

(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 1	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04 C S P	4C034
A61K 31/4725 (2006.01)	A61K 31/4725	4C063
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04 105A	4C065
A61K 31/4365 (2006.01)	A61K 31/4365	4C071
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C072

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

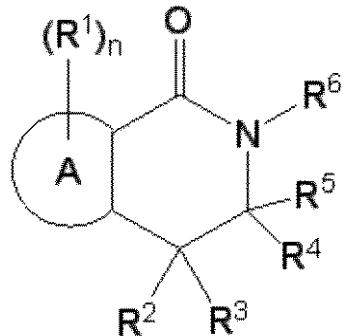
(21) 出願番号	特願2013-528663 (P2013-528663)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成23年9月14日 (2011.9.14)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成25年5月14日 (2013.5.14)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/065965	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(87) 國際公開番号	W02012/035078	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 國際公開日	平成24年3月22日 (2012.3.22)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	2719/CHE/2010	(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康
(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)		

最終頁に続く

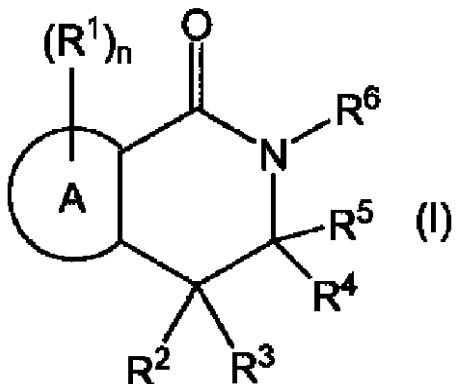
(54) 【発明の名称】 17 α-ヒドロキシラーゼ／C17, 20-リアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、式(I)



(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。

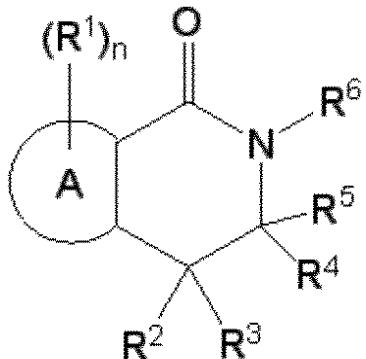
式(I)の化合物の重水素化誘導体も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



(I)

〔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くよく ;

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、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 ;

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、-NHCO(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。

【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

10

20

30

40

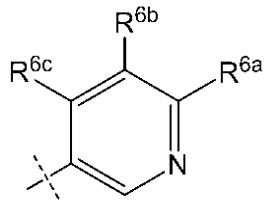
50

あり、ここで、該シクロアルキルは場合によりヒドロキシ、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH(O(C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHCO}-\text{(C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)-NH(C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $-\text{C(O)-N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル})_2$ または $-\text{C(O)-O(C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 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 $-\text{C(O)OC}_3$ 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 $-\text{NHCOCH}_3$ 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。

【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いくよい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：

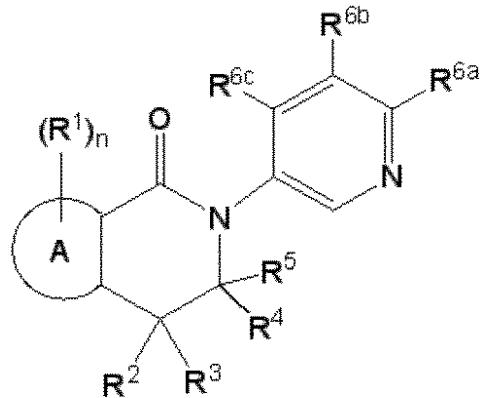
- 2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン；
 1-エチル-6-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ビロ口口[2,3-c]ピリジン-7-オン；
 9-エチル-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-1-オン；
 9-エチル-3-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-1-オン；
 9-エチル-3-メチル-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2,3,4,9-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-2H-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-2H-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-1H-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-1H-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-1H-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(6H)-オン；
 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；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(2H)-オン；

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式(I)

【化3】



(II)

〔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くよく；

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-C_H₂-(C₃-C₆)シクロアルキルであり、R^{1c}は(C₁-C₄)アルキル、-C_H₂-(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阻害により介する疾患、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か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阻害により介する疾患、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か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阻害により介する疾患、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。 10

【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-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、例えば重度の恶心、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、多剤耐性を経由して耐性となる。

【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GnRH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できることが証明されている。GnRHアナログは、GnRH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。

【0008】

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。

【0009】

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PCa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-hydroxylase-C_{17,20}-lyase (CYP17) : Potential agents for the treatment of prostate cancer", Current Pharm. Design, 1999, 5 : 163-180)。

【0010】

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に示唆されるとおり、アンドロゲン生合成の完全で排他的な除去をもたらす、CYP17の強力かつ選択的な阻害剤の開発である。

【0011】

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}-リニ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、WO92/15404、WO93/20097、EP-A288053、EP-A413270などに開示されている。例えば、WO94/27989、WO96/14090およびWO97/00257における非ステロイド型化合物として、WO95/09157にはアゾール誘導体が記載され、US5,491,161には1H-ベンゾイミダゾール誘導体が記載され、WO99/18075にはジヒドロナフタレン誘導体が記載され、WO99/54309にはナフタレン誘導体が示されている。

【0012】

種々の強力なCYP17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CYP17阻害剤であるアビ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-hydroxylase/C_{17,20}-lyase inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer", Br. J. Cancer, 2004, 90 : 2317-2325)。アビラテロンは、WO200900132、WO2008024485、WO2006021776、WO09509178、WO09320097のような特許に記載されている。

【0013】

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-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾールであるYM116およびNCI-H295ヒト副腎皮質癌細胞におけるC₁₇₋₂₀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P450(17アルファ-ヒドロキシラーゼ/C₁₇₋₂₀リアーゼ)の新規非ステロイド性阻害剤、YM116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

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。

【0014】

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(MEDI206)に記載されている。

【0015】

本発明の背景音さらなる説明は、U.S. 20080280864 A1 または WO 2015
4382A1 のような特許出願に示されている。

10

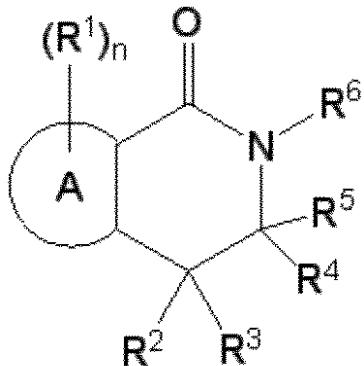
【発明の概要】

【0016】

要約

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

【化1】



20

(I)

〔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くよく ;

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-C(H₂)-(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 ;

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てよいキノリン-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、- NH₂、- NH(C₁ - C₄)アルキル、- N((C₁ - C₄)アルキル)₂、- NHCO(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いくよく；

n が 1、2 または 3 であり；

R¹ がハロ、(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} が H または (C₁ - C₄)アルキルであり、R^{1b} が (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} が (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 が独立して H または (C₁ - C₄)アルキルであるかまたは R² または R³ が R⁴ または R⁵ と一体となって二重結合を形成し；

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、- NH₂、- NH(C₁ - C₄)アルキル、- N((C₁ - C₄)アルキル)₂、- NHCO(O)-(C₁ - C₄)アルキル、- C(O)N H₂、- 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 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、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、- (CH₂)_r-O(C₁ - C₄)アルキル、- (CH₂)_r-CH(O(C₁ - C₄)アルキル)₂、- NH₂、- NH(C₁ - C₄)アルキル、- N((C₁ - C₄)アルキル)₂、- NHCO(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 または - C(O)-O(C₁ - C₄)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、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、- (CH₂)_r-O(C₁ - C₄)アルキル、- (CH₂)_r-CH(O(C₁ - C₄)アルキル)₂、- NH₂、- NH(C₁ - C₄)アルキル、- N((C₁ - C₄)アルキル)₂、- NHCO(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 または - C(O)-O(C₁ - C₄)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。

10

20

30

40

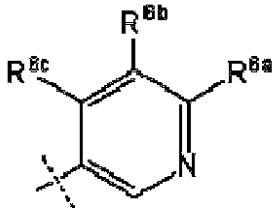
50

$\text{H C(O) - (C}_1\text{ - C}_4\text{)アルキル}$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O) - NH(C}_1\text{ - C}_4\text{)アルキル}$ 、 $-\text{C(O) - N((C}_1\text{ - C}_4\text{)アルキル})_2$ または $-\text{C(O) - O(C}_1\text{ - C}_4\text{)アルキル}$ 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】



10

(6)

であり、ここで、 R^6 ^aはHであり； R^6 ^bはH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_3$ であり； R^6 ^c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、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、-NH₂または-NHC(O)CH₃で置換されていてよい。好ましくは、 R^6 ^aはHであり； R^6 ^bはHであり； R^6 ^c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^6 ^aはHであり； R^6 ^bはH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_3$ であり； R^6 ^c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、-NH₂または-NHC(O)CH₃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^6 ^aはHであり； R^6 ^bはH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたは $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_3$ であり； R^6 ^c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、-NH₂または-NHC(O)CH₃である；またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0023】

好ましくは、 R^6 ^aはHであり； R^6 ^bはHであり； R^6 ^c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^6 ^cはメチルである。他の特定の態様において、 R^6 ^c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 - (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 ; 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 , 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 - (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。

【 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いくよい 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 】

10

20

30

40

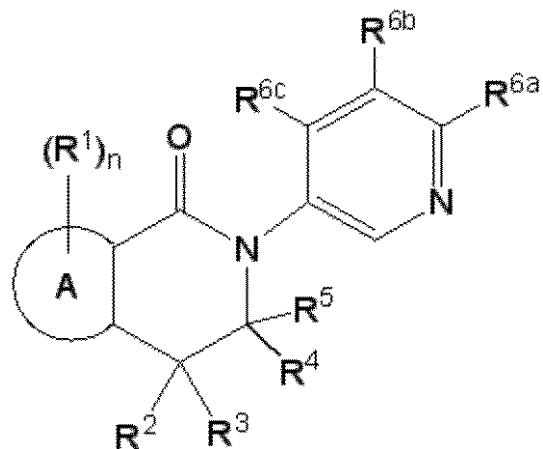
50

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-2H-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-ピロ口[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-1H-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-1H-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-2H-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-2H-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-1H-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-1H-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-1H-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(6H)-オン；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；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(2H)-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
20

【0028】

本発明の他の面において、式(II)

【化3】



(II)

[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くよう；
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。] 10 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。 20

【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。 30

【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)。

【0037】

定義

ここで使用する用語“アルキル”は、一般式 C_nH_{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、アシリル(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

【0038】

“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含まれる(例えば、クロロフルオロメチル)。

【0039】

“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-C_H₂D(“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

【0040】

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。

30

【0041】

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。

【0042】

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

【0043】

“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)。

【0044】

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。

【0045】

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、单環、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、ノルボロニル(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)。典型的单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(例えばブリニル、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 / C_{17,20} - 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 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

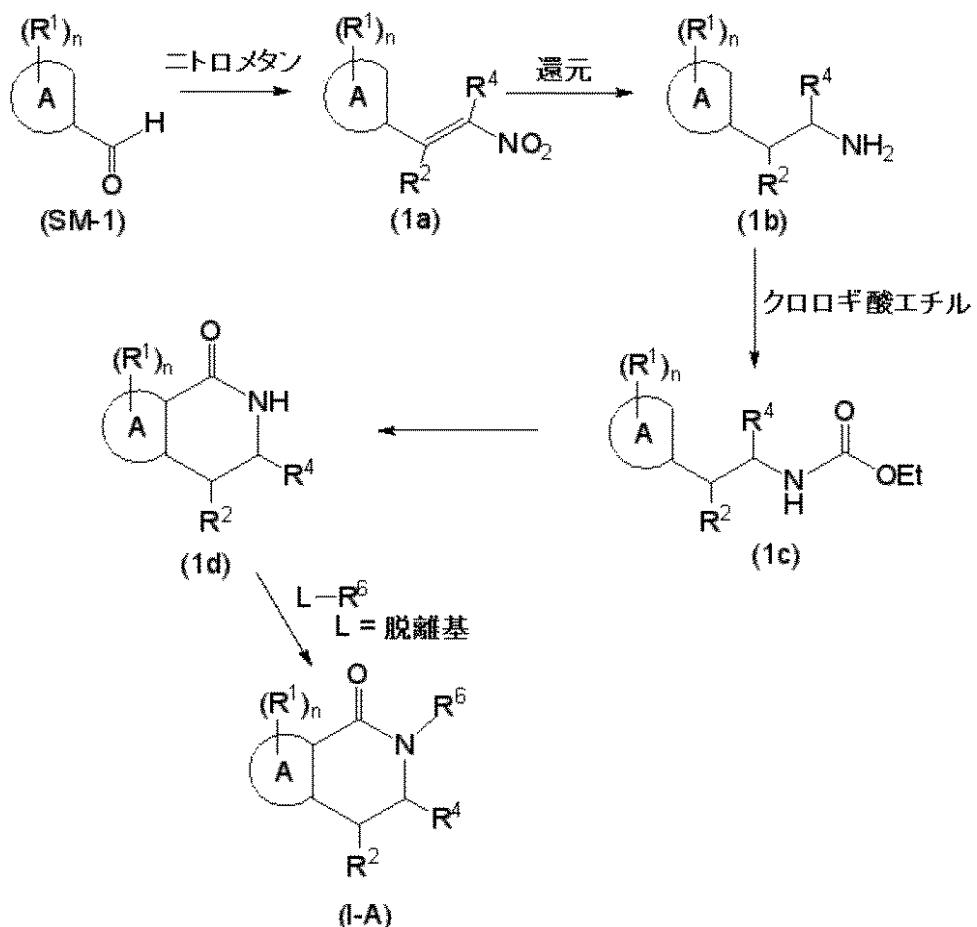
【0057】

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ハイドライド(LAH)またはリチウムボロハイドライド(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、例えばブ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リ-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】

以下のスキーム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】

10

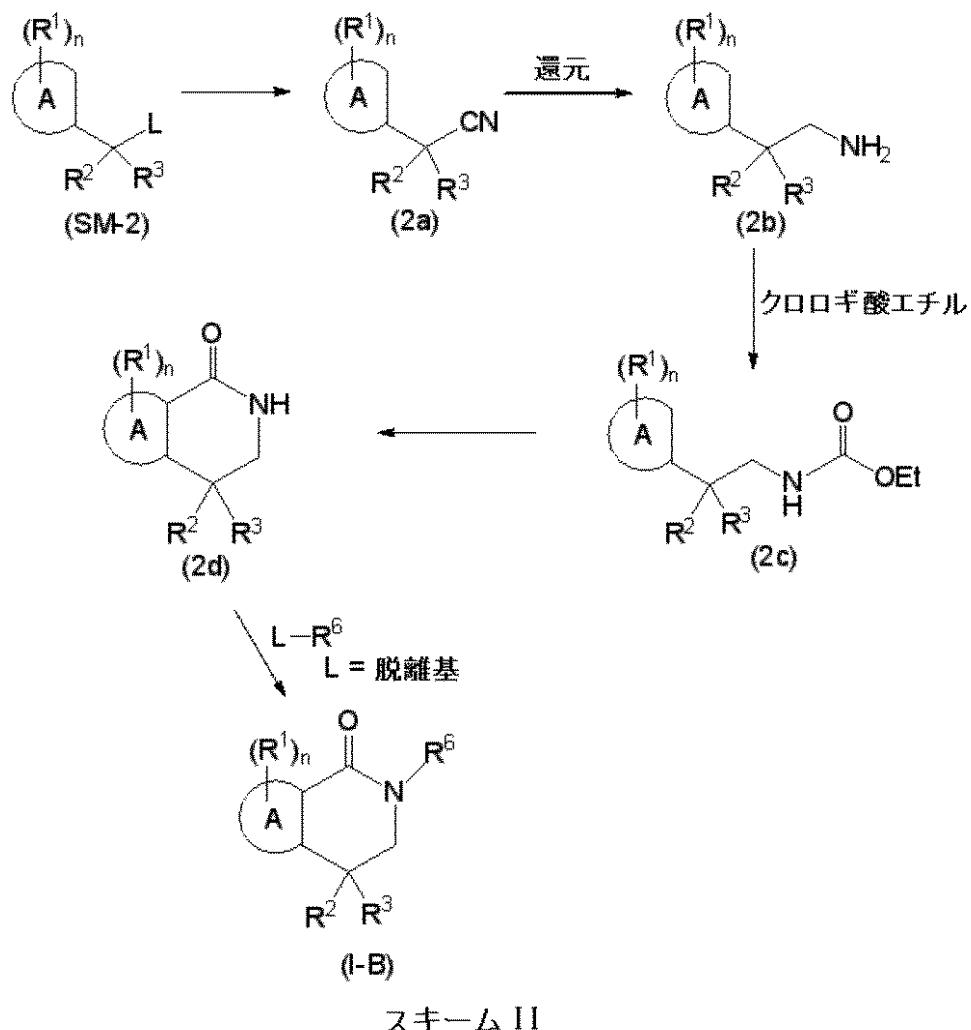
20

30

40

50

【化5】



【0062】

30

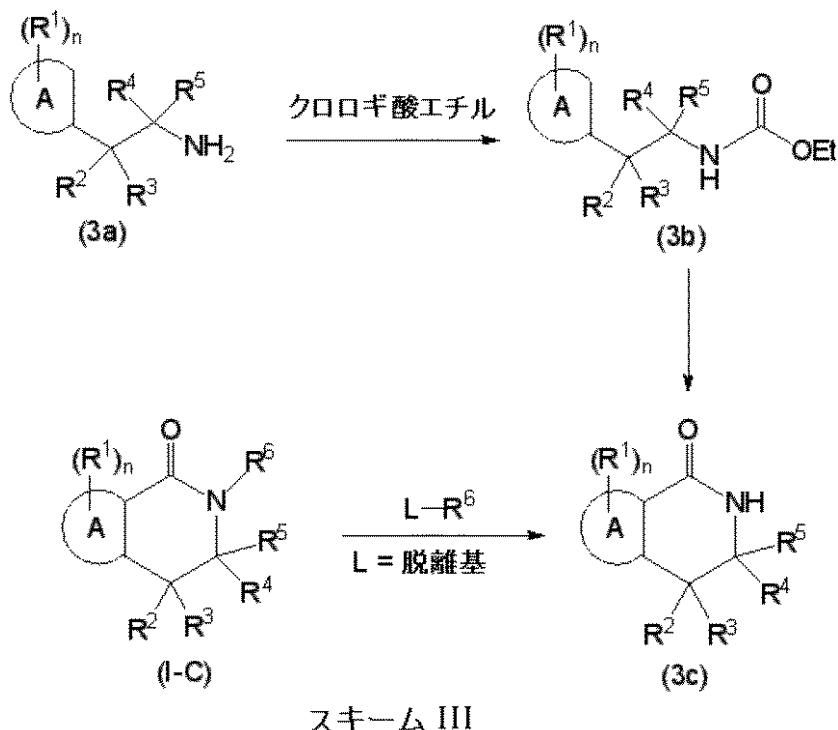
シアノ中間体(2a)を、Lが脱離基である出発物質(SM-2)とナトリウムシアニドの反応により製造できる。シアノ基を、当業者に周知の方法、例えば、シアノ中間体(2a)を、圧力下、parr水素化装置中でラネイニッケルおよびアンモニアのメタノール溶液の存在下で反応させることによりアミンに還元できる。本発明の化合物(I-B)を、中間体(1c)および(1d)および化合物(I-A)について上記スキームIに準じる方法を使用して中間体(2b)から製造できる。

【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】

【化6】



スキーム III

10

20

30

【0065】

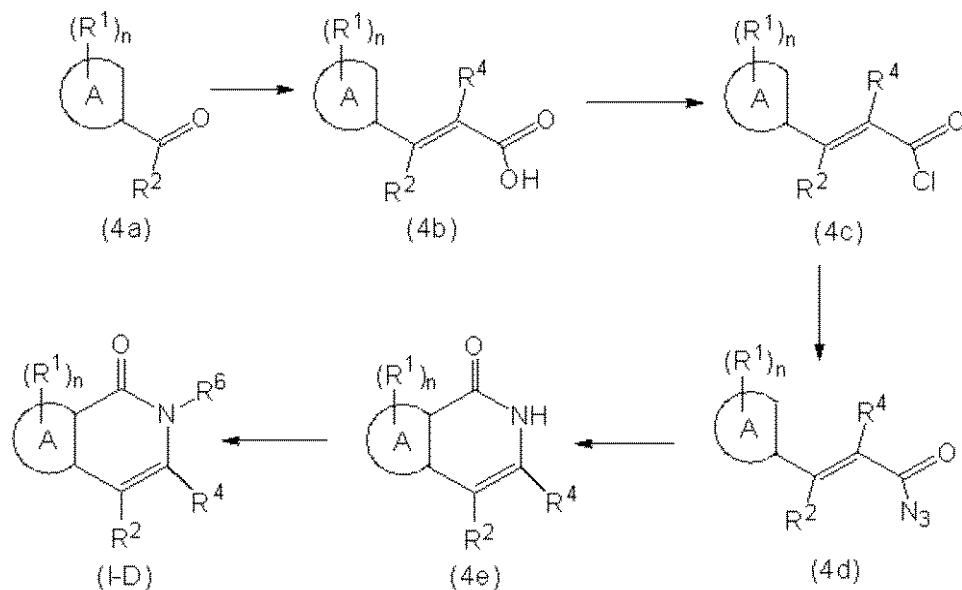
カルバミン酸エチルエステル中間体(3b)を、クロロギ酸エチルと所望のアルキルアミノ中間体(3a)を塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下で縮合することにより合成できる。ラクタム中間体(3c)を形成するための環化は、ポリリン(polyphosphoric)酸の存在下、高温(例えば、約120)で達成できる。あるいは、環化を、上のスキームIに記載した方法を使用して達成し得る(例えば、五酸化リンおよびオキシ塩化リンで還流温度で処理)。所望の R^6 を、上のスキームIおよびIIに記載の方法に準じる方法を使用して付加して(例えば、鈴木カップリング)、本発明の化合物(I-C)を製造し得る。

【0066】

以下のスキーム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。

【0067】

【化7】



スキームIV

【0068】

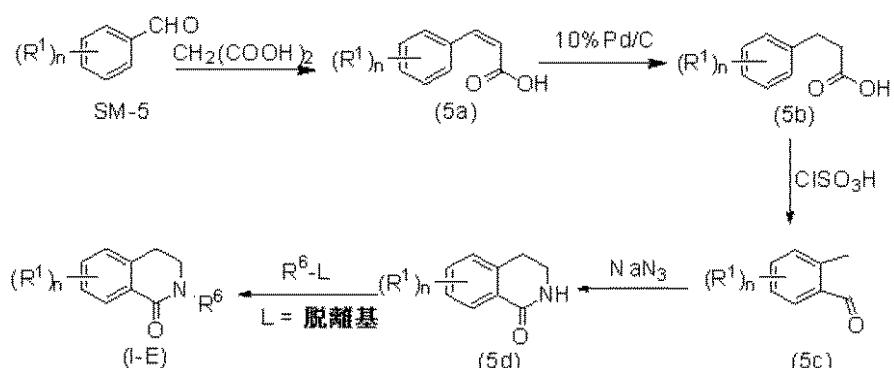
アクリル酸中間体(4 b)は、カルボキシアルデヒドとマロン酸を、塩基(例えばピペリジン)の存在下、適当な溶媒(例えばピリジン)中、室温で縮合させることにより利用可能である。反応を完了させるために、反応温度を上げてよい。得られた酸を、塩化チオニルで、有機溶媒(例えばトルエンまたはジクロロメタン)中、室温から反応溶媒の還流温度までの温度で処理することによりその酸クロライド(4 c)に変換する。不飽和酸クロライド(4 c)をジオキサン中、不活性雰囲気下、0°で攪拌し、ナトリウムアジド水溶液で処理して(4 d)を得る。アシルアジド(4 d)をジクロロメタンに溶解し、この溶液をジフェニルエーテルに添加する。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(4 e)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R⁶で置換して、本発明の化合物(I-D)を得てよい。

【0069】

以下のスキーム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(5 a)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5a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(5c)への環化を、中間体(5b)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-1H-インデン-1-オン中間体(5c)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(2H)-オン中間体(5d)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-1H-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-1H-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。

20

【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(2H)-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(2H)-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々の方法は、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、Tetrahedron (1982), 38(20), 3035-3042に記載の方法に従い、3-プロモピリジンおよびヨードメタン-d₃から製造できる(その中の下の化合物11参照)。あるいは、4-トリジュウテロメチル-3-プロモピリジンを、当業者に周知の方法を使用して3-プロモ-4-エチニルピリジンから製造できる。

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に適當な同位体の例は、水素の同位体、例えば²Hおよび³H、炭素の同位体、例えば¹¹C、¹³Cおよび¹⁴C、塩素の同位体、例えば³⁶C、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、インビオ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。

30

【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。

【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。

40

【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以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、適當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。

【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さっ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、蠍、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、PEG 400、PEG 300)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、流通常物品は、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、瓶(プラスチックおよびガラス)、サシェット、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ブラー・ジューも含んでよい。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Cyp17阻害剤は、特に癌の処置において、少なくとも1種の付加的薬理学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、ビンカアルカロイド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビノレルビンまたはビンフルニンおよび他の抗癌剤、例えばシスプラチニン、5-フルオロウラシルまたは5-フルオロ-2-4(1H,3H)-ピリミジンジオン(5FU)、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て、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；MMP阻害剤；mTOR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、これを低減した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；ヘパラナーゼ阻害剤；Ras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；F1t-3の活性を標的と

40

50

し、低減したるは阻害する化合物；Hsp90阻害剤、例えば17-AAG(17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMAG(17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-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)；カイネシス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のペントミジン／クロルプロマジン；P13K阻害剤；RAF阻害剤；EDG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含まれる。抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、NSAID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。

【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ン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。

【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.4,659,516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。

【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.4,636,505に記載のとおり製剤できるビカルタミド(CASODEX)を含むが、これに限定されない。

【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.4,100,274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.5,843,901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(gimatanecan)、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(WO99/17804)の化合

10

20

30

40

50

物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、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。トポテカンは、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“トボイソメラーゼ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(リボソーム製剤、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)、アントラキノン系ミトキサンtron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またはアドリア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tron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、ピンカアルカロイド、例えば、ピンプラスチン、特に硫酸ピンプラスチン、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、商品名タキソールの下に市販されている形態で投与できる。硫酸ピンプラスチンは、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FARMSТИN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、USS 5,010,099に開示のとおりに得ることができる。WO 98/10121、USS 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

【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。

30

【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бин、ゲムシタбин、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бин、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бин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бин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／低減させする化合物

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WO 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B4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 1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 1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 1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に開示のスタウロスボリン誘導体、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、ブリオスタチン1、ペリホシン；イルモホシン；RO 318220およびRO 3 20432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；イソキノリン化合物、例えばWO 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)またはチロホスチニンを含む、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。チロホスチニ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ニンA23/RG-50810；AG 99；チロホスチニンAG 213；チロホスチニンAG 1748；チロホスチニンAG 490；チロホスチニンB44；チロホスチニンB44 (+) エナンチオマー；チロホスチニンAG 555；AG 494；チロホスチニンAG 556、AG957およびアダフォスチニン(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 68 0410、アダフォスチニン)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WO 9 7 / 0 2 2 6 6

10

20

30

40

50

(例えば実施例39の化合物)またはE P 0 5 6 4 4 0 9、W O 9 9 / 0 3 8 5 4、E P 0 5 2 0 7 2 2、E P 0 5 6 6 2 2 6、E P 0 7 8 7 7 2 2、E P 0 8 3 7 0 6 3、U S 5 , 7 4 7, 4 9 8、W O 9 8 / 1 0 7 6 7、W O 9 7 / 3 0 0 3 4、W O 9 7 / 4 9 6 8 8 、W O 9 7 / 3 8 9 8 3 および特に、W O 9 6 / 3 0 3 4 7(例えばCP358774として知られる化合物)、W O 9 6 / 3 3 9 8 0(例えば化合物ZD1839)およびW O 9 5 / 0 3 2 8 3(例えば化合物ZM105180)に一般的に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W O 0 3 / 0 1 3 5 4 1に開示の7H-ピロ口-[2,3-d]ピリミジン誘導体; および1)c-Met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-Met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-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物またはc-Met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2AまたはCDC25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)、エトロコキシブ、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、エチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロン酸”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BONDRAZATの下に市販されている形態で投与できる。“リセドロン酸”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(CerticanO)、CCI-779およびABT578に関する。

【0110】

ここで使用する用語“ヘバラナーゼ阻害剤”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“ファルネシリ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。

10

【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Bortezomib(ベルケイド)およびMLN 341を含む。

20

【0116】

ここで使用する用語“マトリックスマ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フおよびその経口生体利用可能アナログマリマスタッフ(BB-2516)、プリノマスタッフ(AG3340)、メタスタッフ(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(F1t-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-アラビノフルノシリシトシン(arac)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。

30

【0118】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(F1t-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F1t-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、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

40

【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】

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、ベバシズマブ(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。

【0121】

急性骨髓性白血病(AML)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て、特にAMLの処置に使用される治療と組み合わせて使用できる。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AML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、テニボシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチントypically P K C 4 1 2と組み合わせて投与できる。
10

【0122】

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Ara-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-MP)およびフルダラビンホスフェートも含まれる。

【0123】

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

【0124】

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。

【0125】

ここで使用する用語“EDG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

【0126】

用語“リボヌクレオチドレダクター阻害剤”は、フルダラビンおよび/またはシトシンアラビノシド(arac)、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(ALLに対して特にarac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阻害剤は、特にヒドロキシウレアまたは2-ヒドロキシ-1H-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

【0127】

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 5,461,076に開示の化合物を含むが、それに限定されない。

【0128】

特にWO 98 / 35958(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WO 00 / 09495、WO 00 / 27820、WO 00 / 59509、WO 98 / 11223、WO 00 / 27819およびEP 0769947に開示の化合物、タンパク質またはVEGF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rhumaAbおよびRHUFab、VEGFアブタマー、例えばMacugon; 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 およびポルフィミ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。

30

【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。

【実施例】

【0134】

以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】

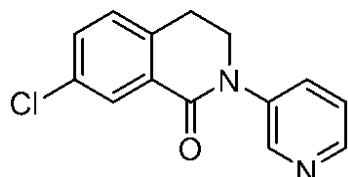
DABCO	1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIBAL-H	ジイソブチルアルミニウムハイドライド	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
DIPPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	10
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド	
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン	
LAH	リチウムアルミニウムハイドライド	
Pd ₂ (d _b a) 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ライド	20
TEA	トリエチルアミン	
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】

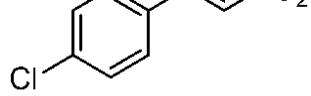


(IA)

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

40

50

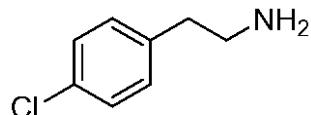
物を室温で1時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をHCl(50mL)および水(50mL)で反応停止させ、さらに1時間、室温で攪拌した。形成した固体を回収し、減圧下に乾燥させて、3.4gの生成物を得た(87%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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】



10

(I-1b)

乾燥THF(50mL)に溶解した1-クロロ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-1a: 3.4g、0.0185mmol)を、攪拌中のLAH(1.3g、0.03707mmol)の乾燥THF(50mL)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時間攪拌した。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(3mL)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、2.6g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。

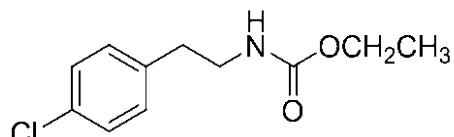
20

¹H NMR (CDCl₃, 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】



30

(I-1c)

クロロギ酸エチル(1.92mL)および2N Na₂CO₃溶液(20mL)を、攪拌中の2-(4-クロロ-フェニル)-エチルアミン(I-1b: 2.6g、0.01667mmol)のクロロホルム(20mL)溶液に添加した。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(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、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%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2gの生成物を得た(52.6%収率)。

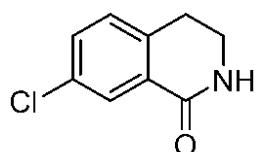
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.4 (br s, 1H), 4.35-3.76 (m, 2H), 3.64-3.15 (m, 2H), 3.1-2.6 (m, 2H), 1.5-0.9 (m, 3H)

40

【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：

【化13】



(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-プロモ-ピリジン(88.9 mL、0.9065 mmol)を添加した。反応混合物を110°C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)

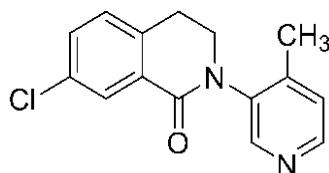
HPLC: 94.25%

【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14】



(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-

10

20

30

40

50

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

^1H NMR (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%

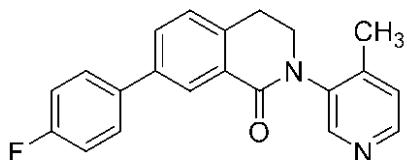
【0142】

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



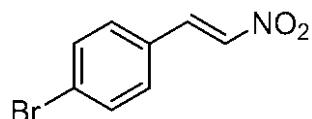
(3A)

【0143】

20

工程 1 : 中間体 1 - プロモ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 3a) 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 - プロモ - ベンズアルデヒド(10g、0.05404mmol)のエタノール(250mL)をニトロメタン(2.92mL、0.5404mmol)および10N NaOH(2.26g、0.05674mmol)と反応させて、10.7g の生成物を得た(84.2% 収率)。

30

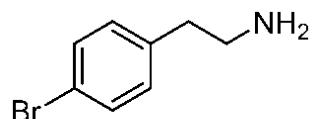
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.06-7.88 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.51-7.32 (m, 2H)

【0144】

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

【化17】

40



(I-3b)

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 - プロモ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン (I - 3a: 10.5g、0.046055mmol) の乾燥 THF (100mL) を LAH (3.4g、0.09210mmol) の乾燥 THF (100mL) と反応させて、7.5g 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)。

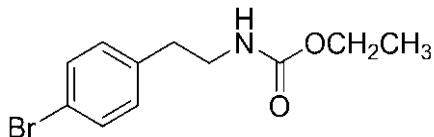
LCMS 純度: 82.92%, m/z = 199.9 (M+1)

【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 - 3c) の製造 :

【化 1 8】



(I-3c)

10

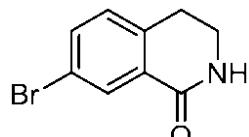
実施例 1、工程 3 に準じる反応条件および後処理を使用して、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチルアミン (I - 3b : 7 . 5 g、0 . 0 3 7 2 mmol) のクロロホルム (6 0 mL) をクロロギ酸エチル (4 . 3 mL、0 . 0 4 5 1 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (6 0 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、5 . 1 g の生成物を得た (5 0 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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 - 3d) の製造 :

【化 1 9】



(I-3d)

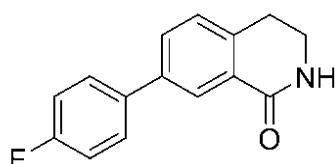
実施例 1、工程 4 に準じる反応条件および後処理を使用して、[2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル (I - 3c : 5 g、0 . 0 1 8 3 8 mmol) の POCl₃ (2 0 mL) を P₂O₅ (5 . 2 g、0 . 0 3 6 7 6 mmol) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、5 0 0 mg の生成物を得た (1 2 % 収率)。

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 - 3e) の製造 :

【化 2 0】



(I-3e)

40

1 M Na₂CO₃ (2 1 1 . 8 mg、2 . 0 1 7 5 mmol) を、予めアルゴンで 3 0 分間脱気したエタノール (1 0 mL) およびトルエン (1 0 mL) の混合物に添加した。反応混合物をさらに 2 0 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 - 3e : 2 0 0 mg、0 . 8 7 7 1 9 mmol) 、 (4 - フルオロ - フェニル) - ジヒドロキシ - ボラン (2 4 5 mg、1 . 7 5 4 3 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (2 0 . 2 mg、0 . 50

0.1754 mmol)を添加した。得られた混合物を110°C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、200mg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(100mg、0.4132mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(108.5mg、0.4958mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)、ヨウ化銅(2.8mg、0.01432mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(14.2mg、0.1239mmol)およびリン酸カリウム(219.2mg、1.0330mmol)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、15mg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)

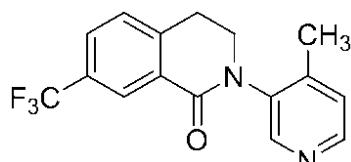
HPLC: 98.89%

【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】

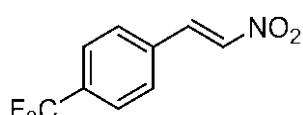


(4A)

【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(3g、17.24mmol)のエタノール(50mL)をニトロメタン(1.052g、17.24mmol)および10N NaOH(724mg、18.10mmol)と反応させて、2.5gの生成物を得た(67.56%収率)。

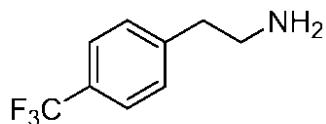
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.45-8.30 (m, 1H), 8.28-8.15 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)

【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:

50

【化23】



(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-4a: 2.5 g、11.5 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%)。

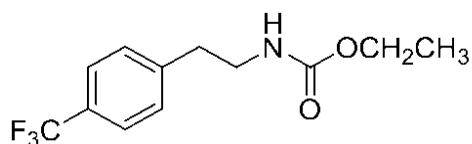
10

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-4c)の製造：

【化24】



20

(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-4b: 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2N 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)。

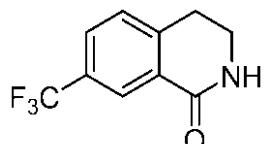
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 7.78-7.56 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 1H), 4.10-3.72 (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

30

【0153】

工程4：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-4d)の製造：

【化25】



(I-4d)

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-(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-4c: 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-2H-イソキノリン-1-オン(4A)の製造：

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 : 120 mg, 0.558 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(134 mg, 0.613 mmol)、1 , 4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(10.6 mg, 0.0558 mmol)、*t r a n s* - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン(23.7 mg, 0.167 mmol)およびリン酸カリウム(354 mg, 1.674 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、20 mgの生成物を得た(11.71 % 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)

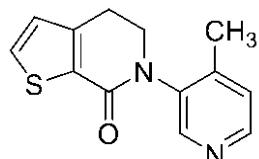
HPLC: 98.02%

【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(5A)の製造 :

【化26】

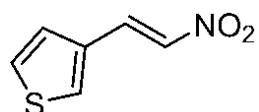


(5A)

【0156】

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

【化27】



(I-5a)

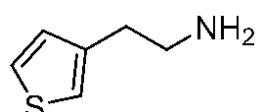
実施例 1、工程 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、チオフェン - 3 - カルボアルデヒド(3 g、26.78 mmol)のエタノール(50 mL)をニトロメタン(1.45 mL、26.78 mmol)および10 N NaOH(3.5 mL、28.11 mmol)と反応させた。得られた混合物を0で1.30時間攪拌して、3 gの生成物を得た(72.28 % 収率)。

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 - 5b)の製造：

【化28】



(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 - ピニル) - チオフェン(I - 5a : 3 g、19.35 mmol)の乾燥 THF(25 mL)をLAH(2.14 g、58.05 mmol)の乾燥 THF(25 mL)と反応させて、1.7 gの生成物を得た(69.19 %)。

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

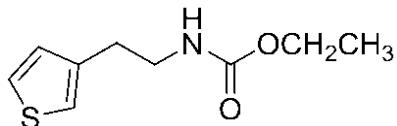
50

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

【0158】

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-5c)の製造：

【化29】



(I-5c)

10

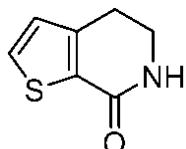
実施例1に準じる反応方法および後処理を使用して、2-チオフェン-3-イル-エチルアミン(I-5b: 1.7 g、13.38 mmol)のクロロホルム(10 mL)をクロロギ酸エチル(1.6 mL、16.73 mmol)および2 N Na₂CO₃溶液(10 mL)と0°で反応させた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(6%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、1.1 gの生成物を得た(41.35%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

【0159】

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

【化30】



(I-5d)

20

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-5c: 1.1 g、5.527 mmol)のPOCl₃(10 mL)をP₂O₅(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 (CDCl₃, 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)

【0160】

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(5A)の製造：

30

実施例1に準じる反応条件を使用して、5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(I-5d: 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CHCl₃溶液)で精製して、105 mgの生成物を得た(51.4%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

40

50

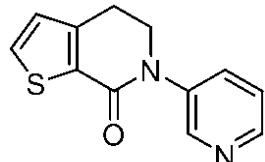
HPLC: 96.28%

【0161】

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(6A)の製造:

【化31】



(6A)

実施例1に準じる反応条件を使用して、5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(I-5d: 110mg、0.718mmol)を3-ブロモ-ピリジン(136mg、0.861mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(13.5mg、0.071mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(0.033mL、0.215mmol)およびリン酸カリウム(456mg、2.15mmol)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、65mgの生成物を得た(39.3%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)

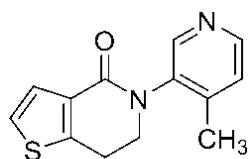
HPLC: 95.87%

【0162】

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(7A)の製造:

【化32】

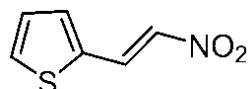


(7A)

【0163】

工程1：中間体2-(2-ニトロ-ビニル)-チオフェン(I-7a)の製造：

【化33】



(I-7a)

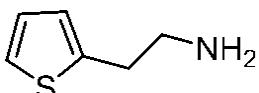
酢酸ナトリウム(3.6g、43.90mmol)およびメチルアミンヒドロクロライド(3.01g、44.57mmol)を攪拌中のチオフェン-2-カルボアルデヒド(5g、44.64mmol)のメタノール(95.64mL)溶液に添加した。ニトロメタン(108.08g、1770.14mmol)を5分間かけて滴下した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水およびDCMに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、1gの生成物を得た(15%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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】



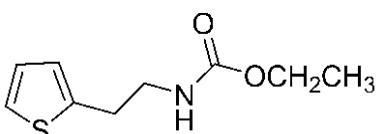
(I-7b)

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)

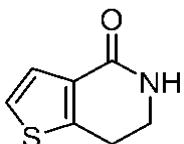
実施例1、工程3に準じる反応方法および後処理を使用して、2-チオフェン-2-イル-エチルアミン(I-7b: 1.2 g、9.448 mmol)のクロロホルム(15 mL)をクロロギ酸エチル(1.22 g、11.296 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(1.12 g、10.66 mmol)と0℃で反応させた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、100 mgの生成物を得た(10%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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POCl₃(10 mL)をP₂O₅(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CHCl₃溶液)で精製して、180 mgの生成物を得た(33.5%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

10

20

40

50

【0167】

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(7A)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-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(I-7d: 100mg、0.6527mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(171.5mg、0.7832mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(9.7mg、0.0652mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(27.8mg、0.1958mmol)およびリン酸カリウム(346.3mg、1.6318mmol)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、90mg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)

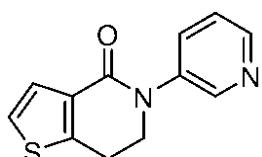
HPLC: 94.16%

【0168】

実施例8

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(8A)の製造:

【化37】



(8A)

実施例1に準じる反応条件を使用して、6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン(I-7d: 80mg、0.5221mmol)を3-ブロモ-ピリジン(99mg、0.6266mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(9.9mg、0.05221mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(22.2mg、0.15667mmol)およびリン酸カリウム(277.1mg、1.3054mmol)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、60mgの生成物を得た(50%収率)。

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)

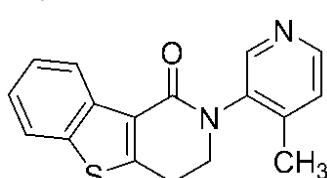
HPLC: 98.24%

【0169】

実施例9

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(9A)の製造:

【化38】



(9A)

【0170】

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

10

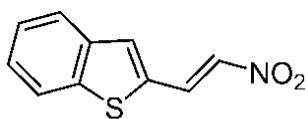
20

30

40

50

【化39】



(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時間攪拌して、2.1 gの生成物を得た(84%収率)。

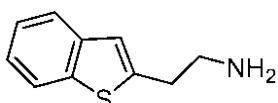
10

¹H NMR (CDCl₃, 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-9b)の製造：

【化40】



(I-9b)

20

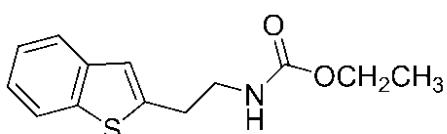
実施例1、工程2に準じる反応条件および後処理を使用して、2-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゾ[b]チオフェン(I-9a: 2.1 g、0.010 mol)の乾燥THF(30 mL)をLAH(0.81 g、0.021 mol)の乾燥THF(20 mL)と反応させて、1.6 gの生成物を得た(87.91%収率)。

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-9c)の製造：

【化41】



(I-9c)

30

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-9b: 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 Na₂CO₃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、1.2 gの生成物を得た(54.5%収率)。

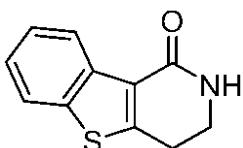
40

¹H NMR (CDCl₃, 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-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン(I-9d)の製造：

【化42】



(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-9c: 1.1 g、0.028 mol)のPOCl₃ (1.5 mL)をP₂O₅ (1.37 g、0.0097 mol)と反応させた。得られた混合物を105 °C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 (CDCl₃, 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-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン-1-オン(9A)の製造:

20

実施例1に準じる反応条件を使用して、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: 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(5.0 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CHCl₃溶液)で精製して、90 mgの生成物を得た(39.13%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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

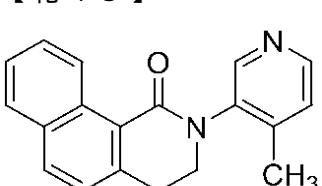
HPLC: 98.59%

【0175】

実施例10

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

30



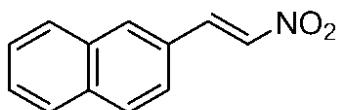
(10A)

40

【0176】

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

【化44】



(I-10a)

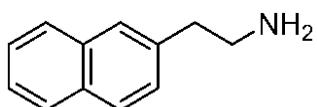
実施例1、工程1に準じる反応方法および後処理を使用して、ナフタレン-2-カルボアルデヒド(3g、19.20mmol)のエタノール(35mL)をニトロメタン(1.17g、19.49mmol)および10N NaOH(0.807g、20.17mmol)と反応させた。得られた混合物を0で1時間攪拌して、3.2gの生成物を得た(84.21%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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-10b)の製造：

【化45】



(I-10b)

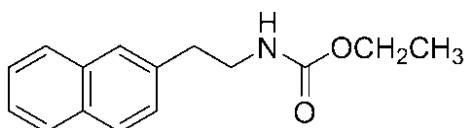
実施例1、工程2に準じる反応条件および後処理を使用して、2-(2-ニトロ-ビニル)-ナフタレン(I-10a: 3g、15.00mmol)の乾燥THF(15mL)をLAH(1.14g、30.00mmol)の乾燥THF(15mL)と反応させて、3.2gの粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (CDCl₃, 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-10c)の製造：

【化46】



(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-10b: 2.4g、14.03mmol)のクロロホルム(25mL)をクロロギ酸エチル(1.8g、16.75mmol)および2N Na₂CO₃溶液(1.76g、16.75mmol)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、1.4gの生成物を得た(41.17%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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-2H-ベンゾ[h]イソキノリン-1-オン(I-10d)の製造：

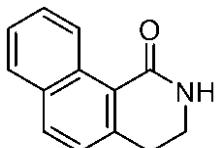
10

20

30

40

【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-10c: 1.3 g, 5.349 mmol)の POC₁₃ (16 mL)を PO₅ (1.58 g, 11.205 mmol)と反応させた。得られた混合物を 110 °C 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 (CDCl₃, 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)

【 0 1 8 0 】

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(10A)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-2H-ベンゾ[*h*]イソキノリン-1-オン(I-10d: 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-シクロヘキシリ-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CHCl₃溶液)で精製して、162 mgの生成物を得た(55.47%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

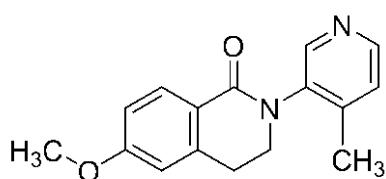
LCMS 純度: 99.93%, m/z = 288.7 (M+1)

HPLC: 97.65%

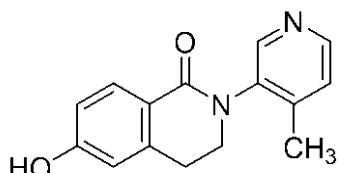
【 0 1 8 1

実施例 1-1
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)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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン(11B)の製造：

【化 4 8】



(11A)

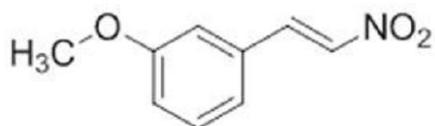


(11B)

【 0 1 8 2 】

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

【化49】



(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10N NaOH(4.7 g、118.518 mmol)と反応させた。得られた混合物を0°で4時間攪拌して、10.5 gの生成物を得た(49%収率)。

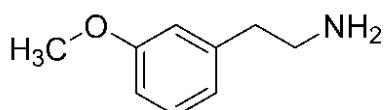
10

¹H NMR (CDCl₃, 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-11b)の製造：

【化50】



20

(I-11b)

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-11a: 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)。

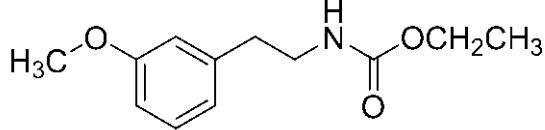
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.32-7.00 (m, 2H), 6.86-6.54 (m, 4H), 3.90-3.55 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

30

【0184】

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-11c)の製造：

【化51】



(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-11b: 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2N Na₂CO₃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、6.2 gの生成物を得た(68%収率)。

40

¹H NMR (CDCl₃, 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)

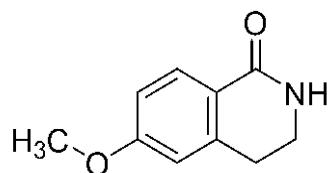
【0185】

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)

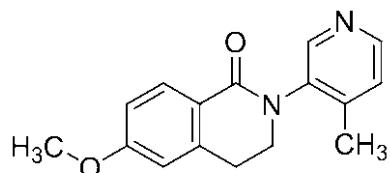
実施例 1、工程 4 に準じる反応方法および後処理を使用して、[2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル(I - 11c : 6.2 g、29.5238 mol)のPOCl₃(62 mL)をP₂O₅(8.38 g、59.047 mmol)と反応させた。得られた混合物を120℃で1時間攪拌して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのDCM溶液)で精製して、0.400 gの生成物を得た(7.6%収率)。

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 - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(11A)の製造 :

【化 5 3】



(11A)

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 - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(I - 11d : 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(4.0 mL)、ヨウ化銅(0.042 g、0.2247 mmol)、trans-N,N' - デミチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ディアミン(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)。

¹H NMR (CDCl₃, 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】

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(11B)の製造 :

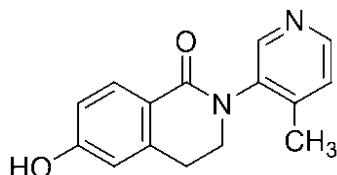
10

20

30

40

【化54】



(11B)

三臭化ホウ素(0.68mL、0.6715mmol)を、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: 0.120g、0.4477mmol)のDCM(2mL)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時間搅拌した。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(0.68mL、0.6715mmol)を添加し、搅拌をさらに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、0.011g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)

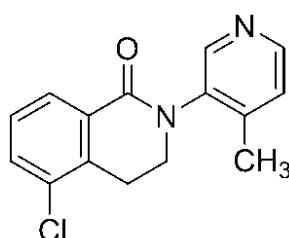
HPLC: 94.53%

【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-2H-イソキノリン-1-オン(12A)の製造:

【化55】

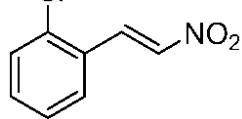


(12A)

【0189】

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

【化56】



(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(5g、35.7142mmol)のエタノール(161mL)をニトロメタン(1.93mL、35.7142mmol)および10N NaOH(1.35g、33.9607mmol)と反応させ

10

20

30

40

50

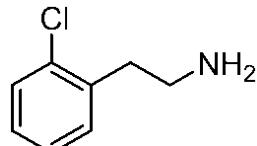
た。得られた混合物を 0 °C で 1 時間攪拌して、4.5 g の生成物を得た(75.73 % 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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 - 12b)の製造：

【化57】



10

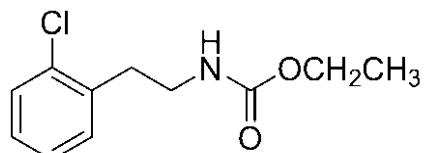
(I-12b)

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 - 12a: 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 - 12c)の製造：

【化58】



20

(I-12c)

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 - 12b: 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 Na₂CO₃ 溶液 (30 mL)と 0 °C で反応させた。得られた混合物を 5 °C 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 (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 (CDCl₃, 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 - 12d)の製造：

【化59】



40

(I-12d)

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 - 12c: 1.4 g、6.167 mmol)の POCl₃ (14 mL)を P₂O₅ (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DCM溶液)で精製して、100mg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-12d: 100mg, 0.552mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(121mg, 0.552mmol)、1 , 4 - ジオキサン(6mL)、ヨウ化銅(10.5mg, 0.0552mmol)、trans - N,N' - デミチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ディアミン(23.51mg, 0.165mmol)およびリン酸カリウム(190.44mg, 1.38mmol)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(35%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、28mgの生成物を得た(18%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

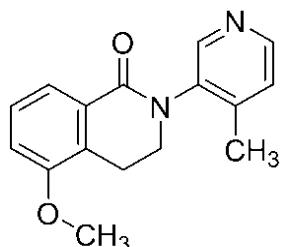
HPLC: 88.42%

【0194】

実施例13

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】

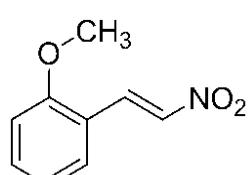


(13A)

【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-13a)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(5g, 36.7242mmol)のエタノール(166mL)をニトロメタン(1.98mL, 36.7242mmol)および10N NaOH(1.39g, 34.9602mmol)と反応させた。得られた混合物を0で1時間攪拌して、4.5gの生成物を得た(83.89%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

10

20

30

40

50

【0196】

工程2：中間体2-(2-メトキシ-フェニル)-エチルアミン(I-13b)の製造：

【化62】



(I-13b)

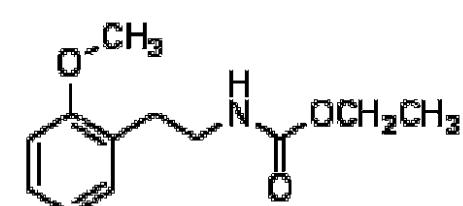
10

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、2-(2-メトキシ-2-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-13a: 4.5 g、25.1396 mmol)の乾燥THF(50 mL)をLAH(1.91 g、50.2793 mmol)の乾燥THF(50 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。

【0197】

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-13c)の製造：

【化63】



(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-13b: 3 g、0.019 mmol)のクロロホルム(30 mL)をクロロギ酸エチル(2.57 g、0.023 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5℃で1.30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、1.02 gの生成物を得た(25.2%収率)。

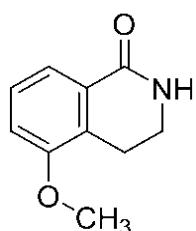
30

¹H NMR (CDCl₃, 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)

【0198】

工程4：中間体5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-13d)の製造：

【化64】



(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-13c: 0.9 g、0.0040 mmol)のPOCl₃(5 mL)をP₂O₅(1.19 g、0.0084 mmol)と反応させた。

50

得られた混合物を 110 °C 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 CHCl_3 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 - 2H - 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 - 2H - 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, 0.006mol)、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, 0.012mmol)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 (CDCl_3 , 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)

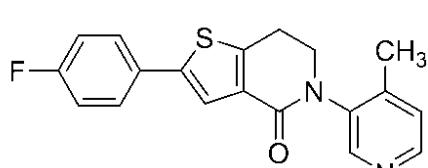
LCMS 純度: 87.32%, m/z = 269.1 (M+1)

HPLC: 87.69%

【0200】

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:

【化65】

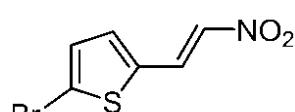


(14A)

【0201】

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

【化66】



(I-14a)

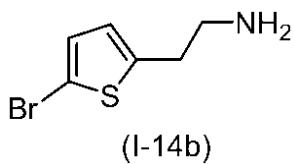
実施例 1、工程 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、5 - プロモ - チオフェン - 2 - カルボアルデヒド(5g, 26.17mmol)のエタノール(100mL)をニトロメタン(1.4mL, 26.17mmol)および10N NaOH(1.4mL, 27.47mmol)と反応させて、3g の生成物を得た(48.99%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 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 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - エチルアミン(I-14b)の製造:

【化67】



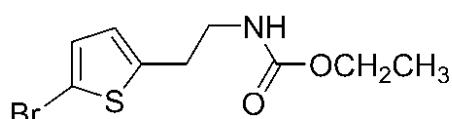
乾燥 T H F (30 mL)およびクロロトリメチルシラン(12.42 mL、98.24 mmol)を、
LiBH₄ (1.128 g、51.28 mmol)に10分間かけて窒素雰囲気下に滴下した。2
-ブロモ-5-(2-ニトロ-ビニル)-チオフェン(I-14a: 3 g、12.82 mmol)
の乾燥 T H F (30 mL)を20分間かけて滴下し、得られた混合物を室温で48時間攪拌
した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応混合物をメ
タノールで反応停止させ、濃縮して、6.2 gの粗製の生成物を得て、それを次工程に
おいてさらに精製することなく使用した。

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68】



(I-14c)

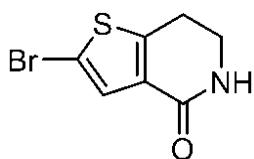
実施例1、工程3に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2-(5-ブロモ-
チオフェン-2-イル)-エチルアミン(I-14b: 2.64 g、12.81 mmol)のDCM(30 mL)
をクロロギ酸エチル(1.53 mL、16.01 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(30 mL)と0
で反応させた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2.7 gの生成物を得た(66.17%収率)。

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69】



(I-14d)

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)

10

20

30

40

50

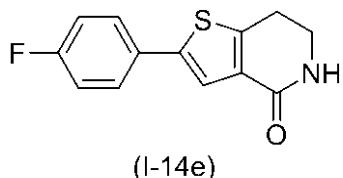
LCMS純度：99.14%， $m/z = 233.9$ ($M+2$)

【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(232mg、1.66mmol)を、攪拌中の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 : 300mg、1.38mmol)およびNa₂CO₃(211.8mg、2.0175mmol)のトルエン(20mL)および水(3mL)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(159mg、0.138mmol)を添加し、得られた混合物を100度一夜攪拌した。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、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(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、300mg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 : 150mg、0.61mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(133mg、0.61mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(11.6mg、0.061mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(25.98mg、0.183mmol)およびリン酸カリウム(323.3mg、1.525mmol)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、NaHCO₃溶液で中和し、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、30mg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%

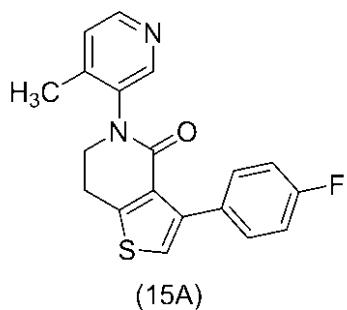
【0207】

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71】



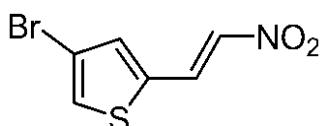
10

【0208】

工程1：中間体4-ブロモ-2-(2-ニトロ-ビニル)-チオフェン(I-15a)の製造

:

【化72】



(I-15a)

20

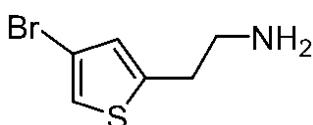
実施例1、工程1に準じる反応条件および後処理を使用して、4-ブロモ-チオフェン-2-カルボアルデヒド(5 g、0.02617 mmol)のエタノール(100 mL)をニトロメタン(1.7 mL、0.0327 mmol)および10 N NaOH(1.09 g、0.274 mmol)と反応させて、5 gの生成物を得た(81.9%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.04 (d, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H)

【0209】

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-15b)の製造：

【化73】



(I-15b)

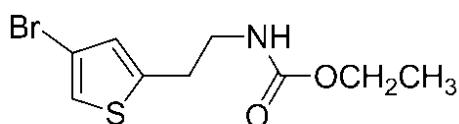
30

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LiBH₄(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。

【0210】

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-15c)の製造：

【化74】



(I-15c)

40

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-15b: 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2N Na₂CO₃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)。

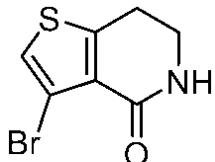
LCMS純度: 96.99%, m/z = 277.8 (M+1)

【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-15d)の製造 :

10

【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-15c: 6 g, 21.73 mmol)のPOCl₃(60 mL)をP₂O₅(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CHCl₃溶液)で精製して、2.6 gの生成物を得た(52%収率)。

20

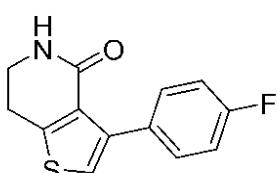
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.1 (s, 1H), 6.3-5.8 (br s, 1H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.06 (t, 2H)

【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-15c)の製造 :

30

【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-15b: 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)、Pd(PPh₃)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CHCl₃溶液)で精製して、300 mgの生成物を得た(47.02%収率)。

40

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(15A)の製造 :

40

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-15c: 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(

50

1.0 mL)、ヨウ化銅(11.6 mg、0.061 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-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%

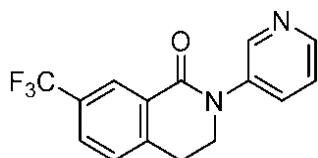
【0214】

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(I-16A)の製造:

【化77】



(I-16A)

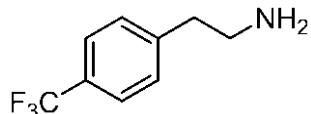
10

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

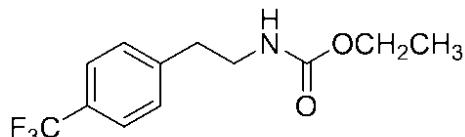
(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトニトリル(2 g、10.81 mmol)のアンモニアのメタノール溶液(50 mL)をparr水素化装置に入れたラネイニッケル(400 mg)のメタノール溶液に添加した。フラスコを50 PSIで一夜攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応混合物をセライイト床で濾過し、濾液を減圧下に乾燥させて、2 gの生成物を得た(97.89%収率)。

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 に記載のものと同じ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分間攪拌して、2.7

50

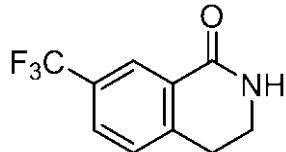
g の生成物を得た(97.79% 収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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)

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、10.34 mmol)のPOCl₃ (15 mL)をP₂O₅ (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)。

【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(I-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' - デミチル - 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)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

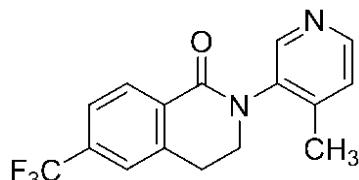
HPLC: 95.2%

【0219】

実施例1 7

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(I-17A)の製造：

【化81】

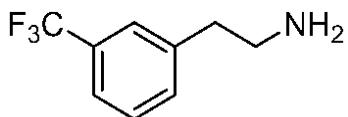


(17A)

【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82】



(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(2g、10.81mmol)のアンモニアのメタノール溶液(50mL)をラネイニッケル(400mg)と反応させて、2gの生成物を得た(97.89%収率)。

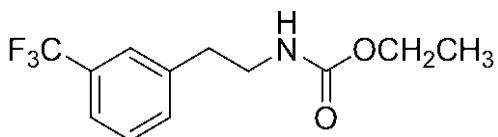
LCMS: m/z = 189.9 (M+2)

10

【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-17b)の製造：

【化83】



(I-17b)

20

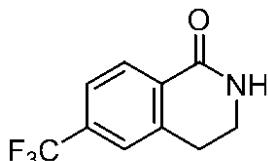
実施例1、工程3に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミン(I-17a: 2g、10.58mmol)のクロロホルム(25mL)をクロロギ酸エチル(1.37g、12.698mmol)および2N Na2CO3溶液(20mL)と0℃で反応させた。得られた混合物を室温で30分間攪拌して、2.7gの生成物を得た(97.79%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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-2H-イソキノリン-1-オン(I-17c)の製造：

【化84】



(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-17b: 2.7g、10.34mmol)のPOCl₃(15mL)をP₂O₅(2.9g、20.68mmol)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、350mgの生成物を得た(15.74%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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-2H-イソキノリン-1-オン(17A)の製造：

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 - 17c : 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' - デミチル - 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 (CDCl₃, 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)

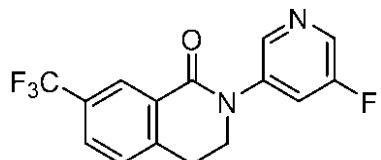
HPLC: 87.41%

〔 0 2 2 4 〕

実施例 1 8

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 (18 A) の 製 造 :

【化 8 5】



(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 - 16c : 9.0 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 (1.0 mL)、ヨウ化銅 (7.98 mg, 0.0419 mmol)、*trans* - N,N' - ジメチル - シクロヘキシリル - 1 , 2 - ジアミン (17.85 mg, 0.126 mmol) およびリン酸カリウム (2.22 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、3.5 mg の生成物を得た (27.19% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.7-8.2 (m, 3H), 7.85-7.39 (m, 3H), 4.1 (t, 2H), 3.2-3.3 (t, 2H).

LCMS 純度: 84.45%, m/z = 311.0 (M+1)

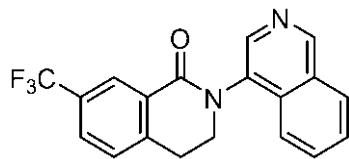
HPLC: 91.17%

【 0 2 2 5 】

实施例 1 9

7 - トリフルオロ 9 A) の 製 造 :

【化 8 6】



(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 - プロモ -

イソキノリン(145mg、0.698mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(13.29mg、0.0698mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(29.74mg、0.209mmol)およびリン酸カリウム(369.94mg、1.745mmol)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、25mgの生成物を得た(10.50%収率)。
¹H NMR (CDCl₃, 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%

10

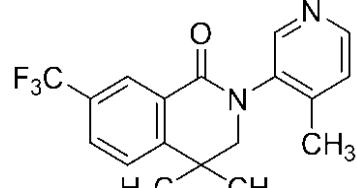
【0226】

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】



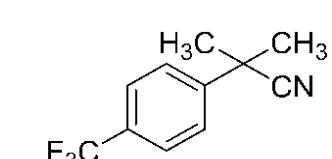
20

(20A)

【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

(I-20a)

(4-トリフルオロメチルフェニル)-アセトニトリル(1g、5.4010mmol)のDMF(8.1mL)溶液を、攪拌中のNaH(518.49mg、21.604mmol)のDMF(8.1mL)中の混合物に0で添加した。ヨウ化メチル(3.3mL、54.0102mmol)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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、1.2g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。

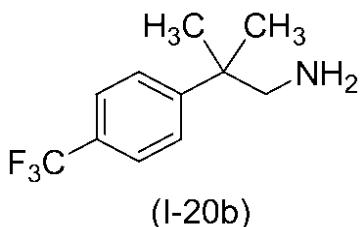
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.80-7.49 (m, 4H), 1.8 (s, 6H)

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89】



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-20a: 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。

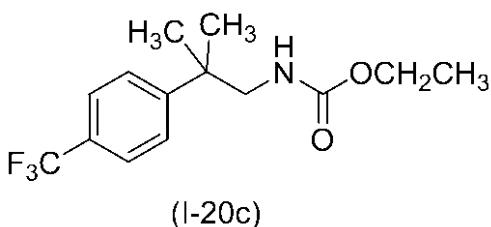
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 7.90-7.35 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

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-20c)の製造：

【化90】



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-20b: 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2N Na₂CO₃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)。

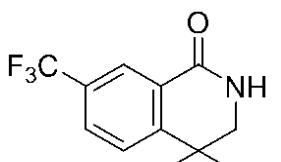
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.76-7.36 (m, 4H), 4.55-4.26 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.4 (d, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.2 (t, 3H)

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-2H-イソキノリン-1-オン(I-20d)の製造：

【化91】



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-20c: 1.1 g、3.8062 mmol)のPOCl₃(8 mL)をP₂O₅(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 (CDCl₃, 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, 0.8230mol)を3-ブロモ-4-メチル-ピリジン(91.9mL, 0.8230mmol)、1,4-ジオキサン(3mL)、ヨウ化銅(15.6mg, 0.0823mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-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 (CDCl₃, 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)

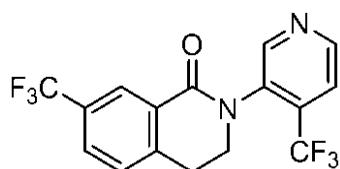
HPLC: 97.31%

【0232】

実施例 2 1

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-ジオキサン(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 (CDCl₃, 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)

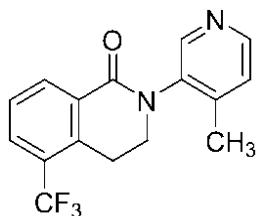
HPLC: 97.47%

【0233】

実施例 2 2

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:

【化93】

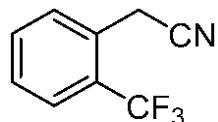


(23A)

【0234】

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-22a)の製造：

【化94】



(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、14.64 mmol)のDMSO(1.8 mL)溶液およびナトリウムシアニド(1.076 g、21.96 mmol)をフラスコに仕込み、フラスコを90°で3時間加熱した。反応をTLC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。

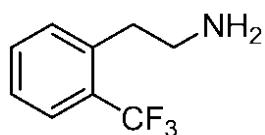
FTIRはCN基の存在を2254.10 cm^{-1} に示した。

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

【0235】

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-22b)の製造：

【化95】



(I-22b)

に準じる反応条件を使用して実施例16、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-22a: 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(44%収率)。

$^1\text{H NMR}$ (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%, $m/z = 189.9$ ($M+1$)

【0236】

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-22c)の製造：

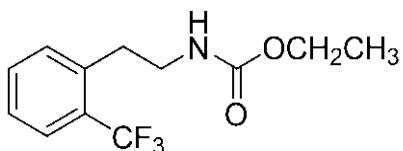
10

20

30

40

【化96】



(I-22c)

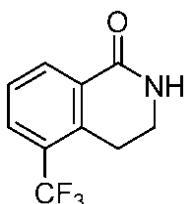
実施例1、工程3に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、2-(2-(2-(トリフルオロメチル)-フェニル)-エチルアミン(1.1g、5.820mmol)のクロロホルム(11mL)をクロロギ酸エチル(0.66mL、6.984mmol)および2N Na₂CO₃溶液(11mL)と0℃で反応させた。得られた混合物を室温で2時間攪拌して、1.2gの生成物を得た(79%収率)。

LCMS純度: 80.69%, m/z = 261.8 (M+1)

【0237】

工程4：中間体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(I-22d)の製造：

【化97】



(I-22d)

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-(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-22c: 1.2g、4.5977mmol)のPOCl₃(13mL)をP₂O₅(1.3g、9.195mmol)と反応させた。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、0.090gの生成物を得た(9.1%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.32 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.4-6.2 (br s, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 3.2 (t, 2H)

LCMS純度: 100%, m/z = 216.1 (M+1)

【0238】

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：

実施例1に準じる反応条件を使用して、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(I-22d: 0.090g、0.4186mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(0.091g、0.4186mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(0.007g、0.04186mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(0.017g、0.1255mmol)およびリン酸カリウム(0.221g、1.0465mmol)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(60%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、0.031gの生成物を得た(24%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.56-8.46 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.20-3.95 (m, 1H), 3.94-3.62 (m, 1H), 3.50-3.29 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度: 81.17%, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 95.25%

【0239】

10

20

30

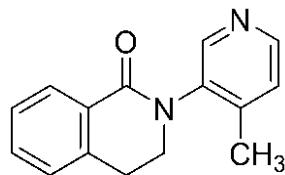
40

50

実施例 2 3

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】



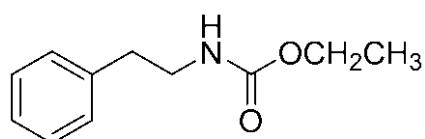
(23A)

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

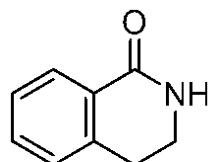
実施例1、工程3に記載のものと同じ方法および後処理を使用して、フェネチルアミン(7g、57.7653mmol)のクロロホルム(60mL)をクロロギ酸エチル(6.6mL、69.3183mmol)および2N Na₂CO₃溶液(30mL)と0で反応させた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、9gの生成物を得た(81%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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: 9g、46.875mmol)およびポリリン酸(187.5g)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、0.090gの生成物を得た(9.1%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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 -

40

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-シクロヘキシリ-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 (CDCl₃, 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)

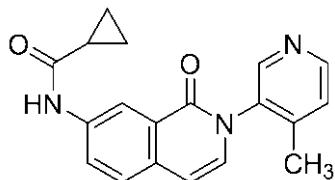
HPLC: 91.99%

【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】

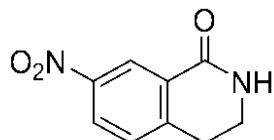


(24A)

【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)

KNO₃(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H₂SO₄(10.2 mL)溶液に0で添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。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、Na₂SO₄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)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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:

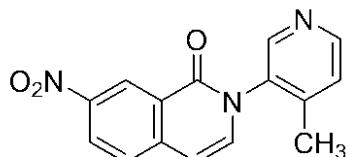
10

20

30

40

【化103】



(I-24b)

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-2H-イソキノリン-1-オン(I-24a)：400mg、2.0833mmolを3-ヨード-4-メチル-ピリジン(456.2mg、2.0833mmol)、1,4-ジオキサン(4.1mL)、ヨウ化銅(39.6mg、0.2083mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(88.7mg、0.6249mmol)およびリン酸カリウム(1.1g、5.2082mmol)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、140mgの生成物を得た(23.9%収率)。

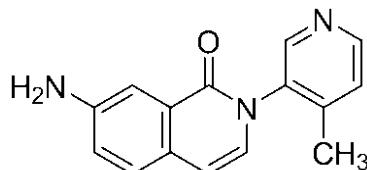
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.40-9.22 (m, 1H), 8.76-8.42 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 2.22 (s, 3H)

LCMS純度：97.75%， m/z = 281.9 (M+1)

【0246】

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

【化104】



(I-24c)

10%Pd-C(20mg)を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)：140mg、0.4982mmolのメタノール(8mL)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3.30時間水素化した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールの CHCl_3 溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥させて、100mgの生成物を得た(79.9%収率)。

^1H NMR (DMSO-D_6 , 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)

【0247】

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：

TEA(25.1mL、0.1792mmol)およびシクロプロパンカルボニルクロライド(1.2mL、0.1314mmol)を7-アミノ-2-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン(I-24c)：30mg、0.1195mmolの溶液に0℃で添加した。得られた反応混合物を0℃で30分間攪拌した。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、 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(70%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、10mgの生成物を得た(26.2%収率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.66-8.40 (m, 3H), 8.36-8.12 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7

10

20

30

40

50

.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)

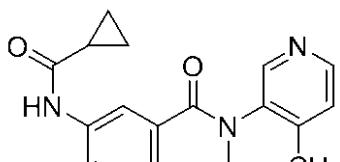
HPLC: 77.8%

【0248】

実施例25

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】



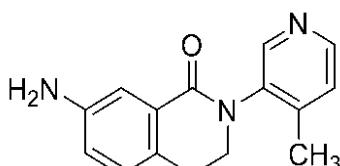
(25A)

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】



(I-25a)

20

実施例24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: 120mg, 0.4240mmol)のメタノール(10mL)および酢酸(0.1mL)を、Pd/C(40mg)を50PSIでparr水素化装置中、室温で3.30時間使用して還元した。

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24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: 100mg, 0.3533mmol)のTHF(5mL)溶液をシクロプロパンカルボニルクロライド(35.5mL, 0.3886mmol)およびTEA(74.4mL, 0.5299mmol)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、16mgの生成物を得た(14%収率)。

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26

30

40

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 (26 A) の製造 :

【化 1 0 7】



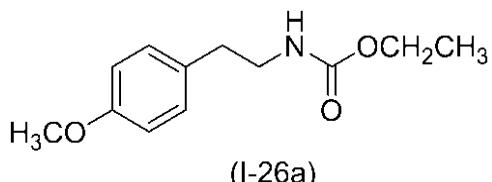
(26A)

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 - 26 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 、 33.1 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 Na₂CO₃ 溶液 (64 mL) と 0 °C 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)。

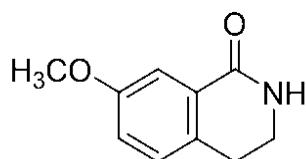
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.26-7.00 (m, 2H), 6.96-6.74 (m, 2H), 4.8-4.5 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.21 (t, 3H)

【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 - 26 b) の製造 :

30

【化 1 0 9】



(I-26b)

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 - 26 a : 3 g 、 13.452 mmol) の POCl₃ (30 mL) を P₂O₅ (3.793 g 、 26.905 mmol) と反応させた。得られた混合物を 110 °C 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)。

40

¹H NMR (CDCl₃, 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 (26 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 - 26 b : 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' - デミチル - 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 (CDCl₃, 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)

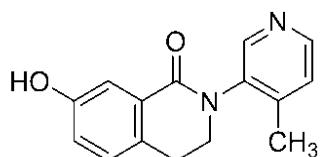
HPLC: 98.14%

【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】



(27A)

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(26 A : 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NaHC₃O₃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)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

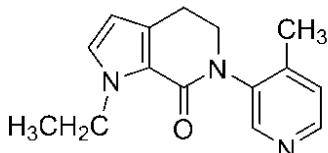
HPLC: 93.79%

【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 - ピロ口口[2,3-c]ピリジン - 7 - オン(28A)の製造:

【化111】



(28A)

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 - ピロ口口[2,3-c]ピリジン - 7

10

20

30

40

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 (7.5 mg, 0.457 mmol) を 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン (10.0 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 (29.0 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、5.5 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) 10

LCMS 純度 : 98.5 %, m/z = 255.9 (M+1)

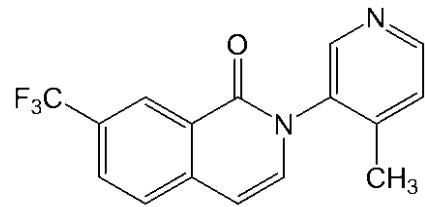
HPLC: 91.47 %

【 0257 】

実施例 2 9

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 】



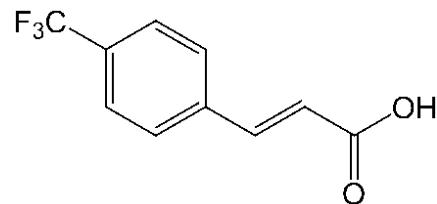
(29A)

20

【 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 】



(I-29a)

30

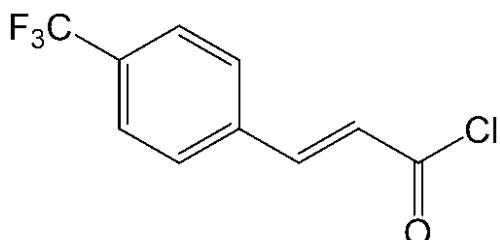
マロン酸 (3.58 g, 0.03 mol) およびピペリジン (0.28 mL, 0.0028 mol) を 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド (5 g, 0.028 mol) のピリジン (50 mL) 溶液に、室温で窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を 105 °C で 20 分間、窒素雰囲気下に還流した。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を室温に冷却し、6 N HCl を添加し、濾過した。残渣を n - ヘキサン (20 mL) で洗浄し、減圧下に乾燥させて、7.2 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。 40

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114】



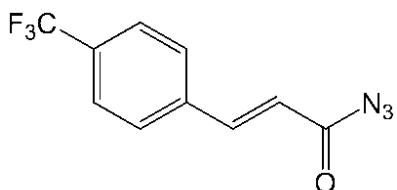
(I-29b)

D M F (0.3 mL)を3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリル酸(I-29a) : 4 g、0.018 molのD C M (30 mL)溶液に添加した。反応混合物を0で窒素雰囲気下に攪拌した。S O C l₂ (2.62 g、0.022 mol)を添加し、得られた混合物を75で3時間還流した。反応をT L C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。

【0260】

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-29c)の製造：

【化115】



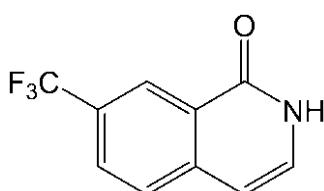
(I-29c)

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) : 4.5 g、0.019 molの1,4-ジオキサン(20 mL)溶液を攪拌中のナトリウムアジド(2.7 g、0.042 mol)の水(10 mL)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20分間、窒素雰囲気下に攪拌した。反応をT L C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 a₂S O₄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。

【0261】

工程4：中間体7-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン(I-29d)の製造：

【化116】



(I-29d)

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-29c) : 5.5 g、22.82 mmolのD C M (20 mL)を、ジフェニルエーテル(100 mL)に添加し、260で還流した。反応をT L C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 a₂S O₄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(18%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、480 mgの生成物を得た(9.6%収率)

10

20

30

40

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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン(29A)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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 29d: 0.15g, 0.0007mol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(0.185g, 0.8mmol)、DMSO(30mL)、ヨウ化銅(0.026g, 0.00014mol)および炭酸カリウム(0.126g, 0.9mmol)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、0.055gの生成物を得た(23.8%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

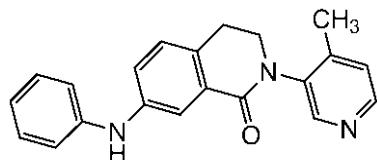
HPLC: 94.39%

【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 (2H) - オン(30A)の製造:

【化117】

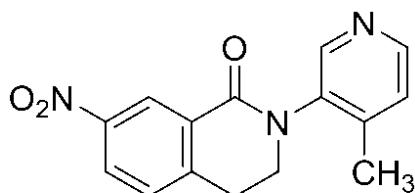


(30A)

【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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 30a)の製造:

【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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 24a: 600mg, 3.125mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(684.3mg, 3.125mmol)、1,4 - ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(59.5mg, 0.3125mmol)、trans-N,N' - デミチル - シクロヘキシル - 1,2 - デアミン(147.5mL, 0.9375mmol)およびリン酸カリウム(1.65g, 7.8125mmol)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、150mgの生成物を得た(17%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

10

20

30

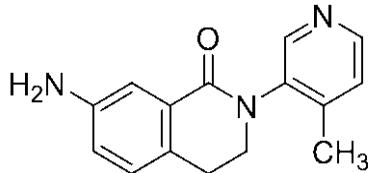
40

50

【0265】

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 - 30b)の製造:

【化119】



(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 - 30a : 150 mg、0.53 mmol)のメタノール(100 mL)を 10 % Pd / C (30 mg)と反応させて、110 mg の生成物を得た(82.02 % 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), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

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

20

【0266】

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(30A)の製造:

酢酸パラジウム(14.6 mg、0.0652 mmol)、BINA P(40.6 mg、0.0652 mol)、炭酸セシウム(212.4 mg、0.0652 mol)をトルエン(3 mL)に溶解し、得られた混合物を 10 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(110 mg、0.4347 mol)および 3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(53.6 mL、0.4782 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 110 °C で 24 時間加熱した。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(70 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、22 mg の生成物を得た(15.37 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.5-8.4 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.43-7.12 (m, 5H), 7.12-6.90 (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)

30

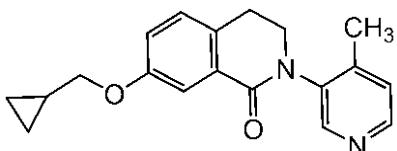
HPLC: 98.34%

【0267】

実施例 31

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(31A)の製造:

【化120】



(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(27A : 50 mg、0.196 mmol)をプロモメチル - シクロプロ

40

50

パン(3.2 mg、0.236 mmol)および60%NaH(1.0 mg、0.236 mmol)のDMF(2 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、25.0 mgの生成物を得た(50%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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%

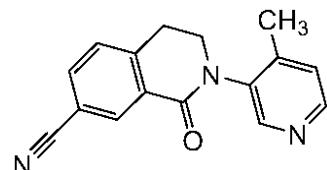
【0268】

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:

【化121】



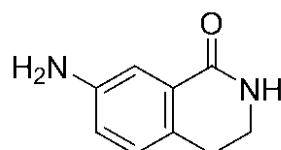
(32A)

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】



(I-32a)

30

10%Pd/C(100 mg)を、7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-24a: 90.0 mg、4.6875 mmol)のメタノール(20 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、80.0 mg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。

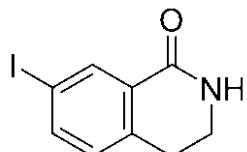
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.85-7.63 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.7-6.6 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.68 (t, 2H)
LCMS: 99.94%, m/z = 163.0 (M+1)

【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:

40

【化 1 2 3】



(I-32b)

NaNO_2 (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 HC 1(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分間攪拌した。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)の激しく攪拌中の二相混合物に少しづつ添加した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。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% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 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(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)。

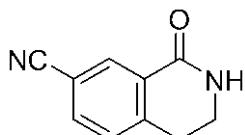
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.53-8.31 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.40-6.25 (bs, 1H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

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 分間脱気した攪拌中の 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 分間攪拌した。Zn(CN)₂ (51.6 mg, 0.4395 mmol) を添加し、得られた混合物を 120 度 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 - シクロヘキシリ - 1,2 - ジアミン (4.0 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ー(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、70mgの生成物を得た(38.14%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

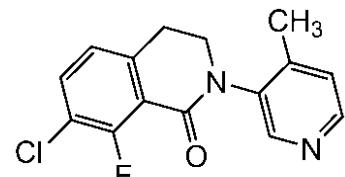
HPLC: 98.08%

【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:

【化125】

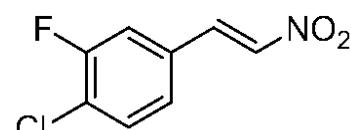


(33A)

【0274】

中間体1-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】



(I-33a)

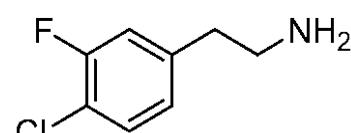
実施例1に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、4-クロロ-3-フルオロ-ベンズアルデヒド(2g、12.61 mmol)のエタノール(20 mL)をニトロメタン(0.7 mL、12.61 mmol)、10N NaOH溶液(529 mg、12.61 mmol)と0で2時間反応させて、1.1 gの生成物を得た(44%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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】



(I-33b)

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)。

10

20

30

40

50

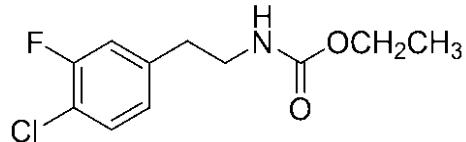
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.55-7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.2-7.1 (d, 1H), 3.0-2.85 (m, 4H)

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】



(I-33c)

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 Na₂CO₃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, CDCl₃): 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)

【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】



(I-33d)

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POCl₃(10 mL)をP₂O₅(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:

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' - デメチル - 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CHCl₃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 (m, 1H)

s, 3H)

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

HPLC: 98.09%

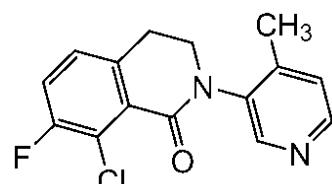
【0279】

実施例 3 4

8 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロイ

ソキノリン - 1 (2 H) - オン (34A) の製造 :

【化130】

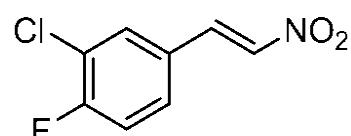


(34A)

【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)

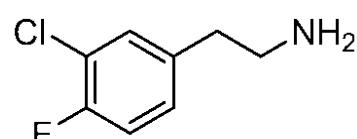
実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンズアルデヒド(2 g、12.6135 mmol)のエタノール(63 mL)をニトロメタン(0.68 mL、12.6135 mmol)、10 N NaOH 溶液(529.7 mL、13.2441 mmol)と0 ℃で1時間反応させて、1.7 g の生成物を得た(67.05% 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.95-7.90 (d, 1H), 7.65-7.40 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H)

【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)

実施例 3 3 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】

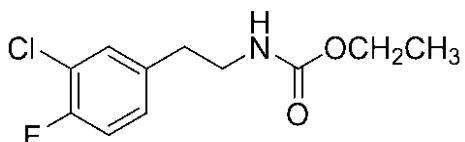
中間体 [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸エチルエス
テル (I - 34c) の製造 :

10

20

40

【化133】



(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-34b: 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)。

10

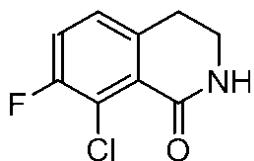
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.25-7.20 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 4.75-4.62 (bs, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.20 (t, 3H)

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

【0283】

中間体8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-34d)の製造:

【化134】



(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-34c: 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)。

20

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

【0284】

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)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-2H-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)。

30

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%

【0285】

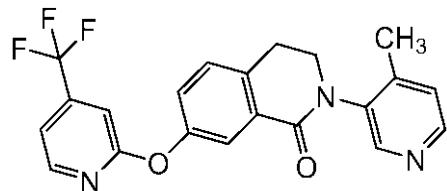
40

50

実施例 35

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(35C)の製造 :

【化135】



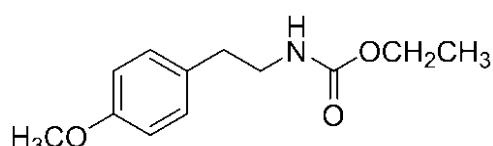
(35C)

10

【0286】

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 - 35a)の製造 :

【化136】



(I-35a)

20

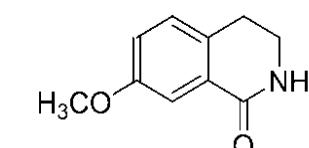
実施例 1 に記載のものと同じ反応条件および後処理を使用して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン(10 g、66.22 mmol)のクロロホルム(128 mL)をクロロギ酸エチル(8.623 g、79.47 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(128 mL)と0で反応させて、14 g の生成物を得た(95% 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

【0287】

中間体 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 35b)の製造 :

【化137】



(I-35b)

30

[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 - 35a) : 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、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(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)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

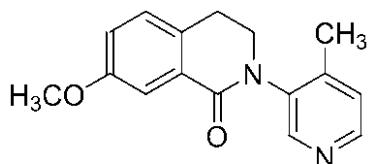
40

【0288】

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(I - 35A)の製造 :

50

【化138】



(35A)

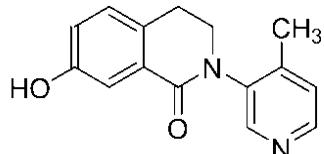
実施例1に準じる反応条件を使用して、7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(I-35b: 1 g、5.64 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(1.237 g、5.64 mmol)、1,4-ジオキサン(300 mL)、ヨウ化銅(107.4 mg、0.564 mmol)、*trans*-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(240.2 mg、1.69 mmol)およびリン酸カリウム(2.98 g、14.1 mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、850 mgの生成物を得た(56%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

【0289】

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(35B)の製造:

【化139】



(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-2H-イソキノリン-1-オン(35A: 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、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、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)

【0290】

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-2H-イソキノリン-1-オン(35C)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)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-2H-イソキノリン-1-オン(35B: 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)。

10

20

30

40

50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

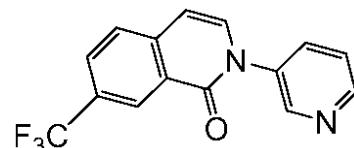
HPLC: 95.8%

【0291】

実施例 3 6

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】



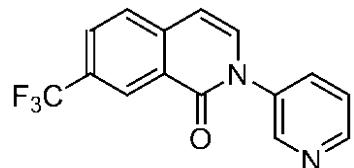
(36A)

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】



(I-36a)

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 - プロモ - 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、9.6 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)

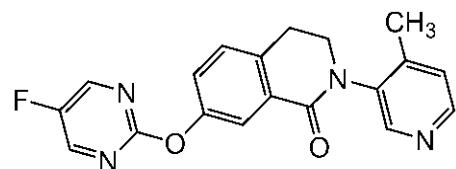
HPLC: 93.28%

【0293】

実施例 3 7

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】



(37A)

40

6.0% NaH(1.3 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 : 7.0 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(4.4 mg、0.33 mmol)を0で添加し

50

、搅拌をさらに1時間、室温で続けた。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、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(2%メタノールのDCM溶液)で精製して、10mgの生成物を得た(10.4%収率)。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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%

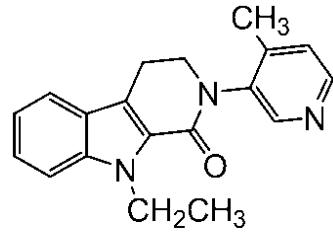
【0294】

実施例38

10

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 (38A) の製造 :

【化143】



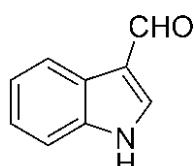
(38A)

20

【0295】

中間体 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 38a) の製造 :

【化144】



(I-38a)

30

1H - インドール(10g、85.360mmol)のDMF(10mL)を、搅拌中のPOCl₃(8.67mL、93.896mmol)のDMF溶液に10分間かけて、0°で滴下した。得られた混合物を室温で1時間搅拌した。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、NaOH水溶液を添加し、100°で15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、11.6gの生成物を得た(94%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)

40

【0296】

中間体 1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド (I - 38b) の製造 :

【化145】



(I-38b)

N a H (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 D M F (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, CDCl₃): 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)

【0297】

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146】



(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、t h e 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、Na₂SO₄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, CDCl₃): 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)

【0298】

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147】



(I-38d)

10

20

30

40

50

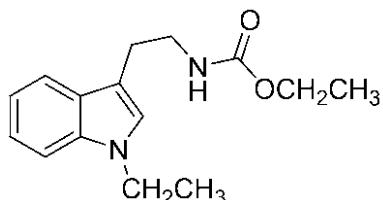
実施例 1 に準じる反応条件および後処理を使用して、1 - エチル - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - 1 H - インドール(4.8 g、22.018 mmol)の乾燥 THF(25 mL)をLAH(4.17 g、110.091 mmol)の乾燥 THF(25 mL)と反応させた。得られた混合物を16時間、窒素雰囲気下に還流させて、4.1 gの生成物を得た(98%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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-38e)の製造:

【化148】



(I-38e)

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチルアミン(I-38d: 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2N Na₂CO₃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, CDCl₃): 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-38f)の製造:

【化149】



(I-38f)

[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-38e: 4.2 g、16.091 mmol)のPOCl₃(42 mL)をP₂O₅(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, CDCl₃): 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(38A)の製造:

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 : 0 . 1 g、0 . 4 6 7 2 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(0 . 1 0 2 g、0 . 4 6 7 2 mmol)、1 , 4 - ジオキサン(1 5 mL)、ヨウ化銅(0 . 0 0 8 9 g、0 . 0 4 6 7 mmol)、trans - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン(0 . 0 1 9 g、0 . 0 1 4 0 1 mmol)およびリン酸カリウム(0 . 2 4 7 g、1 . 1 6 8 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 . 0 1 9 gの生成物を得た(13 . 3 %収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

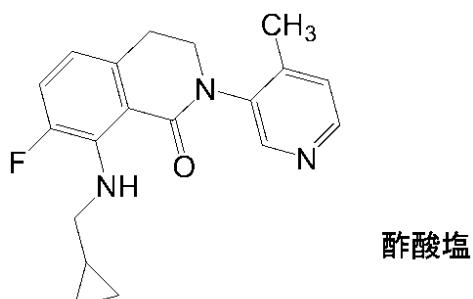
HPLC: 95.19%

【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 (2 H) - オン、アセテート塩 (39A)の製造:

【化150】



(39A)

酢酸パラジウム(0 . 5 8 mg、0 . 0 0 2 5 mmol)、X - Phos(3 . 6 9 g、0 . 0 0 7 7 mmol)、t - BuOEt(0 . 6 6 g、0 . 0 0 5 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(4 9 . 9 mg、0 . 3 6 2 0 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 - 2 H - イソキノリン - 1 - オン(34A: 7 5 mg、0 . 2 5 8 6 mmol)およびC - シクロプロピル - メチルアミン(2 2 mg、0 . 3 1 0 3 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 . 7 2 %収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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 (2 H) - オン(40A)の製造:

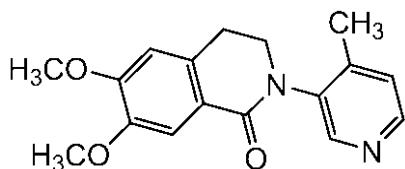
10

20

30

40

【化151】



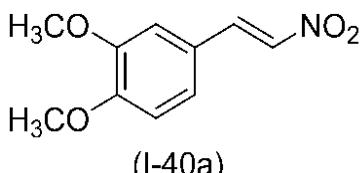
(I-40A)

【0304】

中間体1, 2 -ジメトキシ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(I-40a)の製造:

10

【化152】



(I-40a)

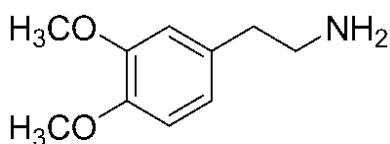
実施例1に準じる反応条件および後処理を使用して、3,4-ジメトキシ-ベンズアルデヒド(10g、0.06017mmol)のエタノール(200mL)をニトロメタン(3.4mL、0.06017mmol)および10N NaOH(2.52g)と反応させて、10gの生成物を得た(79.55%収率)。

20

【0305】

中間体2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチルアミン(I-40b)の製造:

【化153】



(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-40a: 4g、19.13mmol)の乾燥THF(6mL)をLiBH₄(1.6g、76.55mmol)およびクロロトリメチルシラン(19.3mL、152.6mmol)0℃で反応させ、得られた混合物を室温で72時間攪拌して、3.46gの生成物を得た(100%収率)。

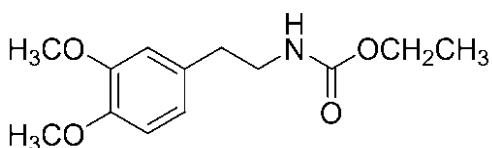
30

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)

【0306】

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-40c)の製造:

【化154】



(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-40b: 3.4g、18.784mmol)のクロロホルム(38mL)をクロロギ酸エチル(2.2mL、22.54mmol)および2N Na₂CO₃溶液(38mL)と反応さ

50

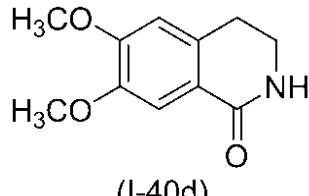
せて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、2.8gの生成物を得た(60%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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】



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, CDCl₃): 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)

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)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

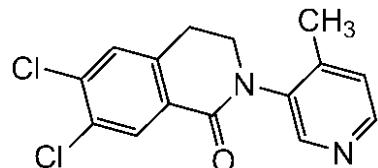
HPLC: 95.20%

【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:

【化156】

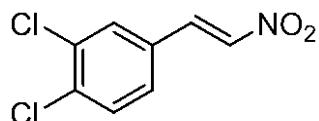


(41A)

【0310】

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)

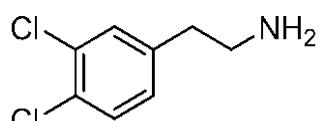
実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、3 , 4 - ジクロロ - ベンズアルデヒド(5 . 6 g、4 1 . 4 8 1 mmol)のエタノール(5 6 mL)をニトロメタン(2 . 3 mL、4 1 . 4 8 1 mmol)、1 0 N NaOH 溶液(1 . 6 5 g、4 1 . 4 8 1 mmol)と0 度で1 時間反応させて、5 . 1 g の生成物を得た(7 5 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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】



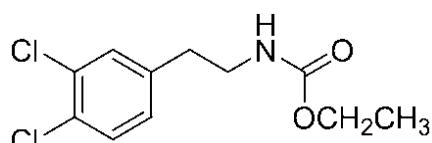
(I-41b)

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LiBH₄(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 度で反応させた。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 Na₂CO₃ 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, CDCl₃): 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 :

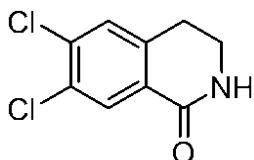
10

20

30

40

【化160】



(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-41c: 3.5 g、13.409 mmol)のPOCl₃(35 mL)をP₂O₅(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-41d: 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、1.8 mgの生成物を得た(8.4%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

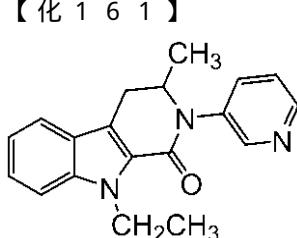
HPLC: 99.3%

【0315】

実施例42

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161】

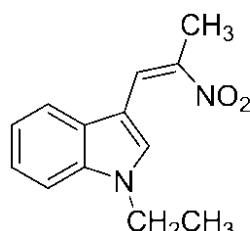


(42A)

【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-42a)の製造:

【化162】



(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-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(Ⅰ-38b: 6g、34.482mmol)をニトロエタン(71.7mL、1000.0mmol)、酢酸アンモニウム(1.65g、41.481mmol)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、6gの生成物を得た(75%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

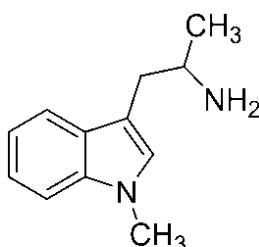
LCMS: 94.74%, m/z = 231.1 (M+1)

【0317】

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

20

【化163】



(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)-1H-インドール(Ⅰ-42a: 6g、25.9740mmol)の乾燥THF(30mL)をLAH(4.92g、129.870mmol)の乾燥THF(30mL)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、5.2gの生成物を得た(98%収率)。

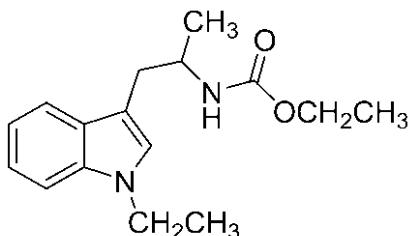
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.66-7.60 (d, 1H), 7.38-7.18 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.2-4.1 (q, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.7-2.6 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.2-1.1 (d, 3H)

【0318】

中間体[2-(1-エチル-1H-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-42c)の製造:

40

【化 1 6 4】



(I-42c)

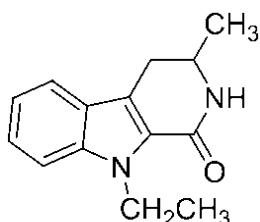
実施例 1 に準じる反応方法および後処理を使用して、2-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-エチルアミン(I-42b: 5.2 g, 25.6157 mmol)のクロロホルム(5.2 mL)をクロロギ酸エチル(2.92 mL, 30.7389 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(5.2 mL)と反応させて、6 g の生成物を得た(85% 収率)。

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)

[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 - 42d) 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-1H-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-42c: 3 g、10.8695 mmol)のPOCl₃(30 mL)をP₂O₅(3.080 g、21.739 mmol)と120 °C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)。

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(42A)の製造:

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 - 42d : 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 (1.5 mL)、ヨウ化銅 (0.008 g, 0.0438 mmol)、trans - N,N' - デミチル - 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

(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%

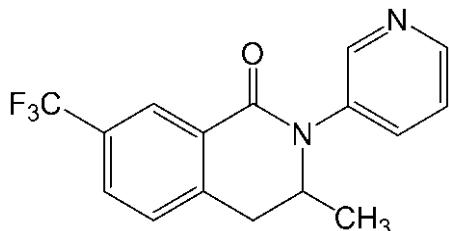
【0321】

実施例43

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(43A)の製造:

【化166】



(43A)

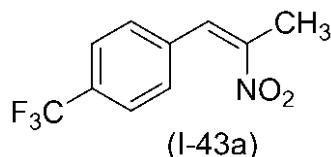
10

【0322】

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 - 43a)

の製造:

【化167】



20

ニトロエタン(30.94 mL、430.73 mmol)を4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド(5 g、28.71 mmol)および酢酸アンモニウム(6.64 g、86.15 mmol)に添加し、得られた混合物を115 °Cで一夜還流した。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、2.85 gの生成物を得た(42.93% 収率)。

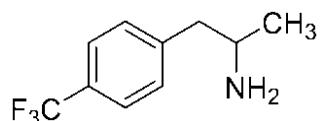
30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.09 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)

【0323】

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 - 43b)の製造:

【化168】



40

(I-43b)

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 - 43a: 2.85 g、12.33 mmol)をLiAlH₄(1.87 g、49.31 mmol)の乾燥THF(40 mL)と反応させた。得られた混合物を5時間、70 °Cで還流した。反応をTLCでモニターした(20% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を0 °Cに冷却し、10% NaOH溶液(2 mL)で反応停止させ、20分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、DCM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

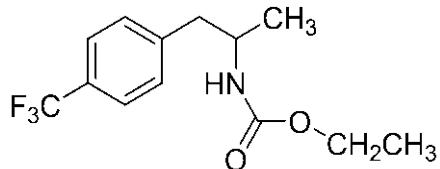
において使用した。

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】



10

(I-43c)

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CHCl₃ (25 mL)溶液をクロロギ酸エチル(1.69 mL、0.0177 mmol)および2N Na₂CO₃ 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)。

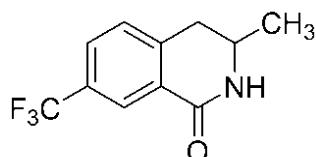
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.62-7.52 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 4.6-4.3 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.0-2.7 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 6H). LCMS: 72.15%, m/z = 277.0 (M+2)

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】



30

(I-43d)

[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POCl₃ (4.2 mL)溶液を、P₂O₅ (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, CDCl₃): 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(I-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 - ブロモ - ピリジン(19 mg、0.11163 mmol)、1,4 - ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(4 mg)、trans-N,N' - デミチル - シクロヘキシル - 1,2 - ディアミン(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、2.2mgの生成物を得た(41.15%収率)。

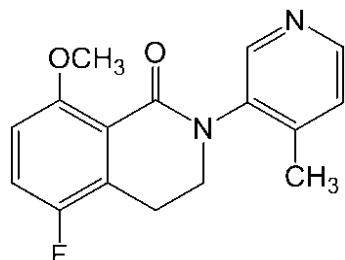
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.75-8.40 (m, 3H), 7.75 (t, 2H), 7.4 (d, 2H), 4.4-4.2 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 1.25 (d, 3H). LCMS: 99.55%, m/z = 307.0 (M+1). HPLC: 94.33%.

【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】

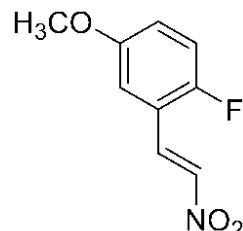


(44A)

【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】



(I-44a)

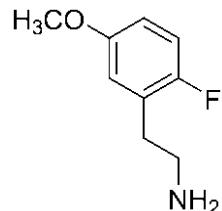
2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド(4g、25.95mmol)をニトロメタン(1.58g、25.95mmol)、10N NaOH(2.2mL、27.24mmol)と反応させて、3gの生成物を得た(58.7%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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】



(I-44b)

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

10

20

30

40

50

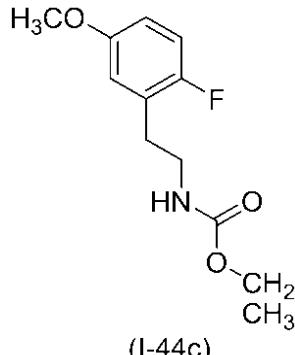
時間、室温で攪拌して、2.6 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

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】



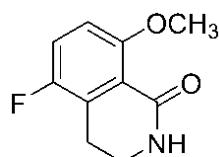
2 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (I - 44b : 2.6 g、15.2 mmol) をクロロギ酸エチル (1.979 g、18.24 mmol)、2 N Na₂CO₃ 溶液 (30 mL) およびクロロホルム (30 mL) と 0 °C で反応させた。得られた混合物を 30 分間、0 °C で攪拌して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、3 g の生成物を得た (81 % 収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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 - 2H - 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 P₂O₅ (1.87 g、0.013 mol) および POCl₃ (1.6 mL) と反応させ、得られた混合物を 4 時間、100 °C 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 Na₂CO₃ 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, CDCl₃): 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 - 2H - 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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン (I -

4 4 d : 0.12 g、0.6 mmol)をK₃PO₄(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)。

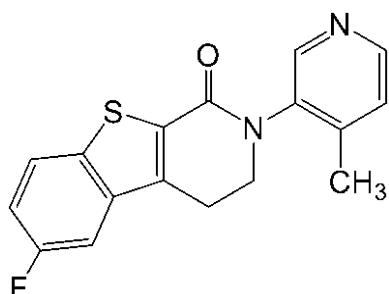
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.55-8.30 (bs, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS : 93.12%, m/z = 287.1 (M+1). HPLC: 99.39%

【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】

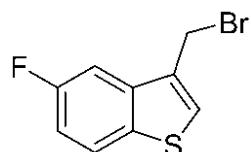


(45A)

【0334】

中間体3-プロモメチル-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CCl₄(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、CCl₄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, CDCl₃): 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：

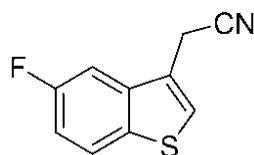
10

20

30

40

【化178】



(I-45b)

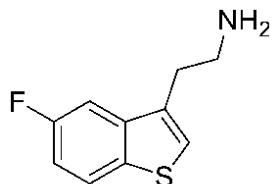
50% NaCN溶液(443mg、9.05mmol)の水(2mL)を、3-ブロモメチル-5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン(I-45a: 1.3g、5.32mmol)のDMF(10mL)溶液に5分間かけて、0℃で滴下した。得られた反応塊を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を次亜塩素酸ナトリウム溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(6%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、700mgの生成物を得た(68.89%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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179】



(I-45c)

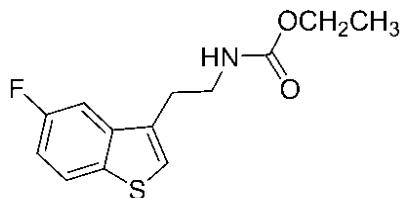
アンモニアのメタノール溶液(15mL)およびチオフェン溶液(1mL)を、反応フラスコ中のラネイNi(5g)に添加した。(5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-アセトニトリル(I-45b: 700mg、3.66mmol)のアンモニアのメタノール溶液(15mL)を0℃で添加した。得られた反応塊を10℃で一夜、水素雰囲気下に攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのクロロホルム溶液)。反応塊を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、500mgの粗製の生成物を得て、それをさらに精製することなく次工程において使用した。

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180】



(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: 500mg、2.56mmol)をクロロギ酸エチル(0.3mL、2.82mmol)、2N Na₂CO₃溶液(10mL)

10

20

30

40

50

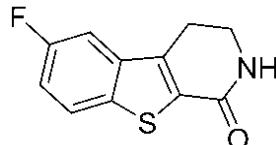
)およびクロロホルム(15mL)と反応させた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、550mgの生成物を得た(80.52%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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: 550mg、2.059mmol)をP₂O₅(461mg、4.11mmol)およびPOCl₃(7mL)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、90mgの生成物を得た(19.78%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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: 85mg、0.384mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(101mg、0.461mmol)、K₃PO₄(244mg、1.152mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(16.3mg、0.115mmol)、CuI(7.2mg、0.038mmol)および1,4-ジオキサン(10mL)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、45mgの生成物を得た(37.81%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.80-8.25 (bs, 2H), 7.95-7.80 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35-7.720 (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:

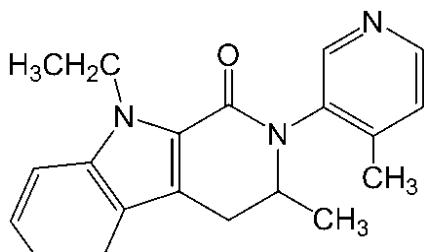
10

20

30

40

【化182】



(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-42d) : 0 . 1 5 0 g、0 . 6 5 7 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(0 . 1 4 4 g、0 . 6 5 7 mmol)、K₃PO₄(0 . 3 4 8 g、1 . 6 4 4 mmol)、CuI(0 . 0 1 2 g、0 . 0 6 5 mmol)、trans-N,N' -ジメチル -シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン(0 . 0 2 8 g、0 . 1 9 7 mmol)および1 , 4 - ジオキサン(1 5 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, CDCl₃) : 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%

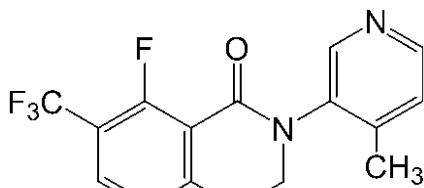
20

【0341】

実施例47

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(47A)の製造 :

【化183】



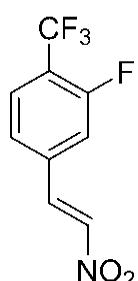
(47A)

30

【0342】

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-47a)の製造 :

【化184】



(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)を二トロメタン(1 . 5 8 g、25.9 mmol)、10N NaOH(1 . 0 8 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, CDCl₃) : 8.04-7.92 (m, 1H), 7.8-7.56 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2

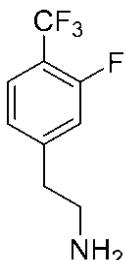
50

H)

【0343】

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 - 47b)の製造:

【化185】



10

(I-47b)

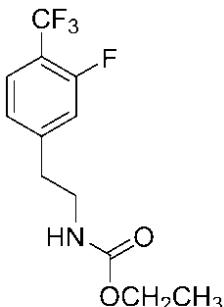
2 - フルオロ - 4 - (2 - ニトロ - ビニル) - 1 - トリフルオロメチル - ベンゼン(I - 47a): 2.8 g、11.914 mmolをクロロトリメチルシラン(10.328 g、95.07 mmol)、LiBH₄(1.03 g、47.65 mmol)およびTHF(40 mL)と反応させた。得られた混合物を室温で72時間攪拌して、2.46 gの生成物を得た(100%収率)。LCMS: 99.49%，m/z = 208.0 (M+1)

20

【0344】

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 - 47c)の製造:

【化186】



30

(I-47c)

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 - 47b): 2.46 g、11.88 mmolをクロロギ酸エチル(1.54 g、14.26 mmol)、2N Na₂CO₃溶液(24.0 mL)およびクロロホルム(24 mL)と反応させた。得られた混合物を30分間、0℃で攪拌して、3.0 gの粗製の生成物を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

【0345】

中間体8 - フルオロ - 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 - 47d)の製造:

【化187】



(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 - 47c : 1.5 g、5.376 mmol)をP₂O₅(1.52 g、10.75 mol)およびPOCl₃(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, CDCl₃) : 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)

【0346】

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(47A)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 - 47d : 150 mg、0.643 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(140.98 mg、0.643 mmol)、K₃PO₄(346.76 mg、1.607 mmol)、trans-N,N' - デミチル - シクロヘキサン - 1,2 - ディアミン(0.03 mL、0.192 mmol)、CuI(12.24 mg、0.0643 mmol)および1,4 - デオキサン(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)。

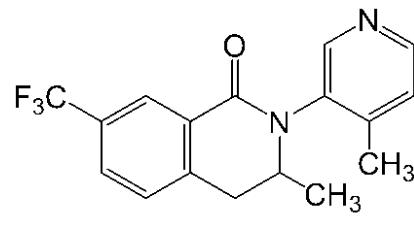
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) : 8.52-8.42 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.12-4.0 (m, 1H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 325.2 (M+1). HPLC: 94.20%

【0347】

実施例48

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(48A)の製造 :

【化188】



(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 - 43d : 200 mg、0.872 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(2.7 mg、1.308 mmol)、K₃PO₄(4.63 mg、2.18 mmol)、trans-N,N' - デミチル - シクロヘキサン - 1,2 - ディアミン(4.0 mg)、CuI(2.0 mg)および1,4 - デオキサン(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, CDCl₃) : 8.60-8.35 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.48-7.22 (m, 2H),

10

20

30

40

50

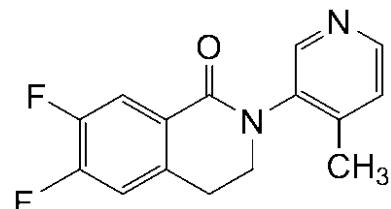
4.4-3.9 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.3 (d, 3H), 1.35-1.10 (m, 3H). LCMS: 90.81%, m/z = 320.9 (M+1). HPLC: 99.29%

【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)

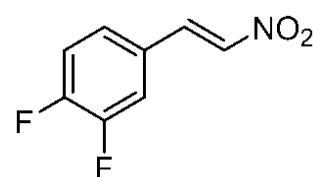
10

【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(5g、35.1864mmol)のエタノール(175mL)をニトロメタン(1.9mL、35.1864mmol)および10N NaOH(1.47g、36.9457mmol)と反応させて、5gの生成物を得た(76.80%収率)。

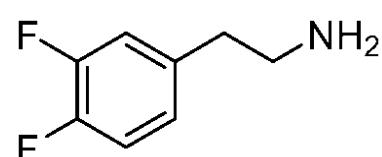
30

¹H NMR (CDCl₃, 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

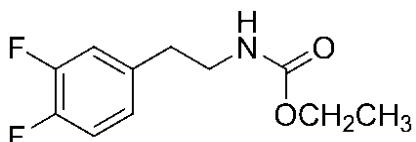
上記中間体I-15bの製造に準じる方法および後処理を使用して、(E)-1,2-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン(I-49a: 5g、27.027mmol)の乾燥THF(81mL)をLiBH₄(2.35g、108.1081mmol)およびクロロトリメチルシラン(27.63mL、216.216mmol)と0℃で反応させた。得られた混合物を室温で3日間攪拌して、4.2gの生成物を得た(100%収率)。

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192】



(I-49c)

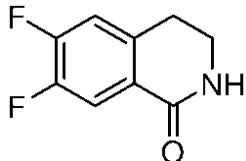
上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2-(3,4-ジフルオロフェニル)エタナミン(I - 49 b : 4.2 g、26.7515 mmol)のクロロホルム(32 mL)をクロロギ酸エチル(3 mL、32.1019 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(16 mL)と反応させて、5 g の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

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).

【0352】

中間体 6,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I - 49 d)の製造:

【化193】



(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 - 49 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)

【0353】

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:

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(2H)-オン(I - 49 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%.

【0354】

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(2H)-オン(50A)の製造:

10

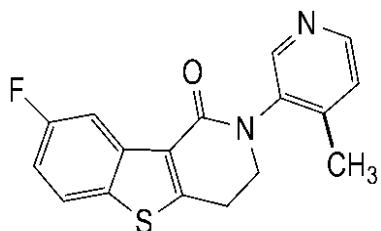
20

30

40

50

【化194】

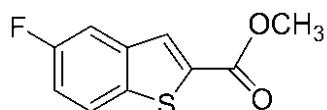


(50A)

【0355】

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 - 50a)の
製造:

【化195】



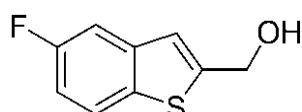
(I-50a)

T E A (3.705 g、36.619 mmol)を、メチル2 - メルカプトアセート(3.293 g、30.985 mmol)のC H₃C N (12.5 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、28.169 mmol)のC H₃C N (12.5 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(15 %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(33.89 %収率)。

【0356】

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 - 50b)の製造:

【化196】



(I-50b)

D I B A L - H (59.4 mL、59.41 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 - 50a : 2.5 g、11.882 mmol)のT H F (75 mL)溶液に - 70 で添加し、得られた反応塊を - 10 で2時間攪拌した。反応をT L Cでモニターした(30 %酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊をメタノールで - 70 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N a₂S 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(15 %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(83.33 %収率)。

【0357】

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 - 50c)の製造:

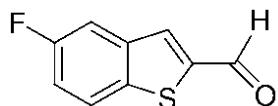
10

20

30

40

【化197】



(I-50c)

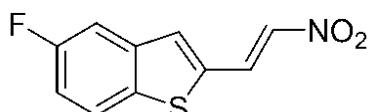
MnO₂ (4.298 g、49.45 mmol)を、(5-フルオロベンゾ[b]-チオフェン-2-イル)メタノール(I-50b: 1.8 g、9.89 mmol)のDCM(50 mL)溶液に添加し、得られた反応塊を52℃で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を室温に冷却し、セライト床で触媒を濾別し、セライト床をDCMで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、真空下で乾燥させて、1.5 gの生成物を得た(88.23%収率)。

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-50d)の製造:

【化198】



20

(I-50d)

上記中間体I-1a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)。

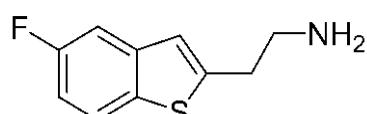
20

【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-50e)の製造:

30

【化199】



(I-50e)

上記中間体I-14b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-50d: 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、4.3 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)。

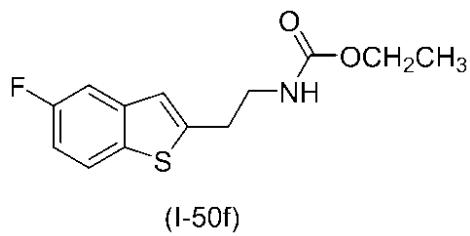
40

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-50f)の製造:

【化200】



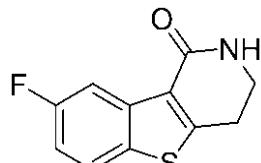
上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エタナミン(I - 50e: 1 g、5.128 mmol)をクロロギ酸エチル(667.8 mg、6.153 mmol)、2 N Na₂CO₃溶液(10 mL)およびCHCl₃(2.5 mL)を0℃で2時間反応させ、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、700 mgの生成物を得た(53.84%収率)。

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 - 50g)の製造:

【化201】



(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)カルバメート(I - 50f: 700 mg、2.622 mmol)をP₂O₅(749.78 mg、5.28 mmol)およびPOCl₃(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(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(50A)の製造:

化合物 1A 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 - 50g: 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' - デジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ディアミン(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

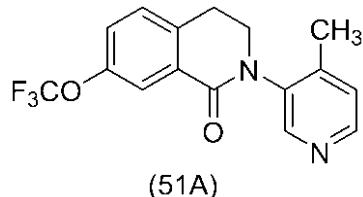
30

40

50

実施例 5 1

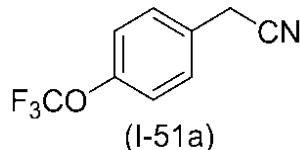
2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(5 1 A)の製造 :

【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】

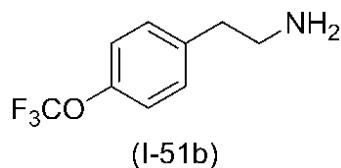
上記中間体 I - 2 4 a の製造に準じる条件および後処理を使用して、1 - (プロモメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン(5 g、19.607 mmol)のDMSO(30 mL)をNaCN(1.44 g、35.1864 mmol)と反応させた。得られた混合物を90°で1時間攪拌して、3.8 gの生成物を得た(95%収率)。

20

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 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

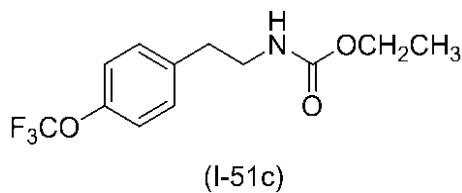
上記中間体 I - 1 7 b の製造に準じる条件を使用して、2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル(I - 5 1 a : 3.8 g)のアンモニアのメタノール溶液(50 mL)をラネイニッケル(7 g)およびメタノール(40 mL)と反応させて、3.1 gの生成物を得た(80%収率)。

30

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 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 Na₂O₃溶液(31 mL)と0°で反応させた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、粗製の生

50

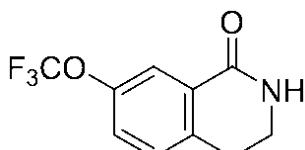
成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、3.2gの生成物を得た(76%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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(2H)-オン(I-51d)の製造:

【化206】



10

(I-51d)

上記中間体I-1d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-51c: 3.2g、11.5523mmol)のPOCl₃(32mL)をP₂O₅(3.27g、23.104mmol)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、110mgの生成物を得た(4.1%収率)。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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(2H)-オン(51A)の製造:

上記実施例1Aの製造に準じる条件を使用して、7-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I-51d: 160mg、0.6896mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(151mg、0.6896mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(13.1mg、0.0689mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(29.3mg、0.2068mmol)およびリン酸カリウム(36.5mg、1.724mmol)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、12mgの生成物を得た(5.4%収率)。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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%

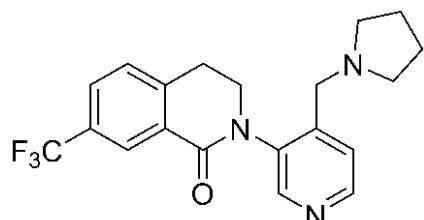
【0369】

実施例52

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:

40

【化207】



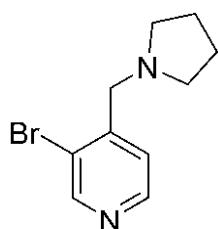
(52A)

50

【0370】

中間体3-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン(I-52a)の製造:

【化208】



(I-52a)

10

触媒量の酢酸(0.3mL)を、3-ブロモイソニコチンアルデヒド(200mg、1.075mol)およびピロリジン(0.12mL、1.34mmol)のDCE(20mL)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時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシ-ボロハイドライド(342mg、1.612mmol)を0で添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。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、250mg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

【0371】

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-4d: 100mg、0.465mmol)を3-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン(I-52a: 140mg、0.558mol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(8.8mg、0.0465mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(19.8mg、0.139mmol)およびリン酸カリウム(295mg、1.395mmol)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、7mgの生成物を得た(4.02%収率)。

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%

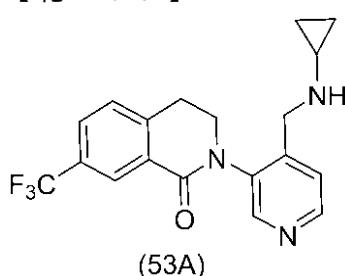
30

【0372】

実施例53

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209】



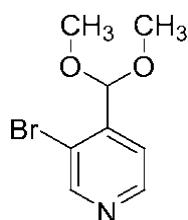
40

【0373】

中間体3-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン(I-53a)の製造:

50

【化210】



(I-53a)

p - トルエンスルホン酸(PTSA)(613.5 mg、3.225 mmol)を、攪拌中の3 - ブロモイソニコチナルデヒド(500 mg、2.688 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に添加し、得られた反応混合物を3時間、75℃で攪拌した。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、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、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%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(96.3%収率)。

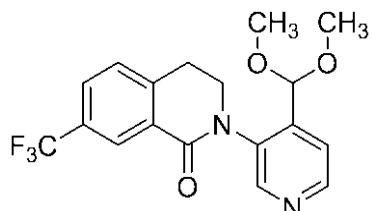
10

【0374】

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(2H) - オン(I - 53b)の製造:

20

【化211】



(I-53b)

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 - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 4d : 505.4 mg、2.3503 mmol)を3 - ブロモ - 4 - ジメトキシメチル - ピリジン(I - 52a : 600 mg、2.5854 mmol)、1,4 - ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(44.6 mg、0.2348 mmol)、trans-N,N' - デミチル - シクロヘキシル - 1,2 - ディアミン(80.9 mg、0.7052 mmol)およびリン酸カリウム(1.49 g、7.0507 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、850 mgの生成物を得た(98.8%収率)。

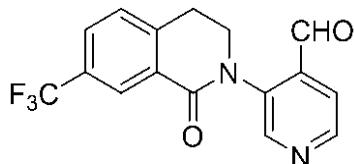
30

【0375】

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(1H) - イル)イソニコチナルデヒド(I - 53c)の製造:

40

【化212】



(I-53c)

p - トルエンスルホン酸(PTSA)(4.3 g、23.093 mmol)を攪拌中の2 - (4 - デミトキシメチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 53b : 900 mg、2.4568 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、室温で攪拌した。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。2N 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】

10

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、攪拌中の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 (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、室温攪拌した。反応塊を0℃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pH7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)。

20

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%

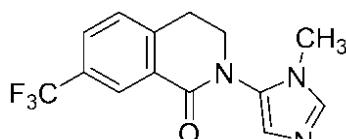
【0377】

実施例54

30

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 - プロモ - 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)。

40

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%

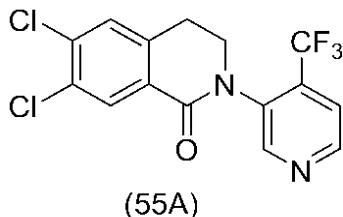
【0378】

実施例55

50

6 , 7 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフォルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (5 5) の製造 :

【化 2 1 4】

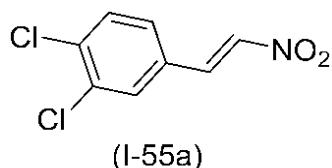


10

【0 3 7 9】

中間体 (E) - 1 , 2 - ジクロロ - 4 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン (I - 5 5 a) の製造 :

【化 2 1 5】



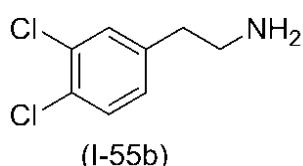
上記中間体 I - 1 a の製造に準じる条件および後処理を使用して、3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒド (1 0 g 、 7 4 . 0 7 4 mmol) のエタノール (1 0 0 mL) をニトロメタン (4 . 1 2 mL 、 7 4 . 0 7 4 mmol) および 1 0 N NaOH (7 . 4 mL の H₂O 中 2 . 9 6 g 、 7 4 . 0 7 4 mmol) と反応させて、6 . 2 g の生成物を得た (3 9 % 収率)。

20

【0 3 8 0】

中間体 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エタナミン (I - 5 5 b) の製造 :

【化 2 1 6】



30

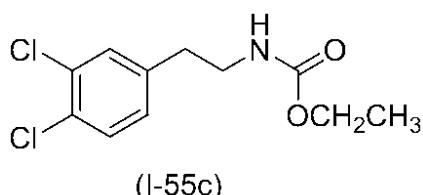
中間体 I - 1 5 b の製造に準じる方法および後処理を使用して、(E) - 1 , 2 - ジクロロ - 4 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン (I - 5 5 a : 6 . 2 g 、 2 8 . 9 7 mmol) の乾燥 THF (6 2 mL) を LiBH₄ (2 . 5 2 g 、 1 1 5 . 8 8 7 mmol) およびクロロトリメチルシラン (2 5 . 1 7 g 、 2 3 1 . 7 6 8 mmol) と 0 ℃ で反応させた。得られた混合物を室温で 4 0 時間攪拌して、5 . 3 g の生成物を得た (9 8 % 収率)。

40

【0 3 8 1】

中間体エチル 3 , 4 - ジクロロフェネチルカルバメート (I - 5 5 c) の製造 :

【化 2 1 7】



40

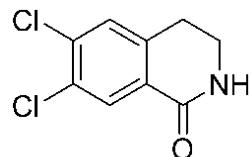
上記中間体 I - 1 c の製造に準じる方法および後処理を使用して、2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エタナミン (I - 5 5 b : 5 . 3 g 、 2 8 . 0 4 2 mmol) のクロロホルム (5 3 mL) をクロロギ酸エチル (3 . 2 mL 、 3 3 . 6 5 mmol) および 2 N Na₂CO₃ 溶液 (5 3 mL) と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、7 g の生成物を得た (9 5 . 7 % 収率)。

50

【0 3 8 2】

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 - 5 5 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 - 5 5 c : 6 g, 22.989 mmol) の P O C l 3 (6 0 mL) を P 2 O 5 (6 . 5 2 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 (3 0 % 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)

【 0 3 8 3】

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 (5 5 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 - 5 5 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) 、 t r a n s - 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、1.4 mg の生成物を得た (8.3 % 収率) 。

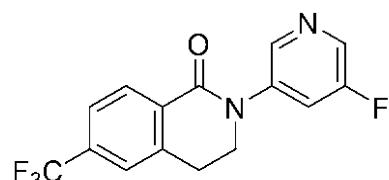
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.84 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H). LCMS: 89.53%, m/z = 362.0 (M+1). HPLC: 92.73%

【 0 3 8 4】

実施例 5 6

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 (5 6 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 - 1 7 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) 、 t r a n s - 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 T L C 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 D C M に分配した。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

10

20

30

40

50

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)。

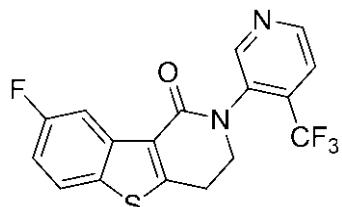
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.28 (t, 2H). LCMS: 98.80%, m/z = 311.0 (M+1). HPLC: 99.09%

【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 - 2 H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン - 1 - オン(57A)の製造 :

【化220】



(57A)

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 - 2 H - 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 - ブロモ - 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 - シクロヘキシリ - 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度一夜、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)。

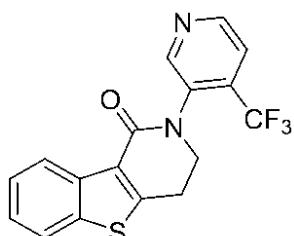
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.85 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 7.85-7.68 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 366.8 (M+1). HPLC: 98.88%

【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 - 2 H - ベンゾ[4,5]チエノ[3,2-c]ピリジン - 1 - オン(58A)の製造 :

【化221】



(58A)

X - Phos(35mg、0.0739mmol)およびPd₂(dba)₃(45mg、0.0492mmol)を、予め脱気した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 - 9d: 100mg、0.4919mmol)、K₃PO₄(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 - ブロモ - 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度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)。

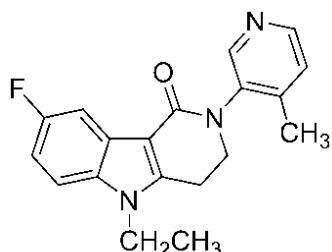
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H). LCMS: 98.93%, m/z = 348.7 (M+1). HPLC: 95.59%

[0 3 8 7]

实施例 5 9

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 (5 9 A) の製造 :

【化 2 2 2】

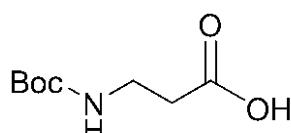


(59A)

[0 3 8 8]

由體 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 2 2 3 】



(|-59a)

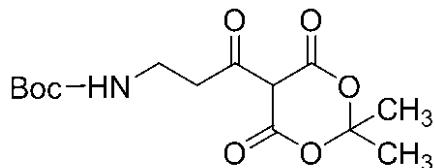
B O C 無水物(79.61 g、0.3647 mmol)を、冷却した3-アミノプロパン酸(2.5 g、0.2806 mmol)の10%NaOH(250 mL)溶液にゆっくり添加し、得られた反応塊を室温で3時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応塊を酢酸エチルで希釈し、クエン酸で中和し、層を分離した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ヘキサンで0℃で洗浄し、濃縮して、5.0 gの生成物を得た(94.17%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

[0 3 8 9]

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 2 2 4】



(I-59b)

EDCI(59.39g、310.8mmol)を、0℃で、攪拌中の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(

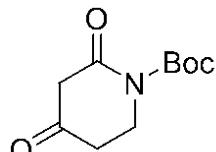
41.05 g、284.8 mmol)およびD M A P (47.4 g、388.5 mmol)のD C M (490 mL)溶液に添加し、得られた反応塊を室温で一夜攪拌した。反応をT L Cでモニターした(10%メタノールのC H C l₃溶液)。反応塊を5%K H S O₄溶液で洗浄し、層を分離した。有機層をN a₂S O₄で乾燥させ、濃縮して、70 gの生成物を得た(85.8%収率)。

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-59c)
の製造:

【化225】



(I-59c)

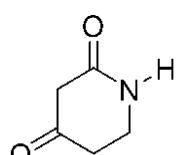
T e r t - ブチル 3 - (2 , 2 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバメート (I - 59 b : 50 g 、 158.57 mmol) を酢酸エチル (500 mL) に室温で、窒素雰囲気下に溶解し、得られた反応塊を 105 °C で 20 時間加熱した。反応を T L C でモニターした (10% メタノールの D C M 溶液) 。反応塊を室温に冷却し、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。エーテル洗浄による精製により、28 g の生成物を得た (83% 収率) 。

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-59d)の製造:

【化226】



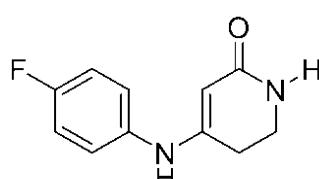
(I-59d)

T F A (140 mL) を、 t e r t - 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 D C M (280 mL) 溶液に 0 滴下し、得られた反応塊を室温で 1 時間攪拌した。反応を T L C でモニターした (10% メタノールの D C M 溶液) 。反応塊を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得て、それを高真空中で乾燥させ、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-59e)の製造:

【化227】



(I-59e)

10

20

30

40

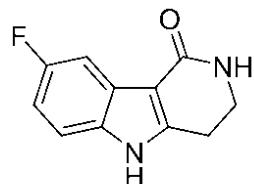
50

ピペリジン - 2 , 4 - ジオン(I - 59d : 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分間攪拌した。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 - 59f)の製造:

【化228】



(I-59f)

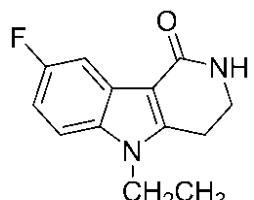
Cu(OAc)₂(9.69 g、53.39 mmol)を、攪拌中の4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 2(1 H) - オン(I - 59e : 5 g、24.27 mmol)およびPd(OAc)₂(490 mg、2.18 mmol)のDMF(96 mL)溶液にアルゴン雰囲気下に添加し、得られた反応塊を130で2時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのDCM溶液)。反応塊を室温に冷却し、セライト床で濾過した。濾液を水および酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製の生成物を得た。シ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 - 59g)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 - 59f : 500 mg、2.44 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(59A)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' - デメチル - 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(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, CDCl₃) : 8.55-8.4(m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.32-7.2(m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.45 (t, 3H). LCMS: 98.65%, m/z = 324.2 (M+1). HPLC: 90.19%

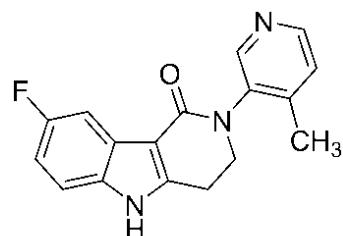
【0396】

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 - 1H - ピリド[4,3-b]インドール - 1 - オン(60A)の製造 :

【化230】



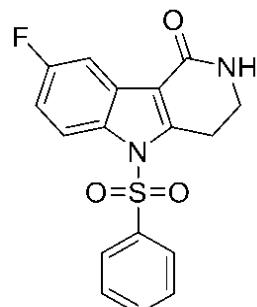
20

(60A)

【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 - 1H -ピリド[4,3-b]インドール - 1 - オン(I-60a)の製造 :

【化231】



30

(I-60a)

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 - 1H - ピリド[4,3-b]インドール - 1 - オン(500mg、2.44mmol)のDMF(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ロライド(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、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(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)。

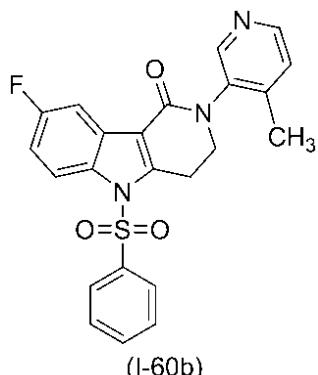
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.1 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.14-7.04 (m, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.4 (t, 2H). LCMS: 96.11%, m/z = 345.0 (M+1)

【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 - 60 b)の製造 :
【化 2 3 2】



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 - 60 a : 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' - デミチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ディアミン(58.46 mg、0.392 mmol)およびリン酸カリウム(693 mg、3.27 mmol)と120 °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(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)。

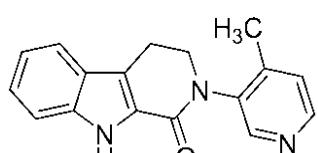
20

【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(60 A)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 - 60 b : 60 mg、0.137 mmol)の THF(5 mL)溶液に 0 °C 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

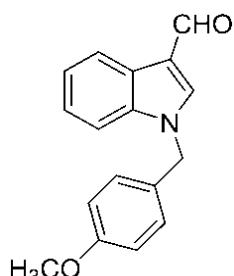
¹H NMR(400 MHz, DMSO): 8.5-8.3 (m, 2H), 7.6-7.3 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.1-3.25 (m, 2H), 2.2(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 296.0 (M+1). HPLC: 96.36%

【0400】実施例 6 12 - (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(61 A)の製造 :**【化 2 3 3】**

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 - 61 a)の製造 :

【化234】



(I-61a)

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 % NaH(5 . 5 g、1 3 7 . 9 2 mmol)のDMF(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。

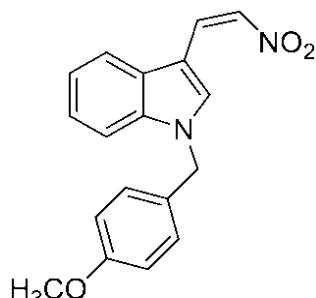
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 10 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 3.8(s, 3H). LCMS: 92.67%, m/z = 266.0 (M+1)

【0402】

中間体(Z)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール(I-61b)の製造:

20

【化235】



(I-61b)

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 - 61a: 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)。

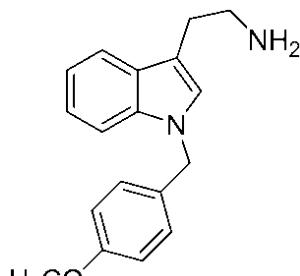
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.24 (d, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.3(s, 2H), 3.8(s, 2H)

【0403】

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-61c)の製造:

40

【化236】



(I-61c)

50

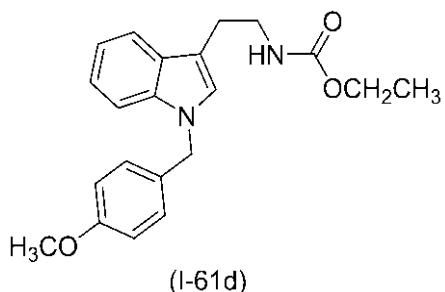
(Z)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール(5g、15.72mmol)の乾燥THF(32mL)をLAH(2.98g、78.61mmol)の乾燥THF(32mL)と反応させた。得られた混合物を16時間、窒素雰囲気下に還流させて、4.6gの生成物を得た(100%収率)。

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)-1H-インドール-3-イル)エチルカルバメート(I-61d)の製造:

【化237】

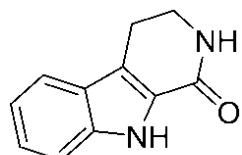


2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-イル)エタナミン(I-61c: 5g、17.85mmol)をクロロギ酸エチル(2.32g、21.42mmol)および2N Na₂CO₃溶液(36mL)のクロロホルム(36mL)と反応させて、5.6gの生成物を得た(90%収率)。

【0405】

中間体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(I-61e)の製造:

【化238】



(I-61e)

エチル2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-イル)エチルカルバメート(I-61d: 4.5g、12.78mmol)およびポリリン酸(45g)を120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、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(40%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(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-1H-ピリド[3,4-b]インドール-1-オン(61A)の製造:

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(I-61e: 250mg、1.34mmol)を3-ヨード-4-メチルピリジン(294.3mg、1.34mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(25.6mg、0.134mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(59.8mg、0.402mmol)およびリン酸カリウム(710mg、3.35mmol)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(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取HPLCによる精製により、5mgの生成物を得た(2%収率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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%

10

20

30

40

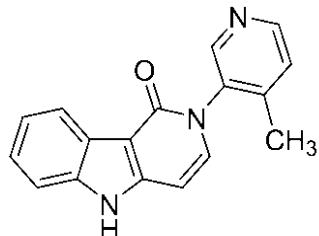
50

【0407】

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(62A)の製造 :

【化239】



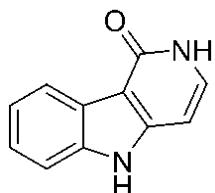
(62A)

10

【0408】

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 - 62a)の
製造 :

【化240】



(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(8.74 g、8.1 mmol)のジフェニルエーテル(5.4 mL)溶液を、240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で乾燥させ、エーテルで洗浄して、3 g の生成物を得た(60% 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)

【0409】

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(62A)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 - 62a) : 5.0
0 mg、2.71 mmol)、3 - ヨード - 4 - メチルピリジン(8.92 mg、4 mmol)、8 - ヒドロ
キシキノリン(7.9 mg、0.542 mmol)およびK₂CO₃(5.60 mg、4.06 mmol)を、予
め脱気したDMSO(1.0 mL)溶液に添加した。CuI(1.03.2 mg、0.542 mmol)を添
加し、得られた反応塊を150で16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、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(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%

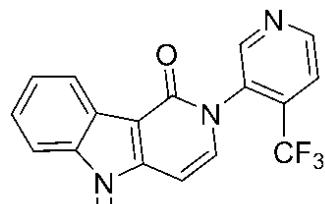
【0410】

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】



(63A)

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)、K₂CO₃(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%

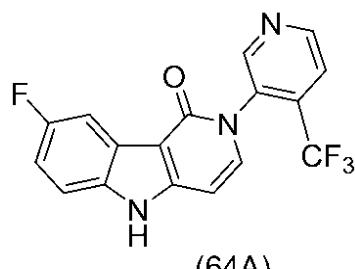
20

【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】



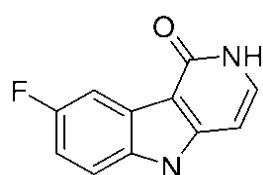
(64A)

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】



(I-64a)

40

4 - ヒドロキシピリジン - 2 (1 H) - 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)。

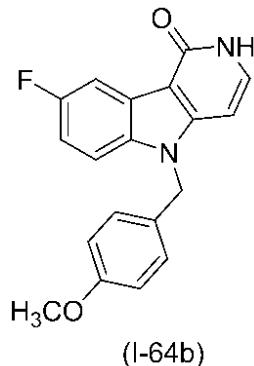
50

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)

【0413】

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 - 64b)の製造:

【化244】



(I-64b)

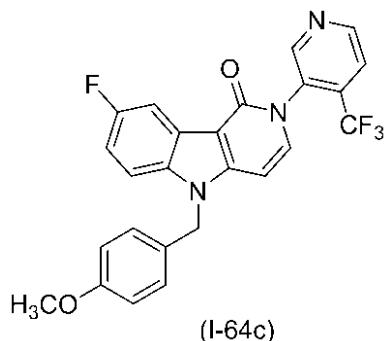
8 - フルオロ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピリド[4 , 3 - b]インドール - 1 - オン(I - 64a): 0 . 1 5 g、0 . 0 0 0 7 4 mol)を1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン(0 . 1 4 g、0 . 0 0 0 9 2 mol)、NaH(0 . 0 5 8 g、0 . 0 5 8 mol)およびDMF(1 0 mL)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 . 5 %メタノールのDCM溶液)で精製して、0 . 1 5 gの生成物を得た(65.21%収率)。

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)

【0414】

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 - 64c)の製造:

【化245】



(I-64c)

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 - 64b): 0 . 1 5 g、0 . 0 0 0 4 6 mol)を3 - ブロモ - 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)、K₂CO₃(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CHCl₃溶液)で精製して、95 mgの生成物を得た(45.23%収率)。

【0415】

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:

50

アニソール(0.25mL)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-64c: 95mg, 0.203mmol)のTFA(10mL)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pH8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、9mgの生成物を得た(75%収率)。

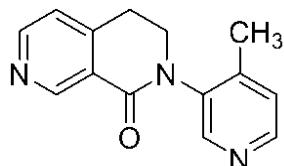
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 2H), 8.0 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.6 (d, 1H). LCMS: 100%, m/z = 348.0 (M+1). HPLC: 98.27% 10

【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】

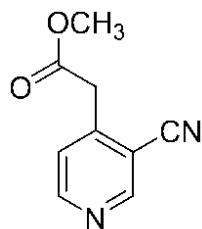


(65A)

【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)

1M LiHMDS (4.5mL, 4.4.794mmol)を、4-メチルニコチノニトリル(2.52g, 21.33mmol)のTHF(1.5mL)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(1.98mL, 23.464mmol)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NH₄C₁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、530mg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) 40

【0418】

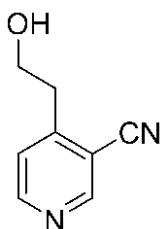
中間体4-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノニトリル(I-65b)の製造:

20

30

30

【化248】



(I-65b)

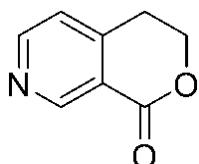
N a B H₄ (228 mg、6.023 mmol)を、20分間かけて、メチル2-(3-シアノピリジン-4-イル)アセテート(I-65a: 530 mg、3.011 mmol)のエタノール(6 mL)溶液に0で少しづつ添加し、得られた反応塊を0で4時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を飽和N H₄C₁溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのDCM溶液)で精製して、100 mgの生成物を得た(22.42%収率)。

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)

【0419】

中間体3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[3,4-c]ピリジン-1-オン(I-65c)の製造:

【化249】



(I-65c)

4-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノニトリル(I-65b: 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)

【0420】

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-65d)の製造:

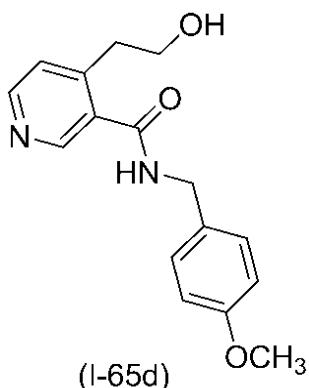
10

20

30

40

【化250】



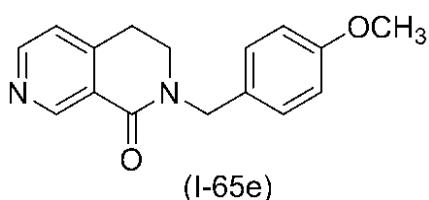
(4 - メトキシフェニル)メタンアミン(6.57 mL、50.676 mmol)を、3,4 - ジヒドロ - 1H - ピラノ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン(I - 65c : 750 mg、5.068 mol)のTHF(15 mL)溶液に添加し、得られた反応塊を48時間還流した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。反応塊を0℃に冷却し、1N HClで中和し、DCMで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、1.5 gの生成物を得た。

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

【0421】
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251】



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)。

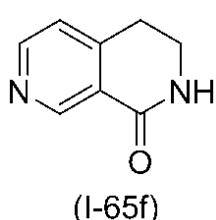
¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 9.3(s, 1H), 8.6(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.1(d, 1H), 6.88(d, 2H), 4.71(s, 2H), 3.8(s, 3H), 3.5(t, 2H), 2.91(t, 2H). LCMS: 91.79%, m/z = 269.0 (M+1)

40

【0422】

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252】



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 : 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 T L C 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 DMF 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 - 65f : 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)。

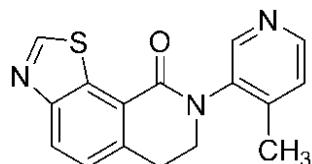
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.3 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.5 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 99.26%, m/z = 240.1 (M+1). HPLC: 96.11%

【0424】

実施例 6 6

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】



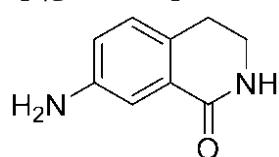
(66A)

【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 - 66a)の製造

:

【化254】



(I-66a)

上記中間体 I - 24c 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 - 二トロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン(I - 24a : 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

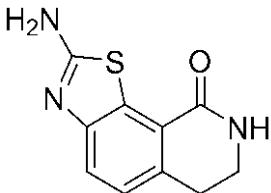
30

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 - 66 b) の製造 :

【化 2 5 5】



(I-66b)

10

チオシアノ酸カリウム(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 - 66 a : 1.8 g、0.01 mol)の酢酸(60 mL)溶液に - 10 度添加し、臭素(5.33 g、0.033 mol)を添加した。得られた反応塊を - 10 度で3時間、さらに室温で一夜攪拌した。反応をTLC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 度でKOH溶液でpH10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)。

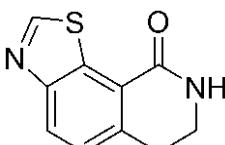
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.04 (s, 1H), 7.4 (t, 3H), 7.14 (d, 1H), 3.46-3.3(m, 2H), 2.9 (t, 2H). LCMS: 94.14%, m/z = 294.3 (M+1)

20

【0427】

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 - 66 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 - 66 b : 1.4 g、0.006 mol)のオルトリニン酸(30 mL)溶液を、40 度で加熱し、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 度で添加した。得られた反応塊を0 度で30分間攪拌し、次亜リン酸(35 mL)を添加した。反応塊を0 度で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。反応塊を氷水で希釈し、KOH溶液でpH10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

【0428】

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(66 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 - 66 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' - デミチル - 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DCM溶液)で精製して、36 mgの生成物を得た(20.2%収率)。

50

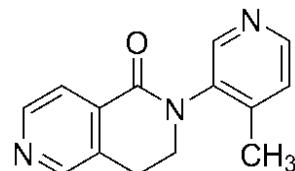
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.1 (s, 1H), 8.55-8.45 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 296.1 (M+1). HPLC: 95.35%

【0429】

実施例 6 7

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 H) - オン(67A)の合成 :

【化257】



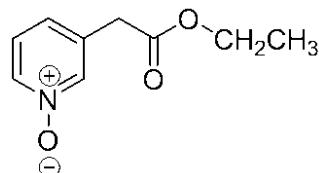
10

(67A)

【0430】

中間体 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ピリジン - 1 - オキシド(I - 67a)の製造 :

【化258】



20

(I-67a)

m - クロロ過安息香酸(6.2 g、36.06 mmol)のCHCl₃(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CHCl₃(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時間攪拌した。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NaHCO₃水溶液でpH 7に塩基性化し、CHCl₃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。

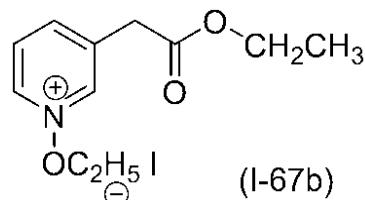
LCMS: 60.09%, m/z = 182.0 (M+1)

30

【0431】

中間体 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ナード(I - 67b)の製造 :

【化259】



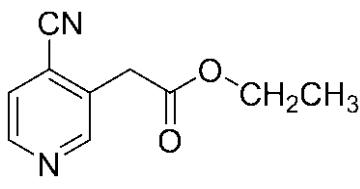
40

3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)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、窒素雰囲気下に攪拌した。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260】



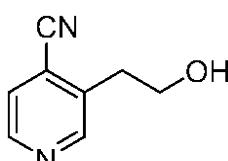
KCN (2.64 g, 31.44 mmol)の水(8 mL)溶液を、20分間かけて、3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピリジン-1-オキシドエチルアイオダイド(I-67b) : 5.3 g, 15.72 mmolのエタノール-水(7:3比、30 mL)溶液に50で滴下し、さらに30分間加熱を続けた。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応塊を氷で反応停止させ、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、2.4 gの生成物を得た。

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)

【0433】

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261】



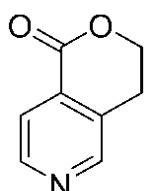
(I-67d)

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。

【0434】

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262】



(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)

【0435】

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:

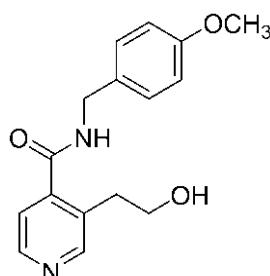
10

20

30

40

【化263】



(I-67f)

10

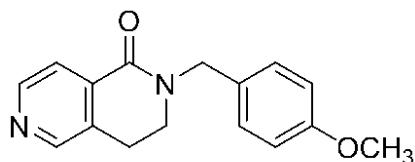
3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-オン(I-67e) : 100mg、0.666mmolのTHF(1mL)溶液をp-メトキシベンジルアミン(0.9mL、6.66mmol)と還流させて、220mgの粗製の生成物を得た。

LCMS: 95.54%, m/z = 287.1 (M+1)

【0436】

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(2H)-オン(I-67g)の製造:

【化264】



(I-67g)

20

3-(2-ヒドロキシエチル)-N-(4-メトキシベンジル)イソニコチニアミド(220mg、0.769mmol)をPPh₃(403mg、1.538mmol)、DEAD(0.15mL、0.922mmol)およびTHF(10mL)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、300mgの生成物を得た。

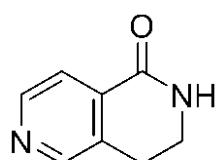
LCMS: 66.95%, m/z = 269.0 (M+1)

30

【0437】

中間体3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-1(2H)-オン(I-67h)の製造:

【化265】



(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(2H)-オン(I-67g) : 300mg、1.119mmolをp-トルエンスルホン酸(851mg、4.476mmol)およびトルエン(10mL)と110°Cで4時間反応させた。反応塊を減圧下に濃縮し、1N HCl溶液でpH7に中和し、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、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、45mgの生成物を得た(27.10%収率)。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.7-8.6 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.0 (t, 2H). LCMS: 98.8%, m/z = 149.0 (M+1)

【0438】

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)-

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: 4.5mg, 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-シクロヘキシリ-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)。

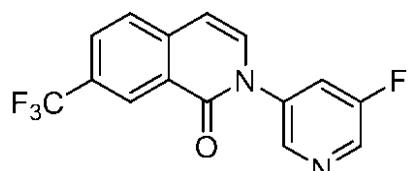
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.75-8.63 (m, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 99.27%, m/z = 240.1 (M+1). HPLC: 98.39%

【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)

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-ブロモ-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)。

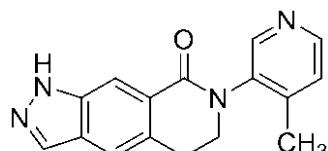
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.7 (d, 1H). LCMS: 89.34%, m/z = 309.0 (M+1). HPLC: 95.28%

【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)

【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 :

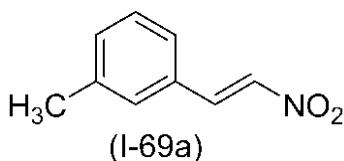
10

20

30

40

【化268】



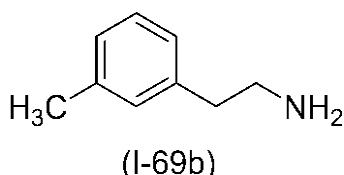
3 - メチルベンズアルデヒド(21 g、174.273 mmol)をニトロメタン(9.67 mL、174.273 mmol)およびエタノール(210 mL)と0℃で2時間反応させた。反応塊を冷50%HCl溶液(60 mL)で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、27 gの生成物を得た(95%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.1 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

【0442】

中間体2-m-トリルエタンアミン(I-69b)の製造:

【化269】

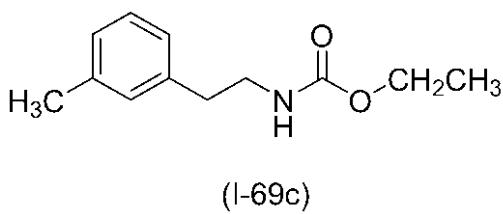


(E)-1-メチル-3-(2-ニトロビニル)ベンゼン(9 g、55.214 mmol)をLiBH₄(4.81 g、222.0.85 mmol)、トリメチルシリルクロライド(55.86 mL、441.71 mmol)および乾燥THF(120 mL)と反応させて、15 gの粗製の生成物を得た。

【0443】

中間体エチル3-メチルフェネチルカルバメート(I-69c)の製造:

【化270】



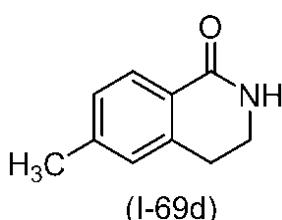
2-m-トリルエタンアミン(11 g、81.48 mmol)のクロロホルム(110 mL)をクロロギ酸エチル(9.30 mL、97.77 mmol)および2N Na₂CO₃溶液(110 mL)と0℃で反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(7%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、7.5 gの生成物を得た(44%収率)。

【0444】

中間体6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I-69d)の製造

:

【化271】



エチル3-メチルフェネチルカルバメート(I-69c: 13.5 g、65.217 mmol)をP₂O₅(18.51 g、130.434 mmol)およびPOCl₃(135 mL)と110℃で

10

20

30

40

50

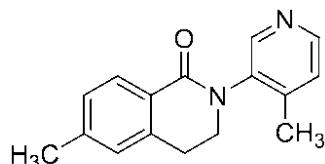
1時間反応させた。反応塊を減圧下に濃縮し、氷で反応停止させ、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、2gの生成物を得た(19%収率)。

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)

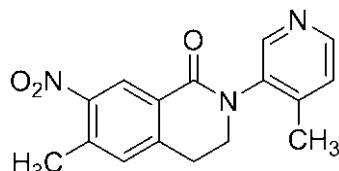
6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I-69f: 2g、12.422mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(2.72g、12.422mmol)、1,4-ジオキサン(70mL)、ヨウ化銅(236mg、1.2422mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(530mg、3.727mmol)およびリン酸カリウム(6.58g、31.055mmol)と反応させて、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノールのDCM溶液)で精製して、1gの生成物を得た(31.8%収率)。

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)

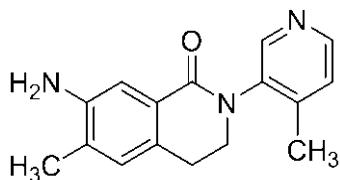
6-メチル-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I-69e: 1g、3.953mmol)の濃H₂SO₄(11.9mL)溶液をKNO₃(439mg、4.348mmol)と反応させて、940mgの生成物を得た(80.3%収率)。

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274】



(I-69g)

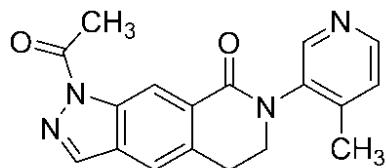
6 - メチル - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (I - 69f : 940 mg, 3.154 mmol) を 10 % Pd - C (10 200 mg) およびメタノール (15 mL) と反応させて、400 mg の生成物を得た (36 % 収率)。

LCMS: 79.19%, m/z = 268.1 (M+1)

【0448】

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 - 69h) の製造 :

【化275】



20

(I-69h)

酢酸カリウム (153 mg, 1.567 mmol) および酢酸無水物 (0.282 mL, 2.985 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 - 69g : 400 mg, 1.4925 mmol) の CHCl₃ (15 mL) 溶液に 0 滴で添加し、得られた反応塊を室温で 10 分間攪拌した。18 - クラウン - 6 - エーテル (78 mg, 0.2985 mmol) および亜硝酸イソアミル (0.44 mL, 3.284 mmol) を添加し、反応塊を 24 時間還流した。反応を TLC でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応塊をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、無水 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 (100 % 酢酸エチル) で精製して、80 mg の生成物を得た (16.7 % 収率)。

LCMS: 67.73%, m/z = 321.1 (M+1)

【0449】

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 (69A) の製造 :

6N HCl (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 - 69h : 80 mg, 0.249 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 36 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応塊を減圧下に濃縮し、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 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 (100 % 酢酸エチル)、分取 HPLC による精製により、8 mg の生成物を得た (11.5 % 収率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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). LCMS: 100%, m/z = 279.1 (M+1). HPLC: 97.50%

【0450】

20

30

30

40

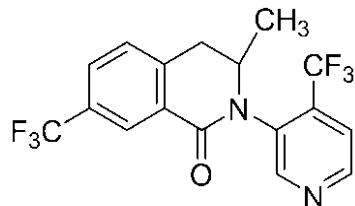
40

50

実施例 7 0

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 (2 H) - オン(70A)の製造 :

【化276】



(70A)

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 (2 H) - 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)、*t r a n s* - 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)。

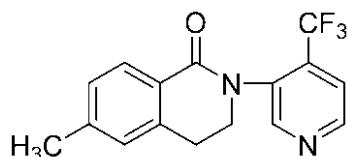
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.82-8.80 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.8-7.66 (m, 2H), 7.46-7.38 (d, 1H), 4.1-3.97 (m, 1H), 3.7-3.6 (dd, 1H), 3.00-2.88 (dd, 1H), 1.35-1.28 (dd, 3H). LCMS: 97.76%, m/z = 375.0 (M+1). HPLC: 95.00%.

【0451】

実施例 7 1

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(71A)の製造 :

【化277】



(71A)

6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - 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)、*t r a n s* - 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°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(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 7 2

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(72A)の製造 :

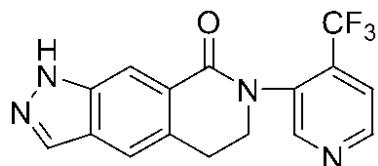
10

20

30

40

【化278】

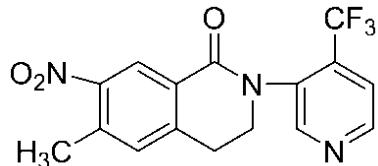


(72A)

【0453】

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 - 72a)の製造 :

【化279】



(I-72a)

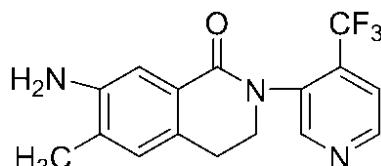
6 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 71A : 450 mg, 1.465 mmol)を濃 H_2SO_4 (4.4 mL)および KNO_3 (163 mg, 1.6126 mmol)と2時間反応させて、350 mgの生成物を得た(68%収率)。

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)。

【0454】

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 - 72b)の製造 :

【化280】



(I-72b)

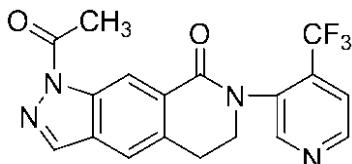
6 - メチル - 7 - ニトロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 72A : 350 mg, 1 mol)のメタノール(10 mL)を10%Pd/C(100 mg)で還元して、300 mgの生成物を得た(93.7%収率)。

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)

【0455】

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 - 72c)の製造 :

【化281】



(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 - 72 b : 300 mg、1.11 mmol)のクロロホルム(10 mL)を酢酸カリウム(153 mg、1.56 mmol)、酢酸無水物(0.213 mL、2.23 mmol)、18 - クラウン - 6 - エーテル(59 mg、0.223 mmol)および亜硝酸イソアミル(0.333 mL、2.46 mmol)と24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(100%酢酸エチル)で精製して、80 mgの生成物を得た(16.7%収率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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)

【0456】

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(72 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 - 72 c : 45 mg、1.2 mmol)のクロロホルムを、6 N HClで16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、15 mgの生成物を得た(37.5%収率)。

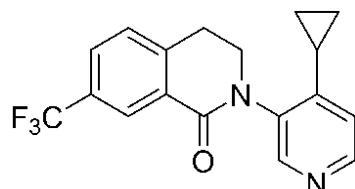
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.33 (s, 1H), 8.83-8.82 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.53-3.98 (td, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.26-3.20 (dt, 1H). LCMS: 96.02%, m/z = 333.1 (M+1). HPLC: 91.76%

【0457】

実施例73

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 :

【化282】



(73A)

【0458】

中間体4 - シクロプロピル - 3 - ニトロピリジン(I - 73 a)の製造 :

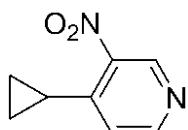
10

20

30

40

【化283】



(I-73a)

4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン(100mg、0.630mmol)およびシクロプロピルボロン酸(10.0mg、0.091mmol)を、予めアルゴンを通気した(10分間)キシレン(3mL)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(174.35mg、1.26mmol)およびPd(PPh₃)₄(34.5mg、0.063mmol)を添加した。得られた混合物を130℃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、110mgの生成物を得た(100%収率)。

LCMS: 99.09%, m/z = 165 (M+1)

【0459】

中間体4 - シクロプロピルピリジン - 3 - アミン(I-73b)の製造:

【化284】



(I-73b)

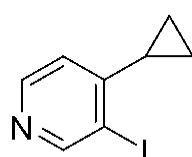
亜鉛末(223.2mg、3.41mmol)および塩化アンモニウム溶液(365mg、6.8mmol)を、攪拌中の4 - シクロプロピル - 3 - ニトロピリジン(70mg、0.426mmol)の乾燥THF(2mL)溶液に0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのCHCl₃溶液)。有機層を濃縮し、ペンタンで洗浄して、450mgの生成物を得た(100%収率)。

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)

【0460】

中間体4 - シクロプロピル - 3 - ヨードピリジン(I-73c)の製造:

【化285】



(I-73c)

亜硝酸イソアミル(2.62g、22.38mmol)を、攪拌中の4 - シクロプロピルピリジン - 3 - アミン(I-73b: 1.0g、7.46mmol)の乾燥THF(15mL)溶液にアルゴン雰囲気下に添加した。ジヨードメタン(3.0mL、22.38mmol)およびヨウ化銅(1.42g、7.46mmol)を添加した。得られた混合物を80℃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、600mgの生成物を得た(34%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.84 (s, 1H), 8.35-8.34 (d, 1H), 6.73-6.71 (d, 1H) 2.

10

20

30

40

50

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(2H)-オン(73A)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(2H)-オン(I-4d): 100mg、0.465mmolを4-シクロプロピル-3-ヨードピリジン(I-73c): 125.3mg、0.51mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(8.8mg、0.0465mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(6.6mg、0.0465mmol)およびリン酸カリウム(246mg、1.16mmol)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、20mgの生成物を得た(12.9%収率)。

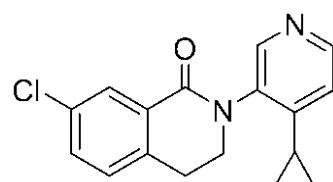
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.4 (s, 3H), 7.7-7.75 (d, 1H), 7.44-7.42 (d, 1H), 6.87-6.85 (d, 1H), 4.03-4.0 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.3-3.25 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.73-0.69 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 333 (M+1). HPLC: 99.48%

【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(2H)-オン(74A)の製造:

【化286】



(74A)

7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(I-1d): 100mg、0.552mmolを4-シクロプロピル-3-ヨードピリジン(I-73c): 162mg、0.662mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(31mg、0.165mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシリ-1,2-ジアミン(8mg、0.055mmol)およびリン酸カリウム(351mg、1.657mmol)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、42mgの生成物を得た(25.45%収率)。

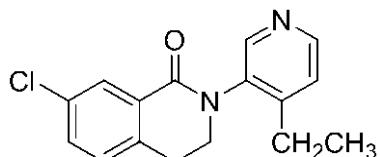
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.44-8.42 (m, 2H), 8.134-8.132 (d, 1H), 7.48-7.44 (dd, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.02-1.45 (m, 1H), 1.09-0.92 (m, 3H), 0.71-0.6 (m, 1H). LCMS: 98.89%, m/z = 299.0 (M+1). HPLC: 94.47%.

【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(2H)-オン(75A)の製造:

【化287】



(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) 、 t r a n s - 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) 。

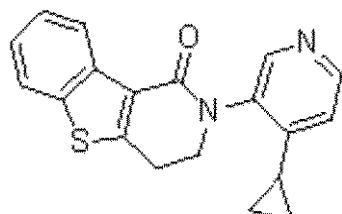
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.52-8.51 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 7.48-7.44 (dd, 1H), 7.36-7.29 (d, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 4.04-3.08 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.34-3.09 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H). LCMS: 100% m/z = 287.1 (M+1). HPLC: 99.54% 。

【0464】

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288】



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) 、 t r a n s - 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 4.04%, m/z = 321.1 (M+1) 。

HPLC: 95.09% 。

【0465】

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 :

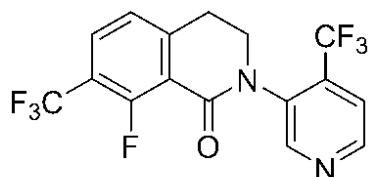
10

20

30

40

【化289】



(77A)

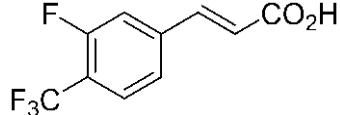
【0466】

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 - 77a)

10

の製造:

【化290】



(I-77a)

マロン酸(3.09 g、0.02976 mol)およびピペリジン(0.168 mL、0.00198 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、0.0198 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70で12時間、窒素雰囲気下に還流した。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、6N HClでpH~2に酸性化した濾過した。残渣をn - ヘキサン(20 mL)で洗浄し、減圧下に乾燥させて、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。

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 13.00-12.21 (bs, 1H), 8.10-7.86 (m, 2H), 7.85-7.53 (m, 3H)。

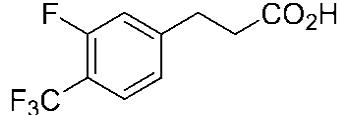
【0467】

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 - 77b)

30

の製造:

【化291】



(I-77b)

10%Pd/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 - 77a: 5.5 g、0.0234 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TLCでモニターした(5%メタノールのCHCl₃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CHCl₃溶液)で精製して、4.5 gの生成物を得た(81.8%収率)。

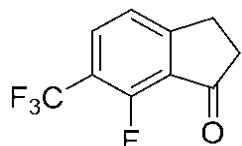
¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.7-12.21 (bs, 1H), 7.86-7.6 (m, 1H), 7.5-7.35 (d, 1H), 7.31-7.22 (d, 1H), 3.2-2.83 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H)。

【0468】

中間体7 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オン(I - 77c)の製造:

40

【化292】



(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-77b: 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)。

10

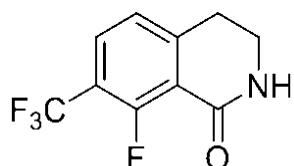
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.09-8.02 (d, 1H), 7.35-7.3 (d, 1H), 3.23-3.2 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H)。

【0469】

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(2H)-オン(I-77d)の製造:

20

【化293】



(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-1H-インден-1-オン(I-77c: 500 mg、2.2935 mmol)のTFA(15 mL)溶液に5時間かけて、80℃で少しづつ添加した。反応をTLC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)。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 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)。

【0470】

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(77A)の製造:

40

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(2H)-オン(I-77d: 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-シクロヘキシリ-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HPLC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).

50

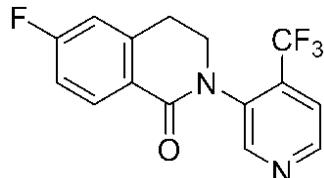
HPLC: 99.50%。

【0471】

実施例78

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(78A)の製造 :

【化294】



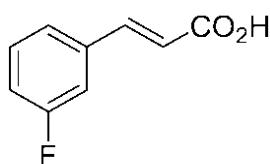
(78A)

10

【0472】

中間体3 - (3 - フルオロフェニル)アクリル酸(I - 78a)の製造 :

【化295】



(I-78a)

20

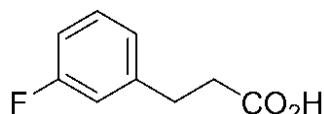
3 - フルオロベンズアルデヒド(5 g、40.28 mmol)のピリジン(50 mL)をマロン酸(5.4 g、52.3 mmol)およびピペリジン(343 mg、4.0 mmol)と75 °Cで12時間反応させて、6.6 g(96.9%)の粗製の生成物を得て、それを次工程においてさらに精製することなく使用した。

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)。

【0473】

中間体3 - (3 - フルオロフェニル)プロパン酸(I - 78b)の製造 :

【化296】



(I-78b)

30

3 - (3 - フルオロフェニル)アクリル酸(I - 78a) : 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。

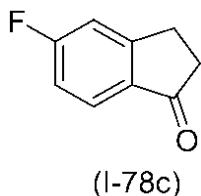
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 11.00-10.00 (bs, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.1-6.8 (m, 3 H), 3.0-2.9 (t, 2H), 2.75-2.64 (t, 2H)。

【0474】

中間体5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン(I - 78c)の製造 :

40

【化297】



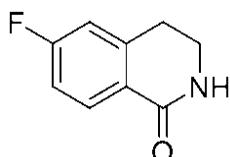
3 - (3 - フルオロフェニル)プロパン酸(I - 78 b : 2 . 0 gm、11 . 8 mmol)をクロロスルホン酸(20 mL)で環化して、粗製の生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、1 . 2 g の生成物を得た(70 . 5% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)。

【0475】

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 - 78 d)の製造:

【化298】



(I-78d)

5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン(I - 78 c : 1 . 2 g, 8 . 0 mmol)のTFA(20 mL)をナトリウムアジド(1 . 7 g, 26 . 4 mmol)と反応させて、50 mg の生成物を得た(46 . 2% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)。

【0476】

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(78 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 - 78 d : 500 mg, 3 . 029 mmol)を3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - ピリジン(890 mg, 3 . 93 mmol)、1 , 4 - ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(57 . 5 mg, 0 . 30 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(1 . 92 g, 9 . 08 mmol)と36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)で精製して、600 mg の生成物を得た(64 . 5% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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%

【0477】

実施例79

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(79 A)の製造:

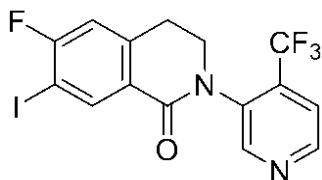
10

20

30

40

【化299】



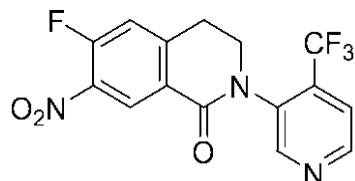
(I-79A)

10

【0478】

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 (2H) - オン(I - 79a)の製造 :

【化300】



(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 (2H) - オン(I - 78 A : 600mg、1.93mmol)を濃H₂SO₄(5mL)およびKNO₃(215.2mg、2.12mmol)と4時間反応させて、550mgの生成物を得た(79.9%収率)。

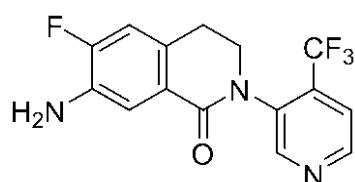
¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.86-8.83(m, 2H), 8.7(s, 1H), 7.71-7.67(d, 1H), 7.22(s, 1H), 4.13-4.0(m, 1H), 3.9-3.8(m, 1H), 3.5-3.3(m, 1H), 3.25-3.02(m, 1H). LCMS: 84.59%, m/z = 357.1 (M+1)。

【0479】

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 (2H) - オン(I - 79b)の製造 :

30

【化301】



(I-79b)

鉄末(431.4mg、7.72)および酢酸(10mL)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 (2H) - オン(I - 79a : 550mg、1.54mmol)のTHF(5mL)溶液に添加した。得られた混合物を4時間、70℃で攪拌した。反応をTLCでモニターした(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)。触媒をセライト床で濾過し、溶媒を減圧下に濃縮して、400mgの生成物を得た(80%収率)。

40

【0480】

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(I - 79A)の製造 :

亜硝酸イソアミル(0.4mL、3.2198mmol)、ジヨードメタン(0.4mL、5.36mmol)およびCuI(203.9mg、1.07mmol)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 - 79 b : 350 mg, 1.07 mmol)の乾燥 THF (10 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を1時間、70℃で攪拌した。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(30% 酢酸エチルのヘキサン溶液)、分取 HPLC による精製により、15 mg の生成物を得た(10% 収率)。

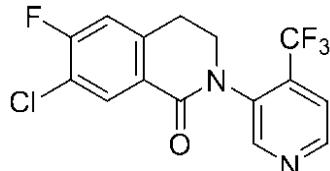
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.9-8.6 (m, 2H), 8.54-8.5 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.0-6.86 (d, 1H), 4.1-3.9 (td, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.1-2.96 (dt, 1H). LCMS: 100% m/z = 436.9 (M+1). HPLC: 91.85%

【0481】

実施例 80

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(80A)の製造 :

【化302】



(80A)

亜硝酸イソアミル(107.7 mg, 0.91 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 (2 H) - オン(I - 79 b : 100 mg, 0.306 mmol)のCHCl₃ (10 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を1時間、70℃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、10 mg の生成物を得た(10% 収率)。

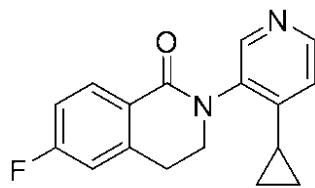
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.82-8.80 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.72-7.6 (d, 1H), 7.1-7.08 (d, 1H), 4.03-3.9 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.34-3.3 (m, 1H), 3.1-3.02 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 345 (M+1). HPLC: 90.144%

【0482】

実施例 81

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(81A)の製造 :

【化303】



(81A)

6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 78 d : 500 mg、3.02938 mmol)を3 - ヨード - 4 - シクロプロピル - ピリジン(I - 73 c : 816 mg、3.3323 mmol)、1 , 4 - ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(57.3 mg、0.3 mmol)、trans-N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン(43 mg、0.3 mmol)およびリン酸カリウム(1.92 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CHCl₃ 溶液)で精製して、700 mg の生成物を得た(81.9% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.1-7.04 (m, 1H)

10

20

30

40

50

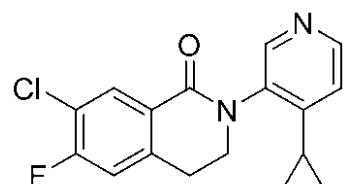
), 6.99-6.95 (dd, 1H), 6.83-6.8 (d, 1H), 4.0-3.96 (m, 1H), 3.9-3.86 (m, 1H), 3.25-3.1 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 2H), 0.95-0.9 (m, 1H)), 0.7-0.6 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 283.2 (M+1)。

【0483】

実施例82

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(82A)の製造:

【化304】



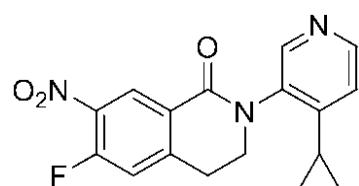
(82A)

10

【0484】

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-82a)の製造:

【化305】



(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(I-81A: 700 mg、2.482 mmol)を濃H₂SO₄ (5 mL)およびKNO₃ (276 mg、2.73 mmol)と4時間反応させて、400 mgの生成物を得た(49.14%収率)。

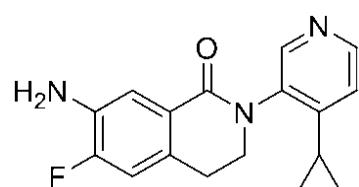
30

¹H NMR (DMSO-D₆, 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)

【0485】

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-82b)の製造:

【化306】



(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-82a: 400 mg、1.219 mmol)を鉄末(340 mg、6.09 mmol)および酢酸(10 mL)のTHF (10 mL)溶液で、75℃で4時間還元して、350 mgの生成物を得た(96.6%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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)

【0486】

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 (82A) の製造 :

亜硝酸イソアミル(3.9 mg、0.335 mmol)、CuCl₂(33.69 mg、0.25 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 - 82b: 5.0 mg、0.167 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TLCでモニターした(100%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(100%酢酸エチル)、分取HPLCによる精製により、1.5 mgの生成物を得た(10%収率)。

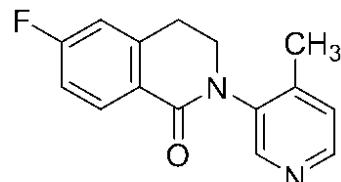
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.41-8.37 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.32-7.30 (d, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.8-0.77 (m, 1H). LCMS: 99.11%, m/z = 317(M+1). HPLC: 99.15%.

【0487】

実施例83

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 (83A) の製造 :

【化307】



(83A)

6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン(I - 78d: 25.0 mg、1.5146 mmol)を3 - ヨード - 4 - メチル - ピリジン(36.5 mg、1.66 mmol)、1 , 4 - ジオキサン(1.0 mL)、ヨウ化銅(2.9 mg、0.151 mmol)、trans-N,N' - デメチル - シクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン(21.5 mg、0.151 mmol)およびリン酸カリウム(96.5 mg、4.54 mmol)と14時間、120°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(2%メタノールのCHCl₃溶液)で精製して、35.0 mgの生成物を得た(90.4%収率)。

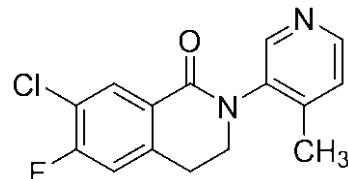
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.55-8.45 (m, 2H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15-7.05 (td, 1H), 7.00-6.96 (dd, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

【0488】

実施例84

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 (84A) の製造 :

【化308】



(84A)

【0489】

10

20

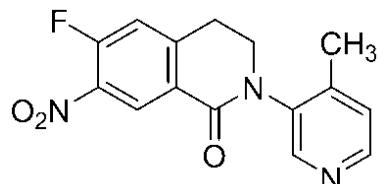
30

40

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 - 84a)の製造 :

【化309】



(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(I - 83A : 350 mg、1.38 mmol)を濃H₂SO₄(4 mL)およびKNO₃(154 mg、1.52 mmol)と4時間反応させて、250 mgの生成物を得た(60.0%収率)。

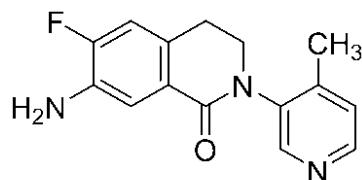
¹H NMR(DMSO-D₆, 400MHz): 8.84(s, 1H), 8.68-8.67(d, 1H), 8.56-8.54(d, 1H), 7.83-7.82(d, 1H), 7.76-7.73(d, 1H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.92-3.80(m, 1H), 3.38-3.31(m, 2H), 2.39(s, 3H)。

【0490】

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 - 84b)の製造 :

20

【化310】



(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 - 84a : 150 mg、0.498 mmol)を、鉄末(139 mg、2.4 mmol)および酢酸(5 mL)のTHF(5 mL)で70℃で4時間還元して、130 mgの生成物を得た(96.2%収率)。

¹H NMR(DMSO-D₆, 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)。

【0491】

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(I - 84A)の製造 :

30

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 - 84b : 130 mg、0.47 mmol)のアセトニトリル(10 mL)を亜硝酸イソアミル(112.2 mg、0.959 mmol)およびCuCl₂(96.7 mg、0.719 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、35 mgの生成物を得た(25.1%収率)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.5-8.42(m, 2H), 8.22-8.18(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.0-7.06(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%。

【0492】

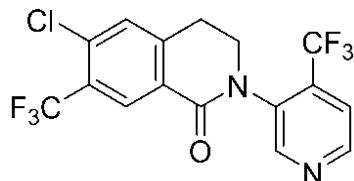
実施例 85

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 - デヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン (85A) の製造 :

【化311】



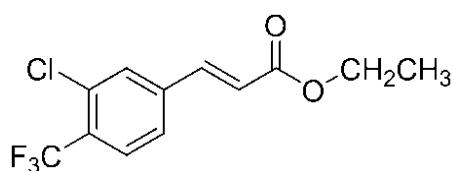
(85A)

10

【0493】

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312】



(I-85a)

20

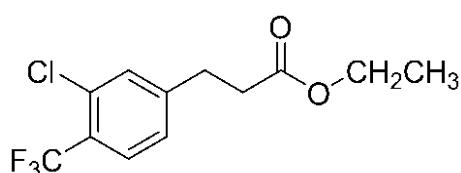
DABC(O) (86.4 mg、0.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (86.5 mg、0.38 mmol)、4-ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (5.0 g、19.2 mmol) およびエチルアクリレート (2.86 g、28.9 mmol) を、予め 20 分間脱気した攪拌中の K₂CO₃ (2.6 g、19.27 mmol) の DMF 溶液に添加した。得られた混合物を 1 時間、110°C で攪拌した。反応を TLC でモニターした (5% �酢酸エチルのヘキサン溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% �酢酸エチルのヘキサン溶液) 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)。

【0494】

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313】



(I-85b)

30

10% Pd/C (300 mg) および ZnBr (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 TLC 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。

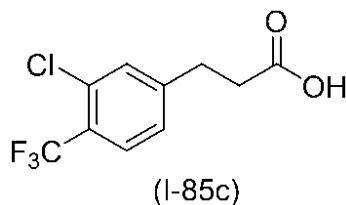
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.64-7.58 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.18 (d, 1H), 4.22-4.1 (m, 2H), 3.02-2.9 (m, 2H), 2.7-2.6 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 3H)。

【0495】

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 :

40

【化314】



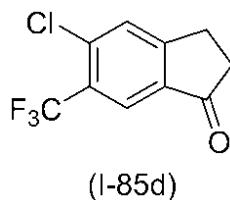
1 N NaOH 溶液を攪拌中のエチル 3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート(I - 85b : 4.8 g、17.8 mmol)のエタノール溶液に添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応を TLC でモニターした(2 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を減圧下に濃縮し、氷で反応停止させ、1 N HCl で酸性化し、DCM(2 × 150 mL)で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、生成物を得た 4.2 g (97.6 %)。

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)。

【0496】

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 - 85d) の製造 :

【化315】



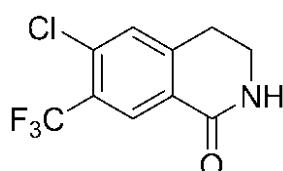
3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸(I - 85c : 1.0 g、3.96 mmol)をクロロスルホン酸(12.6 mL)と5時間、0 で反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、650 mg の生成物を得た(69.8 % 収率)。

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)。

【0497】

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 - 85e) の製造 :

【化316】



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 - 85d : 600 mg、2.5575 mmol)のTFA(25 mL)をナトリウムアジド(549 mg、8.439 mmol)と5時間、80 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 CHCl₃ 溶液)で精製して、350 mg の生成物を得た(54.8 % 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)。

【0498】

10

20

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 (85A) 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 - 85e : 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)、*t r a n s* - N,N' - ジメチル - シクロヘキシル - 1,2 - ディアミン (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)。

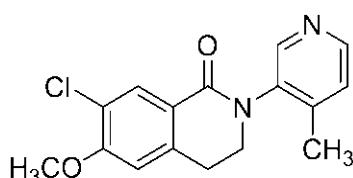
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.85-8.84 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 1H), 3.1-3.08 (m, 1H). LCMS: 97.0%, m/z = 395.0 (M+1). HPLC: 95.0%.

【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 (86A) の製造 :

【化317】

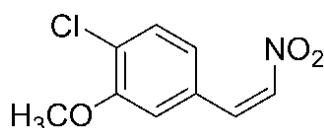


(86A)

【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 - 86a) の製造 :

【化318】



(I-86a)

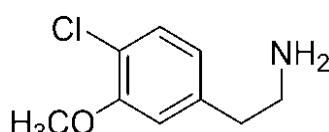
4 - クロロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (1 g, 5.88 mmol) のエタノール (10 mL) をニトロメタン (358 mg, 5.88 mmol) および 10 N NaOH (0.6 mL, 28.11 mol) と反応させた。得られた混合物を 0 °C で 3 時間攪拌して、800 mg の生成物を得た (66.6 % 収率)。

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】

中間体 2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル)エタナミン (I - 86b) 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 - 86a : 800 mg, 3.74 mmol) の乾燥 THF (10 mL) を LAH (278 mg, 7.48 mmol) の乾燥 THF (1

10

20

30

40

50

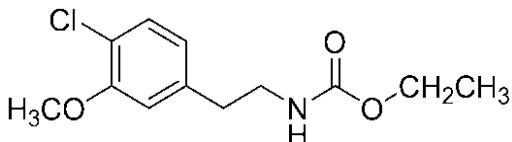
0 mL)と反応させて、700 mgの生成物を得た(100%)。

¹H NMR (CDCl₃, 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】



10

(I-86c)

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 Na₂CO₃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 (CDCl₃, 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POCl₃(10 mL)をP₂O₅(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CHCl₃溶液)で精製して、200 mgの生成物を得た(55.5%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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:

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CHCl₃溶液)で精製して、150 mgの生成物を得た(52.4%収率)。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 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%

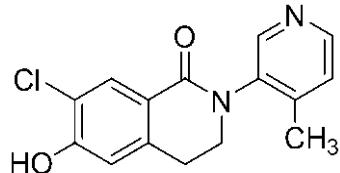
50

【0505】

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(87A)の製造 :

【化322】



(87A)

BBr₃ (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(86A : 450 mg, 1.480 mmol)のDCM(10 mL)溶液に0で添加した。得られた混合物を14時間、室温で攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのCHCl₃溶液)。混合物を氷水でゆっくり反応停止させ、クロロホルム(2 × 50 mL)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)で精製して、300 mgの生成物を得た(70.4%収率)。

10

20

¹H NMR (DMSO-D₆, 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)。

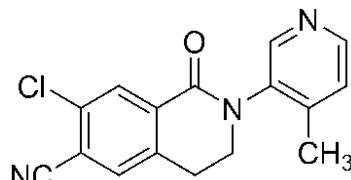
20

【0506】

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(88A)の製造 :

【化323】



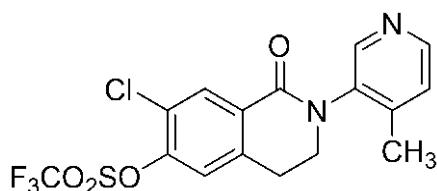
(88A)

30

【0507】

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-88a)の製造 :

【化324】



(I-88a)

40

KHMDS(0.23 mL (0.91 M), 0.21 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(87A : 50 mg, 0.1736 mmol)のTHF(5 mL)溶液に-78で添加し-10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(68.2mg、0.190mmol)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Na₂CO₃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、50mg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(17.4mg、0.018mmol)、dppbf(42.2mg、0.076mmol)およびZn(CN)₂(65mg、0.6mmol)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: 200mg、0.476mmol)のDMF(3mL)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、5mgの生成物を得た(10.6%収率)。

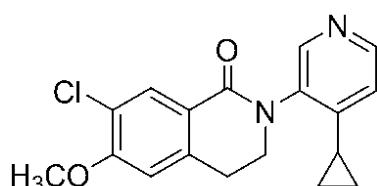
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.6-8.4 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). LCMS: 95.70%, m/z = 298 (M+1). HPLC: 97.73%

【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: 100mg、0.473mmol)を4-シクロプロピル-3-ヨードピリジン(I-73c: 127.6mg、0.521mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(9.3mg、0.047mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキシル-1,2-ジアミン(6.7mg、0.047mmol)およびリン酸カリウム(301.6mg、1.421mmol)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、35mgの生成物を得た

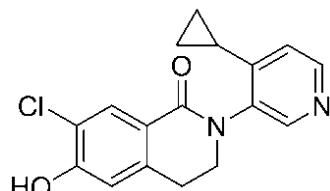
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.19 (s, 1H), 6.85-6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.95-3.7 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 1H), 0.8-0.7 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 329.1(M+1). HPLC: 99.0%

【0510】

実施例90

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(90A)の製造 :

【化326】



(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(89A : 200 mg、0.6 mmol)のD C M (5 mL)をB B r₃ (1.8 mL)で0°で2時間脱メチル化して、180 mgの生成物を得た(94.7%収率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 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)。

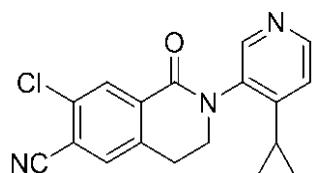
【0511】

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(91A)の製造 :

【化327】



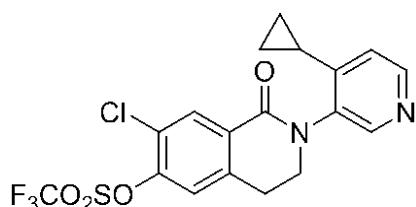
(91A)

30

【0512】

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-91a)の製造 :

【化328】



(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(90A : 180 mg、0.57 mmol)をK H M D S (0.71 mL、0.71 mmol)のT H F (10 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(226 mg、0.630 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 l₃ 溶液)で精製して、170 mgの生成物を得た(66.6%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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)

【0513】

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(91A)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 - カルボニトリル(91A)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-91a)
: 170mg、0.381mmol)のDMF(3mL)をPd₂(dba)₃(6.97mg、0.007mol)、dppf(16.9mg、0.003mmol)およびZn(CN)₂(26.8mg、0.228mol)と24時間、80°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、30mgの生成物を得た(24.3%収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 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%.

【0514】

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P450	20
CPM	分当たりの計数	
Cyt b5	チトクロムb5	
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	

【0515】

ヒトおよびラット - チトクロムP450、17 - 20リアーゼ

1) 組み換えヒトCYP17酵素および17 - - ヒドロキシプレグネノロン[21 - 3H]を基質として使用して開発したチトクロムP450、17 - 20リアーゼ(CYP17 - リアーゼ)アッセイ

チトクロムP450、17 - - ヒドロキシラーゼ、17 - 20リアーゼ(CYP17)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ブレグネノロンを対応するヒドロキシ化産物17 - - ヒドロキシプロゲステロンおよび17 - - ヒドロキシブ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(DHEA)に変換する。ここに記載するCyp17リアーゼアッセイにおいて、17 - - ヒドロキシブ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。

【0516】

ヒドロキシ化および開裂活性は、Cyp17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P450レダクターゼ(CPR)を介してNADPH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b5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b5により、再構成されたアッセイで最大10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)。

【0517】

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)。17- - 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17- - 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。

【0518】

初期緩衝液条件は、U.S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。

【0519】

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0.5μM濃度の基質(17- - 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20μg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、15μg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.Ctr} - CPM_{Blank} = 1650)。

【0520】

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。17- - 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。17- - ヒドロキシ-プレグネノロン[21-³H]濃度は0.03125μM~1μM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0.25μMと概算された(Dmitry N. Grigoryev et al, Analytical Biochemistry (1999) 267, 319-330)。

【0521】

日常的スクリーニングのために、アッセイを16μgの酵素で50μL反応体積で設定した。17- - ヒドロキシプレグネノロン[21-³H]を最終濃度0.25μMで添加した。NADPHを最終濃度4.2mMで使用する。総反応体積を、50mMリン酸緩衝液pH7.5で50μL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。100μLの緩衝液添加により反応を停止させた。500μL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(14000rpm)遠心分離した。上清を注意深く新しいチューブに移し、1.3mL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。

【0522】

放射活性をWallac-Perkin Elmer(登録商標), USAの1450 MicroBeta TriLux^{T M}シンチレーションカウンターで測定した。測定を2.0mLエッペンドルフ^{T M}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】

$$\text{リアーゼ活性\%} = \frac{\text{CPM}_{\text{サンプル}} - \text{CPM}_{\text{ブランク}}}{\text{CPM}_{\text{Pos.Ctr}} - \text{CPM}_{\text{ブランク}}} \times 100$$

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。

プランク：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 IC ₅₀ (nM)ヒト	hCYP17 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	6.0	—
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	3.7	—
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】

11B	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	139	---
12A	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	---	64%(10 μM)
13A	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	917	---
14A	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	755	---
15A	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	---	35%(10 μM)
16A	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	175	---
17A	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	95	---
18A	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	334	---
19A	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	44	---
20A	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	369	---
21A	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	56	---

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 μM)
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 μM)
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 μM)
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 μM)
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 μM)
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	—	10
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 μM)	
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	—	20
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 μM)	
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 μM)	30
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 μM)	

【表7】

41A	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	--	10%(10 μM)
42A	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	55	--
43A	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	15	--
44A	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	--	8%(10 μM)
45A	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	211	--
46A	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	44	--
47A	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	12	--
48A	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	16	--
49A	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	159	--
50A	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】

51A	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	22	--	
52A	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	556	--	10
53A	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	50	--	
54A	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	19	--	
55A	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	125	--	20
56A	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	1111	--	
57A	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	548	--	
58A	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	218	--	30
59A	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	29	--	
60A	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	--	40

【表9】

61A	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	1507	—
62A	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	17	—
63A	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	—
64A	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	829	—
65A	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	1143	—
66A	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	11	—
67A	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	716	—
68A	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	282	—
69A	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	93	—
70A	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	744	—
71A	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11】

82A	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	---
83A	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	--	--
84A	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	--
85A	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	108	--
86A	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	11	--
87A	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	--	--
88A	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	11	--
89A	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	10	--
90A	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	--	--
91A	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	11	--

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) EPO-Internal, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">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 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-5, 10-13</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 2010/090347 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; NAKAMURA TOSHIRO [JP]; MASUDA SEIJI [JP]; FU) 12 August 2010 (2010-08-12) paragraph [0012]; claim 1 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A, P</td> <td style="padding: 2px;">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 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-20 -/-</td> </tr> </tbody> </table>			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 TOSHIRO [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 -/-
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 TOSHIRO [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														
Date of the actual completion of the international search 21 October 2011		Date of mailing of the international search report 28/10/2011												
1 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> <p>-----</p>	1-20

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) [April 2005]

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 CA	075229 A1 2750714 A1	15-03-2011 12-08-2010
WO 2010149755	A1 29-12-2010	US UY	2010331326 A1 32730 A	30-12-2010 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
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,R,S,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,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,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 25
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 バーゼル、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・アクチエンゲゼルシャフト

(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、39 - 40、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・メビツ

スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、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・アクチエンゲゼルシャフト

(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、39 - 40、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			