3 m g 、 1 . 6 1 m m o l) の溶液に、上記の混合物を加えた。得られた混合物を 1 6 時間、 9 0 ℃ に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和 N a H C O 3 (5 0 m L) 及び E t O A c (5 0 m L) により希釈し、水相を E t O A c (3 × 5 0 m L) により抽出した。合わせた有機相を N a 2 S O 4 で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の E t O A c の混 40

30

40

50

合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物の混合物が得られた。SFC (IA10×250mm, 5um、イソクラティックな25%IPA+0.1%NH₄OH、10mL/分、100bar)を使用して位置異性体を分離すると、化合物7(7.8mg)及び化合物8(4.6mg)が得られた。

【0257】

化合物7：保持時間 = 13.81 : ¹H NMR (500MHz, CDC13) 8.26 (s, 1H)、7.29~7.24 (m, 2H)、7.20 (t, J = 7.3Hz, 1H)、7.08 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.02 (dd, J = 2.4, 1.1Hz, 1H)、6.93 (d, J = 7.2Hz, 2H)、6.80 (d, J = 2.3Hz, 1H)、6.77 (d, J = 8.1Hz, 1H)、4.01 (s, 2H)、3.39 (s, 3H)、2.90~2.83 (m, 2H)、2.57 (dd, J = 8.4, 6.6Hz, 2H)、2.07 (s, 3H)。MS (ESI) [M+H]⁺ 359.2。 10

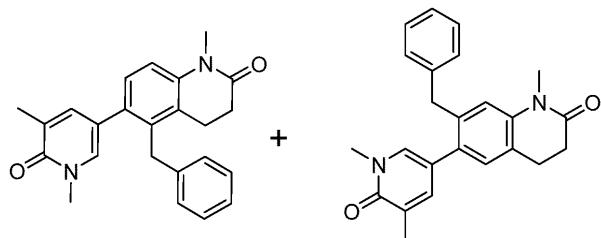
【0258】

化合物8：保持時間 = 16.18 : ¹H NMR (500MHz, CDC13) 8.11 (s, 1H)、7.24 (t, J = 7.4Hz, 2H)、7.18 (t, J = 7.3Hz, 1H)、7.08~7.02 (m, 1H)、7.00~6.95 (m, 3H)、6.77 (d, J = 2.2Hz, 1H)、6.66 (s, 1H)、3.88 (s, 2H)、3.43 (s, 3H)、2.96 (t, J = 7.5Hz, 2H)、2.66 (dd, J = 8.3, 6.8Hz, 2H)、2.12 (s, 3H)。MS (ESI) [M+H]⁺ 359.2。 20

【0259】

実施例8：5-ベンジル-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2-オン及び7-ベンジル-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2-オン

【化60】



30

化合物9

化合物10

DMF (1mL) 中の化合物7及び化合物8(54mg、0.151mmol)からなる混合物に、0でNaH(8mg、0.196mmol、油中60%)を加えた。この混合物を10分間、攪拌し、次に、0でMeI(12μL、0.196mmol)を加え、この反応混合物を室温までゆっくりと温めた。1時間後、水(5mL)を加え、水相をEtOAc(3×20mL)により抽出した。次に、合わせた有機相をブライン(20mL)により洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。半分取SFC(キラルセル(Chiral Cel)(商標)OJ 10×250mm, 5um、イソクラティックな20%MeOH+0.1%NH₄OH、10mL/分、100Bar)により上記の物質を精製すると、化合物9(6mg、11%)及び化合物10(4.4mg、8%)が得られた。 40

【0260】

化合物9：保持時間 = 4.78 : ¹H NMR (500MHz, CDC13) 7.29~7.24 (m, 2H)、7.18 (dd, J = 21.7, 7.6Hz, 2H)、7.03 (s, 1H)、6.98 (d, J = 8.5Hz, 1H)、6.92 (d, J = 7.3Hz, 1H)。MS (ESI) [M+H]⁺ 50

z, 2 H)、6.81 (s, 1 H)、4.02 (s, 2 H)、3.40 (s, J = 6.6 Hz, 3 H)、3.39 ~ 3.37 (m, 3 H)、2.79 (d, J = 7.4 Hz, 2 H)、2.57 (d, J = 7.4 Hz, 2 H)、2.07 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 373.2。

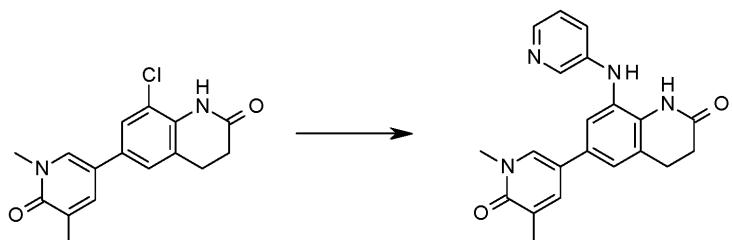
【0261】

化合物10：保持時間 = 7.71 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.26 ~ 7.16 (m, 3 H)、7.06 (s, 1 H)、6.99 (s, 3 H)、6.86 (s, 1 H)、6.78 (s, 1 H)、3.93 (s, 2 H)、3.43 (s, 3 H)、3.33 (s, 3 H)、2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2 H)、2.68 (t, J = 6.9 Hz, 2 H)、2.13 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ : 373.2。 10

【0262】

実施例9：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-8-(3-ピリジルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化61】



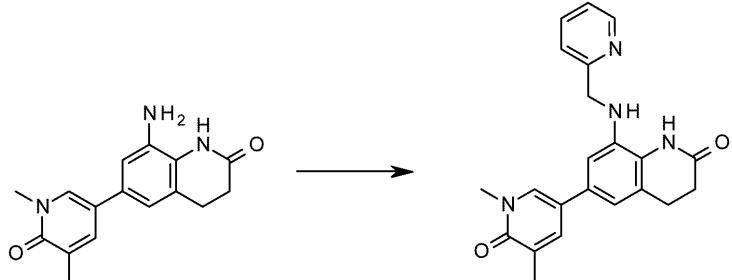
化合物11

中間体1 (20 mg、0.066 mmol)、Pd₂(dba)₃ (12 mg、0.013 mmol)、X-phos (25 mg、0.053 mmol)、K₂CO₃ (36 mg、0.264 mmol)、ピリジン-3-アミン (19 mg、0.198 mmol) 及び1,4-ジオキサン (1 mL) を、N₂下、オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた混合物を16時間、80℃に加熱した。この混合物をセライト(商標)によってろ過し、EtOAcにより洗浄して、ろ液を減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCによってこの物質を精製すると、化合物11 (3.9 mg) が得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1 H)、8.27 (s, 1 H)、8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1 H)、7.41 (s, 1 H)、7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、7.17 (s, 1 H)、7.17 ~ 7.08 (m, 2 H)、7.05 (s, 1 H)、5.90 (s, 1 H)、3.61 (s, 3 H)、3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2 H)、2.73 ~ 2.65 (m, 2 H)、2.20 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ : 361.2。 30

【0263】

実施例10：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-8-(2-ピリジルメチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化62】



化合物12

DCE (1 mL) 中のAcOH (9 μL、0.155 mmol)、2-ピリジンカルボ

10

20

30

40

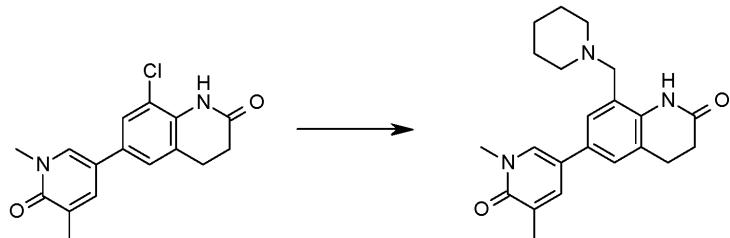
50

キシアルデヒド (15 μ L、0.155 mmol) 及び中間体2 (40 mg、0.141 mmol) からなる混合物を室温で2時間、攪拌した。この混合物に、飽和NaHCO₃ (5 mL) を加え、水相をDCM (3 × 5 mL) により抽出した。合わせた有機層をブランにより洗浄し、MgSO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。次に、残留物をMeOH (2 mL) に溶解し、NaBH₄ (16 mg、0.424 mmol) を加え、この反応混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物に飽和NaHCO₃ (10 mL) 及びEtOAc (10 mL) を加え、水相をEtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。有機相をNa₂SO₄ で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、化合物12 (11 mg、22%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 9.52 (s, 1H)、8.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H)、6.67 (s, 1H)、6.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、6.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、3.47 (s, 3H)、2.88 ~ 2.79 (m, 2H)、2.47 ~ 2.41 (m, 2H)、2.03 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺: 375.2。

【0264】

実施例11：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-8-(1-ピペリジルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化63】



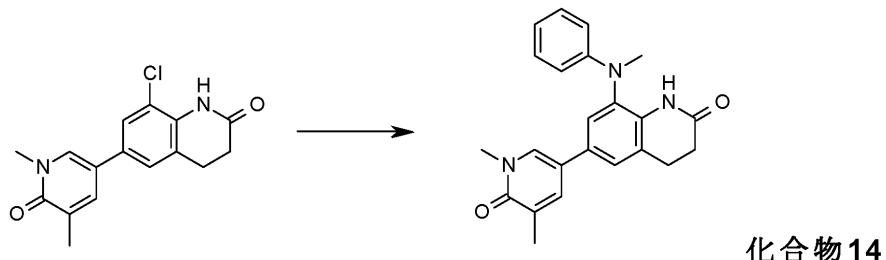
化合物13

中間体1 (40 mg、0.132 mmol)、Pd(OAc)₂ (5.9 mg、0.026 mmol)、X-phos (25 mg、0.053 mmol)、Cs₂CO₃ (12.9 mg、0.396 mmol)、カリウム(ピペリジン-1-イル)メチルトリフルオロボレート (30 mg、0.145 mmol) 及びTHF/H₂O (10:1、2 mL) を、N₂下、オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた混合物を18時間、80℃に加熱した。この混合物をセライト(商標)によってろ過し、EtOAcにより洗浄して、ろ液を減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCによってこの物質を精製すると、化合物13 (22 mg、46%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.44 (s, 1H)、7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、6.98 (s, 1H)、3.61 (s, 3H)、3.55 (s, 2H)、3.01 ~ 2.94 (m, 2H)、2.64 ~ 2.57 (m, 2H)、2.38 (s, 4H)、2.21 (s, 3H)、1.67 ~ 1.56 (m, 4H)、1.46 (s, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺: 366.2。

【0265】

実施例12：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-8-(N-メチルアニリノ)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化64】

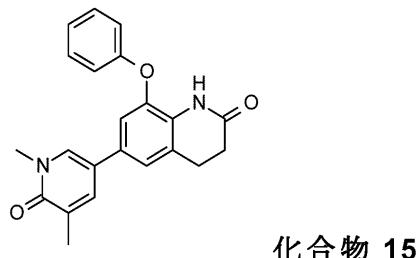


中間体 1 (40 mg、0.132 mmol)、Pd₂(dba)₃ (24 mg、0.026 mmol)、X-phos (50 mg、0.106 mmol)、K₂CO₃ (73 mg、0.528 mmol)、N-メチルアニリン (43 μL、0.396 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (1 mL) を、N₂下、オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた混合物を20時間、80℃に加熱した。この混合物をセライト(商標)によってろ過し、EtOAcにより洗浄して、ろ液を減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCによってこの物質を精製すると、化合物14 (12.6 mg、26%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1 H)、7.41 (dd, J = 2.6, 1.1 Hz, 1 H)、7.30 (d, J = 2.3, 1 H)、7.24~7.19 (m, 2 H)、7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1 H)、7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、6.86~6.81 (m, 1 H)、6.67~6.61 (m, 2 H)、3.59 (s, 3 H)、3.22 (s, 3 H)、3.13~3.04 (m, 2 H)、2.69 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2 H)、2.20 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 374.2。

【0266】

実施例13：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-フェノキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

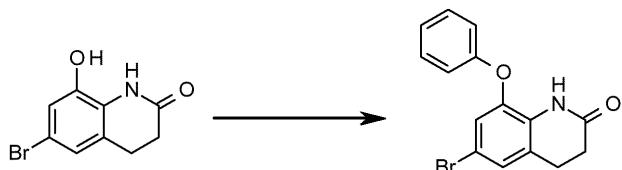
【化65】



【0267】

工程1：6-ブロモ-8-フェノキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化66】



オープンで乾燥したバイアルに、ヨウ化銅(I) (0.01 g、0.054 mmol)、K₂CO₃ (0.15 g、1.079 mmol) 及び中間体3 (0.26 g、1.079 mmol) を投入した。バイアルを排気し、アルゴンを逆充填した。排気及び逆充填という一続きの操作を室温でさらに2回、繰り返した。アルゴン流下、ブロモベンゼン (0.17 g、1.079 mmol)、次いでDMSO (5 mL) を加えた。バイアルを排気

10

20

30

40

50

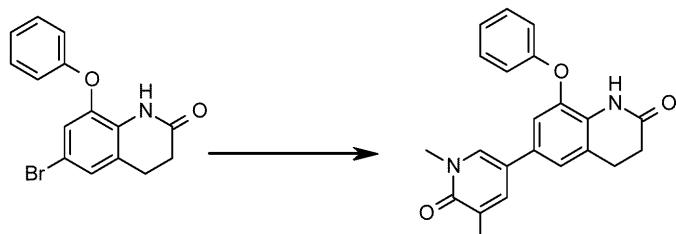
し、アルゴンを逆充填した。このバイアルを予め 140 に加熱した油浴に入れ、この反応混合物を 140 で 16 時間、激しく攪拌した。次に、この混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) を加え、水層を EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液として DCM 中の 0.5 ~ 2% メタノールの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物 (0.25 g、40%) が得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 318.4。

【0268】

工程 2 : 6 - (1, 5 -ジメチル -6 -オキソ -1 , 6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -8 -フェノキシ -3 , 4 -ジヒドロキノリン -2 (1H) -オンの調製

10

【化67】



化合物 15

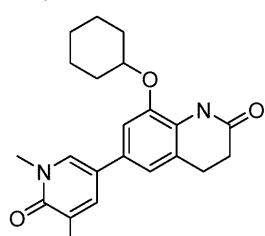
攪拌した、6 - ブロモ - 8 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (0.15 g、0.47 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.18 g、0.71 mmol)、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、N₂ を 20 分間、バージした。次に、この反応混合物に Na₂SO₄ (0.15 g、1.42 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、N₂ を 20 分間、さらにバージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0.03 g、0.024 mmol) を加え、得られた混合物を 90 で 4 時間、加熱した。次に、この混合物に水 (100 mL) を加え、水層を EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。この物質を、溶離液として DCM 中の 2% メタノールの混合物を使用して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、次いで分取 HPLC 精製により、化合物 15 (26 mg、15%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.21 ~ 7.13 (m, 3H)、6.98 (s, 1H)、6.72 (d, J = 2 Hz, 1H)、3.49 (s, 3H)、2.95 (t, J = 6 Hz, 2H)、2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、2.06 (s, 3H)、-NH は見えない。MS (ESI) [M + H]⁺ 361.6。

【0269】

実施例 14 : (シクロヘキシルオキシ) - 6 - (1 , 5 -ジメチル -6 -オキソ -1 , 6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -3 , 4 -ジヒドロキノリン -2 (1H) -オン

30

【化68】



化合物 16

【0270】

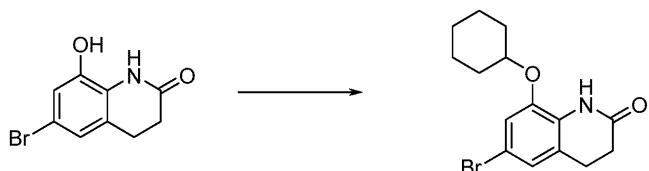
工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (シクロヘキシルオキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (

40

50

1 H) - オンの調製

【化 6 9】

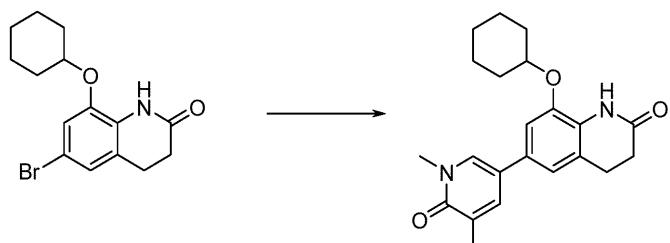


オープンで乾燥したバイアルに、ヨウ化銅 (I) (0.02 g、0.10 mmol)、
K₂CO₃ (0.29 g、2.07 mmol) 及び中間体 3 (0.5 g、2.07 mmol)
10 を投入した。このバイアルを排気してアルゴンを逆充填し、この一連の操作を室温で
さらに 2 回、繰り返した。次に、アルゴン下、1-ブロモシクロヘキサン (0.34 g、
2.07 mmol)、次いで DMSO (5 mL) を加えた。このバイアルを排気してアル
ゴンを逆充填し、得られた混合物を 140 の予め加熱した油浴に入れた。この反応混合
物を 140 で 16 時間、激しく攪拌した。次に、この混合物を室温まで冷却し、水 (1
30 mL) を加え、水層を EtOAc (3 × 40 mL) により抽出した。合わせた有機層を
ブライン (30 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を
蒸発させた。溶離液として DCM 中の 0.5 ~ 2 % メタノールの混合物を使用して、シリ
カゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物 (0.13 g、19 %) が得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 324.5。

【0271】

工程 2 : 8 - (シクロヘキシルオキシ) - 6 - (1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6
- ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 7 0】



化合物 16

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (シクロヘキシルオキシ) - 3,4 - ジヒドロキノリン -
2 (1 H) - オン (0.13 g、0.40 mmol) 及び 1,3 - ジメチル - 5 - (4,
4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) -
オン (0.15 g、0.60 mmol)、米国特許出願公開第 201300533
62 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1,4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、N₂
を 20 分間、バージした。Na₂SO₃ (0.13 g、1.20 mmol) の水
溶液 (0.5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 20 分間、さらにバージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0.023 g、0.02 mmol) を加え、得られた混合物を 90
で 16 時間、加熱した。この混合物に水 (100 mL) を加え、水層を EtOAc (3 ×
30 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液として DCM 中の 2 % メタノールの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取
HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 16 (1.6 mg、11 %) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1 H)、7.92 (s, 1 H)
(1 H)、7.71 (s, 1 H)、7.07 (s, 1 H)、6.99 (s, 1 H)、4.51 ~
4.46 (m, 1 H)、3.50 (s, 3 H)、2.91 (t, J = 7.4, 2 H)、2
.47 (t, J = 7.2, 2 H)、2.08 (d, J = 4.8, 3 H)、1.91 ~ 1.
88 (m, 2 H)、1.75 ~ 1.73 (m, 2 H)、1.58 ~ 1.57 (m, 2 H)

10

20

30

40

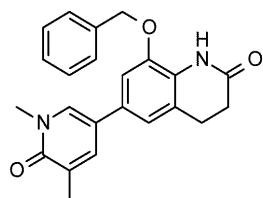
50

、 1 . 4 0 ~ 1 . 2 3 (m , 4 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 3 6 7 . 6 。

【 0 2 7 2 】

実施例 1 5 : 8 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【 化 7 1 】



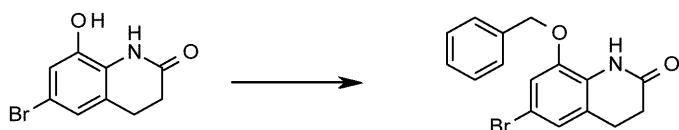
化合物 17

10

【 0 2 7 3 】

工程 1 : 8 - (ベンジルオキシ) - 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 7 2 】



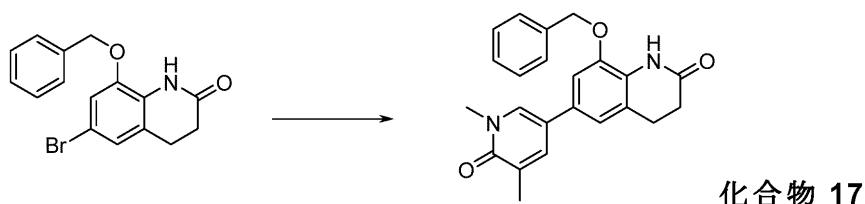
20

D M F (6 m L) 中の K ₂ C O ₃ (0 . 2 3 g 、 1 . 6 6 m m o l) の懸濁液に中間体 3 (0 . 2 g 、 0 . 8 3 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、臭化ベンジル (0 . 2 1 g 、 1 . 2 4 m m o l) を滴下して加え、この混合物を室温で 6 時間、攪拌した。この時間の後、水 (1 0 0 m L) を加え、水分を E t O A c (3 × 3 0 m L) により抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中の 3 0 % E t O A c を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物 (0 . 1 8 g 、 6 6 %) が得られた。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 3 3 2 . 5 。

【 0 2 7 4 】

工程 2 : 8 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 7 3 】



30

攪拌した、 8 - (ベンジルオキシ) - 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 8 g 、 0 . 5 4 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 0 g 、 0 . 8 1 m m o l 、 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、 N ₂ を 2 0 分間、パージした。この混合物に N a ₂ C O ₃ (0 . 1 7 g 、 1 . 6 2 m m o l) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え、 N ₂ を 2 0 分間、さらにパージした。 P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 3 g 、 0 . 0 3 m m o l) を加え、得られた混合物を 9 0 °C で 4 時間、加熱した。この時間の後、この混合物に水 (3 0 m L) を加え、水層を E t O A c (3 × 3 0 m L) により抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、 N a ₂ S

40

50

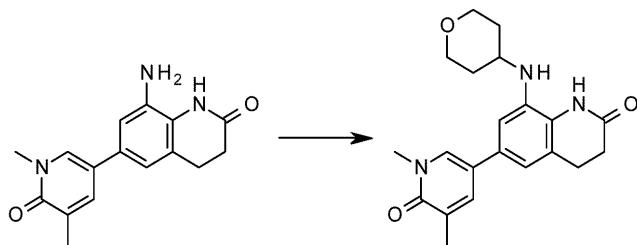
O_4 で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液として DCM 中の 0.5 ~ 1.8 % メタノールの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 17 (48 mg、24%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (bs, 1H)、7.94 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、7.42 ~ 7.33 (m, 3H)、7.17 (s, 1H)、7.03 (s, 1H)、5.25 (s, 2H)、3.51 (s, 3H)、2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.08 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 375.52。

【0275】

10

実施例 16 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -3 -ピリジル) -8 - (テトラヒドロピラン -4 -イルアミノ) -3 , 4 -ジヒドロ -1H -キノリン -2 -オン

【化74】



化合物 18

20

DCP (2 mL) 中の AcOH (9 μL、0.155 mmol)、テトラヒドロ -4H -ピラン -4 -オン (14 μL、0.155 mmol)、NaBH(OAc)₃ (59.8 mg、0.282 mmol) 及び中間体 2 (40 mg、0.141 mmol) からなる混合物を室温で 2 時間、攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) によりクエンチし、水層を DCM (3 × 20 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、MgSO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させた。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 18 (9 mg、17%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H)、7.43 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、6.70 (s, 1H)、6.65 (s, 1H)、4.04 (dt, J = 11.8, 3.7 Hz, 2H)、3.70 (s, 1H)、3.63 (s, 3H)、3.54 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 2H)、3.53 ~ 3.47 (m, 1H)、3.02 ~ 2.94 (m, 2H)、2.68 ~ 2.62 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、2.03 (d, J = 12.5 Hz, 2H)、1.62 (td, J = 14.3, 4.3 Hz, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 368.2。

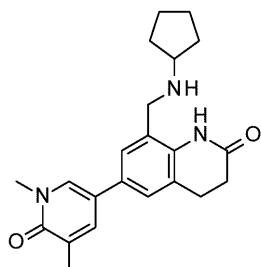
30

【0276】

実施例 17 : 8 - [(シクロペンチルアミノ)メチル] -6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -3 -ピリジル) -3 , 4 -ジヒドロ -1H -キノリン -2 -オン

40

【化75】



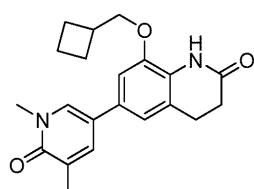
化合物 19

50

THF / H₂O (10 : 1、2 mL) の混合物中の中間体 1 (40 mg、0.132 mmol)、Pd(OAc)₂ (5.9 mg、0.026 mmol)、X-phos (25 mg、0.053 mmol)、Cs₂CO₃ (129 mg、0.396 mmol) 及びカリウム(シクロペンチルアミノ)メチル-トリフルオロボレート (30 mg、0.145 mmol) を、N₂下、オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた反応混合物を18時間、80℃に加熱した。この混合物をセライト(商標)によってろ過し、EtOAcにより洗浄して、ろ液を減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取HPLCによってこの物質を精製すると、化合物 19 (8 mg、17%) が固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.34 (s, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.05 (s, 1H)、3.91 (s, 2H)、3.62 (s, 3H)、3.16 ~ 3.06 (m, 1H)、2.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.67 ~ 2.56 (m, 2H)、2.22 (s, 3H)、1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 2H)、1.77 ~ 1.64 (m, 2H)、1.63 ~ 1.49 (m, 2H)、1.49 ~ 1.37 (m, 2H)、-NHは見えない。MS (ESI) [M + H]⁺ 366.2。

【0277】

実施例 18 : 8 - (シクロブチルメトキシ) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン
【化76】



化合物 20

【0278】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (シクロブチルメトキシ) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化77】



DMF (2 mL) 中の K₂CO₃ (0.35 g、2.4896 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.3 g、1.2448 mmol) を加え、この混合物を室温で15分間、攪拌した。次に、(ブロモ - メチル)シクロブタン (0.28 g、1.8672 mmol) を室温で滴下して加え、得られた反応混合物を60℃で6時間、加熱した。反応の終了後、この混合物をEtOAc (70 mL) により希釈し、水 (2 × 30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の30~40% EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを一緒にして、蒸発乾固すると、表題化合物 (0.3 g、78%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 310.5。

【0279】

工程 2 : 8 - (シクロブチルメトキシ) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

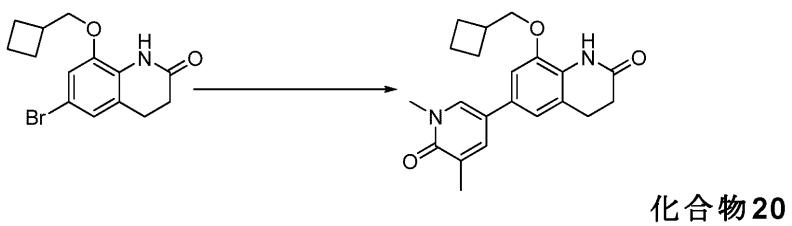
10

20

30

40

【化78】

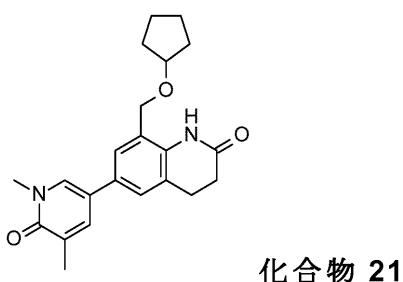


攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (シクロブチルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 0 g、0 . 9 7 0 7 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 2 g、1 . 2 6 1 9 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージし、次いで、Na₂CO₃ (0 . 3 1 g、2 . 9 1 2 1 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、N₂ をさらに 10 分間、バージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0 . 0 5 6 g、0 . 0 4 8 5 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 4 時間、加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、水 (80 mL) を加えた。EtOAc (3 × 40 mL) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (40 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 1 . 5 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより、次いで、改変剤として 0 . 1 % TFA を含有する水中の 30 % アセトニトリルを使用する、分取 HPLC により精製すると、化合物 20 (0 . 0 3 9 g、21%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7 . 8 4 (d, J = 2 Hz, 1 H)、7 . 7 7 (d, J = 1 . 2 Hz, 1 H)、7 . 0 4 (d, J = 1 . 6 Hz, 1 H)、7 . 0 0 (s, 1 H)、4 . 1 4 (d, J = 6 . 8 Hz, 2 H)、3 . 6 7 (s, 3 H)、3 . 0 2 (t, J = 8 Hz, 2 H)、2 . 9 0 ~ 2 . 8 6 (m, 1 H)、2 . 6 2 (t, J = 6 Hz, 2 H)、2 . 2 4 ~ 2 . 1 8 (m, 5 H)、2 . 0 1 ~ 1 . 9 2 (m, 4 H)、-NH は見えない。(ESI) [M + H]⁺ 353 . 6。

【0280】

実施例 19 : 8 - (シクロペントキシメチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化79】



THF / H₂O (10 : 1、3 mL) の混合物の中間体 1 (45 mg、0 . 1 4 9 mmol)、Pd (OAc)₂ (6 . 7 mg、0 . 0 3 0 mmol)、X-phos (28 mg、0 . 0 5 9 mmol)、Cs₂CO₃ (145 mg、0 . 4 4 6 mmol) 及びカリウムシクロペントキシメチル - トリフルオロボレート (70 mg、0 . 3 4 0 mmol) を、N₂ 下、オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた反応混合物を 3 日間、80 °C に加熱した。この混合物をセライト (商標) によってろ過し、EtOAc により洗浄して、ろ液を減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を

10

20

30

40

50

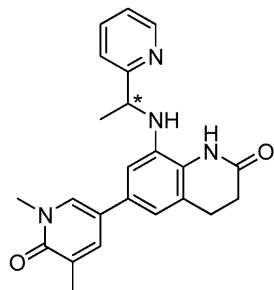
精製すると、化合物 21 (9 mg、17%) が固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H)、7.38 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.47 (s, 2H)、3.99 ~ 3.91 (m, 1H)、3.55 (s, 3H)、2.96 ~ 2.90 (m, 2H)、2.61 ~ 2.51 (m, 2H)、2.15 (s, 3H)、1.76 ~ 1.62 (m, 6H)、1.53 ~ 1.46 (m, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 367.2。

【0281】

実施例 20 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -3 -ピリジル) -8 -[1 - (2 -ピリジル)エチルアミノ] -3 , 4 -ジヒドロ -1H -キノリン -2 -オン

10

【化80】



化合物22及び23

20

DCE (2 mL) 中の AcOH (14 μL、0.241 mmol)、2 - アセチルピリジン (27 μL、0.241 mmol) 及び中間体 2 (6.2 mg、0.219 mmol) からなる混合物を室温で 1 時間、攪拌した。次に、NaBH(OAc)₃ (23.1 mg、1.094 mmol) を加え、この反応混合物を室温で 18 時間、攪拌した。次に、この混合物に、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を加え、水層を DCM (3 × 20 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用する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、次いで SFC 精製 (ID 10 × 250 mm、5 um、イソクラティックな 55% IPA + 0.1% NH₄OH、10 mL / 分、100 Bar) により、化合物 22 (6.5 mg) 及び化合物 23 (6.3 mg) が固体として得られた。

30

【0282】

化合物 22 : 保持時間 : 6.47 分。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H)、8.63 ~ 8.57 (m, 1H)、7.65 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H)、7.18 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H)、7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、5.01 (s, 1H)、4.69 (s, 1H)、3.56 (s, 3H)、2.98 ~ 2.91 (m, 2H)、2.64 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H)、2.17 (s, 3H)、1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 389.2。

40

【0283】

化合物 23 : 保持時間 : 8.76 分。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H)、8.65 ~ 8.56 (m, 1H)、7.65 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.26 ~ 7.24 (m, 1H)、7.18 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H)、7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、5.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、4.74 ~ 4.65 (m, 1H)、3.56 (s, 3H)、2.99 ~ 2.91 (m, 2H)、2.64 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H)、2.16 (s, 3H)、1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS

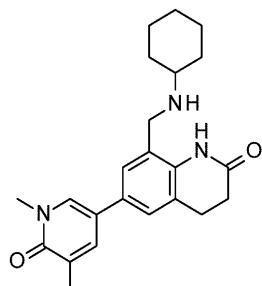
50

(E S I) [M + H] ⁺ 389.2。

【 0 2 8 4 】

実施例 2 1 : 8 - [(シクロヘキシリルアミノ) メチル] - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 8 1 】



化合物 24

T H F / H ₂ O (1 0 : 1 、 2 m L) の混合物中の中間体 1 (4 0 m g 、 0 . 1 3 2 m mol) 、 P d (O A c) ₂ (5 . 9 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l) 、 X - p h o s (2 5 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (1 2 9 m g 、 0 . 3 9 6 m m o l) 及びカリウム (シクロヘキシリルアミノ) メチル - トリフルオロボレート (3 7 m g 、 0 . 1 6 9 m m o l) を、 N ₂ 下、 オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた反応混合物を 8 0

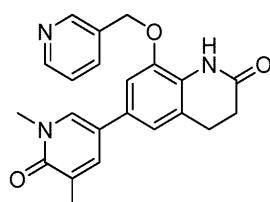
で 2 0 時間、 加熱した。この混合物をセライト (商標) によってろ過し、 E t O A c により洗浄して、 液を減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の E t O A c の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、 次いで分取 H P L C によってこの物質を精製すると、 化合物 2 4 (1 1 m g 、 2 3 %) が固体として得られた。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 4 3 (s , 1 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 1 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 3 4 (s , 1 H) 、 7 . 1 1 (s , 1 H) 、 7 . 0 4 (s , 1 H) 、 3 . 9 5 (s , 2 H) 、 3 . 6 1 (s , 3 H) 、 3 . 0 1 ~ 2 . 9 4 (m , 2 H) 、 2 . 6 1 (d d , J = 8 . 3 , 6 . 7 H z , 2 H) 、 2 . 4 9 (t , J = 9 . 7 H z , 1 H) 、 2 . 2 1 (s , 3 H) 、 1 . 9 6 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) 、 1 . 7 7 ~ 1 . 6 7 (m , 2 H) 、 1 . 6 0 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) 、 1 . 3 0 ~ 1 . 1 0 (m , 6 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 3 6 6 . 2 。

【 0 2 8 5 】

実施例 2 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【 化 8 2 】



化合物 25

【 0 2 8 6 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 8 3 】



10

20

30

40

50

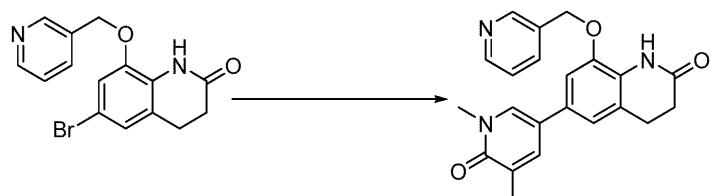
D M F (3 m L) 中の K₂CO₃ (0 . 3 5 g、 2 . 4 8 9 6 m m o l) の懸濁液に中間体 3 (0 . 3 g、 1 . 2 4 4 8 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、3 - (ブロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0 . 4 7 g、 1 . 8 6 7 2 m m o l) を室温で加え、得られた反応混合物を 6 0 °C で 6 時間、加熱した。反応の終了後、この混合物を E t O A c (7 0 m L) により希釈し、水 (2 × 3 0 m L) 及びブライン溶液 (3 0 m L) により洗浄して無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成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、生成物をグラジエントとして D C M 中の 1 . 5 ~ 2 % MeOH で溶出した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 3 g、 7 3 %) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 3 5 . 4 4 。

10

【 0 2 8 7 】

工程 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 8 4 】



20

化合物 25

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 0 g、 0 . 9 0 3 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 0 g、 1 . 1 7 3 9 m m o l 、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、N₂ を 1 0 分間、パージし、次いで、炭酸ナトリウム (0 . 2 9 g、 2 . 7 0 9 m m o l) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え、N₂ をさらに 1 0 分間、パージした。次に、P d (P P h₃)₄ (0 . 0 5 2 g、 0 . 0 4 5 1 m m o l) を加え、この反応混合物を 9 0 °C で 4 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水 (6 0 m L) を加えた。次に、E t O A c (4 0 m L × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (3 0 m L) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られた。この粗生成物を、溶離液として D C M 中の 2 . 5 ~ 3 % メタノールのグラジエントを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改变剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 3 ~ 1 2 % アセトニトリルを使用する分取 H P L C 精製により、化合物 25 (0 . 0 3 5 g、 1 1 %) が固体として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) 9 . 3 4 (s , 1 H) 、 8 . 8 0 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 5 5 (d d , J = 1 . 2 H z 及び 1 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 0 3 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 9 5 (d , J = 2 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (s , 1 H) 、 7 . 4 4 (d d , J = 4 . 4 H z 及び 5 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 2 2 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 0 5 (s , 1 H) 、 5 . 2 8 (s , 2 H) 、 3 . 5 2 (s , 3 H) 、 2 . 9 0 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 5 0 (m , 2 H) 、 2 . 0 8 (s , 3 H) 。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 7 6 . 5 2 。

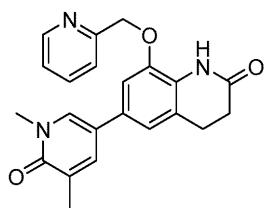
30

【 0 2 8 8 】

実施例 2 3 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

40

【化85】



化合物 26

【0289】

工程1：6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

10

【化86】



D M F (3 mL) 中の K_2CO_3 (0.35 g、2.4896 mmol) の懸濁液に中間体3 (0.3 g、1.2448 mmol) を加え、この混合物を室温で15分間、攪拌した。次に、2 - (ブロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0.47 g、1.8672 mmol) を室温で加え、得られた反応混合物を60 °C で6時間、加熱した。反応の終了後、この混合物を E t O A c (70 mL) により希釈し、水 (30 mL × 2) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄して無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として D C M 中の 1.5 ~ 2% MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.3 g、73%) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 335.44。

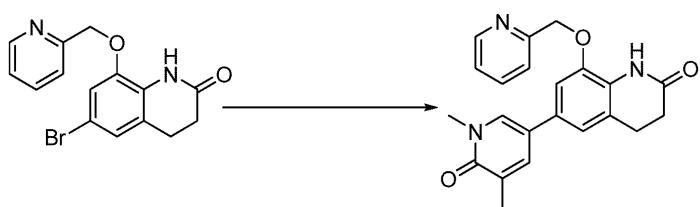
20

【0290】

工程2：6 - (1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

30

【化87】



化合物 26

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (0.30 g、0.903 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.30 g、1.1739 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、 N_2 を 10 分間、バージし、次いで、炭酸ナトリウム (0.29 g、2.709 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、 N_2 をさらに 10 分間、バージした。次に、P d (P P h₃)₄ (0.052 g、0.0451 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 4 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水 (60 mL) を加えた。次に、E t O A c (40 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (30 mL) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 3 ~ 4 %

40

50

メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1% ギ酸を含有する水中の 2~24% アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 26 (0.025 g、8%) が固体として得られた。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (bs, 1H)、8.59 (d, J = 4 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.88~7.84 (m, 1H)、7.84 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.36 (t, J = 6 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.06 (s, 1H)、5.31 (s, 2H)、3.50 (s, 3H)、2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.50 (m, 2H)、2.07 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 376.5

10

20

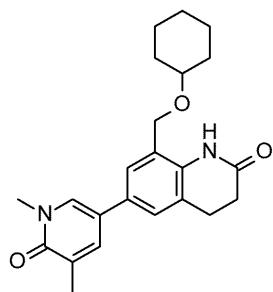
30

40

【0291】

実施例 24 : 8 - (シクロヘキソキシメチル) - 6 - (1,5 - デメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3,4 - デヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

【化88】



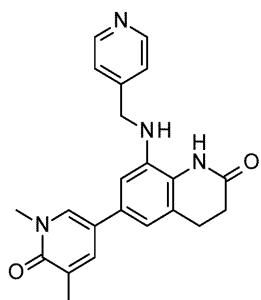
化合物27

THF / H₂O (10 : 1、2 mL) の混合物中の中間体 1 (40 mg、0.132 mmol)、Pd(OAc)₂ (5.9 mg、0.026 mmol)、X-phos (25 mg、0.053 mmol)、Cs₂CO₃ (129 mg、0.396 mmol) 及びカリウムシクロヘキソキシ - メチル (トリフルオロ) ボレート (54 mg、0.245 mmol) を、N₂ 下、オープンで乾燥した封入管に加えた。得られた反応混合物を 80 °C で 2 日間、加熱した。Pd(OAc)₂ (5.9 mg、0.026 mmol) 及び X-phos (25 mg、0.053 mmol) を加え、この反応混合物を 80 °C で 24 時間、攪拌した。得られた混合物をセライト (商標) によってろ過し、EtOAc により洗浄して、ろ液を減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 27 (12 mg、24%) が固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.15 (s, 1H)、7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.62 (s, 2H)、3.62 (s, 3H)、3.46~3.34 (m, 1H)、3.05~2.97 (m, 2H)、2.68~2.60 (m, 2H)、2.22 (s, 3H)、2.02~1.92 (m, 2H)、1.84~1.72 (m, 2H)、1.46~1.35 (m, 2H)、1.33~1.23 (m, 4H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 381.2。

【0292】

実施例 25 : 6 - (1,5 - デメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 8 - (4 - ピリジルメチルアミノ) - 3,4 - デヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

【化89】



化合物28

10

DCE (2 mL) 中の AcOH (6 μ L、0.113 mmol)、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (11 μ L、0.113 mmol)、NaBH(OAc)₃ (65 mg、0.307 mmol) 及び中間体2 (29 mg、0.102 mmol) からなる混合物を室温で4時間、攪拌した。次に、この混合物に、飽和NaHCO₃ (5 mL) を加え、水層をDCM (3 × 5 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。次に、残留物をMeOH (2 mL) に溶解し、NaBH₄ (11 mg、0.307 mmol) を加え、この反応混合物を室温で20時間、攪拌した。次に、この混合物に飽和NaHCO₃ (10 mL) 及びEtOAc (10 mL) を加え、水相をEtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取HPLCによってこの物質を精製すると、化合物28 (3 mg、8%) が固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1 H)、8.53 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2 H)、7.30 (d, J = 5.9 Hz, 2 H)、7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1 H)、7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、6.57 (s, 1 H)、6.37 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、4.95 (s, 1 H)、4.39 (d, J = 5.1 Hz, 2 H)、3.51 (s, 3 H)、2.92 ~ 2.83 (m, 2 H)、2.48 ~ 2.41 (m, 2 H)、2.12 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 375.1。

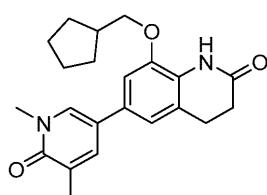
20

30

【0293】

実施例26：8-(シクロペンチルメトキシ)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化90】



化合物29

40

【0294】

工程1：6-ブロモ-8-(シクロペンチルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化91】



DMF (6 mL) 中のK₂CO₃ (0.35 g、2.4896 mmol) の懸濁液に中

50

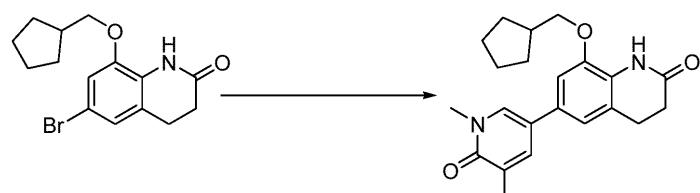
間体 3 (0.3 g、1.2448 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、(プロモメチル)シクロヘキサン (0.30 g、1.8672 mmol) を室温で滴下して加え、得られた反応混合物を 60 °C で 6 時間、加熱した。反応の終了後、この混合物を EtOAc (70 mL) により希釈し、水 (3 × 30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄して無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、次に、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30 ~ 40% EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。次に、生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.35 g、77%) が半固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 367.4。

【0295】

10

工程 2 : 8 - (シクロヘキサメチルメトキシ) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化92】



化合物 29

20

攪拌した、6 - プロモ - 8 - (シクロヘキサメチルメトキシ) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (0.35 g、0.9557 mmol) 及び 1,3 -ジメチル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.31 g、1.2424 mmol)、米国特許出願公開第 2013 0053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1,4 - ジオキサン (6 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、パージし、次いで、炭酸ナトリウム (0.31 g、2.8671 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、窒素をさらに 10 分間、パージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0.055 g、0.0478 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 4 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水 (70 mL) を加えた。次に、EtOAc (40 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (40 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、次に、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 1.5 ~ 2% メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1% ギ酸を含有する水中の 35 ~ 47% アセトニトリルを使用する、分取 HPLC 精製により、化合物 29 (0.076 g、20%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H)、7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、3.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、3.51 (s, 3H)、2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.48 (m, 3H)、2.42 ~ 2.35 (m, 1H)、2.07 (s, 2H)、1.88 ~ 1.81 (m, 2H)、1.64 ~ 1.53 (m, 4H) 1.38 ~ 1.32 (m, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 367.56。

30

【0296】

40

実施例 27 : 8 - ベンジル - 7 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン

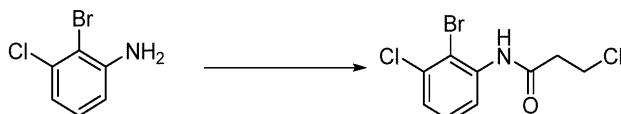
【化93】



【0297】

工程1：N-(2-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-クロロプロパンアミドの調製

【化94】



10

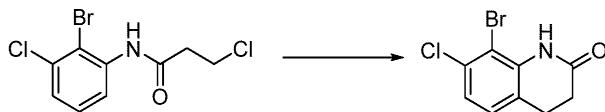
アセトン(20mL)及び水(40mL)の混合物中の攪拌した2-ブロモ-3-クロロアニリン(2.0g、10.00mmol)及びK₂CO₃(2.0g、15.00mmol)の溶液に、0で塩化3-クロロプロパノイル(1.5g、12.0mmol)を滴下して加え、この反応混合物を同一温度で1時間、攪拌した。反応の終了後、この混合物を氷水(500mL)に移し、固体をろ別すると、表題化合物(1.9g、65%)が固体として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 298.49。

20

【0298】

工程2：8-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化95】



30

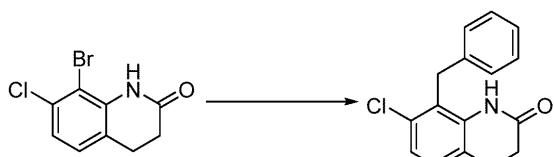
N-(2-ブロモ-3-クロロフェニル)-3-クロロプロパンアミド(1.9g、6.40mmol)に、室温でAlCl₃(2.56g、19.00mmol)の微粉末を加え、攪拌下、この混合物を140で5時間、加熱した。反応の終了後、この混合物を12%HCl水溶液(40mL)に移し、EtOAc(50mL×3)により抽出した。合わせたEtOAc層を水(50mL)及びブライン(50mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてヘキサン中の20%EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物(1.0g、51%)が固体として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 262.1。

30

【0299】

工程3：8-ベンジル-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化96】



40

攪拌した、8-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.25g、0.96mmol)及び2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン(0.215g、1.15mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に、N₂を10分間、バージし、次いで、炭酸セシウム(0.938g、

50

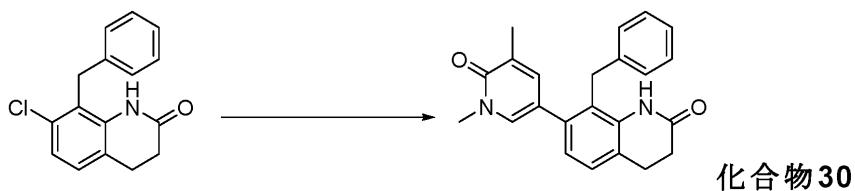
2. 88 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、N₂ をさらに 10 分間、パージした。PdCl₂ (dpbf). DCM (0.039 g, 0.048 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 12 時間、加熱した。反応の終了後、溶媒を真空で蒸発させて、EtOAc (30 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてヘキサン中の 30% EtOAc を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物 (0.225 g, 74%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 272.23。

【0300】

10

工程 4 : 8 - ベンジル - 7 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化97】



攪拌した、8 - ベンジル - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (0.225 g, 0.83 mmol) 及び 1, 3 - ジメチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.25 g, 0.99 mmol)、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1, 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、パージした。次に、リン酸カリウム (0.527 g, 2.49 mmol) の水溶液 (0.4 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにパージした。Pd(t-Bu₃P)₂ (0.021 g, 0.041 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 10 時間、加熱した。反応の終了後、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (20 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 4% メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、化合物 30 (0.024 g, 8%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 9.37 (s, 1H)、7.29 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.23 ~ 7.11 (m, 4H)、7.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、6.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.07 (s, 2H)、3.36 (s, 3H)、2.91 (t, J = 14.8 Hz, 2H)、2.43 (t, J = 14.8 Hz, 2H)、1.90 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 359.34。

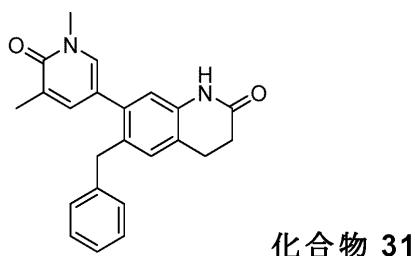
【0301】

20

実施例 28 : 6 - ベンジル - 7 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - キノリン - 2 (1H) - オン

30

【化98】



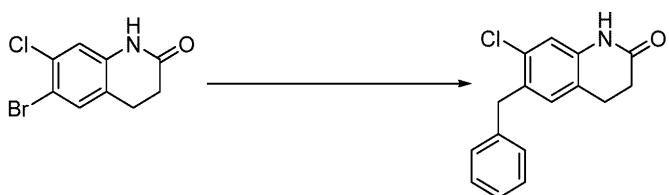
【0302】

40

50

工程 1 : 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 9 9】



10

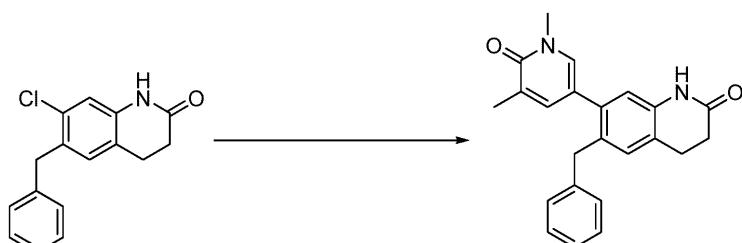
攪拌した、6 - ブロモ - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 25 g 、 0 . 9654 mmol) 及び 2 - ベンジル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 32 g 、 1 . 4482 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。炭酸ナトリウム (0 . 31 g 、 2 . 8962 mmol) の水溶液 (0 . 3 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、PdCl₂ (dppf) · DCM (0 . 04 g 、 0 . 0483 mmol) を加え、この反応混合物に 150 °C で 30 分間、マイクロ波を照射した。反応の終了後、溶媒を蒸発させて、水 (80 mL) を加えた。EtOAc (40 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30 ~ 50 % EtOAc のグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 18 g 、 48 %) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 272 . 7。

20

【0303】

工程 2 : 6 - ベンジル - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 100】



30

化合物 31

攪拌した、6 - ベンジル - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 18 g 、 0 . 6640 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 25 g 、 0 . 9960 mmol) 、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、K₃PO₄ (0 . 42 g 、 1 . 9920 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。Pd (t - Bu₃P)₂ (0 . 017 g 、 0 . 0332 mmol) を加え、この反応混合物に、90 °C で 30 分間、マイクロ波を照射した。溶媒を蒸発させて、水 (80 mL) を加えた。EtOAc (40 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として DCM 中の 1 . 5 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、化合物 31 (0 . 03 g 、 13 %)

40

50

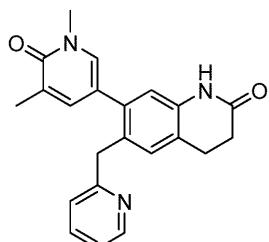
が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ; 10.09 (s, 1H)、7.36 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.22 (t, J = 7 Hz, 2H)、7.16 ~ 7.12 (m, 2H)、7.04 (s, 1H)、6.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、6.66 (s, 1H)、3.84 (s, 2H)、3.40 (s, 3H)、2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、1.97 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 359.6。

【0304】

実施例29：7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

【化101】



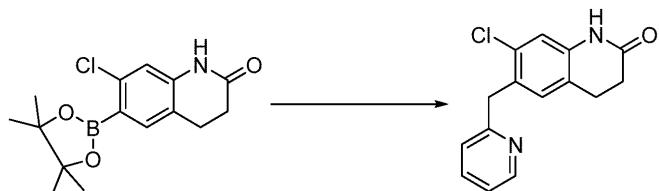
化合物 32

【0305】

工程1：7-クロロ-6-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

20

【化102】



攪拌した、7-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(0.2 g、0.65 mmol、実施例73の工程1に従って調製した)及び2-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(0.24 g、0.97 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、Cs₂CO₃(0.63 g、1.95 mmol)の水溶液(1.5 mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(0.027 g、0.03 mmol)を加え、この反応混合物を100 °Cで3時間、加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、EtOAc(10 mL × 3)を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)及びブライン溶液(20 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の3%メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.06 g、34%)が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 273.1。

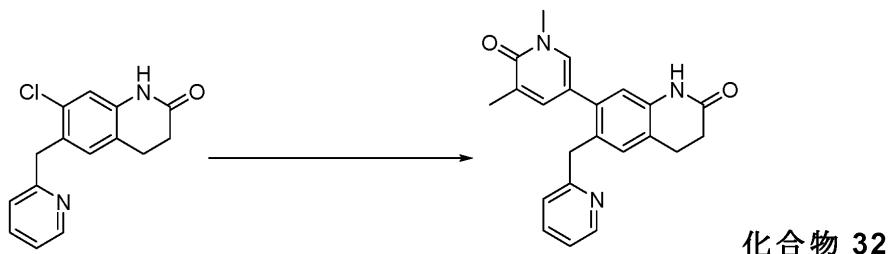
30

【0306】

工程2：7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

40

【化103】

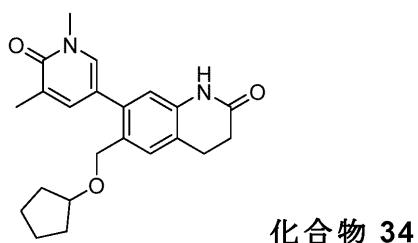


攪拌した、7 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - デヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 6 g、0 . 2 2 m m o l) 及び 1 , 3 - デメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - デオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 8 2 g、0 . 3 3 m m o l) 、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - デオキサン (1 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、パージした。次に、K₃P O₄ (0 . 1 4 g、0 . 6 6 m m o l) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにパージした。次に、Pd (t-Bu₃P)₂ (0 . 0 0 5 g、0 . 0 1 m m o l) を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150 °C で 8 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (10 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) 及びブライン溶液 (15 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 5 % メタノールを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、n - ヘキサン中、IPA : メタノール (1 : 1) を 35 ~ 70 % 使用して分取 HPLC 精製すると、化合物 32 (0 . 0 2 5 g、32 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8 . 3 8 (d, J = 4 . 4 Hz, 1 H)、7 . 6 9 (dt, J = 7 . 6 , 1 . 6 Hz, 1 H)、7 . 3 1 (d, J = 2 . 0 Hz, 1 H)、7 . 2 3 (t, J = 6 . 0 Hz, 1 H)、7 . 1 7 (d, J = 1 . 2 Hz, 1 H)、7 . 1 6 (s, 1 H)、7 . 0 5 (d, J = 8 . 0 Hz, 1 H)、6 . 7 4 (s, 1 H)、4 . 1 0 (s, 2 H)、3 . 5 4 (s, 3 H)、2 . 9 8 (t, J = 7 . 4 Hz, 2 H)、2 . 6 0 (t, J = 7 . 6 Hz, 2 H)、2 . 0 7 (s, 3 H)、-NH は見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 360 . 3。

【0307】

実施例 30 : 6 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 7 - (1 , 5 - デメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - デヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - デヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化104】



【0308】

工程 1 a : N - (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 3 - クロロプロパンアミドの調製
【化105】



10

20

30

40

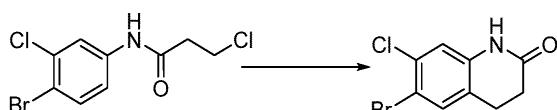
50

アセトン(20mL)及び水(40mL)の混合物中の搅拌した4-ブロモ-3-クロロアニリン(7g、206.47mmol)及び K_2CO_3 (7g、50.85mmol)の溶液に、5で塩化3-クロロプロパノイル(4.1mL、42.38mmol)を滴下して加え、この反応混合物を同一温度で30分間、搅拌した。次に、この反応混合物を水(200mL)に移し、酢酸エチル(100mL×3)により抽出した。合わせた酢酸エチル層を水(200mL)により洗浄し、無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して圧力下で溶媒を蒸発させると、表題化合物(10g、99%)が油状物として得られた。 $MS(EI)[M+H]^+$ 294、296。

【0309】

工程1b: 6-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製 10

【化106】

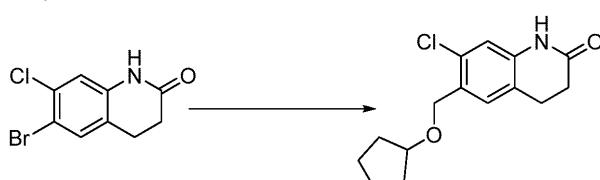


$N - (4 - \text{ブロモ} - 3 - \text{クロロフェニル}) - 3 - \text{クロロプロパンアミド}$ (10g、33.67mmol)に、室温で $AlCl_3$ (9g、67.34mmol)の微粉末を加え、この混合物を搅拌下、140で6時間、加熱した。次に、この反応混合物を冷水(500L)に注意深く移し、酢酸エチル(200mL×3)により抽出した。合わせた酢酸エチル層を水(500mL)により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の4%酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物(1.7g、19%)が固体として得られた。 $^1H NMR(400MHz, DMSO)$ ppm 10.27(s, 1H) 7.59(s, 1H)、7.02(s, 1H)、2.88(t, $J = 7.6Hz$, 2H)、2.45(t, $J = 8Hz$, 2H, DMSOと一緒に)。 $MS(EI)[M+H]^+$ 259.98。

【0310】

工程2: 7-クロロ-6-((シクロペンチルオキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製 30

【化107】



搅拌した、6-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.5g、1.9mmol)及びカリウム((シクロペンチルオキシ)メチル)トリフルオロボレート(0.47g、2.3mmol、実施例31の工程1aに従い調製した)のジオキサン(8mL)溶液に、 N_2 を10分間、パージした。次に、 Cs_2CO_3 (1.85g、5.7mmol)の水溶液(2mL)を加え、この混合物に N_2 を10分間、さらにパージした。次に、 $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (0.077g、0.095mmol)を加え、この反応混合物を100で16時間、加熱した。反応の終了後、この混合物を $EtOAc$ (100mL)により希釈し、水(100mL)及びブライン溶液(100mL)により洗浄して無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の10~100% $EtOAc$ のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して減圧下で溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.4g、40%)が得られた。

10

20

30

40

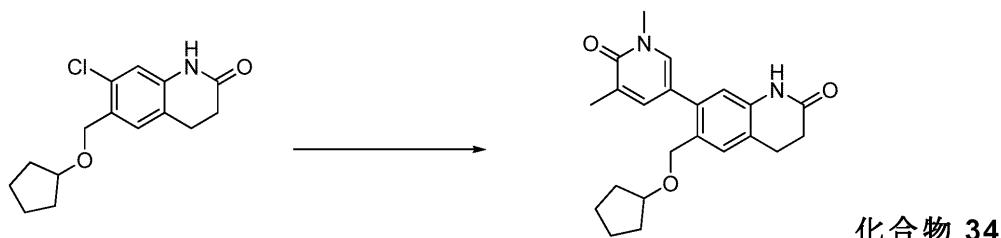
50

79%）が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 280。

【0311】

工程3：6-((シクロペンチルオキシ)メチル)-7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化108】

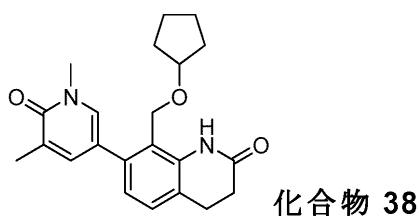


攪拌した、7-クロロ-6-((シクロペンチルオキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.4g、1.4mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.53g、2.1mmol、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(8mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、K₃PO₄(0.89g、4.2mmol)の水溶液(2mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。Pd(t-Bu₃P)₂(0.03g、0.07mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150で6時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc(50mL×3)を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン溶液(50mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の2.5~3%メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の35~40%アセトニトリルを使用する分取HPLC精製により、化合物34(0.012g、2%)が固体として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.58(s, 1H)、7.51(s, 1H)、7.29(s, 1H)、6.77(s, 1H)、4.27(s, 2H)、3.98~3.97(m, 1H)、3.64(s, 3H)、3.00(t, J = 14Hz, 2H)、2.61(t, J = 14Hz, 2H)、2.18(s, 3H)、1.76~1.56(m, 8H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 367.3。

【0312】

実施例31：8-((シクロペンチルオキシ)メチル)-7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化109】



【0313】

工程1a：カリウム((シクロペンチルオキシ)メチル)トリフルオロボレートの調製

【化110】



THF (15 mL) 中の鉱物油中の 60% NaH (0.54 g, 22.00 mmol) の搅拌溶液に、シクロペンタノール (1.94 g, 22.00 mmol) を 0°で加えた。この混合物を 0°で 15 分間、室温で 30 分間、搅拌した。次に、この混合物にカリウム(プロモメチル)トリフルオロボレート (1.5 g, 7.5 mmol) を加え、室温で 20 時間、搅拌した。次に、この混合物を 4.5 M KHF₂ (15 mL) によりクエンチし、この溶液を室温で 30 分間、搅拌した。この反応混合物を減圧下で溶媒を蒸発させ、真空下で乾燥すると粗製化合物が得られた。この粗製化合物をジエチルエーテル (20 mL) に懸濁させてろ過し、有機不純物を除去し、得られた固体をアセトン (30 mL) に懸濁させてろ過し、無機不純物をさらに除去した。次に、有機相を溶媒を蒸発させると、表題化合物 (1.0 g, 65%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 3.58 ~ 3.54 (m, 1 H), 2.40 (dd, J = 5.6 Hz 及び 5.2 Hz, 2 H), 1.59 ~ 1.46 (m, 6 H), 1.43 ~ 1.38 (m, 2 H)。

【0314】

工程 1 b : 7 - クロロ - 8 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化111】

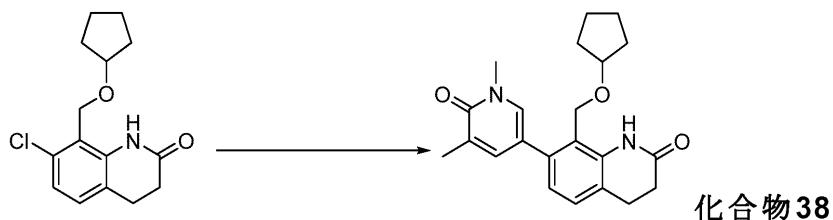


搅拌した、8 - ブロモ - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0.3 g, 1.15 mmol、実施例 27 の工程 2 に従って調製した) 及びカリウム((シクロペンチルオキシ)メチル)トリフルオロボレート (0.28 g, 1.38 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、炭酸シウム (1.1 g, 3.46 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、PdCl₂ (dpdpf) · DCM (0.047 g, 0.057 mmol) を加え、この反応混合物を 90°で 12 時間、加熱した。反応の終了後、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (25 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてヘキサン中の 25% EtOAc を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物 (0.17 g, 43%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 280.2。

【0315】

工程 2 : 8 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化112】

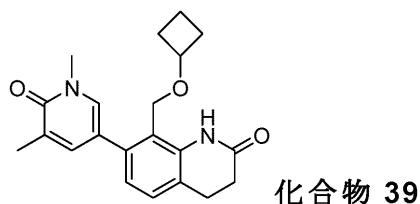


攪拌した、7 - クロロ - 8 - ((シクロペンチルオキシ) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 7 g 、 0 . 6 1 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 8 g 、 0 . 7 3 m m o l 、 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、 リン酸カリウム (0 . 3 9 g 、 1 . 8 3 m m o l) の水溶液 (0 . 4 mL) を加え、 この混合物に N₂ を 10 分間、 さらにパージした。次に、 Pd (t - Bu₃P)₂ (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 3 m m o l) を加え、 この反応混合物を 90 °C で 10 時間、 加熱した。反応の終了後、 溶媒を真空下で蒸発させて、 EtOAc (2 0 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (2 0 mL) 、 ブライン (2 0 mL) により洗浄し、 無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、 溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、 この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3 % メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、 化合物 38 (0 . 0 7 5 g 、 3 3 %) が固体として得られた。¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO) ppm 8 . 9 0 (s , 1 H) 、 7 . 5 3 (d , J = 2 Hz , 1 H) 、 7 . 2 8 (t , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 2 0 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) 、 6 . 8 5 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) 、 4 . 3 7 (s , 2 H) 、 3 . 9 9 ~ 3 . 9 8 (m , 1 H) 、 3 . 4 7 (s , 3 H) 、 2 . 9 2 (t , J = 7 . 4 Hz , 2 H) 、 2 . 5 0 (m , 2 H) 、 2 . 0 4 (s , 3 H) 、 1 . 6 1 ~ 1 . 5 0 (m , 8 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 367 . 3 。

【0316】

実施例 3 2 : 8 - (シクロブトキシメチル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

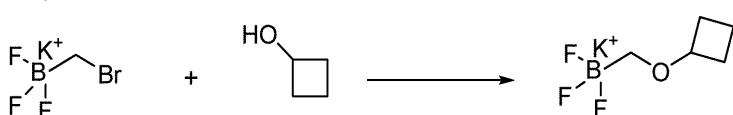
【化113】



【0317】

工程 1 a : カリウム (シクロブトキシメチル) トリフルオロボレートの調製

【化114】



THF (1 0 mL) 中のパラフィン中の 6 0 % NaH (0 . 3 6 g 、 1 5 . 0 0 m m o l) の攪拌溶液に、 シクロブタノール (1 . 1 g 、 1 5 . 0 0 m m o l) を 0 °C で加えた。この混合物を 0 °C で 15 分間、 室温で 30 分間、 攪拌した。次に、 カリウム (プロモメチル) トリフルオロボレート (1 . 0 g 、 5 . 0 0 m m o l) を加え、 この混合物を室温で 2 0 時間、 さらに攪拌した。次に、 この混合物を 4 . 5 M KHF₂ (1 0 mL) によ

10

20

30

40

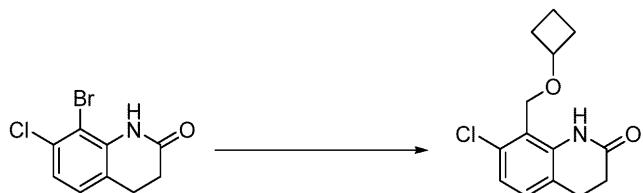
50

リクエンチし、この溶液を室温で30分間、攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下で溶媒を蒸発させて、真空下で乾燥すると生成物が得られ、これをジエチルエーテル(15mL)に懸濁させてろ過し、有機不純物を除去した。得られた固体をアセトン(20mL)に懸濁させてろ過し、無機不純物をさらに除去した。次に、有機相を溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.28g、29%)が固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO) ppm 3.65~3.58(m, 1H)、2.38(dd, J=5.6及び5.2Hz, 2H)、2.07~2.00(m, 2H)、1.73~1.63(m, 2H)、1.58~1.50(m, 1H)、1.42~1.33(m, 1H)。

【0318】

工程1b: 7-クロロ-8-(シクロブトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製 10

【化115】

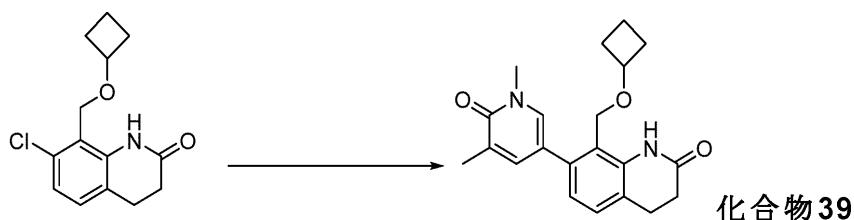


攪拌した、8-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.15g、0.58mmol、実施例27の工程2に従って調製した)及びカリウム(シクロブトキシメチル)トリフルオロボレート(0.13g、0.69mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液に、N₂を10分間、パージした。次に、炭酸セシウム(0.57g、1.74mmol)の水溶液(0.3mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにパージした。次に、PdCl₂(dpbf).DCM(0.024g、0.029mmol)を加え、この反応混合物を90で10時間、加熱した。反応の終了後、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc(15mL×3)を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水(15mL)、ブライン(15mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてヘキサン中の20%EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物(0.15g、36%)が固体として得られた。MS(EI)[M+H]⁺ 266.1。 20

【0319】

工程2: 8-(シクロブトキシメチル)-7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化116】



攪拌した、7-クロロ-8-(シクロブトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.15g、0.56mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.17g、0.68mmol、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液に、N₂を10分間、パージした。次に、リン酸カリウム(0.36g、1.70mmol) 40

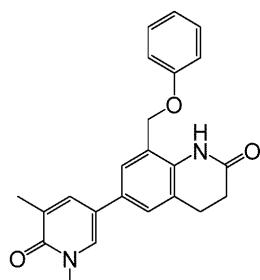
1) の水溶液 (0.3 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu₃P)₂ (0.015 g, 0.028 mmol) を加え、この反応混合物を 90°で 12 時間、加熱した。反応の終了後、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (20 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3% メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、化合物 39 (0.010 g, 13%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm δ 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.04 (q, J = 14.4 Hz, 1H)、3.64 (s, 3H)、3.02 (t, J = 14.8 Hz, 2H)、2.63 (t, J = 14.8 Hz, 2H)、2.23 ~ 2.16 (m, 5H)、2.01 ~ 1.91 (m, 2H)、1.78 ~ 1.73 (m, 1H)、1.60 ~ 1.53 (m, 1H)、-NH は見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 353.2。

10

【0320】

実施例 33 : 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(フェノキシメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化117】



化合物 44

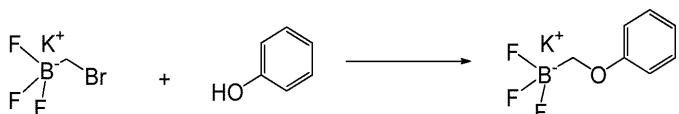
20

【0321】

工程 1：カリウムトリフルオロ(フェノキシメチル)ボレートの調製

【化118】

30



THF (6 mL) 中のパラフィン中の 60% NaH (0.6 g, 14.9 mmol) の攪拌溶液に、フェノール (1.4 g, 14.9 mmol) を 0°で加えた。この混合物を 0°で 15 分間、室温で 30 分間、攪拌した。次に、カリウム(プロモメチル)トリフルオロオロボレート (1 g, 4.98 mmol) を 0°で加え、この混合物を室温で 20 時間、攪拌した。次に、この混合物を 4.5 M KHF₂ (10 mL) によりクエンチし、この溶液を室温で 30 分間、攪拌した。この反応混合物を減圧下で溶媒を蒸発させて、真空下で乾燥すると生成物が得られ、これをジエチルエーテル (10 mL) に懸濁させてろ過し、有機不純物を除去した。得られた固体をアセトン (20 mL) に懸濁させてろ過し、無機不純物をさらに除去した。次に、有機相を溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.6 g, 56%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm δ 7.21 ~ 7.16 (m, 2H)、6.84 ~ 6.82 (dd, J = 0.8 及び 0.9 Hz, 2H)、6.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、2.93 (q, J = 5.2 Hz, 2H)。

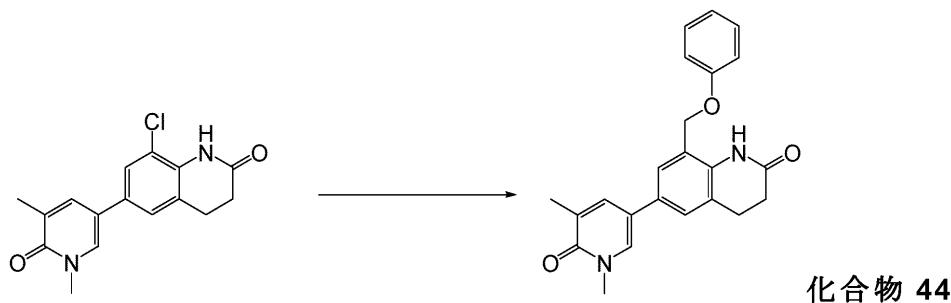
40

【0322】

工程 2 : 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)

50

- 8 - (フエノキシ - メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製
【化 119】



10

攪拌した、中間体 1 (0 . 1 5 g 、 0 . 4 9 m m o l) 及びカリウムトリフルオロ (フエノキシメチル) ボレート (0 . 2 2 g 、 0 . 9 9 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液に、 N₂ を 10 分間、パージした。次に、 C s₂ C O₃ (0 . 4 8 g 、 1 . 4 7 m m o l) の水溶液 (0 . 3 m L) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにパージした。次に、 P d (O A c)₂ (0 . 0 3 3 g 、 0 . 1 5 m m o l) 及び X - phos (0 . 1 2 g 、 0 . 2 4 m m o l) を加え、この反応混合物を 100 °C で 16 時間、加熱した。次に、この反応混合物を E t O A c (1 0 0 m L) により希釀し、水 (1 0 0 m L) 及びブライン溶液 (1 0 0 m L) により洗浄して無水 N a₂ S O₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、 3 5 ~ 4 5 % A C N : 水及び改変剤として 0 . 1 % ギ酸を使用し、分取 H P L C 精製により精製すると、化合物 44 (0 . 0 1 g 、 6 %) が固体として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) p p m 9 . 6 6 (s , 1 H) 、 7 . 9 5 (d , J = 2 H z , 1 H) 、 7 . 7 2 (s , 1 H) 、 7 . 5 3 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 4 4 (s , 1 H) 、 7 . 3 2 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 0 6 (d , J = 8 H z , 2 H) 、 6 . 9 6 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 5 . 1 6 (s , 2 H) 、 3 . 5 0 (s , 3 H) 、 2 . 9 5 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 5 0 (t , D M S O と一緒である , 2 H) 、 2 . 0 7 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H]⁺ 3 7 5 . 2 。

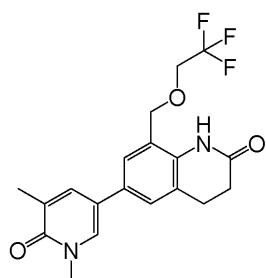
20

【0323】

実施例 3 4 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

30

【化 120】

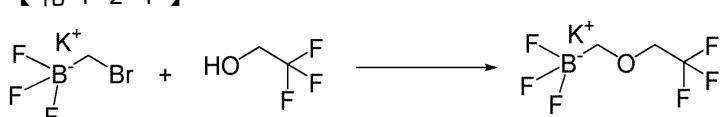


40

【0324】

工程 1 : カリウムトリフルオロ ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) メチル) ボレートの調製

【化 121】



T H F (5 m L) 中のパラフィン中の 6 0 % N a H (0 . 3 g 、 7 . 4 7 m m o l) の

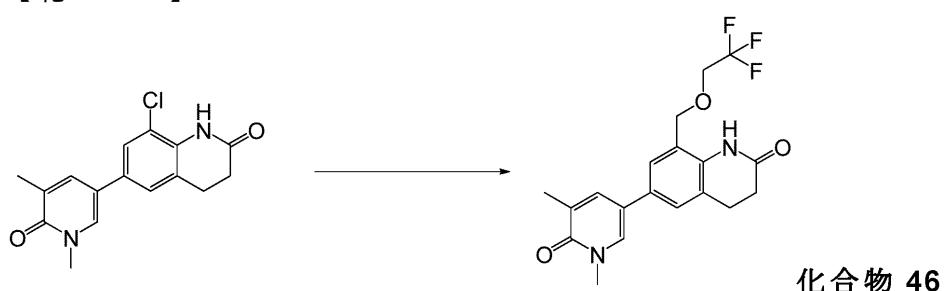
50

攪拌溶液に、2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.5 g、2.49 mmol)を0で加えた。この混合物を0で15分間、室温で30分間、攪拌した。次に、カリウム(プロモメチル)トリフルオロボレート(0.75 g、7.47 mmol)を0で加え、この混合物を室温で20時間、攪拌した。次に、この反応混合物を4.5 M KHF₂(5 mL)によりクエンチし、この溶液を室温で30分間、攪拌した。次に、この混合物を減圧下で溶媒を蒸発させ、真空下で乾燥した。粗生成物をジエチルエーテル(10 mL)に懸濁させて、ろ過し有機不純物を除去した。得られた生成物をアセトン(20 mL)に懸濁させて、ろ過し無機不純物をさらに除去した。次に、有機相を溶媒を蒸発せると、表題化合物(0.5 g、91%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO) ppm 3.75(q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.71(q, J = 5.2 Hz, 2H)。

10

20

【0325】
工程2: 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製
【化122】



攪拌した中間体1(0.1 g、0.33 mmol)及びカリウムトリフルオロ(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチルボレート(0.15 g、0.66 mmol)のTHF(3 mL)溶液に、N₂を10分間、パージした。次に、Cs₂CO₃(0.32 g、0.99 mmol)の水溶液(0.3 mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにパージした。次に、Pd(OAc)₂(0.023 g、0.099 mmol)及びX-phos(0.08 g、0.165 mmol)を加え、この反応混合物を100で16時間、加熱した。次に、この反応混合物をEtOAc(100 mL)により希釈し、水(100 mL)及びブライン溶液(100 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発せると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の2%メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発せると、化合物46(0.056 g、45%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO) ppm 9.34(s, 1H)、7.94(s, 1H)、7.72(s, 1H)、7.43(s, 1H)、7.37(s, 1H)、4.74(s, 2H)、4.12(t, J = 9.8 Hz, 2H)、3.50(s, 3H)、2.93(t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.47(s, 2H)、2.07(s, 3H)。MS(ESI) [M + H]⁺ 381.5。

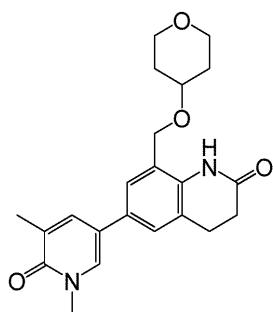
30

40

【0326】

実施例35: 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化123】



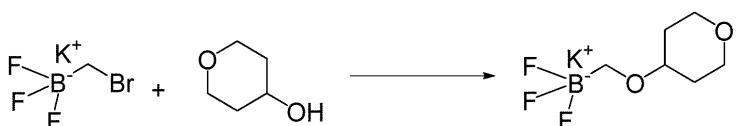
化合物47

10

【0327】

工程1：カリウムトリフルオロ(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)ボレートの調製

【化124】



THF (2 mL) 中のパラフィン中の 60% NaH (0.3 g、7.47 mmol) の攪拌溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.5 g、2.49 mmol) を 0 度加えた。この混合物を 0 度で 15 分間、室温で 30 分間、攪拌した。次に、カリウム(プロモメチル)トリフルオロボレート (0.77 g、7.47 mmol) を 0 度加え、この混合物を室温で 20 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を 4.5 M KH₂F₂ (5 mL) によりクエンチし、この溶液を室温で 30 分間、攪拌した。この混合物を減圧下で溶媒を蒸発させ、真空下で乾燥した。粗生成物をジエチルエーテル (10 mL) に懸濁させて、ろ過し有機不純物を除去した。得られた固体をアセトン (20 mL) に懸濁させて、ろ過し無機不純物をさらに除去した。次に、有機相を溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.28 g、51%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 3.80 ~ 3.75 (m, 2 H)、3.28 ~ 3.22 (m, 2 H)、3.14 ~ 3.10 (m, 1 H)、2.48 ~ 2.46 (m, 2 H)、1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2 H)、1.30 ~ 1.21 (m, 2 H)。

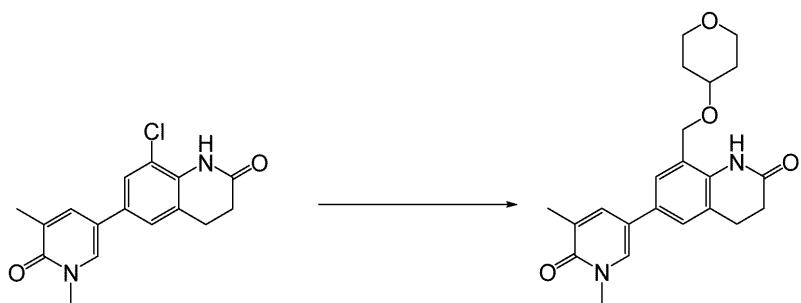
20

30

【0328】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化125】



化合物47

40

攪拌した中間体1 (0.18 g、0.59 mmol) 及びカリウムトリフルオロ(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)ボレート (0.27 g、1.19 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、N₂を 10 分間、バージした。次に、Cs₂CO₃ (0.58 g、1.8 mmol) の水溶液 (1 mL) を加え、この混合物に N₂を

50

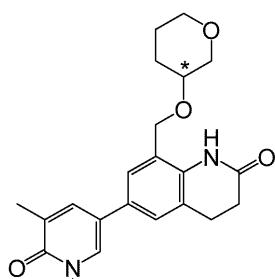
10分間、さらにページした。次に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.04g, 0.18mmol) 及び X-phos (0.14g, 0.29mmol) を加え、この反応混合物を100度で16時間、加熱した。反応の終了後、この反応混合物を EtOAc (100mL) により希釈し、水 (100mL) 及びブライン溶液 (100mL) により洗浄して無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、15~65% ACN:水及び変換剤として 0.1% ギ酸を使用する分取 HPLC 精製により精製すると、化合物 47 (0.034g, 15%) が固体として得られた。¹H NMR (400MHz , DMSO) ppm 9.08 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、4.64 (s, 2H)、3.84~3.79 (m, 2H)、3.65~3.60 (m, 1H)、3.35~3.37 (m, 5H)、2.93 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)、2.93 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)、2.07 (s, 3H)、1.93~1.89 (m, 2H)、1.51~1.42 (m, 2H)。MS (ESI) [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 383.5。

10

【 0 3 2 9 】

実施例 3 6 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 2 6 】



化合物 48a 及び 48b

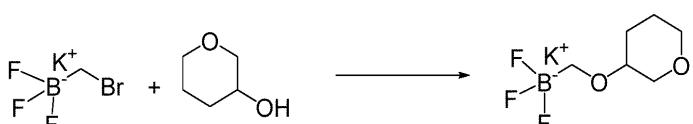
20

[0 3 3 0]

工程 1：カリウムトリフルオロ（（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）オキシメチル）ボレートの調製

【化 1 2 7 】

30



T H F (5 m L) 中のパラフィン中の 6 0 % N a H (0 . 5 1 g , 1 2 . 7 m m o l) の攪拌溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (1 . 3 g , 1 2 . 7 m m o l) を 0 度加えた。この混合物を 0 度で 1 5 分間、室温で 3 0 分間、攪拌した。次に、カリウム(プロモメチル)トリフルオロボレート (0 . 8 5 g , 4 . 2 3 m m o l) を 0 度加え、この混合物を室温で 2 0 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を 4 . 5 M K H F₂ 溶液 (1 0 m L) によりクエンチし、室温で 3 0 分間、攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下で溶媒を蒸発させ、真空中で乾燥した。粗生成物をジエチルエーテル (1 0 m L) に懸濁させてろ過し、有機不純物を除去し、得られた固体をアセトン (2 0 m L) に懸濁させてろ過し、無機不純物をさらに除去した。次に、有機相を溶媒を蒸発せると、表題化合物 (0 . 8 g , 8 5 %) が固体として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) p p m 3 . 7 5 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 3 ~ 3 . 5 8 (m , 1 H) , 3 . 2 7 ~ 3 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 0 6 ~ 2 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 4 8 ~ 2 . 4 4 (m , D M S O と一緒である , 1 H) , 1 . 9 3 ~ 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 6 4 ~ 1 . 5 8 (m , 1 H) , 1 . 4 2 ~ 1 . 3 7 (m , 1 H) , 1 . 3 5 ~ 1 . 2 3 (m , 1 H) 。

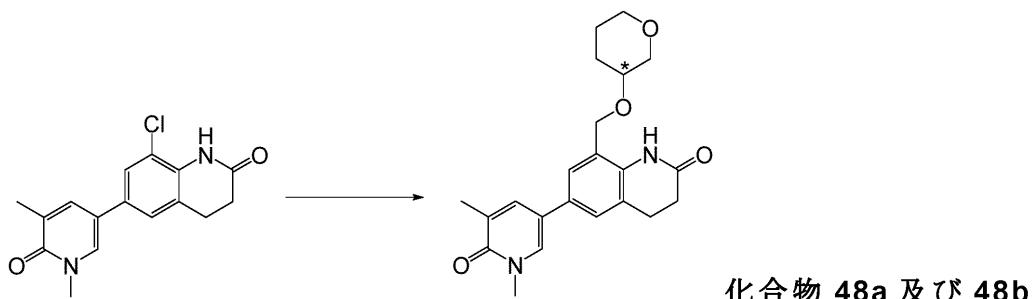
40

50

【0331】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化128】



攪拌した中間体1(0.3g、0.99mmol)及びカリウムトリフルオロ口(((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)メチル)ボレート(0.45g、1.98mmol)のTHF(5mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、Cs₂CO₃(0.97g、2.97mmol)の水溶液(0.5mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(OAc)₂(0.033g、0.15mmol)及びX-phos(0.28g、0.59mmol)を加え、この反応混合物を100で16時間、加熱した。次に、この反応混合物をEtOAc(100mL)により希釈し、水(100mL)及びブライン溶液(100mL)により洗浄して無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、40~85%ACN:メタノール及び変換剤として0.1%ギ酸を使用し、分取HPLC精製により精製すると、化合物48a及び48bがラセミ混合物(0.2g)として得られた。ラセミ混合物の0.2gを、n-ヘキサン中の5%のIPA:メタノール:DCM(30:50:20)を使用し、変換剤として0.1%DFAを使用してキラル分取HPLC精製(ダイセルキラルパック(Daicel Chiral pak)(商標)ICカラム、250*21mm、5ミクロン、カラム流速10mL/分)によりさらに精製すると、光学的に純粋な化合物48a及び48bが、2つの固体として得られた(化合物48a:0.055g;化合物48b:0.03g)。

【0332】

化合物48a:保持時間=12.14分:¹H NMR(400MHz, DMSO) ppm 9.09(s, 1H)、7.93(d, J=2.4Hz, 1H)、7.70(d, J=1.6Hz, 1H)、7.39(s, 1H)、7.36(d, J=2Hz, 1H)、4.61(q, J=6.4Hz, 2H)、3.73(d, J=9.2Hz, 1H)、3.72~3.56(m, 1H)、3.50(s, 3H)、3.49~3.38(m, 3H)、2.93(t, J=7.2Hz, 2H)、2.48(m, 2H)、2.07(s, 3H)、1.96~1.91(m, 1H)、1.75~1.70(m, 1H)、1.58~1.54(m, 1H)、1.46~1.40(m, 1H)。MS(ESI)[M+H]⁺ 383.3。

【0333】

化合物48b:保持時間=13.81分:¹H NMR(400MHz, DMSO) ppm 9.09(s, 1H)、7.93(d, J=2.4Hz, 1H)、7.70(d, J=1.6Hz, 1H)、7.39(s, 1H)、7.36(d, J=2Hz, 1H)、4.61(q, J=6.4Hz, 2H)、3.73(d, J=9.2Hz, 1H)、3.72~3.56(m, 1H)、3.50(s, 3H)、3.49~3.38(m, 3H)、2.93(t, J=7.2Hz, 2H)、2.48(m, 2H)、2.07(s, 3H)、1.96~1.91(m, 1H)、1.76~1.70(m, 1H)、1.58~1.53(m, 1H)、1.46~1.39(m, 1H)。MS(ESI)[M+H]⁺

10

20

30

40

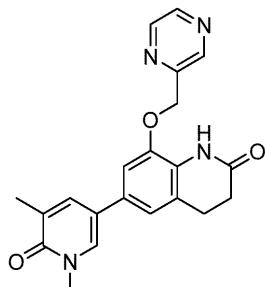
50

3 8 3 . 3。

【0 3 3 4】

実施例 3 7 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 2 9】



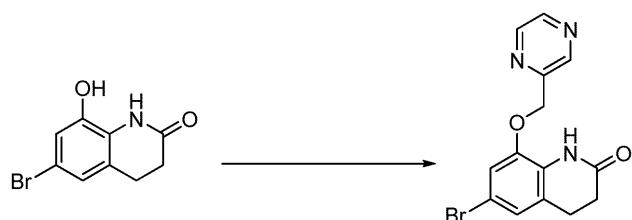
化合物 52

10

【0 3 3 5】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 1 3 0】



20

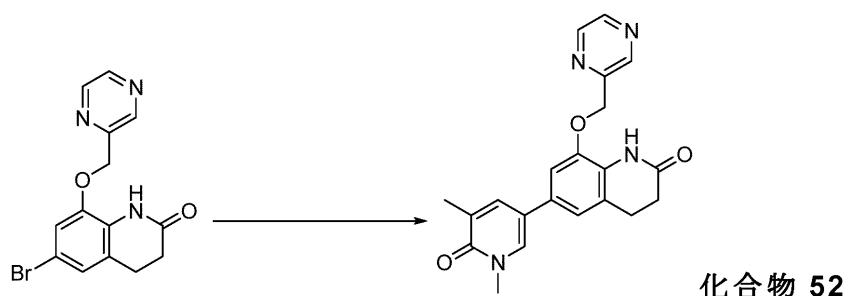
D M F (3 m L) 中の K₂CO₃ (0 . 4 3 g 、 1 . 6 6 m m o l) の懸濁液に、中間体 3 (0 . 2 5 g 、 1 . 0 3 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、2 - (ブロモメチル) ピラジン H B r 塩 (0 . 3 1 g 、 1 . 2 4 m m o l) を加え、この混合物を 7 0 °C で 8 時間、攪拌した。次に、この混合物を水 (1 0 0 m L) により希釈し、E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、無水 N a₂S O₄ により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 2 9 g 、 6 0 %) が得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 3 4 . 0 9 。この生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

30

【0 3 3 6】

工程 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 1 3 1】



40

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 1 g 、 0 . 6 3 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

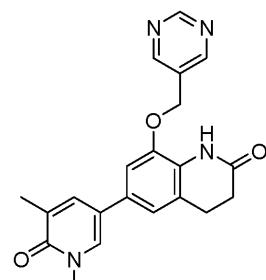
50

- 2 (1 H) - オン (0 . 1 9 g 、 0 . 7 5 m m o l 、 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (3 mL) 溶液に、 N₂ を 2 0 分間、 パージした。次に、 炭酸ナトリウム (0 . 2 g 、 1 . 8 9 m m o l) の水溶液 (0 . 3 mL) を加え、 この混合物に N₂ を 2 0 分間、 さらにパージした。次に、 P d (P P h₃)₄ (0 . 0 3 7 g 、 0 . 0 3 1 m m o l) を加え、 この反応混合物を 9 0 °で 6 時間、 加熱した。次に、 この反応混合物を水 (3 0 mL) により希釈し、 E t O A c (3 0 mL × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 mL) により洗浄し、 無水 Na₂ S O₄ で脱水してろ過し、 溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、 この粗生成物を溶離液として D C M 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 次いで、 改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 2 0 % アセトニトリルを使用する分取 H P L C 精製により、 化合物 5 2 (0 . 0 3 7 g 、 1 6 %) が固体として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) 9 . 5 4 (s , 1 H) 、 9 . 1 3 (s , 1 H) 、 8 . 6 6 (d , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 9 9 (d , J = 2 H z , 1 H) 、 7 . 7 7 (s , 1 H) 、 7 . 2 6 (s , 1 H) 、 7 . 0 9 (s , 1 H) 、 5 . 3 8 (s , 2 H) 、 3 . 5 1 (s , 3 H) 、 2 . 9 2 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 4 8 (m , 2 H) 、 2 . 0 8 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H]⁺ 3 7 7 . 2 9 。

【 0 3 3 7 】

実施例 3 8 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 3 2 】

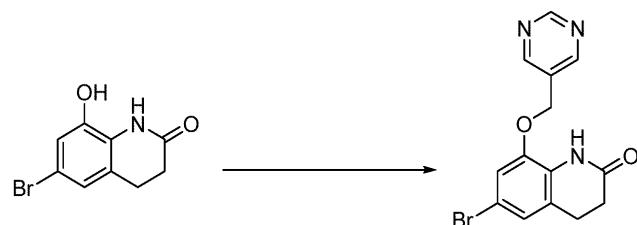


化合物 53

【 0 3 3 8 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (ピリミジン - 5 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 1 3 3 】



D M F (4 mL) 中の K₂ C O₃ (0 . 3 5 g 、 2 . 4 9 m m o l) の懸濁液に、 中間体 3 (0 . 2 g 、 0 . 8 3 m m o l) を加え、 この混合物を室温で 1 5 分間、 搅拌した。次に、 D M F (1 mL) 中の ピリミジン - 5 - イルメチルメタンスルホネート (0 . 3 1 g 、 1 . 2 4 m m o l) を滴下して加え、 この反応混合物を 5 0 °で 1 6 時間、 搅拌した。その時間の後、 この反応混合物を水 (1 0 0 mL) により希釈し、 E t O A c (3 0 mL × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 mL) により洗浄し、 無水 Na₂ S O₄ で脱水し、 ろ過して溶媒を蒸発させると、 粗生成物が得られ、 この粗生成物を、 溶離液として D C M 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発

10

20

30

40

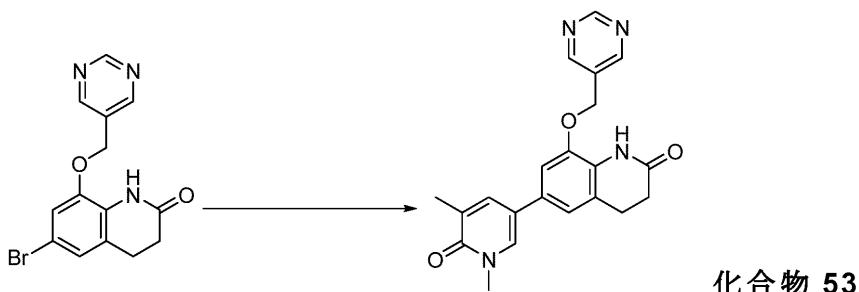
50

させると、表題化合物（0.23 g、58%）が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 334.09。

【0339】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(ピリミジン-5-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化134】

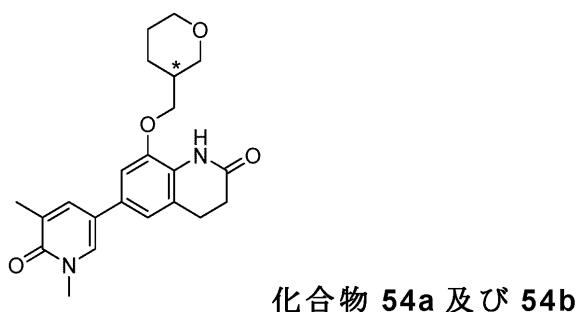


攪拌した、6-ブロモ-8-(ピリミジン-5-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.23 g、0.69 mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.21 g、0.82 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(3 mL)溶液に、N₂を20分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム(0.22 g、2.06 mmol)の水溶液(0.3 mL)を加え、この混合物にN₂を20分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.04 g、0.034 mmol)を加え、この反応混合物を90°で16時間、加熱した。その時間の後、この反応混合物を水(30 mL)により希釈し、EtOAc(30 mL × 3)により抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(30 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の3~5%メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の25%アセトニトリルを使用する分取HPLC精製により、化合物53(0.021 g、8%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.57(s, 1H)、9.18(s, 1H)、9.06(s, 2H)、7.97(d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.76(d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.24(d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.08(s, 1H)、5.29(s, 2H)、3.52(s, 3H)、2.91(t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.46(m, 2H)、2.09(s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 377.17。

【0340】

実施例39：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラニル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化135】



【0341】

10

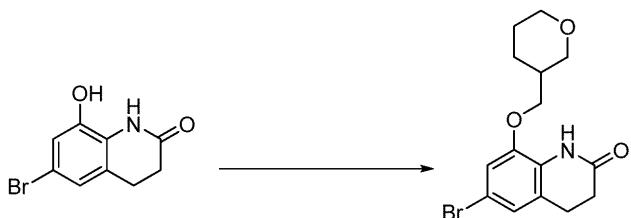
20

30

40

50

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製
【化 136】



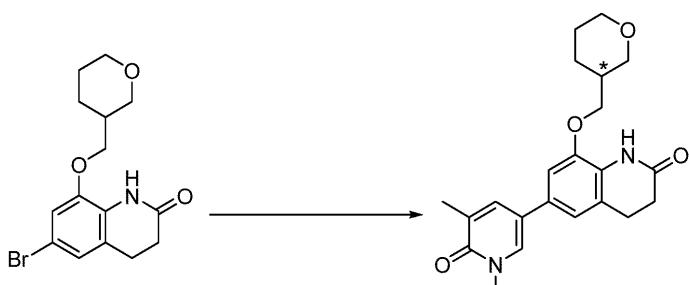
10

D M F (6 m L) 中の K₂CO₃ (1 . 0 3 g、 7 . 4 6 9 7 m m o l) の懸濁液に、中間体 3 (0 . 6 g、 2 . 4 8 9 9 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、3 - (ブロモメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 5 8 g、 3 . 2 3 6 8 m m o l) を室温で加え、得られた反応混合物を 6 0 °C で 6 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を E t O A c (7 0 m L) により希釈し、水 (3 0 m L × 2) 及びブライン溶液 (3 0 m L) により洗浄して無水 N a₂S O₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 2 0 ~ 4 0 % E t O A c のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 3 5 g、 7 2 %) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 4 2 . 0 9 。この生成物をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

20

【0342】

工程 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製
【化 137】



30

化合物 54a 及び 54b

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 g、 1 . 7 6 9 0 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 5 7 g、 2 . 3 0 0 7 m m o l) 、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 溶液に、N₂ を 1 0 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 5 6 g、 5 . 3 0 7 0 m m o l) の水溶液 (1 m L) を加え、この混合物に N₂ を 1 0 分間、さらにバージした。次に、P d (P P h₃)₄ (0 . 1 g、 0 . 0 8 8 4 m m o l) を加え、この反応混合物を 9 0 °C で 6 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水 (6 0 m L) を加えた。E t O A c (3 × 4 0 m L) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (3 0 m L) により洗浄し、無水 N a₂S O₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 1 . 8 ~ 2 . 2 % メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0 . 1 % T F A を含有する水中の 2 8 ~ 3 5 % アセトニトリルを使用する分取 H P L C 精製により、化合物 54 a 及び 54 b がラセ

40

50

ミ混合物 (0.13 g、19%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.29 (s, 1H)、7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.05 ~ 6.98 (m, 2H)、4.05 (dd, J = 10.9 及び 3.7 Hz, 1H)、3.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.77 ~ 3.75 (m, 1H)、3.51 (s, 3H)、3.41 ~ 3.27 (m, 2H)、2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.08 (s, 3H)、1.89 ~ 1.74 (m, 1H)、1.59 ~ 1.52 (m, 2H)、1.48 ~ 1.38 (m, 2H); MS (ESI) [M + H]⁺ 383.3。

【0343】

次に、SFC 精製 (AS10 × 250 mm、5 μm、イソクラティックな 35% MeOH、10 mL / 分、100 Bar) により異性体を分離すると、化合物 54a (39.7 mg) 及び化合物 54b (36.7 mg) が得られた。10

【0344】

化合物 54a : 保持時間 : 7.80 分; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.29 (s, 1H)、7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.05 ~ 6.98 (m, 2H)、4.05 (dd, J = 10.9 及び 3.7 Hz, 1H)、3.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.77 ~ 3.75 (m, 1H)、3.51 (s, 3H)、3.41 ~ 3.27 (m, 2H)、2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.08 (s, 3H)、1.89 ~ 1.74 (m, 1H)、1.59 ~ 1.52 (m, 2H)、1.48 ~ 1.38 (m, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 383.4。20

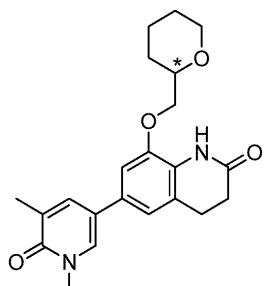
【0345】

化合物 54b : 保持時間 : 10.34 分; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.29 (s, 1H)、7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.05 ~ 6.98 (m, 2H)、4.05 (dd, J = 10.9 及び 3.7 Hz, 1H)、3.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.77 ~ 3.75 (m, 1H)、3.51 (s, 3H)、3.41 ~ 3.27 (m, 2H)、2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.08 (s, 3H)、1.89 ~ 1.74 (m, 1H)、1.59 ~ 1.52 (m, 2H)、1.48 ~ 1.38 (m, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 383.4。30

【0346】

実施例 40 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -1,6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -8 - ((テトラヒドロ -2H -ピラン -2 -イル)メトキシ) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1H) -オン

【化138】

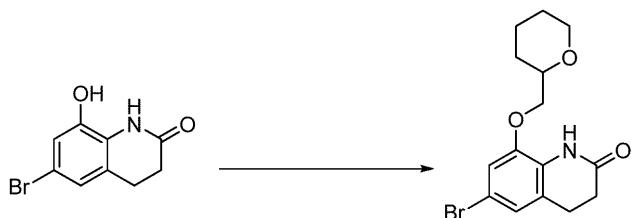


化合物 55a 及び 55b

【0347】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)メトキシ) - 3,4 - デヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化139】

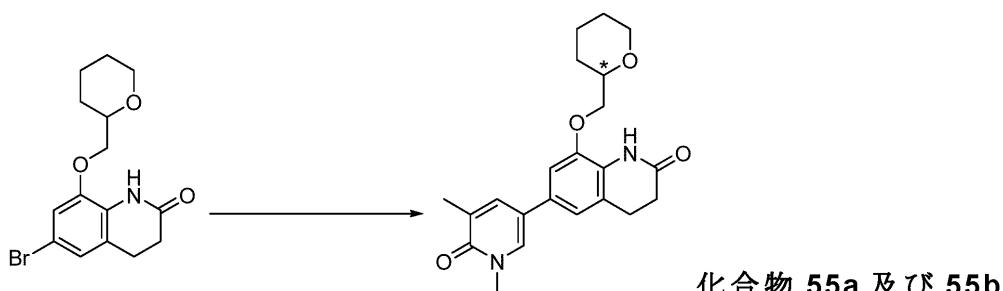


D M F (5 m L) 中の K₂CO₃ (0 . 8 6 g、 6 . 1 8 m m o l) の懸濁液に、中間体 3 (0 . 5 g、 2 . 0 6 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、2 - (ブロモメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 5 5 g、 3 . 0 9 m m o l) を加え、この混合物を 7 0 °C で 1 6 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (1 0 0 m L) により希釈し、E t O A c (5 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 6 5 g、 5 8 %) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 4 2 . 1 4 。この生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0348】

工程 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化140】



攪拌した、6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 5 g、 1 . 9 1 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 5 8 g、 2 . 2 9 m m o l 、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、N₂ を 2 0 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 6 1 g、 5 . 7 3 m m o l) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え、この混合物に N₂ を 2 0 分間、さらにバージした。次に、P d (P P h₃)₄ (0 . 1 1 g、 0 . 0 9 5 m m o l) を加え、この反応混合物を 9 0 °C で 3 時間、加熱した。その時間の後、この反応混合物を水 (5 0 m L) により希釈し、E t O A c (5 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (5 0 m L) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、水中 5 ~ 2 6 % A C N 及び改变剤として 0 . 1 % ギ酸を使用する分取 H P L C 精製により、0 . 1 6 g のラセミ 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンが得られた。次に、n - ヘキサン中の 2 0 % の I P A : メタノール (5 0 : 5 0 %) を使用するキラル分取 H P L C 精製 (キラルセル (Chiralcel) (商標) O J - H (2 5 0 * 2 1) m m 、 5 u カラム

10

20

30

40

50

、流速 12.0 mL / 分)により精製すると、光学的に純粋な化合物 55a 及び 55b が固体として得られた。化合物 55a : 0.041 g、化合物 55b : 0.033 g。

【0349】

化合物 55a : 保持時間 = 3.17 分 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 8.98 (s, 1 H)、7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、7.07 (s, 1 H)、7.04 (s, 1 H)、4.05 ~ 4.01 (m, 1 H)、3.98 ~ 3.91 (m, 2 H)、3.73 (t, J = 4.8 Hz, 1 H)、3.50 (s, 3 H)、3.46 ~ 3.40 (m, 1 H)、2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.48 (m, 2 H)、2.07 (s, 3 H)、1.82 ~ 1.75 (m, 2 H)、1.50 (s, 3 H)、1.34 ~ 1.28 (m, 1 H)、MS (ESI) [M + H]⁺ : 383.29。 10

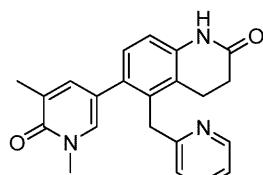
【0350】

化合物 55b : 保持時間 = 3.43 分 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 8.98 (s, 1 H)、7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.74 (s, 1 H)、7.07 (s, 1 H)、7.04 (s, 1 H)、4.05 ~ 4.01 (m, 1 H)、3.98 ~ 3.91 (m, 2 H)、3.73 (t, J = 4.8 Hz, 1 H)、3.50 (s, 3 H)、3.46 ~ 3.40 (m, 1 H)、2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.48 (m, 2 H)、2.07 (s, 3 H)、1.82 ~ 1.74 (m, 2 H)、1.50 (s, 3 H)、1.34 ~ 1.28 (m, 1 H)、MS (ESI) [M + H]⁺ : 383.34。 20

【0351】

実施例 41 : 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化141】



化合物 57

30

【0352】

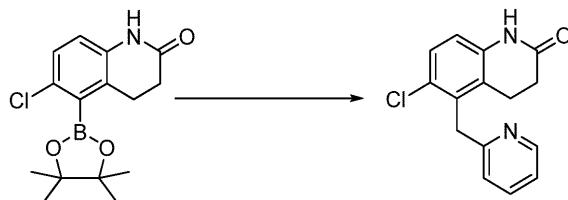
工程 1 : 6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

実施例 42 の工程 2 で使用した手順を参照されたい。

【0353】

工程 2 : 6-クロロ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化142】



40

攪拌した、6-クロロ-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)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.3 g、0.97 mmol) 及び 2-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(0.37 g、1.46 mmol) の 1,4-ジオキサン(6 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に

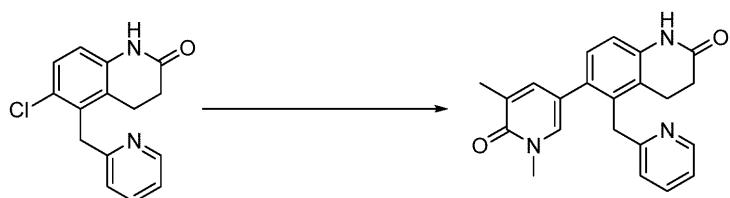
50

、 Cs_2CO_3 (0.95 g、2.92 mmol) の水溶液 (2 mL) を加え、この混合物に N_2 を 10 分間、さらにバージした。次に、 $\text{PdCl}_2(\text{dpbf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.04 g、0.05 mmol) を加え、この反応混合物を 100 °C で 3 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (20 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3% メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.2 g、75%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 273.23。

【0354】

工程 3 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -1,6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -5 - (ピリジン -2 -イルメチル) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1H) -オンの調製

【化143】



化合物 57

攪拌した、6 - クロロ - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (0.2 g、0.73 mmol) 及び 1,3 -ジメチル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - デオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.27 g、1.10 mmol)、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1,4 - デオキサン (4 mL) 溶液に、 N_2 を 10 分間、バージした。次に、 K_3PO_4 (0.46 g、2.20 mmol) の水溶液 (1.5 mL) を加え、この混合物に N_2 を 10 分間、さらにバージした。次に、 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (0.02 g、0.03 mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150 °C で 8 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (10 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) 及びブライン溶液 (15 mL) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 4% メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを溶媒を蒸発させると、化合物 57 (0.09 g、34%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.43 (d, J = 4 Hz, 1H)、7.72 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.21 (s, 2H)、3.51 (s, 3H)、2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.03 (s, 3H)、-NH は見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 360.34。

【0355】

実施例 42 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -1,6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -5 - (ピリジン -3 -イルメチル) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1H) - オン

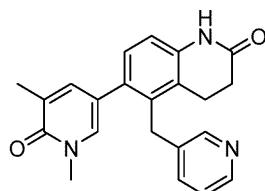
10

20

30

40

【化144】

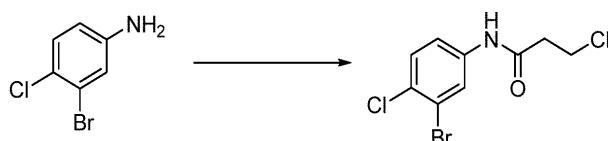


化合物 58

【0356】

工程 1 a : N - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 3 - クロロプロパンアミドの調製

【化145】

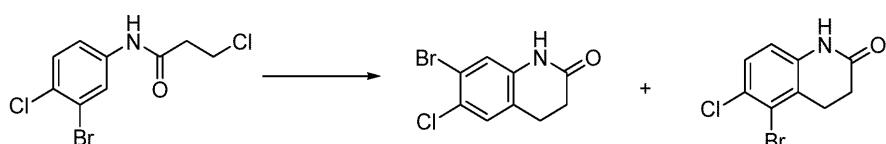


アセトン : 水 (1 : 2 、 75 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 - クロロアニリン (10 g 、 48.43 mmol) 及び K_2CO_3 (10 g 、 72.65 mmol) の攪拌溶液に、塩化 3 - クロロプロピオニル (5.8 mL 、 60.54 mmol) を加え、この反応混合物を 0 度で 15 分間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (100 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、N - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 3 - クロロプロパンアミド (14 g 、 98 %) が固体として得られた。 1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 10.35 (s , 1 H) 、 8.14 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) 、 7.58 ~ 7.51 (m , 2 H) 、 3.87 (t , J = 6.2 Hz , 2 H) 、 2.83 (t , J = 6.2 Hz , 2 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 298.1。

【0357】

工程 1 b : 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンと 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの混合物の調製

【化146】



N - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 3 - クロロプロパンアミド (14 g 、 47.14 mmol) に、 $AlCl_3$ (9.4 g 、 70.71 mmol) を加え、この混合物を窒素雰囲気下、 140 度で 20 時間、加熱した。次に、この反応混合物を氷冷水 (300 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (200 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して真空下で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、これを酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1 、 60 mL) によりさらに処理して真空下でろ過すると、7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンと 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (10 g 、 81 % 収率) の混合物が固体として得られた。 1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 10.35 (s , 1 H) 、 10.27 (s , 1 H) 、 7.47 (s , 1 H) 、 7.42 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) 、 7.16 (s , 1 H) 、 6.88 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) 、 3.03 (t , J = 7.8 Hz , 2 H) 、 2.86 (t , J = 7.4 Hz , 2 H) 、 2.50 (t , J = 8 Hz , 2 H) 、 2.45 (t , J = 8 Hz , 2 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 262.5。

【0358】

工程 2 : 6 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロ

10

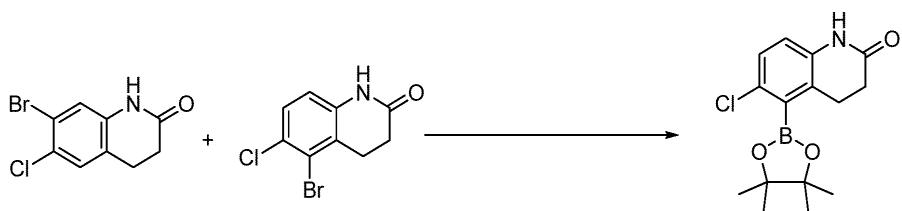
20

30

40

50

ラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製
【化 1 4 7】

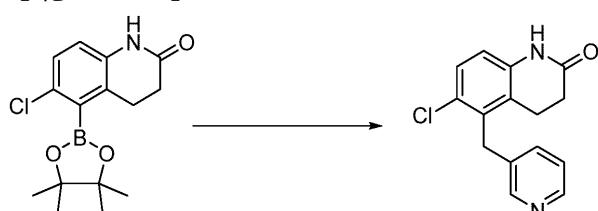


攪拌した、7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (1 g 、 3 . 84 mmol) 及び酢酸カリウム (1 . 12 g 、 11 . 52 mmol) の混合物の 1 , 4 - ジオキサン (20 mL) 溶液に、 N₂ を 15 分間、バージした。次に、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (1 . 16 g 、 5 . 76 mmol) を加え、この混合物に N₂ を 15 分間、さらにバージした。この時間の後、この混合物に Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (0 . 16 g 、 0 . 02 mmol) を加え、これを 110 °C で 5 時間、加熱した。次に、この反応混合物をセライト (商標) 床によりろ過し、 EtOAc (20 mL × 3) により洗浄した。合わせた有機層を真空下で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 15 % EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 25 g 、 21 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 10 . 16 (s , 1 H) 、 7 . 17 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) 、 6 . 86 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) 、 2 . 84 (t , J = 7 . 4 Hz , 2 H) 、 2 . 44 (t , J = 7 . 4 Hz , 2 H) 、 1 . 33 (s , 12 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 308 . 19 。

【0359】

工程 3 : 6 - クロロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 1 4 8】



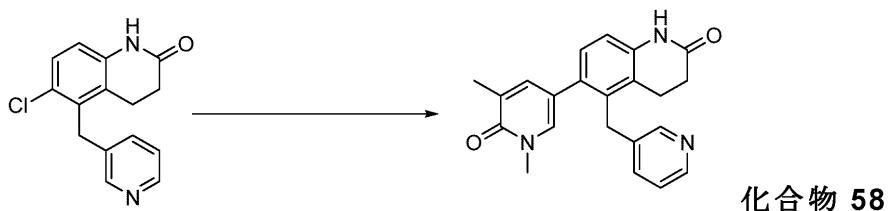
攪拌した、6 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 25 g 、 0 . 81 mmol) 及び 3 - (プロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0 . 21 g 、 0 . 81 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 26 g 、 2 . 43 mmol) の水溶液 (2 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、 Pd (PPh₃)₄ (0 . 047 g 、 0 . 04 mmol) を加え、この反応混合物を 100 °C で 3 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、 EtOAc (20 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) 及びブライン溶液 (20 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3 % メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 12 g 、 54 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 10

. 2 . 0 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 ~ 8 . 3 8 (m , 2 H) 、 7 . 4 1 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 3 2 ~ 7 . 2 7 (m , 2 H) 、 6 . 8 4 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) 、 4 . 1 8 (s , 2 H) 、 2 . 8 4 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 4 0 (t , J = 7 . 4 Hz , 2 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 2 7 3 . 1 8 。

【 0 3 6 0 】

工程 4 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 1 4 9 】

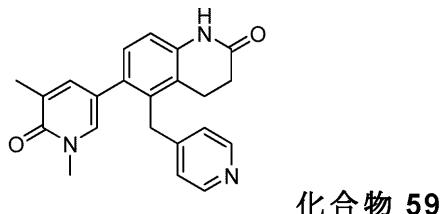


攪拌した、6 - クロロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 2 g 、 0 . 4 4 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 6 g 、 0 . 6 6 mmol 、 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (3 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、K₃PO₄ (0 . 2 8 g 、 1 . 3 2 mmol) の水溶液 (1 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu₃P)₂ (0 . 0 1 1 g 、 0 . 0 2 mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150 で 90 分間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (1 5 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (1 5 mL) 及びブライン溶液 (1 5 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 2 ~ 3 % メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して、真空下で溶媒を蒸発させると、化合物 58 (0 . 0 2 5 g 、 1 6 %) が固体として得られた。 ¹H NMR (4 0 0 MHz , MeOD) ppm 8 . 3 6 (d , J = 3 . 6 Hz , 1 H) 、 8 . 1 6 (s , 1 H) 、 7 . 4 1 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 3 5 ~ 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 7 . 1 7 (d , J = 0 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 1 4 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 6 . 9 3 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) 、 4 . 1 3 (s , 2 H) 、 3 . 5 2 (s , 3 H) 、 2 . 8 8 (t , J = 7 . 4 Hz , 2 H) 、 2 . 5 4 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 0 6 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 3 6 0 . 1 8 。

【 0 3 6 1 】

実施例 4 3 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 5 0 】



【 0 3 6 2 】

工程 1 : 6 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロ

10

20

30

40

50

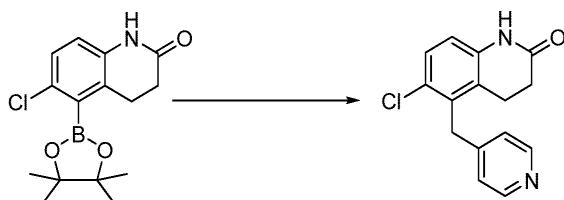
ラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

実施例 4 2 の工程 2 で使用した手順を参照されたい。

【0363】

工程 2 : 6 - クロロ - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化151】



10

攪拌した、6 - クロロ - 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) - 3 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 g 、 0 . 97 mmol) 及び 4 - (ブロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0 . 37 g 、 1 . 46 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、 C₅₂CO₃ (0 . 95 g 、 2 . 92 mmol) の水溶液 (2 mL) を加え、 この混合物に N₂ を 10 分間、 さらにパージした。次に、 PdCl₂ (dppf) . CH₂Cl₂ (0 . 04 g 、 0 . 05 mmol) を加え、 この反応混合物を 100 で 3 時間、 加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、 EtOAc (20 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄し、 無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、 溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、 この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3 % メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、 表題化合物 (0 . 2 g 、 75 %) が固体として得られた。 MS (ESI) [M + H]⁺ 273 . 23

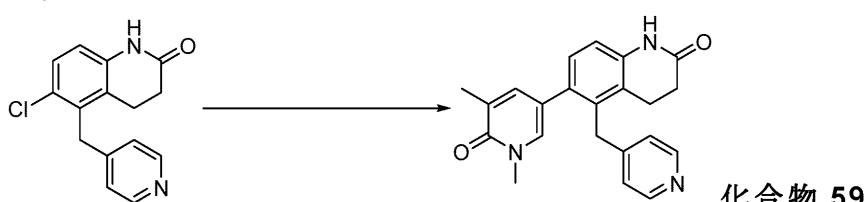
20

【0364】

工程 3 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

30

【化152】



化合物 59

攪拌した、6 - クロロ - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 g 、 0 . 73 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 27 g 、 1 . 10 mmol 、 米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、 K₃PO₄ (0 . 46 g 、 2 . 20 mmol) の水溶液 (1 . 5 mL) を加え、 この混合物に N₂ を 10 分間、 さらにパージした。次に、 Pd(t - But₃P)₂ (0 . 02 g 、 0 . 03 mmol) を加え、 この反応混合物をマイクロ波中、 150 で 8 時間、 加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、 EtOAc (10 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) 及びブライン溶液 (15 mL) により洗浄し、 無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、 溶媒を蒸

40

50

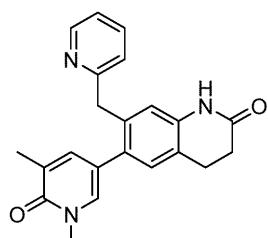
発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 4 % メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを溶媒を蒸発させると、化合物 59 (0.09 g, 34 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.39 (dd, J = 1.6 及び 4.4 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.05 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 360.34。

【0365】

10

実施例 44 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -1,6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -7 - (ピリジン -2 -イルメチル) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1 H) -オン

【化 153】



化合物 61

20

【0366】

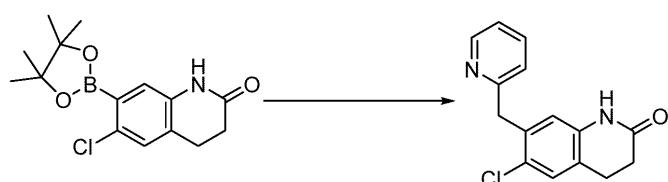
工程 1 : 6 - クロロ -7 - (4,4,5,5 -テトラメチル -1,3,2 -ジオキサボロラン -2 -イル) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1 H) -オンの調製

実施例 45 の工程 1 で使用した手順を参照されたい。

【0367】

工程 2 : 6 - クロロ -7 - (ピリジン -2 -イルメチル) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1 H) -オンの調製

【化 154】



30

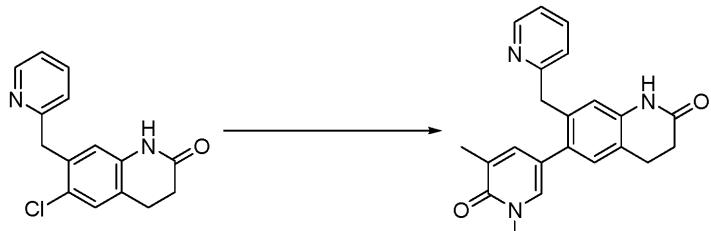
攪拌した、6 - クロロ -7 - (4,4,5,5 -テトラメチル -1,3,2 -ジオキサボロラン -2 -イル) -3,4 -ジヒドロキノリン -2 (1 H) -オン (0.3 g, 0.97 mmol) 及び 2 - (プロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0.37 g, 1.46 mmol) の 1,4 -ジオキサン (6 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、Cs₂CO₃ (0.95 g, 2.92 mmol) の水溶液 (2 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、PdCl₂ (dpdf).CH₂Cl₂ (0.04 g, 0.05 mmol) を加え、この反応混合物を 100 °C で 3 時間、加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、EtOAc (20 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3 % メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.1 g, 37 %) が油状物として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 273.23。

【0368】

50

工程 3 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 155】



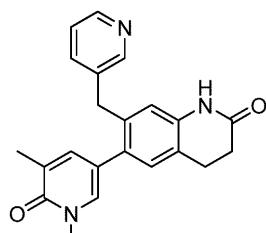
化合物 61

攪拌した、6 - クロロ - 7 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 g 、 0 . 36 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 135 g 、 0 . 55 mmol 、 米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、K₃PO₄ (0 . 23 g 、 1 . 10 mmol) の水溶液 (0 . 7 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu)₃P₂ (0 . 01 g 、 0 . 02 mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150 で 8 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (10 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 5 % メタノールを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、水中 5 ~ 37 % アセトニトリルを使用して分取 HPLC 精製すると、化合物 61 (0 . 025 g 、 19 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8 . 46 (dd , J = 0 . 8 及び 5 . 2 Hz , 1 H) 、 7 . 90 (dt , J = 7 . 6 及び 1 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 41 (t , J = 6 . 2 Hz , 1 H) 、 7 . 34 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 23 ~ 7 . 20 (m , 2 H) 、 7 . 10 (s , 1 H) 、 6 . 81 (s , 1 H) 、 4 . 20 (s , 2 H) 、 3 . 55 (s , 3 H) 、 2 . 98 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 60 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 08 (s , 3 H) 、 - NH は見えなかつた。MS (ESI) [M + H]⁺ 360 . 34。

【0369】

実施例 45 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 156】



化合物 62

【0370】

工程 1 : 6 - クロロ - 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) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

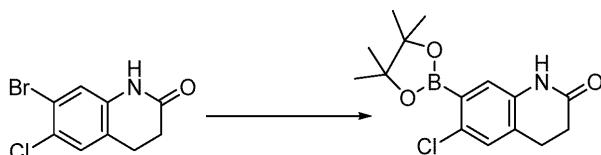
10

20

30

40

【化157】



攪拌した、7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 8 g 、 3 . 0 7 m m o l) 及び酢酸カリウム (0 . 9 g 、 9 . 2 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 6 mL) 溶液に、N₂ を 1 5 分間、バージした。次に、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) (3 . 9 g 、 1 5 . 3 5 m m o l) を加え、この混合物に N₂ を 1 5 分間、さらにバージした。この時間の後、Pd (d p p f) C l₂ · C H₂ C l₂ (0 . 1 3 g 、 0 . 0 2 m m o l) を加え、この反応混合物をマイクロ波照射中、1 0 0 で 3 0 分間、攪拌した。この反応混合物をセライト (商標) 床によりろ過し、E t O A c (2 0 mL × 3) により洗浄した。合わせた有機層を真空下で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 3 5 % E t O A c を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 4 5 g 、 4 7 %) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 2 2 6 . 2 8 (ボロン酸)。

10

20

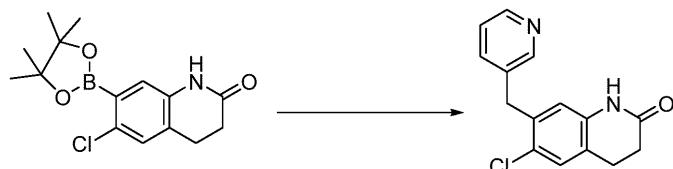
30

40

【0371】

工程 2 : 6 - クロロ - 7 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化158】



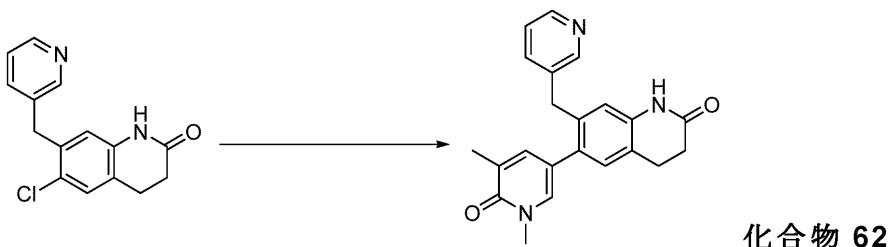
攪拌した、6 - クロロ - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 4 5 g 、 1 . 4 6 m m o l) 及び 3 - (プロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0 . 5 5 g 、 2 . 1 9 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (9 mL) 溶液に、N₂ を 1 0 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 4 7 g 、 4 . 3 8 m m o l) の水溶液 (3 mL) を加え、この混合物に N₂ を 1 0 分間、さらにバージした。次に、Pd (P P h₃)₄ (0 . 0 8 4 g 、 0 . 0 7 m m o l) を加え、この反応混合物を 1 0 0 で 3 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、E t O A c (2 0 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (2 0 mL) 及びブライン溶液 (2 0 mL) により洗浄し、無水 Na₂ S O₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 3 % メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 2 g 、 5 0 %) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 2 7 3 . 2 3 。

40

【0372】

工程 3 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化159】

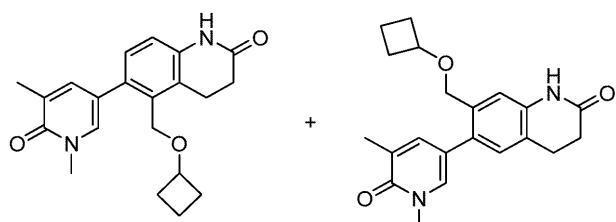


攪拌した、6 - クロロ - 7 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 g、0 . 74 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 27 g、1 . 10 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、K₃PO₄ (0 . 46 g、2 . 20 mmol) の水溶液 (1 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd (t-Bu₃P)₂ (0 . 02 g、0 . 03 mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150 で 8 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (15 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) 及びブライン溶液 (15 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 6 % メタノールを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、水中の 12 % アセトニトリル及び改変剤としてギ酸を使用する分取 HPLC 精製により、化合物 62 (0 . 04 g、15 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8 . 34 (dd, J = 1 . 2 及び 1 . 6 Hz, 1 H)、8 . 16 (d, J = 1 . 6 Hz, 1 H)、7 . 46 (dd, J = 1 . 6 及び 5 . 2 Hz, 1 H)、7 . 32 ~ 7 . 29 (m, 2 H)、7 . 23 (dd, J = 0 . 8 及び 1 . 2 Hz, 1 H)、7 . 08 (s, 1 H)、6 . 82 (s, 1 H)、4 . 01 (s, 2 H)、3 . 55 (s, 3 H)、2 . 98 (t, J = 7 . 4 Hz, 2 H)、2 . 60 (t, J = 7 . 4 Hz, 2 H)、2 . 11 (s, 3 H)、-NH は見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 360 . 1。

【0373】

実施例 46 : 5 - (シクロプロトキシメチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 7 - (シクロプロトキシメチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化160】



化合物 67

化合物 69

【0374】

工程 1 : 6 - クロロ - 5 - (シクロプロトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - クロロ - 7 - (シクロプロトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

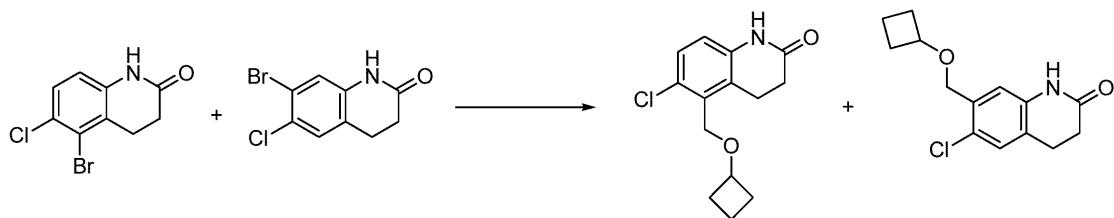
10

20

30

40

【化161】

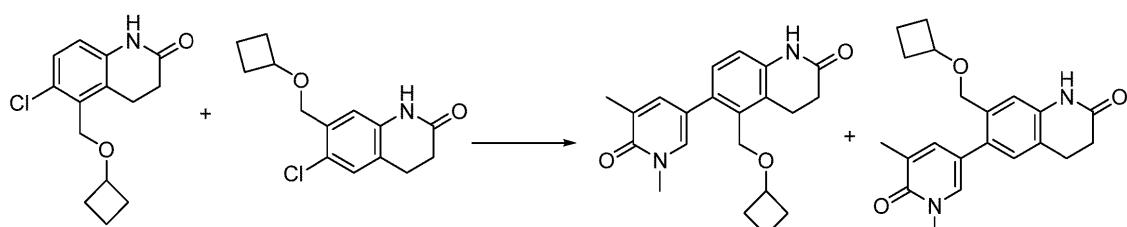


攪拌した、5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 g 、 1 . 15 mmol 、実施例42に関する通り調製した) 及びカリウム(シクロブトキシメチル)トリフルオロボレート (0 . 28 g 、 1 . 38 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (6 . 0 mL) 溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、炭酸セシウム (1 . 12 g 、 3 . 46 mmol) の水溶液 (0 . 6 mL) を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、PdCl₂(dpbf).DCM (0 . 075 g 、 0 . 10 mmol) を加え、この反応混合物を90°で12時間、加熱した。次に、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (30 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 、ブライン (30 mL) により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてヘキサン中の25% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物の混合物 (0 . 27 g 、 54 %) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 266 . 2。

【0375】

工程2：5 - (シクロブトキシメチル) - 6 - (1 , 5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び7 - (シクロブトキシメチル) - 6 - (1 , 5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化162】



化合物 67

化合物 69

攪拌した、6 - クロロ - 5 - (シクロブトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び6 - クロロ - 7 - (シクロブトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 27 g 、 1 . 01 mmol) 及び1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 31 g 、 1 . 22 mmol) 、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、リン酸カリウム (0 . 65 g 、 3 . 05 mmol) の水溶液 (0 . 6 mL) を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu)₃P₂ (0 . 052 g 、 0 . 18 mmol) を加え、この反応混合物を90°で10時間、加熱した。次に、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc (25 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 、ブライン (30 mL) により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を10 ~ 42% アセトニトリル及び改変剤とし

10

20

20

30

40

50

て水中 0 . 1 % NH₃ を使用して分取 HPLC 精製により精製すると、化合物 67 (7 mg g、4 %) 及び化合物 69 (6 mg g、4 %) が得られた。

【0376】

化合物 67 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.55 (d , J = 2 Hz , 1 H)、7.53 (d , J = 1.2 Hz , 1 H)、7.14 (d , J = 8.4 Hz , 1 H)、6.93 (d , J = 8.4 Hz , 1 H)、4.29 (s , 2 H)、4.02 (t , J = 14.4 Hz , 1 H)、3.65 (s , 3 H)、3.10 (t , J = 15.2 Hz , 2 H)、2.61 (t , J = 15.2 Hz , 2 H)、2.19 (s , 3 H)、1.97 ~ 1.92 (m , 2 H)、1.74 (d , J = 10 Hz , 2 H)、1.62 ~ 1.54 (m , 2 H)、-NH は見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 353.39。 10

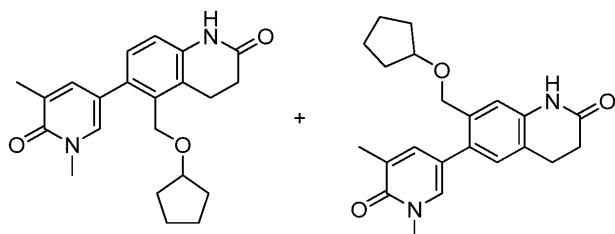
【0377】

化合物 69 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.58 (d , J = 2 Hz , 1 H)、7.52 (s , 1 H)、7.13 (s , 1 H)、7.00 (s , 1 H)、4.25 (s , 2 H)、4.01 (t , J = 14.8 Hz , 1 H)、3.64 (s , 3 H)、3.00 (t , J = 15.2 Hz , 2 H)、2.61 (t , J = 15.2 Hz , 2 H)、2.18 (s , 3 H)、1.93 ~ 1.89 (m , 2 H)、1.73 ~ 1.70 (m , 2 H)、1.59 ~ 1.54 (m , 2 H)、-NH は見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 353.34。

【0378】

実施例 47 : 5 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 -ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 -ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 7 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 -ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 -ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン 20

【化163】



30

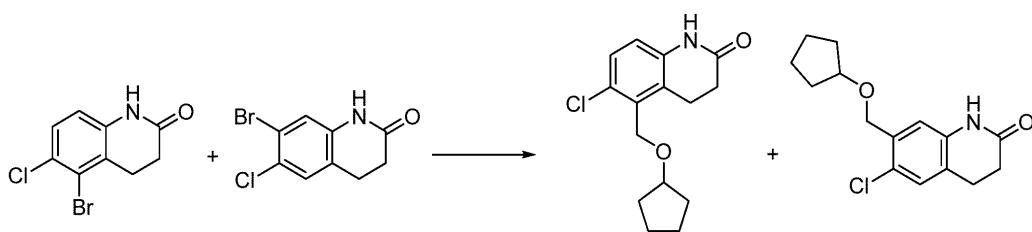
化合物 68

化合物 70

【0379】

工程 1 : 6 - クロロ - 5 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 3,4 -ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - クロロ - 7 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 3,4 -ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化164】



40

攪拌した、5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3,4 -ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3,4 -ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 g 、 2 . 31 mmol 、 実施例 42 に関する通り調製した) 及びカリウム ((シクロペンチルオキシ)メチル)トリフルオロボレート (0 . 57 g 、 2 . 77 mmol) の 1,4 - ジ

50

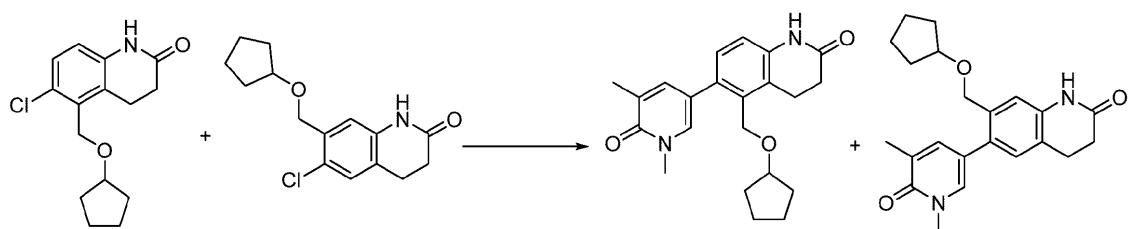
オキサン（12 mL）溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、炭酸セシウム（2.25 g、6.93 mmol）の水溶液（1.2 mL）を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、PdCl₂（dppf）·DCM（0.094 g、0.12 mmol）を加え、反応混合物を90°で12時間、加熱した。次に、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc（50 mL×3）を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水（50 mL）、ブライン（50 mL）により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてヘキサン中の25% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物の混合物（0.55 g、54%）が得られた。MS（ESI）[M+H]⁺ 321.2。

10

【0380】

工程2：5-（（シクロペンチルオキシ）メチル）-6-（1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン及び7-（（シクロペンチルオキシ）メチル）-6-（1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オンの調製

【化165】



化合物 68

化合物 70

攪拌した、6-クロロ-5-（（シクロペンチルオキシ）メチル）-3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン及び6-クロロ-7-（（シクロペンチルオキシ）メチル）-3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オン（0.55 g、2.00 mmol）及び1,3-ジメチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン（0.59 g、2.4 mmol）、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した）の1,4-ジオキサン（10 mL）溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、リン酸カリウム（1.27 g、6.00 mmol）の水溶液（1.0 mL）を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu₃P)₂（0.051 g、0.001 mmol）を加え、この反応混合物を90°で10時間、加熱した。次に、溶媒を真空下で蒸発させて、EtOAc（30 mL×3）を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水（30 mL）、ブライン（30 mL）により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を5~27%アセトニトリル及び改変剤として水中0.1% NH₃を使用して分取HPLC精製により精製すると、化合物68（34 mg、8%）及び化合物70（20 mg、8%）が得られた。

30

【0381】

化合物68：¹H NMR（400 MHz, DMSO） ppm 10.12（s, 1H）、7.52（d, J = 2 Hz, 1H）、7.35（d, J = 1.2 Hz, 1H）、7.06（d, J = 8.4 Hz, 1H）、6.86（d, J = 8 Hz, 1H）、4.20（s, 2H）、3.92~3.91（m, 1H）、3.47（s, 3H）、2.95（t, J = 15.2 Hz, 2H）、2.46（t, J = 15.2 Hz, 2H）、2.04（s, 3H）、1.67~1.50（m, 8H）。MS（ESI）[M+H]⁺ 367.2。

40

【0382】

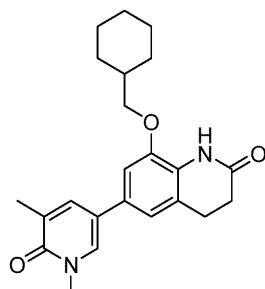
化合物70：¹H NMR（400 MHz, DMSO） ppm 10.13（s, 1H）

50

)、7.56 (d, J = 2 Hz, 1 H)、7.37 (s, 1 H)、7.06 (s, 1 H)、6.94 (s, 1 H)、4.21 (s, 2 H)、3.97 ~ 3.91 (m, 1 H)、3.47 (s, 3 H)、2.87 (t, J = 14.8 Hz, 2 H)、2.47 (m, 2 H)、2.03 (s, 3 H)、1.61 ~ 1.47 (m, 8 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 367.3。

【0383】

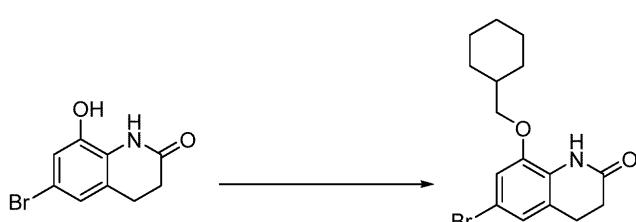
実施例 48 : 8 - (シクロヘキシルメトキシ) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン
【化166】



化合物 71

【0384】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (シクロヘキシルメトキシ) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製
【化167】



D M F (3 mL) 中の K₂CO₃ (0.52 g、3.7344 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.3 g、1.2448 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、ブロモメチルシクロヘキサン (0.26 g、1.4938 mmol) を室温で滴下して加え、得られた混合物を 70 °C で 8 時間、加熱した。次に、この反応混合物を EtOAc (60 mL) により希釈し、水 (30 mL × 2) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄して無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30 ~ 40% EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.2 g、48%) が油状物として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 340.4。

【0385】

工程 2 : 8 - (シクロヘキシルメトキシ) - 6 - (1,5 -ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

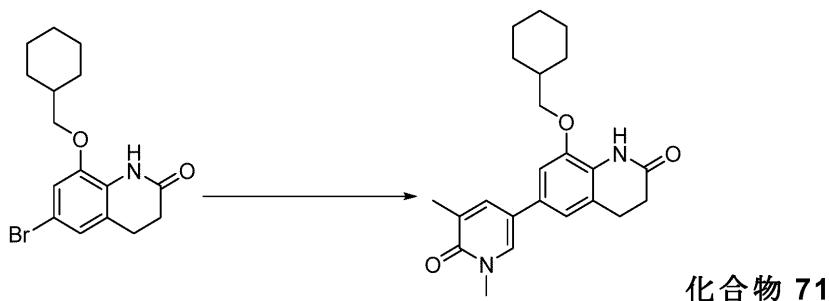
10

20

30

40

【化168】



10

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (シクロヘキシルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 0 g 、 0 . 5 9 3 4 m m o l) 及び 1 , 3 - デミチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - デオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 8 g 、 0 . 7 1 2 1 m m o l 、 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - デオキサン (4 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 1 9 g 、 1 . 7 8 0 2 m m o l) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにパージした。次に、 P d (P P h₃)₄ (0 . 0 3 4 g 、 0 . 0 2 9 7 m m o l) を加え、この反応混合物を 90° で 4 時間、 加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水 (6 0 mL) を加えた。 E t O A c (3 0 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (3 0 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 1 . 5 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、 改変剤として 0 . 1 % アンモニアを含有する水中の 3 8 % アセトニトリルを使用する分取 H P L C 精製により、 化合物 71 (0 . 0 8 2 g 、 3 6 %) が固体として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) 9 . 0 1 (s , 1 H) 、 7 . 9 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 3 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 0 1 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 9 9 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 8 7 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 1 (s , 3 H) 、 2 . 9 0 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 4 7 (m , 2 H) 、 2 . 0 8 (s , 4 H) 、 1 . 9 1 ~ 1 . 8 3 (m , 3 H) 、 1 . 7 5 ~ 1 . 6 6 (m , 3 H) 、 1 . 3 0 ~ 1 . 1 8 (m , 3 H) 、 1 . 1 0 ~ 1 . 0 4 (m , 2 H) 。 M S (E S I) [M + H]⁺ 3 8 1 . 6 。

20

30

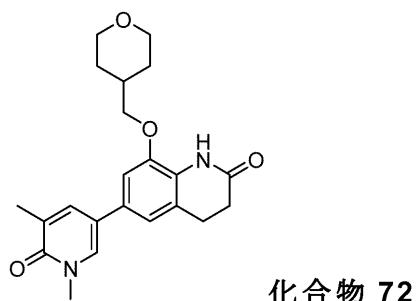
30

【0386】

実施例 4 9 : 6 - (1 , 5 - デミチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - デヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - デヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

40

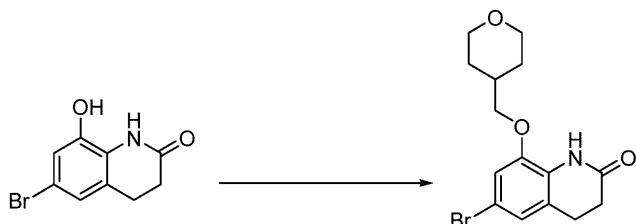
【化169】



【0387】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - デヒドロ - キノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化170】

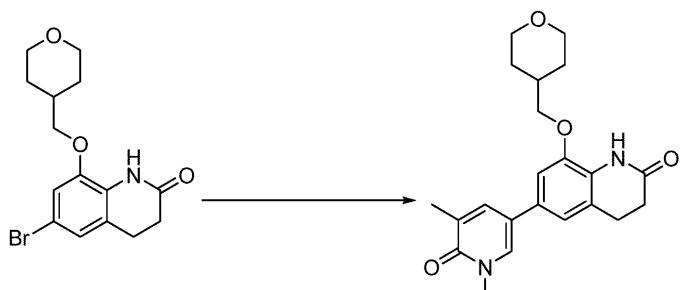


D M F (3 mL) 中の K_2CO_3 (0.52 g、3.7344 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.3 g、1.2448 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (0.27 g、1.4938 mmol) を室温で滴下して加え、得られた混合物を 70 °C で 4 時間、加熱した。次に、この反応混合物を EtOAc (80 mL) により希釈し、水 (40 mL × 2) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄して無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として n-ヘキサン中の 40% EtOAc を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.25 g、59%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 340.49。

【0388】

工程 2 : 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化171】



化合物 72

攪拌した、6-ブロモ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (0.25 g、0.7373 mmol) 及び 1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン (0.28 g、1.1060 mmol)、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、 N_2 を 10 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0.24 g、2.2119 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、この混合物に N_2 を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh₃)₄ (0.043 g、0.0368 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 8 時間、加熱した。溶媒を蒸発させて、水 (80 mL) を加えた。EtOAc (40 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 1.5~2% メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1% アンモニアを含有する水中の 5~19% アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 72 (0.039 g、14%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1 H)、7.94 (s, 1 H)、7.73 (s, 1 H)、7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2 H)、3.91 (d, J = 6 Hz, 4 H)、3.51 (s, 3 H)、3.38 (m,

10

20

30

40

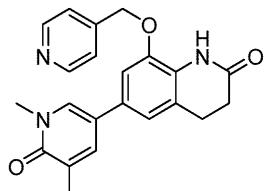
50

2 H)、2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2 H)、2.47 (m, 2 H)、2.07 (b s, 4 H)、1.82 (d, J = 12.8 Hz, 2 H)、1.38 ~ 1.29 (m, 2 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 383.34。

【0389】

実施例 50 : 6 - (1,5 -ジメチル -6 -オキソ -1 , 6 -ジヒドロピリジン -4 -イル) -8 - (ピリジン -4 -イルメトキシ) -3 , 4 -ジヒドロキノリン -2 (1 H) -オン

【化172】



化合物 73

10

【0390】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化173】



20

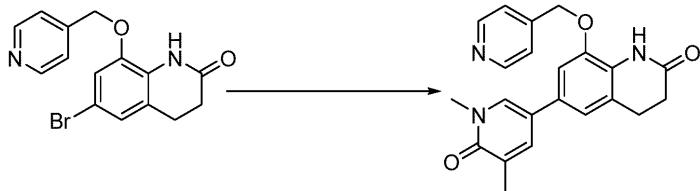
DMF (3 mL) 中の K₂CO₃ (0.35 g、2.4896 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.3 g、1.2448 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、4 - (ブロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (0.47 g、1.8672 mmol) を室温で加え、得られた混合物を 70 °C で 8 時間、加熱した。次に、この反応混合物を EtOAc (70 mL) により希釈し、水 (30 mL × 2) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄して無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として DCM 中の 1.5 ~ 2% MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.2 g、48%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 333.48。

30

【0391】

工程 2 : 6 - (1 , 5 -ジメチル -6 -オキソ -1 , 6 -ジヒドロピリジン -3 -イル) -8 - (ピリジン -4 -イルメトキシ) -3 , 4 -ジヒドロキノリン -2 (1 H) -オンの調製

【化174】



化合物 73

40

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0.20 g、0.6020 mmol) 及び 1 , 3 - デメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0.20 g、0.7826 mmol)、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - デオキサン

50

(4 mL) 溶液に、N₂を10分間、パージした。次に、炭酸ナトリウム(0.19 g、1.806 mmol)の水溶液(0.5 mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにパージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.035 g、0.0301 mmol)を加え、この反応混合物を90℃で4時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水(60 mL)を加えた。EtOAc(40 mL × 3)を使用して生成物を抽出した。含む有機層をブライン溶液(30 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の2.5~3%メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の10~19%アセトニトリルを使用する分取HPLC精製により、化合物73(0.075 g、33%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.42(s, 1 H)、8.59(d, J = 6 Hz, 2 H)、7.94(d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.72(d, J = 1.6 Hz, 1 H)、7.63(d, J = 6 Hz, 2 H)、7.16(d, J = 1.6 Hz, 1 H)、7.06(d, J = 1.2 Hz, 1 H)、5.30(s, 2 H)、3.51(s, 3 H)、2.92(t, J = 6.8 Hz, 2 H)、2.48(t, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.07(s, 3 H)。MS(ESI) [M+H]⁺ 376.52。

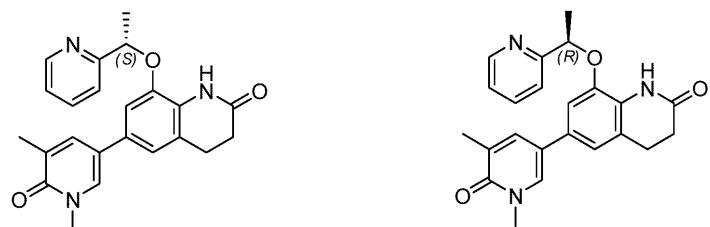
10

【0392】

実施例51：(S)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(1-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1 H)-オン及び(R)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(1-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1 H)-オン

20

【化175】



30

化合物 74a

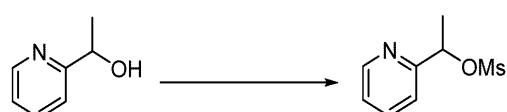
化合物 74b

【0393】

手順A：化合物74a及び74bのラセミ混合物の調製、並びにそれらの分離

工程1a：1-(ピリジン-2-イル)エチルスルホネートの調製

【化176】



40

1-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(0.3 g、2.4376 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.68 mL、4.8752 mmol)を加え、この混合物を室温で15分間、攪拌した。次に、塩化メタンスルホニル(0.23 g、2.9251 mmol)を室温で滴下して加え、得られた反応混合物を同一温度で3時間、攪拌した。次に、この反応混合物をDCM(50 mL)により希釈して水(40 mL)及びブライン溶液(30 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.48 g、97%)が油状物として得られた。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

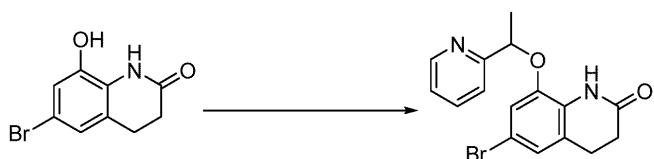
【0394】

工程1b：6-ブロモ-8-(1-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジヒド

50

口キノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 177】



D M F (1 0 m L) 中の K₂ C O₃ (0 . 8 6 g、 6 . 2 2 4 1 m m o l) の懸濁液に中間体 3 (0 . 5 g、 2 . 0 7 4 7 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、1 - (ピリジン - 2 - イル) エチルメタンスルホネート (0 . 5 g、 2 . 4 8 9 6 m m o l) を室温で滴下して加え、この混合物を室温で 8 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を E t O A c (8 0 m L) により希釈し、水 (4 0 m L × 2) 及びブライン溶液 (3 0 m L) により洗浄して無水 N a₂ S O₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として n - ヘキサン中の 4 0 ~ 5 0 % E t O A c のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 6 g、 4 8 %) が油状物として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 4 9 . 2 4 。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

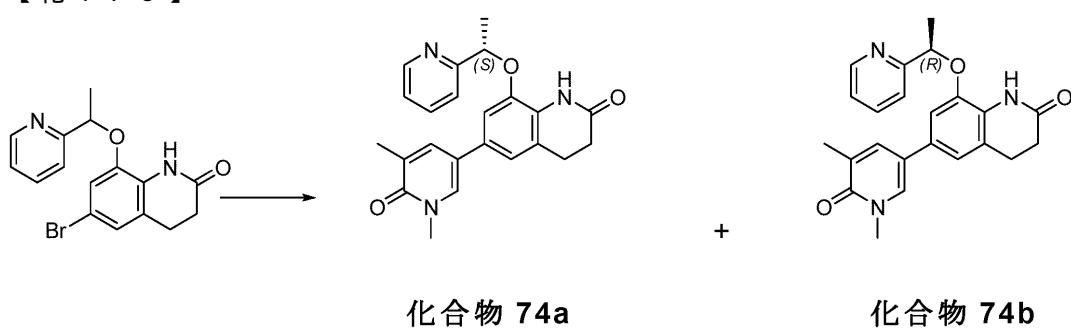
10

20

30

工程 2 : 化合物 74 a 及び 74 b のラセミ混合物の調製、並びにそれらの分離

【化 178】



化合物 74a

化合物 74b

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 g、 1 . 7 3 4 1 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 5 6 g、 2 . 2 5 4 3 m m o l 、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 溶液に、N₂ を 1 0 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 5 5 g、 5 . 2 0 2 3 m m o l) の水溶液 (1 m L) を加え、この混合物に N₂ を 1 0 分間、さらにバージした。次に、P d (P P h₃)₄ (0 . 1 g、 0 . 0 8 6 7 m m o l) を加え、この反応混合物を 9 0 ° で 8 時間、加熱した。溶媒を蒸発させて、水 (8 0 m L) を加えた。E t O A c (4 0 m L × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (5 0 m L) により洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 1 . 5 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 1 0 ~ 4 5 % メタノールを使用する分取 H P L C 精製により、化合物 74 a 及び 74 b のラセミ混合物 (0 . 0 8 8 g) が固体として得られた。液体 C O₂ 中の 5 ~ 5 0 % I P A を使用して、キラル分取 H P L C 精製 (キラル A R T (ChiralART (商標) S A (2 5 0 * 4 . 6) m m 、 5 ミクロン、流速 3 . 0 m l / 分) により異性体を分離すると、化合物 74 a (0 . 0 3 g) 及び化合物

40

50

74b (0.036 g) が固体として得られた。

【0396】

化合物74a：保持時間 = 5.51分：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H)、8.55 (dd, J = 0.8 及び 4.8 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 1.6 及び 7.6 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.31 ~ 7.28 (m, 1H)、6.99 (dd, J = 1.6 及び 11.2 Hz, 2H)、5.67 (q, J = 6.4 Hz, 1H)、3.48 (s, 3H)、2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.04 (s, 3H)、1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 390.34。 10

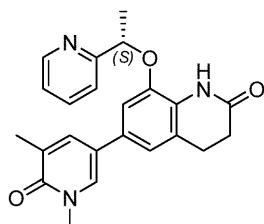
【0397】

化合物74b：保持時間 = 5.96分：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H)、8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.79 (dd, J = 1.6 及び 7.6 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.31 ~ 7.30 (m, 1H)、6.99 (d, J = 9.6 Hz, 2H)、5.68 (q, J = 5.6 Hz, 1H)、3.47 (s, 3H)、2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.47 (t, 2H)、2.05 (s, 3H)、1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 390.34。 20

【0398】

手順B：化合物74aの調製

【化179】



化合物74a

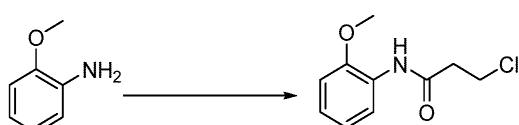
30

この実施例では、中間体3は、以下の工程1～5において詳述される通り調製した。

【0399】

工程1：3-クロロ-N-(2-メトキシフェニル)プロパンアミドの調製

【化180】



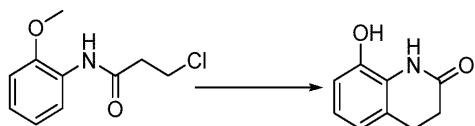
アセトン (500 mL) 及び水 (1 L) の混合物中の搅拌した2-メトキシアニリン (5.0 g、405.97 mmol) 及びK₂CO₃ (8.4 g、608.95 mmol) の溶液に、5で塩化3-クロロプロパノイル (48.4 mL、507.47 mmol) を滴下して加え、この反応混合物を同一温度で30分間、搅拌した。次に、この反応混合物を水 (1 L) に移し、EtOAc (500 mL × 3) により抽出した。合わせたEtOAc層を水 (500 mL) により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物をヘキサン (500 mL) 中で再結晶することによって精製すると、表題化合物 (8.5 g、98%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 164.12。 40

【0400】

工程2：8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

50

【化181】



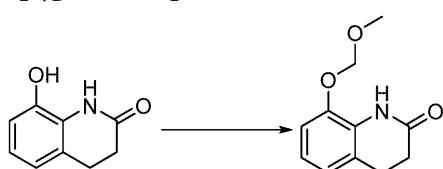
3 - クロロ - N - (2 - メトキシフェニル) プロパンアミド (5 0 g、 2 3 4 m m o l) に、 室温で A l C l ₃ (1 8 7 g、 1 4 0 4 m m o l) の微粉末を加え、 搅拌下、 この混合物を 1 4 0 ℃ で 3 時間、 加熱した。 次に、 この反応混合物を 1 2 % H C l 水溶液 (2 L) に移し、 E t O A c (5 0 0 m L × 3) により抽出した。 合わせた E t O A c 層を水 (5 0 0 m L) により洗浄し、 無水 Na₂SO₄ で脱水し、 ろ過して溶媒を蒸発させると、 粗生成物が得られ、 この粗生成物を、 溶離液として D C M 中の 1 % メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。 純粋な生成物フラクションを収集し、 溶媒を蒸発させると、 固体生成物が得られ、 この固体生成物を n - ペンタンを用いてさらに粉末にすると、 表題化合物 (3 0 g、 7 8 %) が固体として得られた。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 1 6 4 . 1 2 。

10

【0401】

工程 3 : 8 - (メトキシメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化182】



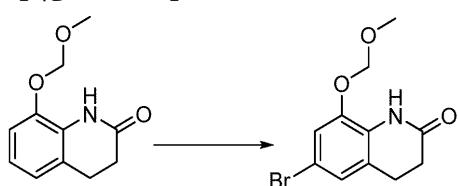
搅拌した、 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (3 0 g、 1 8 3 . 8 5 m m o l) 及び D I P E A (9 4 m L、 5 5 1 . 5 5 m m o l) の D C M (6 0 0 m L) 溶液に、 0 ℃ で塩化メトキシメチル (1 8 m L、 2 2 0 . 6 1 m m o l) を滴下して加え、 この反応混合物を同一温度で 1 時間、 搅拌した。 次に、 この反応混合物を水 (5 0 0 m L) により希釈し、 D C M (2 5 0 m L × 3) により抽出した。 合わせた D C M 層をブライン (2 5 0 m L) により洗浄し、 無水 Na₂SO₄ で脱水し、 ろ過して減圧下で溶媒を蒸発させると、 表題化合物 (2 5 g、 7 9 %) が油状物として得られた。 M S (E S I) [M + H] ⁺ 2 0 8 . 2 3 。

30

【0402】

工程 4 : 6 - ブロモ - 8 - (メトキシメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化183】



40

搅拌した、 8 - (メトキシメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (1 4 g、 6 7 . 6 3 m m o l) の D M F (8 0 m L) 溶液に、 0 ℃ で D M F (2 0 m L) 中の N - ブロモスクシンイミド (1 4 . 4 4 g、 8 1 . 1 6 m m o l) を滴下して加え、 この反応混合物を同一温度で 3 時間、 搅拌した。 次に、 この反応混合物を水 (1 L) により希釈し、 E t O A c (2 0 0 m L × 3) により抽出した。 合わせた E t O A c 層をブライン (2 5 0 m L) により洗浄し、 無水 Na₂SO₄ により脱水し、 ろ過して溶媒を蒸

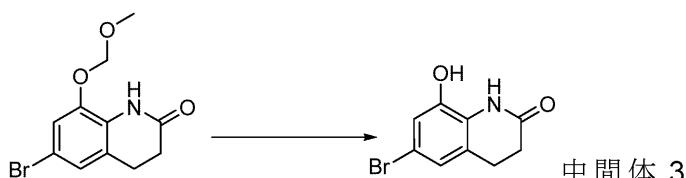
50

発させると、表題化合物（10 g、90%）が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 9.38 (s, 1H) 7.12 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、5.19 (s, 2H)、3.40 (s, 3H)、2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0403】

工程5：6 - ブロモ - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化184】



攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (メトキシメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (10 g、34.96 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (50 mL) 溶液に、0 度ジオキサン中の 4 M HCl (50 mL) を滴下して加え、この混合物を室温で 4 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を真空下で溶媒を蒸発させて、飽和 NaHCO₃ 溶液 (500 mL) を加え、この混合物を室温で 30 分間、攪拌した。得られた固体をろ別して水 (500 mL) により洗浄し、真空下で乾燥すると、中間体 3 (7 g、73%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 242。

【0404】

工程6：(S) - 6 - ブロモ - 8 - (1 - (ピリジン - 2 - イル)エトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化185】



窒素雰囲気下、6 - ブロモ - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (19 g、78.49 mmol)、(R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)エタン - 1 - オール (9.7 g、78.49 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (30.9 g、117.7 mmol) の THF (400 mL) 溶液に、60 度ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (23.68 g、117.7 mmol) を滴下して加え、この混合物を同一温度で 2 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を EtOAc (500 mL) により希釈し、水 (250 mL × 2) 及びブライン溶液 (250 mL) により洗浄して無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として n - ヘキサン中の 40 ~ 50% EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集し、溶媒を蒸発させると、生成物が得られ、これをジエチルエーテル (200 mL) を使用して粉末にし、真空下で濃縮すると、表題化合物 (27 g、99%) が油状物として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 349.28。

【0405】

工程7：(S) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (1 - (ピリジン - 2 - イル)エトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (化合物 74a) の調製

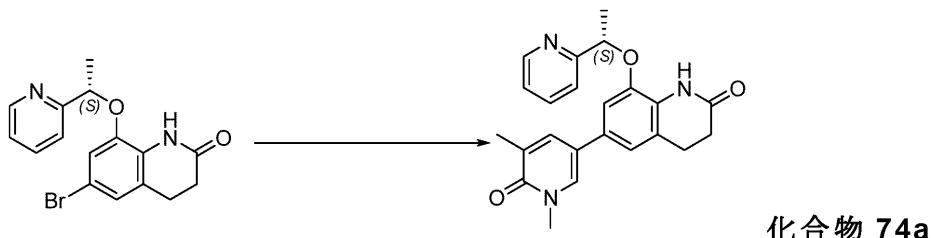
10

20

30

40

【化186】

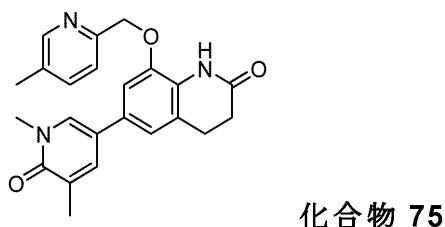


攪拌した、(S)-6-ブロモ-8-(1-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(T P P Oを含有)(40g、115.2mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(28.7g、115.2mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(750mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム(36.6g、345.6mmol)の水溶液(120mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh₃)₄(6.6g、5.76mmol)を加え、この反応混合物を90°で4時間、加熱した。次に、この反応混合物をEtOAc(500mL)により希釈し、水(250mL×2)及びブライン溶液(250mL)により洗浄して無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてDCM中の2~3%メタノールのグラジエントを使用する、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集し、溶媒を蒸発させると生成物が得られ、これをアセトニトリル(200mL)中、80°で再結晶し、望ましくない異性体を除去し、室温まで冷却してろ過し、ろ液を真空下濃縮すると、化合物74a(13.1g、28%)が白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.43(s, 1H)、8.55(dd, J = 0.8及び4.8Hz, 1H)、7.82(d, J = 2.8Hz, 1H)、7.78(dd, J = 1.6及び7.6Hz, 1H)、7.64(d, J = 8Hz, 1H)、7.55(d, J = 1.2Hz, 1H)、7.31~7.28(m, 1H)、6.99(dd, J = 1.6及び11.2Hz, 2H)、5.67(q, J = 6.4Hz, 1H)、3.48(s, 3H)、2.88(t, J = 7.6Hz, 2H)、2.48(t, J = 7.2Hz, 2H)、2.04(s, 3H)、1.65(d, J = 6.4Hz, 3H)。MS(ESI) [M + H]⁺ 390.34。

【0406】

実施例52：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

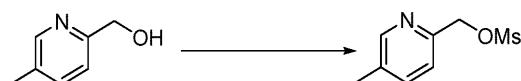
【化187】



【0407】

工程1a：(5-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネートの調製

【化188】



10

20

30

40

50

(5-メチルピリジン-2-イル)メタノール(0.2g、1.6250mmol)のDCM(3mL)溶液にトリエチルアミン(0.46mL、3.2500mmol)を加え、この混合物を室温で15分間、攪拌した。次に、塩化メタンスルホニルホニル(0.16mL、1.9501mmol)を室温で滴下して加え、得られた混合物を室温で3時間、攪拌した。次に、この反応混合物をDCM(30mL)により希釈して水(40mL)及びブライン溶液(30mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.3g、92%)が油状物として得られた。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

【0408】

工程1b：6-ブロモ-8-((5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化189】

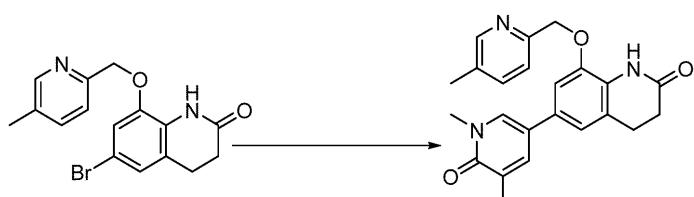


DMF(6mL)中のK₂CO₃(0.52g、3.7344mmol)の懸濁液に中間体3(0.3g、1.2448mmol)を加え、この混合物を室温で15分間、攪拌した。次に、(5-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(0.33g、1.6182mmol)を室温で滴下して加え、得られた混合物を室温で8時間、攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc(80mL)により希釈し、水(2×40mL)及びブライン溶液(30mL)により洗浄して無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の30~40%EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.4g、60%)が油状物として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 349.19。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

【0409】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化190】



化合物75

攪拌した、6-ブロモ-8-((5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.4g、1.1560mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.37g、1.5028mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(6mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム(0.37g、3.4680mmol)の水溶液(1mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.07g、0.0578mmol)を加え、この反応混合物を90℃で8時間、加熱した。溶媒を蒸発させて、水(8

10

20

30

40

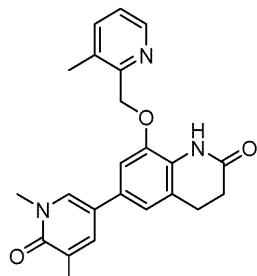
50

0 mL) を加えた。EtOAc (3 × 40 mL) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の1.5~2%メタノールのグラジエントを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の20~25%アセトニトリルを使用する分取HPLC精製により、化合物75 (0.026 g, 12%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1 H)、8.42 (s, 1 H)、7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.72~7.66 (m, 3 H)、7.18 (s, 1 H)、7.05 (s, 1 H)、5.26 (s, 2 H)、3.50 (s, 3 H)、2.91 (t, J = 15.2 Hz, 2 H)、2.50 (m, 2 H)、2.33 (s, 3 H)、2.07 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 390.34。

【0410】

実施例53：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2 (1 H) - オン

【化191】



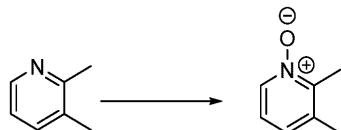
化合物 76

20

【0411】

工程1：2,3-ジメチルピリジン1-オキシドの調製

【化192】



30

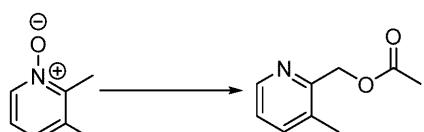
2,3-ジメチルピリジン (2 g, 18.66 mmol) の冰酢酸 (12 mL) 溶液に過酸化水素 (30%) (2 mL, 18.66 mmol) を加え、この混合物を80°で12時間、攪拌した。次に、Na₂CO₃溶液 (10 mL) を加え、この混合物を溶媒を蒸発させると残留物が得られ、この残留物をDCM中の10%MeOH (150 mL) により抽出し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると、表題化合物 (1.6 g, 69%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 6.4 Hz, 1 H)、7.08~7.15 (m, 2 H)、2.51 (s, 3 H)、2.35 (s, 3 H)。

40

【0412】

工程2：(3-メチルピリジン-2-イル)メチルアセテートの調製

【化193】



攪拌した2,3-ジメチルピリジン1-オキシド (1.6 g, 12.99 mmol) の無水酢酸 (8 mL) 溶液を1時間、還流した。次に、この反応混合物に飽和NaHCO₃

50

溶液(100mL)を加え、生成物をEtOAc(40mL×3)を使用して抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(50mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物(2.0g、82%)が得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 166.12。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

【0413】

工程3：(3-メチルピリジン-2-イル)メタノールの調製

【化194】



10

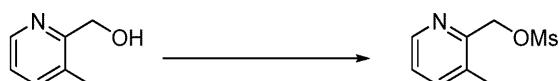
攪拌した(3-メチルピリジン-2-イル)メチルアセテート(2g、12.12mmol)のメタノール(24mL)溶液に、1N NaOH溶液(12mL、14.5mmol)を加え、この混合物を室温で2時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水(100mL)により希釈し、EtOAc(30mL×3)により抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(30mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてDCM中の3~5%メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.6g、40%)が油状物として得られた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.34(d, J=4.8Hz, 1H)、7.57(d, J=8.4Hz, 1H)、7.23~7.20(m, 1H)、5.03(t, J=5.4Hz, 1H)、4.56(d, J=4.0Hz, 2H)、2.30(s, 3H)。MS(ESI)[M+H]⁺ 124.17。

20

【0414】

工程4：(3-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネートの調製

【化195】



30

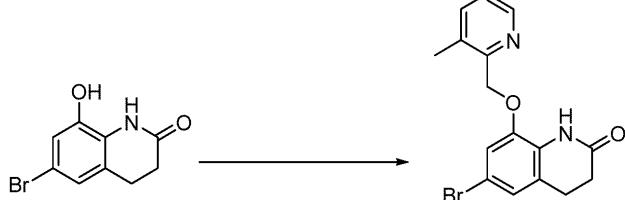
3-メチルピリジン-2-イル)メタノール(0.6g、4.8mmol)のDCM(4mL)溶液にTEA(1.3mL、9.6mmol)を加え、この混合物を0℃で10分間、攪拌した。次に、DCM(1mL)中の塩化メシル(0.5mL、6.3mmol)を滴下して加え、この反応混合物を同一温度で3時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水(50mL)により希釈し、EtOAc(25mL×3)により抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(30mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.8g、81%)が油状物として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 202.23。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

40

【0415】

工程5：6-ブロモ-8-((3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化196】



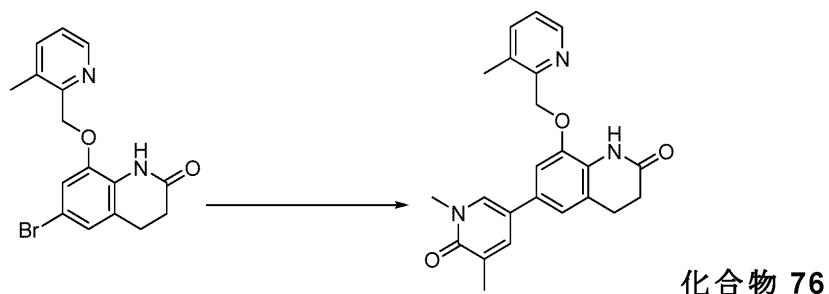
50

D M F (4 m L) 中の K₂CO₃ (0 . 2 4 g、 1 . 8 m m o l) の懸濁液に中間体 3 (0 . 3 g、 1 . 2 m m o l) を加え、この混合物を室温で 1 5 分間、攪拌した。次に、D M F (1 m L) 中の (3 - メチルピリジン - 2 - イル) メタンスルホン酸メチル (0 . 3 g、 1 . 4 m m o l) を滴下して加え、この混合物を室温で 1 6 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (1 0 0 m L) により希釈し、E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、無水 N a₂S O₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として D C M 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 1 7 g、 4 0 %) が固体として得られた。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 4 9 . 2 。 10

【 0 4 1 6 】

工程 6 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 1 9 7 】



攪拌した、6 - ブロモ - 8 - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 7 g、 0 . 4 8 m m o l) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 8 g、 0 . 7 3 m m o l) 、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 溶液に、N₂ を 2 0 分間、パージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 1 5 g、 1 . 4 6 m m o l) の水溶液 (0 . 4 m L) を加え、この混合物に N₂ を 2 0 分間、さらにパージした。次に、P d (P P h₃)₄ (0 . 0 3 g、 0 . 0 5 m m o l) を加え、反応混合物を 8 0 °C で 1 6 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (3 0 m L) により希釈し、E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、無水 N a₂S O₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、(A) 水中 0 . 1 % アンモニア及び(B) 1 0 0 % メタノールをイソクラティックな(A) : (B) = 5 2 : 4 8 で使用して、3 5 分間の分取 H P L C 精製により、化合物 76 (0 . 0 2 0 g、 1 0 %) が固体として得られた。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) 9 . 3 3 (s , 1 H) 、 8 . 4 2 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 9 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 0 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 6 7 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 3 4 ~ 7 . 3 1 (m , 1 H) 、 7 . 2 9 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 0 5 (s , 1 H) 、 5 . 3 1 (s , 2 H) 、 3 . 5 1 (s , 3 H) 、 2 . 9 0 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 4 7 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 4 5 (s , 3 H) 、 2 . 0 9 (s , 3 H) 。M S (E S I) [M + H]⁺ 3 9 0 . 3 。

【 0 4 1 7 】

実施例 5 4 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリ

10

20

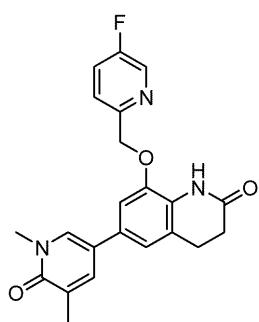
30

40

50

ン - 2 (1 H) - オン

【化 1 9 8】



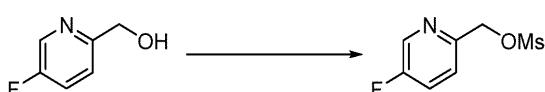
化合物 77

10

【0 4 1 8】

工程 1 : (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチルメタンスルホネートの調製

【化 1 9 9】



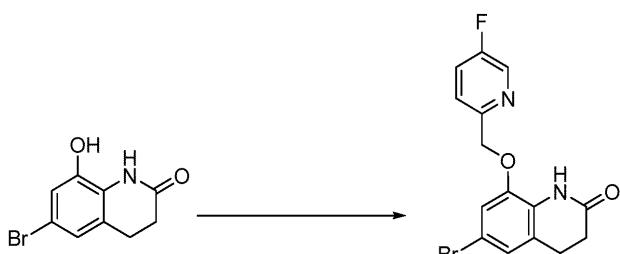
攪拌した (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メタノール (0 . 2 5 g 、 1 . 9 6 8 0 mmol) の D C M (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0 . 5 5 mL 、 3 . 9 3 6 0 mol) を加え、この混合物を 0 °C で 15 分間、攪拌した。次に、塩化メタンスルホニル (0 . 1 9 mL 、 2 . 3 6 1 6 mmol) を同一温度で加え、得られた混合物を室温で 3 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を D C M (7 0 mL) により希釈して、 N a H C O 3 (3 0 mL) の飽和溶液、水 (3 0 mL) 及びブライン溶液 (3 0 mL) により洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 3 2 g 、 7 9 %) が油状物として得られた。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

20

【0 4 1 9】

工程 2 : 6 - ブロモ - 8 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - デヒドロ - キノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 2 0 0】



30

D M F (6 mL) 中の K 2 C O 3 (0 . 5 2 g 、 3 . 7 3 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0 . 3 0 g 、 1 . 2 4 4 8 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチルメタンスルホネート (0 . 3 2 g 、 1 . 6 1 8 2 mmol) を室温で加え、得られた混合物を室温で 8 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を E t O A c (7 0 mL) により希釈し、水 (3 0 mL × 2) 及びブライン溶液 (3 0 mL) により洗浄して無水 N a 2 S O 4 で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 2 0 ~ 4 0 % E t O A c を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 3 5 g 、 5 2 %) が固体として得られた。 M S (E S I) [M + H] + 3 5 2 . 1 4 。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

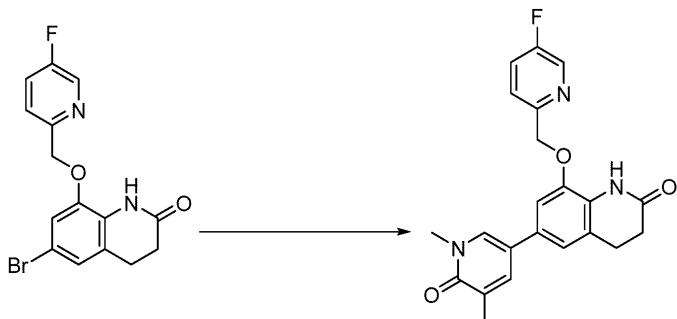
40

【0 4 2 0】

50

工程 3 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - デヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - ((5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - デヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 201】



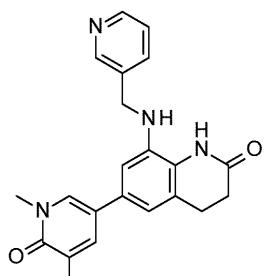
化合物 77

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - デヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 35 g, 0 . 9999 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 32 g, 1 . 2999 mmol) 、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、パージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 32 g, 2 . 9997 mmol) の水溶液 (1 mL) を加え、この混合物に窒素を 10 分間、さらにパージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0 . 058 g, 0 . 0499 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 6 時間、加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、水 (60 mL) を加えた。EtOAc (40 mL × 3) を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 2 . 5 ~ 3 % メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 10 ~ 57 % メタノールを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 77 (0 . 072 g, 18 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9 . 38 (s , 1 H) 、 8 . 59 (d , J = 2 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 97 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 93 (dd , J = 及び 4 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 84 ~ 7 . 78 (m , 1 H) 、 7 . 74 (s , 1 H) 、 7 . 20 (d , J = 1 . 2 Hz , 1 H) 、 7 . 07 (s , 1 H) 、 5 . 30 (s , 2 H) 、 3 . 51 (s , 3 H) 、 2 . 92 (t , J = 7 . 2 Hz , 2 H) 、 2 . 50 (m , 2 H) 、 2 . 08 (s , 3 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 394 . 29。

【0421】

実施例 55 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 8 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 3 , 4 - デヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化 202】



化合物 78

DCPDE (4 mL) 中の AcOH (22 μL, 0 . 388 mmol) 、 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (36 μL, 0 . 388 mmol) 及び中間体 2 (100 mg, 0 . 3

10

20

30

40

50

5.3 mmol) からなる混合物を室温で攪拌した。20時間後、LCMSによって対応するイミンしか観察されなかった。次に、この混合物に、飽和NaHCO₃(10mL)を加え、水層をDCM(3×20mL)により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。残留物をMeOH(4mL)に溶解し、NaBH₄(40mg、1.06mmol)を加え、この反応混合物を室温で2時間、攪拌した。次に、この混合物に飽和NaHCO₃(10mL)及びEtOAc(10mL)を加えた。水相をEtOAc(3×10mL)により抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取HPLCによってこの物質を精製すると、化合物78(21mg、16%)が固体として得られた。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 10.01(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.54(s, 1H)、7.77(d, J=7.8Hz, 1H)、7.38(d, J=1.2Hz, 1H)、7.29(dd, J=7.7, 4.8Hz, 1H)、7.24(d, J=2.4Hz, 1H)、6.61(s, 1H)、6.54(d, J=1.6Hz, 1H)、5.10(s, 1H)、4.43(s, 2H)、3.59(s, 3H)、2.95~2.85(m, 2H)、2.48~2.36(m, 2H)、2.19(s, 3H)。MS(ESI)[M+H]⁺ 375.2。

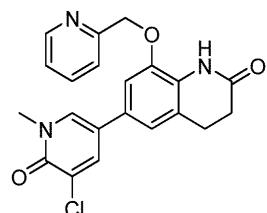
10

【0422】

実施例56：6-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(ピリジン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

【化203】



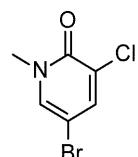
化合物 79

【0423】

30

工程1：5-ブロモ-3-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの調製

【化204】



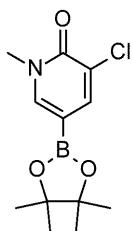
攪拌した5-ブロモ-3-クロロピリジン-2(1H)-オン(4g、19.19mmol)のMeOH(80mL)溶液に、室温でK₂CO₃(7.94g、57.57mmol)を加え、次いでヨウ化メチル(3.6mL、57.57mmol)を添加した。この反応混合物を3時間、70℃に加熱した。この混合物を、加圧下で濃縮し、水(200mL)により希釈し、水層をDCM(3×150mL)により抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)により洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮すると、表題化合物(4g、93%)が固体として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 223.5。

40

【0424】

工程2：3-クロロ-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オンの調製

【化 2 0 5】

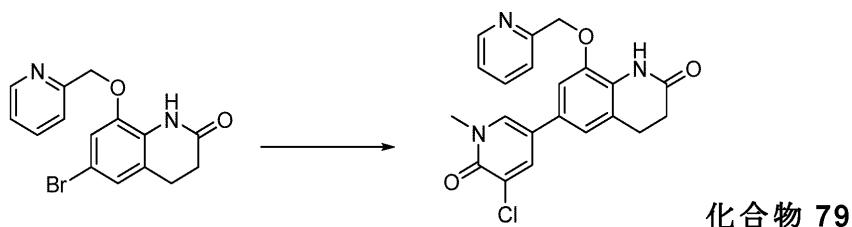


攪拌した、5 - プロモ - 3 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (4 g, 18 mmol) 及び酢酸カリウム (5 . 3 g, 54 mmol) のジオキサン (80 mL) 溶液に窒素を 15 分間、バージした。この反応混合物にビス (ピナコラト) ジボラン (6 . 85 g, 27 mmol) を加え、これに再度、窒素を 30 分間、バージした。Pd (d p p f) C l₂ · C H₂ C l₂ (0 . 73 g, 0 . 09 mmol) を加え、得られた混合物を 110 °C で 16 時間、加熱した。この混合物を冷却し、セライト (商標) によりろ過して、E t O A c (3 × 50 mL) により洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。この物質を、溶離液として D C M 中の MeOH のグラジエント (0 ~ 3 %) を使用して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、次いで E t₂O により粉末にすると、表題化合物 (1 . 5 g, 31 %) が固体として得られた。¹ H N M R (400 MHz, D M S O) ppm 7 . 81 (d , J = 1 . 6 Hz, 1 H), 7 . 71 (d , J = 1 . 6 Hz, 1 H), 3 . 63 (s , 3 H), 1 . 32 (s , 12 H) 。 M S (E S I) [M + H]⁺ 270 . 2 。

【0 4 2 5】

工程 3 : 6 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 2 0 6】



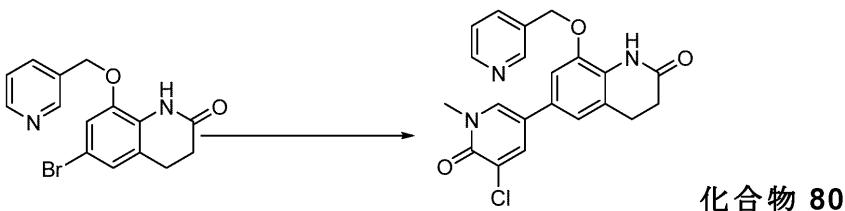
攪拌した、6 - プロモ - 8 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 g, 0 . 903 mmol, 実施例 23 の工程 1 に記載された通り調製した) 及び 3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 32 g, 1 . 173 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 29 g, 2 . 709 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd (P P h₃)₄ (0 . 052 g, 0 . 045 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 4 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (100 mL) により希釈し、E t O A c (100 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として D C M 中の 2 ~ 3 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 17 % アセトニトリルを使用する分取 H P L C 精製により、化合物 79 (0 . 04 g, 11 %) が固体として得られた。¹ H N M R (400 MHz, D M S O) 9 . 41 (s , 1 H), 8 . 58 (d , J = 4 . 4 Hz, 1 H), 8 . 18 (d d , J = 2 . 4 及び 9 . 2 Hz, 2 H), 7 . 88 (t , J = 50

7.2 Hz, 1 H)、7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.35 (t, J = 11.2 Hz, 1 H)、7.26 (s, 1 H)、7.12 (s, 1 H)、5.33 (s, 2 H)、3.58 (s, 3 H)、2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2 H)、2.47 (s, 2 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 396.29。

【0426】

実施例 57 : 6 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル - メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化207】



10

20

30

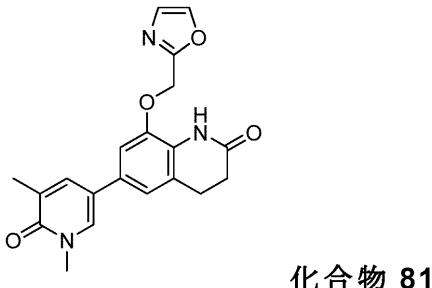
40

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0.3 g、0.903 mmol、実施例 22 の工程 1 に従い調製した) 及び 3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0.32 g、1.173 mmol、実施例 56 のように調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、N₂ を 10 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0.29 g、2.709 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0.052 g、0.045 mmol) を加え、この反応混合物を 90 度 4 時間、加熱した。反応の終了後、反応混合物を水 (100 mL) により希釈し、EtOAc (100 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 2 ~ 4 % メタノールのグラジエントを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1 % ギ酸を含有する水中の 25 % アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 80 (0.02 g、6 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.77 (bs, 1 H)、8.55 (bs, 1 H)、8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、8.05 (d, J = 8 Hz, 1 H)、7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.53 ~ 7.50 (m, 1 H)、7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、7.06 (s, 1 H)、5.36 (s, 2 H)、3.72 (s, 3 H)、3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2 H)、2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 396.2。

【0427】

実施例 58 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (オキサゾール - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化208】

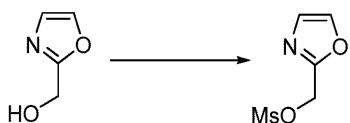


【0428】

50

工程 1 a : オキサゾール - 2 - イルメチルメタンスルホネートの調製

【化 2 0 9】

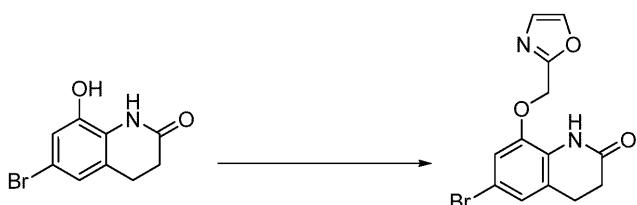


オキサゾール - 2 - イルメタノール (0.25 g、2.5 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に TEA (0.8 mL、6.2 mmol) を加え、この混合物を 0 °C で 10 分間、攪拌した。次に、この反応混合物に DCM (1 mL) 中の塩化メシリル (0.25 mL、3.2 mmol) を滴下して加え、この反応混合物を同一温度で 3 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (25 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.3 g、67%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 178.1。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

【0429】

工程 1 b : 6 - ブロモ - 8 - (オキサゾール - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化 2 1 0】



DMF (4 mL) 中の K₂CO₃ (0.24 g、1.8 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.3 g、1.2 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、DMF (1 mL) 中のオキサゾール - 2 - イルメチルメタンスルホネート (0.26 g、1.4 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で 16 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (100 mL) により希釈し、EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として DCM 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.24 g、62%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 323.29。

【0430】

工程 2 : 6 - (1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (オキサゾール - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

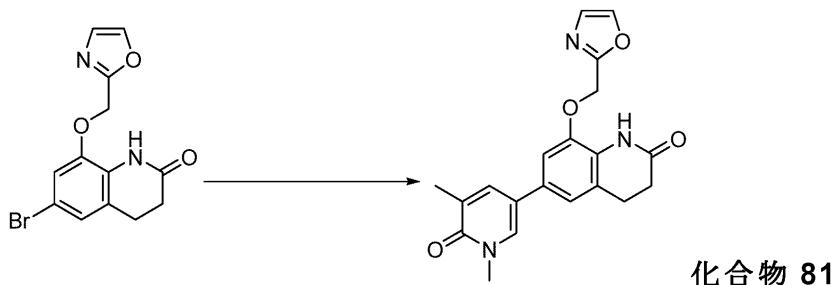
10

20

30

40

【化211】



10

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (オキサゾール - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 24 g 、 0 . 74 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 27 g 、 1 . 1 mmol) 、米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、N₂ を 20 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 23 g 、 2 . 2 mmol) の水溶液 (0 . 4 mL) を加え、この混合物に N₂ を 20 分間、さらにバージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0 . 04 g 、 0 . 037 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 16 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (30 mL) により希釈し、EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライൻ (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 20 % アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 81 (0 . 025 g 、 9 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9 . 17 (s , 1 H) 、 8 . 20 (s , 1 H) 、 7 . 95 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 73 (s , 1 H) 、 7 . 30 (s , 1 H) 、 7 . 24 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 08 (s , 1 H) 、 5 . 34 (s , 2 H) 、 3 . 51 (s , 3 H) 、 2 . 91 (t , J = 14 . 8 Hz , 2 H) 、 2 . 47 (m , 2 H) 、 2 . 08 (s , 3 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 366 . 24。

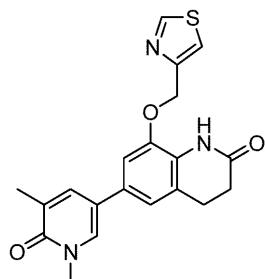
20

30

【0431】

実施例 59 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (チアゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化212】



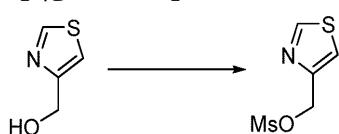
化合物 82

40

【0432】

工程 1 a : チアゾール - 4 - イルメチルメタンスルホネートの調製

【化213】



50

チアゾール - 4 - イルメタノール (0.25 g、2.1 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に TEA (0.8 mL、5.2 mmol) を加え、この混合物を 0 °C で 10 分間、攪拌した。次に、DCM (1 mL) 中の塩化メシル (0.25 mL、2.8 mmol) を滴下して加え、この混合物を同一温度で 3 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (25 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.3 g、71%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.03 (s, 3H)。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

10

20

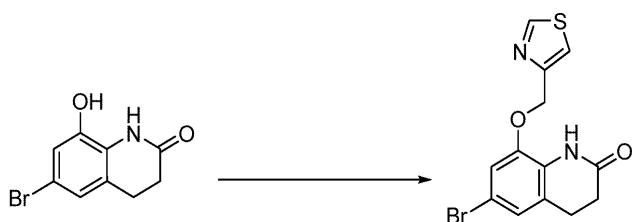
30

40

【0433】

工程 1 b : 6 - ブロモ - 8 - (チアゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化214】

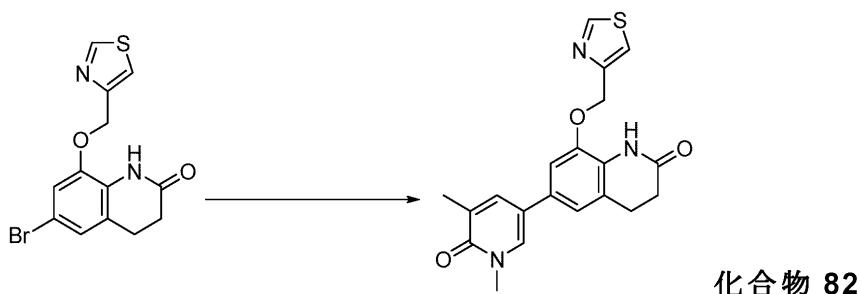


DMF (4 mL) 中の K₂CO₃ (0.24 g、1.8 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.3 g、1.2 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、DMF (1 mL) 中のチアゾール - 4 - イルメチルメタンスルホネート (0.27 g、1.4 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で 16 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (100 mL) により希釈し、EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として DCM 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.25 g、18%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 341.1。

【0434】

工程 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (チアゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化215】



攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (チアゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0.24 g、0.70 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジ

50

ン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 2 g 、 0 . 8 0 m m o l 、 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 溶液に、 N₂ を 2 0 分間、 パージした。次に、 炭酸ナトリウム (0 . 2 2 g 、 2 . 1 m m o l) の水溶液 (0 . 4 m L) を加え、 この混合物に N₂ を 2 0 分間、 さらにパージした。次に、 P d (P P h₃)₄ (0 . 0 4 g 、 0 . 0 3 5 m m o l) を加え、 この反応混合物を 9 0 °で 1 6 時間、 加熱した。次に、 この反応混合物を水 (3 0 m L) により希釈し、 E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン (3 0 m L) により洗浄し、 無水 N a₂ S O₄ で脱水してろ過し、 溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、 この粗生成物を溶離液として D C M 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 次いで、 改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 3 0 % アセトニトリルを使用する分取 H P L C 精製により、 化合物 8 2 (0 . 0 1 0 g 、 3 %) が固体として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 9 . 1 1 (d , J = 2 H z , 1 H) 、 7 . 8 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 8 0 (d , J = 2 H z , 1 H) 、 7 . 7 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 2 1 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 0 5 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 5 . 4 0 (s , 2 H) 、 3 . 6 7 (s , 3 H) 、 3 . 1 5 (t , J = 1 4 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 6 1 (t , J = 1 4 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 2 2 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H]⁺ 3 8 2 . 5 6 。

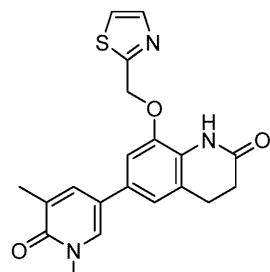
10

【 0 4 3 5 】

実施例 6 0 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

20

【 化 2 1 6 】



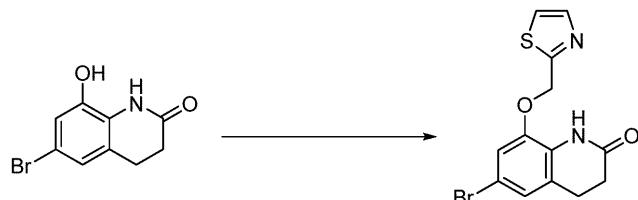
化合物 83

30

【 0 4 3 6 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 8 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【 化 2 1 7 】



40

D M F (4 m L) 中の K₂ C O₃ (0 . 3 5 g 、 2 . 4 9 m m o l) の懸濁液に中間体 3 (0 . 2 g 、 0 . 8 3 m m o l) を加え、 この混合物を室温で 1 5 分間、 搅拌した。次に、 D M F (1 m L) 中のチアゾール - 2 - イルメチルメタンスルホネート (0 . 3 3 g 、 1 . 2 4 m m o l) を室温で滴下して加え、 この混合物を 5 0 °で 1 6 時間、 加熱した。次に、 この反応混合物を水 (5 0 m L) により希釈し、 E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。合わせた E t O A c 層をブライン溶液 (3 0 m L) により洗浄し、 無水 N a₂ S O₄ で脱水し、 ろ過して溶媒を蒸発させると、 粗生成物が得られ、 この粗生成物を、 溶離液として D C M 中の 1 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラム

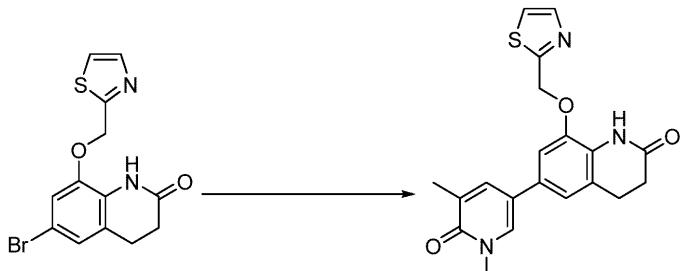
50

ムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物（0.23 g、58%）が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 338.09。

【0437】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(チアゾール-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化218】



化合物 83

攪拌した、6-ブロモ-8-(チアゾール-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン（0.23 g、0.69 mmol）及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン（0.22 g、0.90 mmol）、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した）の1,4-ジオキサン（4 mL）溶液に、N₂を20分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム（0.22 g、2.70 mmol）の水溶液（0.5 mL）を加え、この混合物にN₂を20分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh₃)₄（0.04 g、0.034 mmol）を加え、この反応混合物を90で16時間、加熱した。次に、この反応混合物を水（30 mL）により希釈し、EtOAc（30 mL × 3）により抽出した。合わせたEtOAc層をブライン溶液（30 mL）により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の2~3%メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、水中の0.1%ギ酸中の15~25%のアセトニトリル：メタノール（1:1）を使用する分取HPLC精製により、化合物83（0.025 g、9%）が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 1H)、7.96 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.09 (s, 1H)、5.57 (s, 2H)、3.50 (s, 3H)、2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.47 (m, 2H)、2.07 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 382.29。

【0438】

実施例61：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(オキサゾール-4-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

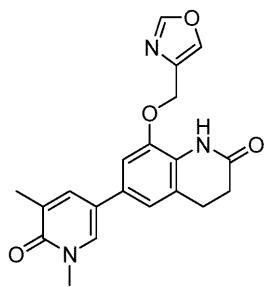
10

20

30

40

【化219】



化合物 84

【0439】

10

工程 1 a : オキサゾール - 4 - イルメチルメタンスルホネートの調製

【化220】



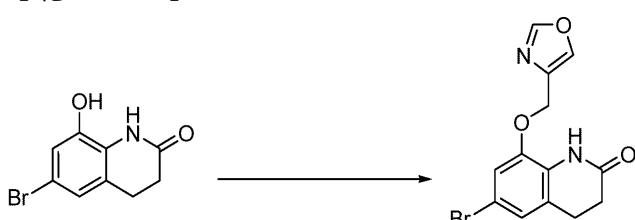
オキサゾール - 4 - イルメタノール (0.25 g、2.5 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に 0 °C で TEA (0.8 mL、6.2 mmol) を加え、この混合物を 0 °C で 10 分間、攪拌した。次に、DCM (1 mL) 中の塩化メシル (0.25 mL、3.2 mmol) を滴下して加え、この混合物を 0 °C で 3 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (25 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.3 g、67%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 178.1。

20

【0440】

工程 1 b : 6 - ブロモ - 8 - (オキサゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化221】



30

DMF (4 mL) 中の K₂CO₃ (0.41 g、3.0 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.25 g、1.0 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、DMF (1 mL) 中のオキサゾール - 4 - イルメチルメタンスルホネート (0.21 g、1.2 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で 16 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水 (100 mL) により希釈し、EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として DCM 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.24 g、54%) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 325.

40

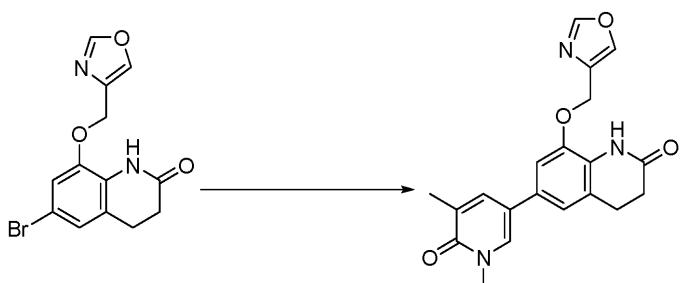
【0441】

工程 2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 - (オキサゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) -

50

オンの調製

【化222】



化合物 84

10

攪拌した、6 - ブロモ - 8 - (オキサゾール - 4 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 23 g、0 . 71 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 26 g、1 . 0 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、N₂ を 20 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 22 g、2 . 1 mmol) の水溶液 (0 . 4 mL) を加え、この混合物に N₂ を 20 分間、さらにバージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0 . 04 g、0 . 035 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 16 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (30 mL) により希釈し、EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3 ~ 5 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0 . 1 % ギ酸を含有する水中の 30 % アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 84 (0 . 005 g、2 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8 . 32 (s, 1 H)、8 . 13 (s, 1 H)、7 . 85 (d, J = 2 . 4 Hz, 1 H)、7 . 79 (, J = 1 . 2 Hz, 1 H)、7 . 23 (d, J = 2 Hz, 1 H)、7 . 06 (d, J = 1 . 6 Hz, 1 H)、5 . 21 (s, 2 H)、3 . 68 (s, 3 H)、3 . 02 (t, J = 7 . 2 Hz, 2 H)、2 . 61 (t, J = 6 Hz, 2 H)、2 . 22 (s, 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 366 . 3。

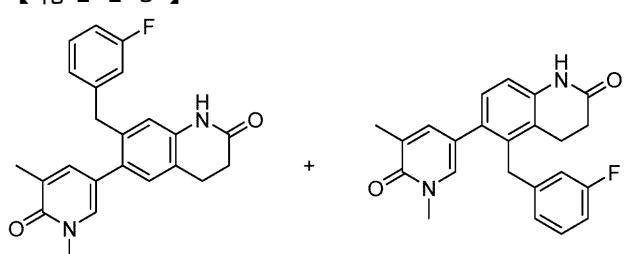
20

30

40

【0442】
実施例 62 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化223】



化合物 85

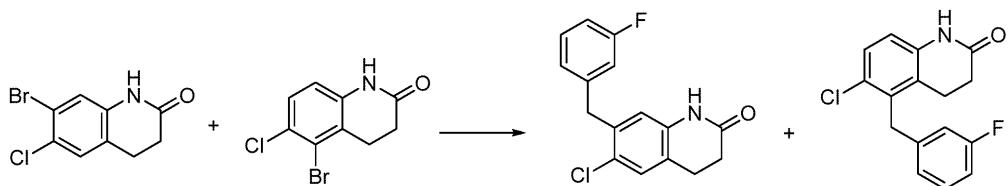
化合物 86

【0443】

工程 1 : 6 - クロロ - 7 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - クロロ - 5 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの混合物の調製

50

【化224】

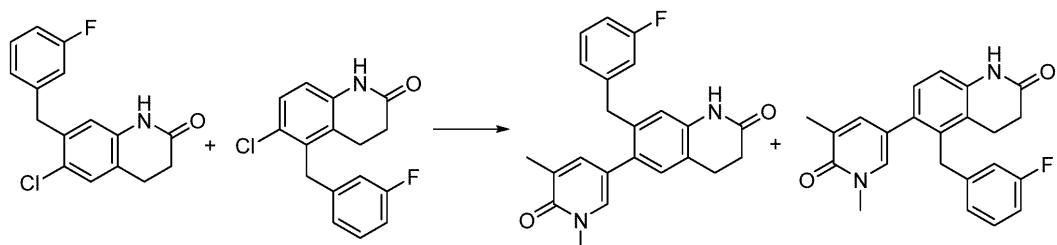


攪拌した、7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 実施例42の工程1bのように調製した) 及び2 - (3 - フルオロベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 4 0 8 g 、 1 . 7 3 m m o l) の混合物の1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、C_s₂C_O₃ (1 . 1 2 5 g 、 3 . 4 5 m m o l) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、PdCl₂(dpbf).CH₂Cl₂ (0 . 0 4 7 g 、 0 . 0 6 m m o l) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下、150°で3時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の50~70%EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物の混合物 (0 . 4 g 、 7 2 %) が半固体として得られた。MS (E S I) [M + H]⁺ 2 9 0 . 3 4 。 10

【0444】

工程2 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製 20

【化225】



化合物 85

化合物 86

攪拌した、6 - クロロ - 7 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び6 - クロロ - 5 - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 5 g 、 1 . 2 1 m m o l) 及び1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 0 2 g 、 2 . 4 2 m m o l 、 米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した) からなる混合物の1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、K₃P O₄ (0 . 7 6 9 g 、 3 . 6 2 m m o l) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu₃P)₂ (0 . 0 3 2 g 、 0 . 0 6 m m o l) を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、150°で4時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてDCM中の1~2%メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物の混合物 (0 . 0 7 5 g) が固体として得られた。この化合物は、改変剤として 40

0.1%ギ酸を含有する水中の30%ACNを使用する分取HPLC精製により、化合物85(0.030g)及び化合物86(0.023g)が固体として得られた。

【0445】

化合物85: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 10.05(s, 1H)、7.41(d, J=2.4Hz, 1H)、7.32~7.26(m, 1H)、7.16(t, J=1.2Hz, 1H)、7.04(s, 1H)、7.03~6.98(m, 1H)、6.83(d, J=7.6Hz, 1H)、6.81~6.78(m, 1H)、6.69(s, 1H)、3.90(s, 2H)、3.42(s, 3H)、2.88~2.84(m, 2H)、2.47~2.43(m, 2H)、1.98(s, 3H)。MS (ESI) [M+H]⁺ 377.29。 10

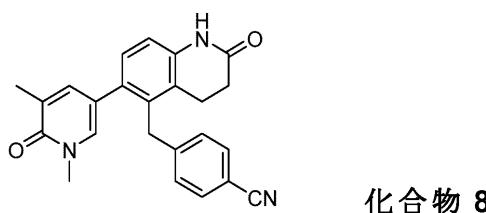
【0446】

化合物86: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 10.16(s, 1H)、7.34(d, J=2.4Hz, 1H)、7.31~7.26(m, 1H)、7.07(d, J=8Hz, 1H)、7.05(d, J=1.2Hz, 1H)、7.02~6.97(m, 1H)、6.86(d, J=8Hz, 1H)、6.76(d, J=7.6Hz, 1H)、6.72(s, 1H)、4.01(s, 2H)、3.37(s, 3H)、2.72~2.68(m, 2H)、2.40~2.36(m, 2H)、1.91(s, 3H)。MS (ESI) [M+H]⁺ 377.29。

【0447】

実施例63: 4-((6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリル 20

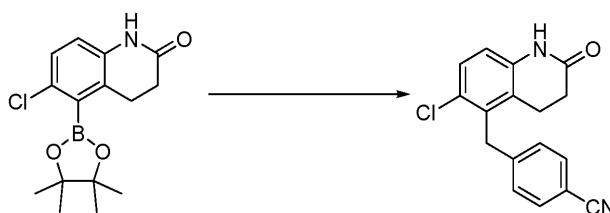
【化226】



【0448】

工程1: 4-((6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)-ベンゾニトリルの調製 30

【化227】



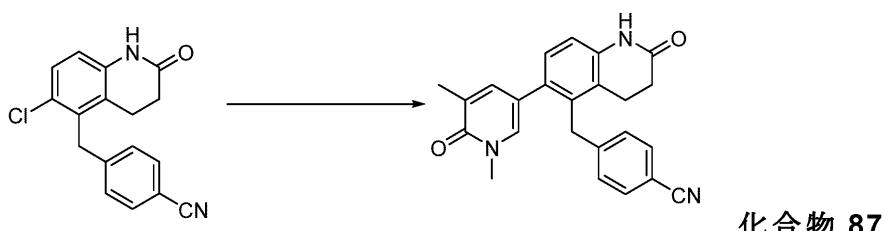
攪拌した、6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.2g、0.65mmol、実施例42の工程1のように調製した)及び4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(0.191g、0.98mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、Cs₂CO₃(0.636g、1.95mmol)の水溶液(0.5mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(0.027g、0.03mmol)を加え、この反応混合物を100℃で5時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液(eluent)としてヘキサン中の40~70%EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー 40

ーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物（0.15 g、67%）が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 295.23。

【0449】

工程2：4-((6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化228】

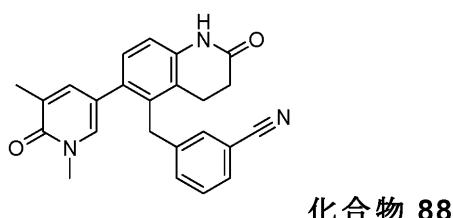


攪拌した、4-((6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリル（0.15 g、0.51 mmol）及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2（1H）-オン（0.189 g、0.76 mmol）、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した）の1,4-ジオキサン（5 mL）溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、K₃PO₄（0.322 g、1.52 mmol）の水溶液（0.5 mL）を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu)₃P₂（0.013 g、0.03 mmol）を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、150°で4時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の1~2%メタノールのグラジエントを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%NH₃を含有する水中の28%ACNを使用する分取HPLC精製により、化合物87（0.025 g、13%）が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.64 (s, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.16~7.27 (m, 4H)、6.93 (d, J = 8 Hz, 1H)、4.16 (s, 2H)、3.51 (s, 3H)、2.86~2.82 (m, 2H)、2.55~2.51 (m, 2H)、2.05 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 384.28。

【0450】

実施例64：3-((6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリル

【化229】



【0451】

工程1：3-((6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)-ベンゾニトリルの調製

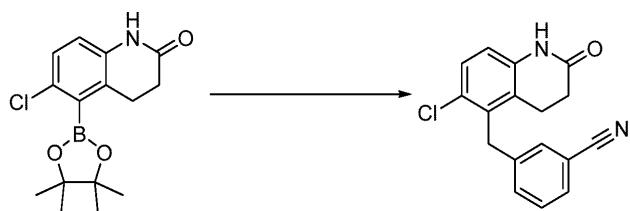
10

20

30

40

【化230】



攪拌した、6 - クロロ - 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) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 g 、 0 . 65 mmol) 及び 3 - (ブロモメチル) ベンゾニトリル (0 . 191 g 、 0 . 98 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、 C₅₂CO₃ (0 . 636 g 、 1 . 95 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、 この混合物に N₂ を 10 分間、 さらにパージした。次に、 PdC₁₂ (dppf) . CH₂C₁₂ (0 . 027 g 、 0 . 03 mmol) を加え、 反応混合物を 100 °で 5 時間、 加熱した。次に、 この反応混合物を溶媒を蒸発させると、 粗生成物が得られ、 この粗生成物を、 溶離液としてヘキサン中の 40 ~ 70 % EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、 表題化合物 (0 . 15 g 、 68 %) が固体として得られた。 MS (ESI) [M + H]⁺ 297 . 23。

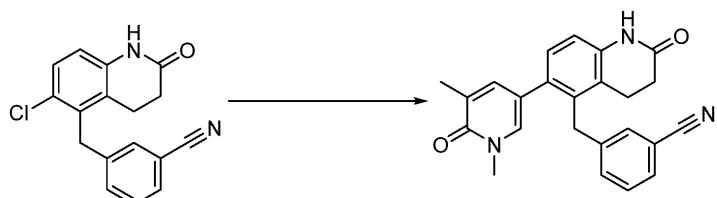
10

20

30

【0452】
工程 2 : 3 - ((6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル) メチル) ベンゾニトリルの調製

【化231】



化合物 88

攪拌した、 3 - ((6 - クロロ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル) メチル) ベンゾニトリル (0 . 15 g 、 0 . 51 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 189 g 、 0 . 76 mmol) 、 米国特許出願公開第 20130053362 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、 K₃PO₄ (0 . 322 g 、 1 . 52 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、 この混合物に N₂ を 10 分間、 再度パージした。次に、 Pd(t - But₃P)₂ (0 . 013 g 、 0 . 03 mmol) を加え、 この反応混合物をマイクロ波照射下、 150 °で 4 時間、 加熱した。次に、 この反応混合物を溶媒を蒸発させると、 粗生成物が得られ、 この粗生成物を、 溶離液として DCM 中の 1 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、 化合物 88 (0 . 015 g 、 8 %) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7 . 56 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 44 (t , J = 8 及び 7 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 29 (s , 1 H) 、 7 . 28 (d , J = 2 Hz , 1 H) 、 7 . 26 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 16 (s , 1 H) 、 7 . 14 (s , 1 H) 、 6 . 93 (d , J = 8 Hz , 1 H) 、 4 . 14 (s , 2 H) 、 3 . 52 (s , 3 H) 、 2 . 86 (m , 2 H) 、 2 . 54 (m , 2 H) 、 2 . 06 (s , 3 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺

40

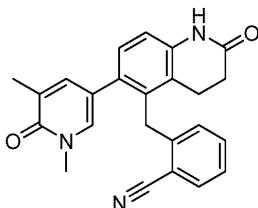
50

$[M + H]^+$ 384.33。

【0453】

実施例65：2-((6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリル

【化232】



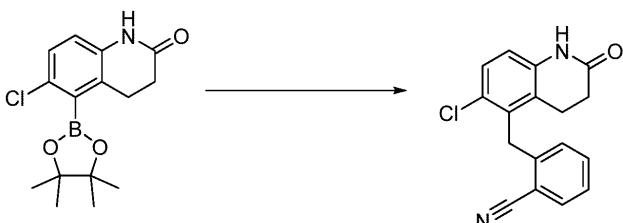
化合物 89

10

【0454】

工程1：2-((6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化233】



20

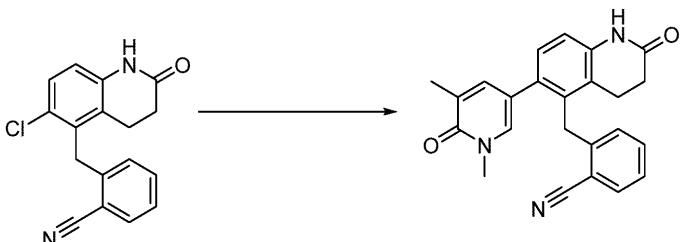
攪拌した、6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.2g、0.65mmol)及び2-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(0.191g、0.98mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に、 N_2 を10分間、バージした。次に、 $C_5_2CO_3$ (0.636g、1.95mmol)の水溶液(0.5mL)を加え、この混合物に N_2 を10分間、さらにバージした。次に、PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(0.027g、0.03mmol)を加え、この反応混合物を100度5時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の40~70% EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.13g、51%)が固体として得られた。MS(EI)[M+H]⁺ 297.18。

30

【0455】

工程2：2-((6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化234】



化合物 89

40

攪拌した、2-((6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル)ベンゾニトリル(0.13g、0.44mmol)及び1,3-ジ

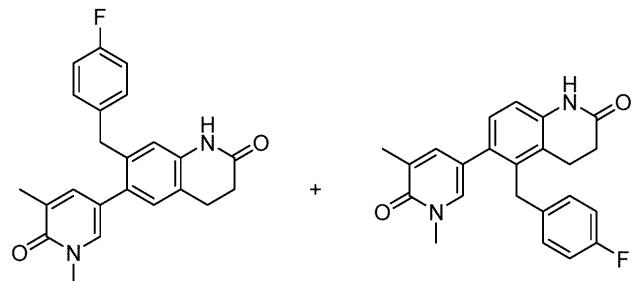
50

メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 6 4 g , 0 . 6 6 m m o l , 米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、 N₂ を 10 分間、 パージした。次に、 K₃P O₄ (0 . 2 7 9 g , 1 . 3 1 m m o l) の水溶液 (0 . 5 m L) を加え、 この混合物に N₂ を 10 分間、 さらにパージした。次に、 P d (t - B u t₃ P)₂ (0 . 0 1 2 g , 0 . 0 2 m m o l) を加え、 この反応混合物をマイクロ波照射下、 1 5 0 ° で 4 時間、 加熱した。次に、 10 この反応混合物を溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、 この粗生成物を溶離液として D C M 中の 1 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 次いで、 改変剤として 0 . 1 % NH₃ を含有する水中の 3 0 % ACN を使用する分取 H P L C 精製により、 化合物 8 9 (0 . 0 1 5 g , 9 %) が固体として得られた。¹H N M R (4 0 0 M H z , MeOD) p p m 7 . 6 5 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 5 3 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 3 6 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 2 4 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 1 1 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 6 . 9 7 ~ 6 . 9 3 (m , 3 H) 、 4 . 2 7 (s , 2 H) 、 3 . 5 1 (s , 3 H) 、 2 . 9 6 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、 2 . 5 9 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、 1 . 9 9 (s , 3 H) 。 M S (E S I) [M + H]⁺ 3 8 4 . 3 3 。

【 0 4 5 6 】

実施例 6 6 : 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【 化 2 3 5 】



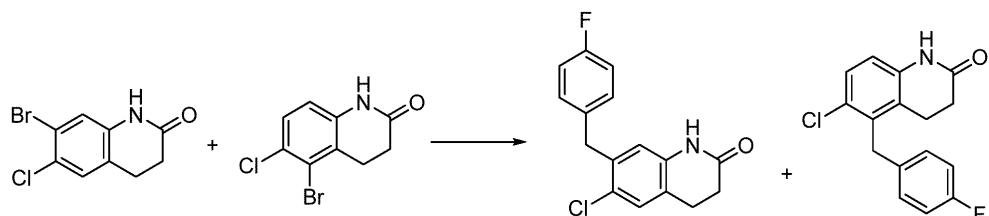
化合物 90

化合物 91

【 0 4 5 7 】

工程 1 : 6 - クロロ - 7 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - クロロ - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの混合物の調製

【 化 2 3 6 】



攪拌した、 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 g , 1 . 1 5 m m o l , 実施例 4 2 の工程 1 b のように調製した) 及び 2 - (4 - フルオロベニジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 3 2 g , 1 . 3 8 m m o l) からなる混合物の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、 N₂ を 1

10

20

30

40

50

0分間、バージした。次に、 Cs_2CO_3 (1.12g、3.45mmol) の水溶液 (0.5mL) を加え、この混合物に N_2 を10分間、さらにバージした。次に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.046g、0.05mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、150で3時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の40~70% EtOAc のグラジエントを使用する、シリカゲル (100~200#) カラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して真空中で溶媒を蒸発させると、表題化合物の混合物 (0.3g、90%) が半固体として得られた。MS (ESI) [M+H]⁺ 289.73。

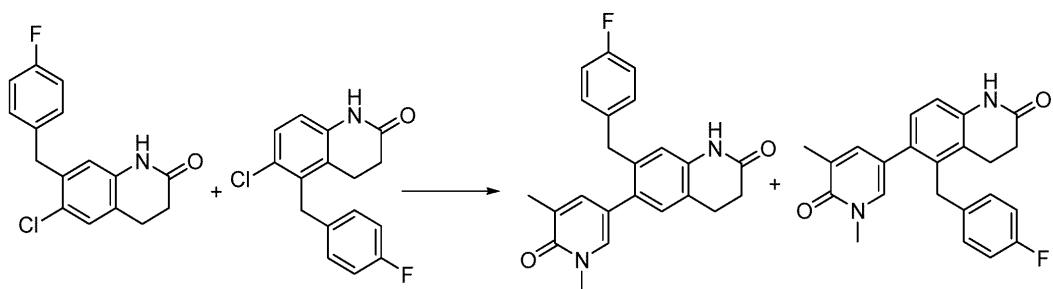
【0458】

10

工程2: 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン及び6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オンの調製

【化237】

20



攪拌した、6-クロロ-7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン及び6-クロロ-5-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (0.23g、0.79mmol) 及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1H)-オン (0.39g、1.58mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)からなる混合物の1,4-ジオキサン (5mL) 溶液に、 N_2 を10分間、バージした。次に、 K_3PO_4 (0.50g、2.38mmol) の水溶液 (0.5mL) を加え、この混合物に N_2 を10分間、さらにバージした。次に、 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_{3}\text{P})_2$ (0.02g、0.03mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、150で4時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 1~2% メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1% ギ酸を含有する水中の 10~60% アセトニトリル：メタノール (1:1) を使用する分取 HPLC 精製により、化合物 90 (0.020g) 及び化合物 91 (0.015g) が固体として得られた。

30

【0459】

40

化合物 90: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d₄) ppm 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.23 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)、7.20 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、7.00~6.92 (m, 4H)、6.80 (s, 1H)、3.91 (s, 2H)、3.50 (s, 3H)、2.97 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H)、2.60 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H)、2.10 (s, 3H)、-NHは見えなかった。MS (ESI) [M+H]⁺ 377.27

【0460】

50

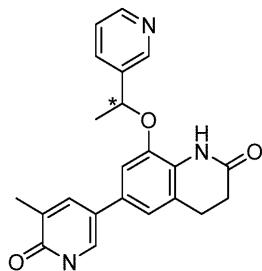
化合物 91: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d₄) ppm 7.24 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.13 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)、7.02~6.96 (m, 4H)、6.90 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)、4.03 (s,

2 H)、3.50 (s, 3 H)、2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2 H)、2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2 H)、2.04 (s, 3 H)、-NHは見えなかった。MS (ESI) [M + H]⁺ 377.27。

【0461】

実施例 67 : 6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1 H)-オン

【化238】

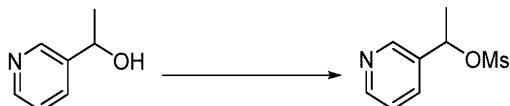


化合物 92a 及び 92b

【0462】

工程 1 a : 1-(ピリジン-3-イル)エチルメチルスルホネートの調製

【化239】



1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (0.5 g, 4.06 mmol) の DCM (8 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.2 mL, 8.12 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。15 分後、塩化メタンスルホニル (0.4 mL, 4.87 mmol) を室温で滴下して加え、得られた混合物を同一温度で 3 時間、攪拌した。次に、反応混合物を DCM (50 mL) により希釈して水 (40 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.5 g, 61%) が油状物として得られた。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

【0463】

工程 1 b : 6-ブロモ-8-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1 H)-オンの調製

【化240】



DMF (5 mL) 中の K₂CO₃ (0.86 g, 6.2241 mmol) の懸濁液に中間体 3 (0.5 g, 2.0747 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分間、攪拌した。次に、1-(ピリジン-3-イル)エチルメタンスルホネート (0.5 g, 2.4896 mmol) を室温で滴下して加え、得られた混合物を室温で 15 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を EtOAc (80 mL) により希釈し、水 (40 mL × 3) 及びブライン溶液 (40 mL) により洗浄して無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として n-ヘキサン中の 30~50% EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0.65 g

10

20

30

40

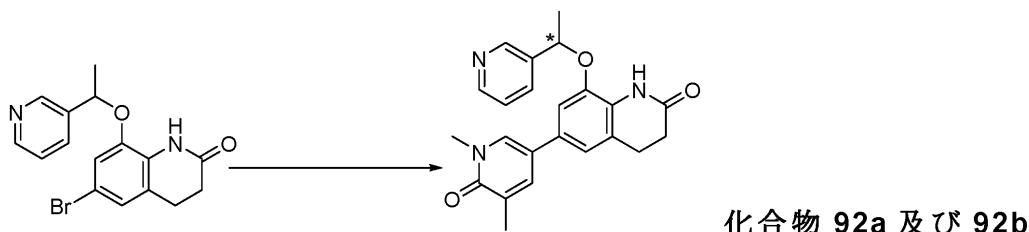
50

、54%）が油状物として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 349.19。この生成物をこのまま、次の工程に使用した。

【0464】

工程2：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化241】



攪拌した、6-ブロモ-8-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.65g、1.81mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.61g、2.44mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(6mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム(0.60g、5.61mmol)の水溶液(1mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.1g、0.09mmol)を加え、この反応混合物を100℃で8時間、加熱した。溶媒を蒸発させて、水(80mL)を加えた。EtOAc(30mL × 3)を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(40mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の1.8~2%メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の10~45%メタノールを使用する分取HPLC精製により、化合物92a及び92b(0.088g)のラセミ混合物が固体として得られた。液体CO₂中の5~50%IPAを使用するキラル分取HPLC精製によりこの混合物をさらに精製すると、化合物92a(0.026g)及び化合物92b(0.028g)が分離された固体として得られた。

【0465】

化合物92a：保持時間 = 4.63分：¹H NMR (400MHz, DMSO) 9.47(s, 1H)、8.80(s, 1H)、8.46(d, J = 3.6Hz, 1H)、8.05(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.84(s, 1H)、7.61(s, 1H)、7.38~7.35(m, 1H)、7.08(s, 1H)、6.94(s, 1H)、5.83~5.82(m, 1H)、3.49(s, 3H)、2.86(t, J = 7.6Hz, 2H)、2.48(m, 2H)、2.06(s, 3H)、1.65(d, J = 6.0Hz, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 390.33。

【0466】

化合物92b：保持時間 = 5.7分：¹H NMR (400MHz, DMSO) 9.47(s, 1H)、8.80(s, 1H)、8.46(d, J = 3.6Hz, 1H)、8.05(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.84(s, 1H)、7.61(s, 1H)、7.38~7.35(m, 1H)、7.08(s, 1H)、6.94(s, 1H)、5.85~5.80(m, 1H)、3.49(s, 3H)、2.86(t, J = 7.6Hz, 2H)、2.48(t, DMSOと一緒である, 2H)、2.06(s, 3H)、1.65(d, J = 6.0Hz, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 390.33。

【0467】

10

20

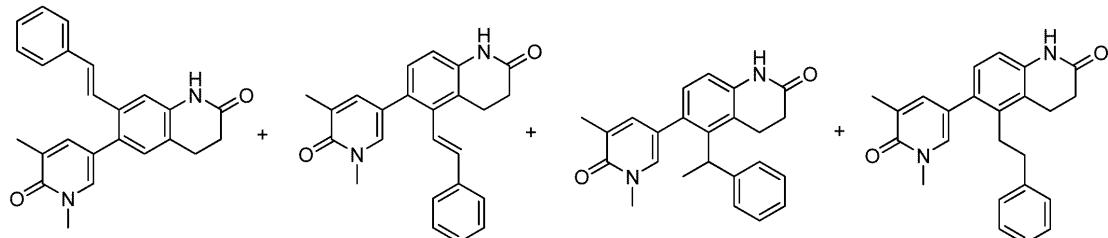
30

40

50

実施例 6 8 : (E) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - スチリル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、(E) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - スチリル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - フェニルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 2 4 2】



化合物 93

化合物 94

化合物 95

化合物 96

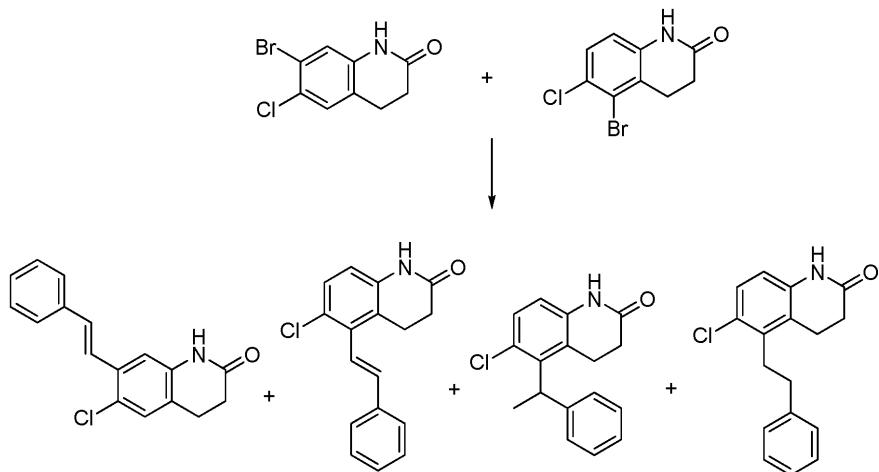
10

【0 4 6 8】

工程 1 : (E) - 6 - クロロ - 7 - スチリル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、(E) - 6 - クロロ - 5 - スチリル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、6 - クロロ - 5 - (1 - フェニルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 6 - クロロ - 5 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンからなる混合物の調製

20

【化 2 4 3】



30

攪拌した、7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 4 g 、 1 . 5 4 mmol) 、実施例 4 2 の工程 1 b のように調製した) 及び 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - フェネチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 5 3 5 g 、 2 . 3 0 mmol) からなる混合物の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に、 N₂ を 10 分間、バージした。次に、 Cs₂ CO₃ (1 . 5 g 、 4 . 6 1 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 10 分間、さらにバージした。次に、 PdCl₂ (dppf) · CH₂ Cl₂ (0 . 0 6 3 g 、 0 . 0 8 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下、 150 °C で 3 時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 40 ~ 70 % EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物フラ

40

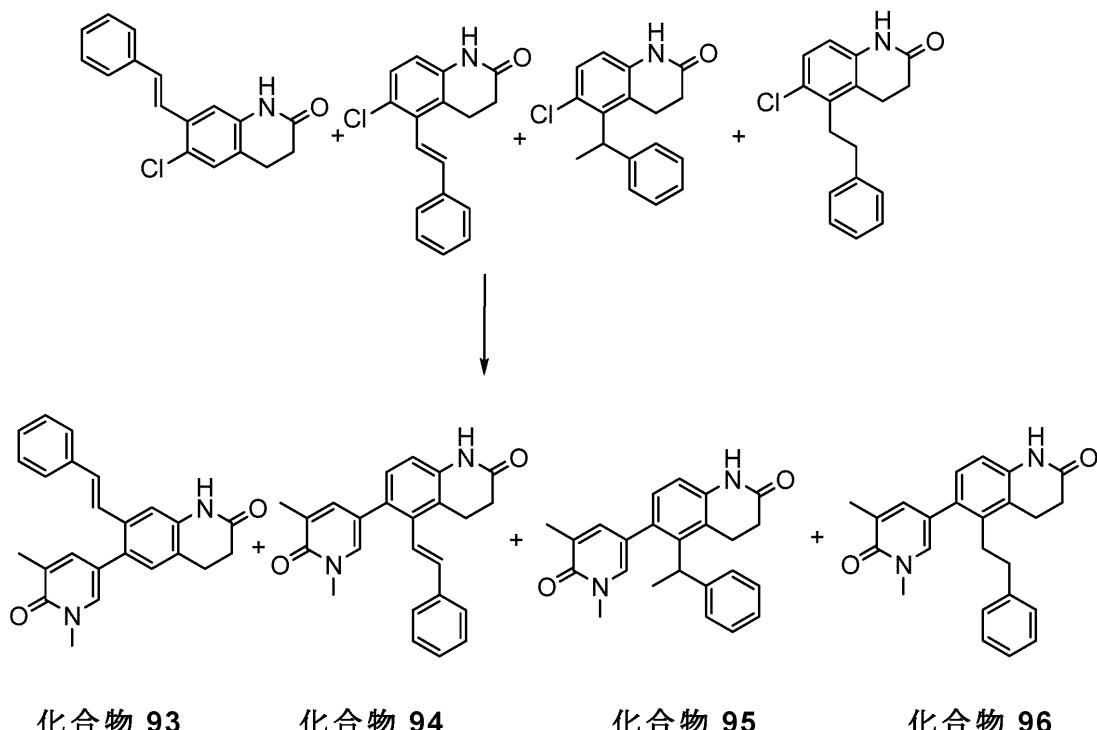
50

クションを収集して溶媒を蒸発させると、混合物（0.35 g、38%）が半固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 286.13。

【0469】

工程2：(E)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-スチリル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、(E)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-スチリル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン及び6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フェネチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化244】



10

20

30

40

化合物 93

化合物 94

化合物 95

化合物 96

攪拌した、(E)-6-クロロ-7-スチリル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、(E)-6-クロロ-5-スチリル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、6-クロロ-7-フェネチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン及び6-クロロ-5-フェネチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.35 g、1.22 mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.458 g、1.84 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)からなる混合物の1,4-ジオキサン(5 mL)溶液に、N₂を10分間、バージした。次に、K₃PO₄(0.78 g、3.67 mmol)の水溶液(1 mL)を加え、この混合物にN₂を10分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu)₃P₂(0.032 g、0.06 mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、150°Cで4時間、加熱した。次に、この反応混合物を溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の1~2%メタノールのグラジエントを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の40%AQNを使用する分取HPLC精製により、化合物93(0.015 g)、化合物94(0.025 g)、化合物95(0.01 g)及び0.06 gの化合物の混合物の固体フラクションが得られた。改変剤として0.1%ギ酸を含有する水中の5~50%AQNを使用する分取HPLC精製によって、未知の異性

50

体の混合物を再精製すると、化合物 96 (0.005 g) が得られた。

【0470】

化合物 93 : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.17 (s, 1 H)、7.56 (s, 1 H)、7.48 (s, 1 H)、7.46 (s, 1 H)、7.38 ~ 7.34 (m, 2 H)、7.32 (s, 1 H)、7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1 H)、7.24 (s, 1 H)、7.14 (s, 1 H)、7.10 (d, J = 16.4 Hz, 1 H)、6.96 (d, J = 16.4 Hz, 1 H)、3.45 (s, 3 H)、2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.45 (m, 2 H)、2.04 (s, 3 H); MS (ESI) [M + H]⁺ 371.31。 10

【0471】

化合物 94 : 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.53 (s, 1 H)、7.45 ~ 7.41 (m, 3 H)、7.36 ~ 7.32 (m, 2 H)、7.29 ~ 7.25 (m, 1 H)、7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.05 (d, J = 16.8 Hz, 1 H)、6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、6.53 (d, J = 16.8 Hz, 1 H)、3.60 (s, 3 H)、3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2 H)、2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2 H)、2.08 (s, 3 H); MS (ESI) [M + H]⁺ 371.31。

【0472】

化合物 95 : 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.42 ~ 7.25 (m, 4 H)、7.20 ~ 7.13 (m, 3 H)、7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.51 ~ 4.46 (m, 1 H)、3.55 (s, 3 H)、2.82 ~ 2.74 (m, 1 H)、2.53 ~ 2.45 (m, 1 H)、2.39 ~ 2.32 (m, 1 H)、2.25 ~ 2.16 (m, 1 H)、2.09 (s, 3 H)、1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ESI) [M + H]⁺ 373.36。 20

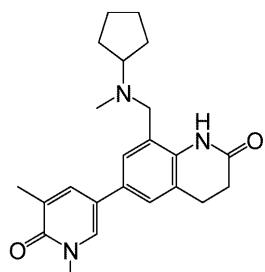
【0473】

化合物 96 : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.10 (b s, 1 H)、7.31 (s, 1 H)、7.24 ~ 7.15 (m, 4 H)、7.01 (s, 1 H)、6.99 (s, 1 H)、6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、3.45 (s, 3 H)、2.97 ~ 2.94 (m, 2 H)、2.80 ~ 2.78 (m, 2 H)、2.32 ~ 2.71 (m, 2 H)、2.45 ~ 2.41 (m, 2 H)、2.03 (s, 3 H); MS (ESI) [M + H]⁺ 373.31。 30

【0474】

実施例 69 : 8 - ((シクロペンチル(メチル)アミノ)メチル) - 6 - (1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化245】



化合物 97

【0475】

工程 1a : カリウム((シクロペンチルアミノ)メチル)トリフルオロボレートの調製

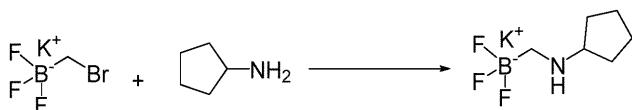
10

20

30

40

【化246】

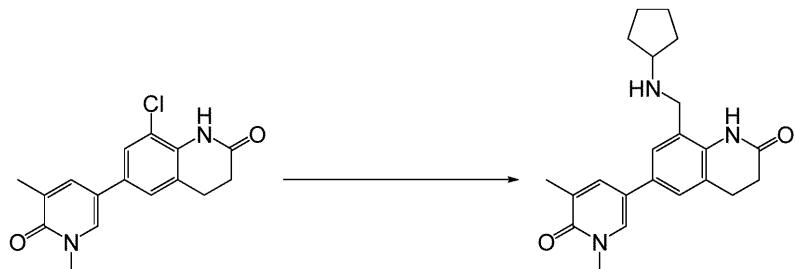


封管中で、カリウム(プロモメチル)トリフルオロボレート(0.5 g、2.49 mmol)にシクロペンタノアミン(0.26 g、2.99 mmol)、THF(2 mL)及びt-BuOH(1 mL)を加えた。この混合物を60°で20時間、加熱し、次に、真空中で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物をアセトニトリル(25 mL)に懸濁させて、ろ過した。ろ液を溶媒を蒸発させて、生成物をジエチルエーテル(10 mL)中で沈殿させた。得られた沈殿物をろ過して、真空中で乾燥すると、表題化合物(0.35 g、69%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO) ppm 7.58(s, 1H)、3.26~3.21(m, 1H)、1.93~1.81(m, 2H)、1.72~1.63(m, 4H)、1.58~1.45(m, 4H)。

【0476】

工程1b: 8-((シクロペンチルアミノ)メチル)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化247】



1,4-ジオキサン(5 mL)及び水(1 mL)中の攪拌した中間体1(0.3 g、0.99 mmol)及びカリウム((シクロペンチルアミノ)メチル)トリフルオロボレート(0.3 g、1.49 mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(0.97 g、2.97 mmol)を加え、この混合物をN₂により、10分間、脱気した。次に、Pd(OAc)₂(0.022 g、0.1 mmol)及びX-phos(0.24 g、0.5 mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、120°で2時間、加熱した。次に、この反応混合物を真空中で溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてDCM中の1~2%メタノールのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0.1%アンモニアを使用する水中の32~40%アセトニトリルを使用する分取HPLC精製により、表題化合物(0.06 g、33%)が得られた。MS(ESI) [M+H]⁺ 366.36。

【0477】

工程2: 8-((シクロペンチル(メチル)アミノ)メチル)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

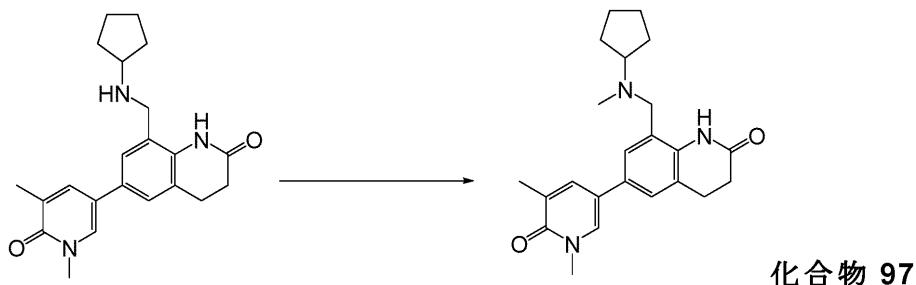
10

20

30

40

【化248】



10

搅拌した、8 - ((シクロペンチルアミノ)メチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 06 g、0 . 16 mmol) の D M F (1 mL) 溶液に、K₂C O₃ (0 . 068 g、0 . 49 mmol) を加えた。次に、ヨウ化メチル (0 . 047 g、0 . 33 mmol) を0 度で加え、この混合物をマイクロ波照射下、120 度で1時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、E t O A c (3 × 50 mL) を使用して生成物を抽出した。有機層を一緒にし、無水N a₂S O₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてD C M 中の1 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用して、カラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として5 mM 酢酸アンモニウムを使用する水中の35 ~ 85 % アセトニトリルを使用する分取H P L C 精製により、化合物97 (0 . 012 g、19 %) が固体として得られた。¹H N M R (400 MHz, D M S O) p p m 10 . 14 (s, 1 H) 、7 . 93 (s, 1 H) 、7 . 72 (s, 1 H) 、7 . 35 (s, 1 H) 、7 . 26 (s, 1 H) 、3 . 65 (s, 2 H) 、3 . 50 (s, 3 H) 、2 . 93 (t, J = 7 . 4 Hz, 2 H) 、2 . 79 ~ 2 . 75 (m, 1 H) 、2 . 50 (m, 2 H) 、2 . 08 (s, 3 H) 、2 . 07 (s, 3 H) 、1 . 90 ~ 1 . 83 (m, 2 H) 、1 . 67 ~ 1 . 48 (m, 6 H) 。M S (E S I) [M + H]⁺ 380 . 04。

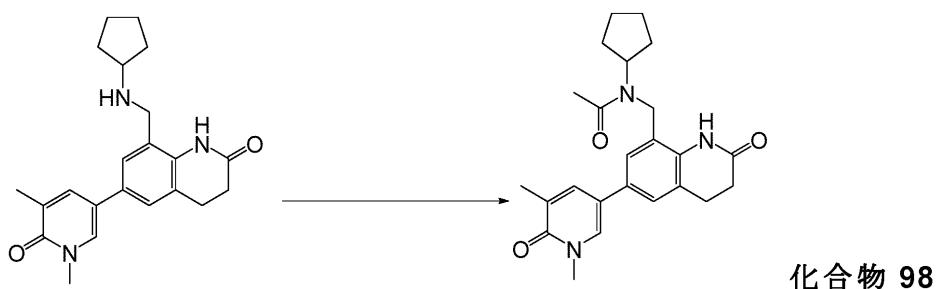
20

【0478】

実施例70 : N - シクロペンチル - N - ((6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) メチル) アセトアミド

30

【化249】



40

搅拌した、8 - ((シクロペンチルアミノ)メチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 g、0 . 55 mmol、実施例69に従って調製した) 及びT E A (0 . 23 mL、1 . 65 mmol) のD C M (10 mL) 溶液に、0 度で塩化アセチル (0 . 06 mL、0 . 82 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で2時間、搅拌した。次に、この反応混合物を減圧下で溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液としてD C M 中の1 ~ 3 % メタノールのグラジエントを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として0 . 02 % アンモニアを含有する水中の10 ~ 40 % A C N を使用する分取H P L C 精製により、化合物98 (0 .

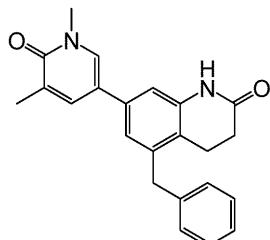
50

0.3 g、13%）が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.27 (s, 1H)、6.99 (s, 1H)、4.30~4.60 (m, 3H)、3.52 (s, 3H)、2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.20~2.00 (m, 5H)、1.90~1.70 (m, 2H)、1.70~1.60 (m, 2H)、1.60~1.40 (m, 4H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 408.34。

【0479】

実施例71：5-ベンジル-7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-キノリン-2(1H)-オン

【化250】

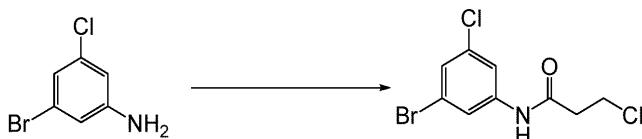


化合物 99

【0480】

工程1：N-(3-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-クロロプロパンアミドの調製

【化251】

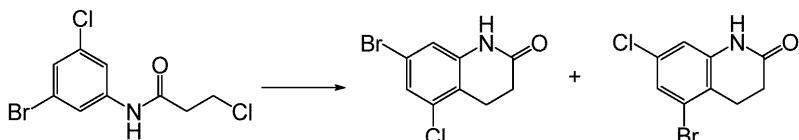


アセトン(12.5 mL)及び水(25 mL)中の攪拌した3-ブロモ-5-クロロアニリン(5 g、2.42 mmol)及びK₂CO₃(5 g、3.35 mmol)の溶液に、0で塩化3-クロロプロパノイル(3.8 g、3.03 mmol)を滴下して加え、この混合物を15分間、攪拌した。次に、反応混合物をろ過し、真空下で溶媒を蒸発させて、水(300 mL)により洗浄し、真空下で乾燥すると、表題化合物(7 g、94%)が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 296.49。

【0481】

工程2：7-ブロモ-5-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンと5-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの混合物の調製

【化252】



N-(3-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-クロロプロパンアミド(7 g、23.5 mmol)及びAlCl₃(14 g、105 mmol)からなる混合物を140で3時間、加熱した。次に、この反応混合物を氷水中でクエンチし、希HCl(200 mL)で中和してEtOAc(500 mL × 2)により抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の20~30% EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクション(位置異性体)を収集して溶媒を蒸発させると、表題混合物(2.3 g、37%)が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 260.49。

【0482】

10

20

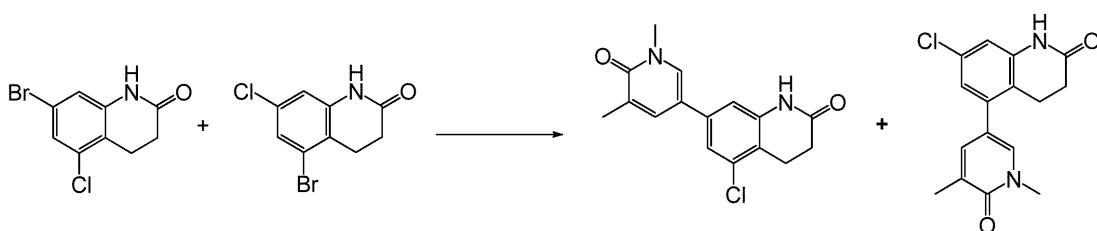
30

40

50

工程 3 : 7 - クロロ - 5 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 253】



10

中間体4

攪拌した、7 - プロモ - 5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン及び 5 - プロモ - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 5 g 、 1 . 45 mmol) 及び 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 - トリメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 43 g 、 1 . 73 mmol) からなる混合物の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液に室温で N₂ を 20 分間、パージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 45 g 、 4 . 34 mmol) の水溶液 (0 . 5 mL) を加え、この混合物に N₂ を 20 分間、さらにパージした。次に、Pd (PPh₃)₄ (0 . 08 g 、 0 . 077 mmol) を加え、この反応混合物を 90 °C で 6 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (100 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液として DCM 中の 1 ~ 2 % メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、0 . 064 g の 7 - クロロ - 5 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンが収率 11 % で、及び 0 . 112 g の 5 - クロロ - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 4) が収率 19 % で得られた。

20

【0483】

30

中間体 4 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 10 . 26 (s , 1 H) 、 7 . 66 (s , 1 H) 、 7 . 39 (s , 1 H) 、 6 . 94 (s , 1 H) 、 6 . 91 (s , 1 H) 3 . 48 (s , 3 H) 、 2 . 82 (t , J = 7 . 2 Hz , 2 H) 、 2 . 39 (t , J = 7 . 2 Hz , 2 H) 、 2 . 04 (s , 3 H) 。 MS (ESI) [M + H]⁺ 303 . 60 。

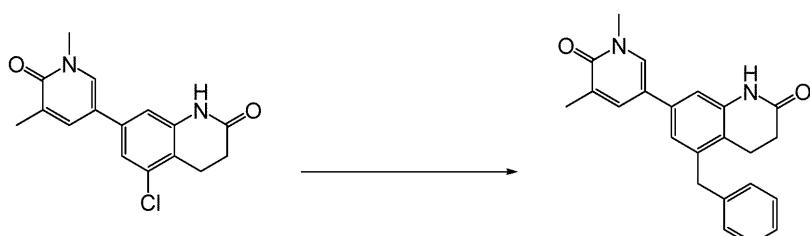
【0484】

30

工程 4 : 5 - ベンジル - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンの調製

【化 254】

40



化合物 99

攪拌した中間体 4 (0 . 2 g 、 0 . 66 mmol) 及び 2 - ベンジル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 28 g 、 1 . 31 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、N₂ を 20 分間、パージした。次に、リン酸カリウ

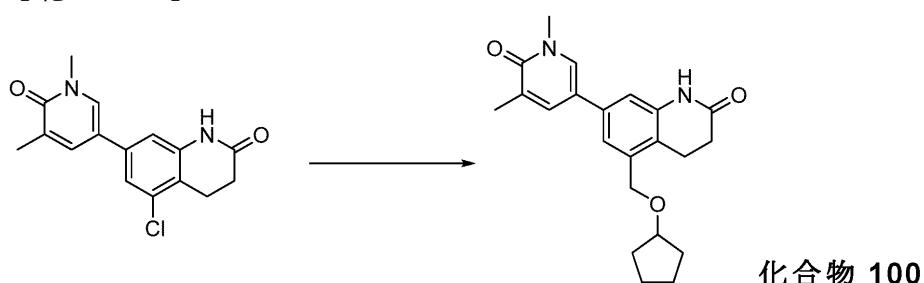
50

ム (0.4 g、1.98 mmol) の水溶液 (0.8 mL) を加え、この混合物に N₂ を 20 分間、さらにバージした。次に、Pd(t-Bu₃P)₂ (0.016 g、0.033 mmol) を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、120 °C で 1 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (50 mL × 3) により抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 1~2% メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1% ギ酸を含有する水中の 40~60% アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 99 (0.03 g、12%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 100.04 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.27 (t, J = 8 Hz, 2H)、7.17 (d, J = 7.2 Hz, 3H)、7.11 (s, 1H)、6.89 (s, 1H)、4.01 (s, 2H)、3.51 (s, 3H)、2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.07 (s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 359.29。

【0485】

実施例 72 : 5 - ((シクロペンチルオキシ)メチル) - 7 - (1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン

【化 255】



攪拌した、中間体 4 (0.1 g、0.33 mmol) 及びカリウム ((シクロペンチルオキシ)メチル)トリフルオロボレート (0.135 g、0.66 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、N₂ を 20 分間、バージした。次に、Cs₂CO₃ (0.325 g、0.99 mmol) の水溶液 (0.3 mL) を加え、この混合物に N₂ を 20 分間、さらにバージした。次に、Pd(OAc)₂ (0.025 g、0.099 mmol) 及び X-Phos (0.08 g、0.165 mmol) を加え、この反応混合物を 100 °C で 16 時間、加熱した。次に、この反応混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (50 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 1~2% メタノールのグラジエントを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、改変剤として 0.1% アンモニアを含有する水中の 47~50% アセトニトリルを使用する分取 HPLC 精製により、化合物 100 (0.019 g、16%) が固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) ppm 100.06 (s, 1H)、7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、6.93 (s, 1H)、4.41 (s, 2H)、3.98~3.96 (m, 1H)、3.51 (s, 3H)、2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.07 (s, 3H)、1.69~1.62 (m, 6H)、1.50~1.49 (m, 2H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 367.29。

【0486】

実施例 73 : 7 - (1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イ

10

20

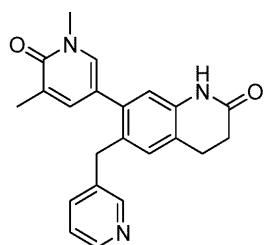
30

40

50

ル) - 6 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン

【化256】



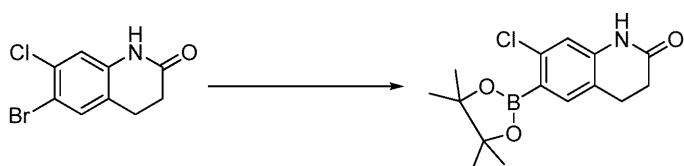
化合物 101

10

【0487】

工程1：7 - 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) - オンの調製

【化257】



20

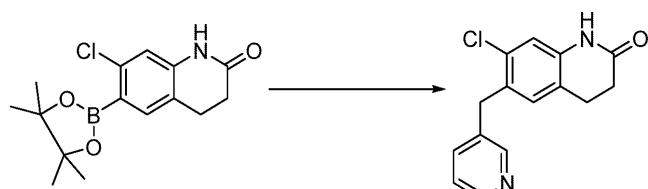
攪拌した、6 - プロモ - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (1 g、3 . 8 4 mmol)、実施例30に詳述されている通り調製した)及び酢酸カリウム (1 . 1 3 g、1 1 . 5 1 mmol)の1 , 4 - ジオキサン (2 0 mL)溶液に、N₂を15分間、バージした。次に、4 , 4' , 4' , 5 , 5 , 5' , 5' - オクタメチル - 2 , 2' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (4 . 9 g、1 9 . 1 9 mmol)を加え、この混合物にN₂を15分間、さらにバージした。次に、Pd (dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0 . 1 5 g、0 . 0 2 mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波照射下、1 0 0 で3 0 分間、攪拌した。次に、この混合物をセライト (商標) 床によりろ過し、EtOAc (2 0 mL × 3)により洗浄した。合わせた有機層を真空下で溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、この粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の2 5 % EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物 (0 . 6 5 g、5 5 %) が固体として得られた。MS (ESI) [M + H]⁺ 3 0 8 . 2 9。

30

【0488】

工程2：7 - クロロ - 6 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの調製

【化258】



40

攪拌した、7 - 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 (0 . 2 5 g、0 . 8 1 mmol)及び3 - (プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (0 . 3 1 g、1 . 2 2 mmol)の1 , 4 - ジオキサン (5 mL)溶液に、N₂を1 0 分間、バージした。次に、炭酸ナトリウム (0 . 2 6 g、2 . 4 3 mmol)の水溶液 (2 mL)を加え、この

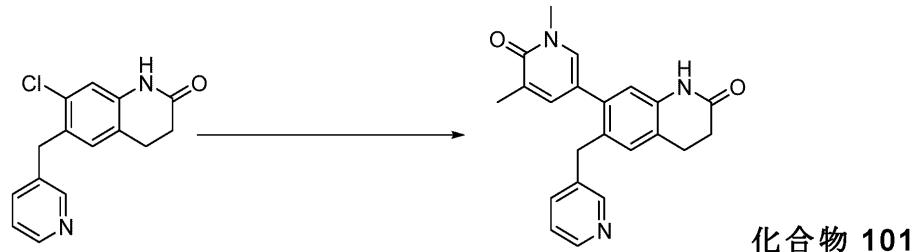
50

混合物に N_2 を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd(PPh_3)₄(0.047 g、0.04 mmol)を加え、この反応混合物を 100 °C で 3 時間、加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、EtOAc(10 mL × 3)を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)及びブライン溶液(20 mL)により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 2~3% メタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して溶媒を蒸発させると、表題化合物(0.1 g、45%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, MeOD) ppm 8.42(d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、8.38(dd, $J = 1.6$ Hz, 1H)、7.67(d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.39~7.35(m, 1H)、7.19(s, 1H)、6.95(s, 1H)、4.64(s, 1H)、4.10(s, 2H)、2.94(t, $J = 7.4$ Hz, 2H)、2.60~2.56(m, 2H)。MS(ESI) [M+H]⁺ 273.23。

【0489】

工程 3 : 7-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの調製

【化259】



攪拌した、7-クロロ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.1 g、0.37 mmol)及び1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.11 g、0.44 mmol)、米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した)の1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に、 N_2 を 10 分間、バージした。次に、 K_3PO_4 (0.23 g、1.10 mmol)の水溶液(0.7 mL)を加え、この混合物に N_2 を 10 分間、さらにバージした。次に、Pd(*t*-But₃P)₂(0.01 g、0.02 mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波中、150 °C で 9 時間、加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、EtOAc(10 mL × 3)を使用して生成物を抽出した。合わせた有機層を水(15 mL)及びブライン溶液(15 mL)により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、溶媒を蒸発させると粗生成物が得られ、この粗生成物を溶離液として DCM 中の 3% メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物フラクションを収集して、真空中で溶媒を蒸発させると、化合物 101(0.03 g、20%)が固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, MeOD) ppm 8.33(dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H)、8.13(d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.45(dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H)、7.34~7.26(m, 2H)、7.23~7.16(m, 2H)、6.74(s, 1H)、4.00(s, 2H)、3.55(s, 3H)、3.00(t, $J = 7.6$ Hz, 2H)、2.61(dd, $J = 8.5, 6.7$ Hz, 2H)、2.11(s, 3H)。MS(ESI) [M+H]⁺ 360.18。

【0490】

実施例 74：生物学的活性

a) インビトロでのプロモドメイン阻害アッセイ

プロモドメイン阻害剤の活性を測定するために、His-エピトープをタグ付けした B

10

20

30

40

50

R D 4 B D 1 4 9 - 1 7 0 を B P S B i o s c i e n c e から 購入する。 B R D 4 結合及び阻害は、 A l p h a L I S A t e c h n o l o g y (P e r k i n - E l m e r) を 使用して、 ビオチン化 H 4 - テトラアセチルペプチド (H 4 K 5 / 8 / 1 2 / 1 6 ; A n a S p e c # 6 4 9 8 9 - 0 2 5) の、 標的との関わりを モニタリングすることにより評価する。 具体的には、 3 8 4 ウェルの O p t i P l a t e において、 B R D 4 (B D 1) (2 0 0 n M 、 最終) を、 D M S O (最終は 1 . 0 % D M S O) 又は D M S O 中の化合物の希釈シリーズのどちらかと一緒に 予備インキュベートする。 試薬はすべて、 5 0 m M H E P E S (p H 7 . 4) 、 1 0 0 m M N a C l 、 0 . 1 % (w / v) B S A 及び 0 . 0 5 % (w / v) C H A P S を 含有する アッセイ用緩衝液中で 希釈する。 室温で 3 0 分間、 インキュベートした後、 H 4 ペプチド (2 0 0 n M の 最終) を 加え、 この 反応物を 室温で さらに 3 0 分間、 インキュベートする。 次に、 アルファストレプトアビジンドナービーズ及び A l p h a L I S A ニッケルキレート受容体ビーズを 加え、 それぞれ 1 0 μ g / m L となる 最終濃度にする。 1 時間後、 平衡プレートを E n v i s i o n 機器で 読み取り、 I C ₅₀ は、 4 パラメータ非線形曲線のあてはめ (結果は、 表 2 に示されている) を 使用して 算出する。

10

【 0 4 9 1 】

b) ヒト白血病である M V - 4 - 1 1 細胞におけるヒト C - M y c の 転写 :

ヒト C - M y c 遺伝子の 転写に及ぼす 化合物の作用を、 Q u a n t i G e n e 2 . 0 アッセイキット (A f f y m e t r i x 、 S a n t a C l a r a 、 C a l i f o r n i a 、 米国) を 使用する、 ヒト B - 骨髄单球性白血病細胞株 M V - 4 - 1 1 (アメリカんタイ プカルチャーコレクション (A T C C) 、 M a n a s s a s 、 V i r g i n i a 、 米国) で モニタリングする。

20

【 0 4 9 2 】

通常、 減菌 9 6 - ウェルプレート (C o s t a r # 3 5 9 8 、 F i s h e r S c i e n t i f i c C a n a d a (O t t a w a 、 O n t a r i o 、 カナダ) 製) において、 1 0 % ウシ胎児血清、 グルタミン (2 m M) 、 及び ベニシリソ (1 0 0 I . U .) 及び ストレプトマイシン (1 0 0 μ g / m L) (すべて W i s e n t I n c . (S t . B r u n o 、 Q u e b e c 、 カナダ) 製) を 補給した イフコス培地で 8 , 0 0 0 個の M V - 4 - 1 1 細胞を プレート 培養する。 化合物は、 3 0 m M で D M S O に 溶解する。 1 : 3 希釈品 シリーズを D M S O 中で 最初に 作製し、 血清含有細胞培養培地で さらに 1 : 1 0 0 希釈品 作製する。 D M S O の 最終濃度は、 細胞培養培地 中 0 . 1 % である。 細胞を 4 時間、 様々な濃度の 試験化合物で 处理した後、 Q u a n t i g e n e 2 . 0 サンプルプロセッシングキット (# Q S 0 1 0 0) を 使用して 細胞を 溶解する。 C - M y c m R N A は、 製造業者の 推奨に従い、 ヒト C - M y c (# S A - 5 0 1 8 2) に対する 遺伝子特異的 プローブを 含む、 Q u a n t i G e n e 2 . 0 アッセイキット (# Q S 0 0 0 9) を 使用して 検出する。 蛍光シグナルは、 F l e x s t a t i o n I I マイクロプレートリーダー (M o l e c u l a r D e v i c e s (S u n n y v a l e 、 C a l i f o r n i a 、 米国)) で 読み取る。 C - M y c 転写の 阻害率は、 E X C E L (バージョン 2 0 1 0) (表 2 に 示されている 結果) を 使用して 解析する。

30

【 0 4 9 3 】

40

【表 1 4】

表 2

化合物番号	IC ₅₀ BRD4(μM)	IC ₅₀ MV-4-11 細胞 (μM)
1	0.41	0.16
2	0.56	0.21
3	0.51	0.58
4	0.28	0.09
5	N/A	0.25
6	0.81	0.75
7	0.14	0.09
8	0.28	0.24
9	0.27	0.26
10	0.48	0.25
11	0.35	2.12
12	0.11	0.09
13	1.30	1.58
14	0.35	0.19
15	N/A	2.62
16	N/A	0.53
17	0.18	0.24
18	0.42	0.79
19	0.70	0.90
20	N/A	0.79
21	N/A	0.28
22	N/A	0.24
23	N/A	0.24
24	N/A	0.83
25	N/A	0.15
26	N/A	0.28
27	N/A	0.15
28	N/A	0.42
29	N/A	0.19
30	N/A	0.25

10

20

30

40

【表 1 5】

表 2 のつづき

31	N/A	0.29
32	N/A	2.23
34	N/A	2.82
38	N/A	0.54
39	N/A	9.85
44	N/A	0.27
46	N/A	0.91
47	N/A	0.94
48a	N/A	2.12
48b	N/A	2.74
52	N/A	0.55
53	N/A	2.08
54a	N/A	0.55
54b	N/A	0.80
55a	N/A	0.58
55b	N/A	0.80
57	N/A	0.24
58	N/A	0.25
59	N/A	0.27
61	N/A	0.89
62	N/A	0.86
67	N/A	2.03
68	N/A	8.56
69	N/A	1.25
70	N/A	7.82
71	N/A	0.54
72	N/A	> 6.14
73	N/A	0.50
74a	N/A	0.12
74b	N/A	0.41
75	N/A	0.18
76	N/A	0.56
77	N/A	2.28
78	N/A	0.10
79	N/A	0.24

10

20

30

40

【表16】

表2のつづき

80	N/A	0.52
81	N/A	0.53
82	N/A	0.25
83	N/A	0.51
84	N/A	0.51
85	N/A	0.35
86	N/A	0.37
87	N/A	0.10
88	N/A	0.26
89	N/A	0.56
90	N/A	0.24
91	N/A	0.10
92a	N/A	0.09
92b	N/A	0.51
93	N/A	0.76
94	N/A	0.73
95	N/A	0.03
96	N/A	0.78
97	N/A	0.79
98	N/A	0.09
99	N/A	0.84
100	N/A	0.61
101	N/A	2.68

10

20

30

40

N/A: 非適用

【0494】

本発明が例示されており、1つ又は複数の実施に関して記載されているが、当業者は、本明細書を一読して理解すると、等価な改変及び修正を思いつくであろう。さらに、本発明の特定の特徴は、いくつかの実施の1つに関するものしか開示されていないことがあるが、このような特徴は、任意の所与の又は特定の用途に対して望ましいものとなり得る、及び有利となり得る他の実施の1つ又は複数の他の特徴と組み合わせることができる。

【0495】

したがって、本明細書に記載されている実施例及び実施形態は、例示目的に過ぎないこと、並びにそれらを踏まえて様々な修正又は変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲内、及び添付の特許請求の範囲内に包含されるべきことが理解される。本明細書で言及された刊行物、文献、特許、特許出願又は刊行物はいずれも、すべての目的のためにそれらの全体がそれぞれ参照により組み込まれているものとして解釈されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2016/050943															
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 401/04</i> (2006.01), <i>A61K 31/4709</i> (2006.01), <i>A61P 17/00</i> (2006.01), <i>A61P 29/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>A61P 37/06</i> (2006.01) (more IPCs on the last page)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																	
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C07D 401/04</i> (2006.01), <i>A61K 31/4709</i> (2006.01), <i>A61P 17/00</i> (2006.01), <i>A61P 29/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>A61P 37/06</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01), <i>C07D 405/14</i> (2006.01), <i>C07D 413/14</i> (2006.01), <i>C07D 417/14</i> (2006.01)</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																	
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN structure search, CAS registry, MARPAT; PUBMED (bromodomain inhibitors review) and ((filippakopoulos) AND bromodomain) QUESTEL (bromodomain)</p>																	
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">PICAUD, S. et al. "PFI-1, a Highly Selective Protein Interaction Inhibitor, Targeting BET Bromodomains" Cancer Research 2013, 73, 3336-3346 (10-04-2013)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-61</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">LIU, S. et al. WO 2014/096965 A2 26 June 2014 (26-06-2014)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-61</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">SCHMEES, N. et al. CA2917562 A1 15 January 2015 (15-01-2015)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-61</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">SCHMEES, N. et al. CA2895404 A1 26 June 2014 (26-06-2014)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-61</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	PICAUD, S. et al. "PFI-1, a Highly Selective Protein Interaction Inhibitor, Targeting BET Bromodomains" Cancer Research 2013, 73, 3336-3346 (10-04-2013)	1-61	A	LIU, S. et al. WO 2014/096965 A2 26 June 2014 (26-06-2014)	1-61	A	SCHMEES, N. et al. CA2917562 A1 15 January 2015 (15-01-2015)	1-61	A	SCHMEES, N. et al. CA2895404 A1 26 June 2014 (26-06-2014)	1-61
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	PICAUD, S. et al. "PFI-1, a Highly Selective Protein Interaction Inhibitor, Targeting BET Bromodomains" Cancer Research 2013, 73, 3336-3346 (10-04-2013)	1-61															
A	LIU, S. et al. WO 2014/096965 A2 26 June 2014 (26-06-2014)	1-61															
A	SCHMEES, N. et al. CA2917562 A1 15 January 2015 (15-01-2015)	1-61															
A	SCHMEES, N. et al. CA2895404 A1 26 June 2014 (26-06-2014)	1-61															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.															
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family															
Date of the actual completion of the international search 03 October 2016 (03-10-2016)		Date of mailing of the international search report 13 October 2016 (13-10-2016)															
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Karla Randell (819) 635-5133															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2016/050943

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EMBER, S. W. J. et al. "Acetyl-lysine Binding Site of Bromodomain-Containing Protein 4 (BRD4) Interacts with Diverse Kinase Inhibitors" ACS Chemical Biology 2014, 9, 1160-1171 (25-02-2014)	1-61
A	GARNIER, J-M. et al. "BET bromodomain inhibitors: a patent review" Exp. Opin. Ther. Pat. 2014, 24(2), 185-199 (22-11-2013)	1-61
A	ROONEY, T. P. C. et al. "A Series of Potent CREBBP Bromodomain Ligands Reveals an Induced-Fit Pocket Stabilized by a Cation-p Interaction" Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 6126-6130 (12-05-2014)	1-61
A	BRAND, M. et al. "Small Molecule Inhibitors of Bromodomain-Acetyl-lysine Interactions" ACS Chemical Biology 2015, 10, 22-39 (30-12-2014)	1-61
A	JOHNSTONE, S. et al. "Development of highly potent, selective BET bromodomain inhibitors that are CNS penetrant and effective in rodent models of brain cancer" Neuro-Oncology 2014, 16: supplement 5, Epigenetics EG-04. Abstracts from the 19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology, Miami, Florida, November 13-16, 2014 (13-11-2014)	1-61
P,A	SWORDS, R. T. et al. "Novel BET Bromodomain Inhibitors EP31670, EP11313 and EP11336 Have Potent Anti-Leukemic Activity in Acute Myeloid Leukemia (AML) and Augment the Effects of All-Trans-Retinoic Acid (ATRA) <i>in vitro</i> " <u>ASH 57th Annual Meeting. Orlando, FL. Dec 5-8, 2015.</u> Blood 2015, 126 (05 December 2015)	1-61
P,A	RAMPHAL, J. Y. et al. WO2015/153683 A1 08 October 2015 (08-10-2015)	1-61
P,A	COMBS, A.P. et al. WO2015/164480 A1 29 October 2015 (29-10-2015)	1-61
P,A	ROMERO, F. A. et al. "Disrupting Acetyl-Lysine Recognition: Progress in the Development of Bromodomain Inhibitors" J. Med. Chem. 2016, 59, 1271-1298 (16-11-2015)	1-61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2016/050943
Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos.: 62-80 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 62-80 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, which the International Searching Authority is not required to search under PCT Rule 39.1(iv). However, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in claims 62-80. 2. <input type="checkbox"/> Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 		
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.: 		
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2016/050943

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2014096965A2	26 June 2014 (26-06-2014)	WO2014096965A2 WO2014096965A3 AU2013365926A1 AU2013365926A2 CA2895905A1 CN105073744A EP2935253A2 EP2935253A4 HK1212693A1 IL239457D0 JP2016507496A KR20150096794A MX2015007921A US2014179648A1 US9271978B2 US2016130228A1	26 June 2014 (26-06-2014) 26 February 2015 (26-02-2015) 09 July 2015 (09-07-2015) 03 September 2015 (03-09-2015) 26 June 2014 (26-06-2014) 18 November 2015 (18-11-2015) 28 October 2015 (28-10-2015) 27 April 2016 (27-04-2016) 17 June 2016 (17-06-2016) 30 July 2015 (30-07-2015) 10 March 2016 (10-03-2016) 25 August 2015 (25-08-2015) 03 March 2016 (03-03-2016) 26 June 2014 (26-06-2014) 01 March 2016 (01-03-2016) 12 May 2016 (12-05-2016)
CA2917562A1	15 January 2015 (15-01-2015)	CA2917562A1 AR096846A1 CN105518001A EP3019493A1 JP2016523941A TW201542533A US2016176867A1 UY35654A WO2015004075A1	15 January 2015 (15-01-2015) 03 February 2016 (03-02-2016) 20 April 2016 (20-04-2016) 18 May 2016 (18-05-2016) 12 August 2016 (12-08-2016) 16 November 2015 (16-11-2015) 23 June 2016 (23-06-2016) 27 February 2015 (27-02-2015) 15 January 2015 (15-01-2015)
CA2895404A1	26 June 2014 (26-06-2014)	CA2895404A1 AR094148A1 CA2895426A1 CN104995190A CN105229002A EP2935260A1 EP2935261A1 HK1211033A1 HK1213899A1 JP2016504990A JP2016509576A TW201427981A US2015344444A1 US2016193206A1 UY35205A WO2014095774A1 WO2014095775A1	26 June 2014 (26-06-2014) 15 July 2015 (15-07-2015) 26 June 2014 (26-06-2014) 21 October 2015 (21-10-2015) 06 January 2016 (06-01-2016) 28 October 2015 (28-10-2015) 28 October 2015 (28-10-2015) 13 May 2016 (13-05-2016) 15 July 2016 (15-07-2016) 18 February 2016 (18-02-2016) 31 March 2016 (31-03-2016) 16 July 2014 (16-07-2014) 03 December 2015 (03-12-2015) 07 July 2016 (07-07-2016) 31 July 2014 (31-07-2014) 26 June 2014 (26-06-2014) 26 June 2014 (26-06-2014)
WO2015153683A1	08 October 2015 (08-10-2015)	None	
WO2015164480A1	29 October 2015 (29-10-2015)	WO2015164480A1 US2015307493A1	29 October 2015 (29-10-2015) 29 October 2015 (29-10-2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2016/050943

C07D 401/14 (2006.01), **C07D 405/14** (2006.01), **C07D 413/14** (2006.01), **C07D 417/14** (2006.01)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,Th,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 ジャケモット, ギヨーム

カナダ, エイチ4エス 1ゼット9 ケベック, モントリオール, フレデリック バンタン
7 1 7 1

(72) 発明者 バイラクダリアン, マルケン

カナダ, エイチ4エス 1ゼット9 ケベック, モントリオール, フレデリック バンタン
7 1 7 1

(72) 発明者 ジョンストーン, ショーン

カナダ, エイチ4エス 1ゼット9 ケベック, モントリオール, フレデリック バンタン
7 1 7 1

(72) 発明者 アルバート, ジェフリー エス.

カナダ, エイチ4エス 1ゼット9 ケベック, モントリオール, フレデリック バンタン
7 1 7 1

(72) 発明者 グリフィン, アンドリュー

カナダ, エイチ4エス 1ゼット9 ケベック, モントリオール, フレデリック バンタン
7 1 7 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC14 CC31 CC34 CC52 CC62

CC78 DD12 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC42 BC48 BC69 BC82 GA02 GA07

GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA02 ZA66

ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZC41