

(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2013-537210

(P2013-537210A)

(43) 公表日 平成25年9月30日 (2013.9.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 3 4
A61K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	4 C O 6 3
C07D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 A	4 C O 6 5
A61K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	4 C O 7 1
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 179 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-528663 (P2013-528663)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月14日 (2011.9.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年5月14日 (2013.5.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/065965
 (87) 国際公開番号 W02012/035078
 (87) 国際公開日 平成24年3月22日 (2012.3.22)
 (31) 優先権主張番号 2719/CHE/2010
 (32) 優先日 平成22年9月16日 (2010.9.16)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

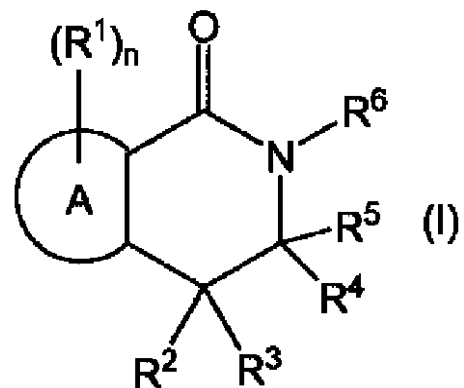
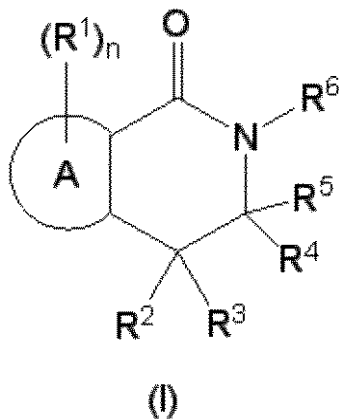
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 17 α -ヒドロキシラーゼ/C17, 20-リアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Aおよびnはここで定義するとおりである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

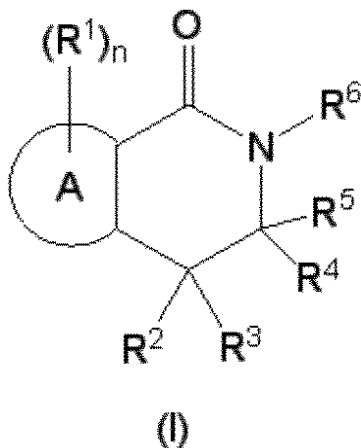
式 (I) の化合物の重水素化誘導体も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔式中、

環 A はフェニル、ナフチルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールであって、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールに縮合してよく；

20

n は 0、1、2 または 3 であり；

R¹ はハロ、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、-OH、-CN、-NR^{1a}R^{1b}、-O-R^{1c}または場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルもしくはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいフェニルであり、ここで、R^{1a}は H または (C₁ - C₄)アルキルであり、R^{1b}は (C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニルまたは -CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルであり、R^{1c}は (C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、-CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルまたは O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルまたはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

30

R²、R³、R⁴ および R⁵ は各々独立して H または (C₁ - C₄)アルキルであるかまたは R² または R³ は、R⁴ または R⁵ と一体となって、二重結合またはシクロプロピルを形成し；

R⁶ は場合によりハロ、-OH、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、ヒドロキシ置換(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₅)シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいキノリン-3-イル、ピリジン-3-イルまたは 1H-イミダゾール-5-イルであり、ここで、該シクロアルキルは場合によりヒドロキシ、-NH₂、-NH(C₁ - C₄)アルキル、-N((C₁ - C₄)アルキル)₂、-NHC(O)-(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)-NH(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-N((C₁ - C₄)アルキル)₂、-C(O)-O(C₁ - C₄)アルキル、-(CH₂)_r-O(C₁ - C₄)アルキル、-(CH₂)_r-CH(O(C₁ - C₄)アルキル)₂、-(CH₂)_r-NH-(C₃ - C₆)シクロアルキルまたはピロリジン 1-イル-(CH₂)_r-で置換されていてよく、ここで、r は 0、1 または 2 である。〕の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2】

R⁶ が場合によりハロ、-OH、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、ヒドロキシ置換(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₅)シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいピリジン-3-イルでありで

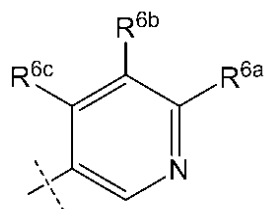
50

あり、ここで、該シクロアルキルは場合によりヒドロキシ、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ または $-C(O)-O(C_1-C_4)アルキル$ で置換されていてよい、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^6 が式 (6)

【化 2】



(6)

〔式中、 R^{6a} は H であり； R^{6b} は H、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-C(O)OCH_3$ であり； R^{6c} はハロ、 $-CN$ 、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジメトキシメチル、シクロプロピルであり、ここで、該シクロプロピルは場合によりヒドロキシ、 $-NH_2$ または $-NHC(O)CH_3$ で置換されていてよい。〕

の基である、

請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^{6a} が H であり； R^{6b} が H であり； R^{6c} がメチルまたはシクロプロピルである、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

環 A がフェニルまたはナフチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

次のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

7-クロロ-2-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

7-クロロ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[h]イソキノリン-1-オン；

6-メトキシ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

2-ピリジン-3-イル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-[2,4']ビイソキノリニル-1-オン；

10

20

30

40

50

7 - トリフルオロメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ;
 7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ;
 7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ;
 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ;
 3 - メチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ;
 6, 7 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 6, 7 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 7 - クロロ - 2 - (4 - エチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 6 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 7 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 7 - クロロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリル ;
 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; および
 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリル ;
 またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

環 A が N、O または S から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含み、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員ヘテロアリールに縮合してよい 5 ～ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

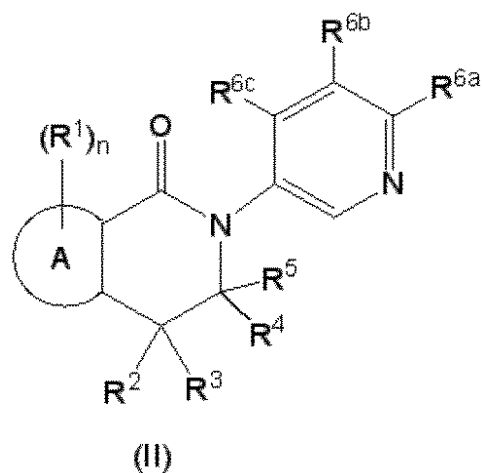
次のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

- 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン；
- 1 - エチル - 6 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - オン；
- 9 - エチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 1 - オン；
- 9 - エチル - 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 1 - オン；
- 9 - エチル - 3 - メチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン；
- 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン；
- 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン；
- 5 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン；
- 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン；
- 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン；
- 8 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン；
- 7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - g]イソキノリン - 8 (5 H) - オン；および
- 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 (2 H) - オン；
- またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式 (II)

【化 3】



〔式中、

環 A はフェニル、ナフチルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員ヘテロアリールであって、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員ヘテロアリールに縮合していてもよく；

n は 0、1、2 または 3 であり；

R¹ はハロ、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、-OH、CN、-NR^{1a}R^{1b}、-O-R^{1c}または場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルもしくはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてよいフェニルであり、ここで、R^{1a}は H または (C₁ - C₄)アルキルであり、R^{1b}は (C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニルまたは -CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルであり、R^{1c}は (C₁ - C₄)アルキル、-CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルまたは O、N または S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含み、場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルまたはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてよい 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R²、R³、R⁴ および R⁵ は各々独立して H または (C₁ - C₄)アルキルであるかまたは R² または R³ は、R⁴ または R⁵ と一体となって、二重結合またはシクロプロピルを形成し；

R^{6a} は H であり；

R^{6b} は H であり；

R^{6c} は重水素置換(C₁ - C₄)アルキルまたは重水素置換シクロプロピルである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^{6c} が d₃-メチルである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R²、R³、R⁴ および R⁵ が各々独立して H またはメチルである、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R²、R³、R⁴ および R⁵ が各々 H である、請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

さらに少なくとも 1 種の付加的薬剤を含み、該少なくとも 1 種の付加的薬剤が抗癌剤、化学療法剤または抗増殖性化合物である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

Cyp17 阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置方法であって、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物をかける処置を必要とする対象に投与する過程を含む、方法。

【請求項 16】

Cyp17 阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置方法であって、請求項 13 に記載の医薬組成物をかける処置を必要とする対象に投与する過程を含む、方法。

【請求項 17】

Cyp17 阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置方法であって、

(i) 請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む第一組成物；および

(ii) 少なくとも 1 種の付加的薬剤および薬学的に許容される担体または添加物を含む第二

10

20

30

40

50

組成物；

を投与する工程を含み、ここで、少なくとも１種の付加的薬剤が抗癌剤、化学療法剤または抗増殖性化合物である、方法。

【請求項 18】

該第一組成物および該第二組成物を同時に投与する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

該第一組成物および該第二組成物を任意の順番で連続的に投与する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

Cyp17 阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置のための、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、アリールおよびヘテロアリール縮合ピリジノン、ピリジン、ピロリジノンおよびピロリジン誘導体および 17 β -ヒドロキシラーゼ / C_{17,20}-リアーゼの制御により仲介される種々の疾患状態の処置のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

世界中で癌と診断される人の数は著しく増加しており、驚くべき勢いで増え続けている。癌はある正常組織由来の異常細胞の増加、これらの異常細胞による隣接組織の侵襲または悪性細胞の局所リンパ節および遠隔部位へのリンパ性または血液由来拡散(すなわち、転移)により特徴付けられる。

【0003】

特に興味深いのは、アンドロゲン依存的障害、例えば前立腺癌およびエストロゲン依存的障害、例えば乳癌、子宮癌および卵巣癌と診断された個体である。

【0004】

前立腺癌は現在最も一般的な非皮膚癌であり、肺癌後の男性の癌関連死の二番目の原因である。臓器限定前立腺癌と診断された患者の主処置経過は、通常前立腺切除術または放射線療法である。前立腺癌および乳癌のこれらの処置は極めて侵襲性であり、望ましくなく、重度の副作用を特徴とする。さらに、手術または放射線療法のような局所処置を受けた人の大多数が再発性癌および広範性転移になる可能性がある。手術および放射線療法と同様、ほとんど全ての化学療法剤が毒性であり、化学療法が顕著な、しばしば危険な副作用、例えば重度の悪心、骨髄抑制および免疫抑制を引き起こすとの事実を含み、化学療法に幾つかの欠点がある。さらに、多くの腫瘍細胞は化学療法剤に耐性であるか、多剤耐性を經由して耐性となる。

【0005】

ホルモン療法のような処置はホルモン依存性、ホルモン応答性またはホルモン感受性癌、例えば前立腺または乳癌と診断された個体のための別の選択肢である。しかしながら、現在のホルモン治療剤を投与されている個体は、このような処置に顕著な応答を示さないことがあり、そして癌の再発に苦しむことがある。

【0006】

現在化学療法抵抗性およびホルモン抵抗性癌患者には極めて少ない選択肢しか残っておらず、前立腺癌および乳癌のような(ただし、これらに限定されない)癌を処置するためのより有効な方法に対する要請が満たされていないままである。

【0007】

HugginsおよびHodges C.V., (Cancer Res., 1941, 1, 293)およびHuggins et al in Arch.Surg., 1941, 43, 209による証明により、アンドロゲンアブレーションが処置方法であ

10

20

30

40

50

る可能性が考えられるに至っている。テストステロンレベルを精巣摘除術またはG n R Hアナログ(性腺刺激ホルモン放出ホルモン(gonadotropic releasing hormones))の投与により低減させることが証明されている。G n R Hアナログは、G n R Hの持続的存在により誘発される二つの最も重篤な可能性のある状態である、心血管変性および骨粗鬆症のような副作用を有し得る。さらにこれらの処置選択肢は精巣によるテストステロン産生のみを排除し、副腎による産生は排除しない。

【 0 0 0 8 】

副腎において、生合成カスケードはまたグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドも形成する。

【 0 0 0 9 】

アンドロゲンおよびエストロゲンが細胞の分化および増殖などのような多様な生理学的活性を有するホルモンであるため、精巣、副腎および他の組織でのアンドロゲン合成を阻害する強力かつ特異的な化合物がP C a処置においてより有効であると考えられていた(Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., "Inhibitors of 17 β -hydroxylase-C_{17,20}-lyase (CYP17): Potential agents for the treatment of prostate cancer", Current Pharm. Design, 1999, 5: 163-180)。

10

【 0 0 1 0 】

望ましくない副作用を避けるために、アンドロゲン生合成阻害剤はコルチコステロイド生合成に影響を与えない程度に特異的でなければならない。前立腺癌の処置のための将来有望な新規戦略は、Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 1623-1629に示唆されたとおり、アンドロゲン生合成の完全で排他的な除去をもたらす、C Y P 1 7の強力かつ選択的な阻害剤の開発である。

20

【 0 0 1 1 】

ステロイド型化合物および非ステロイド型化合物はすでにステロイドC_{17,20}-リアーゼ阻害剤として知られている。ステロイド型化合物は、例えば、WO 9 2 / 1 5 4 0 4、WO 9 3 / 2 0 0 9 7、EP - A 2 8 8 0 5 3、EP - A 4 1 3 2 7 0などに開示されている。例えば、WO 9 4 / 2 7 9 8 9、WO 9 6 / 1 4 0 9 0およびWO 9 7 / 0 0 2 5 7における非ステロイド型化合物として、WO 9 5 / 0 9 1 5 7にはアゾール誘導体が記載され、US 5,491,161には1 H - ベンゾイミダゾール誘導体が記載され、WO 9 9 / 1 8 0 7 5にはジヒドロナフタレン誘導体が記載され、WO 9 9 / 5 4 3 0 9 にはナフタレン誘導体が表示されている。

30

【 0 0 1 2 】

種々の強力なC Y P 1 7のステロイド性および非ステロイド性阻害剤が報告されており、その幾つかは齧歯類モデルで強力なテストステロン産生阻害を示している(Njar and Brodie、上記)。Jarmanおよび同僚らは、前立腺癌患者における、最も強力なC Y P 1 7阻害剤であるアピラテロンのホルモン性の影響を記載している(O'Donnell et al., "Hormonal impact of the 17 β -hydroxylase/C_{17,20}-lyase inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer", Br. J. Cancer, 2004, 90: 2317-2325)。アピラテロンは、WO 2 0 0 9 0 0 1 3 2、WO 2 0 0 8 0 2 4 4 8 5、WO 2 0 0 6 0 2 1 7 7 6、WO 0 9 5 0 9 1 7 8、WO 0 9 3 2 0 0 9 7のような特許に記載されている。

40

【 0 0 1 3 】

非ステロイド性小分子阻害剤が、例えばBMC 2004, 12, (4313)に記載されており、2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 9 H - カルバゾールであるY M 1 1 6およびNC I-H295ヒト副腎皮質癌細胞におけるC 1 7 - 2 0リアーゼ活性阻害による副腎アンドロゲン合成を低下させる効果が、Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, Shikama H in "Jpn. J. Pharmacol., 1999, 79: No. 2(213-20)"に記載されている。チトクロムP 4 5 0 (1 7アルファ - ヒドロキシラーゼ / C 1 7 - 2 0リアーゼ)の新規非ステロイド性阻害剤、Y M 1 1 6およびラットにおけるテストステロンおよび副腎アンドロゲンの血清濃度低減による前立腺重量低

50

減におけるその役割が、Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, Shikama H Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1998, 39: 89 Meet. (384)に記載されている。

【 0 0 1 4 】

ステロイド 17, 20 リアーゼの新規非ステロイド性阻害剤の合成および生物学的評価は、Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura Y in Abstr. Pap. Am. Chem. Soc., 1997, 213 Meet.: Pt. 2(MED1206)に記載されている。

【 0 0 1 5 】

本発明の背景音さらなる説明は、US 20080280864 A1またはWO 28154382 A1のような特許出願に示されている。

10

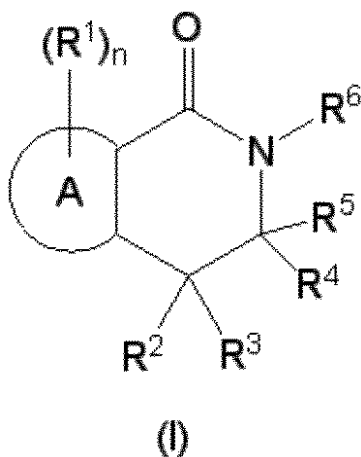
【発明の概要】

【 0 0 1 6 】

要約

本発明は、17 - ヒドロキシラーゼ / C₁₇, 20 - リアーゼの阻害剤であることが示された式 (I)

【化 1】



20

〔式中、

環 A はフェニル、ナフチルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールであって、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールに縮合していてもよく；

30

n は 0、1、2 または 3 であり；

R¹ はハロ、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、-OH、CN、-NR^{1a}R^{1b}、-O-R^{1c}または場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルもしくはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニルであり、ここで R^{1a} は H または (C₁ - C₄)アルキルであり、R^{1b} は (C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニルまたは -CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルであり、R^{1c} は (C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、-CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルまたは O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルまたはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

40

R²、R³、R⁴ および R⁵ は各々独立して H または (C₁ - C₄)アルキルであるかまたは R² または R³ は、R⁴ または R⁵ と一体となって、二重結合またはシクロプロピルを形成し；

R⁶ は場合によりハロ、-OH、-CN、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、ヒドロキシ置換(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₅)シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているキノリン-3-イル、ピリジン-

50

3 - イルまたは 1 H - イミダゾール - 5 - イルであり、ここで、該シクロアルキルは場合によりヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O) - N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O) - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - CH(O(C_1 - C_4))$ アルキル) $_2$ 、 $-(CH_2)_r - NH - (C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたはピロリジン 1 - イル $-(CH_2)_r -$ で置換されていてよく、ここで、 r は 0、1 または 2 である。] の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0017】

環 A がフェニル、ナフチルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールであって、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールに縮合してよく；

n が 1、2 または 3 であり；

R^1 がハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、 CN 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-O - R^{1c}$ または場合によりハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルもしくはハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいフェニルであり、ここで、 R^{1a} が H または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、 R^{1b} が $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O) - (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェニルまたは $-CH_2 - (C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、 R^{1c} が $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CH_2 - (C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたは O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、場合によりハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が独立して H または $(C_1 - C_4)$ アルキルであるかまたは R^2 または R^3 が R^4 または R^5 と一体となって二重結合を形成し；

R^6 が場合によりハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヒドロキシ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O) - N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O) - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - CH(O(C_1 - C_4))$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいキノリン - 3 - イルまたはピリジン - 3 - イルであり、ここで、 r が 0、1 または 2 である、

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の他の態様が提供される。

【0018】

式 (I) の一つの特定の態様において、 R^6 は場合によりハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヒドロキシ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_5)$ シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいピリジン - 3 - イルであり、ここで、該シクロアルキルは場合によりヒドロキシ、 $-(CH_2)_r - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - CH(O(C_1 - C_4))$ アルキル) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O) - N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ または $-C(O) - O(C_1 - C_4)$ アルキルで置換されていてよい；またはその薬学的に許容される塩である。

【0019】

式 (I) の他の特定の態様において、 R^6 は場合によりハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヒドロキシ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - CH(O(C_1 - C_4))$ アルキル) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-N$

10

20

30

40

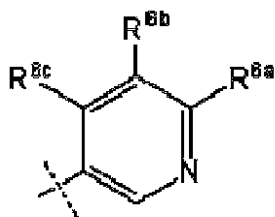
50

$\text{HC(O)} - (\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)} - \text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C(O)} - \text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ または $-\text{C(O)} - \text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいピリジン-3-イルである；またはその薬学的に許容される塩である。

【0020】

より好ましくは、 R^6 は式(6)

【化2】



(6)

10

であり、ここで、 R^{6a} はHであり； R^{6b} はH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-\text{C(O)OCH}_3$ であり； R^{6c} はハロ、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、シクロプロピルであり、ここで、該シクロプロピルは場合によりヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジメトキシメチル、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHC(O)CH}_3$ で置換されていてよい。好ましくは、 R^{6a} はHであり； R^{6b} はHであり； R^{6c} はメチルまたはシクロプロピルである。

20

【0021】

一つの特定の態様において、 R^6 は式(6)の基であり、ここで、 R^{6a} はHであり； R^{6b} はH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-\text{C(O)OCH}_3$ であり； R^{6c} はハロ、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジメトキシメチル、シクロプロピルであり、ここで、該シクロプロピルは場合によりヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHC(O)CH}_3$ で置換されていてよい；またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0022】

あるいは、 R^6 は式(6)の基であり、ここで、 R^{6a} はHであり； R^{6b} はH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-\text{C(O)OCH}_3$ であり； R^{6c} はハロ、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジメトキシメチル、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHC(O)CH}_3$ である；またはその薬学的に許容される塩である。

【0023】

好ましくは、 R^{6a} はHであり； R^{6b} はHであり； R^{6c} はメチルまたはシクロプロピルである。一つの特定の態様において、 R^{6c} はメチルである。他の特定の態様において、 R^{6c} はシクロプロピルである。

40

【0024】

上記の態様のいずれかの特定の一つの態様において、環Aはフェニルまたはナフチルである；またはその薬学的に許容される塩である。

【0025】

環Aがフェニルまたはナフチルである好ましい式(I)の化合物は、7-クロロ-2-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；7-クロロ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-

50

ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[h]イソキノリン - 1 - オン ; 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 2 - ピリジン - 3 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - [2 , 4 '] ビイソキノリニル - 1 - オン ; 7 - トリフルオロメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 8 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 3 - メチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ; 6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 2 - (4 - (シクロプロピルアミノ) メチル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 6 , 7 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 7 - クロロ - 2 - (4 - エチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 6 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 7 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 7 - クロロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリル ; 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ; および 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリルである ; またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

20

30

40

【 0 0 2 6 】

上記の態様のいずれかの特定の一つの態様において、環 A が N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールに縮合してよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールである式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 2 7 】

50

環 A がヘテロアリールである好ましい式 (I) の化合物は、2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン ; 1 - エチル - 6 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - オン ; 9 - エチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 1 - オン ; 9 - エチル - 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 1 - オン ; 9 - エチル - 3 - メチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン ; 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン ; 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン ; 5 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン ; 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン ; 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン ; 8 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン ; 7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - g]イソキノリン - 8 (5 H) - オン ; および 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 (2 H) - オンであるもの ; またはその薬学的に許容される塩を含む。

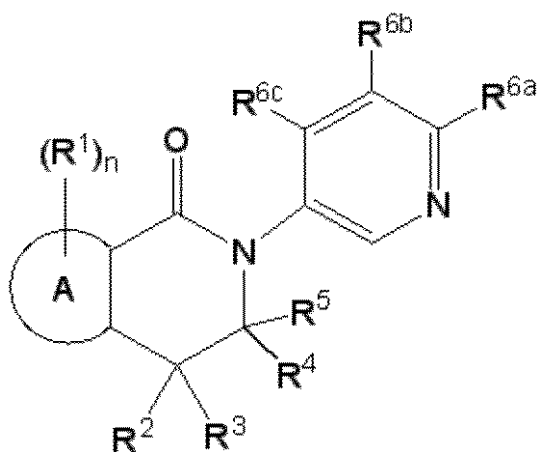
10

20

【0028】

本発明の他の面において、式 (II)

【化3】



(II)

30

〔式中、

環 A はフェニル、ナフチルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールであって、場合によりフェニルまたは N、O または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールに縮合していてもよく ;

40

n は 0、1、2 または 3 であり ;

R¹ はハロ、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキル、-OH、CN、-NR^{1a}R^{1b}、-O-R^{1c}または場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルもしくはハロ置換(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいフェニルであり、ここで、R^{1a} は H または (C₁ - C₄)アルキルであり、R^{1b} は (C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニルまたは -CH₂-(C₃ - C₆)シクロアルキルであり、R^{1c} は (C₁ -

50

C_4)アルキル、ハロ置換($C_1 - C_4$)アルキル、 $-CH_2-(C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたはO、NまたはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、場合によりハロ、($C_1 - C_4$)アルキルまたはハロ置換($C_1 - C_4$)アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてよい5～6員ヘテロアリールであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々独立してHまたは($C_1 - C_4$)アルキルであるかまたは R^2 または R^3 は、 R^4 または R^5 と一体となって、二重結合またはシクロプロピルを形成し；

R^{6a} はHであり；

R^{6b} はHであり；

R^{6c} は重水素置換($C_1 - C_4$)アルキルまたは重水素置換シクロプロピルである。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0029】

好ましい態様において、 R^{6c} が d_3 -メチルである式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0030】

好ましくは、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々独立してHまたはメチルである。より好ましくは、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々Hである。

【0031】

本発明のさらに別の面において、式(I)の化合物(下記式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)および(I-E)の化合物を含む)または式(II)またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む医薬組成物が提供される。医薬組成物は、場合により少なくとも1種の付加的薬剤(好適な薬剤は下記)を含んでよい。

【0032】

本発明のさらに別の面において、Cyp17阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置方法が提供され、該方法は、そのような処置を必要とする対象に式(I)の化合物(式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)および(I-E)の化合物を含む)または式(II)またはその薬学的に許容される塩または式(I)の化合物(式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)および(I-E)の化合物を含む)または式(II)またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0033】

あるいは、Cyp17阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置方法は

(i)上記化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む第一組成物；および

(ii)少なくとも1種の付加的薬剤および薬学的に許容される担体または添加物を含む第二組成物；

を投与する過程を含む組み合わせ治療を含んでよく、

ここで、該少なくとも1種の付加的薬剤は抗癌剤、化学療法剤または抗増殖性化合物である。

【0034】

第一組成物および第二組成物は同時に投与しても、任意の順番で逐次的に投与してもよい。

【0035】

好ましくは、疾患、障害または症候群は対象における過増殖性疾患であり、ここで、該対象はヒトを含む動物であり、癌および炎症から成る群から選択される。

【0036】

本発明の他の群は、治療に使用するための式(I)の化合物(式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)および(I-E)の化合物を含む)または式(II)を含む(例えば、Cyp17阻害により仲介される疾患、障害または症候群の処置のための式(I)の化合物の使用)

。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

定義

ここで使用する用語“アルキル”は、一般式 $C_n H_{2n+1}$ の炭化水素基を意味する。アルカン基は直鎖でも分枝鎖でもよい。例えば、用語“(C₁ - C₆)アルキル”は、1～6個の炭素原子を含む一価、直鎖または分子鎖脂肪族基を意味する(例えば、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、ネオペンチル、3,3 - ジメチルプロピル、ヘキシル、2 - メチルペンチルなど)。同様に、アルコキシ、アシル(例えば、アルカノイル)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオ基のアルキル部分(すなわち、アルキル基)は上記と同じ定義を有する。

10

【 0 0 3 8 】

“ハロ置換アルキル”は、少なくとも1個のハロゲン原子で弛緩された、上に定義したアルキル基を意味する。例えば、ハロゲン原子がフルオロであるとき、一般的なハロアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2 - トリフルオロエチル、2,2,2,1,1 - ペンタフルオロエチルなどを含む。混合ハロゲン置換も包含される(例えば、クロロフルオロメチル)。

【 0 0 3 9 】

“重水素置換アルキル”は、少なくとも1個の重水素原子(“D”)で置換された上に定義したアルキル基を意味する。例えば、重水素置換メチルは - CH₂D (“d₁ - メチル”とも言う)、- CHD₂ (“d₂ - メチル”とも言う)または - CD₃ (“d₃ - メチル”とも言う)により表される。

20

【 0 0 4 0 】

用語“アルケニル”は、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有する炭化水素由来の一価基を意味する。用語“C₂ - C₆ - アルケニル”は、2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を含む炭化水素由来の一価基を意味する。アルケニル基は非分枝でも分枝でもよい。アルケニルの代表例はビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、1 - メチル - 2 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニルなどを含む。

【 0 0 4 1 】

用語“アルキニル”は、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を有する炭化水素由来の一価基を意味する。用語“C₂ - C₆ - アルキニル”は、2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を含む炭化水素由来の一価基を意味する。アルキニル基は非分枝でも分枝でもよい。代表例はエチニル、プロピニル、ブチン - 1 - イル、ブチン - 2 - イルなどを含む。

30

【 0 0 4 2 】

用語“ヒドロキシ置換アルキル”は、1個以上のヒドロキシル(-OH)基で置換された上に定義したアルキル基を意味する(例えば、-CH₂OH、-CH(OH)₂、-CH(OH)-CH₂OH、-CH(OH)-CH₃など)。好ましくは、アルキル基は1～2個のヒドロキシル基で置換されており、より好ましくは1個のヒドロキシル基で置換されている。

40

【 0 0 4 3 】

“ハロゲン”または“ハロ”はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る(置換基としての好ましいハロゲンはフッ素および塩素である)。

【 0 0 4 4 】

用語“オキソ”または - C(O) - はカルボニル基を意味する。例えば、ケトン、アルデヒドまたは酸、エステル、アミド、ラクトンもしくはラクタム基の一部である。

【 0 0 4 5 】

用語“一部または完全に飽和された炭素環式環”(“一部または完全に飽和されたシクロアルキル”とも呼ぶ)は、一部または完全に水素化され、単環、二環式環またはスピロ

50

環として存在し得る非芳香環を意味する。特に断らない限り、炭素環式環は一般的に 3 ~ 8 員環である。例えば、一部または完全に飽和された炭素環式環(またはシクロアルキル)は、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルニル(ビシクロ[2.2.1]ヘプチル)、ノルボルネニル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどのような基を含む。

【0046】

用語“縮合フェニル”は、他の環、例えば他のフェニル(すなわち、ナフタレニル)またはヘテロアリール(例えば、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、1H-ベンゾイミダゾリル、1H-ベンゾトリアゾリルなど)に縮合したフェニル基を意味する。置換されているとき、縮合フェニルは縮合系内の任意の原子で置換されていてよい。例えば、ベンゾフラニル基はベンゾフラニル基のフェニル部分またはフラニル部分で置換され得る。

10

【0047】

用語“ヘテロアリール”または“ヘテロ芳香環”は、5 ~ 6 員芳香環系内に少なくとも 1 個のヘテロ原子(例えば、酸素、硫黄、窒素またはそれらの組み合わせ)を含む芳香族基を意味する(例えば、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、イソチアゾリルなど)。典型的単ヘテロアリール環は、一般的に酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員環である。

20

【0048】

用語“縮合ヘテロアリール”は、他の環、例えば他のヘテロアリールに縮合したヘテロアリール基を意味する(例えばプリニル、チエノ[3,2-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリルなど)。置換されているとき、縮合ヘテロアリールは縮合系内の任意の原子で置換されていてよい。例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル基は縮合系のイミダゾール部分またはピリジン部分で置換され得る。

30

【0049】

句“治療有効量”は、(i)特定の疾患、状態または障害を処置するまたは予防する、(ii)特定の疾患、状態または障害の 1 個以上の症状を軽減する、改善するまたは根絶するまたは(iii)ここに記載する特定の疾患、状態または障害の 1 個以上の症状の発生を予防するまたは遅延する本発明の化合物の量を意味する。用語“動物”はヒト(男性または女性)、コンパニオン動物(例えば、イヌ、ネコおよびウマ)、動物園の動物、海洋動物、鳥類および他の類似動物種を意味する。好ましい動物はヒトである。

40

【0050】

句“薬学的に許容される”は、物質または組成物が製剤を構成する他の成分とおよび/または処置する哺乳動物に対して、化学的におよび/または毒物学的に耐容性(適合性)でなければならないことを示す。

40

【0051】

用語“処置”、“処置する”または“処置し”は予防的、すなわち、防止的および対症的処置の両方を包含する。

【0052】

用語“本発明の化合物”(他に具体的に同定しない限り)は、式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)および(II)の化合物およびこれらの化合物の薬学的に許容される塩類、ならびに、全ての立体異性体(ジアステレオ異性体およびエナンチオマーを含む)、互変異性体および同位体標識化合物を意味する。

【0053】

詳細な記載

50

本発明は、17 - ヒドロキシラーゼ / C₁₇, 20 - リアーゼの阻害により調節される疾患、状態および / または障害の処置に有用な化合物およびその医薬製剤を提供する。

【0054】

本発明の化合物は、特に、ここに含まれる記載に鑑みて、化学分野で周知のものに準じる反応方法を含む合成経路により合成され得る。出発物質は一般的に商社、例えばAldrich Chemicals(Milwaukee, Wis.)から入手可能でありまたは当業者に周知の方法を使用して容易に製造される(例えば、一般的にLouis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.)または補遺を含むBeilstein's Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin(Beilsteinデータベースからも入手可能)に記載の方法により製造)。

10

【0055】

説明目的で、下に記載する反応スキームは、本発明の化合物ならびに重要中間体の合成の可能な経路を提供する。個々の反応工程のより詳細な記載については下の実施例の章を参照のこと。当業者には当然であるが、他の合成経路を使用して本発明の化合物を合成し得る。特定の出発物質および反応材をスキームに記載し、下で議論しているが、他の出発物質および反応材を容易に置き換えて、多様な誘導体および / または反応条件を提供し得る。加えて、下に記載の方法により製造した化合物のほとんどを、当業者に知られた慣用の化学を使用して本記載に鑑みてさらに修飾できる。

【0056】

下に詳述するスキームは、本発明の化合物(例えば、式(I - A)、(I - B)、(I - C)、(I - D)および(I - E)または(II)の化合物)の合成のための一般的スキームを示す。

20

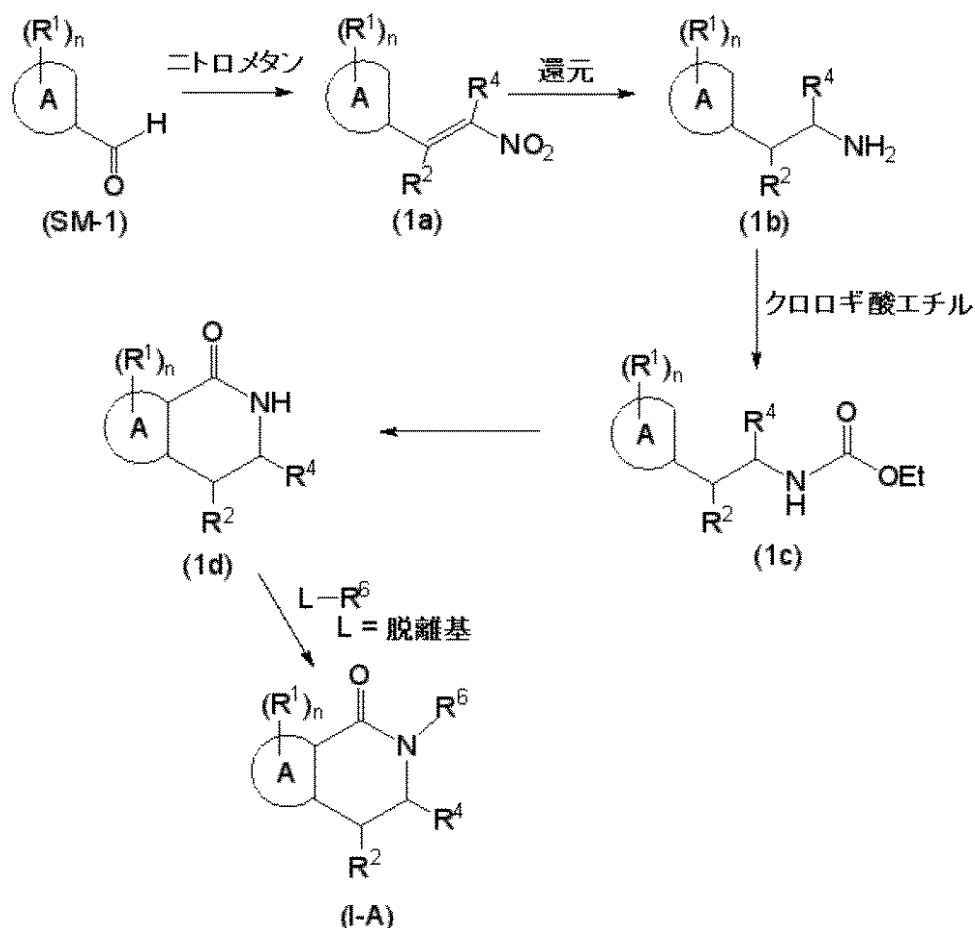
【0057】

一般的スキーム

下のスキームIは、特にR²およびR⁴が水素以外である、本発明の化合物の製造のための合成経路を提供する。

【0058】

【化 4】



スキーム1

【0059】

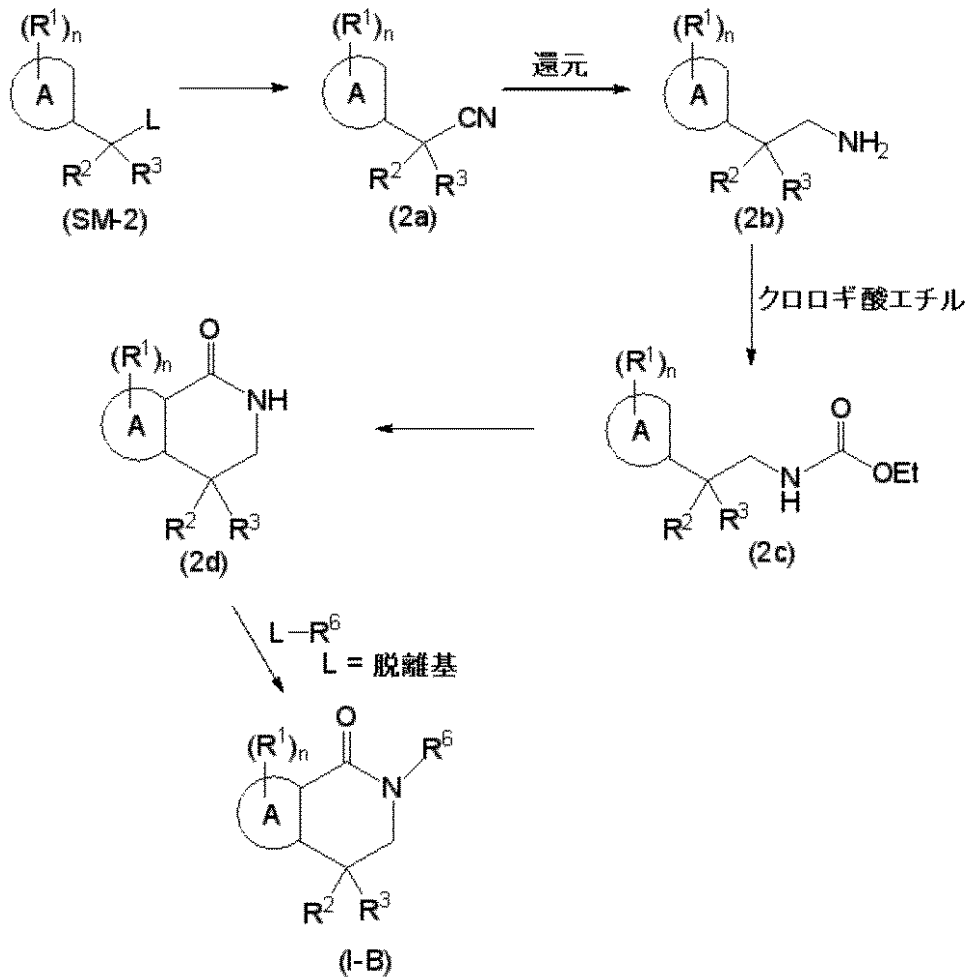
ニトロ・ビニル中間体(1a)を、所望のアルデヒド(SM-1)とニトロメタンを極性溶媒(例えば、エタノール)中、約0℃で縮合させ、強塩基(例えば、NaOH)を添加することにより製造できる。室温付近に温め、酸(例えば、水性HCl)で反応停止させた後、中間体(1a)を単離できる。中間体(1a)を、還元剤、例えばリチウムアルミニウムヒドライド(LiAlH₄)またはリチウムボロヒドライド(LiBH₄)で不活性および乾燥雰囲気下に処理することにより対応するアルキルアミン誘導体(1b)に還元できる。クロロギ酸エチルを、アルキルアミン中間体(1b)に塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下に添加して、カルバミン酸エチルエステル中間体(1c)を得る。中間体(1c)を、五酸化リンおよびオキシ塩化リンで還流温度で処理することによりラクタム中間体(1d)に環化できる。ラクタム中間体(1d)でR¹がハロ基であるとき、さらなる誘導体を、R⁶基を付加する前の所望のボラン(R¹-B(OH)₂)とラクタム中間体(1d)の鈴木カップリングを介して製造できる。例えば、下の実施例の章の実施例3および14参照。所望のR⁶基を、中間体(1d)と所望の(R⁶-L)(ここで、Lは脱離基、例えばプロモまたはヨードである)のカップリングによりラクタム中間体(1d)に付加でき、R³およびR⁵が両者とも水素である本発明の化合物(I-A)を得る。例えば、ラクタム中間体(1d)を、所望のR⁶-Lとヨウ化銅、1,4-ジオキサン、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキシル-1,2-ジアミンおよびリン酸カリウムの存在下に反応させる。

【0060】

下のスキームIIは、特にR²およびR³が水素以外である、本発明の化合物の製造のための別の合成経路を提供する。

【0061】

【化 5】



スキーム II

【0062】

シアノ中間体(2a)を、Lが脱離基である出発物質(SM-2)とナトリウムシアニドの反応により製造できる。シアノ基を、当業者に周知の方法、例えば、シアノ中間体(2a)を、圧力下、parr水素化装置中でラネイニッケルおよびアンモニアのメタノール溶液の存在下で反応させることによりアミンに還元できる。本発明の化合物(I-B)を、中間体(1c)および(1d)および化合物(I-A)について上記スキームIに準じる方法を使用して中間体(2b)から製造できる。

【0063】

下記スキームIIIは本発明の化合物を製造するためのさらに別の合成経路を提供する。

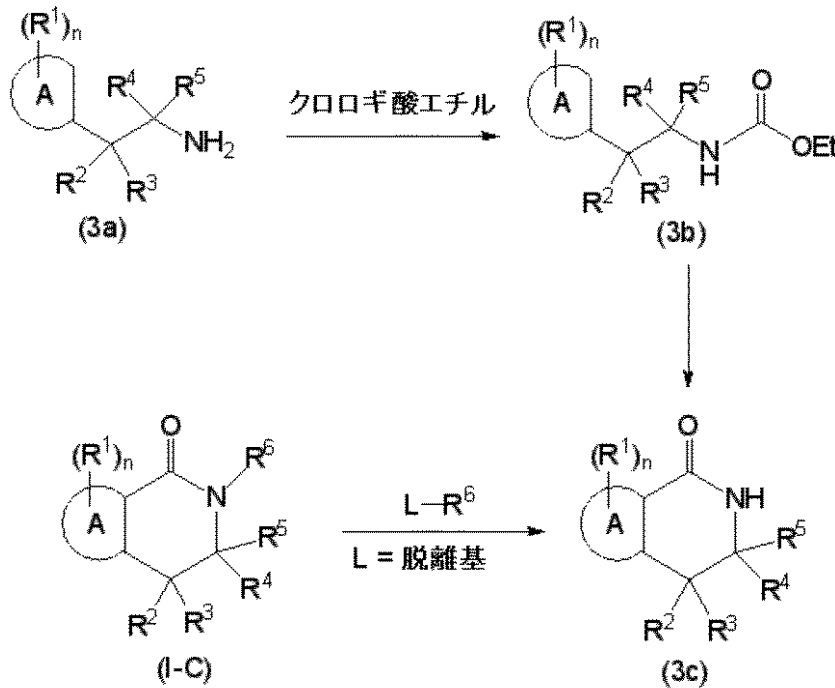
【0064】

10

20

30

【化 6】



スキーム III

【 0 0 6 5 】

カルバミン酸エチルエステル中間体(3b)を、クロロギ酸エチルと所望のアルキルアミノ中間体(3a)を塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下で縮合することにより合成できる。ラクタム中間体(3c)を形成するための環化は、ポリリン(polyphosphoric)酸の存在下、高温(例えば、約120)で達成できる。あるいは、環化を、上のスキームIに記載した方法を使用して達成し得る(例えば、五酸化リンおよびオキシ塩化リンで還流温度で処理)。所望の R^6 を、上のスキームIおよびIIに記載の方法に準じる方法を使用して付加して(例えば、鈴木カップリング)、本発明の化合物(I-C)を製造し得る。

【 0 0 6 6 】

下のスキームIVは、 R^2 または R^3 が R^4 または R^5 と一体となって二重結合を形成する、本発明の化合物の製造方補を説明する。

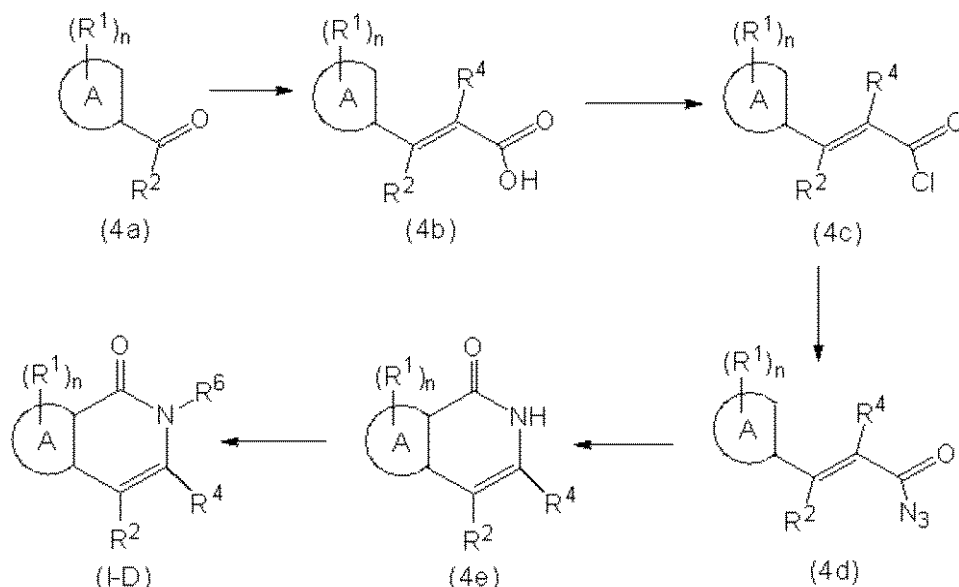
【 0 0 6 7 】

10

20

30

【化 7】



スキームIV

【0068】

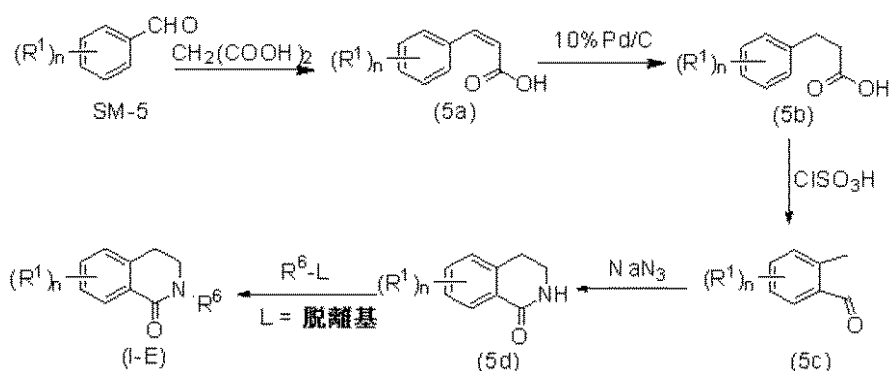
アクリル酸中間体(4b)は、カルボキシアルデヒドとマロン酸を、塩基(例えばピペリジン)の存在下、適当な溶媒(例えばピリジン)中、室温で縮合させることにより利用可能である。反応を完了させるために、反応温度を上げてよい。得られた酸を、塩化チオニルで、有機溶媒(例えばトルエンまたはジクロロメタン)中、室温から反応溶媒の還流温度までの温度で処理することによりその酸クロライド(4c)に変換する。不飽和酸クロライド(4c)をジオキサン中、不活性雰囲気下、0 で攪拌し、ナトリウムアジド水溶液で処理して(4d)を得る。アシルアジド(4d)をジクロロメタンに溶解し、この溶液をジフェニルエーテルに添加する。この混合物を溶媒の還流温度まで加熱してクルチウス転位を行い、環化生成物(4e)を得る。アミド窒素を、上のスキームIおよびIIについて記載した方法に準じる方法を使用して必須 R^6 で置換して、本発明の化合物(I-D)を得てよい。

【0069】

下のスキームVは、Aがフェニルである、本発明の化合物の別の製造方法を説明する。本スキームはAがフェニルである化合物の製造を説明するが、当業者は、Aが縮合フェニルである化合物を包含するために本方法をどのように修飾するか知っている。

【0070】

【化 8】



スキームV

【0071】

アクリル酸中間体(5a)を、所望のアルデヒド(SM-5)およびマロン酸から、ピリジ

ン(場合により、ピペリジン存在下)中、高温で標準的アルドール縮合反応を使用して製造できる。中間体 5 a は上には *c i s* 配置で記載されているが、*t r a n s* または *c i s / t r a n s* 混合物である可能性がもっとも高い。アクリル酸不飽和を、当業者に周知の標準的水素化法(例えば、Pd / C 存在下の H₂ 雰囲気)を使用して、炭化水素鎖に還元できる。シクロケトン中間体(5 c)への環化を、中間体(5 b)をクロロスルホン酸で処理することにより達成できる。2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン中間体(5 c)をナトリウムアジドで酸(例えば、トリフルオロ酢酸(TFA))の存在下に処理して、3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン中間体(5 d)を製造できる。アミド窒素を、上のスキーム I および II について記載した方法に準じる方法を使用して必須 R⁶ で置換して、本発明の化合物(I - E)を得てよい。条件および別の出発物質についての詳細な記載については、下の実施例 85 - 90 を参照のこと。

10

【0072】

A がインドールである化合物については、下の実施例 59 および 60 に記載するような方法も、所望の 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン誘導体を製造するための適当な出発物質を用いて使用できまたは実施例 62、63 および 64 の方法も所望の 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン誘導体を製造するために使用できる。当業者は、所望の誘導体を得るためにどのように適当な修飾をするか知っている。

【0073】

A がピリジンである化合物については、実施例 65 に記載のような方法を適当な出発物質を用いて使用して、所望の 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン誘導体を製造できまたは実施例 67 を適当な出発物質を用いて使用して、所望の 3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン誘導体を製造できる。当業者は、所望の誘導体を得るためにどのように適当な修飾をするか知っている。

20

【0074】

多様な誘導体の製造するための別の方法は、下の実施例に例示する。当業者は所望の化合物を得るためにどのように適当な修飾をするか知っている。

【0075】

重水素置換化合物(式IIの化合物)は、上記のスキームを使用して、重水素置換出発物質を使用して製造できる。例えば、4 - トリジュウテロメチル - 3 - プロモピリジンを、Te

30

【0076】

ここに記載する化合物および中間体を単離し、化合物それ自体としてまたはその対応する塩として使用してよい。本発明の化合物の多くは酸付加塩類、特に薬学的に許容される酸付加塩類を形成できる。式(I)または(II)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩類は、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えば脂肪族モノカルボン酸類、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸および酪酸、脂肪族ヒドロキシ酸類、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、ジカルボン酸類、例えばマレイン酸またはコハク酸、芳香族カルボン酸類、例えば安息香酸、p - クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族ヒドロキシ酸例えば o - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸または 3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸およびスルホン酸類、例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸とのものである。これらの塩類は、式(I)または(II)の化合物から既知塩形成法により製造できる。

40

【0077】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む本発明の化合物はまた塩基類、特に薬学的に許容される塩基類、例えば当分野で周知のものと塩類を形成できる；適当なそのような塩類は

50

、金属塩類、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩類、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩類またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミン類またはヘテロ環式塩基類、例えばエタノールアミン類、ベンジルアミン類またはピリジンとの塩類を含む。これらの塩類は、式(I)または(II)の化合物から既知塩形成法により製造できる。

【0078】

不斉炭素原子が存在する化合物について、該化合物は個々の光学活性異性体形態またはそれらの混合物、例えばラセミまたはジアステレオマー混合物として存在できる。本発明は個々の光学活性RおよびS異性体ならびにその混合物、例えばラセミまたはジアステレオマー混合物の両者を包含する。

10

【0079】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が通常天然で見られる原子質量または質量数と異なる原子で置換されている、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物を含む。

【0080】

本発明の化合物に取り込むのに適当な同位体の例は、水素の同位体、例えば²Hおよび³H、炭素の同位体、例えば¹³C、¹⁴Cおよび¹⁵C、塩素の同位体、例えば³⁶Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、ヨウ素の同位体、例えば¹²³Iおよび¹²⁵I、窒素の同位体、例えば¹³Nおよび¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸O、リンの同位体、例えば³²Pおよび硫黄の同位体、例えば³⁵Sを含む。

20

【0081】

重い同位体、例えば重水素、すなわち²Hでの置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利益、例えば、インビボ半減期延長または必要投与量低減を提供し得て、故にある状況下では好ましいことがある。

【0082】

特定の位置が重水素を有するとして記載されているとき、その位置での重水素の量は天然での重水素の量(典型的に0.015%)より多いと理解すべきである。特記しない限り、ある位置が“D”または“重水素”と特定されているとき、その位置は天然の重水素量より多い量で重水素を有すると理解すべきである。

【0083】

ここで使用する用語“同位体富化係数”は、同位体量とその同位体の天然での量の比(または重水素取り込みのパーセント)を意味する。

30

【0084】

重水素化置換を有する本発明の化合物について、化合物について重水素化が可能であると指定した部位に存在する各重水素の同位体富化係数は、一般的に約98%重水素取り込み、好ましくは、>98.5%重水素取り込みである。

【0085】

同位体標識された本発明の化合物は、一般的に当業者に知られた慣用法によりまたは下の実施例および製造の章に記載するものに準じる反応方法により、適当な同位体標識された反応材を、先に使用した非標識反応材に代えて使用することにより製造できる。

40

【0086】

本発明の化合物は溶媒和されていないならびに薬学的に許容される溶媒例えば水、エタノールなどで溶媒和された形態で存在でき、本発明は、溶媒和されたおよび溶媒和されていない両形態を包含することが意図される。本発明の目的で、溶媒和物(水和物を含む)は、医薬組成物、例えば、溶媒である添加物と組み合わせさせた本発明の化合物と見なされる。

【0087】

本発明の化合物は、17-ヒドロキシラーゼ/C_{17,20}-リアーゼの制御により仲介される疾患、状態および障害の処置に有用である；結果として、本発明の化合物(それに使用する組成物および方法を含む)を、ここに記載する治療的適用のための医薬の製

50

造のために使用できる。故に、本発明の他の態様は、治療有効量の本発明の化合物および薬学的に許容される添加物、希釈剤または担体を含む医薬組成物である。

【0088】

典型的製剤は、本発明の化合物および担体、希釈剤または添加物の混合により製造する。適当な担体、希釈剤および添加物は当業者に周知であり、炭水化物、蠟、水可溶性および/または膨潤性ポリマー類、親水性または疎水性物質、ゼラチン、油類、溶媒、水などの物質を含む。使用する特定の担体、希釈剤または添加物は、本発明の化合物を適用する手段および目的による。溶媒は、一般的に哺乳動物への投与が安全であることが当業者に一般的に認識されている溶媒(G R A S)に基づき選択する。一般に、安全な溶媒は非毒性水性溶媒、例えば水および水に可溶性であるかまたは混和性である他の非毒性溶媒である。適当な水性溶媒は水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類(例えば、P E G 4 0 0、P E G 3 0 0)などおよびそれらの混合物を含む。製剤は1種以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、不透化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、香料、風味剤および薬物(すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物)の洗練された見かけを提供するまたは医薬生成物(すなわち、医薬)の製造の助けとなる他の既知添加剤を含む。

10

【0089】

製剤は、慣用の溶解および混合方法を使用して製造できる。例えば、医薬原体物質(すなわち、本発明の化合物または本化合物の安定化形態(例えば、シクロデキストリン誘導体または他の既知複合体形成剤との複合体))を、添加物の1種以上の存在下に適当な溶媒に溶解する。本発明の化合物は、典型的に、薬剤の用意に制御可能な投与を提供し、患者に洗練され、容易に取り扱える製品を提供するために医薬投与形態に製剤される。

20

【0090】

適用するための医薬組成物(または製剤)は、薬物の投与に使用する方法によって多様な方法で包装してよい。一般的に、流通用物品は、適当な形態の医薬製剤が入れられた容器を含む。適当な容器は当業者に周知であり、ビン(プラスチックおよびガラス)、サシット、アンプル、ビニール袋、金属シリンダーなどのような物質を含む。容器は、容器への不注意な接近を避けるための不正開封防止アサンプラージュも含んでよい。加えて、本容器は、その上に容器の中身を記載したラベルを有する。ラベルはまた適当な警告も含み得る。

30

【0091】

本発明のC y p 1 7 阻害剤は、特に癌の処置において、少なくとも1種の付加的薬理的活性化合物と組み合わせるのが有用であり得る。例えば、上に定義した本発明の化合物を、化学療法剤、例えば有糸分裂阻害剤、例えばタキサン類、ビンカルカロイド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンまたはビンフルニンおよび他の抗癌剤、例えばシスプラチン、5 - フルオロウラシルまたは5 - フルオロ - 2 - 4 (1 H , 3 H) - ピリミジンジオン(5 F U)、フルタミドまたはゲムシタビンから選択される1種以上の薬剤と組み合わせ、同時に、連続的にまたは別々に投与してよい。このような組み合わせは、治療において相乗活性を含む相当な利益を提供し得る。

【0092】

本発明の化合物はまた他の抗増殖性化合物と組み合わせても使用し得る。このような抗増殖性化合物はアロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化合物；アルキル化化合物；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；M M P 阻害剤；m T O R 阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的/低減する化合物およびさらに抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼ；ゴナドレリンアゴニストの活性を標的とし、これを低減しまたは阻害する化合物；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答修飾物質；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；R a s 発癌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；血液系腫瘍の処置に使用される化合物；F l t - 3 の活性を標的と

40

50

し、低減または阻害する化合物；H s p 9 0 阻害剤、例えば17-AAG(1 7 - アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMAG(1 7 - ジメチルアミノエチルアミノ - 1 7 - デメトキシ - ミノゲルダナマイシン、NSC707545)、Conforma TherapeuticsのIPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；テモゾロミド(TEMODAL)；カイネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えばGlaxoSmithKlineのSB715992またはSB743921またはCombinatoRxのペンタミジン/クロルプロマジン；P I 3 K 阻害剤；R A F 阻害剤；E D G 結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物を含むが、これらに限定されない。さらに、これらとは別にまたはこれらに加えて、手術、電離放射線、光線力学的治療、例えばコルチコステロイド、ホルモンを含むインプラントを含む他の腫瘍処置法と組み合わせて使用できまたは放射線増感剤としても使用できる。また、抗炎症性および/または抗増殖性処置において、抗炎症剤との組み合わせが包含される。抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、N S A I D またはケモカイン受容体アンタゴニストとの組み合わせも可能である。

10

【0093】

ここで使用する用語“アロマターゼ阻害剤”は、エストロゲン産生、すなわち基質アンドロステジオンおよびテストステロンからそれぞれエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物を含む。本用語は、ステロイド類、特にアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、特に、非ステロイド類、特に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、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば、商品名AROMASINの下に市販されている形態で投与できる。フォルメスタンは、例えば、商品名LENTARONの下に市販されている形態で投与できる。ファドロゾールは、例えば、商品名AFEMAの下に市販されている形態で投与できる。アナストロゾールは、例えば、商品名ARIMIDEXの下に市販されている形態で投与できる。レトロゾールは、例えば、商品名フェマーラまたはFEMARの下に市販されている形態で投与できる。アミノグルテチミドは、例えば、商品名ORIMETENの下に市販されている形態で投与できる。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の処置に有用である。

20

【0094】

ここで使用する用語“抗エストロゲン”は、エストロゲンの作用にエストロゲン受容体レベルで拮抗する化合物に関する。本用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、商品名NOLVADEXの下に市販されている形態で投与できる。塩酸ラロキシフェンは、例えば、商品名EVISTAの下に市販されている形態で投与できる。フルベストラントはU S 4 , 6 5 9 , 5 1 6 に記載のとおり製剤できまたは例えば、商品名FASLODEXの下に市販されている形態で投与できる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。

30

【0095】

ここで使用する用語“抗アンドロゲン”は、アンドロゲン性ホルモン類の生物学的作用を阻害できるあらゆる物質に関し、例えば、U S 4 , 6 3 6 , 5 0 5 に記載のとおり製剤できるピカルタミド(CASODEX)を含むが、これに限定されない。

40

【0096】

ここで使用する用語“ゴナドレリンアゴニスト”は、アバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンはU S 4 , 1 0 0 , 2 7 4 に開示され、例えば、商品名ZOLADEXの下に市販されている形態で投与できる。アバレリクスは、例えばU S 5 , 8 4 3 , 9 0 1 に記載のとおり製剤できる。

【0097】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼI 阻害剤”は、トポテカン、ギマテカン(gimat ecan)、イリノテカン、カンプトテシンおよびそのアナログ、9 - ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148(W O 9 9 / 1 7 8 0 4 の化合

50

物 A 1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカン、例えば、商品名CAMPTOSARの下に市販されている形態で投与できる。トポテカン、例えば、商品名HYCAMTINの下に市販されている形態で投与できる。

【0098】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼII阻害剤”は、アントラサイクリン系、例えばドキソルビシン(リポソーム製剤、例えばCAELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン(nemorubicin)、アントラキノ系ミトキサントロンおよびロソキサントロンおよびポドフィロトキシン系エトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば、商品名ETOPOPHOSの下に市販されている形態で投与できる。テニポシドは、例えば、商品名VM 26-BRISTOLの下に市販されている形態で投与できる。ドキソルビシンは、例えば、商品名ADRIBLASTINまたはアドリマイシンの下に市販されている形態で投与できる。エピルビシンは、例えば、商品名FARMORUBICINの下に市販されている形態で投与できる。イダルビシンは、例えば、商品名ZAVEDOSの下に市販されている形態で投与できる。ミトキサントロンは、例えば、商品名NOVANTRONの下に市販されている形態で投与できる。

10

【0099】

用語“微小管活性化化合物”は、微小環安定化、微小環脱安定化化合物および微小環重合阻害剤に関し、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、特に硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチンおよびビノレルビン、ディスコデルモライド類、コルヒチンおよびエポチロン類およびそれらの誘導体、例えばエポチロンBまたはDまたはそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。パクリタキセルは、例えばタキソールで市販されている形態で投与できる。ドセタキセルは、例えば、商品名タキソテールの下に市販されている形態で投与できる。硫酸ビンブラスチンは、例えば、商品名VINBLASTIN R.Pの下に市販されている形態で投与できる。硫酸ピンクリスチンは、例えば、商品名FARMISTINの下に市販されている形態で投与できる。ディスコデルモライドは、例えば、US 5,010,099に開示のとおりに得ることができる。WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461およびWO 00/31247に開示のエポチロン誘導体も包含される。特に好ましいのはエポチロンAおよび/またはBである。

20

30

【0100】

ここで使用する用語“アルキル化化合物”は、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはグリアデル)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、商品名CYCLOSTINの下に市販されている形態で投与できる。イフォスファミドは、例えば、商品名HOLOXANの下に市販されている形態で投与できる。

【0101】

用語“抗新生物代謝拮抗剤”は、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNAデメチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサートおよび葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば、商品名XELODAの下に市販されている形態で投与できる。ゲムシタビンは、例えば、商品名GEMZARの下に市販されている形態で投与できる。

40

【0102】

ここで使用する用語“プラチン化合物”は、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラスチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、商品名CARBOPLATの下に市販されている形態で投与できる。オキサリプラチンは、例えば、商品名ELOXATINの下に市販されている形態で投与できる。

【0103】

ここで使用する用語“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的/低減させる化合物

50

”；または“タンパク質または脂質ホスファターゼ活性”；または“さらなる抗血管形成化合物”は、タンパク質チロシンキナーゼおよび/またはセリンおよび/またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、a)の活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物血小板由来増殖因子-受容体(P D G F R)、例えばP D G F Rの活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物、特にP D G F受容体を阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；b)線維芽細胞増殖因子-受容体(F G F R)の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物；c)インシュリン様増殖因子受容体I(I G F - I R)の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えばI G F - I Rの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、特にI G F - I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えばW O 0 2 / 0 9 2 5 9 9に記載の化合物またはI G F - I受容体またはその増殖因子の細胞外ドメインを標的とする抗体；d)T r k受容体チロシンキナーゼファミリーまたはエフリンB 4阻害剤の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物；e)A x 1受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物；f)R e t受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物；g)K i t / S C F R受容体チロシンキナーゼ、即ちC - k i t受容体チロシンキナーゼ - (P D G F Rファミリーの一部) - の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えばc - K i t受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、特にc - K i t受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；h)c - A b lファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物(例えばB C R - A b lキナーゼ)および変異体の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えばc - A b lファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブまたはニロチニブ(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；ParkeDavisのPD173955；またはダサチニブ(B M S - 3 5 4 8 2 5)；i)セリン/スレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼC(P K C)およびR a fファミリーのメンバー、M E K、S R C、J A K、F A K、P D K 1、P K B / A k tおよびR a s / M A P Kファミリーメンバーおよび/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(C D K)メンバーの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、特にU S 5, 0 9 3, 3 3 0に開示のスタウロsporin誘導体、例えばミドスタウリン；さらなる化合物の例は、例えばUCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、プリオスタチン1、ペリホシン；イルモホシン；RO 318220およびRO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；イソキノリン化合物、例えばW O 0 0 / 0 9 4 9 5に開示のもの；F T I s；BEZ235(P 1 3 K阻害剤)またはAT7519(C D K阻害剤)；j)タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えばイマチニブメシレート(G L E E V E C)またはチロホスチンを含む、タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。チロホスチンは好ましくは低分子量(m w < 1 5 0 0)化合物またはその薬学的に許容される塩、特にベンジリデンマロニトリル群またはS-アリールベンゼンマロニトリルまたは二置換キノリン群の化合物から選択されるもの、より具体的にチロホスチンA23/RG-50810；AG 99；チロホスチンAG 213；チロホスチンAG 1748；チロホスチンAG 490；チロホスチンB44；チロホスチンB44 (+) エナンチオマー；チロホスチンAG 555；AG 494；チロホスチンAG 556、AG957およびアダフォスチン(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；NSC 680410、アダフォスチン)からなる群から選択されるものである；k)受容体チロシンキナーゼ(ホモまた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)の上皮細胞増殖因子ファミリーおよびそれらの変異体の活性を標的とし、低減しまたは阻害する化合物、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とし、低減しまたは阻害する化合物は、特にE G F受容体チロシンキナーゼファミリー、例えばE G F受容体、E r b B 2、E r b B 3およびE r b B 4のメンバーを阻害するまたはE G FまたはE G F関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、特にW O 9 7 / 0 2 2 6 6

(例えば実施例 39 の化合物)または EP 0 5 6 4 4 0 9、WO 9 9 / 0 3 8 5 4、EP 0 5 2 0 7 2 2、EP 0 5 6 6 2 2 6、EP 0 7 8 7 7 2 2、EP 0 8 3 7 0 6 3、US 5, 7 4 7, 4 9 8、WO 9 8 / 1 0 7 6 7、WO 9 7 / 3 0 0 3 4、WO 9 7 / 4 9 6 8 8、WO 9 7 / 3 8 9 8 3 および特に、WO 9 6 / 3 0 3 4 7 (例えば CP358774 として知られる化合物)、WO 9 6 / 3 3 9 8 0 (例えば化合物 ZD1839) および WO 9 5 / 0 3 2 8 3 (例えば化合物 ZM105180) に一般的および具体的に開示の化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；例えば トラスツマブ (Herceptin)、セツキシマブ (アービタックス)、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 または E7.6.3 および WO 0 3 / 0 1 3 5 4 1 に開示の 7 H - ピロロ - [2, 3 - d]ピリミジン誘導体；および l) c - M e t 受容体の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えば c - M e t の活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、特に c - M e t 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物または c - M e t の細胞外ドメインを標的とするまたは HGF に結合する抗体を含むが、これらに限定されない。

10

【0104】

さらなる抗血管形成化合物は、活性について他の機構、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害と無関係のものを有する化合物、例えば サリドマイド (THALOMID) および TNP-470 を含む。

【0105】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物、例えば、ホスファターゼ 1、ホスファターゼ 2 A または CDC 2 5 の阻害剤、例えば オカダ酸またはそれらの誘導体である。

20

【0106】

細胞分化過程を誘発する化合物は、例えば レチノイン酸または トコフェロール または トコトリエノール である。

【0107】

ここで使用する用語 シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、例えば 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 および誘導体、例えば セレコキシブ (CELEBREX)、ロフェコキシブ (VIOXX)、エトリコキシブ、バルデコキシブ または 5 - アルキル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸、例えば 5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

30

【0108】

ここで使用する用語 “ビスホスホネート” は、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸 および ゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロロン酸”は、例えば、商品名 DIDRONEL の下に市販されている形態で投与できる。“クロドロロン酸”は、例えば、商品名 BONEFOS の下に市販されている形態で投与できる。“チルドロン酸”は、例えば、商品名 SKELID の下に市販されている形態で投与できる。“パミドロロン酸”は、例えば、商品名 AREDIA の下に市販されている形態で投与できる。“アレンドロン酸”は、例えば、商品名 FOSAMAX の下に市販されている形態で投与できる。“イバンドロン酸”は、例えば、商品名 BONDRANAT の下に市販されている形態で投与できる。“リセドロロン酸”は、例えば、商品名 ACTONEL の下に市販されている形態で投与できる。“ゾレドロロン酸”は、例えば、商品名 ZOMETA の下に市販されている形態で投与できる。

40

【0109】

用語 “mTOR 阻害剤” は、ラパマイシンの哺乳類標的 (mTOR) を阻害し、抗増殖性活性を有する化合物、例えば シロリムス (Rapamune)、エベロリムス (Certican[®])、CCI-779 および ABT578 に関する。

【0110】

ここで使用する用語 “ヘパラーゼ阻害剤” は、硫酸ヘパリン分解を標的とし、低減させまたは阻害する化合物に関する。本用語は、PI-88 を含むが、これに限定されない。

【0111】

50

ここで使用する用語“生物学的応答修飾物質”は、リンホカインまたはインターフェロン類、例えばインターフェロンを意味する。

【0112】

ここで使用する用語“Ras発癌性アイソフォーム、例えばH-Ras、K-RasまたはN-Rasの阻害剤”は、Rasの発癌性活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物、例えば“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)に関する。

【0113】

ここで使用する用語“テロメラーゼ阻害剤”は、テロメラーゼの活性を標的とし、低減させまたは阻害する化合物に関する。テロメラーゼの活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物は、特にテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【0114】

ここで使用する用語“メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤”は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物に関する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはそれらの誘導体である。

【0115】

ここで使用する用語“プロテアソーム阻害剤”は、プロテアソームの活性を標的とし、低減しまたは阻害する化合物に関する。プロテアソームの活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物は、例えばBortezomid(ベルケイド)およびMLN 341を含む。

【0116】

ここで使用する用語“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”または(“MMP”阻害剤)は、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤バチマスタットおよびその経口生体利用可能アナログマリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

【0117】

ここで使用する用語“血液系腫瘍の処置に使用される化合物”は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフラノシルシトシン(ara-c)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物である。

【0118】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物は、特にFlt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC412、TKI258、ミドスタウリン、スタウロスボリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0119】

ここで使用する用語“HSP90阻害剤”は、HSP90の内因性ATPase活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解し、標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物、特にHSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体は、例えば、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；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。HSP90阻害剤の例はAUY922である。

【0120】

10

20

30

40

50

ここで使用する用語“抗増殖性抗体”は、トラスツマブ(Herceptin)、トラスツマブ-D M 1、アービタックス、ベパシズマブ(Avastin)、リツキシマブ(リツキサン)、P R O 6 4 5 5 3 (抗 C D 4 0) および 2 C 4 抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、例えば完全モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全抗体から形成される多特異性抗体および所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【 0 1 2 1 】

急性骨髄性白血病(A M L)の処置のために、式(I)の化合物を標準白血病治療と組み合わせ、特にA M Lの処置に使用される治療と組み合わせで使用できる。特に、式(I)の化合物を、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/またはA M Lの処置に有用な他の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよびP K C 4 1 2 と組み合わせで投与できる。

10

【 0 1 2 2 】

用語“抗白血病化合物”は、例えば、デオキシシチジンの2 - アルファ - ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体であるピリミジンアナログであるA r a - Cを含む。ヒポキサンチンのプリンアナログ、6 - メルカプトプリン(6 - M P)およびフルダラビンホスフェートも包含される。

【 0 1 2 3 】

ここで使用するソマトスタチン受容体アンタゴニストは、ソマトスタチン受容体を標的とし、これを低減させまたは阻害する化合物、例えばオクトレオチドおよびSOM230(パシレオチド)を意味する。

20

【 0 1 2 4 】

腫瘍細胞傷害方法は、電離放射線のような方法を意味する。上でおよび下で使用する用語“電離放射線”は、電磁線(例えばX線およびガンマ線)または粒子(例えばアルファおよびベータ粒子)のいずれかとして起こる電離放射線を意味する。電離放射線は、放射線療法を介して提供されるが、これに限定されず、当分野で知られている。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)参照。

【 0 1 2 5 】

ここで使用する用語“E D G 結合剤”は、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤の群、例えばFTY720を意味する。

30

【 0 1 2 6 】

用語“リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤”は、フルダラビンおよび/またはシトシンアラビノシド(a r a - C)、6 - チオグアニン、5 - フルオロウラシル、クラドリビン、6 - メルカプトプリン(A L L に対して特にa r a - Cとの組み合わせ)および/またはペントスタチンを含むが、これらに限定されないピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログを意味する。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、特にヒドロキシウレアまたは2 - ヒドロキシ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオン誘導体、例えばNandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)に記載されたPL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7またはPL-8である。

40

【 0 1 2 7 】

ここで使用する用語“S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤”は、U S 5, 4 6 1, 0 7 6 に開示の化合物を含むが、それに限定されない。

【 0 1 2 8 】

特にW O 9 8 / 3 5 9 5 8 (例えば1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、例えばコハク酸塩)またはW O 0 0 / 0 9 4 9 5、W O 0 0 / 2 7 8 2 0、W O 0 0 / 5 9 5 0 9、W O 9 8 / 1 1 2 2 3、W O 0 0 / 2 7 8 1 9 およびE P 0 7 6 9 9 4 7 に開示の化合物、タンパク質またはV E G F のモノクローナル抗体; Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999);

50

Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); および Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); WO 00 / 37502 および WO 94 / 10202 に開示のもの; O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994) により記載のアンジオスタチン; O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997) により記載のエンドスタチン; アントラニル酸アミド類; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; ベバシズマブ; または抗 VEGF 抗体または抗 VEGF 受容体抗体、例えば rhuMAb および RHUFab、VEGF アプタマー、例えば Macugen; FLT-4 阻害剤、FLT-3 阻害剤、VEGFR-2 IgG1 抗体、Angiozyme(RPI 4610) および ベバシズマブ(Avastin)を含む。

10

【0129】

ここで使用する光線力学的治療は、癌を処置または予防するために光感作性化合物として知られるある種の化学物質を使用する治療を意味する。光線力学的治療の例は、例えば VISUDYNE および ポルフィマーナトリウムのような化合物での処置を含む。

【0130】

ここで使用する血管新生抑制ステロイド類は、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコルチゾール、コルテクソロン、17-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 および デキサメサゾンのような、血管形成を阻止または阻害する化合物を意味する。

20

【0131】

コルチコステロイド含有インプラントは、例えばフルオシノロン、デキサメサゾンのような化合物を意味する。

【0132】

“他の化学療法化合物”は、植物アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト; 生物学的応答修飾物質、好ましくはリンホカイン類またはインターフェロン類; アンチセンスオリゴヌクレオチド類またはオリゴヌクレオチド誘導体; shRNA または siRNA; または雑多な化合物または他のもしくは未知の作用機序の化合物を含むが、これらに限定されない。

【0133】

コード番号、一般名または商品名により同定している活性化合物の構造は、標準的概説書 “The Merck Index” の現行版からまたはデータベース、例えば Patents International (例えば IMS World Publications) から取り得る。

30

【実施例】

【0134】

下の実施例で使用する次の略語は、次の対応する意味を有する：

【表 1】

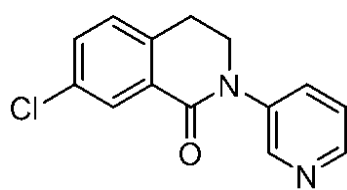
DABCO	1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIBAL-H	ジイソブチルアルミニウムハイドライド	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド	
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン	
LAH	リチウムアルミニウムハイドライド	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PTSA	p-トルエンスルホン酸	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
TEA	トリエチルアミン	20
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
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	

【0135】

実施例 1

7-クロロ-2-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(IA)の製造：

【化 9】

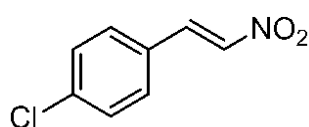


(IA)

【0136】

工程 1：中間体 1-クロロ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-1a)の製造：

【化 10】



(I-1a)

ニトロメタン(1.156 mL、0.02135 mmol)を、攪拌中の 4-クロロ-ベンズアルデヒド(3 g、0.02135 mmol)のエタノール(100 mL)溶液に 0 で添加し、10 N NaOH 溶液(896 mg、0.0224 mmol)を 10 分間かけて滴下した。得られた混合

10

20

30

40

50

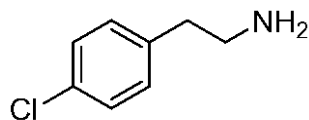
物を室温で1時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をHCl(50 mL)および水(50 mL)で反応停止させ、さらに1時間、室温で撹拌した。形成した固体を回収し、減圧下に乾燥させて、3.4 gの生成物を得た(87%収率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.16-7.84 (m, 1H), 7.71-7.34 (m, 5H)

【0137】

工程2：中間体2-(4-クロロ-フェニル)-エチルアミン(I-1b)の製造：

【化11】



(I-1b)

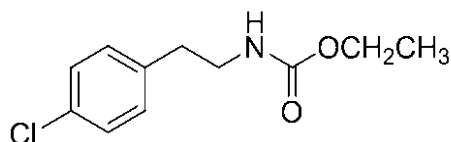
乾燥THF(50 mL)に溶解した1-クロロ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-1a: 3.4 g、0.0185 mmol)を、撹拌中のLAH(1.3 g、0.03707 mmol)の乾燥THF(50 mL)懸濁液に20分間かけて、0で窒素雰囲気下に滴下した。得られた混合物を45で3時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を室温に冷却し、10%NaOH溶液(3 mL)で反応停止させ、セライト(登録商標)床で濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、減圧下に濃縮して、2.6 gの粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.49-7.00 (m, 6H), 2.9 (t, 2H), 2.6 (t, 2H)

【0138】

工程3：中間体[2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル(I-1c)の製造：

【化12】



(I-1c)

クロロギ酸エチル(1.92 mL)および2N Na_2CO_3 溶液(20 mL)を、撹拌中の2-(4-クロロ-フェニル)-エチルアミン(I-1b: 2.6 g、0.01667 mmol)のクロロホルム(20 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水およびクロロホルムに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2 gの生成物を得た(52.6%収率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.4 (br s, 1H), 4.35-3.76 (m, 2H), 3.64-3.15 (m, 2H), 3.1-2.6 (m, 2H), 1.5-0.9 (m, 3H)

【0139】

工程4：中間体7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-1d)の製造：

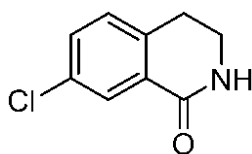
10

20

30

40

【化 1 3】



(I-1d)

P₂O₅ (3.1 g、0.0495 mmol)を、攪拌中の[2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル(2.5 g、0.01097 mmol)のPOCl₃ (10 mL)溶液に添加した。得られた混合物を3時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのDCM溶液)。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。濃縮物を冷水で反応停止させ、NaHCO₃溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、500 mgの生成物を得た(26.3%収率)。

LCMS: m/z = 181.9 (M+1)

【0140】

7-クロロ-2-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(1A)の製造:

ヨウ化銅(15.6 mg、0.0824 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(28.3 mg、0.2472 mmol)およびリン酸カリウム(437.3 mg、2.0604 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に添加し、アルゴンで30分間脱気した。反応混合物をさらに20分間アルゴンで通気し、7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-1d: 150 mg、0.82417 mmol)および3-ブromo-ピリジン(88.9 mL、0.9065 mmol)を添加した。反応混合物を110℃で12時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、90 mgの生成物を得た(42.2%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.90-8.24 (d, 2H), 8.1-7.0 (m, 5H), 4.20-3.84 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H)

LCMS純度: 90.81%, m/z = 259.0 (M+1)

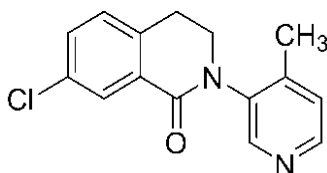
HPLC: 94.25%

【0141】

実施例 2

7-クロロ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(2A)の製造:

【化 1 4】



(2A)

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-1d: 150 mg、0.824 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(216 mg、0.989 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(15.69 mg、0.0824 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(35.10 mg、0.2472 mmol)およびリン酸カリウム(524 mg、2.472 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノー

ルの CHCl_3 溶液)で精製して、70 mg の生成物を得た(31.25% 収率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8.54-8.24 (m, 2H), 8.06-7.76 (br s, 1H), 7.74-7.20 (m, 3H), 4.15-3.65 (m, 2H), 3.30-3.02 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.36%, m/z = 273.0 (M+1)

HPLC: 95.59%

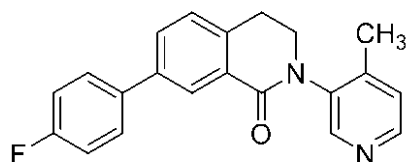
【0142】

実施例 3

7-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(3A)の製造:

【化15】

10



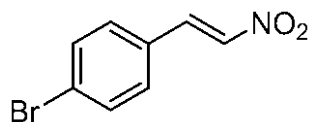
(3A)

【0143】

20

工程 1: 中間体 1 - ブロモ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 3 a) の製造:

【化16】



(I-3a)

実施例 1、工程 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、4-ブロモ-ベンズアルデヒド(10 g、0.05404 mmol)のエタノール(250 mL)をニトロメタン(2.92 mL、0.5404 mmol)および 10 N NaOH(2.26 g、0.05674 mmol)と反応させて、10.7 g の生成物を得た(84.2% 収率)。

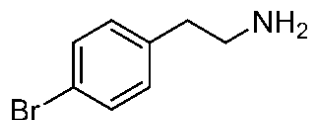
30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.06-7.88 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.51-7.32 (m, 2H)

【0144】

工程 2: 中間体 2 - (4-ブロモ-フェニル)-エチルアミン(I-3b)の製造:

【化17】



(I-3b)

40

実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、1-ブロモ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-3a: 10.5 g、0.046055 mmol)の乾燥 THF(100 mL)を LAH(3.4 g、0.09210 mmol)の乾燥 THF(100 mL)と反応させて、7.5 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.79-6.90 (m, 4H), 3.15-2.58 (m, 4H)。

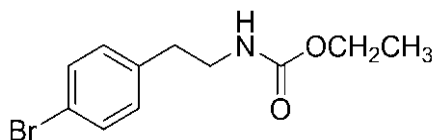
LCMS 純度: 82.92%, m/z = 199.9 (M+1)

【0145】

50

工程 3 : 中間体 [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 3 c) の製造 :

【 化 1 8 】



(I-3c)

10

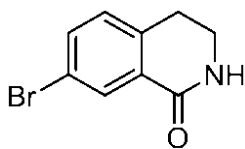
実施例 1、工程 3 に準じる反応条件および後処理を使用して、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチルアミン (I - 3 b : 7.5 g、0.0372 mmol) のクロロホルム (60 mL) をクロロギ酸エチル (4.3 mL、0.0451 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (60 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、5.1 g の生成物を得た (50 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.62-6.84 (m, 4H), 4.80-4.43 (br s, 1H), 4.40-3.78 (m, 2H), 3.55-3.18 (m, 2H), 2.7 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

【 0 1 4 6 】

工程 4 : 中間体 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 d) の製造 :

【 化 1 9 】



(I-3d)

20

実施例 1、工程 4 に準じる反応条件および後処理を使用して、[2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 3 c : 5 g、0.01838 mmol) の POCl_3 (20 mL) を P_2O_5 (5.2 g、0.03676 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、500 mg の生成物を得た (12 % 収率)。

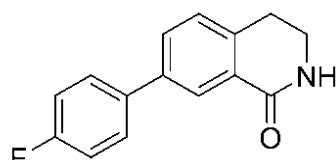
30

LCMS: $m/z = 228.1$ ($M+2$)

【 0 1 4 7 】

工程 5 : 中間体 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 e) の製造 :

【 化 2 0 】



(I-3e)

40

1 M Na_2CO_3 (211.8 mg、2.0175 mmol) を、予めアルゴンで 30 分間脱気したエタノール (10 mL) およびトルエン (10 mL) の混合物に添加した。反応混合物をさらに 20 分間アルゴンで脱気した。7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 e : 200 mg、0.87719 mmol)、(4 - フルオロ - フェニル) - ジヒドロキシ - ボラン (245 mg、1.7543 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20.2 mg、0.087719 mmol) を添加した。反応混合物をさらに 20 分間アルゴンで脱気した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、50 mg の生成物を得た (10 % 収率)。

50

0.1754 mmol) を添加した。得られた混合物を 110 で 5 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、200 mg の生成物を得た (94.7 % 収率)。

LCMS: $m/z = 242.0$ (M+1)

【0148】

7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (3A) の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (100 mg、0.4132 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (108.5 mg、0.4958 mmol)、1,4 - ジオキサン (25 mL)、ヨウ化銅 (2.8 mg、0.01432 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (14.2 mg、0.1239 mmol) およびリン酸カリウム (219.2 mg、1.0330 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl₃ 溶液)、分取 HPLC による精製により、15 mg の生成物を得た (11.1 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.72-8.17 (m, 3H), 7.86-6.96 (m, 7H), 4.25-3.98 (m, 1H), 3.95-3.60 (m, 1H), 3.45-3.02 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.34%, $m/z = 333.1$ (M+1)

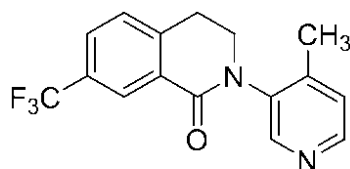
HPLC: 98.89%

【0149】

実施例 4

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (4A) の製造 :

【化 21】

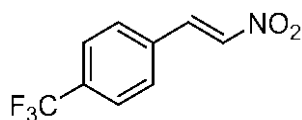


(4A)

【0150】

工程 1 : 中間体 1 - (2 - ニトロ - ビニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (I - 4a) の製造 :

【化 22】



(I-4a)

実施例 1、工程 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド (3 g、17.24 mmol) のエタノール (50 mL) をニトロメタン (1.052 g、17.24 mmol) および 10 N NaOH (72.4 mg、18.10 mmol) と反応させて、2.5 g の生成物を得た (67.56 % 収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.45-8.30 (m, 1H), 8.28-8.15 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)

【0151】

工程 2 : 中間体 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 4b) の製造 :

10

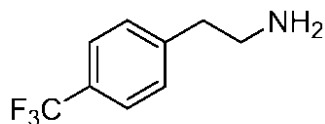
20

30

40

50

【化 2 3】



(I-4b)

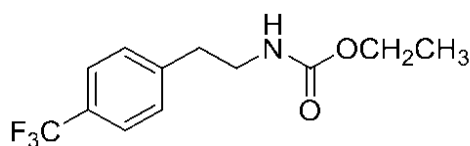
実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - (2 - ニトロ - ビニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (I - 4 a : 2.5 g、11.52 mmol) を LAH (856 mg、23.04 mmol) の乾燥 THF (50 mL) と反応させて、2.1 g の生成物を得た (96.77%)。

LCMS: $m/z = 189.9$ (M+1)

【0152】

工程 3 : 中間体 [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 c) の製造 :

【化 2 4】



(I-4c)

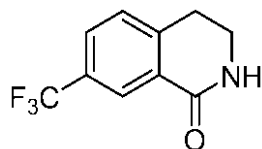
実施例 1、工程 3 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 4 b : 1.5 g、7.94 mmol) のクロロホルム (10 mL) をクロロギ酸エチル (1.097 g、9.5 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (5 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、700 mg の生成物を得た (33.78% 収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 7.78-7.56 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 1H), 4.10-3.72 (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

【0153】

工程 4 : 中間体 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 d) の製造 :

【化 2 5】



(I-4d)

実施例 1、工程 4 に準じる反応方法および後処理を使用して、[2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 c : 700 mg、2.68 mmol) の POCl₃ (5 mL) を P₂O₅ (756 mg、5.36 mmol) と反応させた。得られた混合物を 105 で 2 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、120 mg の生成物を得た (20.83% 収率)。

LCMS: $m/z = 216.2$ (M+1)

【0154】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (4 A) の製造 :

10

20

30

40

50

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 d : 1 2 0 mg、0 . 5 5 8 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (1 3 4 mg、0 . 6 1 3 mmol)、1, 4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (1 0 . 6 mg、0 . 0 5 5 8 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (2 3 . 7 mg、0 . 1 6 7 mmol) およびリン酸カリウム (3 5 4 mg、1 . 6 7 4 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl₃ 溶液)、分取 HPLC による精製により、2 0 mg の生成物を得た (1 1 . 7 1 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.64-8.26 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.54-7.36 (m, 2H), 4.19-3.93 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.68%, m/z = 307.0 (M+1)

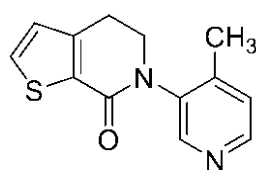
HPLC: 98.02%

【0155】

実施例 5

6 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - オン (5 A) の製造:

【化 2 6】

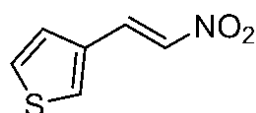


(5A)

【0156】

工程 1 : 中間体 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン (I - 5 a) の製造:

【化 2 7】



(I-5a)

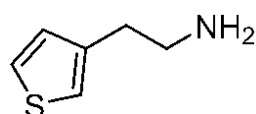
実施例 1、工程 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、チオフェン - 3 - カルボアルデヒド (3 g、2 6 . 7 8 mmol) のエタノール (5 0 mL) を ニトロメタン (1 . 4 5 mL、2 6 . 7 8 mmol) および 1 0 N NaOH (3 . 5 mL、2 8 . 1 1 mmol) と反応させた。得られた混合物を 0 で 1 . 3 0 時間攪拌して、3 g の生成物を得た (7 2 . 2 8 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.10-7.93 (m, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 7.59-7.36 (m, 2H), 7.36-7.15 (m, 1H)

【0157】

工程 2 : 中間体 2 - チオフェン - 3 - イル - エチルアミン (I - 5 b) の製造:

【化 2 8】



(I-5b)

実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、3 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン (I - 5 a : 3 g、1 9 . 3 5 mmol) の乾燥 THF (2 5 mL) を LAH (2 . 1 4 g、5 8 . 0 5 mmol) の乾燥 THF (2 5 mL) と反応させて、1 . 7 g の生成物を得た (6 9 . 1 9 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.36-7.21 (m, 1H), 7.04-6.88 (m, 2H), 3.05-2.90 (m,

10

20

30

40

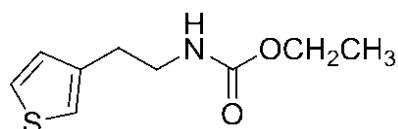
50

2H), 2.90-2.65 (m, 2H)

【 0 1 5 8 】

工程 3 : 中間体 (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル (I - 5 c) の製造 :

【 化 2 9 】



(I-5c)

10

実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - チオフェン - 3 - イル - エチルアミン (I - 5 b : 1.7 g、13.38 mmol) のクロロホルム (10 mL) をクロロギ酸エチル (1.6 mL、16.73 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (10 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.1 g の生成物を得た (41.35 % 収率)。

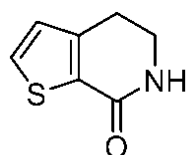
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.40-7.15 (m, 1H), 7.08-6.84 (m, 2H), 4.80-4.56 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.23 (t, 3H)

【 0 1 5 9 】

20

工程 4 : 中間体 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - オン (I - 5 d) の製造 :

【 化 3 0 】



(I-5d)

実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、(2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル (I - 5 c : 1.1 g、5.527 mmol) の POCl_3 (10 mL) を P_2O_5 (1.6 g、11.05 mmol) と反応させた。得られた混合物を 110 で 3 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、280 mg の生成物を得た (33.13 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.5 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.09-5.80 (br s, 1H), 3.72-3.49 (m, 2H), 2.92 (t, 2H)

LCMS 純度 : 83.21%, m/z = 154.0 (M+1)

【 0 1 6 0 】

6 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - オン (5 A) の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - オン (I - 5 d : 130 mg、0.849 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (185 mg、0.849 mmol)、1, 4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (16 mg、0.0849 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (0.04 mL、0.254 mmol) およびリン酸カリウム (538 mg、2.54 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、105 mg の生成物を得た (51.4 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.62-8.21 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.40-7.13 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 1H), 3.26-3.00 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.2%, m/z = 245.1 (M+1)

50

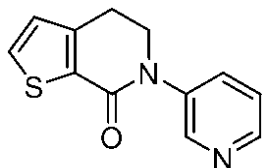
HPLC: 96.28%

【 0 1 6 1 】

実施例 6

6 - ピリジン - 3 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - オン(6 A)の製造:

【化 3 1】



(6A)

10

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - オン(Ⅰ - 5 d : 1 1 0 mg、0 . 7 1 8 mmol)を 3 - プロモ - ピリジン(1 3 6 mg、0 . 8 6 1 mmol)、1, 4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(1 3 . 5 mg、0 . 0 7 1 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン(0 . 0 3 3 mL、0 . 2 1 5 mmol)およびリン酸カリウム(4 5 6 mg、2 . 1 5 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 %メタノールのDCM溶液)で精製して、6 5 mg の生成物を得た(3 9 . 3 %収率)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.74-8.59 (m, 1H), 8.58-8.38 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.7-7.5 (d, 1H), 7.49-7.30 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.1 (t, 2H)

LCMS純度: 98.04%, m/z = 230.9 (M+1)

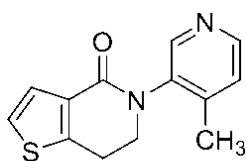
HPLC: 95.87%

【 0 1 6 2 】

実施例 7

5 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 4 - オン(7 A)の製造:

【化 3 2】



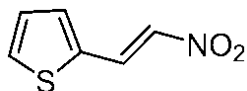
(7A)

30

【 0 1 6 3 】

工程 1 : 中間体 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン(Ⅰ - 7 a)の製造:

【化 3 3】



(I-7a)

40

酢酸ナトリウム(3 . 6 g、4 3 . 9 0 mmol)およびメチルアミンヒドロクロライド(3 . 0 1 g、4 4 . 5 7 mmol)を攪拌中のチオフェン - 2 - カルボアルデヒド(5 g、4 4 . 6 4 mmol)のメタノール(9 5 . 6 4 mL)溶液に添加した。ニトロメタン(1 0 8 . 0 8 g、1 7 7 0 . 1 4 mmol)を 5 分間かけて滴下した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした(1 0 %酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水およびDCMに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 %酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、1 g の生成物を得た(1 5 %収率)。

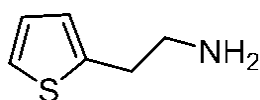
50

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.16 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H)

【0164】

工程2：中間体2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミン(I - 7b)の製造：

【化34】



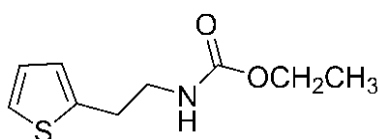
(I-7b)

実施例1、工程2に準じる反応条件および後処理を使用して、2 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン(I - 7a : 1.5 g、9.677 mmol)の乾燥THF(15 mL)をLAH(730 mg、19.210 mmol)の乾燥THF(15 mL)と反応させて、1.2 gの粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

【0165】

工程3：中間体(2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル(I - 7c)の製造：

【化35】



(I-7c)

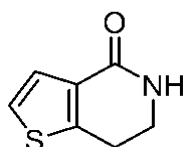
実施例1、工程3に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミン(I - 7b : 1.2 g、9.448 mmol)のクロロホルム(15 mL)をクロロギ酸エチル(1.22 g、11.296 mmol)および2 N Na_2CO_3 溶液(1.12 g、10.66 mmol)と0 で反応させた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、100 mgの生成物を得た(10%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.2-7.1 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.9-6.79 (m, 1H), 4.9-4.7 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

【0166】

工程4：中間体6,7 - ジヒドロ - 5H - チエノ[3,2-c]ピリジン - 4 - オン(I - 7d)の製造：

【化36】



(I-7d)

実施例1、工程4に準じる反応方法および後処理を使用して、(2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル(I - 7c : 800 mg、3.50887 mmol)の POCl_3 (10 mL)を P_2O_5 (996 mg、7.0175 mmol)と反応させた。得られた混合物を110 で4時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールの CHCl_3 溶液)で精製して、180 mgの生成物を得た(33.5%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.45 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.9-5.7 (br s, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.1 (t, 2H)

LCMS純度：98.63%, m/z = 154.1 (M+1)

【 0 1 6 7 】

5 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[3,2 - c]ピリジン - 4 - オン(7 A)の製造:

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[3,2 - c]ピリジン - 4 - オン(I - 7 d : 100 mg、0.6527 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(171.5 mg、0.7832 mmol)、1,4 - ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(9.7 mg、0.0652 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(27.8 mg、0.1958 mmol)およびリン酸カリウム(346.3 mg、1.6318 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、90 mgの生成物を得た(56.2%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.61-8.30 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.44-7.28 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS純度: 94.19%, m/z = 244.9 (M+1)

HPLC: 94.16%

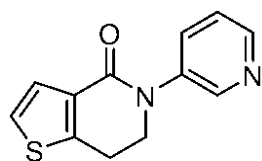
10

【 0 1 6 8 】

実施例 8

5 - ピリジン - 3 - イル - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[3,2 - c]ピリジン - 4 - オン(8 A)の製造:

【 化 3 7 】



(8A)

20

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[3,2 - c]ピリジン - 4 - オン(I - 7 d : 80 mg、0.5221 mmol)を3 - ブロモ - ピリジン(99 mg、0.6266 mmol)、1,4 - ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(9.9 mg、0.05221 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(22.2 mg、0.15667 mmol)およびリン酸カリウム(277.1 mg、1.3054 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、60 mgの生成物を得た(50%収率)。

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.03-8.21 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.64-7.16 (m, 3H), 4.25-3.96 (t, 2H), 3.40-3.15 (t, 2H)

LCMS純度: 97.99%, m/z = 231.0 (M+1)

HPLC: 98.24%

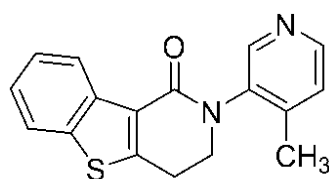
【 0 1 6 9 】

実施例 9

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2 - c]ピリジン - 1 - オン(9 A)の製造:

40

【 化 3 8 】



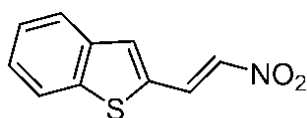
(9A)

【 0 1 7 0 】

工程 1 : 中間体 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゾ[b]チオフェン(I - 9 a)の製造:

50

【化 3 9】



(I-9a)

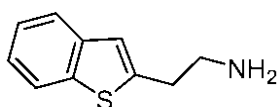
実施例 1、工程 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - カルボアルデヒド (2.1 g、0.012 mol) のエタノール (100 mL) をニトロメタン (0.7 mL、0.012 mol) および 10 N NaOH (0.51 g、0.012 mol) と反応させた。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌して、2.1 g の生成物を得た (84% 収率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.30-8.19 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 3H)

【0171】

工程 2 : 中間体 2 - ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル - エチルアミン (I - 9 b) の製造 :

【化 4 0】



(I-9b)

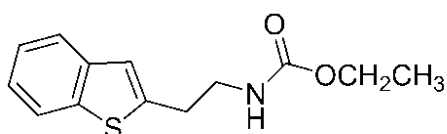
実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゾ[*b*]チオフェン (I - 9 a : 2.1 g、0.010 mol) の乾燥 THF (30 mL) を LAH (0.81 g、0.021 mol) の乾燥 THF (20 mL) と反応させて、1.6 g の生成物を得た (87.91% 収率)。

LCMS: m/z = 178.0 (M+1)

【0172】

工程 3 : 中間体 (2 - ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル (I - 9 c) の製造 :

【化 4 1】



(I-9c)

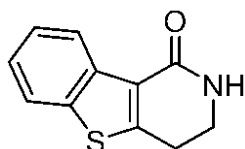
実施例 1、工程 3 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル - エチルアミン (I - 9 b : 1.6 g、0.0090 mol) のクロロホルム (30 mL) をクロロギ酸エチル (1.17 g、0.010 mol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (1.13 g、0.010 mol) と 0 で反応させた。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.2 g の生成物を得た (54.5% 収率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.86-7.62 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.0-4.7 (br s, 1H), 4.30-3.98 (q, 2H), 3.7-3.4 (q, 2H), 3.1 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

【0173】

工程 4 : 中間体 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2 - *c*]ピリジン - 1 - オン (I - 9 d) の製造 :

【化 4 2】



(I-9d)

実施例 1、工程 4 に準じる反応方法および後処理を使用して、(2 - ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル(I - 9 c : 1.1 g、0.028 mol)の POCl_3 (15 mL)を P_2O_5 (1.37 g、0.0097 mol)と反応させた。得られた混合物を 105 で 3 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、0.15 g の生成物を得た(16.88%収率)。

10

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.62 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.59-7.30 (m, 2H), 5.90-5.65 (br s, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.18 (t, 2H)

LCMS純度: 95.05%, m/z = 204.0 ($M+1$)

【0174】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 9 A)の製造:

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 9 d : 0.15 g、0.0007 mol)を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(0.178 g、0.0008 mol)、1,4 - ジオキサン(50 mL)、ヨウ化銅(0.014 g、0.00007 mol)、*trans* - 1,2 - ジアミノシクロヘキサン(0.03 g、0.0002 mol)およびリン酸カリウム(0.39 g、0.0018 mol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールの CHCl_3 溶液)で精製して、90 mg の生成物を得た(39.13%収率)。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.52-7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 4.0-3.84 (m, 1H), 3.50-3.28 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 99.56%, m/z = 295.0 ($M+1$)

30

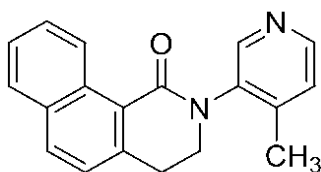
HPLC: 98.59%

【0175】

実施例 10

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[h]イソキノリン - 1 - オン(10 A)の製造:

【化 4 3】



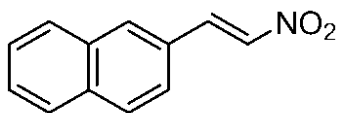
(10A)

40

【0176】

工程 1: 中間体 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ナフタレン(I - 10 a)の製造:

【化 4 4】



(I-10a)

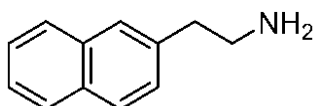
実施例 1、工程 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、ナフタレン - 2 - カルボアルデヒド (3 g、19.20 mmol) のエタノール (35 mL) をニトロメタン (1.17 g、19.49 mmol) および 10 N NaOH (0.807 g、20.17 mmol) と反応させた。得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌して、3.2 g の生成物を得た (84.21 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.28-8.10 (m, 1H), 8.10-7.99 (br s, 1H), 7.98-7.79 (m, 3H), 7.98-7.45 (m, 4H)

【0177】

工程 2 : 中間体 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチルアミン (I - 10 b) の製造 :

【化 4 5】



(I-10b)

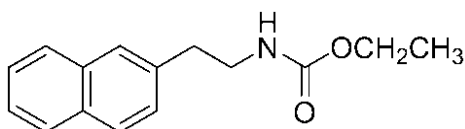
実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ナフタレン (I - 10 a : 3 g、15.00 mmol) の乾燥 THF (15 mL) を LAH (1.14 g、30.00 mmol) の乾燥 THF (15 mL) と反応させて、3.2 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.94-7.70 (m, 3H), 7.70-7.58 (s, 1H), 7.58-7.30 (m, 3H), 3.04 (t, 2H), 2.9 (t, 2H)

【0178】

工程 3 : 中間体 (2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル (I - 10 c) の製造 :

【化 4 6】



(I-10c)

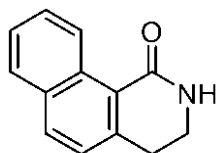
実施例 1、工程 3 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - ナフタレン - 2 - イル - エチルアミン (I - 10 b : 2.4 g、14.03 mmol) のクロロホルム (25 mL) をクロロギ酸エチル (1.8 g、16.75 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (1.76 g、16.75 mmol) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.4 g の生成物を得た (41.17 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.99-7.71 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.28 (m, 3H), 4.85-4.49 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.21 (t, 3H)

【0179】

工程 4 : 中間体 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [h] イソキノリン - 1 - オン (I - 10 d) の製造 :

【化 4 7】



(I-10d)

実施例 1、工程 4 に準じる反応方法および後処理を使用して、(2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル(I - 10 c : 1.3 g、5.349 mmol)の POCl_3 (16 mL)を P_2O_5 (1.58 g、11.205 mmol)と反応させた。得られた混合物を 110 で 3 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、415 mg の生成物を得た(40%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.4 (d, 1H), 8.06-7.75 (m, 2H), 7.69-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.5-6.26 (br s, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.12 (t, 2H)

【0180】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[h]イソキノリン - 1 - オン(I - 10 A)の製造:

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[h]イソキノリン - 1 - オン(I - 10 d : 200 mg、1.015 mmol)を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(266 mg、1.214 mmol)、1,4 - ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(19 mg、0.10 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(43 mg、0.302 mmol)およびリン酸カリウム(538 mg、2.53 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールの CHCl_3 溶液)で精製して、162 mg の生成物を得た(55.47%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.34 (d, 1H), 8.69-8.34 (m, 2H), 8.10-7.74 (m, 2H), 7.71-7.46 (m, 2H), 7.45-7.16 (m, 2H), 4.20-3.93 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 1H), 3.50-3.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度: 99.93%, m/z = 288.7 (M+1)

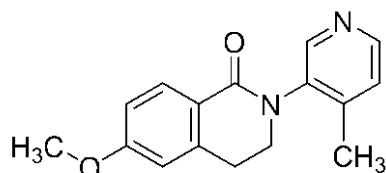
HPLC: 97.65%

【0181】

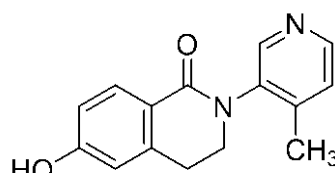
実施例 11

6 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(11 A)および 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(11 B)の製造:

【化 4 8】



(11A)

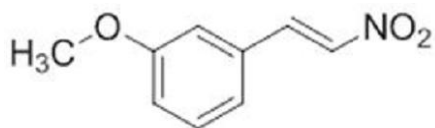


(11B)

【0182】

工程 1 : 中間体 1 - メトキシ - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン(I - 11 a)の製造:

【化 4 9】



(I-11a)

実施例 1、工程 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、3 - メトキシ - ベンズアルデヒド (16.0 g、118.518 mmol) のエタノール (160 mL) をニトロメタン (7.0 mL、118.518 mmol) および 10 N NaOH (4.7 g、118.518 mmol) と反応させた。得られた混合物を 0 で 4 時間撹拌して、10.5 g の生成物を得た (49 % 収率)

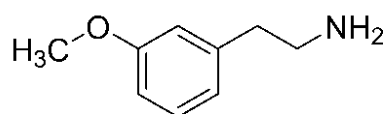
10

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.1-7.9 (d, 1H), 7.7-7.5 (d, 1H), 7.49-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)

【0183】

工程 2 : 中間体 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 11 b) の製造 :

【化 5 0】



(I-11b)

20

実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - メトキシ - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 11 a : 10.5 g、58.659 mmol) の乾燥 THF (110 mL) を LAH (6.68 g、175.97 mmol) と反応させて、6.5 g の生成物を得た (73 % 収率)。

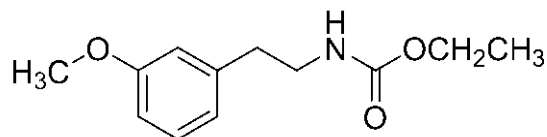
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.32-7.00 (m, 2H), 6.86-6.54 (m, 4H), 3.90-3.55 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

【0184】

30

工程 3 : 中間体 [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 11 c) の製造 :

【化 5 1】



(I-11c)

実施例 1、工程 3 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 11 b : 6.5 g、43.046 mmol) のクロロホルム (65 mL) をクロロギ酸エチル (4.91 mL、51.655 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (65 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 3 時間撹拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、6.2 g の生成物を得た (68 % 収率)。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.43-7.10 (m, 1H), 6.92-6.52 (m, 3H), 4.89-4.55 (m, 1H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.56-3.29 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.4-1.1 (m, 3H)

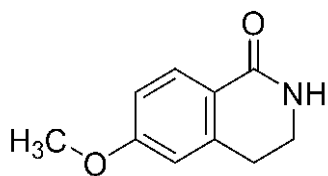
【0185】

工程 4 : 中間体 6 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 1

50

1 d) の製造 :

【化 5 2】



(I-11d)

実施例 1、工程 4 に準じる反応方法および後処理を使用して、[2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 11 c : 6.2 g、29.5238 mmol) の POCl_3 (6.2 mL) を P_2O_5 (8.38 g、59.047 mmol) と反応させた。得られた混合物を 120 で 1 時間撹拌して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、0.400 g の生成物を得た (7.6 % 収率)。

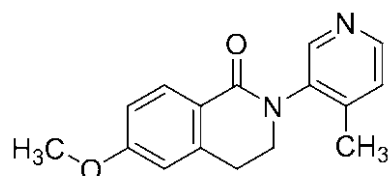
10

LCMS 純度 : 100%, $m/z = 178.0$ (M+1)

【0186】

6 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (11A) の製造 :

【化 5 3】



(11A)

20

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、6 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 11 d : 0.400 g、2.2471 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (0.492 g、2.2471 mmol)、1,4 - ジオキサン (40 mL)、ヨウ化銅 (0.042 g、0.2247 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (0.095 g、0.6741 mmol) およびリン酸カリウム (1.190 g、5.6177 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、0.320 g の生成物を得た (53 % 収率)。

30

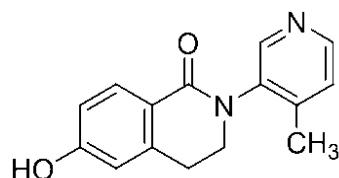
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.51-8.36 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.9 (dd, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.3-3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

【0187】

40

6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (11B) の製造 :

【化 5 4】



(11B)

三臭化ホウ素 (0.68 mL、0.6715 mmol) を、6 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1.1 A : 0.120 g、0.4477 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に - 78 で 5 分間かけて窒素雰囲気下に滴下した。得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応を TLC でモニターした (80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。未反応出発物質が観察されたため、さらに 1.5 当量の三臭化ホウ素 (0.68 mL、0.6715 mmol) を添加し、撹拌をさらに 3 時間、室温で続けた。メタノールおよび飽和 NaHCO₃ を反応混合物に添加し、DCM で希釈した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 TLC で精製して、0.011 g の生成物を得た (9.7 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.60-8.31 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.4-7.1 (m, 1H), 6.91-6.58 (m, 2H), 4.11-3.86 (m, 1H), 3.86-3.62 (m, 1H), 3.5 (s, 1H), 3.30-2.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 255.0 (M+1)

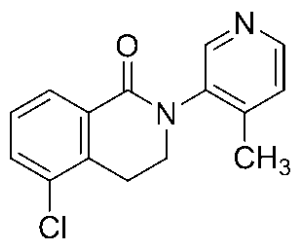
HPLC: 94.53%

【0188】

実施例 12

5 - クロロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1.2 A) の製造:

【化 5 5】

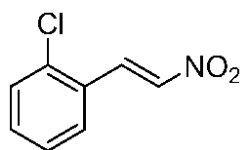


(12A)

【0189】

工程 1: 中間体 1 - クロロ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 12 a) の製造:

【化 5 6】



(I-12a)

実施例 1、工程 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - クロロ - ベンズアルデヒド (5 g、35.7142 mmol) のエタノール (161 mL) をニトロメタン (1.93 mL、35.7142 mmol) および 10 N NaOH (1.35 g、33.9607 mmol) と反応させ

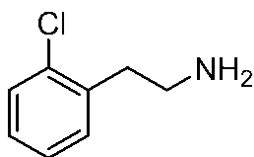
た。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌して、4.5 g の生成物を得た (75.73% 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.4 (d, 1H), 7.72-7.27 (m, 5H)

【0190】

工程 2: 中間体 2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルアミン (I - 12 b) の製造:

【化 5 7】



(I-12b)

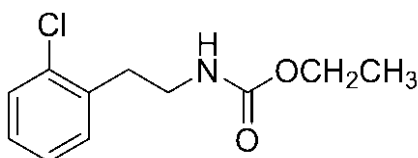
10

実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - クロロ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 12 a: 4.5 g、24.5901 mmol) の乾燥 THF (50 mL) を LAH (1.86 g、49.1803 mmol) の乾燥 THF (50 mL) と反応させて、2.6 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

【0191】

工程 3: 中間体 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 12 c) の製造:

【化 5 8】



(I-12c)

20

実施例 1、工程 3 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルアミン (I - 12 b: 3 g、0.0193 mmol) のクロロホルム (30 mL) をクロロギ酸エチル (2.50 g、0.023 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (30 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を 5 で 2 時間撹拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.62 g の生成物を得た (37.2% 収率)。

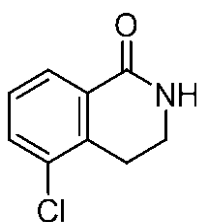
30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.44-7.08 (m, 4H), 4.85-4.57 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.92 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

【0192】

工程 4: 中間体 5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 12 d) の製造:

【化 5 9】



(I-12d)

40

実施例 1、工程 4 に準じる反応方法および後処理を使用して、[2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 12 c: 1.4 g、6.167 mmol) の POCl_3 (1.4 mL) を P_2O_5 (1.75 g、12.334 mmol) と反応させた。得られた混

50

合物を 1 時間加熱還流し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 %メタノールの D C M 溶液)で精製して、1 0 0 m g の生成物を得た(9 % 収率)。

LCMS: $m/z = 182.1$ (M+1)

【0193】

5 - クロロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(12A)の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(I - 12 d : 1 0 0 m g、0 . 5 5 2 m m o l)を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(1 2 1 m g、0 . 5 5 2 m m o l)、1 , 4 - ジオキサン(6 m L)、ヨウ化銅(1 0 . 5 m g、0 . 0 5 5 2 m m o l)、t r a n s - N , N ' - ジメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン(2 3 . 5 1 m g、0 . 1 6 5 m m o l)およびリン酸カリウム(1 9 0 . 4 4 m g、1 . 3 8 m m o l)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2 8 m g の生成物を得た(1 8 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.66-8.34 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.15-3.98 (m, 1H), 3.93-3.72 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 84.87%, $m/z = 273.0$ (M+1)

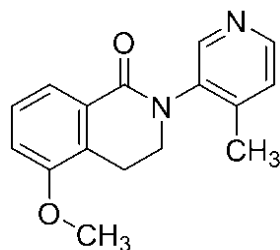
HPLC: 88.42%

【0194】

実施例 1 3

5 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(13A)の製造 :

【化60】

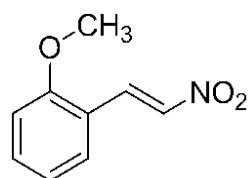


(13A)

【0195】

工程 1 : 中間体 1 - メトキシ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン(I - 13 a)の製造 :

【化61】



(I-13a)

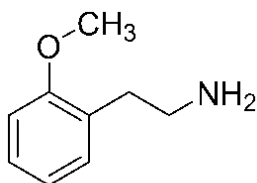
実施例 1、工程 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、2 - メトキシ - ベンズアルデヒド(5 g、3 6 . 7 2 4 2 m m o l)のエタノール(1 6 6 m L)をニトロメタン(1 . 9 8 m L、3 6 . 7 2 4 2 m m o l)および 1 0 N N a O H(1 . 3 9 g、3 4 . 9 6 0 2 m m o l)と反応させた。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌して、4 . 5 g の生成物を得た(8 3 . 8 9 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.14 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.60-7.34 (m, 2H), 7.18-6.84 (m, 2H), 4.0 (s, 3H)

【 0 1 9 6 】

工程 2 : 中間体 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 1 3 b) の製造 :

【 化 6 2 】



(I-13b)

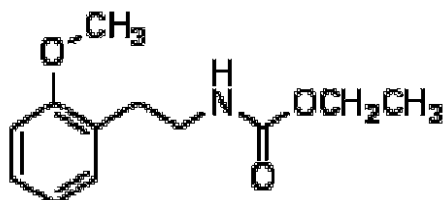
10

実施例 1、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - メトキシ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 1 3 a : 4 . 5 g、2 5 . 1 3 9 6 mmol) の乾燥 T H F (5 0 mL) を L A H (1 . 9 1 g、5 0 . 2 7 9 3 mmol) の乾燥 T H F (5 0 mL) と反応させて、2 . 7 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

【 0 1 9 7 】

工程 3 : 中間体 [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 1 3 c) の製造 :

【 化 6 3 】



(I-13c)

20

実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 1 3 b : 3 g、0 . 0 1 9 mmol) のクロロホルム (3 0 mL) をクロロギ酸エチル (2 . 5 7 g、0 . 0 2 3 mmol) および 2 N N a ₂ C O ₃ 溶液 (3 0 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を 5 で 1 . 3 0 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1 . 0 2 g の生成物を得た (2 5 . 2 % 収率)。

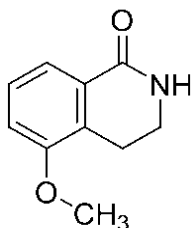
30

¹H NMR (C D C l ₃, 300 MHz): 7.34-7.10 (m, 2H), 7.00-6.78 (m, 2H), 4.90-4.68 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

【 0 1 9 8 】

工程 4 : 中間体 5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 1 3 d) の製造 :

【 化 6 4 】



(I-13d)

40

実施例 1 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、工程 4、[2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 1 3 c : 0 . 9 g、0 . 0 0 4 0 mmol) の P O C l ₃ (5 mL) を P ₂ O ₅ (1 . 1 9 g、0 . 0 0 8 4 mmol) と反応させた。

50

得られた混合物を 110 で 3 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、90mgの生成物を得た(12.8%収率)。

LCMS純度: 100%, m/z = 178.1 (M+1)

【0199】

5 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(13A)の製造:

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、5 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(I - 13d: 0.09g、0.5mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(0.133g、0.0006mol)、1,4 - ジオキサン(30mL)、ヨウ化銅(0.0096g、0.05mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(0.021g、0.13mmol)およびリン酸カリウム(0.269g、0.0012mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)、分取TLCで精製して、5mgの生成物を得た(38.46%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.70-8.25 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.32-3.02 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 87.32%, m/z = 269.1 (M+1)

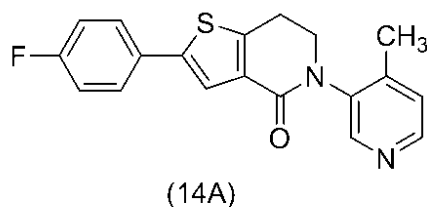
HPLC: 87.69%

【0200】

実施例 14

2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ[3,2-c]ピリジン - 4 - オン(14A)の製造:

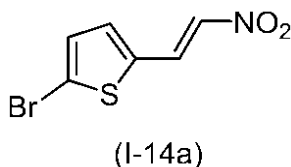
【化65】



【0201】

工程 1: 中間体 2 - ブロモ - 5 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン(I - 14a)の製造:

【化66】



実施例 1、工程 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボアルデヒド(5g、26.17mmol)のエタノール(100mL)をニトロメタン(1.4mL、26.17mmol)および10N NaOH(1.4mL、27.47mmol)と反応させて、3gの生成物を得た(48.99%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.04 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31-7.06 (m, 2H)

【0202】

工程 2: 中間体 2 - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - エチルアミン(I - 14b)の製造:

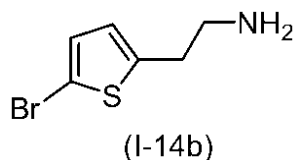
10

20

30

40

【化 6 7】



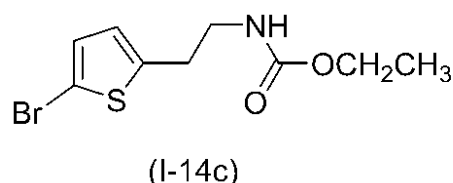
乾燥 THF (30 mL) およびクロロトリメチルシラン (12.42 mL、98.24 mmol) を、LiBH₄ (1.128 g、51.28 mmol) に 10 分間かけて窒素雰囲気下に滴下した。2-ブロモ-5-(2-ニトロ-ビニル)-チオフェン(I-14a: 3 g、12.82 mmol) の乾燥 THF (30 mL) を 20 分間かけて滴下し、得られた混合物を室温で 48 時間撹拌した。反応を TLC でモニターした (10% メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応混合物をメタノールで反応停止させ、濃縮して、6.2 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.0-8.5 (br s, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.28-3.06 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 2H)

【0203】

工程 3: 中間体 [2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル (I-14c) の製造:

【化 6 8】



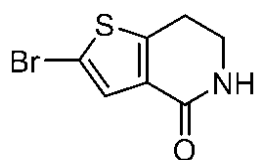
実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-エチルアミン (I-14b: 2.64 g、12.81 mmol) の DCM (30 mL) をクロロギ酸エチル (1.53 mL、16.01 mmol) および 2N Na₂CO₃ 溶液 (30 mL) と 0℃ で反応させた。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、2.7 g の生成物を得た (66.17% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.88 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.95-4.61 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.4 (q, 2H), 2.94 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

【0204】

工程 4: 中間体 2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン (I-14d) の製造:

【化 6 9】



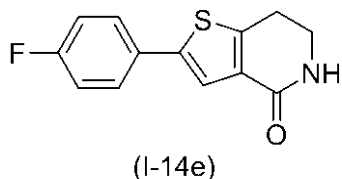
実施例 1、工程 4 に準じる反応条件および後処理を使用して、[2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル (I-14c: 2.7 g、9.8 mmol) の POCl₃ (20 mL) を P₂O₅ (2.7 g、19.64 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5% メタノールの DCM 溶液) で精製して、850 mg の生成物を得た (37.56% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.39 (s, 1H), 6.10-5.95 (br s, 1H), 3.76-3.52 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

LCMS純度：99.14%， $m/z = 233.9$ (M+2)

【0205】

工程5：中間体2-(4-フルオロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(I-14e)の製造：
【化70】



10

(4-フルオロ-フェニル)-ジヒドロキシ-ボラン(232 mg、1.66 mmol)を、攪拌中の2-ブromo-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(I-14d：300 mg、1.38 mmol)および Na_2CO_3 (211.8 mg、2.0175 mmol)のトルエン(20 mL)および水(3 mL)中の懸濁液にアルゴンを連続的に通気しながら添加した。Pd(PPh₃)₄(159 mg、0.138 mmol)を添加し、得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、300 mgの生成物を得た(88%収率)。

20

LCMS純度：94.98%， $m/z = 248.0$ (M+1)

【0206】

2-(4-フルオロ-フェニル)-5-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(14A)の製造：

実施例1に準じる反応条件を使用して、2-(4-フルオロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(I-14e：150 mg、0.61 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(133 mg、0.61 mmol)、1,4-ジオキサソラン(10 mL)、ヨウ化銅(11.6 mg、0.061 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(25.98 mg、0.183 mmol)およびリン酸カリウム(323.3 mg、1.525 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得て、それを6N HClで処理し、濾過した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、 NaHCO_3 溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮して、30 mgの生成物を得た(14.56%収率)。

30

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.56-8.34 (m, 2H), 7.68-7.46 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.02 (t, 2H), 4.30-4.02 (m, 1H), 4.00-3.74 (m, 1H), 3.42-3.04 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度：100%， $m/z = 339.1$ (M+1)

HPLC：86.14%

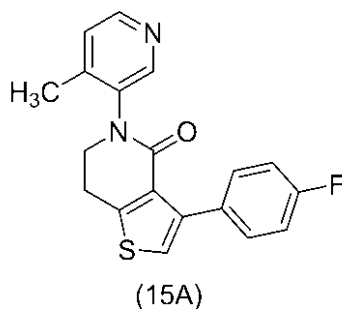
【0207】

実施例15

3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(15A)の製造：

40

【化 7 1】

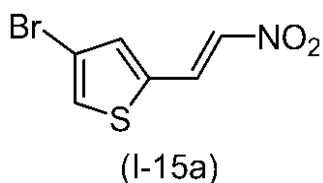


10

【 0 2 0 8】

工程 1 : 中間体 4 - ブロモ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン (I - 1 5 a) の製造 :

【化 7 2】



20

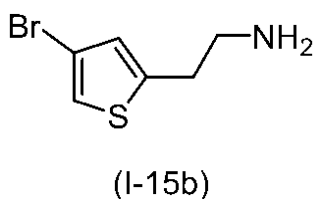
実施例 1、工程 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、4 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボアルデヒド (5 g、0.02617 mmol) のエタノール (100 mL) をニトロメタン (1.7 mL、0.0327 mmol) および 10 N NaOH (1.09 g、0.274 mmol) と反応させて、5 g の生成物を得た (81.9 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.04 (d, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H)

【 0 2 0 9】

工程 2 : 中間体 2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - エチルアミン (I - 1 5 b) の製造 :

【化 7 3】



30

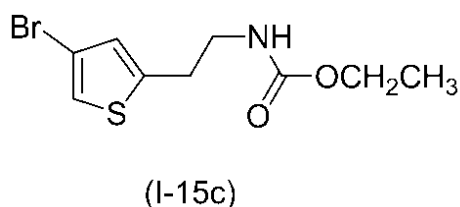
実施例 14、工程 2 に準じる反応条件および後処理を使用して、4 - ブロモ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - チオフェン (5 g、21.367 mmol) の乾燥 THF (150 mL) を LiBH_4 (1.86 g、85.470 mmol)、クロロトリメチルシラン (21.6 mL、170.576 mmol) と反応させて、4.4 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

40

【 0 2 1 0】

工程 3 : 中間体 [2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 1 5 c) の製造 :

【化 7 4】



50

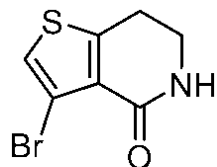
実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - エチルアミン (I - 15 b : 4.4 g、0.02125 mmol) のクロロホルム (50 mL) をクロロギ酸エチル (2.1 mL、0.0265 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (50 mL) と反応させた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、5.5 g の生成物を得た (93 % 収率)。

LCMS 純度 : 96.99%, $m/z = 277.8$ ($M+1$)

【0211】

工程 4 : 中間体 3 - ブロモ - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 4 - オン (I - 15 d) の製造 :

【化 75】



(I-15b)

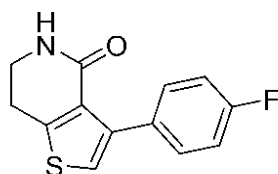
実施例 1、工程 4 に準じる反応条件および後処理を使用して、[2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 15 c : 6 g、21.73 mmol) の POCl_3 (60 mL) を P_2O_5 (6.217 g、43.782 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、2.6 g の生成物を得た (52 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.1 (s, 1H), 6.3-5.8 (br s, 1H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.06 (t, 2H)

【0212】

工程 5 : 中間体 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 4 - オン (I - 15 c) の製造 :

【化 76】



(I-15c)

実施例 3、工程 5 に準じる反応条件および後処理を使用して、3 - ブロモ - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 4 - オン (I - 15 b : 300 mg、1.293 mmol) を (4 - フルオロ - フェニル) - ジヒドロキシ - ボラン (217.11 mg、1.55 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (149.4 mg、0.1293 mmol)、トルエン (20 mL) および水 (3 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、300 mg の生成物を得た (47.02 % 収率)。

LCMS 純度 : 100%, $m/z = 247.8$ ($M+1$)

【0213】

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 4 - オン (15 A) の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 4 - オン (I - 15 c : 150 mg、0.61 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (133 mg、0.61 mmol)、1,4 - ジオキサン (

10

20

30

40

50

10 mL)、ヨウ化銅(11.6 mg、0.061 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(25.98 mg、0.183 mmol)およびリン酸カリウム(323.3 mg、1.525 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、35 mgの生成物を得た(17.5%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.60-8.08 (m, 2H), 7.68-7.36 (m, 2H), 7.34-6.80 (m, 4H), 4.35-4.05 (m, 1H), 4.03-3.70 (m, 1H), 3.50-3.09 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.57%, m/z = 339.0 (M+1)

HPLC: 90.12%

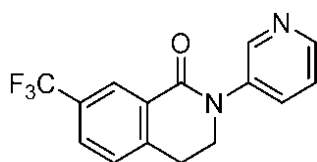
【0214】

10

実施例 16

2-ピリジン-3-イル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(16A)の製造:

【化77】



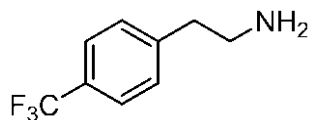
(16A)

20

【0215】

工程 1: 中間体 2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミン(I-16a)の製造:

【化78】



(I-16a)

30

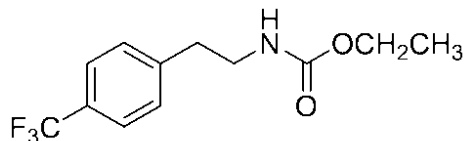
(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトニトリル(2 g、10.81 mmol)のアンモニアのメタノール溶液(50 mL)をparr水素化装置に入れたラネイニッケル(400 mg)のメタノール溶液に添加した。フラスコを50 PSIで一夜撹拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下に乾燥させて、2 gの生成物を得た(97.89%収率)。

LCMS純度: 98.73%, m/z = 190.0 (M+1)

【0216】

工程 2: 中間体[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル(I-16b)の製造:

【化79】



(I-16b)

40

実施例 1、工程 3 に記載のものと同一方法および後処理を使用して、2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミン(I-16a: 2 g、10.58 mmol)のクロロホルム(20 mL)をクロロギ酸エチル(1.37 g、12.698 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(20 mL)と0 で反応させた。得られた混合物を室温で30分間撹拌して、2.7

50

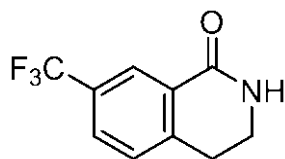
g の生成物を得た (97.79% 収率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 7.78-7.56 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 3.95 (q, 2H), 3.23 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

【0217】

工程3：中間体7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 16c) の製造：

【化80】



(I-16c)

10

実施例1に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、工程4、[2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 16b : 2.7 g、10.340 mmol) の POCl_3 (15 mL) を P_2O_5 (2.92 g、20.69 mmol) と反応させた。得られた混合物を105 で2時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノールのDCM溶液) で精製して、450 mg の生成物を得た (20.24% 収率)。

20

【0218】

2 - ピリジン - 3 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (16A) の製造：

実施例1に準じる反応条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 16c : 150 mg、0.698 mmol) を 3 - プロモ - ピリジン (220 mg、1.395 mmol)、1,4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (13.29 mg、0.0698 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (29.33 mg、0.209 mmol) およびリン酸カリウム (369.9 mg、1.745 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5% メタノールのDCM溶液) で精製して、45 mg の生成物を得た (22.05% 収率)。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.82-8.60 (br s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 7.90-7.61 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.25 (t, 2H),

LCMS純度：97.93%, m/z = 292.8 (M+1)

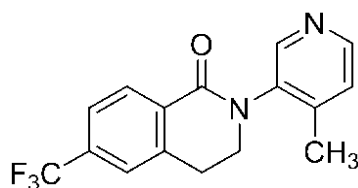
HPLC: 95.2%

【0219】

実施例17

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (17A) の製造：

【化81】



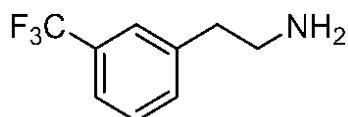
(17A)

40

【0220】

工程1：中間体2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 17a) の製造：

【化 8 2】



(I-17a)

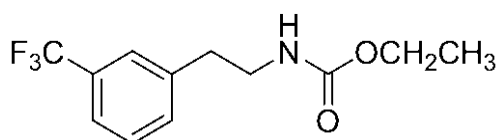
実施例 16、工程 1 に準じる反応条件を使用して、(3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトニトリル(2 g、10.81 mmol)のアンモニアのメタノール溶液(50 mL)をラネイニッケル(400 mg)と反応させて、2 g の生成物を得た(97.89 % 収率)。

LCMS: $m/z = 189.9$ ($M+2$)

【0221】

工程 2 : 中間体 [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 17 b) の製造 :

【化 8 3】



(I-17b)

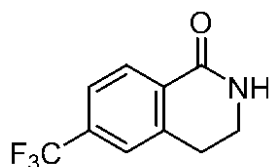
実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン(I - 17 a : 2 g、10.58 mmol)のクロロホルム(25 mL)をクロロギ酸エチル(1.37 g、12.698 mmol)および 2 N Na_2CO_3 溶液(20 mL)と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌して、2.7 g の生成物を得た(97.79 % 収率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 7.70-7.42 (m, 4H), 7.2 (t, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.22 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

【0222】

工程 3 : 中間体 6 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(I - 17 c) の製造 :

【化 8 4】



(I-17c)

実施例 1 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、工程 4、[2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 17 b : 2.7 g、10.34 mmol)の POCl_3 (15 mL)を P_2O_5 (2.9 g、20.68 mmol)と反応させた。得られた混合物を 105 で 2 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5 % メタノールの DCM 溶液)で精製して、350 mg の生成物を得た(15.74 % 収率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 7.63-7.40 (m, 3H), 5.9 (t, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.65 (t, 2H)

【0223】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(17 A) の製造 :

10

20

30

40

50

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 17 c : 150 mg、0.698 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (152.8 mg、0.698 mmol)、1, 4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (13.3 mg、0.0698 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (29.73 mg、0.209 mmol) およびリン酸カリウム (369.94 mg、1.745 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、20 mg の生成物を得た (9.38 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.58-8.40 (br s, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 4.20-3.96 (m, 1H), 3.93-3.71 (m, 1H), 3.40-3.13 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 73.88%, m/z = 307.0 (M+1)

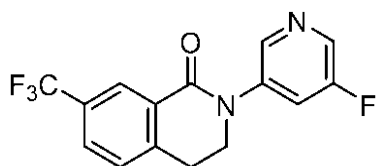
HPLC: 87.41%

【0224】

実施例 18

2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (18A) の製造:

【化 85】



(18A)

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 16 c : 90 mg、0.419 mmol) を 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - ピリジン (73.67 mg、0.419 mmol)、1, 4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (7.98 mg、0.0419 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (17.85 mg、0.126 mmol) およびリン酸カリウム (222 mg、1.048 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、35 mg の生成物を得た (27.19 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.7-8.2 (m, 3H), 7.85-7.39 (m, 3H), 4.1 (t, 2H), 3.23 (t, 2H),

LCMS 純度: 84.45%, m/z = 311.0 (M+1)

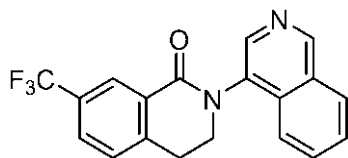
HPLC: 91.17%

【0225】

実施例 19

7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - [2, 4'] - ビイソキノリニル - 1 - オン (19A) の製造:

【化 86】



(19A)

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 16 c : 150 mg、0.698 mmol) を 4 - ブロモ -

イソキノリン(145 mg、0.698 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(13.29 mg、0.0698 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(29.74 mg、0.209 mmol)およびリン酸カリウム(369.94 mg、1.745 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのDCM溶液)で精製して、25 mgの生成物を得た(10.50%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.45-9.13 (br s, 1H), 8.71-8.31 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 7.95-7.40 (m, 5H), 4.30-4.09 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.55-3.21 (m, 2H)

LCMS純度: 100%, m/z = 343.1 (M+1)

HPLC: 89.17%

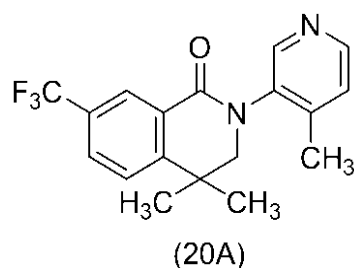
【0226】

10

実施例 20

4,4-ジメチル-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(20A)の製造:

【化87】

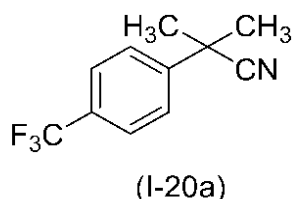


20

【0227】

工程 1: 中間体 2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオニトリル(I-20a)の製造:

【化88】



30

(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトニトリル(1 g、5.4010 mmol)のDMF(8.1 mL)溶液を、攪拌中のNaH(518.49 mg、21.604 mmol)のDMF(8.1 mL)中の混合物に0 で添加した。ヨウ化メチル(3.3 mL、54.0102 mmol)を添加し、得られた混合物を80 で3時間加熱した。反応をTLCでモニターした(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、1.2 gの粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

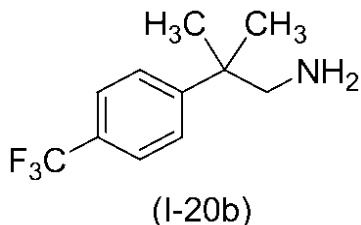
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.80-7.49 (m, 4H), 1.8 (s, 6H)

40

【0228】

工程 2: 中間体 2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピルアミン(I-20b)の製造:

【化 8 9】



実施例 16、工程 1 に準じる反応条件を使用して、2 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオニトリル (I - 20 a : 1.2 g、5.6338 mmol) のアンモニアのメタノール溶液 (10 mL) をラネイニッケル (200 mg) と反応させて、1.3 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

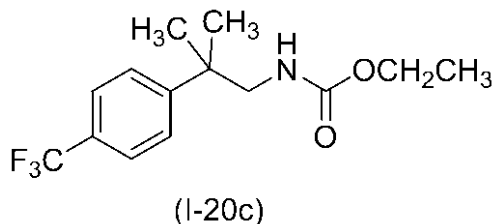
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 7.90-7.35 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

LCMS純度: 99.43%, m/z = 218.1 (M+1)

【0229】

工程 3 : 中間体 [2 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 20 c) の製造 :

【化 9 0】



実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピルアミン (I - 20 b : 1.3 g、5.9907 mmol) のクロロホルム (10 mL) をクロロギ酸エチル (690.3 mL、7.1884 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (5 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.1 g の生成物を得た (64.7 % 収率)。

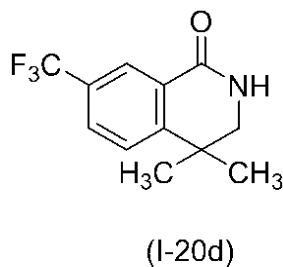
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.76-7.36 (m, 4H), 4.55-4.26 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.4 (d, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.2 (t, 3H)

LCMS純度: 99.38%, m/z = 290.0 (M+1)

【0230】

工程 4 : 中間体 4,4 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 20 d) の製造 :

【化 9 1】



実施例 1 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、工程 4、[2 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 20 c : 1.1 g、3.8062 mmol) の POCl_3 (8 mL) を P_2O_5 (1.08 g、7.6162 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1

10

20

30

40

50

. 5 %メタノールのDCM溶液)で精製して、360mgの生成物を得た(33.3%収率)。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.68-7.30 (m, 3H), 3.9 (t, 1H), 3.33 (d, 2H), 1.3 (s, 6H)

LCMS純度: 82.39%, m/z = 244.1 (M+1)

【0231】

4,4-ジメチル-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(20A)の製造:

実施例1に準じる反応条件を使用して、4,4-ジメチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-20d: 200mg、0.8230mmol)を3-ブロモ-4-メチル-ピリジン(91.9mL、0.8230mmol)、1,4-ジオキサ(3mL)、ヨウ化銅(15.6mg、0.0823mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(38.8mL、0.2469mmol)およびリン酸カリウム(436.1mg、2.0575mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、15mgの生成物を得た(5.44%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.6-8.34 (m, 3H), 7.9-7.7 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38-7.14 (m, 1H), 3.7 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)

LCMS純度: 98.09%, m/z = 335.1 (M+1)

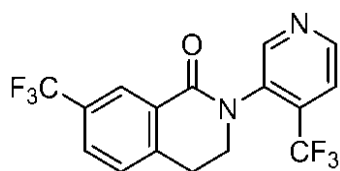
HPLC: 97.31%

【0232】

実施例21

7-トリフルオロメチル-2-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(21A)の製造:

【化92】



(21A)

実施例1に準じる反応条件を使用して、7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-16c: 150mg、0.684mmol)を3-ブロモ-4-トリフルオロメチル-ピリジン(154.7mg、0.684mmol)、1,4-ジオキサ(5mL)、ヨウ化銅(12.96mg、0.0684mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(23.39mg、0.2084mmol)およびリン酸カリウム(434.6mg、2.05mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。分取HPLCで精製して、16mgの生成物を得た(6.5%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.99-8.60 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.89-7.65 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.19-3.70 (m, 2H), 3.55-3.04 (m, 2H)

LCMS純度: 99.14%, m/z = 360.9 (M+1)

HPLC: 97.47%

【0233】

実施例22

2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(22A)の製造:

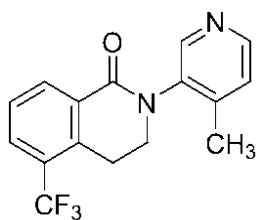
10

20

30

40

【化 9 3】



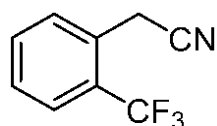
(23A)

【 0 2 3 4】

工程 1：中間体 (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトニトリル (I - 2 2 a) の製造：

10

【化 9 4】



(I-22a)

1 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン (3 . 5 g 、 1 4 . 6 4 1 mmol) の D M S O (1 8 mL) 溶液およびナトリウムシアニド (1 . 0 7 6 g 、 2 1 . 9 6 2 mmol) をフラスコに仕込み、フラスコを 9 0 で 3 時間加熱した。反応を T L C でモニターした (2 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) 。反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、2 . 4 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

20

F T I R は C N 基の存在を 2254.10 cm^{-1} に示した。

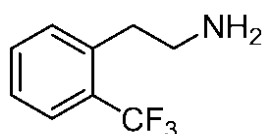
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.82-7.34 (m, 4H), 4.0 (s, 2H)

【 0 2 3 5】

工程 2：中間体 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 2 2 b) の製造：

30

【化 9 5】



(I-22b)

に準じる反応条件を使用して実施例 1 6、工程 1、(2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトニトリル (I - 2 2 a : 2 . 4 g) のアンモニアのメタノール溶液 (1 0 mL) をラネイニッケル (5 g) およびメタノール (3 0 mL) と反応させて、1 . 1 g の生成物を得た (4 4 % 収率) 。

40

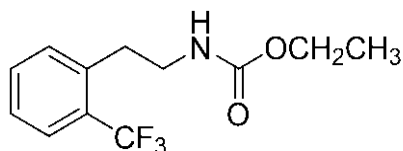
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 7.76-7.28 (m, 4H), 2.98-2.62 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 2H)

LCMS 純度: 99.66%, $m/z = 189.9$ (M+1)

【 0 2 3 6】

工程 3：中間体 [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 2 2 c) の製造：

10



(1-22c)

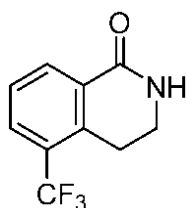
20

30

50

50

50



(1-22d)

30

30

30

30

30

40

40

40

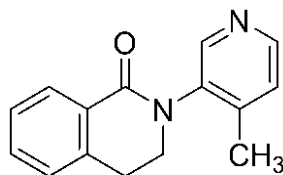
40

【 0 2 3 9 】

実施例 23

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (23A) の製造 :

【化 98】



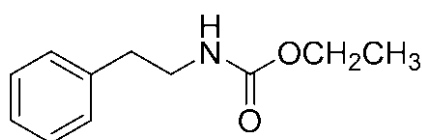
(23A)

10

【0240】

工程 1 : 中間体 フェネチル - カルバミン酸エチルエステル (I - 23a) の製造 :

【化 99】



(I-23a)

20

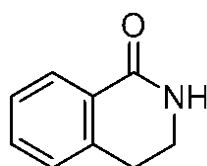
実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、フェネチルアミン (7 g、57.7653 mmol) のクロロホルム (60 mL) をクロロギ酸エチル (6.6 mL、69.3183 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (30 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、9 g の生成物を得た (81 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.5-6.95 (m, 5H), 4.85-4.48 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

【0241】

工程 2 : 中間体 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 23b) の製造 :

【化 100】



(I-23b)

30

フェネチル - カルバミン酸エチルエステル (I - 23a : 9 g、46.875 mmol) およびポリリン酸 (187.5 g) をフラスコに仕込み、フラスコを 120 で 4 時間加熱した。反応を TLC でモニターした (30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷水および酢酸エチルに分配した。得られた混合物を 115 で 2 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、0.090 g の生成物を得た (9.1 % 収率)。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.16-7.92 (m, 1H), 7.56-6.80 (m, 4H), 3.70-3.46 (m, 2H), 2.96 (t, 2H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 148.0 (M+1)

【0242】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (23A) の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 -

50

オン(I - 23b : 150 mg、1.0204 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(223.4 mg、1.0204 mmol)、1,4-ジオキサン(3 mL)、ヨウ化銅(19.4 mg、0.1020 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(48.1 mL、0.3061 mmol)およびリン酸カリウム(540.8 mg、2.551 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、85 mgの生成物を得た(35%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.54-8.38 (m, 2H), 8.22-8.08 (m, 1H), 7.60-7.34 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 1H), 3.40-3.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 90.25%, m/z = 239.1 (M+1)

10

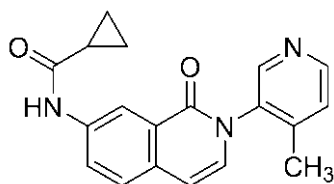
HPLC: 91.99%

【0243】

実施例24

シクロプロパンカルボン酸[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イル]-アミド(24A)の製造:

【化101】



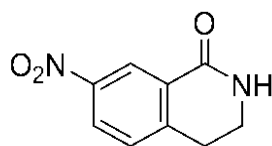
(24A)

20

【0244】

工程1: 中間体7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-24a)の製造:

【化102】



(I-24a)

30

KNO_3 (348 mg、3.7414 mmol)を、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I - 23b : 500 mg、3.4013 mmol)の濃 H_2SO_4 (10.2 mL)溶液に0で添加し、得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。濃縮物をジエチルエーテルから結晶化して、400 mgの生成物を得た(61.2%収率)。

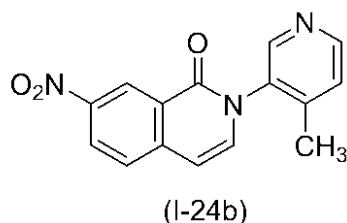
40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8.60-8.48 (m, 1H), 8.40-8.24 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.05 (t, 2H)

【0245】

中間体2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-24b)の製造:

【化 1 0 3】



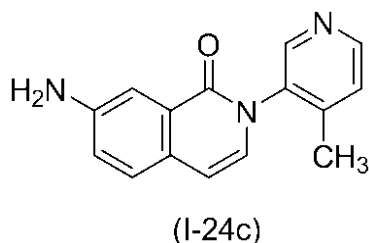
実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 2 4 a : 4 0 0 mg、2 . 0 8 3 3 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (4 5 6 . 2 mg、2 . 0 8 3 3 mmol)、1 , 4 - ジオキサン (4 . 1 mL)、ヨウ化銅 (3 9 . 6 mg、0 . 2 0 8 3 mmol)、*trans* - N , N ' - ジメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン (8 8 . 7 mg、0 . 6 2 4 9 mmol) およびリン酸カリウム (1 . 1 g、5 . 2 0 8 2 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1 4 0 mg の生成物を得た (2 3 . 9 % 収率)。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.40-9.22 (m, 1H), 8.76-8.42 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 2.22 (s, 3H)

LCMS純度: 97.75%, m/z = 281.9 (M+1)

【 0 2 4 6】

中間体 7 - アミノ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 2 4 c) の製造:

【化 1 0 4】



1 0 % Pd - C (2 0 mg) を 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - ニトロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 2 4 b : 1 4 0 mg、0 . 4 9 8 2 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物をparr水素化装置で、室温で 3 . 3 0 時間水素化した。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥させて、1 0 0 mg の生成物を得た (7 9 . 9 % 収率)。
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.62-8.37 (m, 2H), 7.57-7.30 (m, 3H), 7.19-6.92 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.1 (s, 3H)

LCMS純度: 98.54%, m/z = 251.8 (M+1)

【 0 2 4 7】

シクロプロパンカルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - アミド (2 4 A) の製造:

T E A (2 5 . 1 mL、0 . 1 7 9 2 mmol) およびシクロプロパンカルボニルクロライド (1 2 mL、0 . 1 3 1 4 mmol) を 7 - アミノ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 2 4 c : 3 0 mg、0 . 1 1 9 5 mmol) の溶液に 0 で添加した。得られた反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。反応を T L C でモニターした (1 0 0 % 酢酸エチル)。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1 0 mg の生成物を得た (2 6 . 2 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.66-8.40 (m, 3H), 8.36-8.12 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7

.40-7.29 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.14-1.00 (m, 2H), 0.94-0.70 (m, 3H)

LCMS純度: 100%, m/z = 320.0 (M+1)

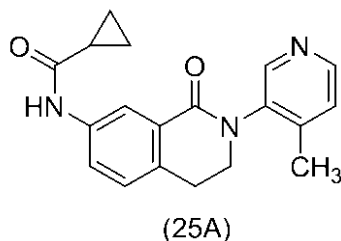
HPLC: 77.8%

【0248】

実施例 2 5

シクロプロパンカルボン酸[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-アミド(25A)の製造:

【化105】

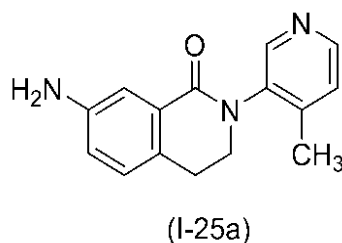


10

【0249】

中間体 7-アミノ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-25a)の製造:

【化106】



20

実施例 2 4 に準じる反応条件を使用して、2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-24b: 120 mg、0.424 mmol)のメタノール(10 mL)および酢酸(0.1 mL)を、Pd/C(40 mg)を50 PSIでparr水素化装置中、室温で3.30時間使用して還元した。

30

LCMS純度: 93.95%, m/z = 254.1 (M+1)

【0250】

シクロプロパンカルボン酸[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-アミド(25A)の製造:

実施例 2 4 に準じる反応条件を使用して、7-アミノ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-25a: 100 mg、0.353 mmol)のTHF(5 mL)溶液をシクロプロパンカルボニルクロライド(35.5 mL、0.388 mmol)およびTEA(74.4 mL、0.529 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取HPLCによる精製により、16 mgの生成物を得た(14%収率)。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.75 (s, 1H), 8.56-8.36 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.06-7.85 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.05-3.69 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.08-0.76 (m, 3H), 0.72-0.50 (m, 2H)

LCMS純度: 97.38%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 98.54%

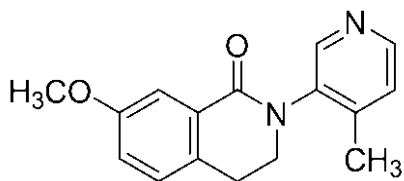
【0251】

実施例 2 6

50

7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (2 6 A) の製造 :

【化 1 0 7】



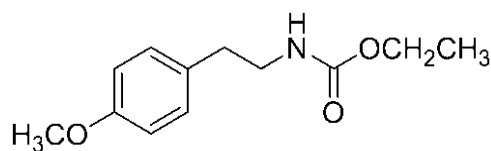
(26A)

10

【 0 2 5 2】

工程 1 : 中間体 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 2 6 a) の製造 :

【化 1 0 8】



(I-26a)

20

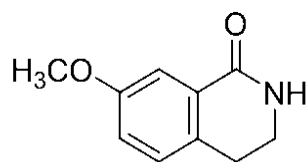
実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (5 g、33.11 mmol) のクロロホルム (64 mL) をクロロギ酸エチル (4.31 g、39.73 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (64 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌して、6.5 g の生成物を得た (94 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.26-7.00 (m, 2H), 6.96-6.74 (m, 2H), 4.8-4.5 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.21 (t, 3H)

【 0 2 5 3】

工程 2 : 中間体 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 2 6 b) の製造 :

【化 1 0 9】



(I-26b)

30

実施例 1 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、工程 4、[2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 2 6 a : 3 g、13.452 mmol) の POCl_3 (30 mL) を P_2O_5 (3.793 g、26.905 mmol) と反応させた。得られた混合物を 110 で 1 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、400 mg の生成物を得た (16.8 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.69-7.54 (d, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 1H), 6.15-5.95 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.94 (t, 2H)

【 0 2 5 4】

7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (2 6 A) の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソ

50

キノリン - 1 - オン (I - 26b : 400 mg、2.259 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (495 mg、2.259 mmol)、1,4 - ジオキサン (25 mL)、ヨウ化銅 (43 mg、0.225 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (96.23 mg、0.677 mmol) およびリン酸カリウム (1.197 g、5.647 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、170 mg の生成物を得た (23 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.54-8.40 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 1H), 4.12-3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度: 97.33%, m/z = 269.1 (M+1)

HPLC: 98.14%

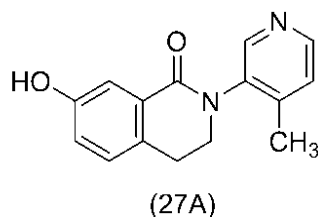
10

【0255】

実施例 27

7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (27A) の製造:

【化110】



20

三臭化ホウ素のDCM中1M溶液 (0.839 mL、0.839 mmol) を、攪拌中の7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (26A : 90 mg、0.335 mmol) のDCM (3 mL) 溶液に0 で添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応をTLCでモニターした (5 % メタノールのDCM溶液)。反応混合物を冷水で反応停止させ、DCMで抽出した。有機層をNaHCO₃溶液、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 % メタノールのDCM溶液) で精製して、40 mg の生成物を得た (47 % 収率)。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.56-8.34 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 7.04-6.94 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.26-2.98 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 97.06%, m/z = 255.1 (M+1)

HPLC: 93.79%

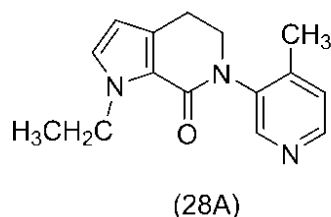
【0256】

実施例 28

1 - エチル - 6 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 7 - オン (28A) の製造:

40

【化111】



実施例 5 に準じる反応条件を使用して、1 - エチル - 1H - 3 - ピロール - 3 - カルボアルデヒドを1 - エチル - 1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 7

50

-オンに変換した。実施例 1 に準じる反応条件を用いることにより、1 - エチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - オン(75 mg、0.457 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(100 mg、0.457 mmol)、1, 4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(8.5 mg、0.0457 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン(0.021 mL、0.137 mmol)およびリン酸カリウム(290 mg、1.37 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、55 mgの生成物を得た(47.4%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.53-8.30 (m, 2H), 7.25-7.13 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.10-3.91 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.10-2.82 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)

LCMS純度: 98.5%, m/z = 255.9 (M+1)

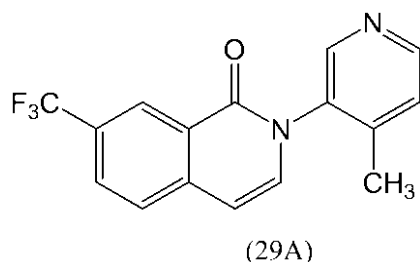
HPLC: 91.47%

【0257】

実施例 29

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(29A)の製造:

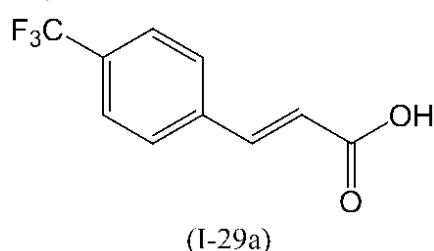
【化112】



【0258】

工程 1: 中間体 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリル酸(I-29a)の製造:

【化113】



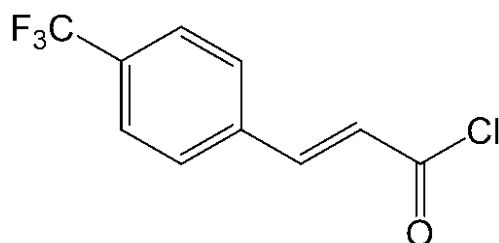
マロン酸(3.58 g、0.03 mol)およびピペリジン(0.28 mL、0.0028 mol)を 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド(5 g、0.028 mol)のピリジン(50 mL)溶液に、室温で窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を105℃で20分間、窒素雰囲気下に還流した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を室温に冷却し、6N HClを添加し、濾過した。残渣をn - ヘキサン(20 mL)で洗浄し、減圧下に乾燥させて、7.2 gの粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 13.00-12.21 (br s, 1H), 8.10-7.86 (m, 2H), 7.85-7.53 (m, 3H), 6.7 (d, 1H)

【0259】

工程 2: 中間体 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイルクロライド(I-29b)の製造:

【化 1 1 4】



(I-29b)

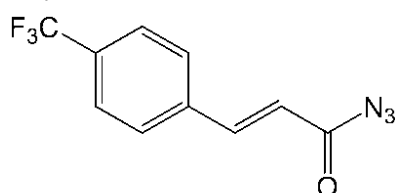
D M F (0 . 3 m L) を 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリル酸 (I - 2 9 a : 4 g 、 0 . 0 1 8 m o l) の D C M (3 0 m L) 溶液に添加した。反応混合物を 0 で窒素雰囲気下に撹拌した。S O C l ₂ (2 . 6 2 g 、 0 . 0 2 2 m o l) を添加し、得られた混合物を 7 5 で 3 時間還流した。反応を T L C でモニターした (3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) 。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、粗製の生成物を得て、それを 1 , 4 - ジオキサンに溶解し、次工程においてさらに精製することなく使用した。

10

【 0 2 6 0】

工程 3 : 中間体 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイルアジド (I - 2 9 c) の製造 :

【化 1 1 5】



(I-29c)

20

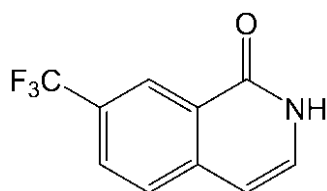
3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイルクロライド (I - 2 9 b : 4 . 5 g 、 0 . 0 1 9 m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) 溶液を撹拌中のナトリウムアジド (2 . 7 g 、 0 . 0 4 2 m o l) の水 (1 0 m L) 中の混合物に 0 で窒素雰囲気下に添加し、反応混合物を 0 で 2 0 分間、窒素雰囲気下に撹拌した。反応を T L C でモニターした (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) 。反応混合物を水およびジエチルエーテルに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、5 . 5 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

30

【 0 2 6 1】

工程 4 : 中間体 7 - トリフルオロメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 2 9 d) の製造 :

【化 1 1 6】



(I-29d)

40

3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイルアジド (I - 2 9 c : 5 . 5 g 、 2 2 . 8 2 m m o l) の D C M (2 0 m L) を、ジフェニルエーテル (1 0 0 m L) に添加し、2 6 0 で還流した。反応を T L C でモニターした (4 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) 。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。濃縮物を水および D C M に分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 8 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、4 8 0 m g の生成物を得た (9 . 6 % 収率)

50

。

LCMS純度：95.49%， $m/z = 214.0$ (M+1)

【0262】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (29 A) の製造：

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 29 d : 0.15 g、0.0007 mol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (0.185 g、0.8 mmol)、DMSO (30 mL)、ヨウ化銅 (0.026 g、0.00014 mol)、キノリン - 8 - ol (0.02 g、0.14 mmol) および炭酸カリウム (0.126 g、0.9 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、0.055 g の生成物を得た (23.8 % 収率)。

10

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.78 (s, 1H), 8.55-8.35 (m, 2H), 8.12-7.85 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 2.2 (s, 3H)

LCMS純度：93.84%， $m/z = 305.0$ (M+1)

HPLC：94.39%

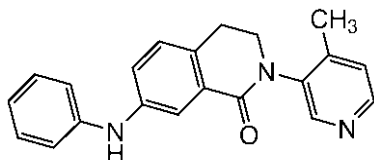
【0263】

実施例 30

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (フェニルアミノ) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (30 A) の製造：

20

【化117】



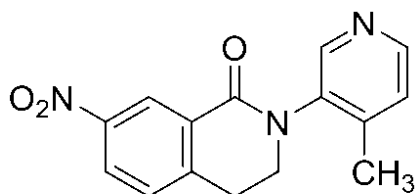
(30A)

【0264】

中間体 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - ニトロ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 30 a) の製造：

30

【化118】



(I-30a)

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - ニトロ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 24 a : 600 mg、3.125 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (684.3 mg、3.125 mmol)、1,4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (59.5 mg、0.3125 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (147.5 mL、0.9375 mmol) およびリン酸カリウム (1.65 g、7.8125 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、150 mg の生成物を得た (17 % 収率)。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.04-8.94 (d, 1H), 8.55-8.44 (m, 2H), 8.36 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

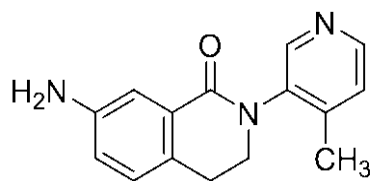
LCMS：100%， $m/z = 284.0$ (M+1)

50

【 0 2 6 5 】

中間体 7 - アミノ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
イソキノリン - 1 - オン (I - 3 0 b) の製造 :

【 化 1 1 9 】



(I-30b)

10

実施例 25 に準じる反応条件を使用して、2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7
- ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 0 a : 1 5 0 mg、0
. 5 3 mmol) のメタノール (1 0 0 mL) を 1 0 % P d / C (3 0 mg) と反応させて、1 1 0 mg
の生成物を得た (8 2 . 0 2 % 収率) 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8.50-8.35 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d,
1H), 6.75-6.70 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.1
0-2.85 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS: 96.15%, m/z = 254.1 (M+1)

【 0 2 6 6 】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H
- イソキノリン - 1 - オン (3 0 A) の製造 :

酢酸パラジウム (1 4 . 6 mg、0 . 0 6 5 2 mmol)、B I N A P (4 0 . 6 mg、0 . 0 6 5 2 m
mol)、炭酸セシウム (2 1 2 . 4 mg、0 . 0 6 5 2 0 mmol) をトルエン (3 mL) に溶解し、得ら
れた混合物を 1 0 分間、室温で脱気した。7 - アミノ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3
- イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1 1 0 mg、0 . 4 3 4 7 mol)
および 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (5 3 . 6 mL、0 . 4 7 8 2 mol) を、室温でアル
ゴン雰囲気下に添加した。得られた混合物を 1 1 0 で 2 4 時間加熱した。反応を T L C
でモニターした (1 0 0 % 酢酸エチル)。反応混合物を濾過し、濾液を水および酢酸エチル
に分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (7 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 H P L C による精
製により、2 2 mg の生成物を得た (1 5 . 3 7 % 収率) 。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.5-8.4 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.43-7.12 (m, 5H), 7.1
2-6.90 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.25-3.0 (m, 2H),
2.3 (s, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 329.9 (M+1)

HPLC: 98.34%

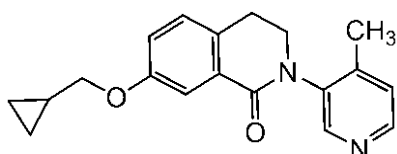
【 0 2 6 7 】

実施例 3 1

7 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒド
ロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (3 1 A) の製造 :

40

【 化 1 2 0 】



(31A)

7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
イソキノリン - 1 - オン (2 7 A : 5 0 mg、0 . 1 9 6 mmol) をプロモメチル - シクロプロ

50

パン(32mg、0.236mmol)および60%NaH(10mg、0.236mmol)のDMF(2mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、250mgの生成物を得た(50%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.5-8.4 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.16-7.02 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.93-3.80 (d, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 0.9-0.8 (m, 1H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.4-0.3 (m, 2H)

LCMS: 100%, m/z = 309.2 (M+1)

HPLC: 90.10%

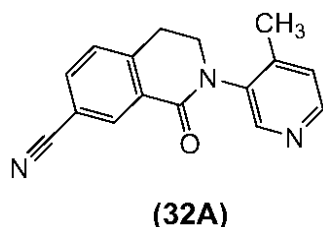
【0268】

実施例32

10

2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-オキシノリン-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル(32A)の製造:

【化121】

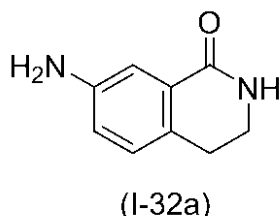


20

【0269】

中間体7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-32a)の製造:

【化122】



30

10%Pd/C(100mg)を、7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-24a:900mg、4.6875mmol)のメタノール(20mL)溶液に、室温で、窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を室温で3.5時間水素化した。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥させて、800mgの粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 7.85-7.63 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.7-6.6 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.68 (t, 2H)

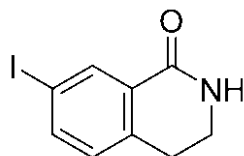
LCMS: 99.94%, m/z = 163.0 (M+1)

40

【0270】

中間体7-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-32b)の製造:

【化 1 2 3】



(I-32b)

NaNO₂ (340 mg、4.9382 mmol)を、7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-32a: 800 mg、4.9382 mmol)の濃HCl (2 mL)および水 (2 mL)溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で15分間撹拌した。得られたジアゾニウム塩溶液をDCM (25 mL)、ヨウ化カリウム (4.9 g、29.6242 mmol)、ヨウ化銅 (47 mg、0.25 mmol)および水 (8 mL)の激しく撹拌中の二相混合物に少しずつ添加した。得られた混合物を室温で一夜撹拌した。反応をTLCでモニターした(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をDCMで希釈した。有機層を10%Na₂S₂SO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、640 mgの生成物を得た(44.50%収率)。

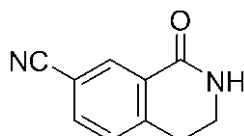
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.53-8.31 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.40-6.25 (bs, 1H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

LCMS: 100%, m/z = 274.0 (M+1)

【0 2 7 1】

中間体 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル(I-32c)の製造:

【化 1 2 4】



(I-32c)

7-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-32b: 200 mg、0.7326 mmol)のDMA (1 mL)を、予めアルゴンで15分間脱気した撹拌中のPd(dba)₃ (4.02 mg、0.0043 mmol)、Zn末 (1.9 mg、0.0293 mmol)、Dppf (7.77 mg、0.0095 mmol)のDMA (1 mL)溶液に添加した。反応混合物を5分間撹拌した。Zn(CN)₂ (51.6 mg、0.4395 mmol)を添加し、得られた混合物を120 で4時間加熱した。反応をTLCでモニターした(80%酢酸エチル)。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、2N NH₄OH溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(70%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、80 mgの生成物を得た(63.48%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40-7.35 (d, 1H), 6.5-6.4 (bs, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.10 (t, 2H)

【0 2 7 2】

2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-カルボニトリル(32A)の製造:

実施例1に準じる反応条件を使用して、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-カルボニトリル(I-32c: 120 mg、0.6976 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン (152.7 mg、0.6976 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (13.2 mg、0.06976 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン (40 mL、0.2092 mmol)およびリン酸カリウム (369.7

mg、1.744 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、70 mgの生成物を得た(38.14%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.55-8.40 (m, 3H), 7.86-7.70 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS: 98.61%, m/z = 264.0 (M+1)

HPLC: 98.08%

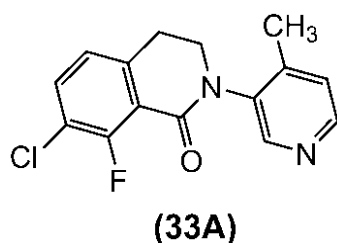
【0273】

実施例 33

7-クロロ-8-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(33A)の製造:

10

【化125】

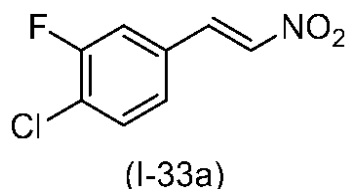


【0274】

20

中間体 1 - 4-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-33a)の製造:

【化126】



実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、4-クロロ-3-フルオロ-ベンズアルデヒド(2 g、12.61 mmol)のエタノール(20 mL)をニトロメタン(0.7 mL、12.61 mmol)、10 N NaOH 溶液(529 mg、12.61 mmol)と 0 で 2 時間反応させて、1.1 gの生成物を得た(44%収率)。

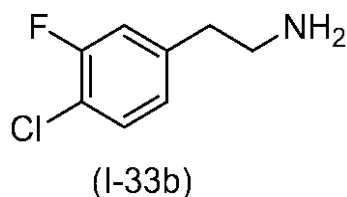
30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.0-7.9 (d, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 2H)

【0275】

中間体 2 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-エチルアミン(I-33b)の製造:

【化127】



40

1-クロロ-2-フルオロ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-33a: 1.1 g、4.97 mmol)の乾燥 THF (8 mL)を、攪拌中のリチウムボロハイドライド(433 mg、19.90 mmol)およびトリメチルシリルクロライド(5 mL、39.66 mmol)の乾燥 THF (8 mL)溶液に 0 で添加した。得られた混合物を室温で 78 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした(10%メタノールの DCM 溶液)。反応混合物を 0 に冷却し、メタノールで反応停止させ、減圧下に濃縮して、1 gの生成物を得た(100%収率)。

50

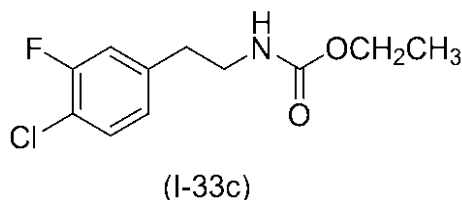
^1H NMR (300 MHz, DMSO): 7.55-7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.2-7.1 (d, 1H), 3.0-2.85 (m, 4H)

LCMS: 87.44%, m/z = 174.0 (M+1)

【0276】

中間体 [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 33c) の製造:

【化128】



10

実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン (1 g、5.78 mmol) のクロロホルム (12 mL) をクロロギ酸エチル (0.75 g、6.95 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (12 mL) と 0 で反応させて、1.3 g の生成物を得た (92% 収率)。

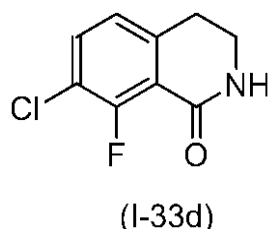
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.36-7.28 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 4.72-4.60 (bs, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.23 (t, 3H)

20

【0277】

中間体 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 33d) の製造:

【化129】



30

実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、[2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 33c: 1.3 g、5.30 mmol) の POCl_3 (10 mL) を P_2O_5 (1.5 g、10.60 mmol) と 110 で 1 時間反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、150 mg の生成物を得た (14% 収率)。

LCMS: 65.71%, m/z = 200.1 (M+1)

HPLC: 82.76%

【0278】

7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (33A) の製造:

40

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - クロロ - 8 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I - 33d: 150 mg、0.753 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (165 mg、0.73 mmol)、1,4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (143 mg、0.075 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (32 mg、0.225 mmol) およびリン酸カリウム (399 mg、1.88 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、60 mg の生成物を得た (27.6% 収率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.22 (

50

s, 3H)

LCMS: 100%, $m/z = 291.3$ (M+1)

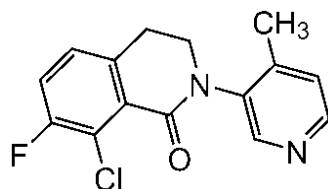
HPLC: 98.09%

【0279】

実施例 34

8 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(34A)の製造:

【化130】



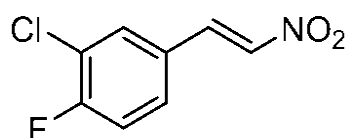
(34A)

10

【0280】

中間体 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン(I - 34a)の製造:

【化131】



(I-34a)

20

実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンズアルデヒド(2 g、12.6135 mmol)のエタノール(63 mL)をニトロメタン(0.68 mL、12.6135 mmol)、10 N NaOH 溶液(529.7 mL、13.2441 mmol)と 0 で 1 時間反応させて、1.7 g の生成物を得た(67.05% 収率)。

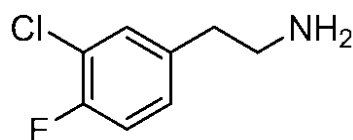
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.95-7.90 (d, 1H), 7.65-7.40 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H)

30

【0281】

中間体 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン(I - 34b)の製造:

【化132】



(I-34b)

40

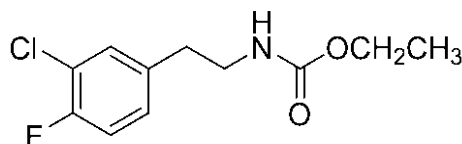
実施例 33 に記載のものと同じ反応方法および後処理を使用して、2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン(I - 34a: 1.7 g、8.4577 mmol)の乾燥 THF (17 mL)をリチウムボロハイドライド(736.8 mg、33.8308 mmol)およびトリメチルシリルクロライド(8.6 mL、67.6616 mmol)の乾燥 THF (9 mL)と反応させて、1.3 g の生成物を得た(100% 収率)。

LCMS: 98.27%, $m/z = 174.0$ (M+1)

【0282】

中間体 [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 34c)の製造:

【化 1 3 3】



(I-34c)

実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン (I - 3 4 b : 1.3 g、7.5144 mmol) のクロロホルム (12 mL) をクロロギ酸エチル (0.918 mL、9.0173 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (6 mL) 0 で反応させて、1.3 g の生成物を得た (92 % 収率)。

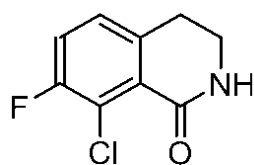
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.25-7.20 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 4.75-4.62 (bs, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.20 (t, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 246.0 (M+1)

【0 2 8 3】

中間体 8 - クロロ - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 4 d) の製造 :

【化 1 3 4】



(I-34d)

実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、[2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 3 4 c : 1.4 g、5.7142 mmol) の POCl₃ (11.4 mL) を P₂O₅ (1.62 g、11.4285 mmol) を 110 で 2 時間反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、250 mg の生成物を得た (21.98 % 収率)。

LCMS: 95.45%, m/z = 200.1 (M+1)

【0 2 8 4】

8 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (3 4 A) の製造 :

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、8 - クロロ - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (250 mg、1.2562 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (275.12 mg、1.2562 mmol)、1, 4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (23.9 mg、0.12562 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (60 mL、0.3768 mmol) およびリン酸カリウム (665.7 mg、3.1405 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、100 mg の生成物を得た (27.44 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.50-8.40 (bs, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS: 99.79%, m/z = 291.0 (M+1)

HPLC: 94.67%

【0 2 8 5】

10

20

30

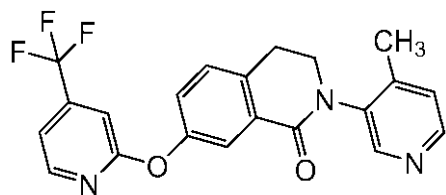
40

50

実施例 3 5

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (3 5 C) の製造 :

【化 1 3 5】



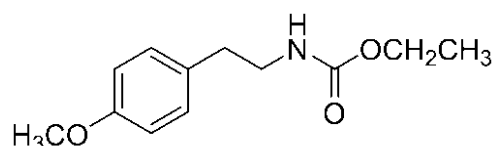
(35C)

10

【 0 2 8 6 】

中間体 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 3 5 a) の製造 :

【化 1 3 6】



(I-35a)

20

実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (10 g、66.22 mmol) のクロロホルム (128 mL) をクロロギ酸エチル (8.623 g、79.47 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (128 mL) と 0 で反応させて、14 g の生成物を得た (95 % 収率)。

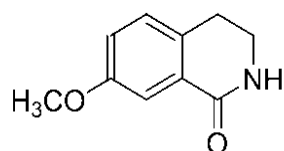
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.10 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.78-4.56 (bs, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.21 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

【 0 2 8 7 】

中間体 7 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 5 b) の製造 :

30

【化 1 3 7】



(I-35b)

[2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 3 5 a : 10 g、44.84 mmol) を、PPA (100 mg) に 145 で添加した。得られた混合物を 145 で 45 分間攪拌した。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.8 g の生成物を得た (22.69 % 収率)。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.62-7.54 (d, 1H), 7.15-7.10 (d, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.20-6.04 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.94 (t, 2H)

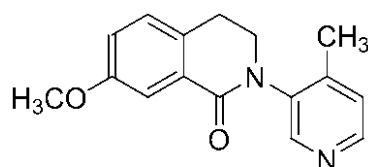
LCMS: 100%, m/z = 178.1 (M+1)

【 0 2 8 8 】

7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (3 5 A) の製造 :

50

【化 1 3 8】



(35A)

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 3 5 b : 1 g、5.64 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (1.237 g、5.64 mmol)、1, 4 - ジオキサン (300 mL)、ヨウ化銅 (107.4 mg、0.564 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (240.2 mg、1.69 mmol) およびリン酸カリウム (2.98 g、14.1 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、850 mg の生成物を得た (56 % 収率)。

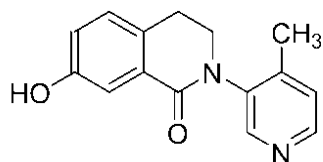
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.52-8.40 (bs, 2H), 7.72-7.64 (bs, 1H), 7.3-7.0 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 4H), 3.3-3.0 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

LCMS: 73.83%, m/z = 269.1 (M+1)

【0 2 8 9】

7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (3 5 B) の製造 :

【化 1 3 9】



(35B)

三臭化ホウ素の DCM (10 mL) 溶液を、攪拌中の 7 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (3 5 A : 1.1 g、4.104 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に 0 で添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (10 % メタノールの DCM 溶液)。反応混合物をメタノールで反応停止させ、濃縮した。濃縮物を水および DCM に分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、850 mg の生成物を得た (77 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 9.81-9.52 (bs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)

LCMS: 98.6%, m/z = 255.2 (M+1)

【0 2 9 0】

2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (3 5 C) の製造 :

2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン (97 mg、0.59 mmol)、KOH (26.4 mg、0.471 mmol) および 18 - クラウン - 6 - エーテル (156 mg、0.59 mmol) を 7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (3 5 B : 100 mg、0.393 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 110 で 3 時間加熱した。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮したと反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、20 mg の生成物を得た (12.8 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.48-7.20 (m, 5H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 399.7 (M+1)

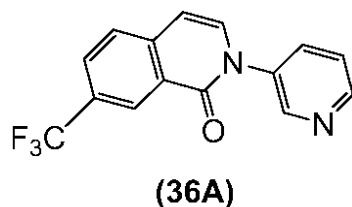
HPLC: 95.8%

【0291】

実施例 36

2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン (36A) の製造:

【化140】

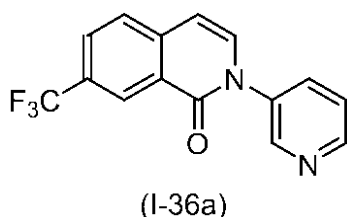


10

【0292】

中間体 2 - ピリジン - 3 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I-36a) の製造:

【化141】



20

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I-29d: 0.12 g、0.56 mmol) を 3 - ブロモ - ピリジン (0.106 g、0.6 mmol)、DMSO (2 mL)、ヨウ化銅 (0.021 g、0.12 mmol)、8 - ヒドロキシ - キノリン (0.018 g、0.12 mmol) および炭酸カリウム (0.15 g、1.1 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5% メタノールの DCM 溶液) で精製して、96 mg の生成物を得た (70.58% 収率)。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 9.0-8.6 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.9 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, 1H)

LCMS: 92.35%, m/z = 291.0 (M+1)

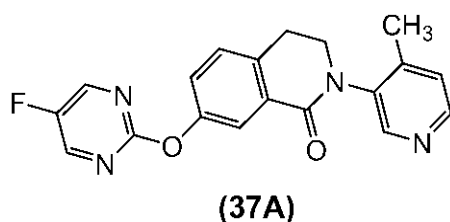
HPLC: 93.28%

【0293】

実施例 37

7 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (37A) の製造:

【化142】



40

60% NaH (13 mg、0.33 mmol) を、攪拌中の 7 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (27A: 70 mg、0.275 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に 0 で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン (44 mg、0.33 mmol) を 0 で添加し

50

、攪拌をさらに 1 時間、室温で続けた。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの D C M 溶液)。反応混合物を冷水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの D C M 溶液) で精製して、1 0 m g の生成物を得た (1 0 . 4 % 収率)。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.50-8.40 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.16-4.0 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)
 LCMS: 100%, m/z = 351.0 (M+1)

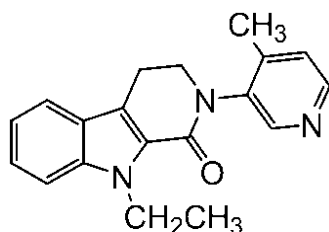
HPLC: 98.73%

【 0 2 9 4 】

実施例 3 8

9 - エチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - オン (3 8 A) の製造 :

【 化 1 4 3 】

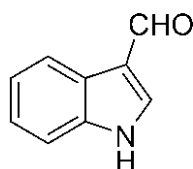


(38A)

【 0 2 9 5 】

中間体 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 3 8 a) の製造 :

【 化 1 4 4 】



(I-38a)

1 H - インドール (1 0 g、8 5 . 3 6 0 mmol) の D M F (1 0 mL) を、攪拌中の P O C l₃ (8 . 6 7 mL、9 3 . 8 9 6 mmol) の D M F 溶液に 1 0 分間かけて、0 で滴下した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を T L C でモニターした (4 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷水で反応停止させ、 NaOH 水溶液を添加し、1 0 0 で 1 5 分間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、0 で一夜維持した。形成した沈殿を回収し、水で洗浄し、乾燥させて、1 1 . 6 g の生成物を得た (9 4 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 12.40-12.0 (bs, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H)

LCMS: 100%, m/z = 146.0 (M+1)

【 0 2 9 6 】

中間体 1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 3 8 b) の製造 :

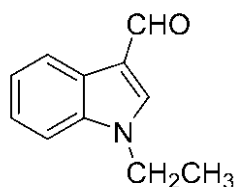
10

20

30

40

【化 1 4 5】



(I-38b)

NaH (1.51 g、37.891 mmol)を、1H-インドール-3-カルボアルデヒド (I-38a : 5 g、34.447 mmol)の乾燥DMF (40 mL)溶液に0 で添加し、反応混合物を5分間攪拌した。ヨウ化エチル (6.45 g、41.336 mmol)を5分間かけて添加し、攪拌をさらに1時間続けた。反応をTLCでモニターした (40%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷水で反応停止させ、濾過した。残渣を水で洗浄し、乾燥させて、5.2 gの生成物を得た (86%収率)。

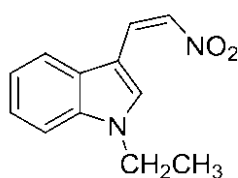
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 10.0 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 4.25 (q, 2H), 1.60 (t, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 174.0 (M+1)

【0 2 9 7】

中間体 1 - エチル - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - 1H - インドール (I - 38c) の製造 :

【化 1 4 6】



(I-38c)

1 - エチル - 1H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 38b : 5.2 g、29.885 mmol)、ニトロメタン (46.81 mL、866.66 mmol) および酢酸アンモニウム (1.17 g、15.241 mmol)を反応フラスコに仕込んだ。フラスコを16時間、窒素雰囲気下に還流した。反応をTLCでモニターした (25%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を室温に冷却し、the 反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、4.8 gの生成物を得た (75%収率)。

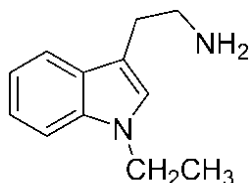
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, 1H), 7.89-7.70 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.29 (m, 3H), 4.24 (q, 2H), 1.62-1.42 (t, 3H)

LCMS: 98.73%, m/z = 217.0 (M+1)

【0 2 9 8】

中間体 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 3 - イル) - エチルアミン (I - 38d) の製造 :

【化 1 4 7】



(I-38d)

10

20

30

40

50

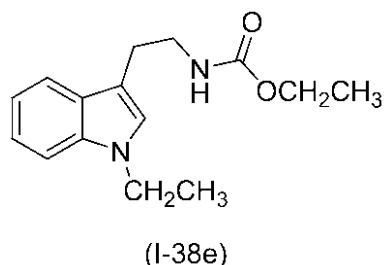
実施例 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - エチル - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - 1 H - インドール (4.8 g、22.018 mmol) の乾燥 THF (25 mL) を LAH (4.17 g、110.091 mmol) の乾燥 THF (25 mL) と反応させた。得られた混合物を 16 時間、窒素雰囲気下に還流させて、4.1 g の生成物を得た (98% 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 1H), 7.38-7.30 (d, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.16-7.02 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.2-4.1 (q, 2H), 3.05-3.0 (t, 2H), 2.95-2.90 (t, 2H), 1.5-1.4 (t, 3H)

【0299】

中間体 [2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - カルバミン酸エチル エステル (I - 38 e) の製造:

【化148】



2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチルアミン (I - 38 d: 4.1 g、21.578 mmol) のクロロホルム (40 mL) をクロロギ酸エチル (2.46 mL、25.894 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (40 mL) と 0 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、4.2 g の生成物を得た (72% 収率)。

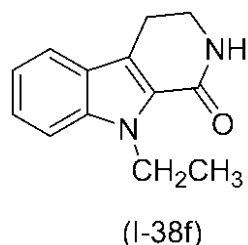
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.8-4.7 (bs, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.60-3.40 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.24 (t, 3H)

LCMS: 71.96%, m/z = 261.1 (M+1)

【0300】

中間体 9 - エチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (I - 38 f) の製造:

【化149】



[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - カルバミン酸エチル エステル (I - 38 e: 4.2 g、16.091 mmol) の POCl_3 (42 mL) を P_2O_5 (4.56 g、32.183 mmol) と 120 で 1 時間反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (70% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、0.310 g の生成物を得た (9% 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 5.70-5.50 (bs, 1H), 4.69 (q, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 1.40 (t, 3H)

LCMS: 95.59%, m/z = 215.1 (M+1)

【0301】

9 - エチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (38 A) の製造:

10

20

30

40

50

9 - エチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (I - 3 8 f : 0.1 g、0.4672 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (0.102 g、0.4672 mmol)、1, 4 - ジオキサン (15 mL)、ヨウ化銅 (0.0089 g、0.0467 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (0.019 g、0.01401 mmol) およびリン酸カリウム (0.247 g、1.168 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (70 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、0.019 g の生成物を得た (13.3 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.55-8.40 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.33 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 2H), 4.78-4.58 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 306.0 (M+1)

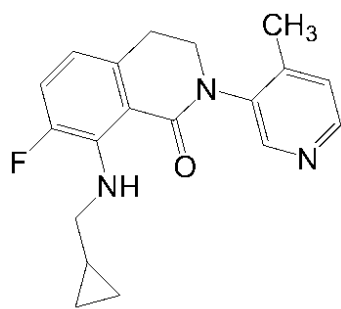
HPLC: 95.19%

【0302】

実施例 39

8 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、アセテート塩 (39A) の製造:

【化150】



酢酸塩

(39A)

酢酸パラジウム (0.58 mg、0.0025 mmol)、X - Phos (3.69 g、0.0077 mmol)、t - BuOH (0.66 g、0.005 mol) および水を、アルゴン雰囲気下に封管に仕込んだ。反応混合物を 80 で 1 分間加熱した。K₂CO₃ (49.9 mg、0.3620 mmol)、8 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (34A : 75 mg、0.2586 mmol) および C - シクロプロピル - メチルアミン (22 mg、0.3103 mmol) をアルゴン雰囲気下に添加した。得られた混合物を 110 で 1 時間還流した。反応を TLC でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、9 mg の生成物を得た (10.72 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.50-8.40 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.7-5.1 (m, 1H), 4.65-4.40 (bs, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 1H), 3.26-2.95 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.3 (m, 2H)

LCMS: 95.3%, m/z = 326.1 (M+1)

HPLC: 90.43%

【0303】

実施例 40

6, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン (40A) の製造:

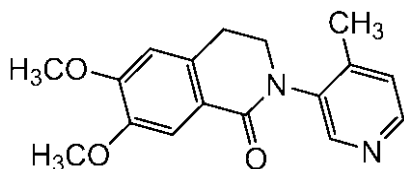
10

20

30

40

【化 1 5 1】



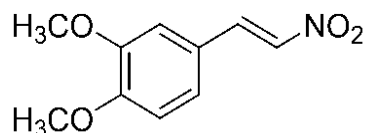
(40A)

【 0 3 0 4】

中間体 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 4 0 a) の製造 :

10

【化 1 5 2】



(I-40a)

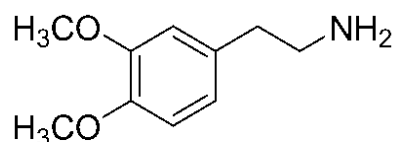
実施例 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、3, 4 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド (1 0 g、0 . 0 6 0 1 7 mmol) のエタノール (2 0 0 mL) をニトロメタン (3 . 4 mL、0 . 0 6 0 1 7 mmol) および 1 0 N NaOH (2 . 5 2 g) と反応させて、1 0 g の生成物を得た (7 9 . 5 5 % 収率) 。

20

【 0 3 0 5】

中間体 2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 4 0 b) の製造 :

【化 1 5 3】



(I-40b)

実施例 1 に記載のものと同じ方法および後処理を使用して 5、1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 4 0 a : 4 g、1 9 . 1 3 mmol) の乾燥 THF (6 6 mL) を LiBH₄ (1 . 6 g、7 6 . 5 5 mmol) およびクロロトリメチルシラン (1 9 . 3 mL、1 5 2 . 6 mmol) 0 で反応させ、得られた混合物を室温で 7 2 時間攪拌して、3 . 4 6 g の生成物を得た (1 0 0 % 収率) 。

30

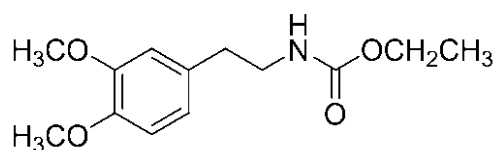
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.50-8.18 (bs, 2H), 7.10-6.51 (m, 3H), 3.84-3.60 (d, 6H), 3.21-2.61 (m, 4H)

【 0 3 0 6】

中間体 [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 0 c) の製造 :

【化 1 5 4】

40



(I-40c)

実施例 1 に準じる条件および後処理を使用して、2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 4 0 b : 3 . 4 g、1 8 . 7 8 4 mmol) のクロロホルム (3 8 mL) をクロロギ酸エチル (2 . 2 mL、2 2 . 5 4 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (3 8 mL) と反応さ

50

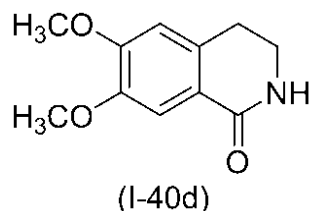
せて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2.8gの生成物を得た(60%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 6.85-6.65 (m, 3H), 4.75-4.60 (bs, 1H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

【0307】

中間体 6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-40d)の製造:

【化155】



10

実施例35に準じる方法および後処理を使用して、[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル(I-40c: 2.8g)をPPA(28g)と140で10分間反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、400mgの生成物を得た(17.4%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.94-5.80 (bs, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.0-2.9 (t, 2H)

20

LCMS: 100%, m/z = 208.1(M+1)

【0308】

6,7-ジメトキシ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(40A)の製造:

実施例1に準じる反応条件を使用して、6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-40d: 100mg、0.483mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(105mg、0.483mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(9.2mg、0.0483mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(21.5mg、0.144mmol)およびリン酸カリウム(255mg、1.207mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、35mgの生成物を得た(24%収率)。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.50-8.40 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.10-3.92 (m, 7H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.29-3.0 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 299.1 (M+1)

HPLC: 95.20%

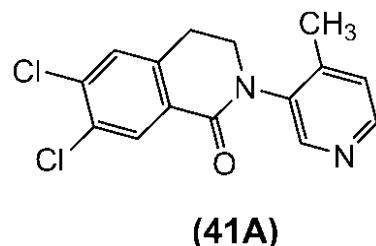
【0309】

実施例41

6,7-ジクロロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(41A)の製造:

40

【化156】

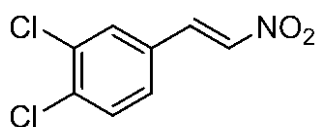


【0310】

50

中間体 1, 2 - ジクロロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 4 1 a) の製造 :

【化 1 5 7】



(I-41a)

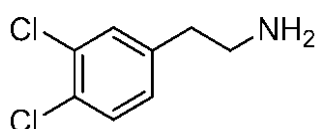
実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、3, 4 - ジクロロ - ベンズアルデヒド (5 . 6 g 、 4 1 . 4 8 1 mmol) のエタノール (5 6 mL) をニトロメタン (2 . 3 mL 、 4 1 . 4 8 1 mmol) 、 1 0 N NaOH 溶液 (1 . 6 5 g 、 4 1 . 4 8 1 mmol) と 0 で 1 時間反応させて、5 . 1 g の生成物を得た (7 5 % 収率) 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.95 (d, 1H) , 7.7-7.5 (m, 3H) , 7.40 (dd, 1H)

【 0 3 1 1 】

中間体 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチルアミン (I - 4 1 b) の製造 :

【化 1 5 8】



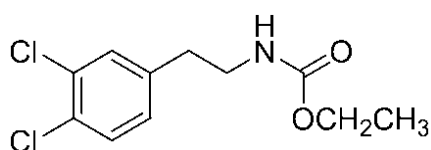
(I-41b)

実施例 1 5 に準じる反応方法および後処理を使用して、1, 2 - ジクロロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 4 1 a : 5 . 1 g 、 2 3 . 8 3 1 mmol) の乾燥 THF (5 1 mL) を LiBH_4 (2 . 1 g 、 9 5 . 3 2 7 mmol) およびクロロトリメチルシラン (2 0 . 7 1 g 、 1 9 0 . 6 4 mmol) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 7 2 時間攪拌して、3 . 4 3 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

【 0 3 1 2 】

中間体 [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 1 c) の製造 :

【化 1 5 9】



(I-41c)

実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチルアミン (I - 4 1 b : 4 . 3 g 、 2 2 . 7 5 1 mmol) のクロロホルム (4 3 mL) をクロロギ酸エチル (2 . 6 mL 、 2 7 . 3 0 1 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (4 3 mL) と反応させて、3 . 5 g の生成物を得た (5 9 % 収率) 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.40-7.25 (m, 2H) , 7.05-7.0 (d, 1H) , 4.82-4.60 (bs, 1H) , 4.20-4.05 (m, 2H) , 3.40 (q, 2H) , 2.75 (t, 2H) , 1.25 (t, 3H)

LCMS: 96.39%, m/z = 261.9 (M+1)

【 0 3 1 3 】

中間体 6 , 7 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 1 d) の製造 :

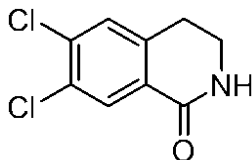
10

20

30

40

【化 1 6 0】



(I-41d)

実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、[2 - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 41 c : 3.5 g、13.409 mmol)の POCl_3 (35 mL) を P_2O_5 (3.80 g、26.819 mmol) と 120 で 1 時間反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、0.350 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

LCMS: 64.62%, $m/z = 216.0$ (M+1)

【0314】

6,7 - ジクロロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(41A)の製造:

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、6,7 - ジクロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 41 d : 0.15 g、0.6944 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(0.152 g、0.6944 mmol)、1,4 - ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(0.013 g、0.0494 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(0.032 mL、0.2083 mmol) およびリン酸カリウム(0.368 g、1.736 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。分取 HPLC で精製して、18 mg の生成物を得た(8.4 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.50-8.45 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

LCMS: 99.25%, $m/z = 309.0$ (M+2)

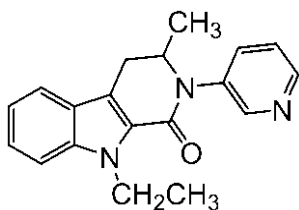
HPLC: 99.3%

【0315】

実施例 4 2

9 - エチル - 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3,4 - b]インドール - 1 - オン(42A)の製造:

【化 1 6 1】



(42A)

【0316】

中間体 1 - エチル - 3 - (2 - ニトロ - プロペニル) - 1H - インドール(ニトロエタン)(I - 42 a)の製造:

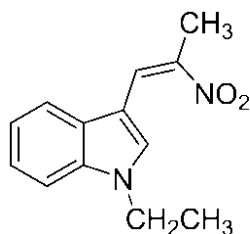
10

20

30

40

【化 1 6 2】



(I-42a)

10

実施例 38 に準じる反応方法および後処理を使用して、1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 38 b : 6 g、34.482 mmol) をニトロエタン (71.7 mL、1000.0 mmol)、酢酸アンモニウム (1.65 g、41.481 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、6 g の生成物を得た (75% 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 3H), 4.30 (q, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)

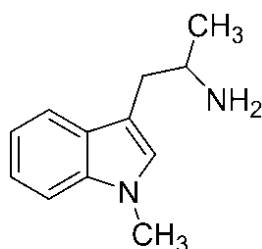
LCMS: 94.74%, m/z = 231.1 (M+1)

【0317】

中間体 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - エチルアミン (I - 42 b) の製造 :

20

【化 1 6 3】



(I-42b)

30

実施例 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - エチル - 3 - (2 - ニトロ - プロペニル) - 1 H - インドール (I - 42 a : 6 g、25.9740 mmol) の乾燥 THF (30 mL) を LAH (4.92 g、129.870 mmol) の乾燥 THF (30 mL) と反応させた。得られた混合物を 12 時間、窒素雰囲気下に還流して、5.2 g の生成物を得た (98% 収率)。

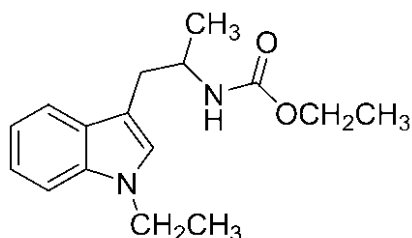
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.66-7.60 (d, 1H), 7.38-7.18 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.2-4.1 (q, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.7-2.6 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.2-1.1 (d, 3H)

【0318】

40

中間体 [2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 42 c) の製造 :

【化 1 6 4】



(I-42c)

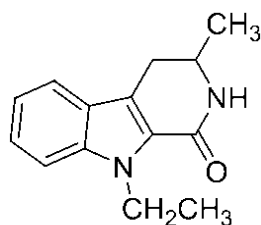
実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - エチルアミン (I - 4 2 b : 5.2 g、25.6157 mmol) のクロロホルム (52 mL) をクロロギ酸エチル (2.92 mL、30.7389 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (52 mL) と反応させて、6 g の生成物を得た (85 % 収率)。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.64 (d, 1H), 7.36-7.18 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.7-4.5 (bs, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 2H), 1.45 (t, 3H), 1.30-1.10 (m, 6H)

10

【0 3 1 9】

中間体 9 - エチル - 3 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (I - 4 2 d) の製造 :

【化 1 6 5】



(I-42d)

実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 2 c : 3 g、10.8695 mmol) の POCl₃ (30 mL) を P₂O₅ (3.080 g、21.739 mmol) と 120 で 1 時間反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、0.400 g の生成物を得た (16.1 % 収率)。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.42-5.38 (bs, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.14-3.04 (dd, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 6H)

LCMS: 92.16%, m/z = 229.1 (M+1)

【0 3 2 0】

9 - エチル - 3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (4 2 A) の製造 :

40

実施例 1 に準じる反応条件を使用して、9 - エチル - 3 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (I - 4 2 d : 0.1 g、0.4386 mmol) を 3 - ブロモ - ピリジン (0.069 g、0.4386 mmol)、1, 4 - ジオキサン (15 mL)、ヨウ化銅 (0.008 g、0.0438 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (0.018 mg、0.1315 mmol) およびリン酸カリウム (0.232 g、1.096 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (70 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、46 mg の生成物を得た (34 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.68 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.65

50

(d, 1H), 7.53-7.32 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 1H), 4.8-4.6 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.65-3.46 (dd, 1H), 3.10-3.0 (dd, 1H), 1.50-1.32 (m, 6H)

LCMS: 100%, m/z = 306.4 (M+1)

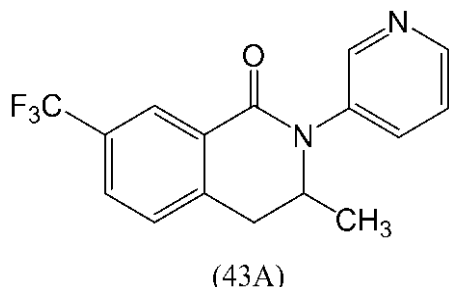
HPLC: 90.23%

【 0 3 2 1 】

実施例 4 3

3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (4 3 A) の製造 :

【 化 1 6 6 】

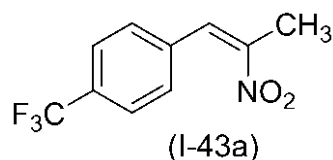


10

【 0 3 2 2 】

中間体 1 - (2 - ニトロ - プロペニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (I - 4 3 a) の製造 :

【 化 1 6 7 】



20

ニトロエタン (3 0 . 9 4 mL、 4 3 0 . 7 3 mmol) を 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド (5 g、 2 8 . 7 1 mmol) および酢酸アンモニウム (6 . 6 4 g、 8 6 . 1 5 mmol) に添加し、得られた混合物を 1 1 5 で一夜還流した。反応を T L C でモニターした (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を冷却し、酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、 2 . 8 5 g の生成物を得た (4 2 . 9 3 % 収率)。

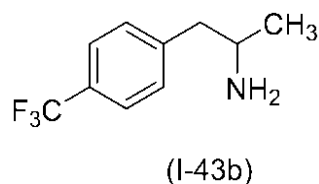
30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.09 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)

【 0 3 2 3 】

中間体 1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 4 3 b) の製造 :

【 化 1 6 8 】



40

1 - (2 - ニトロ - プロペニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (I - 4 3 a : 2 . 8 5 g、 1 2 . 3 3 mmol) を LiAlH_4 (1 . 8 7 g、 4 9 . 3 1 mmol) の乾燥 T H F (4 0 mL) と反応させた。得られた混合物を 5 時間、 7 0 で還流した。反応を T L C でモニターした (2 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を 0 に冷却し、 1 0 % N a O H 溶液 (2 mL) で反応停止させ、 2 0 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、 D C M で洗浄し、減圧下に濃縮して、 2 . 5 g の粗製の生成物を得て、それをさらに精製することなく次工程

50

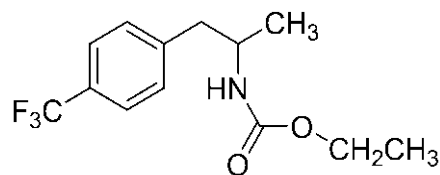
において使用した。

LCMS: $m/z = 204.1$ ($M+1$)

【0324】

中間体[1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 43c)の製造:

【化169】



(I-43c)

10

1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン(I - 43b : 2.5 g、0.01476 mmol)の CHCl_3 (25 mL) 溶液をクロロギ酸エチル(1.69 mL、0.0177 mmol)および2 N Na_2CO_3 溶液(25 mL)と0 で反応させた。得られた混合物を0 で3時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、420 mgの生成物を得た(12.4%収率)。

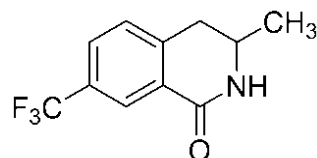
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.62-7.52 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 4.6-4.3 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.0-2.7 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 6H). LCMS: 72.15%, $m/z = 277.0$ ($M+2$)

20

【0325】

中間体3 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 43d)の製造:

【化170】



(I-43d)

30

[1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 43c : 420 mg、1.525 mmol)の POCl_3 (4.2 mL) 溶液を、 P_2O_5 (433 mg、3.05 mmol)と110 で2時間還流し、粗製の生成物を得た。反応をTLCでモニターした(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、40 mgの生成物を得た(11.46%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.1-6.0 (m, 1H), 4.0-3.85 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 2H), 1.36 (d, 3H)

40

【0326】

3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(43A)の製造:

3 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 43d : 40 mg、0.1745 mmol)を3 - プロモ - ピリジン(19 mg、0.1163 mmol)、1,4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(4 mg)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(8 mg)およびリン酸カリウム(93 mg、0.4363 mmol)。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を減圧下に濃縮し、酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢

50

酸エチルのヘキサン溶液)、ヘキサンおよびエーテルでの洗浄により精製して、22 mg の生成物を得た(41.15%収率)。

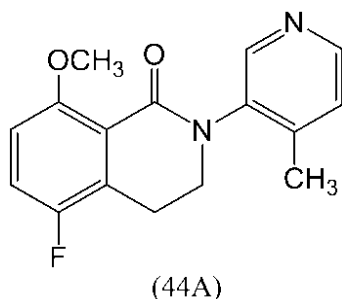
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.75-8.40 (m, 3H), 7.75 (t, 2H), 7.4 (d, 2H), 4.4-4.2 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 1.25 (d, 3H). LCMS: 99.55%, m/z = 307.0 (M+1). HPLC: 94.33%。

【0327】

実施例 44

5 - フルオロ - 8 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ
イソキノリン - 1 (2H) - オン(44A)の製造:

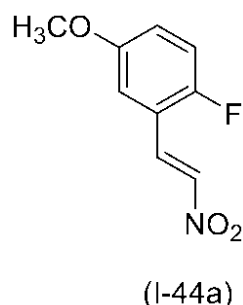
【化171】



【0328】

中間体 1 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン(I - 44a)
の製造:

【化172】



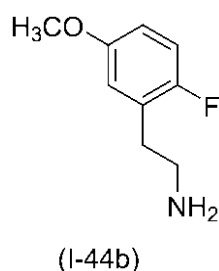
2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド(4 g、25.95 mmol)をニトロメタン(1.58 g、25.95 mmol)、10 N NaOH(2.2 mL、27.24 mmol)と反応させて、3 g の生成物を得た(58.7%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.20-6.95 (m, 3H), 3.81 (s, 3H)

【0329】

中間体 2 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン(I - 44b)の製造:

【化173】



1 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン(3 g、15.22 mmol)をクロロトリメチルシラン(13.2 g、121.51 mmol)およびLiBH₄(1.32 g、60.91 mmol)の乾燥THF(50 mL)と0 で反応させた。得られた混合物を72

10

20

30

40

50

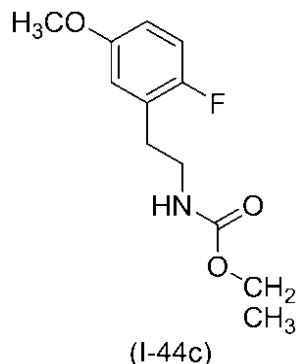
時間、室温で撹拌して、2.6 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8.70-8.52 (bs, 2H), 7.1 (t, 1H), 6.96-6.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (s, 4H)。

【0330】

2 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 44c) の製造:

【化174】



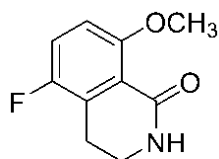
2 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 44b : 2.6 g、15.2 mmol) をクロロギ酸エチル (1.979 g、18.24 mmol)、2 N Na_2CO_3 溶液 (30 mL) およびクロロホルム (30 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を 30 分間、0 で撹拌して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、3 g の生成物を得た (81 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.0-6.9 (m, 1H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.80-4.68 (bs, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.30-1.20 (t, 3H)。

【0331】

5 - フルオロ - 8 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 44d) の製造:

【化175】



(I-44d)

2 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 44c : 1.6 g、0.006 mol) を P_2O_5 (1.87 g、0.013 mol) および POCl_3 (16 mL) と反応させ、得られた混合物を 4 時間、100 で還流した。反応を TLC でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応塊を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。濃縮物を氷水で反応停止させ、2 N Na_2CO_3 溶液で pH 8 に塩基性化した。得られた溶液を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、0.3 g の生成物を得た (23.25 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.20-7.10 (t, 1H), 6.90-6.75 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.94 (t, 2H). LCMS: 93.04%, m/z = 196.0 (M+1)

【0332】

5 - フルオロ - 8 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (44A) の製造:

5 - フルオロ - 8 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I -

44d : 0.12 g、0.6 mmol) を K_3PO_4 (0.32 g、1.5 mmol)、3-ヨード-4-メチル-ピリジン (0.175 g、0.79 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.026 g、0.18 mmol) および CuI (0.01 g、0.06 mmol) と 1,4-ジオキサン (20 mL) 中で、120 で一夜還流した。反応を TLC でモニターした (80% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を室温に冷却し、濾過し、DCM および水に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノールのクロロホルム溶液)、分取 HPLC で精製して、25 mg の生成物を得た (14.75% 収率)。

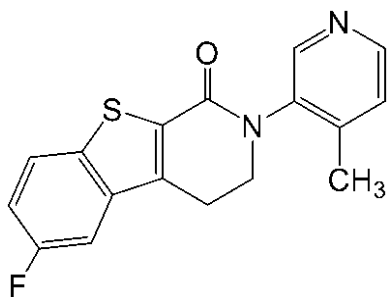
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.55-8.30 (bs, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS : 93.12%, m/z = 287.1 (M+1). HPLC: 99.39%

【0333】

実施例 45

6-フルオロ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1-オン(45A)の製造:

【化176】

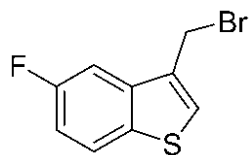


(45A)

【0334】

中間体 3-ブロモメチル-5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン(I-45a)の製造:

【化177】



(I-45a)

5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン(1.7 g、10.24 mmol)をN-ブロモスクシンイミド(2 g、11.26 mmol)および過酸化ベンゾイル(2 mg)の CCl_4 (15 mL) 溶液と反応させた。得られた反応塊を光電子照射を使用して還流した。反応を TLC でモニターした (100% ヘキサン)。反応塊を水で反応停止させ、 CCl_4 層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン) での精製により、1.3 g の生成物を得た (52% 収率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.84-7.75 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 1H), 4.7 (s, 2H)

【0335】

中間体 (5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-アセトニトリル(I-45b)の製造:

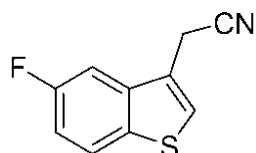
10

20

30

40

【化 1 7 8】



(I-45b)

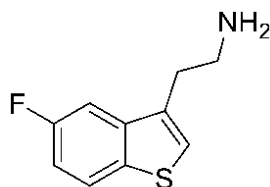
50% NaCN 溶液 (443 mg、9.05 mmol) の水 (2 mL) を、3-ブロモメチル-5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン (I-45a: 1.3 g、5.32 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に 5 分間かけて、0 で滴下した。得られた反応塊を室温で 2 時間撹拌した。反応を TLC でモニターした (5% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を次亜塩素酸ナトリウム溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、700 mg の生成物を得た (68.89% 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.9-7.8 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 3.88 (s, 2H)

【0336】

中間体 2 - (5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル) - エチルアミン (I-45c) の製造:

【化 1 7 9】



(I-45c)

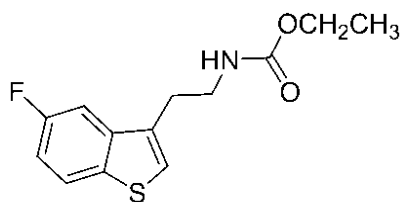
アンモニアのメタノール溶液 (15 mL) およびチオフェン溶液 (1 mL) を、反応フラスコ中のラネイ N i (5 g) に添加した。(5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル) - アセトニトリル (I-45b: 700 mg、3.66 mmol) のアンモニアのメタノール溶液 (15 mL) を 0 で添加した。得られた反応塊を 10 で一夜、水素雰囲気下に撹拌した。反応を TLC でモニターした (5% メタノールのクロロホルム溶液)。反応塊を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、500 mg の粗製の生成物を得て、それをさらに精製することなく次工程において使用した。

LCMS: 92.76%, m/z = 196.1 (M+1)

【0337】

中間体 [2 - (5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I-45d) の製造:

【化 1 8 0】



(I-45d)

実施例 1、工程 3 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、2 - (5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル) - エチルアミン (I-45c: 500 mg、2.56 mmol) をクロロギ酸エチル (0.3 mL、2.82 mmol)、2 N Na_2CO_3 溶液 (10 mL)

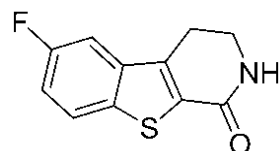
)およびクロロホルム(15 mL)と反応させた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、550 mgの生成物を得た(80.52%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.84-7.74 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 1H), 4.90-4.70 (bs, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.60-3.40 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.25 (t, 3H)

【0338】

中間体6 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[2,3 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 45e)の製造:

【化181】



(I-45e)

[2 - (5 - フルオロ - ベンゾ[b]チオフェン - 3 - イル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 45d: 550 mg、2.059 mmol)を P_2O_5 (461 mg、4.11 mmol)および POCl_3 (7 mL)と反応させた。得られた混合物を110 で2時間還流し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)で精製して、90 mgの生成物を得た(19.78%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.9-7.8 (m, 1H), 7.45-7.39 (dd, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.2-6.0 (bs, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.1 (t, 2H)

【0339】

6 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[2,3 - c]ピリジン - 1 - オン(45A)の製造:

6 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[2,3 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 45e: 85 mg、0.384 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(101 mg、0.461 mmol)、 K_3PO_4 (244 mg、1.152 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1,2 - ジアミン(16.3 mg、0.115 mmol)、CuI (7.2 mg、0.038 mmol)および1,4 - ジオキサン(10 mL)と反応させた。得られた混合物を120 で一夜還流し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)で精製して、45 mgの生成物を得た(37.81%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.80-8.25 (bs, 2H), 7.95-7.80 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35-7.7.20 (m, 2H), 4.3-4.15 (m, 1H), 4.05-3.9 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.32 (s, 3H). LCMS: 95.75%, m/z = 313.0 (M+1). HPLC: 97.60%

【0340】

実施例46

9 - エチル - 3 - メチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン(46A)の製造:

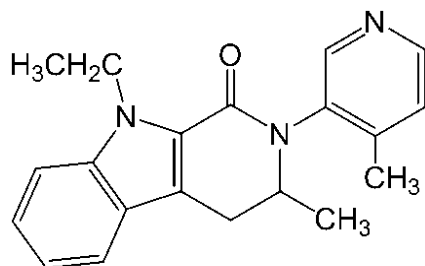
10

20

30

40

【化 1 8 2】



(46A)

10

9 - エチル - 3 - メチル - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - b - カルボリン - 1 - オン (I - 4 2 d : 0.150 g、0.657 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (0.144 g、0.657 mmol)、 K_3PO_4 (0.348 g、1.644 mmol)、CuI (0.012 g、0.065 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (0.028 g、0.197 mmol) および 1,4 - ジオキサン (15 mL) と反応させた。得られた混合物を 120 で 23 時間加熱し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC で精製して、9 mg の生成物を得た (4.3% 収率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.55-8.4 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.1 (m, 4H), 4.7-4.6 (m, 2H), 4.45-4.0 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.5-1.15 (m, 6H). LCMS: 100%, m/z = 320.2 (M+1). HPLC: 96.45%

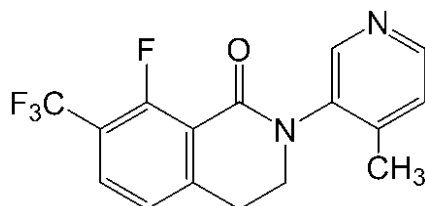
20

【0 3 4 1】

実施例 4 7

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (4 7 A) の製造:

【化 1 8 3】



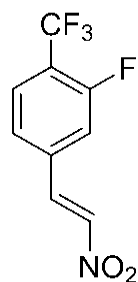
(47A)

30

【0 3 4 2】

中間体 2 - フルオロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - 1 - トリフルオロメチル - ベンゼン (I - 4 7 a) の製造:

【化 1 8 4】



(I-47a)

40

3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド (5 g、25.9 mmol) を ニトロメタン (1.58 g、25.9 mmol)、10 N NaOH (1.08 g、27.20 mmol) と反応させて、2.8 g の生成物を得た (46.6% 収率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.04-7.92 (m, 1H), 7.8-7.56 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2

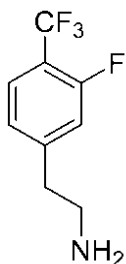
50

H)

【 0 3 4 3 】

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 4 7 b) の製造 :

【 化 1 8 5 】



(I-47b)

10

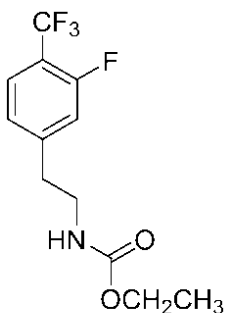
2 - フルオロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - 1 - トリフルオロメチル - ベンゼン (I - 4 7 a : 2 . 8 g 、 1 1 . 9 1 4 mmol) をクロロトリメチルシラン (1 0 . 3 2 8 g 、 9 5 . 0 7 mmol) 、 LiBH_4 (1 . 0 3 g 、 4 7 . 6 5 mmol) および THF (4 0 mL) と反応させた。得られた混合物を室温で 7 2 時間撹拌して、2 . 4 6 g の生成物を得た (1 0 0 % 収率) 。 L CMS : 99.49% , $m/z = 208.0$ (M+1)

【 0 3 4 4 】

20

中間体 [2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 7 c) の製造 :

【 化 1 8 6 】



(I-47c)

30

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミン (I - 4 7 b : 2 . 4 6 g 、 1 1 . 8 8 mmol) をクロロギ酸エチル (1 . 5 4 g 、 1 4 . 2 6 mmol) 、 2 N Na_2CO_3 溶液 (2 4 . 0 mL) およびクロロホルム (2 4 mL) と反応させた。得られた混合物を 3 0 分間、0 で撹拌して、3 . 0 g の粗製の生成物を得た。

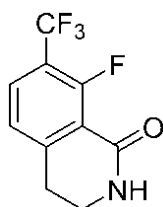
^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : 7.55 (t , 1H) , 7.09 (t , 2H) , 4.75-4.60 (bs , 1H) , 4.1 (q , 2H) , 3.50-3.35 (q , 2H) , 2.89 (t , 2H) , 1.22 (t , 3H)

40

【 0 3 4 5 】

中間体 8 - フルオロ - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 7 d) の製造 :

【化 1 8 7】



(I-47d)

[2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 4 7 c : 1.5 g、5.376 mmol) を P_2O_5 (1.52 g、10.75 mmol) および $POCl_3$ (15 mL) と反応させた。得られた混合物を 1 時間、110 で還流し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、350 mg の生成物を得た (27.97 % 収率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (t, 1H), 7.1-7.0 (t, 2H), 4.33-4.20 (bs, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.86 (t, 2H). LCMS: m/z = 234.2 (M+1)

【0 3 4 6】

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (4 7 A) の製造:

8 - フルオロ - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 7 d : 150 mg、0.643 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (140.98 mg、0.643 mmol)、 K_3PO_4 (346.76 mg、1.607 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0.03 mL、0.192 mmol)、CuI (12.24 mg、0.0643 mmol) および 1, 4 - ジオキサン (10 mL) と反応させた。得られた混合物を 16 時間、110 で還流し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC で精製して、10 mg の生成物を得た (4.8 % 収率)。

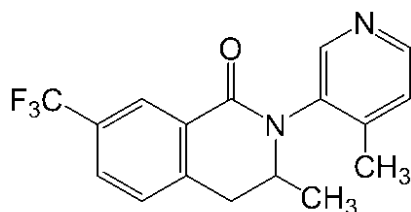
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.52-8.42 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.12-4.0 (m, 1H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 325.2 (M+1). HPLC: 94.20%

【0 3 4 7】

実施例 4 8

3 - メチル - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (4 8 A) の製造:

【化 1 8 8】



(48A)

3 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 3 d : 200 mg、0.872 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (287 mg、1.308 mmol)、 K_3PO_4 (463 mg、2.18 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (40 mg)、CuI (20 mg) および 1, 4 - ジオキサン (5 mL) と反応させた。得られた混合物を 64 時間、110 で還流し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (90 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC で精製して、10 mg の生成物を得た (3.58 % 収率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.60-8.35 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.48-7.22 (m, 2H),

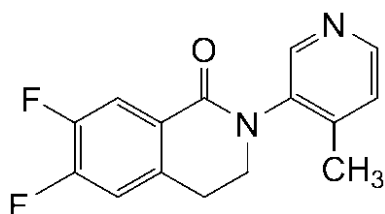
4.4-3.9 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.3 (d, 3H), 1.35-1.10 (m, 3H). LCMS: 90.81%, $m/z = 320.9$ (M+1). HPLC: 99.29%

【0348】

実施例 49

6,7-ジフルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(49A)の製造:

【化189】



(49A)

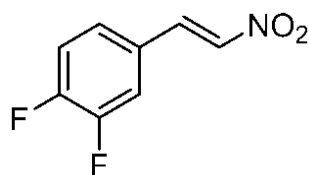
10

【0349】

中間体(E)-1,2-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン(I-49a)の製造

:

【化190】



(I-49a)

20

実施例 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(5 g、35.1864 mmol)のエタノール(175 mL)をニトロメタン(1.9 mL、35.1864 mmol)および10 N NaOH(1.47 g、36.9457 mmol)と反応させて、5 g の生成物を得た(76.80%収率)。

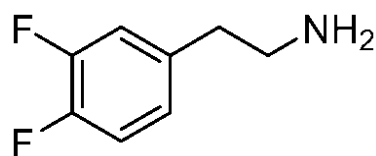
30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.92 (d, 1H), 7.58-7.0 (m, 4H)。

【0350】

中間体2-(3,4-ジフルオロフェニル)エタナミン(I-49b)の製造:

【化191】



(I-49b)

40

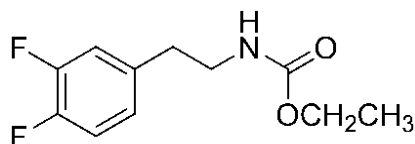
上記中間体 I-15b の製造に準じる方法および後処理を使用して、(E)-1,2-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン(I-49a: 5 g、27.027 mmol)の乾燥 THF (81 mL)を LiBH_4 (2.35 g、108.1081 mmol)およびクロロトリメチルシラン(27.63 mL、216.216 mmol)と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で3日間攪拌して、4.2 g の生成物を得た(100%収率)。

^1H NMR (DMSO , 300 MHz): 8.7 (bs, 2H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H). LCMS: 98.87%, $m/z = 158.1$ (M+1)

【0351】

中間体エチル3,4-ジフルオロフェネチルカルバメート(I-49c)の製造:

【化 1 9 2】



(I-49c)

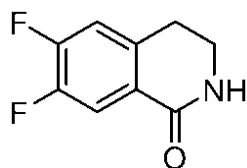
上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)エタナミン(I - 4 9 b : 4.2 g、26.7515 mmol)のクロロホルム(32 mL)をクロロギ酸エチル(3 mL、32.1019 mmol)および 2 N Na₂CO₃ 溶液(16 mL)と反応させて、5 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.2-6.9 (m, 3H), 4.7 (bs, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.22 (t, 3H)。

【0 3 5 2】

中間体 6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 4 9 d)の製造:

【化 1 9 3】



(I-49d)

上記中間体 I - 1 d の製造について実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、エチル 3, 4 - ジフルオロフェネチルカルバメート(I - 4 9 c : 5 g、21.8340 mmol)の POCl₃ (43.6 mL)を P₂O₅ (6.19 g、43.6681 mmol)と 110 で 2 時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、800 mg の生成物を得た(18.91 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.9-7.8 (m, 1H), 7.10-6.84 (m, 1H), 6.70-6.56 (bs, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 2.95 (t, 2H). LCMS: 78.07%, m/z = 184.0(M+1)

【0 3 5 3】

6, 7 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(4 9 A)の製造:

実施例 1 で化合物 1 A の製造に準じる条件を使用して、6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 4 9 d : 300 mg、1.6393 mmol)を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(359 mg、1.6393 mmol)、1, 4 - ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(31.2 mg、0.1639 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン(77.3 mL、0.4917 mmol)およびリン酸カリウム(868.8 mg、4.0982 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、110 mg の生成物を得た(24 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.5-8.44 (m, 2H), 8.0-7.92 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 4.1-3.98 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)。

LCMS: 98.58%, m/z = 275.0 (M+1). HPLC: 97.58%。

【0 3 5 4】

実施例 5 0

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 (2 H) - オン(5 0 A)の製造:

10

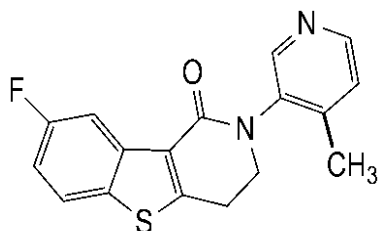
20

30

40

50

【化 1 9 4】



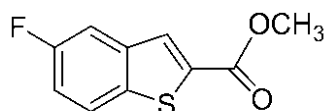
(50A)

【 0 3 5 5】

10

中間体メチル 5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキシレート(I - 5 0 a)の製造：

【化 1 9 5】



(I-50a)

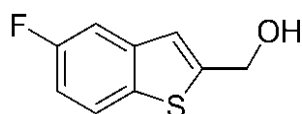
T E A (3 . 7 0 5 g 、 3 6 . 6 1 9 mmol) を、メチル 2 - メルカプトアセテート(3 . 2 9 3 g 、 3 0 . 9 8 5 mmol) の CH_3CN (1 2 . 5 mL) 溶液に添加した。2 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒド(4 g 、 2 8 . 1 6 9 mmol) の CH_3CN (1 2 . 5 mL) 溶液を添加し、得られた反応塊を一夜、窒素雰囲気下に還流した。反応を T L C でモニターした(5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2 g の生成物を得た(3 3 . 8 9 % 収率)。

20

【 0 3 5 6】

中間体(5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)メタノール(I - 5 0 b)の製造：

【化 1 9 6】



(I-50b)

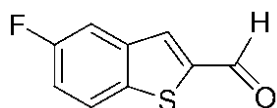
D I B A L - H (5 9 . 4 mL 、 5 9 . 4 1 mmol) を、メチル 5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボキシレート(I - 5 0 a : 2 . 5 g 、 1 1 . 8 8 2 mmol) の T H F (7 5 mL) 溶液に - 7 0 で添加し、得られた反応塊を - 1 0 で 2 時間撹拌した。反応を T L C でモニターした(3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊をメタノールで - 7 0 で反応停止させ、減圧下に濃縮した。得られた粗製の残渣を水および酢酸エチルに分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、1 . 8 g の生成物を得た(8 3 . 3 3 % 収率)。

40

【 0 3 5 7】

中間体 5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボアルデヒド(I - 5 0 c)の製造：

【化 1 9 7】



(I-50c)

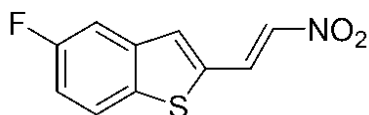
MnO₂ (4.298 g、49.45 mmol)を、(5 - フルオロベンゾ[b] - チオフェン - 2 - イル)メタノール(I - 5 0 b : 1.8 g、9.89 mmol)のDCM (50 mL)溶液に添加し、得られた反応塊を52 で2時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を室温に冷却し、セライト床で触媒を濾別し、セライト床をDCMで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、真空下で乾燥させて、1.5 gの生成物を得た(88.23%収率)。

10

【0358】

中間体(E) - 5 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロビニル)ベンゾ[b]チオフェン(I - 5 0 d)の製造:

【化 1 9 8】



(I-50d)

20

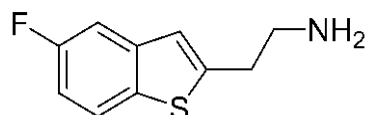
上記中間体 I - 1 a の製造について実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボアルデヒド(1.7 g、9.444 mmol)をニトロメタン(576.11 mg、9.444 mmol)、10 N NaOH(396.64 mg、9.916 mmol)およびエタノール(25 mL)を0 で2時間反応させて、1.2 gの生成物を得た(57.14%収率)。

【0359】

中間体 2 - (5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)エタナミン(I - 5 0 e)の製造:

30

【化 1 9 9】



(I-50e)

上記中間体 I - 1 4 b の製造に準じる条件および後処理を使用して、(E) - 5 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロビニル)ベンゾ[b]チオフェン(I - 5 0 d : 1.2 g、5.375 mmol)をLiBH₄ (468.34 mg、21.503 mmol)、トリメチルシリルクロライド(4.649 g、43 mmol)およびTHF (50 mL)と反応させて、1 gの生成物を得た(100%収率)。

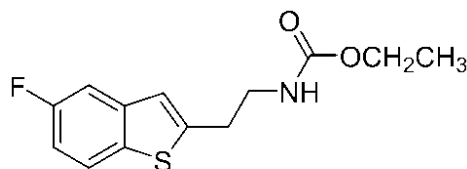
40

LCMS: 98.10%, m/z = 196.0 (M+1)

【0360】

中間体エチル 2 - (5 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)エチルカルバメート(I - 5 0 f)の製造:

【化 2 0 0】



(I-50f)

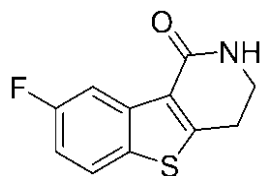
上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2 - (5 - フルオロベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル)エタナミン(I - 5 0 e : 1 g、5.128 mmol)をクロロギ酸エチル(667.8 mg、6.153 mmol)、2 N Na₂CO₃ 溶液(10 mL)および CHCl₃ (25 mL)を 0 で 2 時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、700 mg の生成物を得た(53.84 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 4.8 (bs, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.1 (t, 2H), 1.2 (t, 3H). LCMS: 63.84%, m/z = 178.9 (M+1)

【0361】

中間体 8 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 5 0 g)の製造 :

【化 2 0 1】



(I-50g)

上記中間体 I - 1 d の製造に準じる条件および後処理を使用して、エチル 2 - (5 - フルオロベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル)エチルカルバメート(I - 5 0 f : 700 mg、2.622 mmol)を P₂O₅ (749.78 mg、5.28 mmol)および POCl₃ (10 mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、280 mg の生成物を得た(48.27 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.32 (dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.1 (bs, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.2 (t, 2H). LCMS: 78.08%, m/z = 221.9 (M+1)

【0362】

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル)3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン(5 0 A)の製造 :

化合物 1 A の製造に準じる条件および後処理を使用して、8 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 5 0 g : 100 mg、0.452 mmol)を 3 - ヨード - 4 - メチルピリジン(99.09 mg、0.452 mmol)、1, 4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(8.64 mg、0.0452 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン(19.25 mg、0.1356 mmol)およびリン酸カリウム(287.44 mg、1.356 mmol)と 115 で一夜、窒素雰囲気下に反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5 % メタノールの CHCl₃ 溶液)で精製して、95 mg の生成物を得た(67.37 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.5 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 7.42-7.26 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (s, 3H). LCMS: 99.26%, m/z = 313.0 (M+1).

HPLC: 95.0%。

【0363】

10

20

30

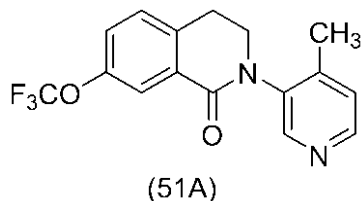
40

50

実施例 5 1

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3,4 - ジヒドロ
イソキノリン - 1 (2 H) - オン (5 1 A) の製造 :

【化 2 0 2】

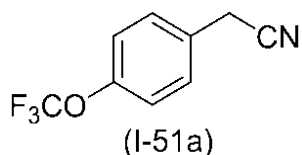


10

【 0 3 6 4 】

中間体 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル (I - 5 1 a) の製造 :

【化 2 0 3】



上記中間体 I - 2 4 a の製造に準じる条件および後処理を使用して、1 - (ブロモメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (5 g、19.607 mmol) の DMSO (30 mL) を NaCN (1.44 g、35.1864 mmol) と反応させた。得られた混合物を 90 で 1 時間撹拌して、3.8 g の生成物を得た (95 % 収率)。

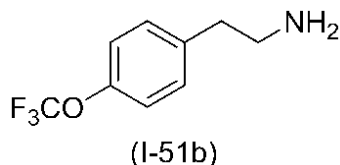
20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.45-7.20 (m, 4H), 3.8 (s, 2H)

【 0 3 6 5 】

中間体 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)エタナミン (I - 5 1 b) の製造 :

【化 2 0 4】



30

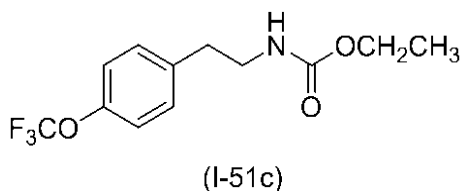
上記中間体 I - 1 7 b の製造に準じる条件を使用して、2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル (I - 5 1 a : 3.8 g) のアンモニアのメタノール溶液 (50 mL) をラネイニッケル (7 g) およびメタノール (40 mL) と反応させて、3.1 g の生成物を得た (80 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.30-7.10 (m, 4H), 3.0 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.0 (s, 1H), 1.72 (s, 1H). LCMS: 74.12%, m/z = 206.0 (M+1)

【 0 3 6 6 】

中間体エチル 4 - (トリフルオロメトキシ)フェネチルカルバメート (I - 5 1 c) の製造 :

【化 2 0 5】



40

上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)エタナミン (I - 5 1 b : 3.1 g、15.1219 mmol) のクロロホルム (31 mL) をクロロギ酸エチル (1.72 mL、18.146 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (31 mL) と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 3 時間撹拌し、粗製の生

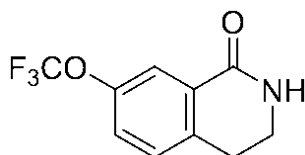
50

成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、3.2 gの生成物を得た(76%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.30-7.10 (m, 4H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.4 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.3-1.2 (m, 3H). LCMS: 70.91%, m/z = 278.1 (M+1)
【0367】

中間体 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 51 d) の製造:

【化206】



(I-51d)

上記中間体 I - 1 d の製造に準じる方法および後処理を使用して、エチル 4 - (トリフルオロメトキシ)フェネチルカルバメート (I - 51 c : 3.2 g、11.5523 mmol) の POCl_3 (32 mL) を P_2O_5 (3.27 g、23.104 mmol) と反応させた。得られた混合物を 110 で 1 時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのDCM溶液)で精製して、110 mgの生成物を得た(4.1%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.30-7.10 (m, 3H), 4.22 (t, 1H), 3.42 (q, 2H), 2.8 (t, 2H)

【0368】

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (51 A) の製造:

上記実施例 1 A の製造に準じる条件を使用して、7 - (トリフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 51 d : 160 mg、0.6896 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (151 mg、0.6896 mmol)、1, 4 - ジオキサン (20 mL)、ヨウ化銅 (13.1 mg、0.0689 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (29.3 mg、0.2068 mmol) およびリン酸カリウム (365 mg、1.724 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、12 mgの生成物を得た(5.4%収率)。

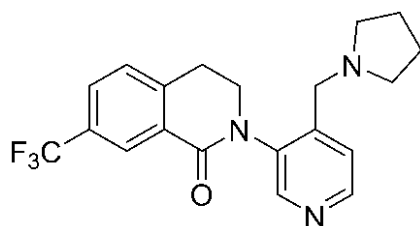
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.54-8.42 (bs, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 87.22%, m/z = 323.1 (M+1). HPLC: 99.14%

【0369】

実施例 5 2

2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (52 A) の製造:

【化207】

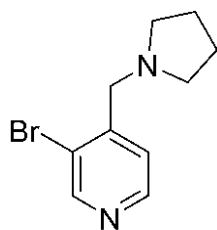


(52A)

【 0 3 7 0 】

中間体 3 - ブロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン(I - 5 2 a)の製造：

【 化 2 0 8 】



(I-52a)

10

触媒量の酢酸(0.3 mL)を、3 - ブロモイソニコチンアルデヒド(200 mg、1.075 mmol)およびピロリジン(0.12 mL、1.34 mmol)のDCE(20 mL)中の混合物に窒素雰囲気下に添加し、得られた混合物を室温で2.3時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシ - ボロハイドライド(342 mg、1.612 mmol)を0 で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をNaHCO₃溶液で洗浄し、層を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、250 mgの生成物を得た(96.52%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.65 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H)。

20

【 0 3 7 1 】

2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(52A)の製造：

上記実施例1Aの製造に準じる条件を使用して、7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 4 d : 100 mg、0.465 mmol)を3 - ブロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン(I - 5 2 a : 140 mg、0.558 mmol)、1,4 - ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(8.8 mg、0.0465 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(19.8 mg、0.139 mmol)およびリン酸カリウム(295 mg、1.395 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12%メタノールのCHCl₃溶液)、分取HPLCによる精製により、7 mgの生成物を得た(4.02%収率)。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.56 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.5 (d, 4H), 1.7 (m, 4H)。

LCMS: 92.94%, m/z = 376.1 (M+1). HPLC: 94.42%

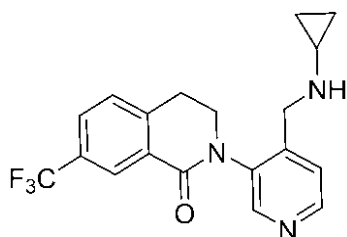
【 0 3 7 2 】

実施例 5 3

2 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(53A)の製造：

【 化 2 0 9 】

40



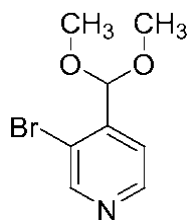
(53A)

【 0 3 7 3 】

中間体 3 - ブロモ - 4 - (ジメトキシメチル)ピリジン(I - 5 3 a)の製造：

50

【化 2 1 0】



(I-53a)

p - トルエンスルホン酸 (P T S A) (6 1 3 . 5 mg、3 . 2 2 5 mmol) を、攪拌中の 3 - ブロモイソニコチンアルデヒド (5 0 0 mg、2 . 6 8 8 mmol) のメタノール (2 0 mL) 溶液に添加し、得られた反応混合物を 3 時間、7 5 °C で攪拌した。反応を T L C でモニターした (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製の残渣を氷で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、6 0 0 mg の生成物を得た (9 6 . 3 % 収率)。

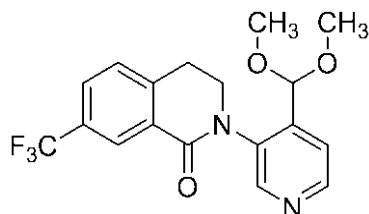
10

【0 3 7 4】

中間体 2 - (4 - (ジメトキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 5 3 b) の製造：

20

【化 2 1 1】



(I-53b)

上記実施例 1 A の製造に準じる条件を使用して、7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 4 d : 5 0 5 . 4 mg、2 . 3 5 0 3 mmol) を 3 - ブロモ - 4 - ジメトキシメチル - ピリジン (I - 5 2 a : 6 0 0 mg、2 . 5 8 5 4 mmol)、1, 4 - ジオキサン (2 0 mL)、ヨウ化銅 (4 4 . 6 mg、0 . 2 3 4 8 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (8 0 . 9 mg、0 . 7 0 5 2 mmol) およびリン酸カリウム (1 . 4 9 g、7 . 0 5 0 7 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % メタノールの C H C l ₃ 溶液) で精製して、8 5 0 mg の生成物を得た (9 8 . 8 % 収率)。

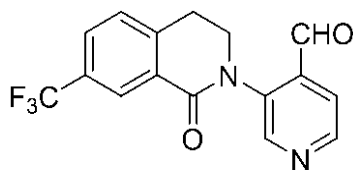
30

【0 3 7 5】

中間体 3 - (1 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル)イソニコチンアルデヒド (I - 5 3 c) の製造：

40

【化 2 1 2】



(I-53c)

p - トルエンスルホン酸 (P T S A) (4 . 3 g、2 3 . 0 9 3 mmol) を攪拌中の 2 - (4 - ジメトキシメチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (I - 5 3 b : 9 0 0 mg、2 . 4 5 6 8 mmol) のアセトン (3

50

0 mL) および水 (30 mL) の溶液に添加し、得られた反応混合物を 48 時間、室温で撹拌した。反応塊を減圧下に蒸留し、粗製の残渣をメタノール (20 mL) に溶解した。2 N HCl (10 mL) を添加し、得られた反応塊を 3 時間還流した。反応を TLC でモニターした (10 % メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製の残渣を氷で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、CHCl₃ で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、110 mg の生成物を得た (14 % 収率)。

LCMS: 58.53%, m/z = 321.1 (M+1)。

【0376】

2 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン (53A) の製造:

シクロプロパンアミン (25.8 μL、0.3737 mmol) を、撹拌中の 3 - (1 - オキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) イソニコチンアルデヒド (I - 53c: 100 mg、0.3114 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に添加し、得られた反応混合物を 4 時間、室温撹拌した。反応塊を 0 °C に冷却し、NaBH(OCH₃)₃ (99 mg、0.4674 mmol) を添加した。得られた反応塊を 12 時間、室温で撹拌した。反応を TLC でモニターした (10 % メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応塊を減圧下に濃縮し、得られた粗製の残渣を氷で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液を使用して pH 7 に塩基性化し、CHCl₃ で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、25 mg の生成物を得た (22 % 収率)。

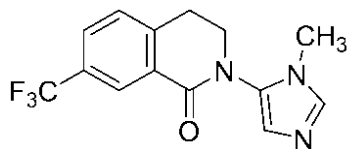
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.56 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.40-3.15 (m, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 2H), 0.38-0.28 (m, 2H). LCMS: 50.16%, m/z = 362.1 (M+1). HPLC: 96.65%

【0377】

実施例 54

2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン (54A) の製造:

【化 213】



(54A)

上記実施例 1A の製造に準じる条件を使用して、7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン (I - 4d: 150 mg、0.6849 mmol) を 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール (165 mg、1.0273 mmol)、1,4 - ジオキサン (3 mL)、ヨウ化銅 (13.01 mg、0.0685 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (29.17 mg、0.205 mmol) およびリン酸カリウム (434.6 mg、2.05 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、50 mg の生成物を得た (24.75 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.4 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 3.94 (bs, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 2H). LCMS: 65.43% (34.56%), m/z = 296.0 (M+1). HPLC: 97.28%

【0378】

実施例 55

10

20

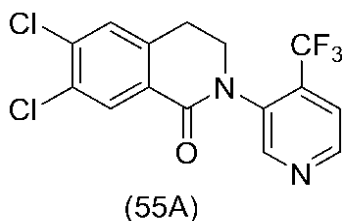
30

40

50

6,7-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(55)の製造：

【化214】

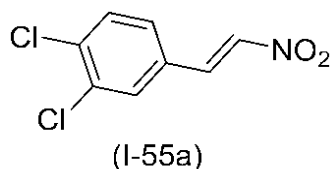


10

【0379】

中間体(E)-1,2-ジクロロ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン(I-55a)の製造：

【化215】



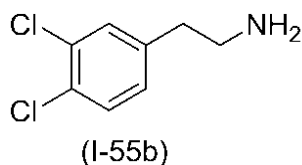
上記中間体 I - 1 a の製造に準じる条件および後処理を使用して、3,4-ジクロロベンズアルデヒド(10 g、74.074 mmol)のエタノール(100 mL)をニトロメタン(4.12 mL、74.074 mmol)および 10 N NaOH(7.4 mLの H₂O 中 2.96 g、74.074 mmol)と反応させて、6.2 g の生成物を得た(39%収率)。

20

【0380】

中間体 2-(3,4-ジクロロフェニル)エタナミン(I-55b)の製造：

【化216】



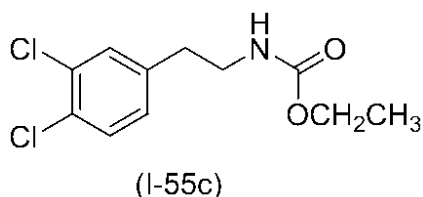
30

中間体 I - 15 b の製造に準じる方法および後処理を使用して、(E)-1,2-ジクロロ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン(I-55a：6.2 g、28.97 mmol)の乾燥 THF(62 mL)を LiBH₄(2.52 g、115.887 mmol)およびクロロトリメチルシラン(25.17 g、231.768 mmol)と 0 で反応させた。得られた混合物を室温で 40 時間攪拌して、5.3 g の生成物を得た(98%収率)。

【0381】

中間体エチル 3,4-ジクロロフェネチルカルバメート(I-55c)の製造：

【化217】



40

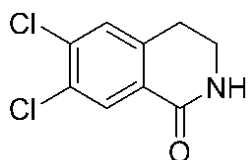
上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2-(3,4-ジクロロフェニル)エタナミン(I-55b：5.3 g、28.042 mmol)のクロロホルム(53 mL)をクロロギ酸エチル(3.2 mL、33.65 mmol)および 2 N Na₂CO₃ 溶液(53 mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、7 g の生成物を得た(95.7%収率)。

【0382】

50

中間体 6, 7 - ジクロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 55 d) の製造:

【化 2 1 8】



(I-55d)

上記中間体 I - 1 d の製造に準じる方法および後処理を使用して、エチル 3, 4 - ジクロロフェネチルカルバメート (I - 55 c : 6 g、22.989 mmol) の POCl_3 (60 mL) を P_2O_5 (6.52 g、45.977 mmol) と 120 で 1 時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.01 g の生成物を得た。

LCMS: 53.61%, $m/z = 216.0$ (M+1)

【0383】

6, 7 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (55 A) の製造:

上記実施例 1 A に準じる方法および後処理を使用して、6, 7 - ジクロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 55 d : 100 mg、0.463 mmol) を 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン (115 mg、0.509 mmol)、1, 4 - ジオキサン (3 mL)、ヨウ化銅 (7 mg、0.046 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (20 mg、0.1388 mmol) およびリン酸カリウム (245 mg、1.157 mmol) と、封管中、120 で 16 時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、14 mg の生成物を得た (8.3 % 収率)。

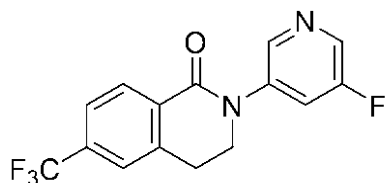
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.84 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H). LCMS: 89.53%, $m/z = 362.0$ (M+1). HPLC: 92.73%

【0384】

実施例 56

2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (56 A) の製造:

【化 2 1 9】



(56A)

上記実施例 1 A について記載のものに準じる方法を使用して、6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 17 c : 120 mg、0.558 mmol) を 3 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (147 mg、0.8372 mmol)、1, 4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (32 mg、0.1674 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (24 mg、0.1674 mmol) およびリン酸カリウム (400 mg、1.395 mmol) を、マイクロ波バイアル中、115 で一夜反応させた。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を減圧下に濃縮し、粗製の残渣を水および DCM に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフ

イー(35%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、60mgの生成物を得た(34.68%収率)。

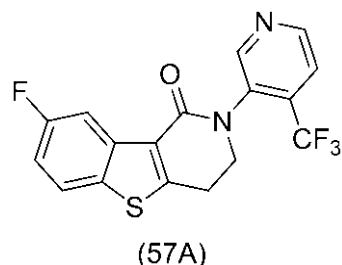
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.28 (t, 2H). LCMS: 98.80%, m/z = 311.0 (M+1). HPLC: 99.09%

【0385】

実施例 57

8 - フルオロ - 2 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン - 1 - オン(57A)の製造:

【化220】



上記実施例 1A に準じる条件および後処理を使用して、8 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン - 1 - オン(I - 50g: 100mg、0.452mmol)を3 - プロモ - 4 - トリフルオロメチルピリジン(102.26mg、0.452mmol)、1,4 - ジオキサン(3mL)、ヨウ化銅(8.58mg、0.0452mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(19.25mg、0.135mmol)およびリン酸カリウム(286.56mg、1.35mmol)と、バイアル中、115で一晩、窒素雰囲気下に反応させて、粗製の生成物を得た。分取HPLCで精製して、15mgの生成物を得た(9.09%収率)。

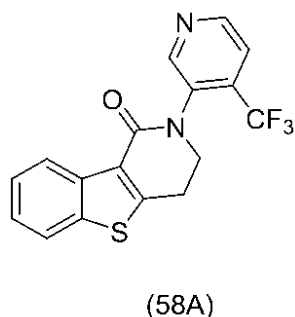
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.85 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 7.85-7.68 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 366.8 (M+1). HPLC: 98.88%

【0386】

実施例 58

2 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン - 1 - オン(58A)の製造:

【化221】



X - Phos(35mg、0.0739mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg、0.0492mmol)を、予め脱気した3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン - 1 - オン(I - 9d: 100mg、0.4919mmol)、 K_3PO_4 (313mg、1.4759mmol)および1,4 - ジオキサン(5mL)溶液に、封管中添加した。3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン(134mg、0.5903mmol)を添加し、得られた反応塊を120で48時間加熱した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を水および酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、

10

20

30

40

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取HPLCによる精製により、14mgの生成物を得た(8.18%収率)。

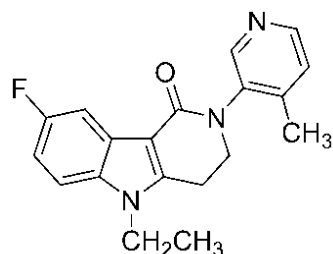
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.85 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H). LCMS: 98.93%, m/z = 348.7 (M+1). HPLC: 95.59%

【0387】

実施例 59

5 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4,3-b]インドール - 1 - オン(59A)の製造:

【化222】

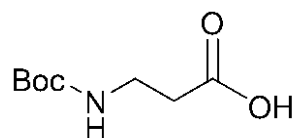


(59A)

【0388】

中間体 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(I - 59a)の製造:

【化223】



(I-59a)

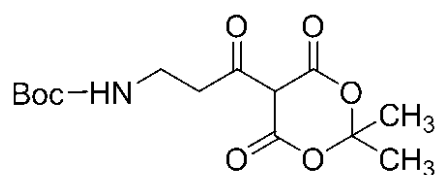
BOC無水物(79.61g、0.3647mmol)を、冷却した3 - アミノプロパン酸(25g、0.2806mmol)の10%NaOH(250mL)溶液にゆっくり添加し、得られた反応塊を室温で3時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールの CHCl_3 溶液)。反応塊を酢酸エチルで希釈し、クエン酸で中和し、層を分離した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ヘキサンで0 で洗浄し、濃縮して、50gの生成物を得た(94.17%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.1 (s, 1H), 3.4 (t, 2H), 2.6 (q, 2H), 1.4 (s, 9H). LCMS: 90.97%, m/z =134.0 (M+1)

【0389】

中間体 tert - ブチル 3 - (2,2 - ジメチル - 4,6 - ジオキソ - 1,3 - ジオキサン - 5 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバメート(I - 59b)の製造:

【化224】



(I-59b)

EDCI(59.39g、310.8mmol)を、0 で、撹拌中の3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(I - 59a: 49g、258.9mmol)、メルドラム酸(

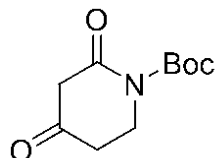
41.05 g、284.8 mmol) および DMAP (47.4 g、388.5 mmol) の DCM (490 mL) 溶液に添加し、得られた反応塊を室温で一夜撹拌した。反応を TLC でモニターした (10% メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応塊を 5% KHSO₄ 溶液で洗浄し、層を分離した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、70 g の生成物を得た (85.8% 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.9 (bs, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.45-3.25 (t, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.4 (s, 9H)

【0390】

中間体 tert - ブチル 2, 4 - ジオキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (I - 59 c) の製造:

【化225】



(I-59c)

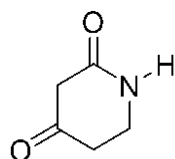
Tert - ブチル 3 - (2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバメート (I - 59 b : 50 g、158.57 mmol) を酢酸エチル (500 mL) に室温で、窒素雰囲気下に溶解し、得られた反応塊を 105 ° で 20 時間加熱した。反応を TLC でモニターした (10% メタノールの DCM 溶液)。反応塊を室温に冷却し、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。エーテル洗浄による精製により、28 g の生成物を得た (83% 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.1 (t, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.55 (s, 9H)

【0391】

中間体 ピペリジン - 2, 4 - ジオン (I - 59 d) の製造:

【化226】



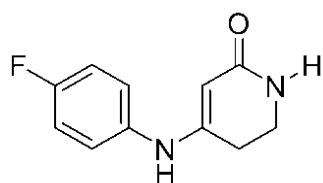
(I-59d)

TFA (140 mL) を、tert - ブチル 2, 4 - ジオキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (I - 59 c : 28 g、131.45 mmol) の DCM (280 mL) 溶液に 0 滴下し、得られた反応塊を室温で 1 時間撹拌した。反応を TLC でモニターした (10% メタノールの DCM 溶液)。反応塊を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得て、それを高真空で乾燥させ、エーテルで洗浄して、14 g の生成物を得た (94% 収率)。

【0392】

中間体 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オン (I - 59 e) の製造:

【化227】



(I-59e)

10

20

30

40

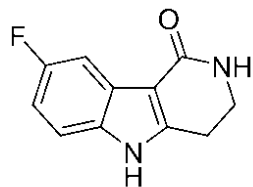
50

ピペリジン - 2, 4 - ジオン (I - 59 d : 10 g、88.40 mmol) および 4 - フルオロアニリン (9.82 g、88.40 mmol) を、120 で5時間、アルゴン雰囲気下に加熱した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのDCM溶液)。反応塊を室温に冷却し、エーテルで希釈し、20分間撹拌した。沈殿した固体を濾過により回収して、7 gの生成物を得た(38.46%収率)。

【0393】

中間体 8 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン (I - 59 f) の製造 :

【化228】



(I-59f)

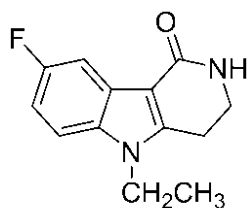
Cu(OAc)₂ (9.69 g、53.39 mmol) を、撹拌中の 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オン (I - 59 e : 5 g、24.27 mmol) および Pd(OAc)₂ (490 mg、2.18 mmol) の DMF (96 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下に添加し、得られた反応塊を130 で2時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのDCM溶液)。反応塊を室温に冷却し、セライト床で濾過した。濾液を水および酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、2.2 gの生成物を得た(44.7%収率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 11.8 (s, 1H), 7.54-7.30 (m, 1H), 7.12-6.90 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 2H), 2.96 (t, 2H)。

【0394】

中間体 5 - エチル - 8 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン (I - 59 g) の製造 :

【化229】



(I-59g)

8 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン (I - 59 f : 500 mg、2.44 mmol) の DMF (200 mL) を 60% NaH (196 mg、8.16 mmol) およびヨウ化エチル (456 mg、2.92 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。反応塊を冷水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、120 mgの生成物を得た(21.2%収率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.60-7.52 (m, 2H), 7.16-6.96 (m, 2H), 4.2 (q, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.25 (t, 3H). LCMS: 94.55%, m/z = 233.1 (M+1)

【0395】

5 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン (59 A) の製造 :

5 - エチル - 8 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]イ

10

20

30

40

50

ンドール - 1 - オン (I - 59g : 120mg、0.517mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル
 ピリジン (147.2mg、0.672mmol)、1,4 - ジオキサン (15mL)、ヨウ化銅 (9.8mg、
 0.0517mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジア
 ミン (23.1mg、0.155mmol) およびリン酸カリウム (273.4mg、1.29mmol) と 1
 20 で一夜反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1
 %メタノールのDCM溶液) で精製して、80mgの生成物を得た (48.1%収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.55-8.4(m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.32-7.2(m, 2H), 7.0
 5-6.98 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3
 H), 1.45 (t, 3H). LCMS: 98.65%, m/z = 324.2 (M+1). HPLC: 90.19%

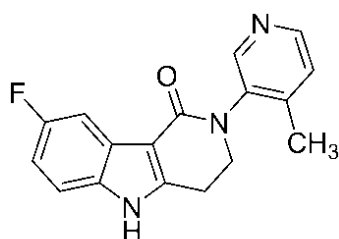
【0396】

10

実施例 60

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1
 H - ピリド [4,3 - b] インドール - 1 - オン (60A) の製造:

【化230】



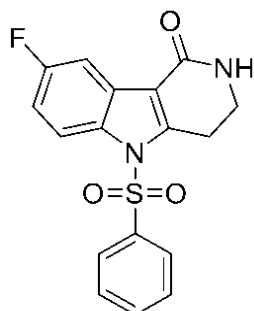
(60A)

20

【0397】

中間体 8 - フルオロ - 5 - (フェニルスルホニル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 H -
 ピリド [4,3 - b] インドール - 1 - オン (I - 60a) の製造:

【化231】



(I-60a)

30

60% NaH (196mg、8.16mmol) を、攪拌中の 8 - フルオロ - 2,3,4,5 - テト
 ラヒドロ - 1 H - ピリド [4,3 - b] インドール - 1 - オン (500mg、2.44mmol) の D
 M F (20mL) 溶液に - 10 で添加し、10分間、室温攪拌した。ベンゼンスルホニル
 クライド (517mg、2.92mmol) を 0 で添加し、得られた反応塊を室温で5分間攪拌
 した。反応を TLC でモニターした (5%メタノールのDCM溶液)。反応塊を氷で反応停
 止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥さ
 せ、濃縮し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5%メタノ
 ールのDCM溶液) で精製して、450mgの生成物を得た (53.6%収率)。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.1 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7
 .5(m, 2H), 7.14-7.04 (m, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.4 (t, 2H). LCMS: 9
 6.11%, m/z = 345.0 (M+1)

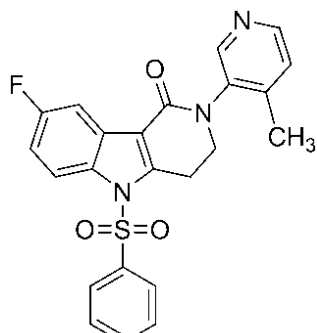
【0398】

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 2,

50

3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン(I - 60b)
の製造:

【化 2 3 2】



(I-60b)

10

実施例 1 A の製造に準じる反応条件および後処理を使用して、8 - フルオロ - 5 - (フェニルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン(I - 60a : 450 mg、1.308 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチルピリジン(286 mg、1.308 mmol)、1, 4 - ジオキサン(25 mL)、ヨウ化銅(25 mg、0.13 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン(58.46 mg、0.392 mmol)およびリン酸カリウム(693 mg、3.27 mmol)と120 で一夜反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノールのDCM溶液)で精製して、60 mg の生成物を得た(15%収率)。

20

【0399】

8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン(60A)の製造:

1 M TBAF(0.3 mL、0.274 mmol)を、8 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 1 - オン(I - 60b : 60 mg、0.137 mmol)のTHF(5 mL)溶液に0 で添加し、得られた反応塊を1時間還流した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのDCM溶液)。反応塊を減圧下に濃縮し、粗製の残渣を水および酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製の生成物を得た。分取HPLCで精製して、20 mg の生成物を得た(52%収率)。

30

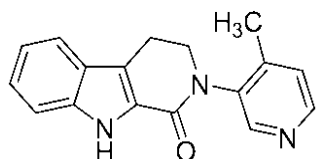
¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8.5-8.3 (m, 2H), 7.6-7.3 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.1-3.25(m, 2H), 2.2(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 296.0 (M+1). HPLC: 96.36%

【0400】

実施例 6 1

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 1 - オン(61A)の製造:

【化 2 3 3】



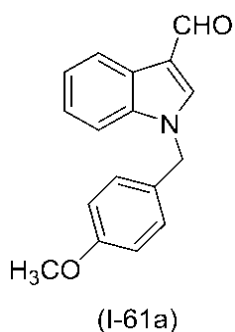
(61A)

40

【0401】

中間体 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド(I - 61a)の製造:

【化 2 3 4】



10

中間体 I - 3 8 b の製造に準じる方法を使用して、1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (1 0 g、6 8 . 9 6 mmol) を 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (1 1 . 2 6 mL、8 2 . 7 5 mmol) および 6 0 % N a H (5 . 5 g、1 3 7 . 9 2 mmol) の D M F (1 4 0 mL) と室温で 1 時間反応させて、2 0 g の生成物を得た。

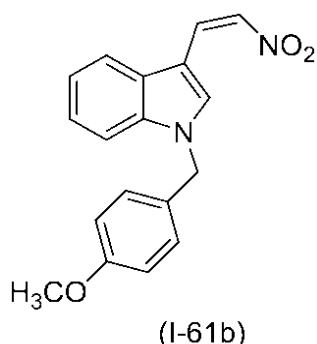
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 10 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 3.8 (s, 3H). LCMS: 92.67%, m/z = 266.0 (M+1)

【 0 4 0 2】

中間体 (Z) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (2 - ニトロビニル) - 1 H - インドール (I - 6 1 b) の製造：

20

【化 2 3 5】



30

1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 6 1 a : 2 2 g、8 3 . 0 1 mmol) を、一夜ニトロメタン (1 4 6 g、2 4 0 7 mmol) および酢酸アンモニウム (3 . 2 6 g、4 2 . 3 3 mmol) と還流させて、粗製の生成物を得た。反応塊を室温に冷却し、濾過した。回収した固体を水で洗浄し、減圧下に乾燥させて、2 0 g の生成物を得た (7 6 % 収率)。

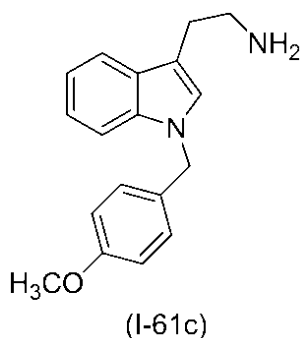
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 3.8 (s, 2H)

【 0 4 0 3】

中間体 2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタナミン (I - 6 1 c) の製造：

40

【化 2 3 6】



50

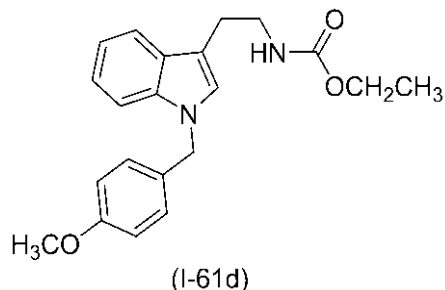
(Z) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (2 - ニトロビニル) - 1 H - インドール (5 g、15.72 mmol) の乾燥 THF (32 mL) を LAH (2.98 g、78.61 mmol) の乾燥 THF (32 mL) と反応させた。得られた混合物を 16 時間、窒素雰囲気下に還流させて、4.6 g の生成物を得た (100% 収率)。

LCMS: 87.49%, $m/z = 264.1$ (M+1)。

【0404】

中間体エチル 2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル)エチルカルバメート (I - 61d) の製造:

【化237】



10

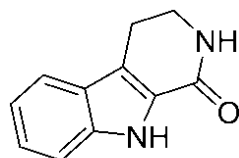
2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル)エタナミン (I - 61c: 5 g、17.85 mmol) をクロロギ酸エチル (2.32 g、21.42 mmol) および 2 N Na_2CO_3 溶液 (36 mL) のクロロホルム (36 mL) と反応させて、5.6 g の生成物を得た (90% 収率)。

20

【0405】

中間体 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - オン (I - 61e) の製造:

【化238】



30

エチル 2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル)エチルカルバメート (I - 61d: 4.5 g、12.78 mmol) およびポリリン酸 (45 g) を 120 °C で 1 時間加熱した。反応塊を氷で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、250 mg の生成物を得た (10% 収率)。

【0406】

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - オン (61A) の製造:

40

2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - オン (I - 61e: 250 mg、1.34 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチルピリジン (294.3 mg、1.34 mmol)、1, 4 - ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (25.6 mg、0.134 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (59.8 mg、0.402 mmol) およびリン酸カリウム (710 mg、3.35 mmol) と 120 °C で一夜反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、5 mg の生成物を得た (2% 収率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.2 (s, 1H), 8.54-8.42 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.0-3.88 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 96.64%, $m/z = 278.2$ (M+1). HPLC: 96.90%

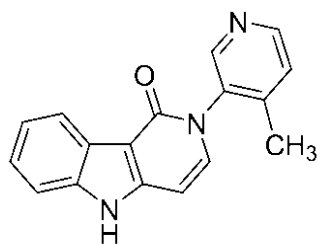
50

【 0 4 0 7 】

実施例 6 2

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4 , 3 - b]イン
ドール - 1 - オン(6 2 A)の製造 :

【 化 2 3 9 】



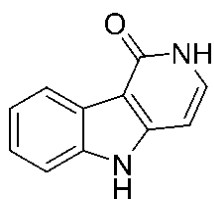
(62A)

10

【 0 4 0 8 】

中間体 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4 , 3 - b]インドール - 1 - オン(I - 6 2 a)の
製造 :

【 化 2 4 0 】



(I-62a)

20

4 - ヒドロキシピリジン - 2 (1 H) - オン(3 g 、 2 7 mmol)およびフェニルヒドラジン
(8 . 7 4 g 、 8 1 mmol)のジフェニルエーテル(5 4 mL)溶液を、 2 4 0 で 5 時間、ディ
ーン・スターク装置中で加熱した。反応塊を室温に冷却し、ベンゼンで希釈し、 2 時間攪
拌し、濾過した。回収した固体を高真空中で乾燥させ、エーテルで洗浄して、 3 g の生成物
を得た(6 0 % 収率)。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 11.8 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H),
7.35-7.15 (m, 3H), 6.5 (d, 1H). LCMS: 84.53%, m/z = 185.0 (M+1)

【 0 4 0 9 】

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4 , 3 - b]イン
ドール - 1 - オン(6 2 A)の製造 :

2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4 , 3 - b]インドール - 1 - オン(I - 6 2 a : 5 0
0 mg 、 2 . 7 1 mmol)、 3 - ヨード - 4 - メチルピリジン(8 9 2 mg 、 4 mmol)、 8 - ヒドロ
キシキノリン(7 9 mg 、 0 . 5 4 2 mmol)および K_2CO_3 (5 6 0 mg 、 4 . 0 6 mmol)を、予
め脱気した DMSO (1 0 mL)溶液に添加した。CuI (1 0 3 . 2 mg 、 0 . 5 4 2 mmol)を添
加し、得られた反応塊を 1 5 0 で 1 6 時間、封管中で加熱した。反応を TLC でモニタ
ーした(5 % メタノールの DCM 溶液)。反応塊を水で反応停止させ、酢酸エチルで希釈し
、濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4
で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(1 % メタノールの DCM 溶液)、分取 HPLC による精製により、 4 0 mg の生成物
を得た(5 . 4 % 収率)。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO): 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.55-7.45 (m
, 3H), 7.3 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.7 (d, 1H), 2.2 (s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 276.
1 (M+1). HPLC: 97.43%

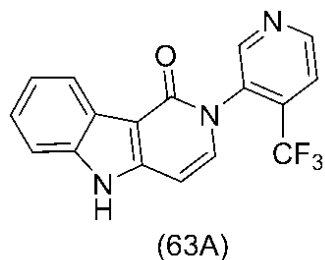
【 0 4 1 0 】

実施例 6 3

50

2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4,3 - b]インドール - 1 - オン(63A)の製造:

【化241】



10

上記62Aの製造に準じる反応条件および後処理を使用して、2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4,3 - b]インドール - 1 - オン(I - 62a: 200 mg、1.08 mmol)を3 - プロモ - 4 - トリフルオロメチルピリジン(368.4 mg、1.63 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン(31.3 mg、0.216 mmol)、 K_2CO_3 (223.5 mg、1.62 mmol)、ヨウ化銅(41.14 mg、0.216 mmol)およびDMSO(5 mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのDCM溶液)、分取HPLCによる精製により、5 mgの生成物を得た(1.5%収率)。

1H NMR (400 MHz, DMSO): 9 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6 (dd, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (d, 1H). LCMS: 97.04%, m/z = 329.8 (M+1). HPLC: 98.92%

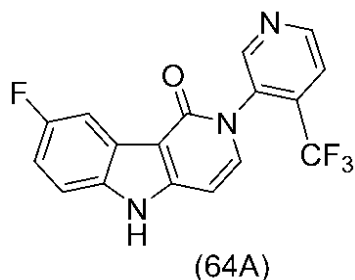
20

【0411】

実施例64

8 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4,3 - b]インドール - 1 - オン(64A)の製造:

【化242】

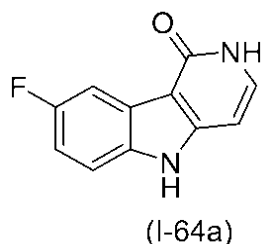


30

【0412】

中間体 8 - フルオロ - 2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4,3 - b]インドール - 1 - オン(I - 64a)の製造:

【化243】



40

4 - ヒドロキシピリジン - 2 (1H) - オン(1 g、0.009 mol)および(4 - フルオロフェニル)ヒドラジン(3.6 g、0.027 mol)のジフェニルエーテル(20 mL)溶液を250 で5時間加熱し、粗製の生成物を得た。ヘキサンでの洗浄、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのDCM溶液)で精製して、330 mgの生成物を得た(17.36%収率)。

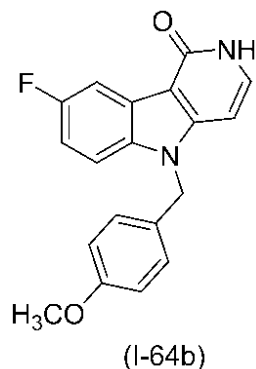
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO): 11.8 (s, 1H), 11.2 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 6.5 (d, 1H). LCMS: 85.96%, m/z = 202.9 (M+1)

【 0 4 1 3 】

中間体 8 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン (I - 6 4 b) の製造 :

【 化 2 4 4 】



10

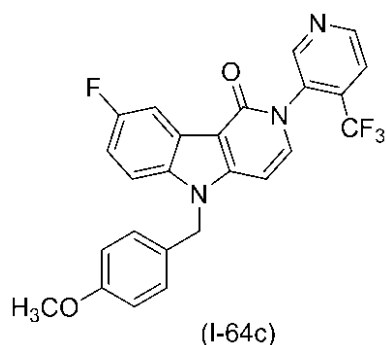
8 - フルオロ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン (I - 6 4 a : 0 . 1 5 g 、 0 . 0 0 0 7 4 mol) を 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (0 . 1 4 g 、 0 . 0 0 0 9 2 mol) 、 NaH (0 . 0 5 8 g 、 0 . 0 5 8 mol) および DMF (1 0 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 . 5 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、0.15 g の生成物を得た (6 5 . 2 1 % 収率) 。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 11.4 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.2-7.1 (m, 3H), 6.8 (dd, 3H), 5.55 (s, 2H), 3.8 (s, 3H). LCMS: 84.57%, m/z = 322.9 (M+1)

20

【 0 4 1 4 】

中間体 8 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン (I - 6 4 c) の製造 :

【 化 2 4 5 】



30

8 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン (I - 6 4 b : 0 . 1 5 g 、 0 . 0 0 0 4 6 mol) を 3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0 . 1 3 g 、 0 . 0 0 0 5 8 mol) 、 8 - ヒドロキシキノリン (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 0 0 1 1 mol) 、 K_2CO_3 (0 . 1 9 g 、 0 . 0 0 1 3 mol) 、 CuI (0 . 0 2 6 g 、 0 . 0 0 0 1 3 mol) および DMSO (3 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。反応塊を室温に冷却し、アンモニア水溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、95 mg の生成物を得た (4 5 . 2 3 % 収率) 。

40

【 0 4 1 5 】

8 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン (6 4 A) の製造 :

50

アニソール (0.25 mL) を、攪拌中の 8 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2,5 - ジヒドロ - 1H - ピリド[4,3 - b]インドール - 1 - オン (I - 64 c : 95 mg、0.203 mmol) の TFA (10 mL) 溶液に窒素雰囲気下に添加し、得られた反応塊を 80 で一夜還流した。反応を TLC でモニターした (80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を室温に冷却し、減圧下に濃縮し、NaHCO₃ 溶液で pH 8 に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの DCM 溶液)、分取 HPLC による精製により、9 mg の生成物を得た (75 % 収率)。

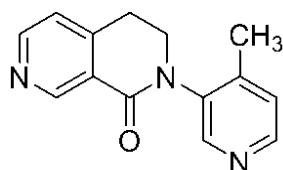
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 2H), 8.0 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.6 (d, 1H). LCMS: 100%, m/z = 348.0 (M+1). HPLC: 98.27%

【0416】

実施例 65

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2,7 - ナフチリジン - 1 (2H) - オン (65A) の製造:

【化246】

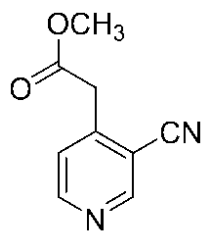


(65A)

【0417】

中間体メチル 2 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル)アセテート (I - 65a) の製造:

【化247】



(I-65a)

1 M LiHMDs (45 mL、44.794 mmol) を、4 - メチルニコチノニトリル (2.52 g、21.33 mmol) の THF (15 mL) 溶液に -78 で添加し、得られた反応塊を -78 で 1 時間攪拌した。炭酸ジメチル (1.98 mL、23.464 mmol) を添加し、得られた反応塊を -78 で 1 時間、さらに 0 で 2 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を飽和 NH₄Cl 溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、530 mg の生成物を得た (14.10 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.9 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

【0418】

中間体 4 - (2 - ヒドロキシエチル)ニコチノニトリル (I - 65b) の製造:

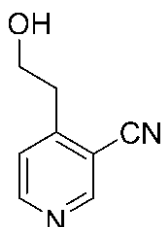
10

20

30

40

【化 2 4 8】



(I-65b)

NaBH₄ (228 mg、6.023 mmol) を、20 分間かけて、メチル 2 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル) アセテート (I - 65 a : 530 mg、3.011 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に 0 で少しずつ添加し、得られた反応塊を 0 で 4 時間撹拌した。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を飽和 NH₄Cl 溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、100 mg の生成物を得た (22.42 % 収率)

10

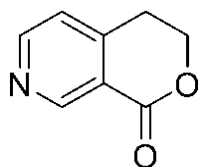
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.0 (t, 2H), 3.1 (t, 2H). LCMS: 99.03%, m/z = 149.1 (M+1)

20

【0 4 1 9】

中間体 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - オン (I - 65 c) の製造:

【化 2 4 9】



(I-65c)

30

4 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノニトリル (I - 65 b : 1.1 g) の濃 HCl (30 mL) 溶液を一夜還流した。反応を TLC でモニターした (10 % メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応塊を減圧下に濃縮し、粗製の残渣を水に溶解した。得られた反応塊を飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、750 mg の生成物を得た (67.75 % 収率)。

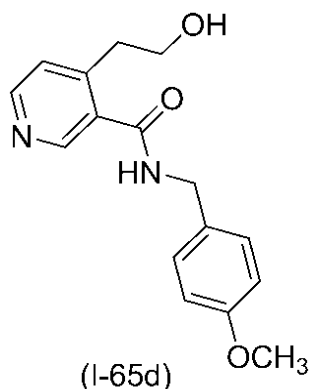
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.21 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.6 (t, 2H), 3.1 (t, 2H)

【0 4 2 0】

中間体 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (4 - メトキシベンジル) ニコチンアミド (I - 65 d) の製造:

40

【化 2 5 0】



10

(4 - メトキシフェニル)メタンアミン(6.57 mL、50.676 mmol)を、3,4 - ジヒドロ - 1H - ピラノ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 65c : 750 mg、5.068 mmol)のTHF(15 mL)溶液に添加し、得られた反応塊を48時間還流した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応塊を0 に冷却し、1N HClで中和し、DCMで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、1.5 gの生成物を得た。

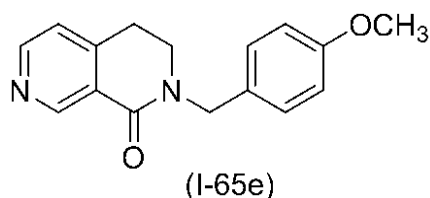
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 9.1 (t, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.45-7.20 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 4.4 (d, 2H), 3.8-3.6 (m, 5H), 2.9 (t, 2H). LCMS: 99.31%, m/z = 287.1 (M+1)

20

【0 4 2 1】

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3,4 - ジヒドロ - 2,7 - ナフチリジン - 1(2H) - オン(I - 65e)の製造:

【化 2 5 1】



30

DEAD(1.094 g、6.286 mmol)を、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (4 - メトキシベンジル)ニコチンアミド(I - 65d : 1.5 g、5.238 mmol)およびPPH₃(2.784 g、10.477 mmol)のTHF(40 mL)溶液に0 で滴下し、得られた反応塊を室温で1時間撹拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応塊を減圧下に濃縮し、粗製の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノールのDCM溶液)で精製して、700 mgの生成物を得た(49.82%収率)

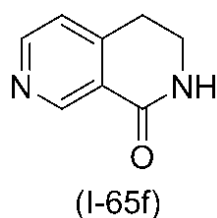
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 2.91 (t, 2H). LCMS: 91.79%, m/z = 269.0 (M+1)

40

【0 4 2 2】

中間体 3,4 - ジヒドロ - 2,7 - ナフチリジン - 1(2H) - オン(I - 65f)の製造:

【化 2 5 2】



2 - (4 - メトキシベンジル) - 3,4 - ジヒドロ - 2,7 - ナフチリジン - 1(2H) - オ

50

ン(I - 65 e : 700 mg、2.6089 mmol)およびp - トルエンスルホン酸(1.985 g、10.436 mmol)のトルエン(15 mL)を6時間還流した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応塊を炭酸ナトリウム溶液で中和し、溶媒を留去し、10%メタノールのCHCl₃を添加した。沈殿した固体を濾過し、溶媒を留去して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(7%メタノールのDCM溶液)で精製して、280 mgの生成物を得た(72.53%収率)。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 9.2 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.3 (bs, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

【0423】

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2,7 - ナフチリジン - 1(2H) - オン(65A)の製造:

3,4 - ジヒドロ - 2,7 - ナフチリジン - 1(2H) - オン(I - 65 f : 80 mg、0.5399 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチルピリジン(177 mg、0.8099 mmol)、ヨウ化銅(8 mg、10% w/w)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(16 mg、20% w/w)およびリン酸カリウム(287 mg、1.3498 mmol)の1,4 - ジオキサン(5 mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノールのCHCl₃溶液)、分取HPLCによる精製により、16 mgの生成物を得た(12.4%収率)。

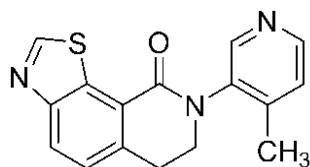
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.3 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.5 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 99.26%, m/z = 240.1 (M+1). HPLC: 96.11%

【0424】

実施例 66

8 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7,8 - ジヒドロチアゾロ[4,5-h]イソキノリン - 9(6H) - オン(66A)の製造:

【化253】

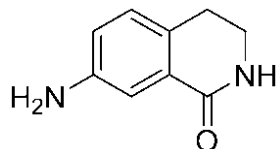


(66A)

【0425】

中間体 7 - アミノ - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 66 a)の製造:

【化254】



(I-66a)

上記中間体 I - 24 c の製造に準じる反応条件、後処理および精製を使用して、7 - ニトロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 24 a : 2.5 g、0.013 mol)のメタノール(50 mL)溶液を10% Pd - C(0.5 g)と反応させて、粗製の生成物を得て、それをn - ヘキサンで洗浄して、1.8 gの生成物を得た(85.71%収率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.9 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.8 (t, 2H). LCMS: 95.63%, m/z = 163.1 (M+1)

【0426】

10

20

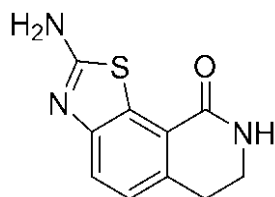
30

40

50

中間体 2 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン (I - 6 6 b) の製造 :

【化 2 5 5】



(I-66b)

10

チオシアン酸カリウム (8.62 g、0.088 mol) を、攪拌中の 7 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 6 6 a : 1.8 g、0.01 mol) の酢酸 (60 mL) 溶液に - 10 で添加し、臭素 (5.33 g、0.033 mol) を添加した。得られた反応塊を - 10 で 3 時間、さらに室温で一晩攪拌した。反応を T L C でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応塊を氷水で希釈し、濾過した。得られた混合物を 0 で K O H 溶液で p H 10 に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1.4 g の生成物を得た (58.33 % 収率)。

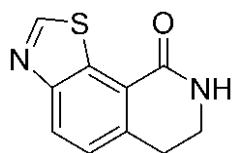
^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8.04 (s, 1H), 7.4 (t, 3H), 7.14 (d, 1H), 3.46-3.3 (m, 2H), 2.9 (t, 2H). LCMS: 94.14%, m/z = 294.3 (M+1)

20

【0 4 2 7】

7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン (I - 6 6 c) の製造 :

【化 2 5 6】



(I-66c)

30

2 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン (I - 6 6 b : 1.4 g、0.006 mol) のオルトリン酸 (30 mL) 溶液を、40 で加熱し、透明溶液を形成させた。NaNO₂ (2.64 g、0.038 mol) および H₂O (10 mL) を 0 で添加した。得られた反応塊を 0 で 30 分間攪拌し、次亜リン酸 (35 mL) を添加した。反応塊を 0 で 2 時間攪拌した。反応を T L C でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応塊を氷水で希釈し、K O H 溶液で p H 10 に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、130 mg の生成物を得た (10 % 収率)。LCMS: 99.03%, m/z = 205.1 (M+1)

40

【0 4 2 8】

8 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン (6 6 A) の製造 :

7, 8 - ジヒドロチアゾロ[4, 5 - h]イソキノリン - 9 (6 H) - オン (I - 6 6 c : 0.13 g、0.0006 mol) を 3 - ヨード - 4 - メチルピリジン (0.15 g、0.0007 mol)、ヨウ化銅 (0.036 g、0.00019 mol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (0.027 g、0.00019 mol) およびリン酸カリウム (0.45 g、0.0015 mol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの D C M 溶液) で精製して、36 mg の生成物を得た (20.2 % 収率)。

50

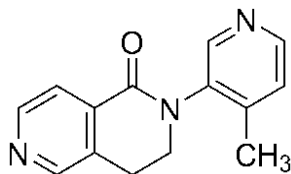
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.1 (s, 1H), 8.55-8.45 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 296.1 (M+1). HPLC: 95.35%

【0429】

実施例 67

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2,6 - ナフチリジン - 1 (2H) - オン (67A) の合成:

【化257】



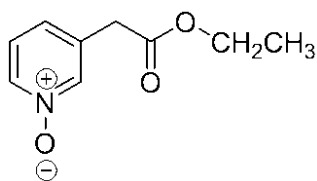
(67A)

10

【0430】

中間体 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) ピリジン - 1 - オキシド (I - 67a) の製造:

【化258】



(I-67a)

20

m - クロロ過安息香酸 (6.2 g、36.06 mmol) の CHCl_3 (30 mL) 溶液を、エチル 2 - (ピリジン - 3 - イル) アセテート (3.5 g、21.21 mmol) の CHCl_3 (30 mL) 溶液に室温で、窒素雰囲気下に滴下し、得られた反応塊を室温で5時間撹拌した。反応を TLC でモニターした (10%メタノールのクロロホルム溶液)。反応塊を NaHCO_3 水溶液で pH 7 に塩基性化し、 CHCl_3 で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮して、4.8 g の粗製の生成物を得た。

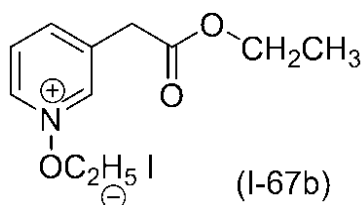
30

LCMS: 60.09%, m/z = 182.0 (M+1)

【0431】

中間体 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) ピリジン - 1 - オキシドエチルアイオダイド (I - 67b) の製造:

【化259】



(I-67b)

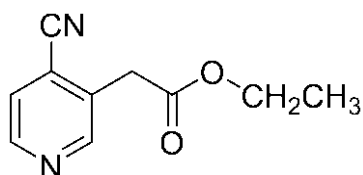
40

3 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) ピリジン - 1 - オキシド (I - 67a: 4.8 g、26.66 mmol) のヨードエタン (7.67 mL、95.99 mmol) 溶液を室温で144時間、窒素雰囲気下に撹拌した。反応を TLC でモニターした (10%メタノールのクロロホルム溶液)。反応塊を減圧下に濃縮して、5.3 g の粗製の生成物を得た。

【0432】

中間体 エチル 2 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) アセテート (I - 67c) の製造:

【化 2 6 0】



(I-67c)

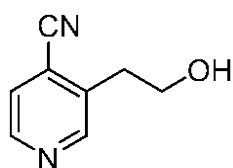
KCN (2.64 g、31.44 mmol) の水 (8 mL) 溶液を、20 分間かけて、3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピリジン-1-オキシドエチルアイオダイド (I-67b: 5.3 g、15.72 mmol) のエタノール-水 (7:3 比、30 mL) 溶液に 50 で滴下し、さらに 30 分間加熱を続けた。反応を TLC でモニターした (50% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を氷で反応停止させ、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、2.4 g の生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.78-8.68 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.9 (s, 2H), 1.3 (t, 3H). LCMS: 90.94%, m/z = 191.0 (M+1)

【0 4 3 3】

中間体 3-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチノニトリル (I-67d) の製造:

【化 2 6 1】



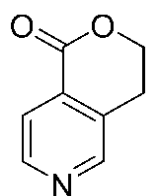
(I-67d)

エチル 2-(4-シアノピリジン-3-イル)アセテート (2.3 g、12.10 mmol) を NaBH₄ (919 mg、24.21 mmol) およびエタノール (20 mL) と、室温で 72 時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、650 mg の生成物を得た。

【0 4 3 4】

中間体 3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-オン (I-67e) の製造:

【化 2 6 2】



(I-67e)

3-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチノニトリル (I-67d: 650 mg、4.362 mmol) を濃 HCl (10 mL) と 100 で一夜加熱した。反応塊を NaHCO₃ 溶液で中和し、DCM で抽出し、有機層を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、100 mg の生成物を得た (15.29% 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.76 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.1 (t, 2H)

【0 4 3 5】

中間体 3-(2-ヒドロキシエチル)-N-(4-メトキシベンジル)イソニコチンアミド (I-67f) の製造:

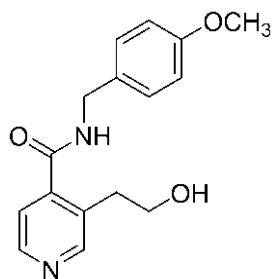
10

20

30

40

【化 2 6 3】



(I-67f)

10

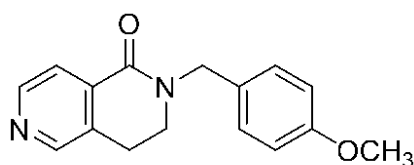
3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 6 7 e : 1 0 0 m g、0 . 6 6 6 mmol)の T H F (1 mL) 溶液を p - メトキシベンジルアミン(0 . 9 mL、6 . 6 6 mmol)と還流させて、2 2 0 mgの粗製の生成物を得た。

LCMS: 95.54%, m/z = 287.1 (M+1)

【 0 4 3 6】

中間体 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン(I - 6 7 g)の製造:

【化 2 6 4】



(I-67g)

20

3 - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (4 - メトキシベンジル)イソニコチンアミド(2 2 0 mg、0 . 7 6 9 mmol)を P P h₃ (4 0 3 mg、1 . 5 3 8 mmol)、D E A D (0 . 1 5 mL、0 . 9 2 2 mmol)および T H F (1 0 mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 %メタノールの C H C l₃ 溶液)で精製して、3 0 0 mgの生成物を得た。

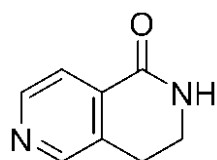
LCMS: 66.95%, m/z = 269.0 (M+1)

30

【 0 4 3 7】

中間体 3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン(I - 6 7 h)の製造:

【化 2 6 5】



(I-67h)

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 1 (2 H) - オン(I - 6 7 g : 3 0 0 mg、1 . 1 1 9 mmol)を p - トルエンスルホン酸(8 5 1 mg、4 . 4 7 6 mmol)およびトルエン(1 0 mL)と 1 1 0 で 4 時間反応させた。反応塊を減圧下に濃縮し、1 N H C l 溶液で p H 7 に中和し、D C M で抽出した。有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 %メタノールの C H C l₃ 溶液)で精製して、4 5 m g の生成物を得た(2 7 . 1 0 % 収率)。

40

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃): 8.7-8.6 (m, 2 H), 7.9 (s, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 3.6 (t, 2 H), 3.0 (t, 2 H). LCMS: 98.8%, m/z = 149.0 (M+1)

【 0 4 3 8】

2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 1 (2

50

H) - オン(67A)の合成:

3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン(I-67h: 45mg、0.304mmol)を3-ヨード-4-メチルピリジン(100mg、0.456mmol)、ヨウ化銅(5.7mg、0.0304mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(12.95mg、0.0912mmol)およびリン酸カリウム(193.3mg、0.912mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4%メタノールのCHCl₃溶液)、分取HPLCによる精製により、11mgの生成物を得た(15.27%収率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.75-8.63 (m, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 99.27%, m/z = 240.1 (M+1). HPLC: 98.39%

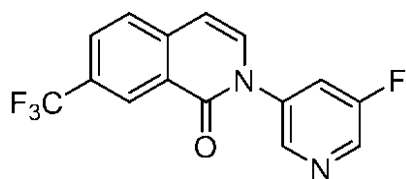
10

【0439】

実施例68

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1(2H)-オン(68A)の製造:

【化266】



(68A)

20

7-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン(I-29d: 0.1g、0.00046mol)を3-ブromo-5-フルオロピリジン(0.099g、0.00056mol)、8-ヒドロキシキノリン(0.013g、0.00009mol)、K₂CO₃(0.161g、0.0011mol)、CuI(0.017g、0.00009mol)および1,4-ジオキサン(5mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。反応塊を室温に冷却し、DCMで希釈し、アンモニア溶液で洗浄し、層を分離した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5%メタノールのDCM溶液)、ヘキサン洗浄で精製して、66.5mgの生成物を得た(47.14%収率)。

30

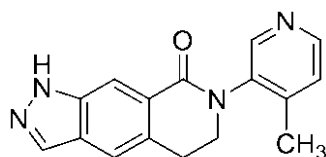
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.7 (d, 1H). LCMS: 89.34%, m/z = 309.0 (M+1). HPLC: 95.28%

【0440】

実施例69

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-g]イソキノリン-8(5H)-オン(69A)の製造:

【化267】



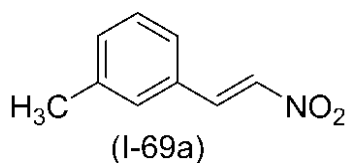
(69A)

40

【0441】

中間体(E)-1-メチル-3-(2-ニトロビニル)ベンゼン(I-69a)の製造:

【化 2 6 8】



3 - メチルベンズアルデヒド (21 g、174.273 mmol) をニトロメタン (9.67 mL、174.273 mmol)、NaOH 溶液 (6.7 g、17.32 mL H₂O 中 174.273 mmol) およびエタノール (210 mL) と 0 で 2 時間反応させた。反応塊を冷 50 % HCl 溶液 (60 mL) で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、27 g の生成物を得た (95 % 収率)。

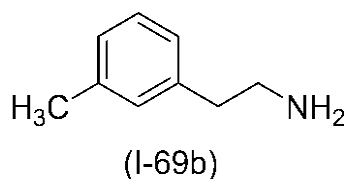
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.1 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

10

【0 4 4 2】

中間体 2 - m - トリルエタンアミン (I - 69 b) の製造：

【化 2 6 9】



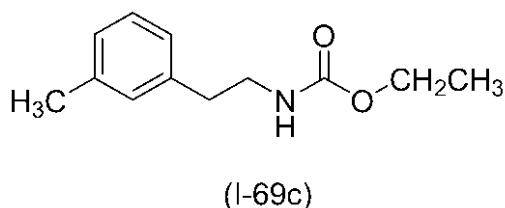
20

(E) - 1 - メチル - 3 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン (9 g、55.214 mmol) を LiBH₄ (4.81 g、2220.85 mmol)、トリメチルシリルクロライド (55.86 mL、441.71 mmol) および乾燥 THF (120 mL) と反応させて、15 g の粗製の生成物を得た。

【0 4 4 3】

中間体エチル 3 - メチルフェネチルカルバメート (I - 69 c) の製造：

【化 2 7 0】



30

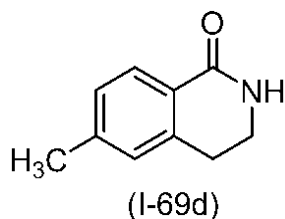
2 - m - トリルエタンアミン (11 g、81.48 mmol) のクロロホルム (110 mL) をクロロギ酸エチル (9.30 mL、97.777 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (110 mL) と 0 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、7.5 g の生成物を得た (44 % 収率)。

【0 4 4 4】

中間体 6 - メチル - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 69 d) の製造：

40

【化 2 7 1】



エチル 3 - メチルフェネチルカルバメート (I - 69 c : 13.5 g、65.217 mmol) を P₂O₅ (18.51 g、130.434 mmol) および POCl₃ (135 mL) と 110 で

50

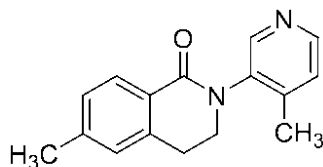
1 時間反応させた。反応塊を減圧下に濃縮し、氷で反応停止させ、飽和 NaHCO_3 溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、2 g の生成物を得た(19%収率)。

LCMS: 75.24%, $m/z = 162.3$ (M+1)

【0445】

中間体 6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 69e)の製造:

【化272】



(I-69e)

10

6 - メチル - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 69f : 2 g、12.422 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(2.72 g、12.422 mmol)、1,4 - ジオキサン(70 mL)、ヨウ化銅(236 mg、1.2422 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(530 mg、3.727 mmol)およびリン酸カリウム(6.58 g、31.055 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、1 g の生成物を得た(31.8%収率)。

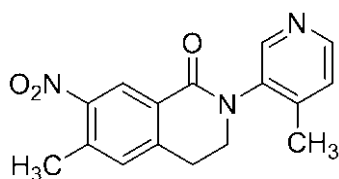
20

LCMS: 98.66%, $m/z = 253.0$ (M+1)

【0446】

中間体 6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - ニトロ - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 69f)の製造:

【化273】



(I-69f)

30

6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 69e : 1 g、3.953 mmol)の濃 H_2SO_4 (11.9 mL)溶液を KNO_3 (439 mg、4.348 mmol)と反応させて、940 mg の生成物を得た(80.3%収率)。

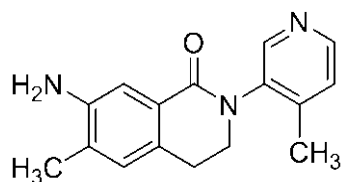
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO): 9.1 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS: 99.15%, $m/z = 298.1$ (M+1)

【0447】

中間体 7 - アミノ - 6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 69g)の製造:

【化 2 7 4】



(I-69g)

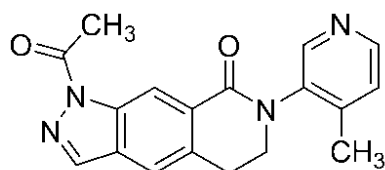
6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 6 9 f : 9 4 0 mg、 3 . 1 5 4 mmol) を 1 0 % P d - C (2 0 0 mg) およびメタノール (1 5 mL) と反応させて、 4 0 0 m g の生成物を得た (3 6 % 収率) 。

LCMS: 79.19%, m/z = 268.1 (M+1)

【 0 4 4 8 】

中間体 1 - アセチル - 7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - g] イソキノリン - 8 (5 H) - オン (I - 6 9 h) の製造 :

【化 2 7 5】



(I-69h)

酢酸カリウム (1 5 3 mg、 1 . 5 6 7 mmol) および酢酸無水物 (0 . 2 8 2 mL、 2 . 9 8 5 mmol) を、 7 - アミノ - 6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 6 9 g : 4 0 0 mg、 1 . 4 9 2 5 mmol) の C H C l ₃ (1 5 mL) 溶液に 0 で添加し、得られた反応塊を室温で 1 0 分間撹拌した。 1 8 - クラウン - 6 - エーテル (7 8 mg、 0 . 2 9 8 5 mmol) および亜硝酸イソアミル (0 . 4 4 mL、 3 . 2 8 4 mmol) を添加し、反応塊を 2 4 時間還流した。反応を T L C でモニターした (1 0 0 % 酢酸エチル) 。反応塊をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和 N a H C O ₃ 溶液で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % 酢酸エチル) で精製して、 8 0 m g の生成物を得た (1 6 . 7 % 収率) 。

LCMS: 67.73%, m/z = 321.1 (M+1)

【 0 4 4 9 】

7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - g] イソキノリン - 8 (5 H) - オン (6 9 A) の製造 :

6 N H C l (5 mL) を、 1 - アセチル - 7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - g] イソキノリン - 8 (5 H) - オン (I - 6 9 h : 8 0 mg、 0 . 2 4 9 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 0 滴下し、得られた反応塊を室温で 3 6 時間撹拌した。反応を T L C でモニターした (1 0 0 % 酢酸エチル) 。反応塊を減圧下に濃縮し、飽和 N a H C O ₃ 溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % 酢酸エチル) 、分取 H P L C による精製により、 8 m g の生成物を得た (1 1 . 5 % 収率) 。

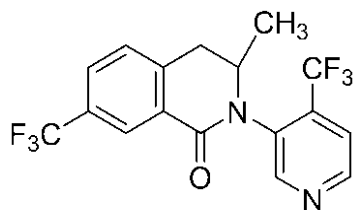
¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 8.54-8.42 (m, 2H) , 8.12 (s, 1H) , 7.66 (s, 1H) , 7.3 (d, 1H) , 4.12-4.02 (m, 1H) , 3.88-3.80 (m, 1H) , 3.44-3.26 (m, 2H) , 2.36 (s, 3H) . L CMS : 100%, m/z = 279.1 (M+1). HPLC: 97.50%

【 0 4 5 0 】

実施例 70

3 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(70A)の製造:

【化 276】



(70A)

10

3 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 43d: 60 mg、0.26 mmol)を3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - ピリジン(88 mg、0.39 mmol)、1,4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(14 mg、0.078 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(3.7 mg、0.026 mmol)およびリン酸カリウム(166 mg、1.78 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのCHCl₃溶液)、分取HPLCによる精製により、3.8 mgの生成物を得た(3.8%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.82-8.80 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.8-7.66 (m, 2H), 7.46-7.38 (d, 1H), 4.1-3.97 (m, 1H), 3.7-3.6 (dd, 1H), 3.00-2.88 (dd, 1H), 1.35-1.28 (dd, 3H). LCMS: 97.76%, m/z = 375.0 (M+1). HPLC: 95.00%.

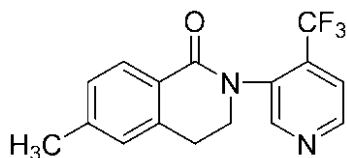
20

【0451】

実施例 71

6 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(71A)の製造:

【化 277】



(71A)

30

6 - メチル - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I - 69d: 500 mg、3.1 mmol)を3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - ピリジン(842 mg、3.72 mmol)、1,4 - ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(59 mg、0.31 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(44 mg、0.31 mmol)およびリン酸カリウム(1.64 g、7.76 mmol)と2日間、120 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、150 mgの生成物を得た(15.7%収率)。

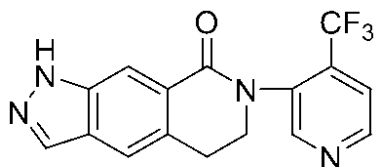
【0452】

実施例 72

7 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 6,7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4,3-g]イソキノリン - 8(5H) - オン(72A)の製造:

40

【化 2 7 8】



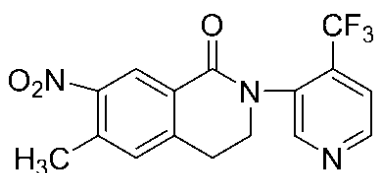
(72A)

【 0 4 5 3】

中間体 6 - メチル - 7 - ニトロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 2 a) の製造 :

10

【化 2 7 9】



(I-72a)

6 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 1 A : 4 5 0 mg, 1 . 4 6 5 mmol) を濃 H_2SO_4 (4 . 4 mL) および KNO_3 (1 6 3 mg, 1 . 6 1 2 6 mmol) と 2 時間反応させて、 3 5 0 mg の生成物を得た (6 8 % 収率) 。

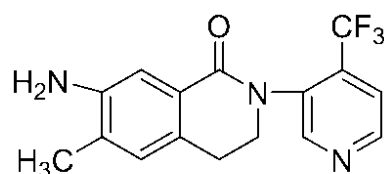
20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 8.86-8.84 (d, 1H) , 8.7 (s, 1H) , 7.72-7.69 (d, 1H) , 7.29 (s, 1H) , 4.07-3.98 (m, 1H) , 3.85-3.77 (m, 1H) , 3.41-3.32 (m, 1H) , 3.17-3.10 (m, 1H) , 2.68 (s, 3H) . LCMS : 97.281% , m/z = 351.9 (M+1) 。

【 0 4 5 4】

中間体 7 - アミノ - 6 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 2 b) の製造 :

【化 2 8 0】



(I-72b)

6 - メチル - 7 - ニトロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 2 A : 3 5 0 mg, 1 mol) のメタノール (1 0 mL) を 1 0 % Pd / C (1 0 0 mg) で還元して、 3 0 0 mg の生成物を得た (9 3 . 7 % 収率) 。

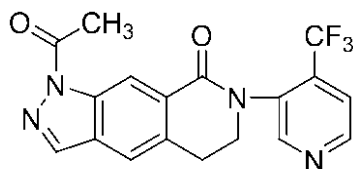
40

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 8.79-8.78 (d, 1H) , 8.70-8.68 (d, 1H) , 7.66-7.64 (d, 1H) , 7.42 (s, 1H) , 7.00-6.97 (d, 1H) , 3.96-3.88 (m, 1H) , 3.75-3.70 (m, 1H) , 2.99-2.89 (m, 2H) , 2.23 (s, 3H) . LCMS : 54.09% , m/z = 322.0 (M+1)

【 0 4 5 5】

1 - アセチル - 7 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - g] イソキノリン - 8 (5 H) - オン (I - 7 2 c) の製造 :

【化 2 8 1】



(I-72c)

7 - アミノ - 6 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 ,
4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 2 b : 3 0 0 mg、1 . 1 1 mmol) のク
ロロホルム (1 0 mL) を酢酸カリウム (1 5 3 mg、1 . 5 6 mmol)、酢酸無水物 (0 . 2 1 3 mL
、2 . 2 3 mmol)、1 8 - クラウン - 6 - エーテル (5 9 mg、0 . 2 2 3 mmol) および亜硝酸
イソアミル (0 . 3 3 mL、2 . 4 6 mmol) と 2 4 時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % 酢酸エチル) で精製して、8 0 mg の生成物を得
た (1 6 . 7 % 収率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.25 (s, 1H), 8.89-8.82 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16
(s, 1H), 8.69-8.67 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H),
3.50-3.4 (m, 1H), 3.32-3.2 (m, 1H), 2.8 (s, 3H). LCMS: 98.44%, m/z = 375.1 (M+1)

【0 4 5 6】

7 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾ
ロ[4 , 3 - g]イソキノリン - 8 (5 H) - オン (7 2 A) の製造 :

1 - アセチル - 7 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒド
ロ - 1 H - ピラゾロ[4 , 3 - g]イソキノリン - 8 (5 H) - オン (I - 7 2 c : 4 5 mg、1
2 mmol) のクロロホルムを、6 N HCl で 1 6 時間脱アシル化した。シリカゲルカラム
クロマトグラフィー (4 % メタノールの DCM 溶液) で精製して、1 5 mg の生成物を得た (
3 7 . 5 % 収率)。

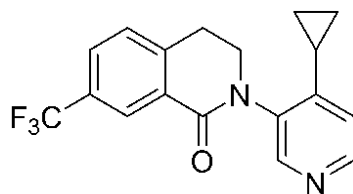
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 10.33 (s, 1H), 8.83-8.82 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37
(s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.53-3.98 (td, 1H), 3.86
-3.80 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.26-3.20 (dt, 1H). LCMS: 96.02%, m/z = 333.1
(M+1). HPLC: 91.76%

【0 4 5 7】

実施例 7 3

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジ
ヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 3 A) の製造 :

【化 2 8 2】



(73A)

【0 4 5 8】

中間体 4 - シクロプロピル - 3 - ニトロピリジン (I - 7 3 a) の製造 :

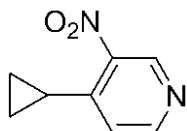
10

20

30

40

【化 2 8 3】



(I-73a)

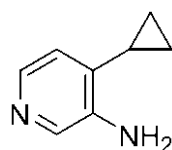
4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (100 mg、0.630 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (10.0 mg、0.091 mmol) を、予めアルゴンを通気した (10 分間) キシレン (3 mL) 溶液に添加した。反応混合物をさらに 15 分間アルゴンで通気し、炭酸カリウム (174.35 mg、1.26 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34.5 mg、0.063 mmol) を添加した。得られた混合物を 130 °C で一夜還流した。反応を TLC でモニターした (30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を冷却し、濃縮し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、110 mg の生成物を得た (100 % 収率)。

LCMS: 99.09%, m/z = 165 (M+1)

【0 4 5 9】

中間体 4 - シクロプロピルピリジン - 3 - アミン (I - 73 b) の製造：

【化 2 8 4】



(I-73b)

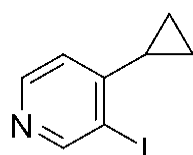
亜鉛末 (223.2 mg、3.41 mmol) および塩化アンモニウム溶液 (365 mg、6.8 mmol) を、攪拌中の 4 - シクロプロピル - 3 - ニトロピリジン (70 mg、0.426 mmol) の乾燥 THF (2 mL) 溶液に 0 °C で添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (10 % メタノールの CHCl₃ 溶液)。有機層を濃縮し、ペンタンで洗浄して、450 mg の生成物を得た (100 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.1 (bs, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.10-0.95 (q, 2H), 0.70-0.60 (q, 2H). LCMS: 84.5%, m/z=135.1 (M+1)

【0 4 6 0】

中間体 4 - シクロプロピル - 3 - ヨードピリジン (I - 73 c) の製造：

【化 2 8 5】



(I-73c)

亜硝酸イソアミル (2.62 gm、22.38 mmol) を、攪拌中の 4 - シクロプロピルピリジン - 3 - アミン (I - 73 b: 1.0 gm、7.46 mmol) の乾燥 THF (15 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下に添加した。ジヨードメタン (3.0 mL、22.38 mmol) およびヨウ化銅 (1.42 gm、7.46 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 1 時間還流した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、600 mg の生成物を得た (34 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.84 (s, 1H), 8.35-8.34 (d, 1H), 6.73-6.71 (d, 1H) 2.

10-2.04 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

【0461】

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (73 A) の製造 :

7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 4 d : 100 mg、0.465 mmol) を 4 - シクロプロピル - 3 - ヨードピリジン (I - 73 c : 125.3 mg、0.51 mmol)、1, 4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (8.8 mg、0.0465 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (6.6 mg、0.0465 mmol) およびリン酸カリウム (246 mg、1.16 mmol) と反応させた。得られた混合物を 24 時間、120 で攪拌した。反応を TLC でモニターした (10% メタノールの CHCl₃ 溶液)。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノールの CHCl₃ 溶液)、分取 HPLC による精製により、20 mg の生成物を得た (12.9% 収率)。

10

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 8.4 (s, 3H), 7.7-7.75 (d, 1H), 7.44-7.42 (d, 1H), 6.87-6.85 (d, 1H), 4.03-4.0 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.3-3.25 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.73-0.69 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 333 (M+1). HPLC: 99.48%

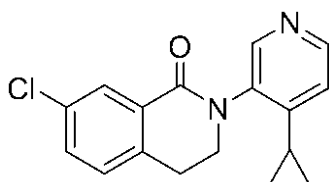
【0462】

実施例 74

7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (74 A) の製造 :

20

【化286】



(74A)

7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 1 d : 100 mg、0.552 mmol) を 4 - シクロプロピル - 3 - ヨードピリジン (I - 73 c : 162 mg、0.662 mmol)、1, 4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (31 mg、0.165 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (8 mg、0.055 mmol) およびリン酸カリウム (351 mg、1.657 mmol) と 48 時間、120 反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、42 mg の生成物を得た (25.45% 収率)。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.44-8.42 (m, 2H), 8.134-8.132 (d, 1H), 7.48-7.44 (dd, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.02-1.45 (m, 1H), 1.09-0.92 (m, 3H), 0.71-0.6 (m, 1H). LCMS: 98.89%, m/z = 299.0 (M+1). HPLC: 94.47%。

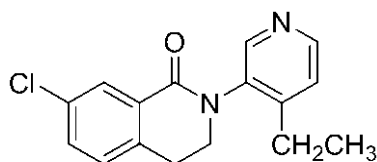
40

【0463】

実施例 75

7 - クロロ - 2 - (4 - エチルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (75 A) の製造 :

【化 2 8 7】



(75A)

7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 1 d : 1 0 0 mg、0 . 5 5 2 mmol) を 3 - ブロモ - 4 - エチルピリジン (1 3 3 . 5 mg、0 . 7 1 8 mmol)、1, 4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (1 0 . 4 8 mg、0 . 0 5 5 5 mmol)、*trans* - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (7 . 8 mg、0 . 0 5 5 mmol) およびリン酸カリウム (3 5 1 mg、1 . 6 5 7 mmol) と 4 8 時間、1 2 0 °C で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、2 5 mg の生成物を得た (1 5 . 7 2 % 収率)。

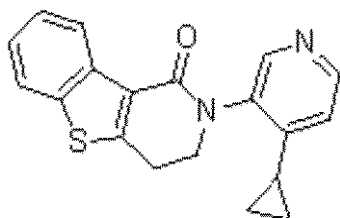
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.52-8.51 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 7.48-7.44 (dd, 1H), 7.36-7.29 (d, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 4.04-3.08 (m, 1H), 3.7 7.3.71 (m, 1H), 3.34-3.09 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H). LCMS: 1 00% m/z = 287.1 (M+1). HPLC: 99.54%.

【0 4 6 4】

実施例 7 6

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 (2 H) - オン (7 6 A) の製造 :

【化 2 8 8】



3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[4, 5]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - オン (I - 9 d : 1 0 0 mg、0 . 4 9 1 mmol) を 4 - シクロプロピル - 3 - ヨード - ピリジン (I - 7 3 c : 1 3 3 mg、0 . 6 5 mmol)、1, 4 - ジオキサン (3 mL)、ヨウ化銅 (9 . 3 1 mg、0 . 0 4 9 mmol)、*trans* - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (6 . 9 mg、0 . 0 4 9 mmol) およびリン酸カリウム (3 1 3 . 3 mg、1 . 4 7 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % メタノールの CHCl₃ 溶液) で精製して、4 6 . 8 mg の生成物を得た (2 9 . 8 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.626-8.62 (d, 1H), 8.49-8.44 (m, 2H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.84-6.83 (d, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.0-3.98 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.03-1.9 (m, 1H), 1.1-0.9 (m, 2H), 0.7-0.69 (m, 2H). LCMS: 9 40 4.04%, m/z = 321.1 (M+1)

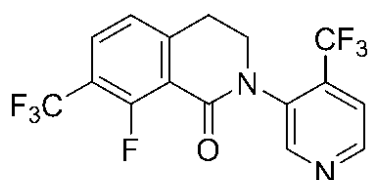
HPLC: 95.09%.

【0 4 6 5】

実施例 7 7

8 - フルオロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 7 A) の製造 :

【化 2 8 9】



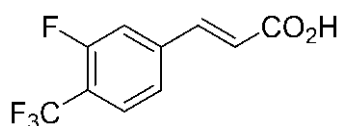
(77A)

【 0 4 6 6】

中間体 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸 (I - 7 7 a)
の製造 :

10

【化 2 9 0】



(I-77a)

マロン酸 (3 . 0 9 g 、 0 . 0 2 9 7 6 mol) およびピペリジン (0 . 1 6 8 mL 、 0 . 0 0 1 9 8 mol) を、 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (5 g 、 0 . 0 1 9 8 mol) のピリジン (5 0 mL) 溶液に室温で、窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を 7 0 °C で 1 2 時間、窒素雰囲気下に還流した。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの C H C l 3 溶液)。反応混合物を室温に冷却し、6 N H C l で pH ~ 2 に酸性化した。濾過した。残渣を n - ヘキサン (2 0 mL) で洗浄し、減圧下に乾燥させて、5 . 5 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

20

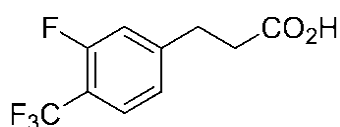
¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 13.00-12.21 (bs, 1H), 8.10-7.86 (m, 2H), 7.85-7.53 (m, 3H)。

【 0 4 6 7】

中間体 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (I - 7 7 b)
の製造 :

30

【化 2 9 1】



(I-77b)

1 0 % P d / C を、攪拌中の 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - アクリル酸 (I - 7 7 a : 5 . 5 g 、 0 . 0 2 3 4 mol) のメタノール溶液に添加した。得られた混合物を、水素雰囲気下、4 時間攪拌した。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの C H C l 3 溶液)。触媒をセライト床で濾過し、溶媒を減圧下蒸留し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの C H C l 3 溶液) で精製して、4 . 5 g の生成物を得た (8 1 . 8 % 収率)。

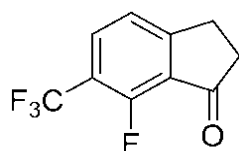
40

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.7-12.21 (bs, 1H), 7.86-7.6 (m, 1H), 7.5-7.35 (d, 1H), 7.31-7.22 (d, 1H), 3.2-2.83 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H)。

【 0 4 6 8】

中間体 7 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (I - 7 7 c) の製造 :

【化 2 9 2】



(I-77c)

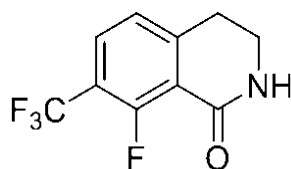
クロロスルホン酸 (12.6 mL) を、攪拌中の 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (I - 7 7 b : 1.0 g、4.2707 mmol) 溶液に添加した。得られた混合物を 5 時間、0 で攪拌した。反応を T L C でモニターした (20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を氷水で反応停止させ、クロロホルム (2 × 150 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、550 mg の生成物を得た (58.9 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.09-8.02 (d, 1H), 7.35-7.3 (d, 1H), 3.23-3.2 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H)。

【0 4 6 9】

中間体 8 - フルオロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 7 d) の製造 :

【化 2 9 3】



(I-77d)

ナトリウムアジド (492 mg、7.5688 mmol) を、攪拌中の 7 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (I - 7 7 c : 500 mg、2.2935 mmol) の T F A (15 mL) 溶液に 5 時間かけて、80 で少しずつ添加した。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの CHCl_3 溶液)。反応混合物を減圧下に濃縮し、氷を添加した。沈殿した固体を濾過し、水 (20 mL) で洗浄し、減圧下に乾燥させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、300 mg の生成物を得た (56.1 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.4-8.3 (d, 1H), 7.1-7.0 (d, 1H), 6.4-6.2 (bs, 1H), 3.72-3.6 (m, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H)。

【0 4 7 0】

8 - フルオロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 7 A) の製造 :

8 - フルオロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 7 d : 100 mg、0.4288 mmol) を 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (120 mg、0.5575 mmol)、1, 4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (8.1 mg、0.0428 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (6.1 mg、0.0428 mmol) およびリン酸カリウム (273 mg、1.2866 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液)、分取 H P L C による精製により、25 mg の生成物を得た (15.4 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.86-8.82 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.45-8.41 (d, 1H), 7.72-7.68 (d, 1H), 7.18-7.12 (d, 1H), 4.34-4.2 (bs, 1H), 4.1-3.8 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.48-3.1 (m, 1H), 3.2-3.06 (m, 1H). LCMS: 91.17%, m/z = 379.1 (M+1).

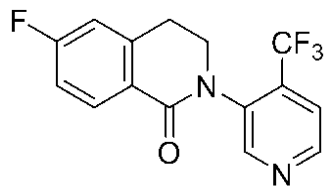
HPLC: 99.50%。

【 0 4 7 1 】

実施例 7 8

6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ
イソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 8 A) の製造 :

【 化 2 9 4 】



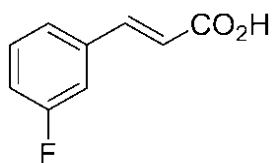
(78A)

10

【 0 4 7 2 】

中間体 3 - (3 - フルオロフェニル)アクリル酸 (I - 7 8 a) の製造 :

【 化 2 9 5 】



(I-78a)

20

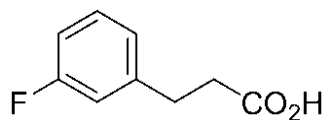
3 - フルオロベンズアルデヒド (5 g、40.28 mmol) のピリジン (50 mL) をマロン酸 (5.4 g、52.3 mmol) およびピペリジン (343 mg、4.0 mmol) と 75 で 12 時間反応させて、6.6 g (96.9 %) の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 13.00-12.21 (bs, 1H), 7.64-7.4 (m, 4H), 7.3-7.2 (t, 1H), 6.68-6.58 (d, 1H)。

【 0 4 7 3 】

中間体 3 - (3 - フルオロフェニル)プロパン酸 (I - 7 8 b) の製造 :

【 化 2 9 6 】



(I-78b)

30

3 - (3 - フルオロフェニル)アクリル酸 (I - 7 8 a : 6.4 gm、38.5 mmol) のメタノール (100 mL) を 10 % Pd / C (640 mg) で還元して、粗製の生成物、5 g (80.69 % 収率) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 11.00-10.00 (bs, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.1-6.8 (m, 3H), 3.0-2.9 (t, 2H), 2.75-2.64 (t, 2H)。

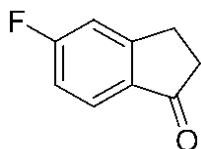
40

【 0 4 7 4 】

中間体 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (I - 7 8 c) の製造

:

【化 2 9 7】



(I-78c)

3 - (3 - フルオロフェニル)プロパン酸 (I - 7 8 b : 2 . 0 gm、1 1 . 8 mmol) をクロロスルホン酸 (2 0 mL) で環化して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、1 . 2 g の生成物を得た (7 0 . 5 % 収率)。

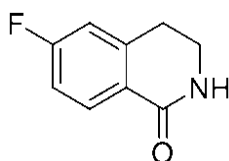
10

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.8-7.74 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 3.24-3.18 (t, 2H), 2.8-2.7 (t, 2H)。

【0 4 7 5】

中間体 6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 8 d) の製造:

【化 2 9 8】



(I-78d)

20

5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (I - 7 8 c : 1 . 2 g, 8 . 0 mmol) の T F A (2 0 mL) をナトリウムアジド (1 . 7 g、2 6 . 4 mmol) と反応させて、5 5 0 mg の生成物を得た (4 6 . 2 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.8 (bs, 1H), 6.9-6.84 (t, 2H), 6.8-6.7 (m, 1H), 3.0-2.9 (t, 2H), 2.7-2.6 (t, 2H)。

【0 4 7 6】

30

6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 8 A) の製造:

6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 8 d : 5 0 0 mg、3 . 0 2 9 mmol) を 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (8 9 0 mg、3 . 9 3 mmol)、1, 4 - ジオキサン (1 5 mL)、ヨウ化銅 (5 7 . 5 mg、0 . 3 0 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン (4 3 mg、0 . 3 0 2 mmol) およびリン酸カリウム (1 . 9 2 g、9 . 0 8 mmol) と 3 6 時間、1 2 0 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、6 0 0 mg の生成物を得た (6 4 . 5 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): 8.86-8.80 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.7-7.64 (d, 1H), 7.19-7.0 (m, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 4.03-3.9 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H). LCMS: 87.32%, m/z = 311.1 (M+1). HPLC: 96.54%

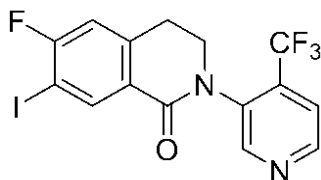
40

【0 4 7 7】

実施例 7 9

6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (7 9 A) の製造:

【化 2 9 9】



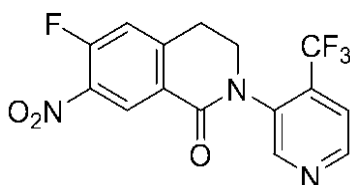
(79A)

【 0 4 7 8】

10

中間体 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 7 9 a)の製造 :

【化 3 0 0】



(I-79a)

20

6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(7 8 A : 6 0 0 mg、 1 . 9 3 mmol)を濃 H_2SO_4 (5 mL)および KNO_3 (2 1 5 . 2 mg、 2 . 1 2 mmol)と 4 時間反応させて、 5 5 0 mg の生成物を得た (7 9 . 9 % 収率)。

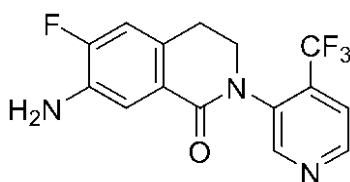
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 8.86-8.83 (m , 2H) , 8.7 (s , 1H) , 7.71-7.67 (d , 1H) , 7.2 2 (s , 1H) , 4.13-4.0 (m , 1H) , 3.9-3.8 (m , 1H) , 3.5-3.3 (m , 1H) , 3.25-3.02 (m , 1H) . LCMS : 84.59% , m/z = 357.1 (M+1)。

【 0 4 7 9】

中間体 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 7 9 b)の製造 :

30

【化 3 0 1】



(I-79b)

鉄末 (4 3 1 . 4 mg、 7 . 7 2)および酢酸 (1 0 mL)を、攪拌中の 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 7 9 a : 5 5 0 mg、 1 . 5 4 mmol)の THF (5 mL)溶液に添加した。得られた混合物を 4 時間、 7 0 で攪拌した。反応を TLC でモニターした (3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。触媒をセライト床で濾過し、溶媒を減圧下に濃縮して、 4 0 0 mg の生成物を得た (8 0 % 収率)。

40

【 0 4 8 0】

6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(7 9 A)の製造 :

亜硝酸イソアミル (0 . 4 mL、 3 . 2 1 9 8 mmol)、ジヨードメタン (0 . 4 mL、 5 . 3 6 mmol)および CuI (2 0 3 . 9 mg、 1 . 0 7 mmol)を、攪拌中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (

50

2 H) - オン (I - 7 9 b : 3 5 0 mg, 1 . 0 7 mmol) の乾燥 T H F (1 0 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 1 時間、7 0 で撹拌した。反応を T L C でモニターした (4 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 H P L C による精製により、1 5 mg の生成物を得た (1 0 % 収率)。

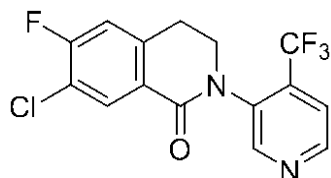
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : 8.9-8.6 (m, 2H), 8.54-8.5 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.0-6.86 (d, 1H), 4.1-3.9 (td, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.1-2.96 (dt, 1H). LCMS: 100% m/z = 436.9 (M+1). HPLC: 91.85%

【 0 4 8 1 】

実施例 8 0

7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 0 A) の製造 :

【 化 3 0 2 】



(80A)

亜硝酸イソアミル (1 0 7 . 7 mg、0 . 9 1 mmol) を、撹拌中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 9 b : 1 0 0 mg、0 . 3 0 6 mmol) の CCl_4 (1 0 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 1 時間、7 0 で撹拌した。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの CHCl_3 溶液)。反応混合物を濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液)、分取 H P L C による精製により、1 0 mg の生成物を得た (1 0 % 収率)。

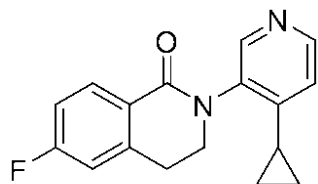
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : 8.82-8.80 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.72-7.6 (d, 1H), 7.1-7.08 (d, 1H), 4.03-3.9 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.34-3.3 (m, 1H), 3.1-3.02 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 345 (M+1). HPLC: 90.144%

【 0 4 8 2 】

実施例 8 1

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 1 A) の製造 :

【 化 3 0 3 】



(81A)

6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 8 d : 5 0 0 mg、3 . 0 2 9 3 8 mmol) を 3 - ヨード - 4 - シクロプロピル - ピリジン (I - 7 3 c : 8 1 6 mg、3 . 3 3 2 3 mmol)、1 , 4 - ジオキサン (1 0 mL)、ヨウ化銅 (5 7 . 3 mg、0 . 3 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン (4 3 mg、0 . 3 mmol) およびリン酸カリウム (1 . 9 2 g、9 . 0 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの CHCl_3 溶液) で精製して、7 0 0 mg の生成物を得た (8 1 . 9 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.1-7.04 (m, 1H)

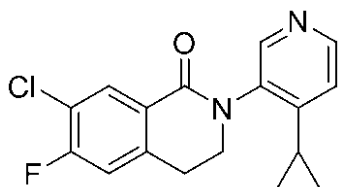
), 6.99-6.95 (dd, 1H), 6.83-6.8 (d, 1H), 4.0-3.96 (m, 1H), 3.9-3.86 (m, 1H), 3.25-3.1 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 2H), 0.95-0.9 (m, 1H), 0.7-0.6 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 283.2 (M+1)。

【 0 4 8 3 】

実施例 8 2

7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 2 A) の製造 :

【 化 3 0 4 】



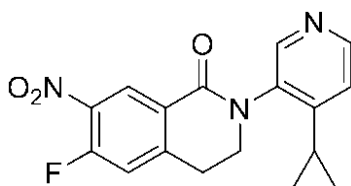
(82A)

10

【 0 4 8 4 】

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 2 a) の製造 :

【 化 3 0 5 】



(I-82a)

20

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 1 A : 7 0 0 mg、2 . 4 8 2 mmol) を濃 H_2SO_4 (5 mL) および KNO_3 (2 7 6 mg、2 . 7 3 mmol) と 4 時間反応させて、4 0 0 mg の生成物を得た (4 9 . 1 4 % 収率) 。

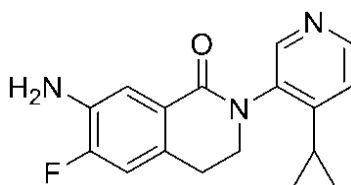
30

1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8.85 (s, 1H), 8.7-8.65 (d, 1H), 8.6-8.55 (d, 1H), 7.8-7.7 (d, 1H), 7.45-7.4 (d, 1H), 3.5-3.3 (m, 3H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.4-0.9 (m, 5H). LCMS: 98.82%, m/z = 328.1 (M+1)

【 0 4 8 5 】

中間体 7 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 2 b) の製造 :

【 化 3 0 6 】



(I-82b)

40

2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 2 a : 4 0 0 mg、1 . 2 1 9 mmol) を鉄末 (3 4 0 mg、6 . 0 9 mmol) および酢酸 (1 0 mL) の THF (1 0 mL) 溶液で、7 5 で 4 時間還元して、3 5 0 mg の生成物を得た (9 6 . 6 % 収率) 。

1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8.4-8.3 (m, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.95-1.

50

85 (m, 1H) 1.2-0.6 (m, 5H). LCMS: 96.01%, m/z = 298.1(M+1)

【 0 4 8 6 】

7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジ
ヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 2 A) の製造 :

亜硝酸イソamil (3 9 mg、 0 . 3 3 5 mmol)、 $CuCl_2$ (3 3 . 6 9 mg、 0 . 2 5 mmol)
を、攪拌中の 7 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ
- 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 2 b : 5 0 mg、 0 . 1 6 7 mmol)
のアセトニトリル (5 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 4 時間、室温で攪拌した。反
応を T L C でモニターした (1 0 0 % 酢酸エチル)。反応混合物を濃縮して、粗製の生成物
を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % 酢酸エチル)、分取 H P L C によ
る精製により、 1 5 mg の生成物を得た (1 0 % 収率)。

10

1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 8.41-8.37 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.32-7.30 (d, 1
H), 7.05-7.04 (d, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H),
2.02-1.96 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.8-0.77 (m, 1H). LCMS:
99.11%, m/z = 317(M+1). HPLC: 99.15%.

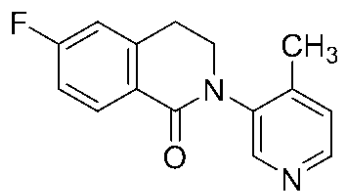
【 0 4 8 7 】

実施例 8 3

6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン -
1 (2 H) - オン (8 3 A) の製造 :

【 化 3 0 7 】

20



(83A)

6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 7 8 d : 2 5 0 mg
、 1 . 5 1 4 6 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (3 6 5 mg、 1 . 6 6 mmol)、 1 ,
4 - ジオキサン (1 0 mL)、ヨウ化銅 (2 9 mg、 0 . 1 5 1 mmol)、 *trans* - N , N ' - ジ
メチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン (2 1 . 5 mg、 0 . 1 5 1 mmol) およびリン酸カ
リウム (9 6 5 mg、 4 . 5 4 mmol) と 1 4 時間、 1 2 0 ° で反応させて、粗製の生成物を得
た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの $CHCl_3$ 溶液) で精製して
、 3 5 0 mg の生成物を得た (9 0 . 4 % 収率)。

30

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 8.55-8.45 (m, 2H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.
15-7.05 (td, 1H), 7.00-6.96 (dd, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.24
-3.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

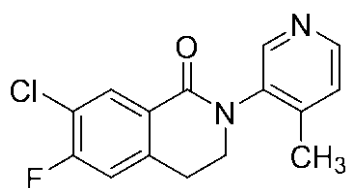
【 0 4 8 8 】

実施例 8 4

7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイ
ソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 4 A) の製造 :

【 化 3 0 8 】

40



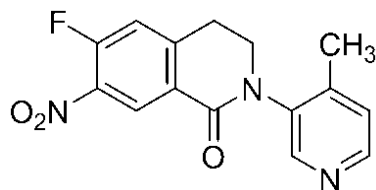
(84A)

【 0 4 8 9 】

50

中間体 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジ
ヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 4 a) の製造 :

【化 3 0 9】



(I-84a)

10

6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン
- 1 (2 H) - オン (8 3 A : 3 5 0 mg、 1 . 3 8 mmol) を濃 H_2SO_4 (4 mL) および KNO_3
(1 5 4 mg、 1 . 5 2 mmol) と 4 時間反応させて、 2 5 0 mg の生成物を得た (6 0 . 0 % 収
率) 。

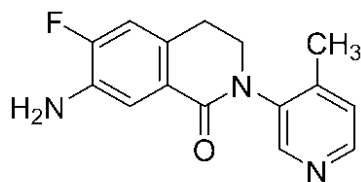
1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz): 8.84 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.56-8.54 (d, 1H),
7.83-7.82 (d, 1H), 7.76-7.73 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.38
-3.31 (m, 2H), 2.39 (s, 3H) 。

【 0 4 9 0 】

中間体 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒ
ドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 4 b) の製造 :

20

【化 3 1 0】



(I-84b)

6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 2 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒド
ロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 4 a : 1 5 0 mg、 0 . 4 9 8 mmol) を、鉄末 (1 3
9 mg、 2 . 4 mmol) および酢酸 (5 mL) の THF (5 mL) で 7 0 °C で 4 時間還元して、 1 3 0 m
g の生成物を得た (9 6 . 2 % 収率) 。

30

1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): 8.45 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H),
7.06-7.02 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.06-2.91
(m, 2H) 2.19 (s, 3H) 。

【 0 4 9 1 】

7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイ
ソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 4 A) の製造 :

40

7 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ
イソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 8 4 b : 1 3 0 mg、 0 . 4 7 mmol) のアセトニトリル (1
0 mL) を亜硝酸イソアミル (1 1 2 . 2 mg、 0 . 9 5 9 mmol) および $CuCl_2$ (9 6 . 7 mg
、 0 . 7 1 9 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (2 % メタノールの $CHCl_3$ 溶液) 、分取 HPLC による精製により、 3 5 mg の生
成物を得た (2 5 . 1 % 収率) 。

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.5-8.42 (m, 2H), 8.22-8.18 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.0
8-7.06 (m, 1H), 4.05-3.9 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.28 (s,
1H) . LCMS: 99.37%, m/z = 291 (M+1) . HPLC: 99.5% .

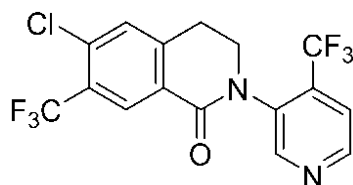
【 0 4 9 2 】

実施例 8 5

50

6 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (85A) の製造 :

【化 3 1 1】



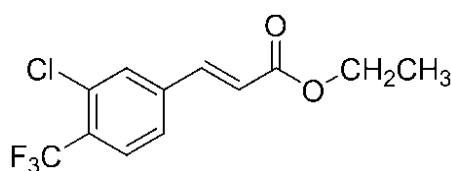
(85A)

10

【0 4 9 3】

中間体エチル 3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)アクリレート (I - 85a) の製造 :

【化 3 1 2】



(I-85a)

20

D A B C O (86.4 mg、0.7 mmol)、P d (O A c)₂ (86.5 mg、0.38 mmol)、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (5.0 g、19.2 mmol) および エチルアクリレート (2.86 g、28.9 mmol) を、予め 20 分間脱気した攪拌中の K₂CO₃ (2.6 g、19.27 mmol) の D M F 溶液に添加した。得られた混合物を 1 時間、110 で攪拌した。反応を T L C でモニターした (5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、5.0 g の生成物を得た (94.3 % 収率)。

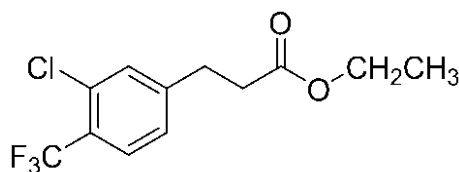
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.75-7.7 (d, 1H), 7.68-7.62 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.54-7.46 (d, 1H), 6.54-6.48 (d, 1H), 4.3-4.2 (q, 2H), 1.4-1.32 (t, 3H)。

【0 4 9 4】

30

中間体エチル 3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート (I - 85b) の製造 :

【化 3 1 3】



(I-85b)

40

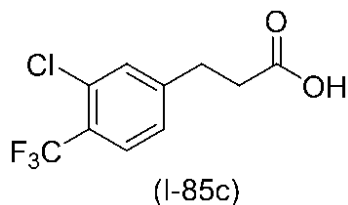
10 % P d / C (300 mg) および Z n B r (807 mg、3.58 mmol) を、攪拌中のエチル 3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)アクリレート (I - 85a : 5.0 g、17.92 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に添加し、得られた混合物を 3 日間、室温で攪拌した。反応を T L C でモニターした (1 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。触媒をセライト床で濾過し、溶媒を減圧下に濃縮して、生成物 4.8 g (96.0 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.64-7.58 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.18 (d, 1H), 4.22-4.1 (m, 2H), 3.02-2.9 (m, 2H), 2.7-2.6 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 3H)。

【0 4 9 5】

中間体 3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (I - 85c) の製造 :

【化 3 1 4】



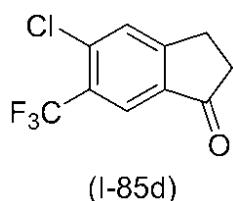
1 N NaOH 溶液を攪拌中のエチル 3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート(I - 8 5 b : 4 . 8 g、1 7 . 8 mmol)のエタノール溶液に添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を T L C でモニターした(2 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を減圧下に濃縮し、氷で反応停止させ、1 N H C l で酸性化し、D C M (2 × 1 5 0 mL)で抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、生成物を得た 4 . 2 g (9 7 . 6 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.62-7.6 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.14 (d, 1H), 3.04-2.96 (t, 2H), 2.76-2.68 (t, 2H)。

【 0 4 9 6】

中間体 5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン(I - 8 5 d)の製造 :

【化 3 1 5】



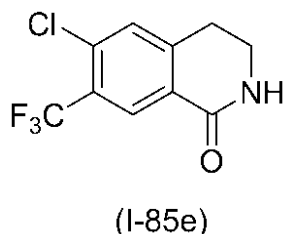
3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸(I - 8 5 c : 1 . 0 g、3 . 9 6 mmol)をクロロスルホン酸(1 2 . 6 mL)と 5 時間、0 で反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、6 5 0 mg の生成物を得た(6 9 . 8 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.1 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.24-3.18 (t, 2H), 2.8-2.76 (t, 2H)。

【 0 4 9 7】

中間体 6 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 8 5 e)の製造 :

【化 3 1 6】



5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン(I - 8 5 d : 6 0 0 mg、2 . 5 5 7 5 mmol)の T F A (2 5 mL)をナトリウムアジド(5 4 9 mg、8 . 4 3 9 mmol)と 5 時間、8 0 で反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 % メタノールの C H C l ₃ 溶液)で精製して、3 5 0 mg の生成物を得た(5 4 . 8 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.5-6.45 (bs, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H)。

【 0 4 9 8】

10

20

30

40

50

6 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (85 A) の製造 :

6 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 85 e : 100 mg、0.4 mmol) を 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (117.6 mg、0.520 mmol)、1,4 - ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (7.6 mg、0.04 mmol)、trans - N, N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン (5.6 mg、0.04 mmol) およびリン酸カリウム (255.6 mg、1.2 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。分取 HPLC で精製して、15 mg の生成物を得た (10 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.85-8.84 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 1H), 3.1-3.08 (m, 1H). LCMS: 97.0%, m/z = 395.0 (M+1). HPLC: 95.0%.

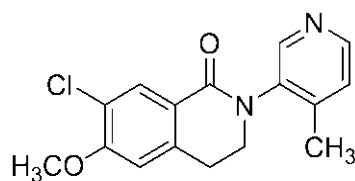
10

【0499】

実施例 86

7 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (86 A) の製造 :

【化317】



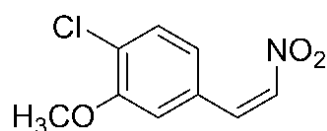
(86A)

20

【0500】

中間体 1 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロビニル)ベンゼン (I - 86 a) の製造 :

【化318】



(I-86a)

30

4 - クロロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (1 g、5.88 mmol) のエタノール (10 mL) を ニトロメタン (358 mg、5.88 mmol) および 10 N NaOH (0.6 mL、28.11 mmol) と反応させた。得られた混合物を 0 で 3 時間攪拌して、800 mg の生成物を得た (66.6 % 収率)。

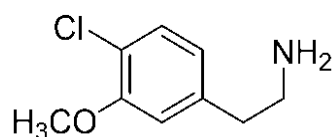
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.97-7.93 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45-7.426 (m, 1H), 7.1-7.09 (dd, 1H), 7.03-7.0 (d, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0501】

40

中間体 2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル)エタナミン (I - 86 b) の製造 :

【化319】



(I-86b)

1 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロビニル)ベンゼン (I - 86 a : 800 mg、3.74 mmol) の乾燥 THF (10 mL) を LAH (278 mg、7.48 mmol) の乾燥 THF (1

50

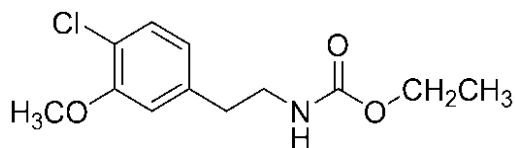
0 mL)と反応させて、700 mgの生成物を得た(100%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.28-7.26 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H)。

【0502】

中間体エチル 4 - クロロ - 3 - メトキシフェネチルカルバメート(I-86c)の製造：

【化320】



(I-86c)

10

2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル)エタナミン(I-86b : 700 mg、3.74 mmol)のクロロホルム(10 mL)をクロロギ酸エチル(487 mg、4.49 mmol)および2 N Na_2CO_3 溶液(10 mL)と0 で反応させた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、500 mgの生成物を得た(51.8%収率)。

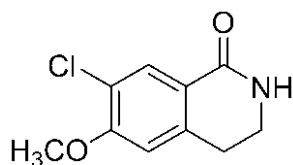
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.29-7.26 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 4.7-4.6 (bs, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H)。

20

【0503】

中間体7 - クロロ - 6 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I-86d)の製造：

【化321】



(I-86d)

30

エチル 4 - クロロ - 3 - メトキシフェネチルカルバメート(I-86c : 500 mg、1.7063 mmol)の POCl_3 (10 mL)を P_2O_5 (484 mg、3.41 mmol)と反応させた。得られた混合物を110 で1時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールの CHCl_3 溶液)で精製して、200 mgの生成物を得た(55.5%収率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 7.9-7.8 (bs, 1H), 7.751 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H)。

【0504】

7 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(86A)の製造：

40

7 - クロロ - 6 - メトキシ - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン(I-86d : 200 mg、0.946 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチルピリジン(228.2 mg、1.042 mmol)、1,4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(18 mg、0.094 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ジアミン(13.4 mg、0.095 mmol)およびリン酸カリウム(603.3 mg、2.84 mmol)と48時間、120 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールの CHCl_3 溶液)で精製して、150 mgの生成物を得た(52.4%収率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8.5-8.3 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.03-3.80 (m, 4H), 3.6-3.50 (m, 1H), 3.3-3.0 (m, 2H), 2.2 (s, 1H). LCMS: 98.37%, m/z = 303.2 (M+1). HPLC: 94.28%

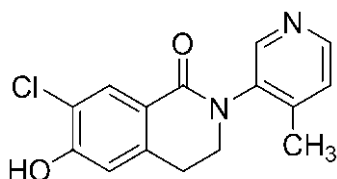
50

【 0 5 0 5 】

実施例 8 7

7 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ
イソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 7 A) の製造 :

【 化 3 2 2 】



(87A)

10

B B r ₃ (4 . 4 mL) を、 攪拌中の 7 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピリジン
- 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 6 A : 4 5 0 mg、 1 . 4
8 0 mmol) の D C M (1 0 mL) 溶液に 0 で添加した。得られた混合物を 1 4 時間、室温で
攪拌した。反応を T L C でモニターした (5 % メタノールの C H C l ₃ 溶液)。混合物を氷
水でゆっくり反応停止させ、クロロホルム (2 × 5 0 mL) で抽出した。有機層を N a ₂ S O
₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (2 % メタノールの C H C l ₃ 溶液) で精製して、 3 0 0 mg の生成物を得た (7 0 .
4 % 収率)。

20

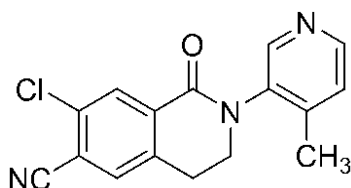
¹H NMR (DMSO - D ₆ , 300 MHz) : 11.3 - 11.1 (bs , 1H) , 8.93 (s , 1H) , 8.74 - 8.72 (d , 1H) ,
7.96 - 7.94 (d , 1H) , 7.8 (s , 1H) , 6.94 (s , 1H) , 4.02 - 3.79 (m , 4H) , 2.41 (s , 3H)
。 LCMS : 98.68% , m/z = 289.0 (M + 1)。

【 0 5 0 6 】

実施例 8 8

7 - クロロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリル (8 8 A) の製造 :

【 化 3 2 3 】



(88A)

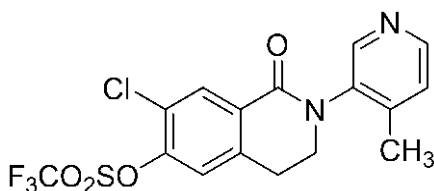
30

【 0 5 0 7 】

中間体 7 - クロロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート (I - 8 8 a) の製
造 :

【 化 3 2 4 】

40



(I-88a)

K H M D S (0 . 2 3 m l (0 . 9 1 M) , 0 . 2 1 mmol) を、 7 - クロロ - 6 - ヒドロキシ -
2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 7 A : 5 0 mg、 0 . 1 7 3 6 mmol) の T H F (5 mL) 溶液に - 7 8 で添加し - 1 0 で 2

50

0 分間攪拌し、-78 に冷却し、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド(68.2 mg、0.190 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で60分間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのCHCl₃溶液)。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で反応停止させ、水および酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、50 mgの生成物を得た(70%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.6-8.4 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.22-4.0 (m, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.91 (s, 3H)。

【0508】

7-クロロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル(88A)の製造:

Pd₂(dba)₃ (17.4 mg、0.018 mmol)、dppf (42.2 mg、0.076 mmol) および Zn(CN)₂ (65 mg、0.6 mmol)を、予め脱気した7-クロロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(I-87a: 200 mg、0.476 mmol)のDMF(3 mL)に添加した。得られた混合物を18時間、80 で攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのCHCl₃溶液)。反応混合物を室温に冷却し、飽和Na₂CO₃溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのCHCl₃溶液)、分取HPLCによる精製により、5 mgの生成物を得た(10.6%収率)

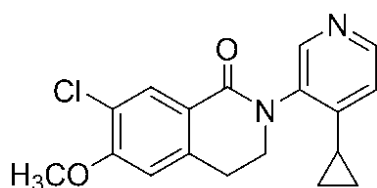
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.6-8.4 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). LCMS: 95.70%, m/z = 298 (M+1). HPLC: 97.73%

【0509】

実施例 89

7-クロロ-2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(89A)の製造:

【化325】



(89A)

7-クロロ-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I-86d: 100 mg、0.473 mmol)を4-シクロプロピル-3-ヨードピリジン(I-73c: 127.6 mg、0.521 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(9.3 mg、0.047 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(6.7 mg、0.047 mmol)およびリン酸カリウム(301.6 mg、1.421 mmol)と12時間、120 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのCHCl₃溶液)、分取HPLCで精製して、35 mgの生成物を得た

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.19 (s, 1H), 6.85-6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.95-3.7 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 1H), 0.8-0.7 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 329.1(M+1). HPLC: 99.0%

【0510】

実施例 90

10

20

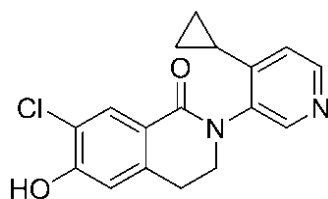
30

40

50

中間体 7 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (9 0 A) の製造 :

【化 3 2 6】



(90A)

10

7 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (8 9 A : 2 0 0 mg、0 . 6 mmol) の D C M (5 mL) を B B r ₃ (1 . 8 mL) で 0 で 2 時間脱メチル化して、1 8 0 m g の生成物を得た (9 4 . 7 % 収率) 。

¹H NMR (DMSO-*D*₆, 300 MHz): 11.1 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H) 1.33-0.87 (m, 4H)。

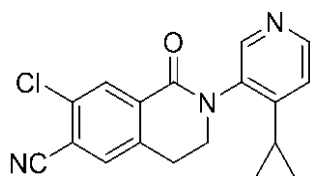
【 0 5 1 1 】

実施例 9 1

20

7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリル (9 1 A) の製造 :

【化 3 2 7】



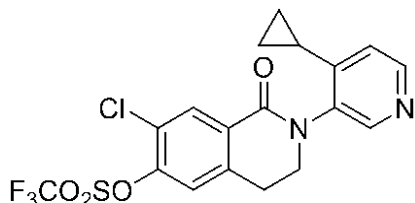
(91A)

30

【 0 5 1 2 】

中間体 7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート (I - 9 1 a) の製造 :

【化 3 2 8】



(I-91a)

40

7 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (9 0 A : 1 8 0 mg、0 . 5 7 mmol) を K H M D S (0 . 7 1 mL、0 . 7 1 mmol) の T H F (1 0 mL) および N - フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド (2 2 6 mg、0 . 6 3 0 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % メタノールの C H C l ₃ 溶液) で精製して、1 7 0 m g の生成物を得た (6 6 . 6 % 収率) 。

¹H NMR (C D C l ₃, 300 MHz): 8.50-8.40 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.35-7.30 (bs, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H) 1.15-

50

0.95 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H). LCMS: 97.11%, m/z = 447 (M+1)

【 0 5 1 3 】

7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボニトリル (9 1 A) の製造 :

7 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート (I - 9 1 a : 1 7 0 mg、 0 . 3 8 1 mmol) の D M F (3 mL) を P d ₂ (d b a) ₃ (6 . 9 7 mg、 0 . 0 0 7 mmol)、 d p p f (1 6 . 9 mg、 0 . 0 0 3 mmol) および Z n (C N) ₂ (2 6 . 8 mg、 0 . 2 2 8 mmol) と 2 4 時間、 8 0 で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % メタノールの C H C l ₃ 溶液)、分取 H P L C で精製して、 3 0 mg の生成物を得た (2 4 . 3 % 収率)。

¹H NMR (C D C l ₃ , 400 MHz) : 8.46-8.45 (d , 1H) , 8.42 (s , 1H) , 8.28 (s , 1H) , 7.63 (s , 1H) , 6.86-6.84 (d , 1H) , 4.05-3.97 (m , 1H) , 3.94-3.87 (m , 1H) , 3.29-3.17 (m , 2H) , 1.90-1.84 (m , 1H) , 1.1-1.0 (m , 2H) , 0.97-0.95 (m , 1H) , 0.7-0.67 (m , 1H) . LC MS : 98.75% , m/z = 324.1 (M + 1) . HPLC : 99.37% .

【 0 5 1 4 】

薬理学的試験

下に記載する略語および下の製造に使用する略語は対応する意味を有する。

【 表 2 】

CYP	チトクロム P 4 5 0
CPM	分当たりの計数
Cyt b 5	チトクロム b 5
DMSO	ジメチルスルホキシド
DHEA	デヒドロエピアンドロステロン
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート

【 0 5 1 5 】

ヒトおよびラット - チトクロム P 4 5 0 、 1 7 - 2 0 リアーゼ

1) 組み換えヒト C Y P 1 7 酵素および 1 7 - - ヒドロキシプレグネノロン [2 1 - 3 H] を基質として使用して開発したチトクロム P 4 5 0 、 1 7 - 2 0 リアーゼ (C Y P 1 7 - リアーゼ) アッセイ

チトクロム P 4 5 0 、 1 7 - - ヒドロキシラーゼ、 1 7 - 2 0 リアーゼ (C Y P 1 7 は、ステロイドホルモン類の生合成に重要な役割を有する多機能性酵素である。通常のヒドロキシ化およびまた炭素 - 炭素結合開裂反応も触媒する (Peter Lee-Robichaud et al , Biochem.J , (1997) 321 , 857-63) 。ヒドロキシ化反応において、プロゲステロンおよびプレグネノロンを対応するヒドロキシ化産物 1 7 - - ヒドロキシプロゲステロンおよび 1 7 - - ヒドロキシプレグネノロンに変換する。リアーゼ反応において、これらのヒドロキシ化基質をそれぞれアンドロステンジオンおよびデヒドロエピアンドロステロン (D H E A) に変換する。ここに記載する C y p 1 7 リアーゼアッセイにおいて、 1 7 - - ヒドロキシプレグネノロンからデヒドロエピアンドロステロンおよび酢酸への変換をモニターする。

【 0 5 1 6 】

ヒドロキシ化および開裂活性は、 C y p 1 7 の共通活性部位で連続して触媒され、酸化還元パートナーであるチトクロム P 4 5 0 レダクターゼ (C P R) を介して N A D P H から 2 個の電子を移動することを介して進行する。各活性の反応機構は、異なる鉄 - 酸素複合体形成が関与すると考えられる。チトクロム b 5 は選択的にリアーゼ活性を刺激し、ヒドロキシラーゼ活性に顕著な影響を及ぼさない。リアーゼ活性は、チトクロム b 5 により、再構成されたアッセイで最大 1 0 倍刺激され、ヒドロキシラーゼ活性の有意な刺激はない MK Akthar et al , Journal of Endocrinology (2005) 187 , 267-274 and Katagiri M e

10

20

30

40

50

t al, Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384)。

【 0 5 1 7 】

アッセイ方法を公表されたプロトコールに、必要に応じて幾分変更して適合させた(Dmitry N Grigoryev et al, Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330)。17β-ヒドロキシプレグネノロンからデヒドロエピアンドロステロンへの変換は酢酸の遊離を伴う。Cyp17リアーゼアッセイにおいて、トリチウム(³H)で21位を標識された17β-ヒドロキシプレグネノロンを基質として使用する。クロロホルム抽出は放射活性ステロイド類を除き、酢酸を水層に取り込む。このように抽出されたアッセイで遊離されたトリチウム化酢酸を酵素活性を測定するために定量する。

【 0 5 1 8 】

初期緩衝液条件は、US特許公開US2004/0198773A1に公開されたデータに従い、50mM リン酸緩衝液、pH7.5をCyp17リアーゼ活性の開始緩衝液として使用した。この緩衝液は日常的Cyp17リアーゼアッセイに適することが判明した。ヒトCyp17遺伝子をクローン化し、A549細胞株のアデノウイルス発現系に発現させた。精製した細胞膜調製物をヒトCYP17酵素の源として使用した。総タンパク質濃度：8mg/mL。

【 0 5 1 9 】

アッセイに必要な酵素の適当な濃度を同定するために、濃度依存的酵素活性を0.5 μM濃度の基質(17β-ヒドロキシプレグネノロン[21-³H])で決定した(Vincent C.O. Nijar, et al., J Med Chem, (1998) 41, 902-912)。タンパク質活性は、試験した最高濃度である20 μgまで直線範囲であることが判明した。酵素濃度および貯蔵濃度に基づき、15 μgをアッセイに選択した。このタンパク質濃度で、S/N比は30であり、良好なシグナル域を有した(CPM_{Pos.Ctrl}-CPM_{ブランク}=1650)。

【 0 5 2 0 】

K_m(ミカエリス・メンテン定数)は、基質の酵素に対する親和性の指標である。17β-ヒドロキシプレグネノロン[21-³H]は17,20リアーゼ酵素の基質である。この基質のK_mを、基質濃度の関数としてのトリチウム化酢酸遊離をモニターすることにより決定した。17β-ヒドロキシ-プレグネノロン[21-³H]濃度は0.03125 μM~1 μMで変えた。K_m決定のために、データを双曲線式(Graphpad Prism(登録商標)ソフトウェアIV)に当てはめた。K_mは、報告値と近い0.25 μMと概算された(Dmitry N Grigoryev et al, Analytical Biochemistry (1999) 267, 319-330)。

【 0 5 2 1 】

日常的スクリーニングのために、アッセイを16 μgの酵素で50 μL反応体積で設定した。17β-ヒドロキシプレグネノロン[21-³H]を最終濃度0.25 μMで添加した。NADPHを最終濃度4.2 mMで使用する。総反応体積を、50mM リン酸緩衝液pH7.5で50 μLとした。反応混合物を室温で90分間、穏やかに振盪しながらインキュベートした。100 μLの緩衝液添加により反応を停止させた。500 μLの5%新たに調製した活性炭を溶液に添加し、ボルテックス処理してよく攪拌した。サンプルを17568 × gで5分間(14000 rpm)遠心分離した。上清を注意深く新しいチューブに移し、1.3 mLのシンチレーション液を添加し、ボルテックス処理により混合した。

【 0 5 2 2 】

放射活性をWallac-Perkin Elmer(登録商標), USAの1450 MicroBeta TriLuxTMシンチレーションカウンターで測定した。測定を2.0 mLエッペンドルフTMチューブで行った。各チューブを1分間計数した。遊離されたトリチウム化酢酸量はリアーゼ活性に比例する。阻害剤存在下のリアーゼ活性パーセントを次の式を使用して計算した。

【 数 1 】

$$\text{リアーゼ活性\%} = \frac{\text{CPM}_{\text{サンプル}} - \text{CPM}_{\text{ブランク}}}{\text{CPM}_{\text{Pos.Ctrl}} - \text{CPM}_{\text{ブランク}}} \times 100$$

サンプル：阻害剤存在下の酵素反応。

10

20

30

40

50

Pos.Ctrl(ポジティブコントロール)：阻害剤を含まないが、DMSOを1%最終濃度で含む酵素反応。

ブランク：酵素以外の全反応材を含む。

阻害% = 100% - リアーゼ活性%

【0523】

IC₅₀ 決定のために、阻害%を阻害剤濃度の関数としてプロットした。データをGraphpad Prism(登録商標)ソフトウェアIVを使用してシグモイド式に当てはめ、IC₅₀ 値を計算した。

標準化合物アピラテロンおよびケトコナゾールによる用量 - 応答試験をアッセイ最適化の一部として行った。

【0524】

ラットCYP17リアーゼモデルについて：

源としてラット精巣ミクロソームを使用し、基質濃度を0.5 μMとする以外、上記と同じ方法を使用した。

【0525】

上記アッセイを使用して、上記実施例から試験した化合物の結果を下記表1に記載する。

【0526】

【表 3】

表 1

実施例 番号	化合物	リアーゼ I C ₅₀ (nM)ヒト	h CYP17 リアーゼ阻害%
1 A	7-クロロ-2-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	60	—
2 A	7-クロロ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	37	—
3 A	7-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	1207	—
4 A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	5.5	—
5 A	6-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	—	91%(10 μM)
6 A	6-ピリジン-3-イル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	—	48%(10 μM)
7 A	5-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン	—	75%(10 μM)
8 A	5-ピリジン-3-イル-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン	—	27%(10 μM)
9 A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン	1.5	—
10 A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[h]イソキノリン-1-オン	3.5	—
11 A	6-メトキシ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	214	—

10

20

30

40

【表 4】

1 1 B	6-ヒドロキシ-2-(4-メチル- ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒド ロ-2H-イソキノリン-1-オン	1 3 9	---
1 2 A	5-クロロ-2-(4-メチル-ピリ ジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ- 2H-イソキノリン-1-オン	---	6 4 %(1 0 μ M)
1 3 A	5-メトキシ-2-(4-メチル-ピ リジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ -2H-イソキノリン-1-オン	9 1 7	---
1 4 A	2-(4-フルオロ-フェニル)-5- (4-メチル-ピリジン-3-イル)- 6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-オン	7 5 5	---
1 5 A	3-(4-フルオロ-フェニル)-5- (4-メチル-ピリジン-3-イル)- 6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-オン	---	3 5 %(1 0 μ M)
1 6 A	2-ピリジン-3-イル-7-トリ フルオロメチル-3,4-ジヒドロ- 2H-イソキノリン-1-オン	1 7 5	---
1 7 A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)- 6-トリフルオロメチル-3,4- ジヒドロ-2H-イソキノリン- 1-オン	9 5	---
1 8 A	2-(5-フルオロ-ピリジン-3- イル)-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン -1-オン	3 3 4	---
1 9 A	7-トリフルオロメチル-3,4-ジ ヒドロ-[2,4']ピイソキノリニル- 1-オン	4 4	---
2 0 A	4,4-ジメチル-2-(4-メチル- ピリジン-3-イル)-7-トリフル オロメチル-3,4-ジヒドロ-2H -イソキノリン-1-オン	3 6 9	---
2 1 A	7-トリフルオロメチル-2-(4- トリフルオロメチル-ピリジン-3 -イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イ ソキノリン-1-オン	5 6	---

10

20

30

40

【表 5】

22A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	---	42%(10 μ M)
23A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	227	---
24A	シクロプロパンカルボン酸[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イル]-アミド	---	53%(10 μ M)
25A	シクロプロパンカルボン酸[2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-アミド	---	35%(10 μ M)
26A	7-メトキシ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	17	---
27A	7-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	83	---
28A	1-エチル-6-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	70	---
29A	2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-7-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン	---	66%(10 μ M)
30A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-7-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	---	41%(10 μ M)
31A	7-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	727	---

10

20

30

【表 6】

32A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル	301	---
33A	7-クロロ-8-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	13	---
34A	8-クロロ-7-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	149	---
35A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	---	60%(10 μ M)
36A	2-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1(2H)-オン	54	---
37A	7-(5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン		63%(10 μ M)
38A	9-エチル-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-1-オン	23	---
39A	8-(シクロプロピルメチルアミノ)-7-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン、アセテート塩	---	76%(10 μ M)
40A	6,7-ジメトキシ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	---	12%(10 μ M)

10

20

30

【表 7】

4 1 A	6,7-ジクロロ-2-(4-メチル ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒ ドロイソキノリン-1(2H)-オン	--	1 0%(1 0 μ M)
4 2 A	9-エチル-3-メチル-2-(ピリ ジン-3-イル)-2,3,4,9-テト ラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b] インドール-1-オン	5 5	--
4 3 A	3-メチル-2-(ピリジン-3-イル))-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 5	--
4 4 A	5-フルオロ-8-メトキシ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3 ,4-ジヒドロイソキノリン-1(2 H)-オン	--	8%(1 0 μ M)
4 5 A	6-フルオロ-2-(4-メチル-ピ リジン-3-イル)-3,4-ジヒド ロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3 -c]ピリジン-1-オン	2 1 1	--
4 6 A	9-エチル-3-メチル-2-(4- メチル-ピリジン-3-イル)-2, 3,4,9-テトラヒドロ-b-カル ボリン-1-オン	4 4	--
4 7 A	8-フルオロ-2-(4-メチル-ピ リジン-3-イル)-7-トリフルオ ロメチル-3,4-ジヒドロ-2H- イソキノリン-1-オン	1 2	--
4 8 A	3-メチル-2-(4-メチル-ピリ ジン-3-イル)-7-トリフルオロ メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イ ソキノリン-1-オン	1 6	--
4 9 A	6,7-ジフルオロ-2-(4-メチ ルピリジン-3-イル)-3,4-ジ ヒドロイソキノリン-1(2H)-オ ン	1 5 9	--
5 0 A	8-フルオロ-2-(4-メチルピリ ジン-3-イル)3,4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン	6	--

10

20

30

40

【表 8】

5 1 A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	2 2	--
5 2 A	2-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	5 5 6	--
5 3 A	2-(4-((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	5 0	--
5 4 A	2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 9	--
5 5 A	6,7-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 2 5	--
5 6 A	2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 1 1 1	--
5 7 A	8-フルオロ-2-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン	5 4 8	--
5 8 A	2-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン	2 1 8	--
5 9 A	5-エチル-8-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	2 9	--
6 0 A	8-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	9	--

10

20

30

40

【表 9】

6 1 A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-1-オン	1 5 0 7	--
6 2 A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	1 7	--
6 3 A	2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	非活性	--
6 4 A	8-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	8 2 9	--
6 5 A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン	1 1 4 3	--
6 6 A	8-(4-メチルピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロチアゾロ[4,5-h]イソキノリン-9(6H)-オン	1 1	--
6 7 A	2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン	7 1 6	--
6 8 A	2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1(2H)-オン	2 8 2	--
6 9 A	7-(4-メチルピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-g]イソキノリン-8(5H)-オン	9 3	--
7 0 A	3-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	7 4 4	--
7 1 A	6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	--	--

10

20

30

40

【表 10】

72A	7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-g]イソキノリン-8(5H)-オン	730	---
73A	2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	14	---
74A	7-クロロ-2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	23	---
75A	7-クロロ-2-(4-エチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	8	---
76A	2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1(2H)-オン	4.2	---
77A	8-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	167	---
78A	6-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	非活性	---
79A	6-フルオロ-7-ヨード-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	19	---
80A	7-クロロ-6-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	173	---
81A	2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	---	---

10

20

30

40

【表 1 1】

8 2 A	7-クロロ-2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	3	—
8 3 A	6-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	—	—
8 4 A	7-クロロ-6-フルオロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	5.3	—
8 5 A	6-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 0 8	—
8 6 A	7-クロロ-6-メトキシ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 1	—
8 7 A	7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	—	—
8 8 A	7-クロロ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル	1 1	—
8 9 A	7-クロロ-2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	1 0	—
9 0 A	7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	—	—
9 1 A	7-クロロ-2-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル	1 1	—

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/065965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 C07D471/04 C07D471/14 C07D495/04 A61K31/435 A61K31/4725 A61P35/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 223 919 A1 (NIPPON SODA CO [JP]) 1 September 2010 (2010-09-01) Paragraphs [0105], [0106] and [0108] compounds where Y is oxygen and R1-R4 are H or methyl; paragraph [0105]; claims 1,5; table 3 -----	1-5, 10-13
A	WO 2010/090347 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; NAKAMURA TOSHIO [JP]; MASUDA SEIJI [JP]; FU) 12 August 2010 (2010-08-12) paragraph [0012]; claim 1 -----	1-14
A,P	WO 2010/149755 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BOCK MARK G [US]; GAUL CHRISTOPH [CH]; GUMMADI VENKA) 29 December 2010 (2010-12-29) claims 5,24 ----- -/--	1-20
<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 document 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 21 October 2011		Date of mailing of the international search report 28/10/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/065965

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>NJAR V C O ET AL: "INHIBITORS OF 17ALPHA-HYDROXYLASE/17,20-LYASE (CYP17): POTENTIAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 5, no. 3, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 163-180, XP001120335, ISSN: 1381-6128 page 165; examples SU-9055, SU-10603 -----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065965

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 2223919	A1	01-09-2010	WO	2009081579 A1		02-07-2009
WO 2010090347	A1	12-08-2010	AR	075229 A1		16-03-2011
			CA	2750714 A1		12-08-2010
WO 2010149755	A1	29-12-2010	US	2010331326 A1		30-12-2010
			UY	32730 A		31-01-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 4
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 3 M	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 5 A	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 4 7	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 217/22 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	C 0 7 D 217/22	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,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,IL,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(72)発明者 マーク・ジー・ボック

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72)発明者 クリストフ・ガウル

スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ベンカテシュワル・ラオ・グンマディ

インド 5 6 0 1 0 0 カルナタカ、バンガロール、ホスル・ロード、エレクトロニック・シティ・フェイズ・セカンド、ケイアイエイディビー・インダストリアル・エリア、3 9 - 4 0、オーリジーン・ディスカバリー・テクノロジーズ・リミテッド

(72)発明者 ヘンリク・メビッツ

スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 サウミトラ・セングプタ

インド 5 6 0 1 0 0 カルナタカ、バンガロール、ホスル・ロード、エレクトロニック・シティ・フェイズ・セカンド、ケイアイエイディビー・インダストリアル・エリア、3 9 - 4 0、オーリジーン・ディスカバリー・テクノロジーズ・リミテッド

F ターム(参考) 4C034 AL02

4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC15 CC23 CC29 DD12 DD15 EE01
 4C065 AA05 AA18 AA19 BB04 BB05 BB09 CC01 CC09 DD02 DD03
 EE02 HH09 JJ04 KK01 KK09 LL01 PP12
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD14 EE13 FF06 HH08 JJ05
 4C072 AA01 AA07 CC02 CC16 EE13 FF07 GG07 HH07 UU01
 4C084 AA19 MA02 NA14 ZB26 ZC20
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 BC30 BC42 CB05 CB09 CB29 GA07
 GA08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZC20