

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7697954号

(P7697954)

(45)発行日 令和7年6月24日(2025.6.24)

(24)登録日 令和7年6月16日(2025.6.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/30 (2006.01)

C 0 7 D 213/30

A 6 1 K 31/415(2006.01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4409(2006.01)

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/4412(2006.01)

A 6 1 K 31/4412

請求項の数 10 (全181頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-546591(P2022-546591)

(86)(22)出願日 令和2年10月6日(2020.10.6)

(65)公表番号 特表2022-552445(P2022-552445
A)

(43)公表日 令和4年12月15日(2022.12.15)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/054373

(87)国際公開番号 WO2021/071821

(87)国際公開日 令和3年4月15日(2021.4.15)

審査請求日 令和5年10月4日(2023.10.4)

(31)優先権主張番号 62/911,653

(32)優先日 令和1年10月7日(2019.10.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 522138227

ディー・イー・ショウ リサーチ, エル
エルシーアメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0
0 3 6, ニューヨーク, 1 2 0 ウエスト
フォーティーフィフス ストリート -
サーティーナインス フロア

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(72)発明者 ジョルダネット, ファブリツィオ

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0
0 3 6, ニューヨーク, 1 2 0 ウエスト
フォーティーフィフス ストリート -
最終頁に続く

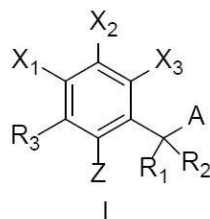
(54)【発明の名称】 K v 1 . 3 カリウムシェーカーチャネル遮断薬としてのアリールメチレン芳香族化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩

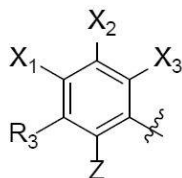
【化 1】



(式中、

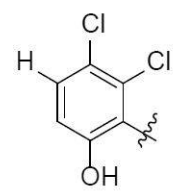
A は、N を含有し、1 ～ 5 個の R₅ によって任意選択で置換されたヘテロアリールであり；
式 I における構造部分

【化 2】

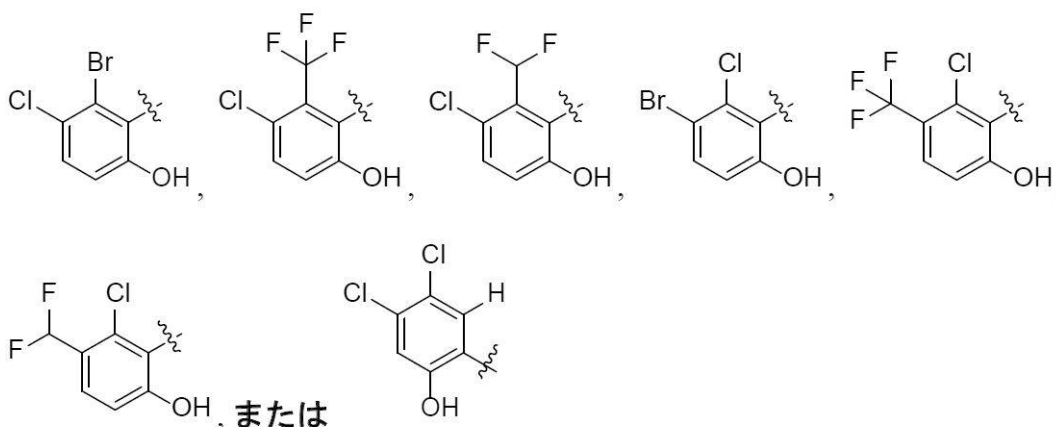


は、

【化 3】



10



20

の構造を有し；

—R_1 は、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{OR}_a$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a(\text{C}=\text{O})\text{R}_b$ 、または $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{CONR}_a\text{R}_b$ であり；

30

R_2 は、H であり；

R_5 の各出現は独立に、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 CF_3 、 OCF_3 、オキソ、 OR_a 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{OR}_a$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}_b$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}_b$ 、 SO_2R_a 、 $(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{OR}_b$ 、 $(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a(\text{C}=\text{O})\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、または $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ であり；

40

あるいは 2 つの R_5 基は、これらが結合している炭素または窒素原子と一緒に、3～7 員の任意選択で置換された飽和または芳香族炭素環または複素環を形成し；

R_6 および R_7 の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；

R_a および R_b の各出現は独立に、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ N、O、および S からなる群から選択される 0～3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

該当する場合、 R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_a 、および R_b のアルキル、シクロアルキル

50

、スピロアルキル、ビスクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)R_8$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されており；

R_8 の各出現は独立に、H、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり；あるいは2つの R_8 基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

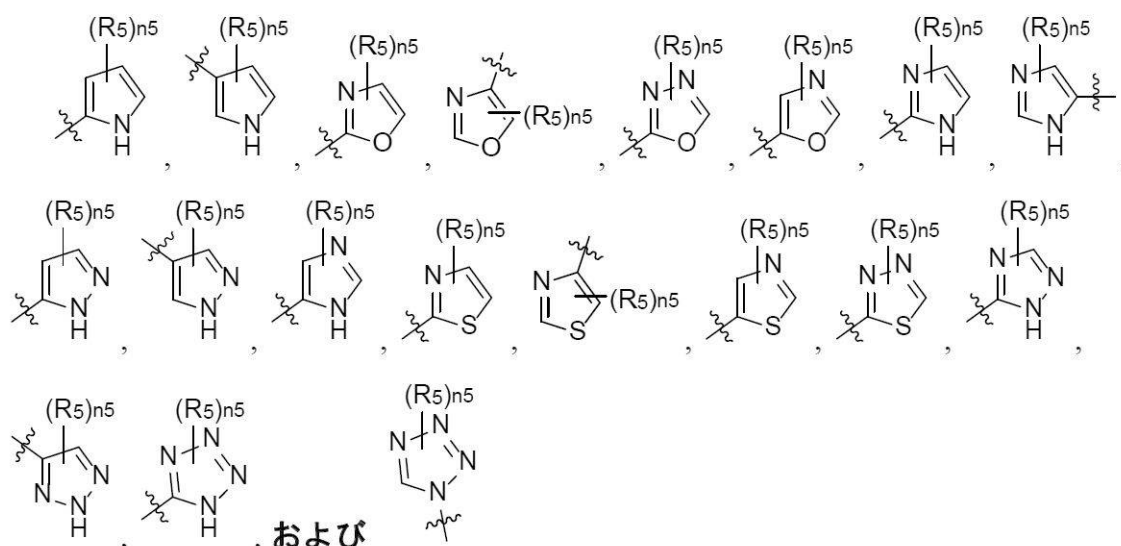
— n_3 の各出現は独立に、0～4の整数である）。

【請求項2】

—Aは、

(a)：

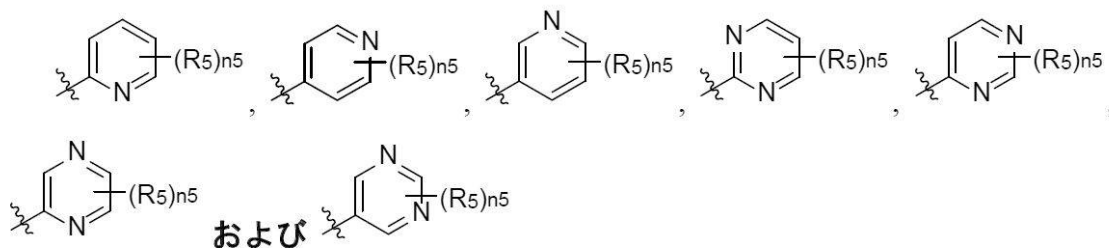
【化4】



(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)；または

(b)：

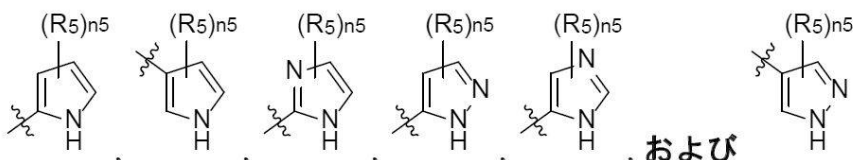
【化5】



(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)；または

(c)：

【化6】



(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)

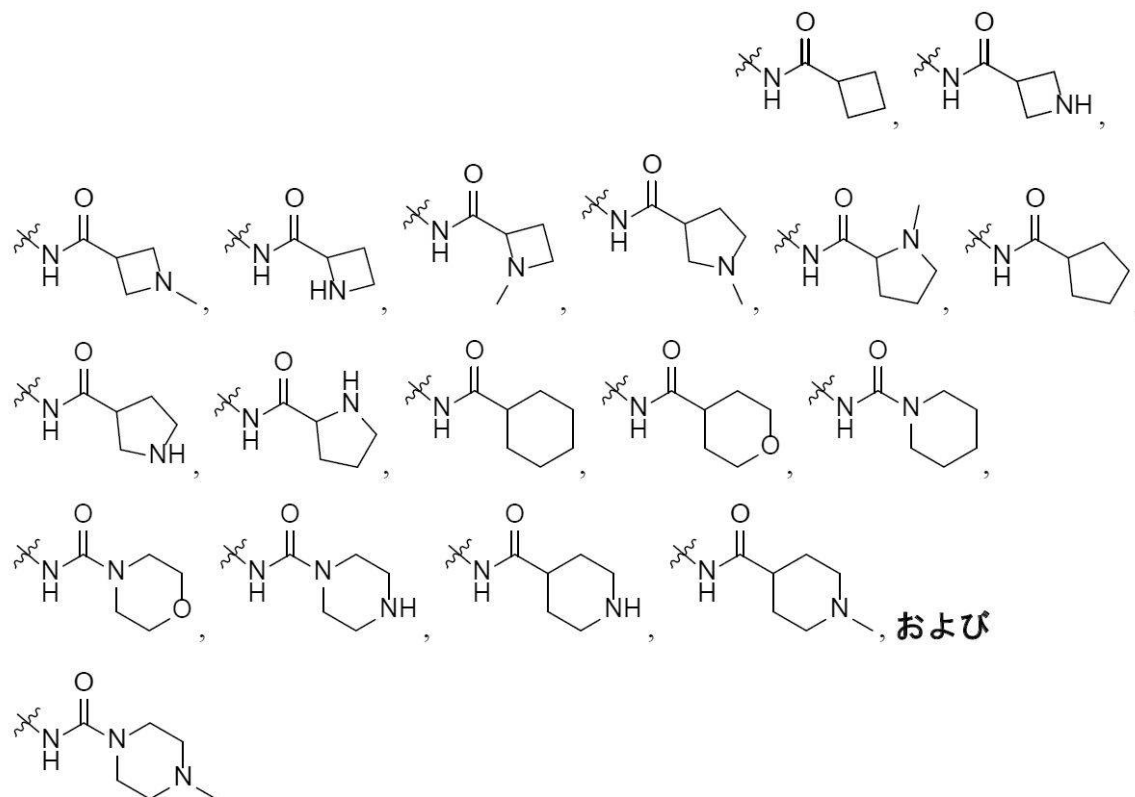
からなる群から選択される構造を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

— (a) R_1 が、Me、OH、 CH_2OH 、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、 $CONMe_2$ 、 $NH(CO)Me$ 、または $NMe(CO)Me$ である；または

(b) R_1 が、Me、OH、

【化7】



10

20

30

からなる群から選択される、請求項1または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】

(a) R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ 、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、または SO_2R_a である；または

(b) R_5 の少なくとも1つの出現が、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n_3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ である；または

(c) R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、OH、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、または $CONMe_2$ である；または

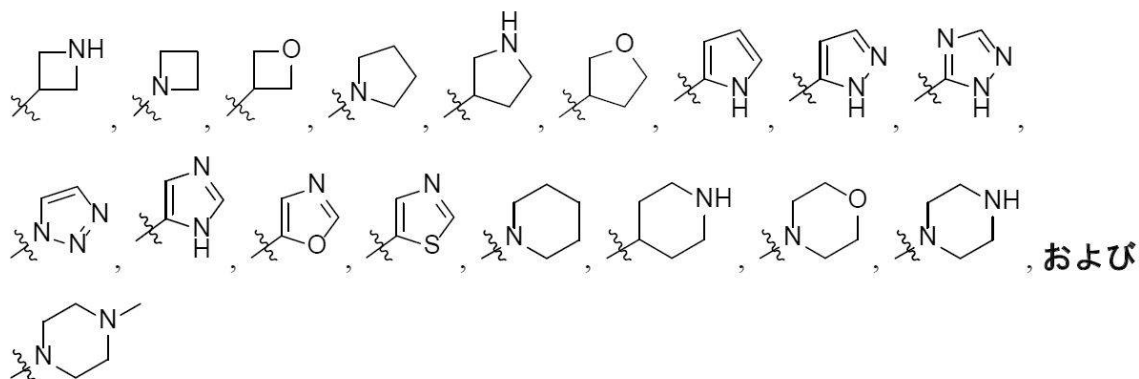
(d) R_5 の少なくとも1つの出現が、それぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である；または

(e) R_5 の少なくとも1つの出現が、

40

50

【化 8】



10

(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O) C₁~4アルキルによって任意選択で置換されている)
 からなる群から選択される複素環である；または

(f) 2つのR₅基が、これらが結合している炭素原子と一緒に、3~7員の任意選択で置換された炭素環または複素環を形成する、請求項1から3のいずれか一項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】

R₆およびR₇の各出現が独立に、Hまたはアルキルである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

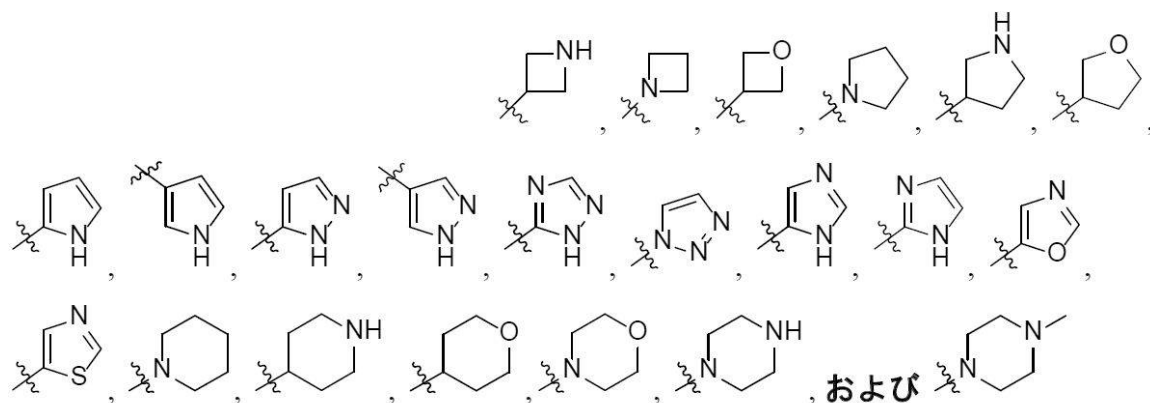
20

【請求項 6】

(a) R_aまたはR_bの少なくとも1つの出現が独立に、H、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである；または

(b) R_aまたはR_bの少なくとも1つの出現が独立に、H、Me、Et、Pr、または

【化 9】



30

(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O) C₁~4アルキルによって任意選択で置換されている)
 からなる群から選択される複素環である；または

(c) R_aおよびR_bが、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0~3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

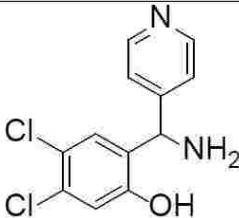
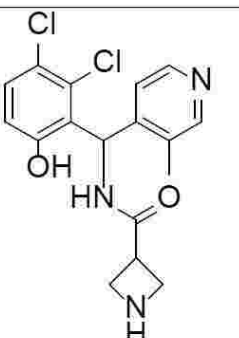
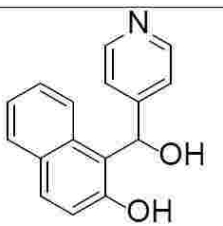
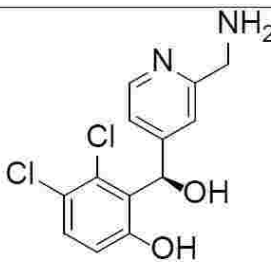
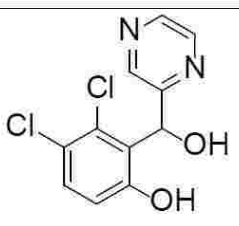
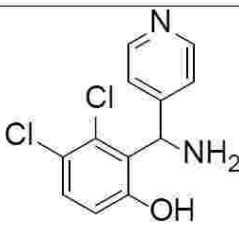
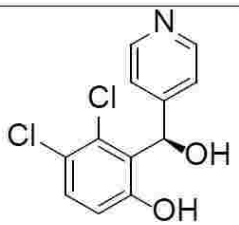
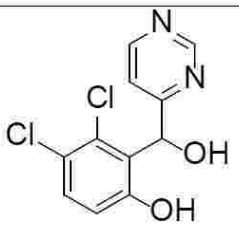
40

【請求項 7】

以下：

50

【化 10】

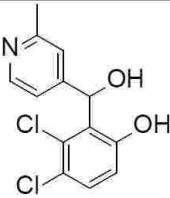
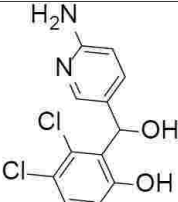
10

20

30

40

50

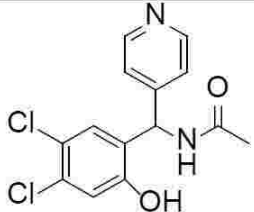
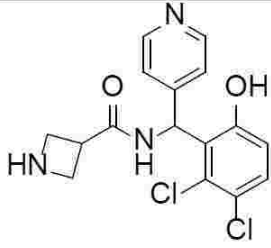
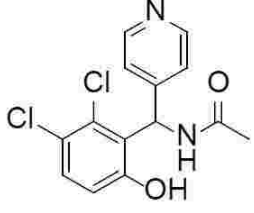
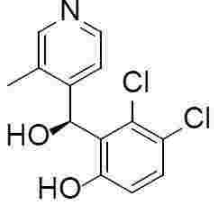
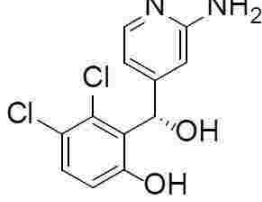
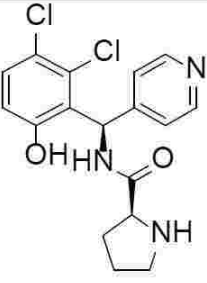
10

20

30

40

50

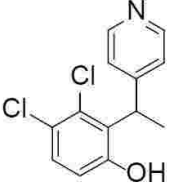
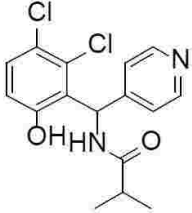
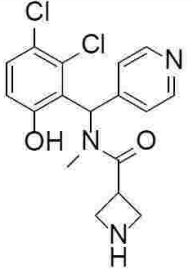
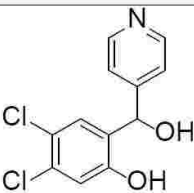
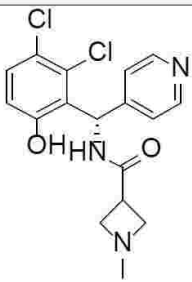
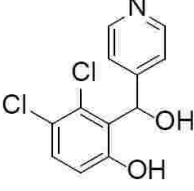
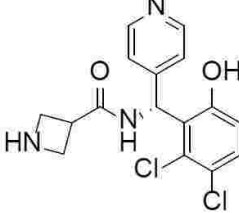
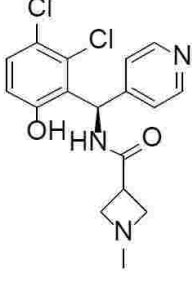
10

20

30

40

50

10

20

30

40

からなる群

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

(a) 少なくとも 1 つの請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、(b) 薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 9】

少なくとも 1 つの請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬。

【請求項 10】

50

それを必要とする哺乳動物種の状態を処置する方法において用いるための医薬組成物であって、少なくとも1つの請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記方法は、治療有効量の前記少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記哺乳動物種に投与するステップを含み、

前記状態が、がん、免疫学的障害、中枢神経系（CNS）障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、および腎臓疾患からなる群から選択され、任意選択により、

前記状態は、

（a）移植片拒絶または自己免疫疾患である免疫学的障害であって、前記自己免疫疾患が、任意選択により、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、またはI型糖尿病である、免疫学的障害；または

（b）アルツハイマー病である中枢神経系（CNS）障害；または

（c）炎症性皮膚状態、関節炎、乾癬、脊椎炎、歯周炎、または炎症性ニューロパチーである炎症性障害；または

（d）炎症性腸疾患である胃腸病学的障害；または

（e）肥満またはII型糖尿病である代謝障害；または

（f）虚血性脳卒中である心血管障害；または

（g）慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である腎臓疾患であるか、または

（h）がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、肥満、II型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択され、任意選択により、

前記哺乳動物種がヒトである、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、2019年10月7日に出願された米国仮特許出願第62／911653号の利益および優先権を主張する。

【0002】

この特許開示は、著作権保護の対象となる資料を含有する。著作権者は、それが米国特許商標庁の特許ファイルまたは記録に現れる限り、特許文献または特許開示の複製に対する異議を有さないが、それ以外の場合はありとあらゆる著作権を留保する。

【0003】

参照による組み込み

本明細書に引用される全ての文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0004】

発明の分野

本発明は、概して、薬学の分野に関する。より具体的には、本発明は、カリウムチャネル遮断薬としての医薬として有用な化合物および組成物に関する。

【背景技術】

【0005】

背景

電位開口型Kv1.3カリウム（K⁺）チャネルは、リンパ球（Tリンパ球およびBリンパ球）、中枢神経系、および他の組織で発現され、神経伝達物質放出、心拍数、インスリン分泌、および神経興奮性などの多数の生理学的プロセスを調節する。Kv1.3チャネルは、膜電位を調節し、それによって、ヒトエフェクターメモリーT細胞におけるカルシウムシグナル伝達に間接的に影響を及ぼすことができる。エフェクターメモリーT細胞

10

20

30

40

50

は、多発性硬化症、Ⅰ型糖尿病、乾癬、脊椎炎、歯周炎、および関節リウマチを含む、いくつかの状態の媒介因子である。活性化すると、エフェクターメモリーT細胞はKv1.3チャンネルの発現を増加させる。ヒトB細胞の中で、ナイーブおよび初期メモリーB細胞は、静止状態である場合、少数のKv1.3チャンネルを発現する。対照的に、クラススイッチメモリーB細胞は多数のKv1.3チャンネルを発現する。さらに、Kv1.3チャンネルは、T細胞受容体媒介細胞活性化、遺伝子転写、および増殖に必要なカルシウム恒常性を促進する(Panyi, G., et al., 2004, Trends Immunol., 565-569)。エフェクターメモリーT細胞におけるKv1.3チャンネルの遮断は、カルシウムシグナル伝達、サイトカイン産生(インターフェローン-ガンマ、インターロイキン2)および細胞増殖などの活性を抑制する。

10

【0006】

自己免疫疾患は、体自身の免疫系からの攻撃によって引き起こされる組織損傷に起因する障害のファミリーである。このような疾患は、多発性硬化症およびⅠ型糖尿病のように単一器官に罹患し得る、または関節リウマチおよび全身性エリテマトーデスの場合のように複数の器官を伴い得る。処置は一般的に緩和的であり、重度の副作用を有し得る、抗炎症薬および免疫抑制薬を用いる。より有効な治療の必要性が、自己免疫疾患の病因に関与することが知られている、エフェクターメモリーT細胞の機能を選択的に阻害することができる薬物の探索につながっている。これらの阻害剤は、防御免疫応答を損なうことなく、自己免疫疾患症状を改良することができると考えられている。エフェクターメモリーT細胞(TEM)は、多数のKv1.3チャンネルを発現し、その機能についてこれらのチャンネルに依存する。in vivoで、Kv1.3チャンネル遮断薬は、炎症部位でTEMを麻痺させ、炎症組織でのそれらの再活性化を妨げる。Kv1.3チャンネル遮断薬は、ナイーブおよびセントラルメモリーT細胞のリンパ節内での運動性に影響を及ぼさない。Kv1.3チャンネルを選択的に遮断することによるこれらの細胞の機能の抑制は、最小限の副作用での自己免疫疾患の有効な治療の可能性を提供する。

20

【0007】

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系(CNS)への自己免疫損傷によって引き起こされる。症状には、患者にとっての生活の質に深刻な影響を及ぼす、筋力低下および麻痺が含まれる。MSは急速に進行し、予想外に、および最終的には死につながる。Kv1.3チャンネルはまた、MS患者の自己反応性エフェクターメモリーT細胞で高度に発現される(Wulff H., et al., 2003, J. Clin. Invest., 1703-1713; Rus H., et al., 2005, PNAS, 11094-11099)。多発性硬化症の動物モデルは、Kv1.3チャンネルの遮断薬を使用して首尾よく処置されている。

30

【0008】

したがって、選択的Kv1.3チャンネル遮断薬である化合物は、免疫抑制薬または免疫系モジュレーターとしての潜在的な治療剤である。Kv1.3チャンネルはまた、肥満を処置するため、および2型糖尿病を有する患者の末梢インスリン感受性を増強するための治療標的とみなされる。これらの化合物はまた、移植片拒絶の予防、ならびに免疫学的(例えば、自己免疫)障害および炎症性障害の処置にも利用され得る。

【0009】

尿細管間質性線維症は、腎機能悪化につながる、腎臓実質への進行性結合組織沈着であり、慢性腎臓疾患、慢性腎不全、腎炎、および糸球体の炎症の病理学に関与し、末期腎不全の共通原因である。リンパ球中のKv1.3チャンネルの過剰発現は、これらの腎疾患の根底にある病理学に関与し、尿細管間質性線維症の進行における寄与因子である、慢性炎症および細胞性免疫の過剰刺激につながる増殖を促進し得る。リンパ球Kv1.3チャンネル電流の阻害により、腎臓リンパ球の増殖が抑制され、腎線維症の進行が改良される(Kazama I., et al., 2015, Mediators Inflamm., 1-12)。

40

【0010】

Kv1.3チャンネルはまた、潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病などの炎症性腸疾患(IBD)を含む胃腸病学的障害(gastroenterological disorder)においても役割

50

を果たす。潰瘍性大腸炎は、過剰なT細胞浸潤およびサイトカイン産生を特徴とする慢性IBDである。潰瘍性大腸炎は、生活の質を損なうおそれがあり、生命を脅かす合併症につながるおそれがある。UC患者の炎症を起こしている粘膜のCD4およびCD8陽性T細胞中の高レベルのKv1.3チャネルは、活性UCにおける炎症促進性化合物の産生に関連付けられている。Kv1.3チャネルは、疾患活性のマーカーとして役立つと考えられており、薬理的遮断は、UCにおける新規な免疫抑制戦略を構成し得る。副腎皮質ステロイド、サリチレート、および抗TNF α 試薬を含む、UCのための現在の処置レジメンは、多くの患者にとって不十分である (Hansen L.K., et al., 2014, J. Crohns Colitis, 1378-1391)。クローン病は、消化管のいずれかの部分に罹患し得るタイプのIBDである。クローン病は、通常は安全な細菌によって開始されるT細胞駆動プロセスによる腸炎症の結果であると考えられている。したがって、Kv1.3チャネル阻害をクローン病の処置に利用することができる。

【0011】

T細胞に加えて、Kv1.3チャネルは小膠細胞でも発現され、ここでは、このチャネルは炎症性サイトカインおよび一酸化窒素産生ならびに小膠細胞媒介ニューロン死滅に関与する。ヒトでは、強力なKv1.3チャネル発現が、アルツハイマー病を有する患者の前頭皮質中の小膠細胞、および多発性硬化症脳病変中のCD68⁺細胞で見られている。Kv1.3チャネル遮断薬が、有害な炎症促進性小膠細胞機能を優先的に標的化することができることが示唆されている。Kv1.3チャネルは、梗塞げっ歯類およびヒト脳中の活性化小膠細胞上で発現される。脳卒中のマウスモデルの対側半球から単離した小膠細胞よりも、梗塞半球からの急性的単離小膠細胞で高いKv1.3チャネル電流密度が観察される (Chen Y.J., et al., 2017, Ann. Clin. Transl. Neurol., 147-161)。

【0012】

Kv1.3チャネルの発現は、ヒトアルツハイマー病脳の小膠細胞中で上昇しており、Kv1.3チャネルがアルツハイマー病における病理学的に関連する小膠細胞標的であることを示唆している (Rangaraju S., et al., 2015, J. Alzheimers Dis., 797-808)。可溶性A β Oは小膠細胞Kv1.3チャネル活性を増強する。Kv1.3チャネルは、A β O誘導小膠細胞炎症促進性活性化および神経毒性に必要とされる。Kv1.3チャネル発現／活性は、トランスジェニックアルツハイマー病動物およびヒトアルツハイマー病脳で上方制御されている。小膠細胞Kv1.3チャネルの薬理的標的化は、海馬シナプス可塑性に影響を及ぼし、APP／PS1マウスにおけるアミロイド沈着を減少させ得る。したがって、Kv1.3チャネルは、アルツハイマー病の治療標的となり得る。

【0013】

Kv1.3チャネル遮断薬はまた、活性化小膠細胞が梗塞の続発性拡大に有意に寄与する、虚血性脳卒中などの心血管障害における病理学を改良するのにも有用であり得る。

【0014】

Kv1.3チャネル発現は、複数の細胞型における増殖、アポトーシス、および細胞生存の制御に関連付けられる。これらのプロセスは、がん進行にとって重大である。この状況において、ミトコンドリア内膜に位置するKv1.3チャネルは、アポトーシス調節因子Baxと相互作用することができる (Serrano-Albarras, A., et al., 2018, Expert Opin. Ther. Targets, 101-105)。したがって、Kv1.3チャネルの阻害剤は、抗がん剤として使用され得る。

【0015】

クモ、サソリ、およびイソギンチャク由来の複数のジスルフィド結合を有するいくつかのペプチド毒素が、Kv1.3チャネルを遮断することが知られている。Kv1.3チャネルの少数の選択的で強力なペプチド阻害剤が開発されてきた。非天然アミノ酸 (shk-186) を有するスチコダクテラ (stichodactyla) 毒素 (shk) の合成誘導体は最も高度なペプチド毒素である。Shkは、前臨床モデルにおける有効性を実証しており、現在、乾癬の処置についての第I相臨床試験中である。Shkは、TEM細胞の増殖を抑制し、多発性硬化症の動物モデルで状態の改善をもたらす。不幸なことに、Shkは

10

20

30

40

50

また、CNSおよび心臓に見られる密接に関連するKv1.3チャンネルサブタイプにも結合する。潜在的な心毒性および神経毒性を回避するために、Kv1.3チャンネル選択的阻害剤が必要である。さらに、shk-186などの小ペプチドは、投与後に体から急速に排除され、短い循環半減期、頻繁な投与イベントをもたらす。したがって、慢性炎症性疾患を処置するための、長期作用性の選択的Kv1.3チャンネル阻害剤の開発が必要とされている。

【0016】

したがって、医薬品としての新規なKv1.3チャンネル遮断薬の開発が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

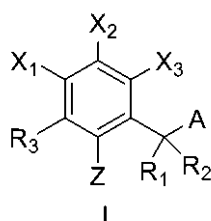
【0017】

発明の要旨

一態様では、式Iの構造

【0018】

【化1】



(式中、様々な置換基は本明細書に定義される)

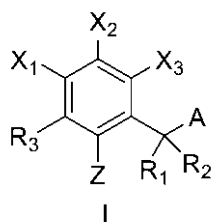
を有するカリウムチャンネル遮断薬として有用な化合物が記載される。本明細書に記載される式Iの化合物は、Kv1.3カリウム(K⁺)チャンネルを遮断し、様々な状態の処置に使用され得る。これらの化合物を合成する方法も本明細書に記載される。本明細書に記載される医薬組成物およびこれらの組成物を使用する方法は、*in vitro*および*in vivo*で状態を処置するのに有用である。このような化合物、医薬組成物、および処置方法は、医薬活性剤としての、およびがん、免疫学的障害、中枢神経系(CNS)障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、腎臓疾患またはこれらの組合せを処置する方法を含むいくつかの臨床用途を有する。

【0019】

一態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩

【0020】

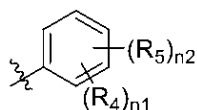
【化2】



(式中、

Aは、(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)R₉、(CR₆R₇)_{n3}NR_aSO₂R₉、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)(CR₆R₇)_{n3}OR

b、 $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ 、
 【0021】
 【化3】



またはNを含有し、1～5個の R_5 によって任意選択で置換されたヘテロアリールであり；
 Z は、 OR_a 、 NR_aR_b 、または $NR_b(C=O)R_a$ であり；

X_1 、 X_2 、および X_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、CN、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、またはハロゲン化シクロアルキルであり；

あるいは X_2 および X_3 およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された5または6員アリールを形成し；

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$ であり；

R_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

R_4 の各出現は独立に、CN、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}COOR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$ 、またはそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環であり；

R_5 の各出現は独立に、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 CF_3 、 OCF_3 、オキソ、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 SO_2R_a 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ であり；

あるいは2つの R_5 基は、これらが結合している炭素または窒素原子と一緒に、3～7員の任意選択で置換された飽和または芳香族炭素環または複素環を形成し；

R_6 および R_7 の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；

R_a および R_b の各出現は独立に、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

該当する場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_a 、および R_b のアルキル、シクロアルキル、スピロアルキル、ビスシクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、CN、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)R_8$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されており；

R_8 の各出現は独立に、H、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり；あるいは2つの R_8 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含

10

20

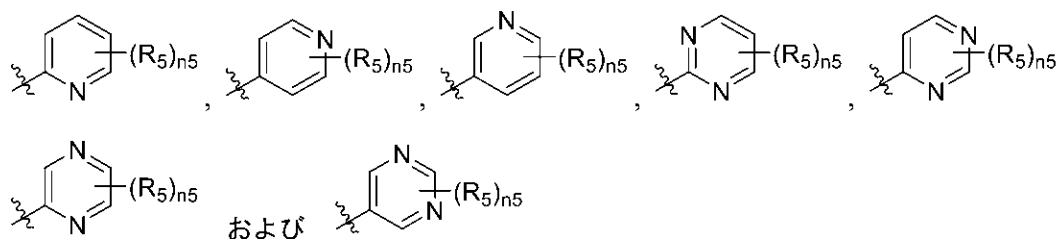
30

40

50

【0028】

【化6】



10

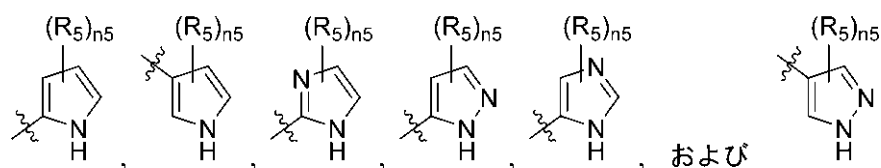
(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)
 からなる群から選択される構造を有する。

【0029】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、

【0030】

【化7】



20

(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)
 からなる群から選択される構造を有する。

【0031】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)(CR_6R_7)_{n_3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、または $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ である。

30

【0032】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、または $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ である。

【0033】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}SO_2NR_aR_9$ 、または $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ である。

40

【0034】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NR_aC=O(CH_2)_{1\sim 2}OR_b$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NR_a(C=O)R_9$ 、または $-(CH_2)_{0\sim 2}(C=O)NR_aR_9$ である。

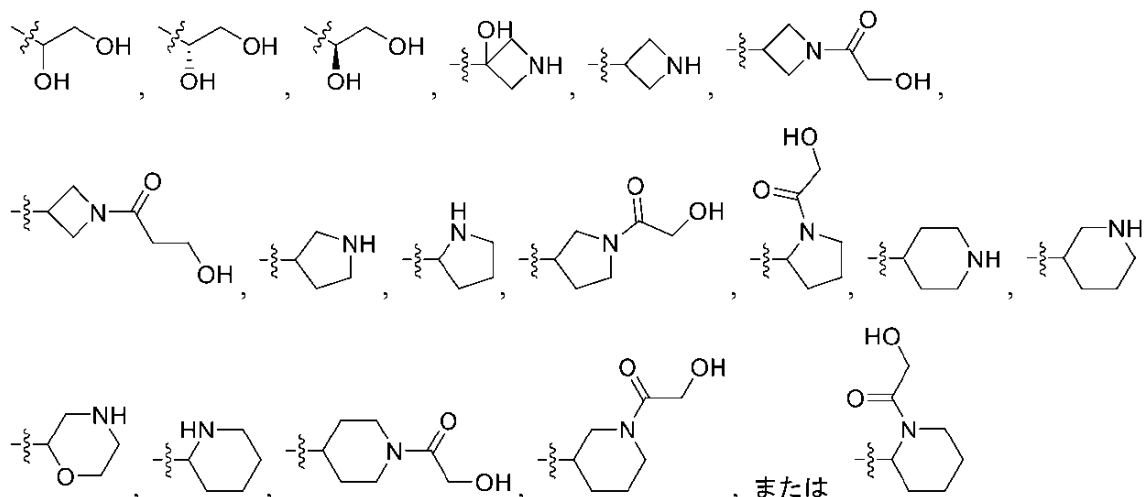
【0035】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_9 が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

【0036】

50

【化 8】



10

である。

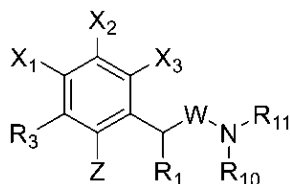
【 0 0 3 7】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、化合物が式 I a の構造

【 0 0 3 8】

20

【化 9】



(式中、

30

R_1 の各出現は独立に、 H 、 NH_2 、 OH 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

W の各出現は独立に、非存在、 CH_2 、 $C=O$ 、または $CH_2C=O$ であり；

R_{10} および R_{11} はそれぞれ独立に、 H 、アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR_8$ 、 $(C=O)R_9$ 、 SO_2R_9 、アリール、ヘテロアリール、複素環であり；あるいは R_{10} および R_{11} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ N 、 O 、および S からなる群から選択される 0 ～ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する)

を有する。

【 0 0 3 9】

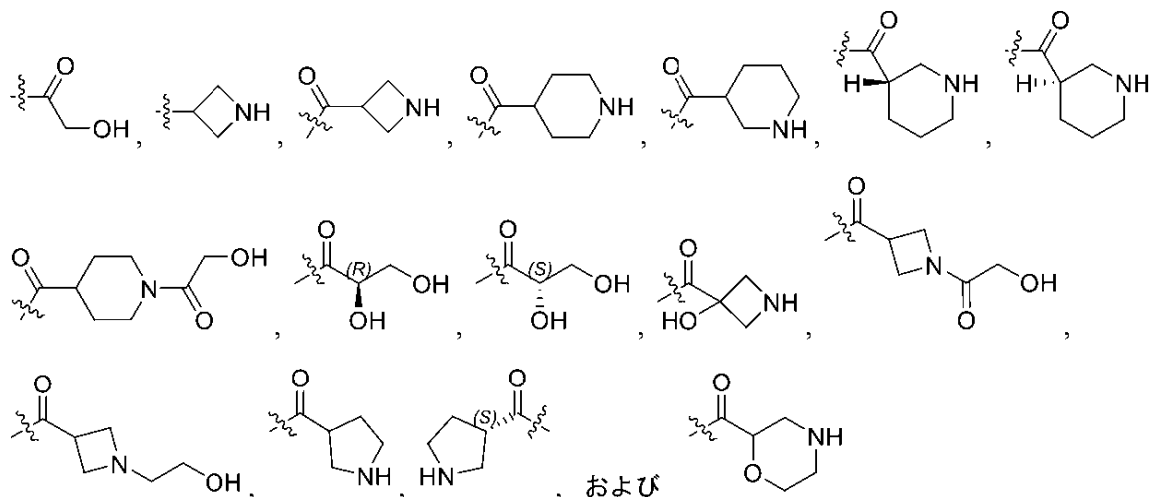
40

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ独立に、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

【 0 0 4 0】

50

【化 10】



10

からなる群から選択される。

【0041】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、Hまたはアルキルである。

20

【0042】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、H、アルキル、 OR_a 、または NR_aR_b である。

【0043】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、H、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$ である。

【0044】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、H、Me、OH、 CH_2OH 、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、 $CONMe_2$ 、 $NH(CO)Me$ 、または $NMe(CO)Me$ である。

30

【0045】

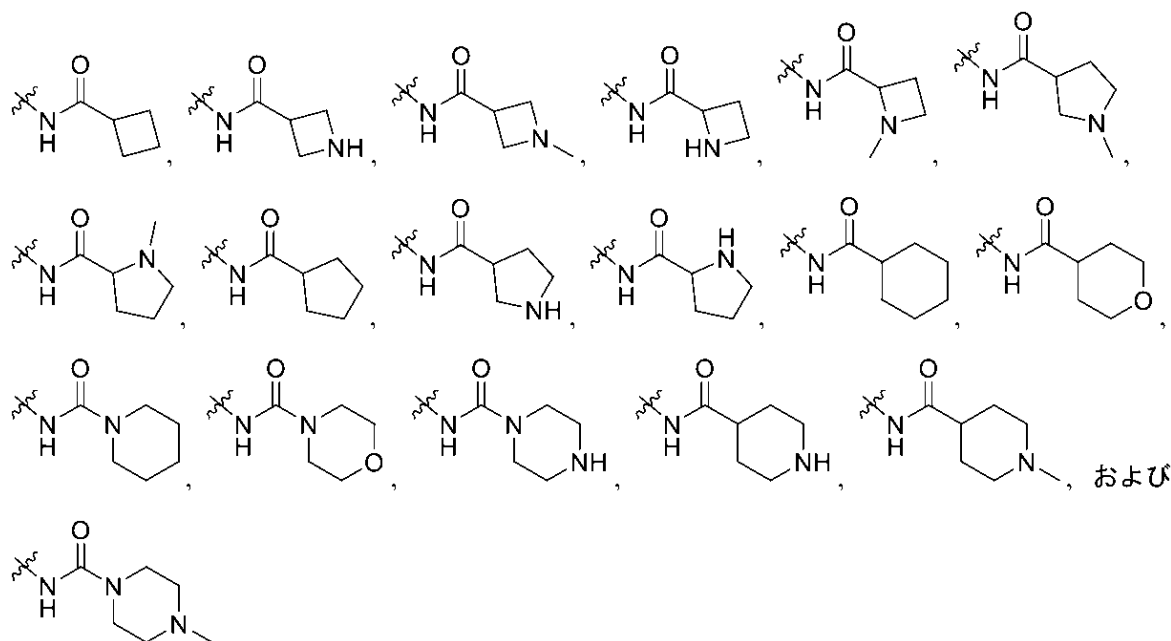
本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、H、Me、OH、

【0046】

40

50

【化 1 1】



10

20

からなる群から選択される。

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_4 の少なくとも1つの出現が独立に、 CN 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ である。

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、R₄の少なくとも1つの出現が、CN、NH₂、CH₂NH₂、CH₂CH₂NH₂、CONH₂、CONHMe₂、CONMe₂、NH(CO)Me、NMe(CO)Me、CH₂CONH₂、CH₂CONHMe₂、CH₂CONMe₂、CH₂NH(CO)Me、またはCH₂NMe(CO)Meである。

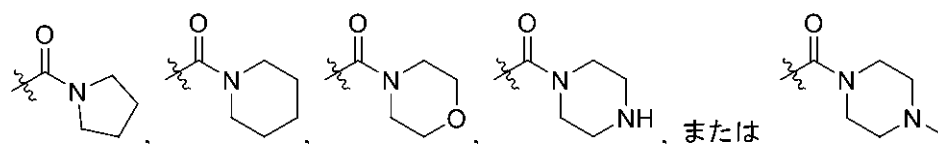
30

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、R₄の少なくとも1つの出現が、
CH₂NH₂、

【 0 0 5 0 】

【化 1 2】



40

である。

【 0 0 5 1 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、R₄の少なくとも1つの出現が、それぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である。

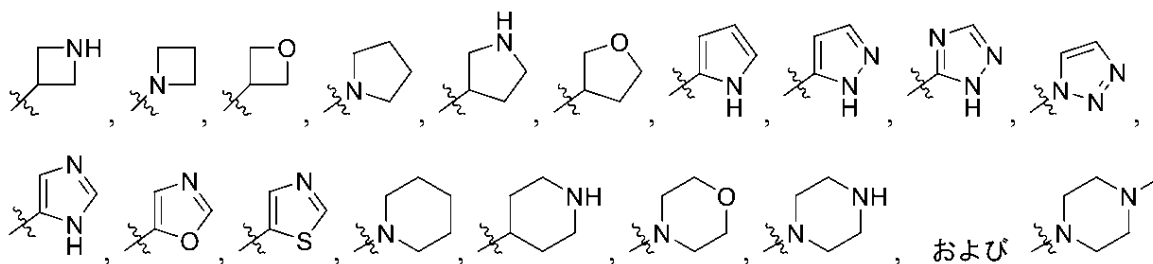
【 0 0 5 2 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_4 の少なくとも1つの出現が、

【 0 0 5 3 】

50

【化 1 3】



10

(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または $(C=O)C_1 \sim 4$ アルキルによって任意選択で置換されている)

からなる群から選択される複素環である。

【0054】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、または SO_2R_a である。

【0055】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_5 の少なくとも1つの出現が、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ である。

20

【0056】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、または $CONMe_2$ である。

【0057】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_5 の少なくとも1つの出現が、それぞれN、O、およびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である。

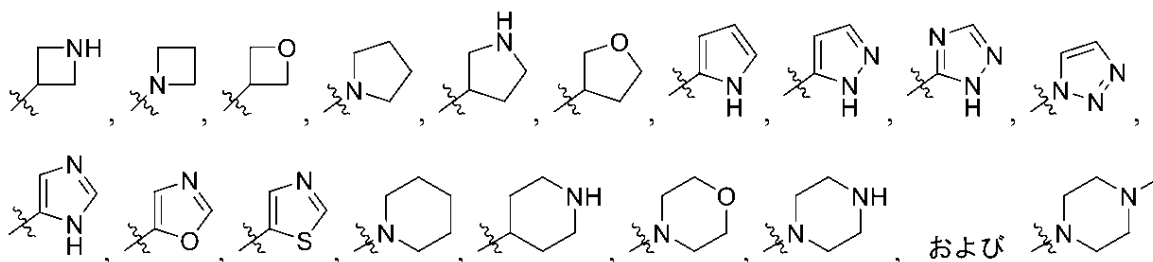
30

【0058】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_5 の少なくとも1つの出現が、

【0059】

【化 1 4】



40

(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または $(C=O)C_1 \sim 4$ アルキルによって任意選択で置換されている)

からなる群から選択される複素環である。

【0060】

50

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、2つの R_5 基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～7員の任意選択で置換された炭素環または複素環を形成する。

【0061】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_6 および R_7 の各出現が独立に、Hまたはアルキルである。

【0062】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Zが OR_a または NR_aR_b である。

【0063】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Zが OR_a である。

【0064】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、ZがOH、OMe、 NH_2 、 $NHMe$ 、または NMe_2 である。

【0065】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、ZがOHである。

【0066】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_1 がHまたはハロゲンである。

【0067】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_1 がフッ化アルキル、アルキル、またはシクロアルキルである。

【0068】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_1 がH、Cl、Br、Me、または CF_3 である。

【0069】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_1 がHまたはClである。

【0070】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_2 がHまたはハロゲンである。

【0071】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_2 がフッ化アルキル、アルキル、またはシクロアルキルである。

【0072】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_2 がH、Cl、Br、Me、または CF_3 である。

【0073】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_2 がHまたはClである。

【0074】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_3 がHまたはハロゲンである。

【0075】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_3 がフッ化アルキル、アルキル、またはシクロアルキルである。

【0076】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_3 がH、Cl、Br、Me、または CF_3 である。

【0077】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_3 がHまたはClである。

【0078】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、構造部分

【0079】

10

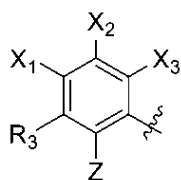
20

30

40

50

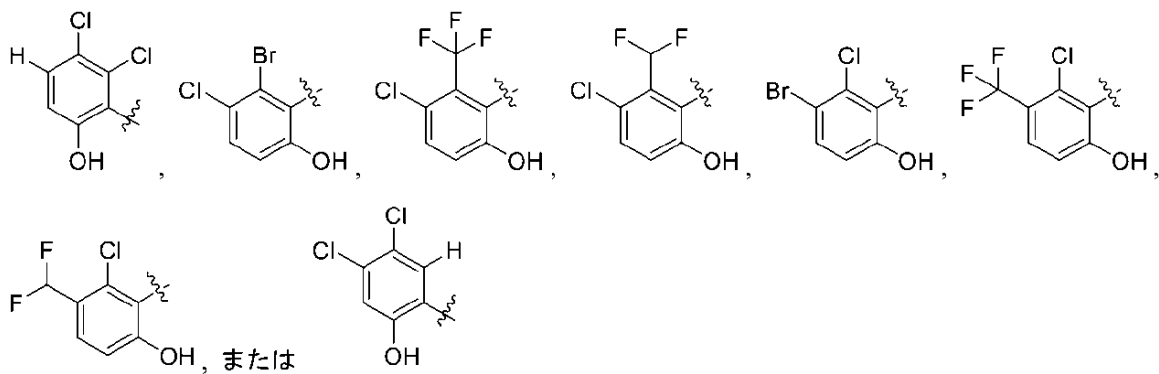
【化 1 5】



が、その各々が R_3 によって置換されている、

【0080】

【化 1 6】



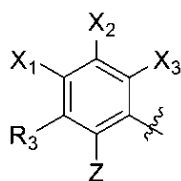
の構造を有する。

【0081】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、構造部分

【0082】

【化 1 7】



が、

【0083】

10

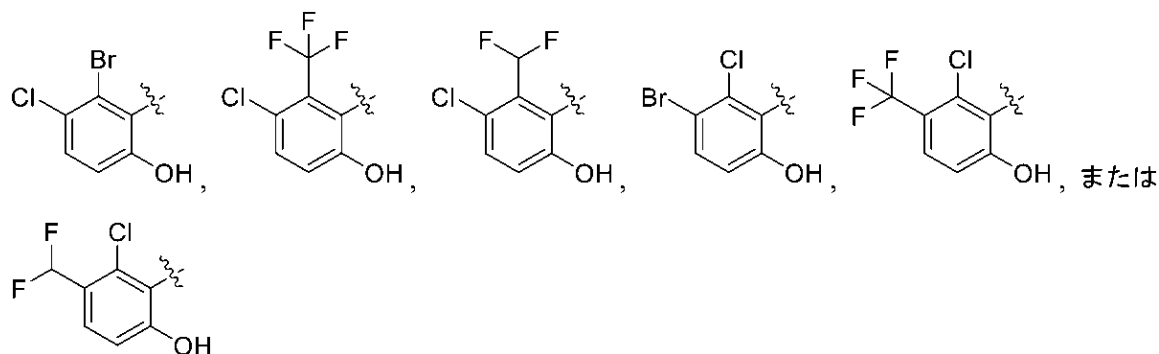
20

30

40

50

【化 18】



10

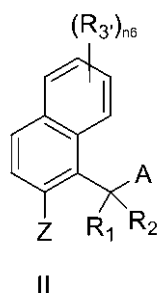
の構造を有する。

【0084】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、化合物は、式IIの構造

【0085】

【化 19】



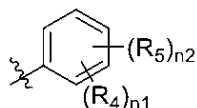
20

(式中、

Aの各出現は独立に、

【0086】

【化 20】



30

またはNを含有し、1～5個のR₅によって任意選択で置換されたヘテロアリアルであり；

R₃の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

n₆は独立に、0～6の整数である)

40

を有する。

【0087】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、R₃がHまたはアルキルである。

【0088】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、R₃がハロゲンである。

【0089】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、n₁が1、2、または3である。

【0090】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、n₂が0、1、2、または3であ

50

る。

【0091】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 n_3 の各出現が独立に、0、1、または2である。

【0092】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 n_5 が0、1、または2である。

【0093】

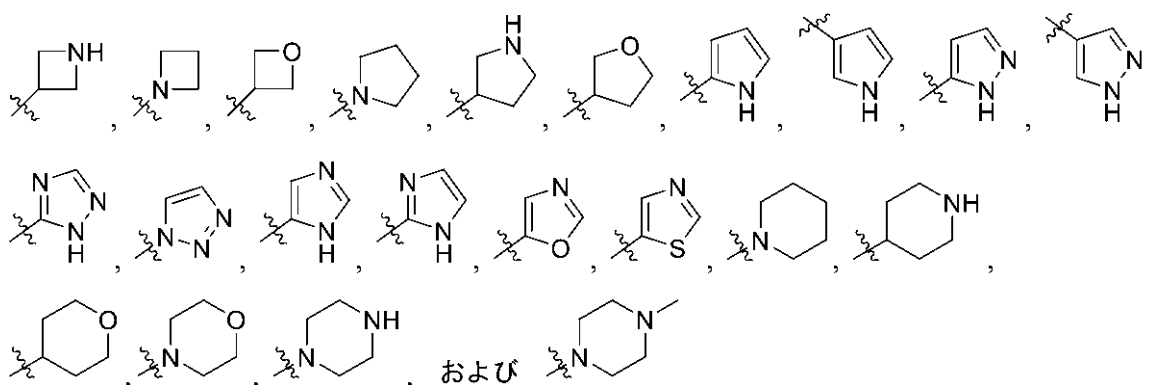
本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_a または R_b の少なくとも1つの出現が独立に、H、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである。

【0094】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_a または R_b の少なくとも1つの出現が独立に、H、Me、Et、Pr、または

【0095】

【化21】



(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C₁~₄アルキルによって任意選択で置換されている)からなる群から選択される複素環である。

【0096】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_a および R_b が、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0~3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する。

【0097】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、化合物が、表6に示される化合物1~75からなる群から選択される。

【0098】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、化合物が、表7に示される化合物76~98からなる群から選択される。

【0099】

別の態様では、少なくとも1つの本明細書に記載される実施形態のいずれか1つによる化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物が記載される。

【0100】

さらに別の態様では、それを必要とする哺乳動物種の状態を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの本明細書に記載される実施形態のいずれか1つによる化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物種に投与するステップを含み、状態が、がん、免疫学的障害、中枢神経系(CNS)障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、

10

20

30

40

50

心血管障害、および腎臓疾患からなる群から選択される、方法が記載される。

【0101】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、免疫学的障害が移植片拒絶または自己免疫疾患である。

【0102】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、自己免疫疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、またはI型糖尿病である。

【0103】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、中枢神経系（CNS）障害がアルツハイマー病である。

【0104】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、炎症性障害が炎症性皮膚状態、関節炎、乾癬、脊椎炎、歯周炎、または炎症性ニューロパチーである。

【0105】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、胃腸病学的障害が炎症性腸疾患である。

【0106】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、代謝障害が肥満またはII型糖尿病である。

【0107】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、心血管障害が虚血性脳卒中である。

【0108】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、腎臓疾患が慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である。

【0109】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、状態が、がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、肥満、II型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【0110】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、哺乳動物種がヒトである。

【0111】

さらに別の態様では、それを必要とする哺乳動物種のKv1.3カリウムチャネルを遮断する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの本明細書に記載される実施形態のいずれか1つによる化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物種に投与するステップを含む方法が記載される。

【0112】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、哺乳動物種がヒトである。

【0113】

本明細書に開示される実施形態のいずれか1つを、本明細書に開示される任意の他の実施形態と適切に組み合わせることができる。本明細書に開示される実施形態のいずれか1つと本明細書に開示される任意の他の実施形態の組合せが明示的に企図される。具体的には、ある置換基についての1つまたは複数の実施形態の選択を、任意の他の置換基についての1つまたは複数の特定の実施形態の選択と適切に組み合わせることができる。このような組合せを、本明細書に記載される適用の任意の1つもしくは複数の実施形態、または本明細書に記載される任意の式で行うことができる。

【発明を実施するための形態】

【0114】

発明の詳細な説明

10

20

30

40

50

定義

以下は、本明細書で使用される用語の定義である。特に指示しない限り、本明細書において基または用語について提供される最初の定義を、個別に、または別の基の一部として、本明細書の全体を通して基または用語に適用する。特に定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0115】

「アルキル」および「アルカ (alk)」という用語は、1～12個の炭素原子、好ましくは1～6個炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン（炭化水素）基を指す。例示的な「アルキル」基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが含まれる。「(C₁～C₄)アルキル」という用語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、およびイソブチルなどの、1～4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン（炭化水素）基を指す。「置換アルキル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1～4個の置換基で置換されたアルキル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、CF₃またはCCl₃を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、=O）、CF₃、OCF₃、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、S(=O)R_e、S(=O)₂R_e、P(=O)₂R_e、S(=O)₂OR_e、P(=O)₂OR_e、NR_bR_c、NR_bS(=O)₂R_e、NR_bP(=O)₂R_e、S(=O)₂NR_bR_c、P(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_d、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_e、NR_dC(=O)NR_bR_c、NR_dS(=O)₂NR_bR_c、NR_dP(=O)₂NR_bR_c、NR_bC(=O)R_a、またはNR_bP(=O)₂R_e（式中、R_aの各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり；R_b、R_cおよびR_dの各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し；R_eの各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。一部の実施形態では、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0116】

「ヘテロアルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖アルキル基であって、好ましくは鎖中に2～12個の炭素、より好ましくは2～10個の炭素を有し、そのうちの1つまたは複数が、S、O、PおよびNからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられているものを指す。例示的なヘテロアルキルには、それだけに限らないが、アルキルエーテル、二級および三級アルキルアミン、硫化アルキルなどが含まれる。この基は、末端基であってもよいし、または架橋基であってもよい。

【0117】

「アルケニル」という用語は、2～12個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的なこのような基には、エテニルまたはアリルが含まれる。「C₂～C₆アルケニル」という用語は、エチレニル、プロペニル、2-プロペニル、(E)-ブター-2-エニル、(Z)-ブター-2-エニル、2-メチ(E)-ブター-2-エニル、2-メチ(Z)-ブター-2-エニル、2,3-ジメチブター-2-エニル、(Z)-ペンター-2-エニル、(E)-ペンター-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、(E)-ペンター-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、(E)-ヘキサ-1-

エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、および(E)-ヘキサ-1,3-ジエニルなどの、2~6個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。「置換アルケニル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1~4個の置換基で置換されたアルケニル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数の含まれる：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル（すなわち、 CF_3 または CCl_3 などの単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基を有するアルキル基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合しているNと一緒に、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0118】

「アルキニル」という用語は、2~12個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的なこのような基にはエチニルが含まれる。「 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル」という用語は、エチニル、プロパー-1-イニル、プロパー-2-イニル、ブター-1-イニル、ブター-2-イニル、ペンター-1-イニル、ペンター-2-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニルなどの、2~6個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。「置換アルキニル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1~4個の置換基で置換されたアルキニル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数の含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 CF_3 または CCl_3 を有するアルキル基などの基を形成する単一のハロゲン置換基または複数のハロ置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合しているNと一緒に、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0119】

「シクロアルキル」という用語は、1~4個の環および1環当たり3~8個の炭素を含有する完全飽和環状炭化水素基を指す。「 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル」は、シクロプロピ

ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1～4個の置換基で置換されたシクロアルキル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 CF_3 または CCl_3 を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合しているNと一緒に、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、スピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0120】

「シクロアルケニル」という用語は、1～4個の環および1環当たり3～8個の炭素を含有する部分不飽和環状炭化水素基を指す。例示的なこのような基には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が含まれる。「置換シクロアルケニル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基（one more substituents）、好ましくは1～4個の置換基で置換されたシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 CF_3 または CCl_3 を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合しているNと一緒に、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基には、スピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0121】

「アリール」という用語は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの、1～5個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基、特に単環式または二環式基を指す。2つ以上の芳香環を含有する場合（二環式等）、アリール基の芳香環は単一点で連結され得る（例えば、ビフェニル）または縮合され得る（例えば、ナフチル、フェナントレニルなど）。「縮合芳香環」という用語は、2つの隣接する芳香環が共通の2個の炭素原子を有する、2つ以上の芳香環を有する分子構造を指す。「置換アリール」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1～3個の置換基によって置換されたアリール基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 CF_3 または CCl_3 を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、縮合環状基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0122】

「ビアリール」という用語は、単結合によって連結された2つのアリール基を指す。「ビヘテロアリール」という用語は、単結合によって連結された2つのヘテロアリール基を指す。同様に、「ヘテロアリールーアリール」という用語は、単結合によって連結されたヘテロアリール基およびアリール基を指し、「アリールーヘテロアリール」という用語は、単結合によって連結されたアリール基およびヘテロアリール基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールおよび／またはアリール環中の環原子の数を使用して、置換基のアリールまたはヘテロアリール環のサイズを指定する。例えば、5,6-ヘテロアリールーアリールは、5員ヘテロアリールが6員アリール基に連結されている置換基を指す。他の組合せおよび環サイズも同様に指定することができる。

【0123】

「炭素環 (carbocycle)」または「炭素環 (carbon cycle)」という用語は、1～4個の環および1環当たり3～8個の炭素を含有する完全飽和もしくは部分飽和環状炭化水素基、またはフェニル、ビフェニルもしくはナフチルなどの、1～5個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基、特に単環式もしくは二環式基を指す。「炭素環」という用語は、上に定義されるシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびアリールを包含する。「置換炭素環」という用語は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1～4個の置換基で置換された炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニルおよび置換アリールについて上に記載されるものが含まれる。例示的な置換基には、任意の利用可能な結合点でのスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0124】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも1つの炭素原子含有環中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する、芳香族(すなわち、「ヘテロアリール」)を含む、完全飽和、または部分もしくは完全不飽和環状基(例えば、3~7員単環式、7~11員二環式、または8~16員三環式環系)を指す。複素環式基の各環は独立に、飽和、または部分もしくは完全不飽和であり得る。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有してよく、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意選択で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されていてもよい。(「ヘテロアリーリウム」という用語は、四級窒素原子、よって、正の電荷を有するヘテロアリール基を指す)。複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子で分子の残りに結合し得る。例示的な単環式複素環式基には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが含まれる。例示的な二環式複素環式基には、インドリル、インドリニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソリル、ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル)またはフロ[2,3-b]ピリジニルなど)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリニルなど)、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノリニルなどが含まれる。例示的な三環式複素環式基には、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

【0125】

「置換複素環」および「置換複素環式」(「置換ヘテロアリール」など)は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1~4個の置換基で置換された複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる:水素、ハロゲン(例えば、後者の場合、 CF_3 または CCl_3 を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、 $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=$

O) R_a 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ (式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合しているNと一緒に、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである)。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、任意の利用可能な結合点でのスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

【0126】

「オキソ」という用語は、炭素環または複素環上の炭素環原子に結合し得る、

【0127】

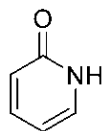
【化22】



置換基を指す。オキソ置換基が芳香族基、例えばアリールまたはヘテロアリール上の炭素環原子に結合している場合、芳香環上の結合は原子価要件を満たすように再配列され得る。例えば、2-オキソ置換基を有するピリジンは、

【0128】

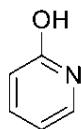
【化23】



の構造を有してもよく、これには

【0129】

【化24】



のその互変異性体形態も含まれる。

【0130】

「アルキルアミノ」という用語は、構造 $-NHR'$ (式中、 R' は、本明細書に定義される水素、アルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである) を有する基を指す。アルキルアミノ基の例としては、それだけに限らないが、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、*n*-ペンチルア

ミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが挙げられる。

【0131】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造 $-NRR'$ （式中、 R および R' はそれぞれ独立に、本明細書に定義されるアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、複素環または置換複素環である）を有する基を指す。 R および R' は、ジアルキルアミノ部分が同じであっても、異なってもよい。ジアルキルアミノ基の例としては、それだけに限らないが、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ（ n -プロピル）アミノ、ジ（イソプロピル）アミノ、ジ（シクロプロピル）アミノ、ジ（ n -ブチル）アミノ、ジ（tert-ブチル）アミノ、ジ（ネオペンチル）アミノ、ジ（ n -ペンチル）アミノ、ジ（ヘキシル）アミノ、ジ（シクロヘキシル）アミノなどが挙げられる。ある特定の実施形態では、 R および R' が連結して環状構造を形成する。得られた環状構造は芳香族であっても、非芳香族であってもよい。得られた環状構造の例としては、それだけに限らないが、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、1, 2, 4-トリアゾリルおよびテトラゾリルが挙げられる。

【0132】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。

【0133】

「置換」という用語は、分子、分子部分または置換基（例えば、本明細書に開示されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基）が、原子価が許す場合、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1～6個の置換基で置換されている実施形態を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 CF_3 または CCl_3 を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 NR_bR_c 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ （式中、 R_a の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； R_b 、 R_c および R_d の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 R_b および R_c は、これらが結合している N と一緒になって、任意選択で複素環を形成し； R_e の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。上記例示的な置換基において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基自体が任意選択で置換されていてもよい。「任意選択で置換された」という用語は、分子、分子部分または置換基（例えば、本明細書に開示されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基）が上記の1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいし、されていなくてもよい実施形態を指す。

【0134】

特に指示しない限り、満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると考えられる。

【0135】

本発明の化合物は、同様に本発明の範囲内にある塩を形成し得る。本発明の化合物への

言及は、特に指示しない限り、その塩への言及を含むものと理解される。本明細書で使用される「塩」という用語は、無機および／または有機の酸および塩基により形成される酸性および／または塩基性塩を示す。さらに、本発明の化合物が、それだけに限らないが、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分と、それだけに限らないが、カルボン酸などの酸性部分の両方を含有する場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書で使用される「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される（すなわち、非毒性で、生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩も、例えば調製中に使用され得る単離または精製ステップで有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本明細書に記載される化合物を、塩が沈殿する媒体などの媒体または水性媒体中で、例えば当量の量の酸または塩基と反応させ、引き続いて凍結乾燥することによって形成され得る。

10

【0136】

それだけに限らないが、アミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環などの塩基性部分を含有する本発明の化合物は、様々な有機酸および無機酸により塩を形成し得る。例示的な酸付加塩には、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸により形成されるものなど）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩（例えば、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩（例えば、3-フェニルプロピオン酸塩）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸により形成されるものなど）、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などが含まれる。

20

【0137】

それだけに限らないが、フェノールまたはカルボン酸などの酸性部分を含有する本発明の化合物は、様々な有機塩基および無機塩基により塩を形成し得る。例示的な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩基（例えば、有機アミン）、例えばベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N，N-ビス（デヒドロアビエチル）エチレンジアミンにより形成される）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グリカミド、セーブチルアミンによる塩、およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸による塩などが含まれる。塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）などの薬剤により四級化され得る。

30

40

【0138】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も本明細書で企図される。本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、対象に投与すると、代謝または化学プロセスによる化学変換を受けて、本発明の化合物、またはその塩および／もしくは溶媒和物をもたらす化合物を示す。本発明の化合物の溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

【0139】

本発明の化合物、およびその塩または溶媒和物は、その互変異性体形態（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）で存在し得る。全てのこのような互変異性体形態が本発明の一部として本明細書で企図される。本明細書で使用される場合、化合物のいずれの描かれる構造もその互変異性体形態を含む。

50

【0140】

エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む、本化合物の全ての立体異性体（例えば、様々な置換基上の不斉炭素により存在し得るもの）が本発明の範囲内に企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくても（例えば、特定の活性を有する純粋なもしくは実質的に純粋な光学異性体として）、例えばラセミ体として、または全ての他の、もしくは他の選択された立体異性体と混和していてもよい。本発明のキラル中心は、国際純正・応用化学連合（IUPAC）1974勧告によって定義されるS配置またはR配置を有し得る。ラセミ形態は、例えば、ジアステレオマー誘導体の分別結晶、分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法によって分割することができる。個々の光学異性体は、限定されないが、例えば、光学活性酸による塩形成、引き続いて結晶化などの従来法を含む任意の適切な方法によってラセミ体から得ることができる。

10

【0141】

本発明の化合物は、調製の後、好ましくは90重量%以上、例えば95重量%以上、99重量%以上の量の化合物（「実質的に純粋な」化合物）を含有する組成物を得るために単離および精製され、次いで、本明細書に記載されるように使用または製剤化される。このような本発明の「実質的に純粋な」化合物も本発明の一部として本明細書で企図される。

【0142】

混和物または純粋なもしくは実質的に純粋な形態の本発明の化合物の全ての配置異性体が企図される。本発明の化合物の定義は、シス（Z）アルケン異性体とトランス（E）アルケン異性体の両方、ならびに環状炭化水素または複素環式環のシス異性体とトランス異性体の両方を包含する。

20

【0143】

本明細書の全体を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように選択され得る。

【0144】

具体的な官能基および化学用語の定義は、本明細書でさらに詳細に記載される。本発明の目的のために、化学要素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside coverに従って識別され、具体的な官能基はそこに記載されるように一般的に定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに具体的な官能性部分および反応性は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載される。

30

【0145】

本発明のある特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性体形態で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、（D）-異性体、（L）-異性体、これらのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含む全てのこのような化合物を、本発明の範囲に入るものとして企図する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在していてもよい。全てのこのような異性体ならびにその混合物が本発明に含まれることが意図される。

40

【0146】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体混合物が本発明により利用され得る。例えば、2つの異性体のみを組み合わせる場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0の異性体比を含有する混合物が全て本発明により企図される。当業者であれば、類似の比がより複雑な異性体混合物について企図されることを容易に理解するだろう。

【0147】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物と同一であるが、1個または複数の原子が、天然で通常みられる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原

50

子によって置き換えられているという事実がある同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。上記同位体および／または他の原子の他の同位体を含む、本発明の化合物、もしくはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が本発明の範囲内にある。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム化された、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体が、調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの重同位体による置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点、例えば、*in vivo*半減期の増加または投与量要求の減少をもたらすことができ、したがって、一部の状況では好まれ得る。同位体標識化合物は、一般的に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置換することによって、以下のスキームおよび／または実施例で開示される手順を行うことによって調製することができる。

10

【0148】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、不斉合成によって、または不斉補助剤による誘導によって調製することができ、ここでは得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して純粋な所望のエナンチオマーを得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩を適切な光学活性酸または塩基により形成し、引き続いて当技術分野で周知の分別結晶またはクロマトグラフィー手段によって、こうして形成されたジアステレオマーを分割し、その後、純粋なエナンチオマーを回収する。

20

【0149】

本明細書に記載される化合物が、任意の数の置換基または官能性部分で置換され得ることが理解されよう。一般的に、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が前にあろうがなかろうが、また置換基が本発明の式に含有されようがされまいが、指定される置換基の基による所与の構造中の水素基の置き換えを指す。任意の所与の構造中の2つ以上の位置が指定される基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は全ての位置で同じであっても異なってもよい。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことを企図している。広範な態様では、許容される置換基が、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の水素置換基および／または任意の許容される置換基を有し得る。さらに、本発明は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる方法でも限定されることを意図するものではない。本発明によって想起される置換基および可変要素の組合せは、好ましくは、例えば増殖性障害の処置に有用な安定な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、好ましくは製造を可能にするのに十分な安定性を有し、検出するのに十分な期間、好ましくは本明細書に詳述される目的のために有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

30

40

【0150】

本明細書で使用される場合、「がん」、および同等に、「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常に複製している細胞が対象において検出可能な量で存在する状態を指す。がんは悪性または非悪性がんであり得る。がんまたは腫瘍には、それだけに限らないが、胆道がん；脳がん；乳がん；子宮頸がん；絨毛癌；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃（gastric）（胃（stomach））がん；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん（例えば、小細胞および非小細胞）；黒色腫；神経芽細胞腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎（腎臓）がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；

50

ならびに他の癌腫および肉腫が含まれる。がんは原発性または転移性であり得る。がん以外の疾患は、Ras シグナル伝達経路の成分の変異性変化に関連し得るので、本明細書に開示される化合物を使用してこれらの非がん疾患を処置することができる。このような非がん疾患には、神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レギウス症候群；コステロ症候群；心臓・顔・皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症1型；自己免疫性リンパ増殖症候群；および毛細血管奇形－脳動静脈奇形（capillary malformation-arterovenous malformation）が含まれ得る。

【0151】

本明細書で使用される場合、「有効量」は、所望の転帰を達成または促進するのに必要または十分な任意の量を指す。一部の例では、有効量が治療有効量である。治療有効量は、対象において所望の生物学的応答を促進または達成するのに必要または十分な任意の量である。任意の特定の用途のための有効量は、処置される疾患もしくは状態、投与される特定の薬剤、対象のサイズ、または疾患もしくは状態の重症度のような因子に応じて変動し得る。当業者であれば、過度の実験を要することなく、特定の薬剤の有効量を経験的に決定することができる。

【0152】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、脊椎動物を指す。一実施形態では、対象が哺乳動物または哺乳動物種である。一実施形態では、対象がヒトである。他の実施形態では、対象が、限定されないが、非ヒト霊長類、実験室動物、家畜、競走馬、飼育動物、および非飼育動物を含む、非ヒト脊椎動物である。

【0153】

化合物

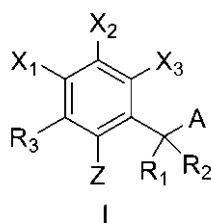
Kv1.3 カリウムチャネル遮断薬としての新規な化合物が記載される。出願人らは、驚くべきことに、本明細書に開示される化合物が強力な Kv1.3 カリウムチャネル阻害特性を示すことを発見した。さらに、出願人らは、驚くべきことに、本明細書に開示される化合物が Kv1.3 カリウムチャネルを選択的に遮断し、hERG チャネルを遮断しないので、望ましい心血管安全性プロファイルを有することを発見した。

【0154】

一態様では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩

【0155】

【化25】

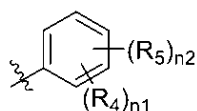


（式中、

A は、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ 、

【0156】

【化 26】



またはNを含有し、1～5個の R_5 によって任意選択で置換されたヘテロアリールであり；
Zは、 OR_a 、 NR_aR_b 、または $NR_b(C=O)R_a$ であり；

X_1 、 X_2 、および X_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、CN、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキルまたはハロゲン化シクロアルキルであり；

あるいは X_2 および X_3 およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された5または6員アリールを形成し；

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$ であり；

R_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

R_4 の各出現は独立に、CN、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}COOR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$ 、またはそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環であり；

R_5 の各出現は独立に、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 CF_3 、 OCF_3 、オキソ、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 SO_2R_a 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ であり；

あるいは2つの R_5 基は、これらが結合している炭素または窒素原子と一緒に、3～7員の任意選択で置換された飽和または芳香族炭素環または複素環を形成し；

R_6 および R_7 の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；

R_a および R_b の各出現は独立に、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む、任意選択で置換された複素環を形成し；

該当する場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_a 、および R_b のアルキル、シクロアルキル、スピロアルキル、ビスシクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、CN、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)R_8$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されており；

R_8 の各出現は独立に、H、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり；あるいは2つの R_8 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

R_9 の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1\sim 2}OR_8$ 、またはそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む任

意選択で置換された複素環であり、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 OR_8 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}_8$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～3個の置換基によって任意選択で置換されており；

n_1 は、原子価が許す場合、1～3の整数であり；

n_2 は、原子価が許す場合、0～3の整数であり；

n_3 の各出現は独立に、0～4の整数である）

が記載される。

【0157】

一部の実施形態では、該当する場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_a 、および R_b のアルキル、シクロアルキル、スピロアルキル、ビスシクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 CN 、 OR_8 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}_8$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されている。一部の実施形態では、置換基の少なくとも1つが、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルである。一部の実施形態では、置換基の少なくとも1つが、ハロゲン、 CN 、 OR_8 、または $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}_8$ である。一部の実施形態では、置換基の少なくとも1つが、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、またはオキソである。

【0158】

一部の実施形態では、 n_1 が1～3の整数である。一部の実施形態では、 n_1 が1または2である。一部の実施形態では、 n_1 が1である。

【0159】

一部の実施形態では、 n_2 が0～3の整数である。一部の実施形態では、 n_2 が1～3の整数である。一部の実施形態では、 n_2 が0である。一部の実施形態では、 n_2 が1または2である。一部の実施形態では、 n_2 が1である。

【0160】

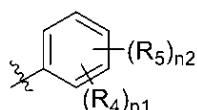
一部の実施形態では、 n_3 が0～4の整数である。一部の実施形態では、 n_3 が1～3の整数である。一部の実施形態では、 n_3 が0である。一部の実施形態では、 n_3 が1または2である。一部の実施形態では、 n_3 が1である。

【0161】

一部の実施形態では、Aが、

【0162】

【化27】



（式中、様々な置換基は本明細書に定義される）である。一部の実施形態では、Aが、Nを含有し、1～5個の R_5 によって任意選択で置換されたヘテロアリールであり、様々な置換基は本明細書に定義される。一部の実施形態では、Aが、

【0163】

10

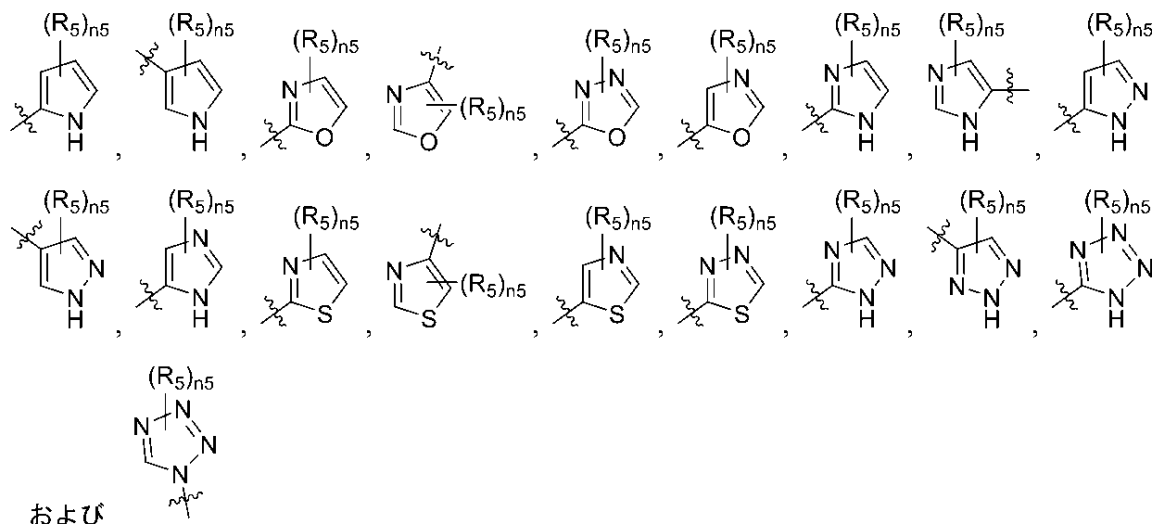
20

30

40

50

【化 2 8】



10

(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数であり、様々な置換基は本明細書に定義される) からなる群から選択される構造を有する。一部の実施形態では、 n_5 が1～3の整数である。一部の実施形態では、 n_5 が0である。一部の実施形態では、 n_5 が1または2である。一部の実施形態では、 n_5 が1である。

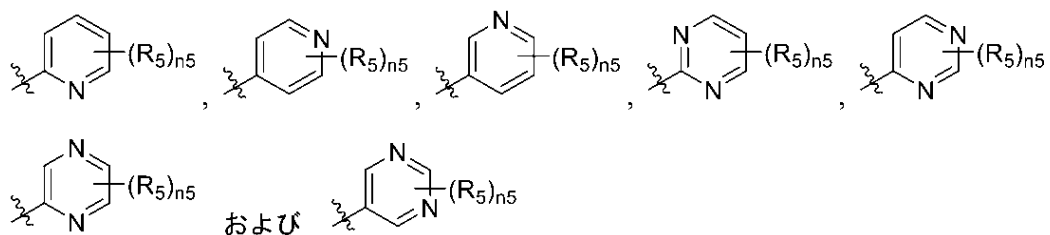
20

【0 1 6 4】

一部の実施形態では、Aが、

【0 1 6 5】

【化 2 9】

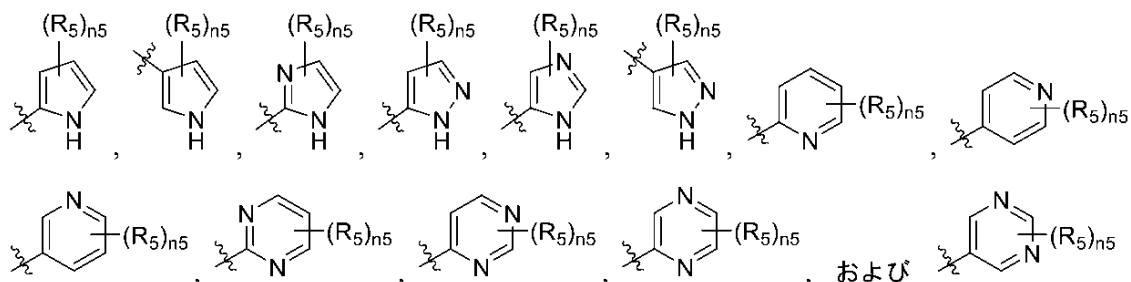


30

(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である) からなる群から選択される構造を有する。他の実施形態では、Aが、

【0 1 6 6】

【化 3 0】



40

(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である) からなる群から選択される構造を有する。

【0 1 6 7】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR$

50

【 0 1 6 8 】

10

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、Aが、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ である。

【 0 1 7 0 】

20

【化 3 1】

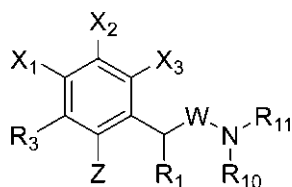


40

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、化合物が式I aの構造

【 0 1 7 3 】

【化 3 2】



(式中、

R_1 の各出現は独立に、H、 NH_2 、OH、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

Wの各出現は独立に、非存在、 CH_2 、 $C=O$ 、または $CH_2C=O$ であり；

R_{10} および R_{11} はそれぞれ独立に、H、アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR_8$ 、 $(C=O)R_9$ 、 SO_2R_9 、アリール、ヘテロアリール、複素環であり；あるいは R_{10} および R_{11} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する)

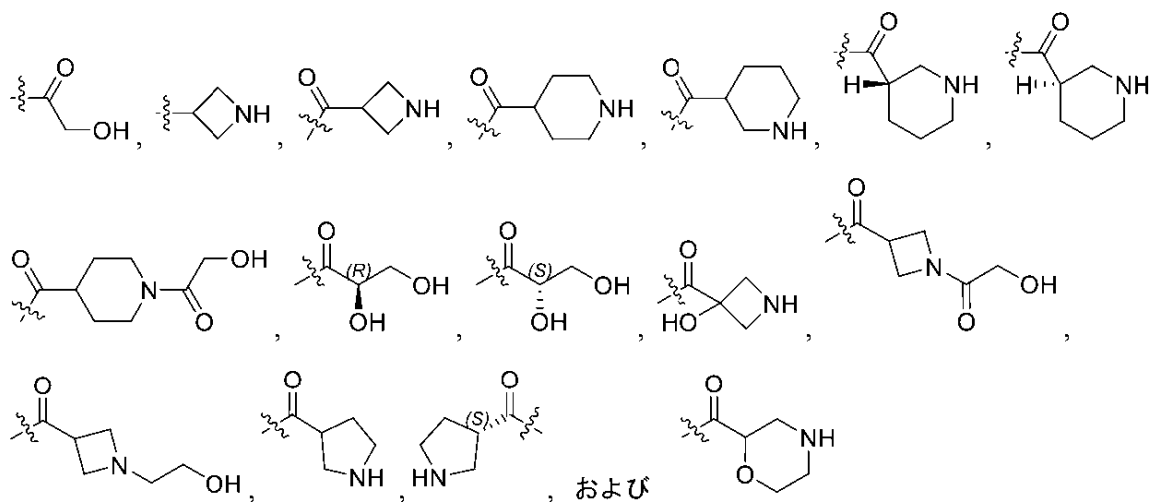
を有する。

【0174】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ独立に、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

【0175】

【化 3 3】



からなる群から選択される。

【0176】

一部の実施形態では、 n_5 が0～3の整数である。一部の実施形態では、 n_5 が1～3の整数である。一部の実施形態では、 n_5 が0である。一部の実施形態では、 n_5 が1または2である。一部の実施形態では、 n_5 が1である。

【0177】

一部の実施形態では、 R_1 および R_2 がそれぞれHまたはアルキルである。一部の実施形態では、 R_1 および R_2 が共にHである。一部の実施形態では、 R_1 および R_2 が、Me、Et、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、またはsec-ブチルなどのアルキルである。一部の実施形態では、 R_1 および R_2 がそれぞれHおよびアルキルである。

【0178】

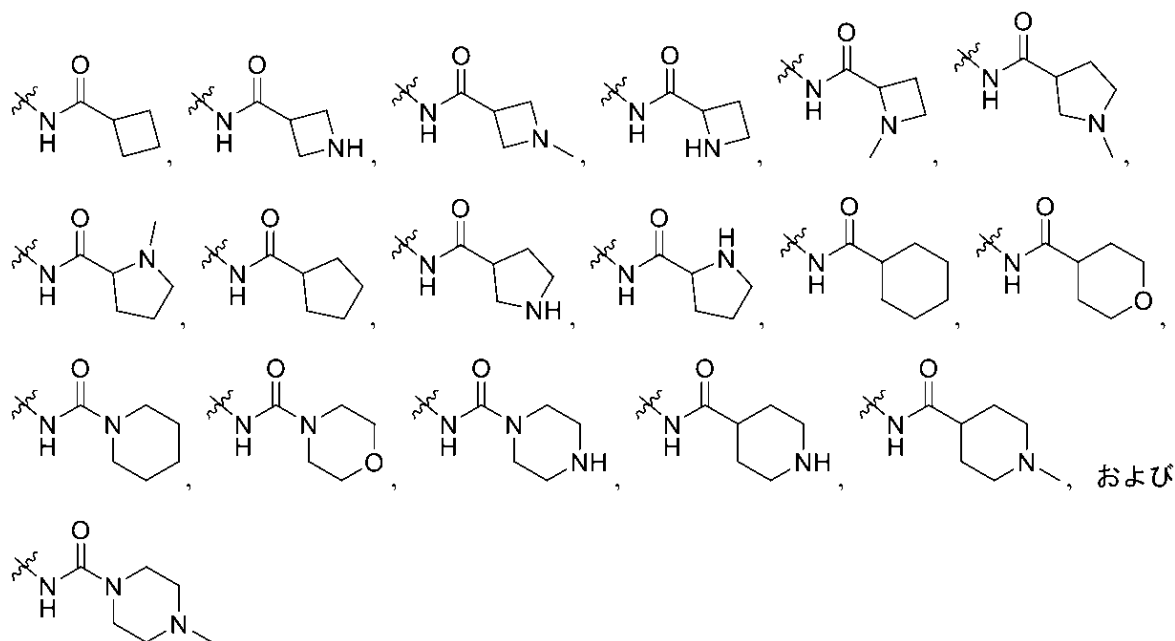
一部の実施形態では、 R_1 および R_2 の少なくとも1つの出現が、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ または $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ である。一部の実施形態では、 R_1 および R_2 が、 OR_a 、または NR_aR_b である。一部の実施形態では、 R_1 および R_2 の少なくとも1つの出現が、 NR_aR_b 、例えば NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NEt_2 、 $NHPr$ 、 $NMePr$ 、 $NEtPr$ 、 $NH(イソ-Pr)$ 、 $N(イソ-Pr)_2$ 、 $NHBu$ 、または $N(Bu)_2$ である。一部の実施形態では、 R_1 および R_2 の少なくとも1つの出現が、 OR_b 、例えば OH 、 OMe 、 OEt 、 OPr 、 $O-イソ-Pr$ 、 OBu 、 $O-tert-Bu$ 、または $O-sec-Bu$ である。

【0179】

一部の実施形態では、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$ である。一部の具体的な実施形態では、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、 Me 、 OH 、 CH_2OH 、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、 $CONMe_2$ 、 $NH(CO)Me$ 、または $NMe(CO)Me$ である。他の実施形態では、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、 Me 、 OH 、

【0180】

【化34】



からなる群から選択される。

【0181】

一部の実施形態では、 R_4 の少なくとも1つの出現が独立に、 CN 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ である。一部の具体的な実施形態では、 R_4 が、 CN 、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、 $CONMe_2$ 、 $NH(CO)Me$ 、 $NMe(CO)Me$ 、 CH_2CONH_2 、 $CH_2CONHMe_2$ 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NH(CO)Me$ 、または $CH_2NMe(CO)Me$ である。他の具体的な実施形態では、 R_4 の少なくとも1つの出現が、 CH_2NH_2 、

【0182】

10

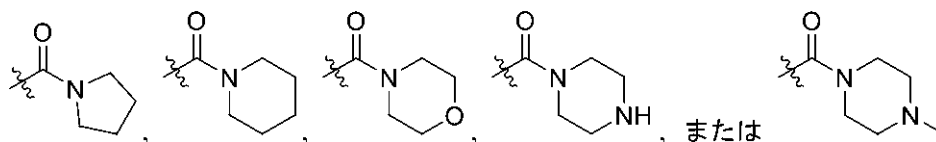
20

30

40

50

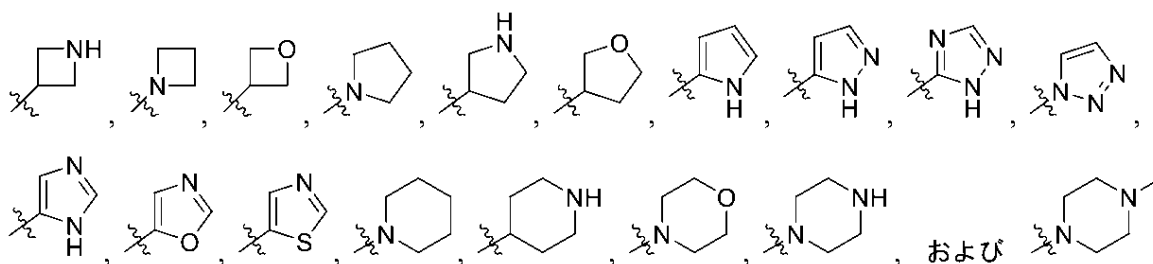
【化35】



である。さらに他の実施形態では、 R_4 の少なくとも1つの出現が、それぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である。さらなる実施形態では、 R_4 の少なくとも1つの出現が、

【0183】

【化36】



(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または $(C=O)C_1 \sim 4$ アルキルによって任意選択で置換されている)からなる群から選択される複素環である。

【0184】

一部の実施形態では、 R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、または SO_2R_a である。他の実施形態では、 R_5 の少なくとも1つの出現が、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ である。

【0185】

一部の具体的な実施形態では、 R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、OH、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、または $CONMe_2$ である。一部の具体的な実施形態では、 R_5 が、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 CN 、 CF_3 、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$ 、オキソ、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ である。一部の具体的な実施形態では、 R_5 が、H、ハロゲン、アルキル、 OR_a 、 NR_aR_b 、またはオキソである。他の具体的な実施形態では、 R_5 が、H、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Bu、イソ-Bu、sec-Bu、またはtert-Buである。他の具体的な実施形態では、 R_5 が、OH、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NEt_2 、またはオキソである。さらに他の具体的な実施形態では、 R_5 の少なくとも1つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、OH、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、または $CONMe_2$ である。

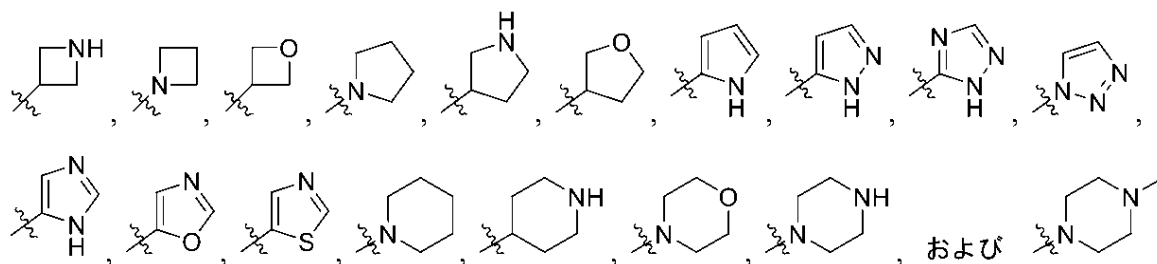
【0186】

他の実施形態では、 R_5 の少なくとも1つの出現が、それぞれN、O、およびSからな

る群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である。一部の実施形態ではR₅の少なくとも1つの出現が、

【0187】

【化37】



10

(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C₁～₄アルキルによって任意選択で置換されている)からなる群から選択される複素環である。

【0188】

他の実施形態では、2つのR₅基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～7員の任意選択で置換された飽和または芳香族炭素環または複素環を形成する。

【0189】

一部の実施形態では、R₆およびR₇の各出現が独立に、Hまたはアルキルである。一部の具体的な実施形態では、CR₆R₇が、CH₂、CHMe、CMe₂、CHEt、またはCEt₂である。一部の具体的な実施形態では、CR₆R₇が、CH₂である。一部の実施形態では、R₆およびR₇の少なくとも1つが、置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。

20

【0190】

一部の実施形態では、R₈がHまたはアルキルである。他の実施形態では、R₈が、任意選択で置換された複素環である。さらに他の実施形態では、2つのR₈基が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する。

30

【0191】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、ZがOR_a、NR_aR_b、またはNR_b(C=O)R_aであってもよい。一部の実施形態では、ZがOR_aである。一部の実施形態では、ZがOH、OMe、NH₂、NHMe、またはNMe₂である。一部の実施形態では、ZがOHである。

【0192】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、X₁がH、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルであってもよい。一部の実施形態では、X₁がHまたはハロゲンである。他の実施形態では、X₁がフッ化アルキルまたはアルキルである。他の実施形態では、X₁がシクロアルキルである。一部の実施形態では、X₁がH、F、Cl、Br、Me、CF₃、またはCF₂Clである。一部の実施形態では、X₁がH、F、またはClである。一部の実施形態では、X₁がFまたはClである。一部の実施形態では、X₁がHまたはClである。一部の実施形態では、X₁がFである。

40

【0193】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、X₂がH、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルであってもよい。一部の実施形態では、X₂がHまたはハロゲンである。他の実施形態では、X₂がフッ化アルキルまたはアルキルである。他の実施形態では、X₂がシクロアルキルである。一部の実施形態では、X₂がH、F、Cl、Br、Me、CF₃、またはCF₂Clである。一部の実施形態では、X₂がH、F、またはClである。

50

ある。一部の実施形態では、 X_2 がFまたはClである。一部の実施形態では、 X_2 がHまたはClである。一部の実施形態では、 X_2 がFである。

【0194】

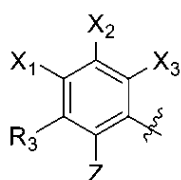
本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 X_3 がH、F、Cl、Br、フッ化アルキル、またはアルキルである。一部の実施形態では、 X_3 がHまたはハロゲンである。他の実施形態では、 X_3 がフッ化アルキルまたはアルキルである。他の実施形態では、 X_3 がシクロアルキルである。一部の実施形態では、 X_3 がH、F、Cl、または CF_3 である。一部の実施形態では、 X_3 がHまたはClである。一部の実施形態では、 X_3 がFまたはClである。

【0195】

一部の実施形態では、構造部分

【0196】

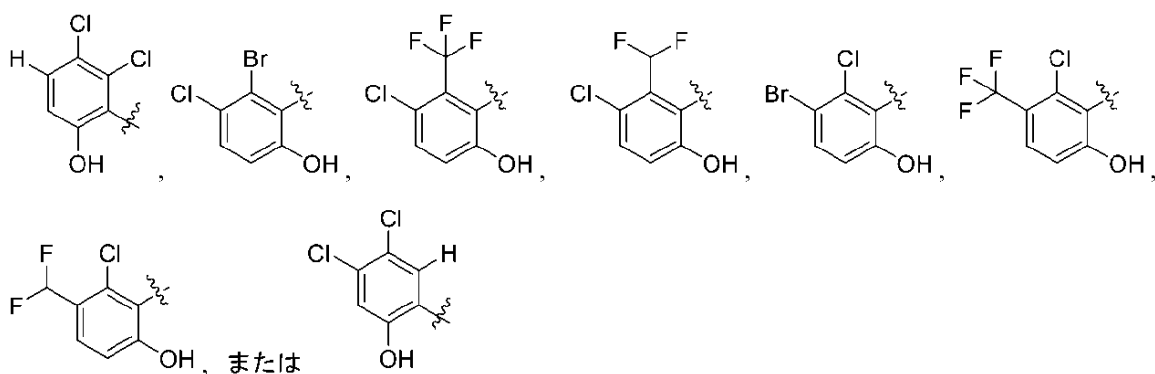
【化38】



が、その各々が R_3 によって置換されている、

【0197】

【化39】



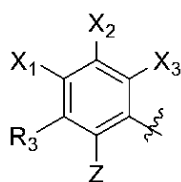
の構造を有する。

【0198】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、構造部分

【0199】

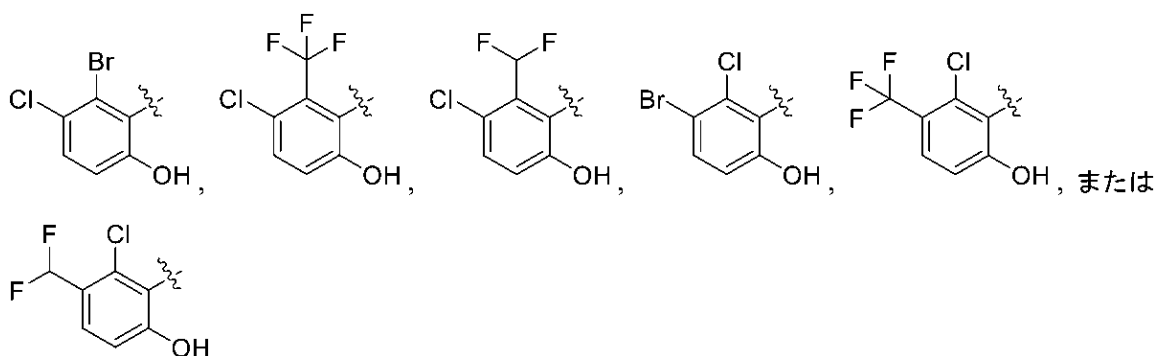
【化40】



が、

【 0 2 0 0 】

【 化 4 1 】



の構造を有する。

【 0 2 0 1 】

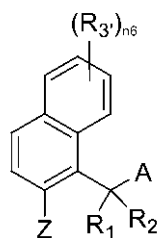
一部の実施形態では、 X_2 および X_3 およびこれらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された5または6員アリアルを形成する。

【 0 2 0 2 】

一部の実施形態では、式 I の化合物が式 I I の構造

【 0 2 0 3 】

【 化 4 2 】



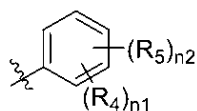
II

(式中、

A の各出現は独立に、

【 0 2 0 4 】

【 化 4 3 】



または N を含有し、1～5 個の R_5 によって任意選択で置換されたヘテロアリアルであり； R_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり； n_6 は独立に、0～6 の整数である）

を有する。

【 0 2 0 5 】

一部の実施形態では、 R_3 の少なくとも1つの出現が、Hまたはアルキルである。アルキルの非限定的な例としては、Me、Et、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、またはsec-ブチルが挙げられる。他の実施形態では、 R_3 の少なくとも1

10

20

30

40

50

つの出現が、ハロゲンである。

【0206】

一部の実施形態では、 n_6 が0である。一部の実施形態では、 n_6 が1である。一部の実施形態では、 n_6 が2である。一部の実施形態では、 n_6 が3である。一部の実施形態では、 n_6 が4である。

【0207】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_3 が、H、ハロゲン、またはアルキルである。一部の実施形態では、 R_3 が、Hである。他の実施形態では、 R_3 は、Me、Et、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、またはsec-ブチルなどのアルキルである。さらに他の実施形態では、 R_3 がF、ClまたはBrである。

10

【0208】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、 R_a または R_b の各出現が独立に、H、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである。

【0209】

一部の実施形態では、 R_a および R_b は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する。

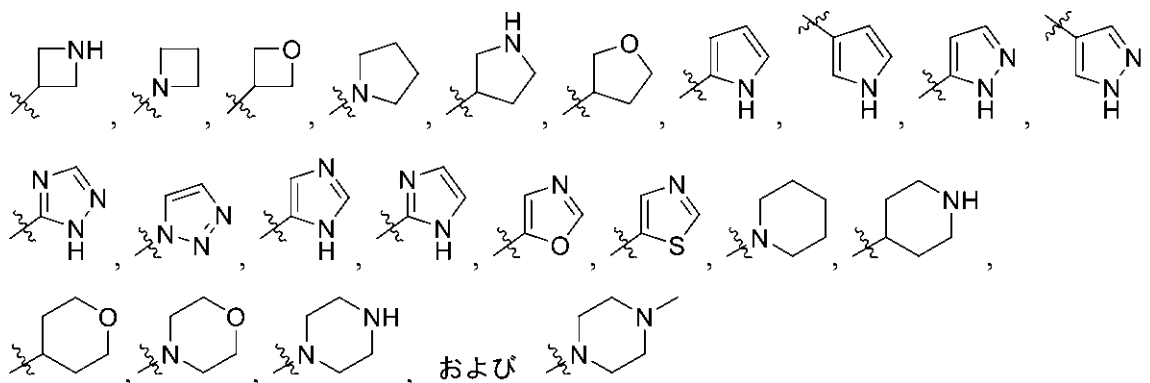
【0210】

一部の具体的な実施形態では、 R_a または R_b の少なくとも1つの出現が独立に、H、Me、Et、Prまたは

20

【0211】

【化44】



30

(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C₁～₄アルキルによって任意選択で置換されている)からなる群から選択される複素環である。

【0212】

一部の実施形態では、式Iの化合物が、以下の表6に示される化合物1～75からなる群から選択される。

40

【0213】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、化合物が、以下の表7に示される化合物76～98からなる群から選択される。

【0214】

50

【表 1】

略語

ACN	アセトニトリル
Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
CDI	カルボニルジイミダゾール
DCM	ジクロロメタン
DIBAL または DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIPA	ジイソプロピルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
EA	酢酸エチル
HATU	N-[(ジメチルアミノ)(3H-1,2,3-トリアゾロ(4,4-b)ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート
IPA	イソプロピルアルコール
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
PE	石油エーテル
PMB	4-メトキシベンジル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

【0215】

調製方法

以下は本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームである。これらのスキームは例示的なものであり、当業者が本明細書に開示される化合物を製造するために使用し得る可能な技術を限定することを意図していない。異なる方法が当業者に明らかであろう。さらに、合成の様々なステップを代替の配列または順序で実施して、所望の化合物を得ることができる。本明細書に引用される全ての文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば以下の反応は、本明細書に開示される出発物質および化合物の一部の調製の例示であって、限定ではない。

【0216】

以下のスキーム1～5は、本発明の化合物、例えば式Iの構造を有する化合物またはその前駆体を合成するために使用され得る合成経路を記載する。以下に与えられる本発明の結果と同様の結果を達成するためのこれらの方法への様々な修正が当業者によって想起され得る。以下の実施形態では、合成経路が、例として式Iの構造を有する化合物またはその前駆体を使用して記載される。スキーム1～5に記載される一般的な合成経路および以下の実施例の節に記載される実施例は、本明細書に記載される化合物の調製に使用される方法を例示する。

【0217】

スキーム1に示される化合物I-1およびI-2は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、および／または市販されている。スキーム1で示されるよう

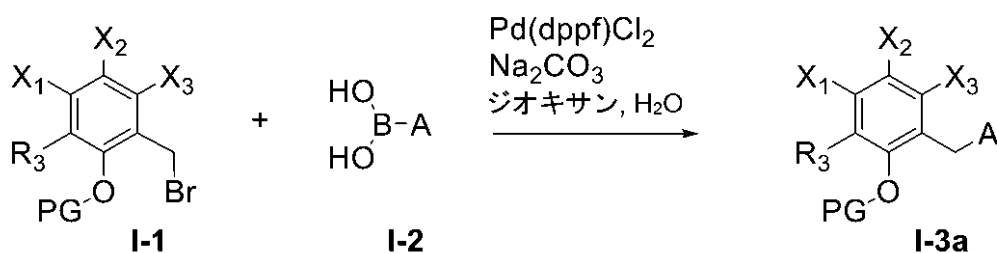
40

50

に、PGは、保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、Me、アリル、Ac、Boc、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、またはOHのための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。他の置換基は本明細書に定義される。スキーム1に示されるように、Zが、酸素を含有し、R₁およびR₂が共にHである本明細書で開示される化合物は、ベンジル臭化物I-1とアリールまたはヘテロアリールボロン酸I-2とのSuzuki反応によって調製することができる。この反応は、塩基(basae)、例えば炭酸ナトリウムの存在下で、触媒、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウムによって触媒してもよい。水およびジオキサンなどの適した溶媒を使用することができる。あるいは、ボロン酸I-2の代わりに、I-2の対応するピナコール(pinnacol)ボロン酸エステルを使用してもよい。Suzuki反応により化合物I-3aが生じる。次いで、化合物I-3aの保護基を除去し、遊離フェノールOH基を有する得られた化合物を、当技術分野で公知の方法を使用して、任意選択で式Iの化合物に変換することができる。

【0218】

【化45】



スキーム1

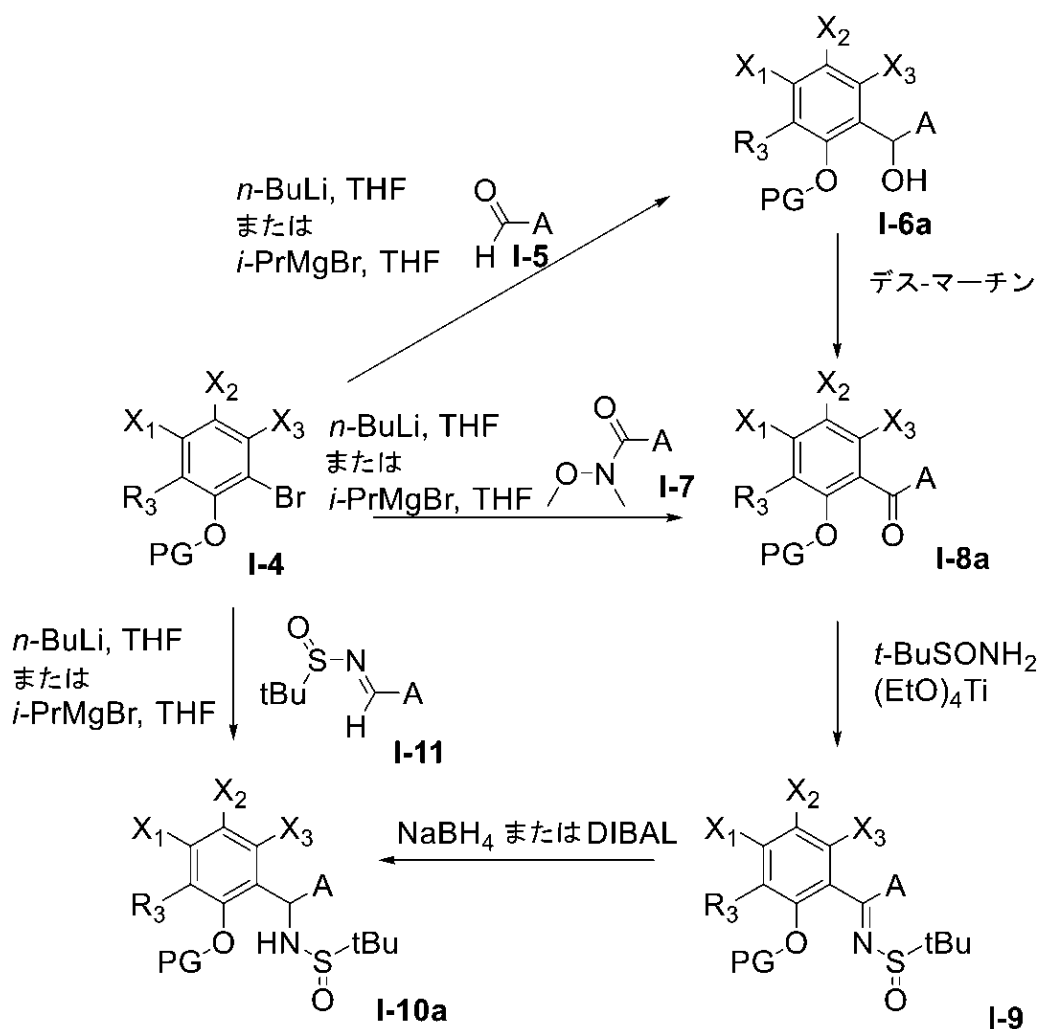
【0219】

スキーム2に示される化合物I-4、I-5、I-7およびI-11は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、および／または市販されている。スキーム2に示されるように、PGは保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、Me、アリル、Ac、Boc、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、またはOHのための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。他の置換基は本明細書に定義される。スキーム2に示されるように、Zが酸素を含有し、R₁がOまたはNを含有する本明細書で開示される化合物は、ここに記載された方法によって調製することができる。プロモベンゼンI-4は、対応する有機リチウム試薬を形成するためにn-ブチルリチウム、またはアリールグリニャール剤を形成するためにイソプロピルマグネシウムブロミドなどのグリニャール試薬のいずれかで処理される。得られた有機金属試薬は、アリールまたはヘテロアリールアルデヒドI-5と反応して、アルコールI-6aを形成することができ、またはワインレブアミドI-7と反応して、ケトンI-8aを形成することができる。I-8aはまた、酸化剤、例えばデスマーチン試薬での酸化によってI-6aから得ることもできる。R₁が窒素を含有する化合物は、ケトンI-8aを、t-ブチルスルフィニイミドおよびチタンテトラエトキシドなどのルイス酸と反応させて、スルフィニルイミンI-9を形成することによって得ることができ、これは次いで、還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたはDIBALでスルフィニイミドI-10aに還元することができる。あるいは、上述したようにI-4から形成された有機金属試薬は、当技術分野で公知の方法を使用してアルデヒドI-5から得られたスルフィニルイミンI-11と反応させて、I-10aを直接得てもよい。溶媒、例えばジオキサン中のHClでのスルフィニル基の除去は、対応する一級アミンを提供し、これは当技術分野で公知の方法でさらに修飾することができる。次いで化合物I-6aおよびI-10aにおける保護基は除去することができ、遊離のフェノールOH基を有する得られた化合物は、当技術分野で公知の方法を使用して式Iの化合物に任意選択で変換する

ことができる。

【0220】

【化46】



スキーム2

【0221】

スキーム3に示される化合物I-5およびI-12は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、および／または市販されている。スキーム3における置換基は、本明細書に定義される。スキーム3に、 R_1 がNを含有する本明細書で開示される化合物を合成する直接の経路を示す。フェノールI-12、芳香族アルデヒドI-14およびアセトアミドの三成分反応を、3つの成分全てを、溶媒を用いないで三塩化アルミニウムと加熱することによって行い、アセトアミドI-10bを得る。 R_3 がHである本明細書で開示される化合物の場合、位置異性体の混合物が得られる場合があり、これは、クロマトグラフィーまたは当技術分野で公知の他の方法によって分離することができる。塩酸でのアセトアミドの加水分解は、アミンI-10cを提供する。

【0222】

10

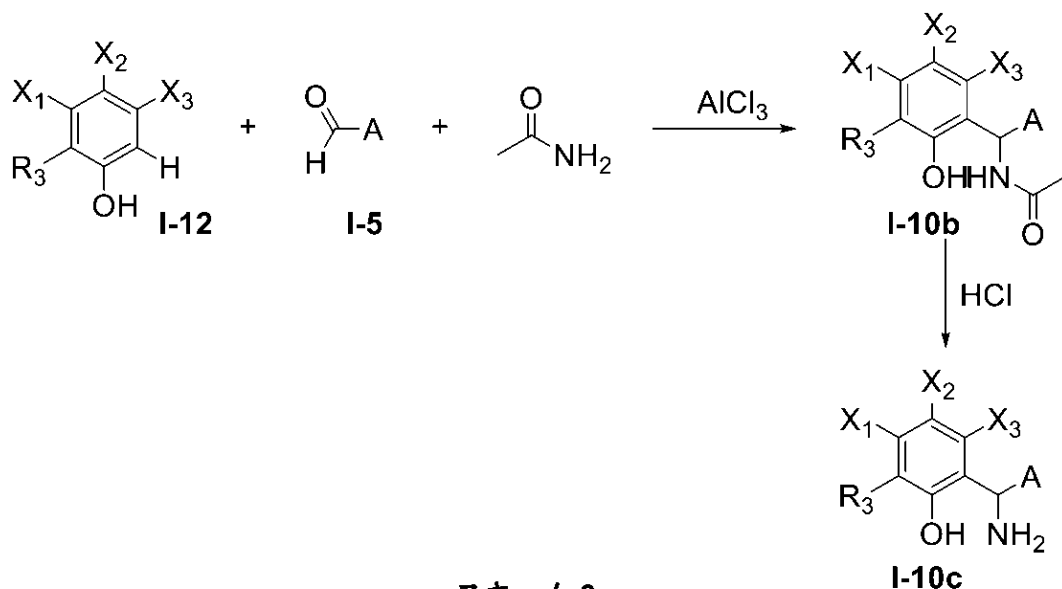
20

30

40

50

【化 4 7】



スキーム 3

【 0 2 2 3 】

スキーム 4 に示される化合物 I-5 および I-13 は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、および／または市販されている。スキーム 4 における置換基は、本明細書に定義される。ベンゼン環を活性化するための代替方法は、ジエチルカルバメート I-13 から開始する（スキーム 4）。THF などの溶媒中での LDA などの塩基での I-13 のオルトリチウム化、それに続くアリールまたはヘテロアリールアルデヒド I-5 との反応により、アルコール I-6b が得られる。アルコール I-6b は、トリエチルシランおよび BF₃ エーテラートなどのルイス酸での還元によって I-3b に変換することができる。デスマーチン剤または MnO₂ などの酸化剤を使用する I-6b のケトン I-8b への酸化は、R₁ がアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物への経路を提供する。I-8b のリチウム試薬またはグリニャールとの反応は、アルコール I-14 をもたらし、これは次いで、トリエチルシランおよび BF₃・Et₂O を用いて I-16 に還元することができる。R₁ におけるアルキル基はまた、ホスホラン（例えば、R₁PPH₃）またはホスホニウム塩およびカリウム t-ブトキシドなどの塩基を用いた I-8b のウィッティヒ反応によって導入することもできる。得られたアルケン I-15 のメタノールなどの溶媒中の酸化白金上での水素化によって、I-16 が得られる。

【 0 2 2 4 】

10

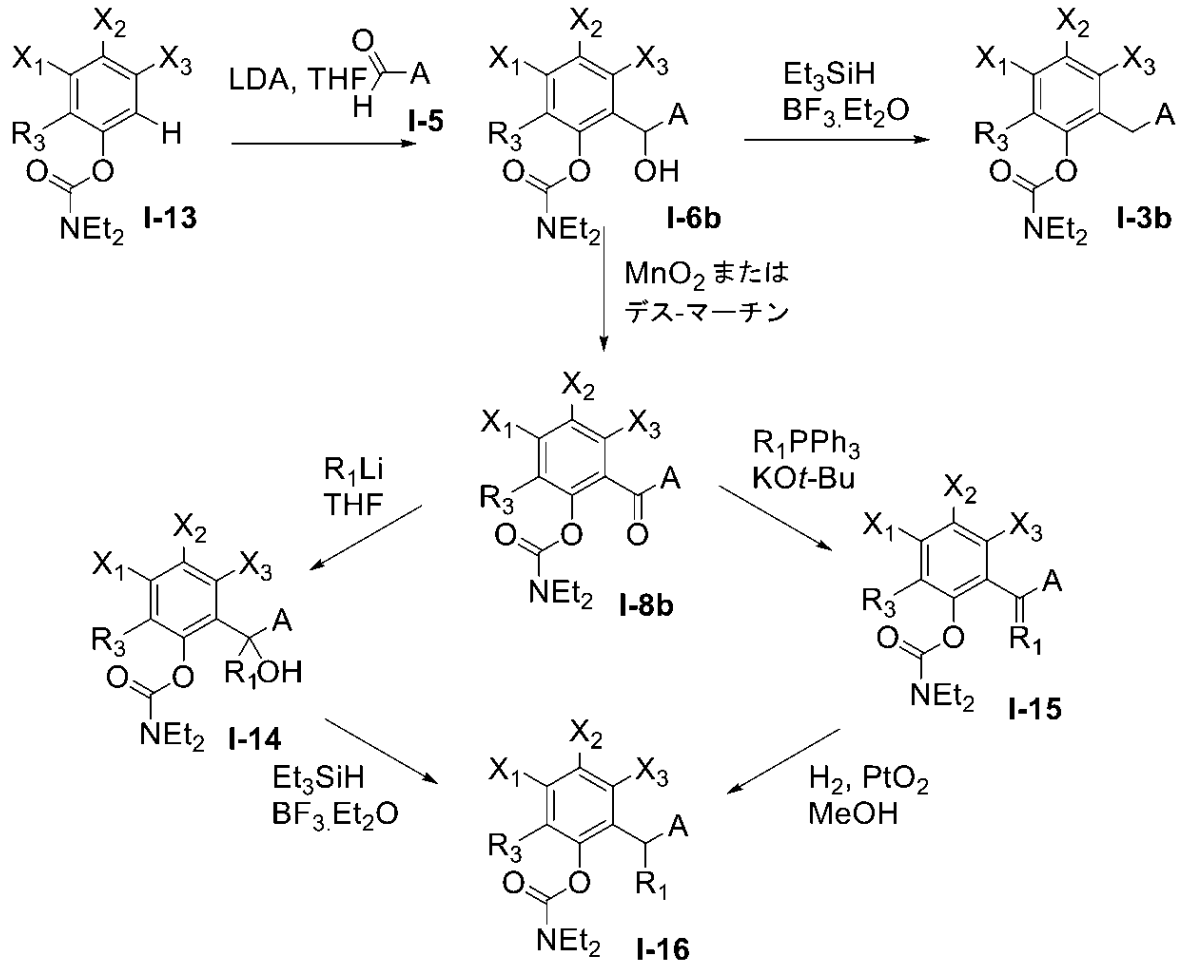
20

30

40

50

【化 4 8】



スキーム 4

【0225】

スキーム 5 における置換基は、本明細書に定義される。Z が窒素を含有する化合物は、スキーム 5 に示されるように対応するフェノールから調製することができる。フェノールケトン I-8c は、I-8a または I-8b のいずれかの脱保護により得られ、これは、DCM などの溶媒中のトリフルック無水物およびピリダジンを用いてトリフルオロメタンスルホネート I-17 に変換される。I-17 を、ジオキサン中の 4-メトキシベンジルアミンなどのアミンと共に加熱することにより、PMB で保護されたアミン I-18 が得られる。TFA を使用して PMB 基を除去して、アミン I-19 が得られる。I-19 中のケトン基を、当技術分野で公知の方法を使用してヒドロキシル基に還元して、式 I の化合物を得ることができる。

【0226】

10

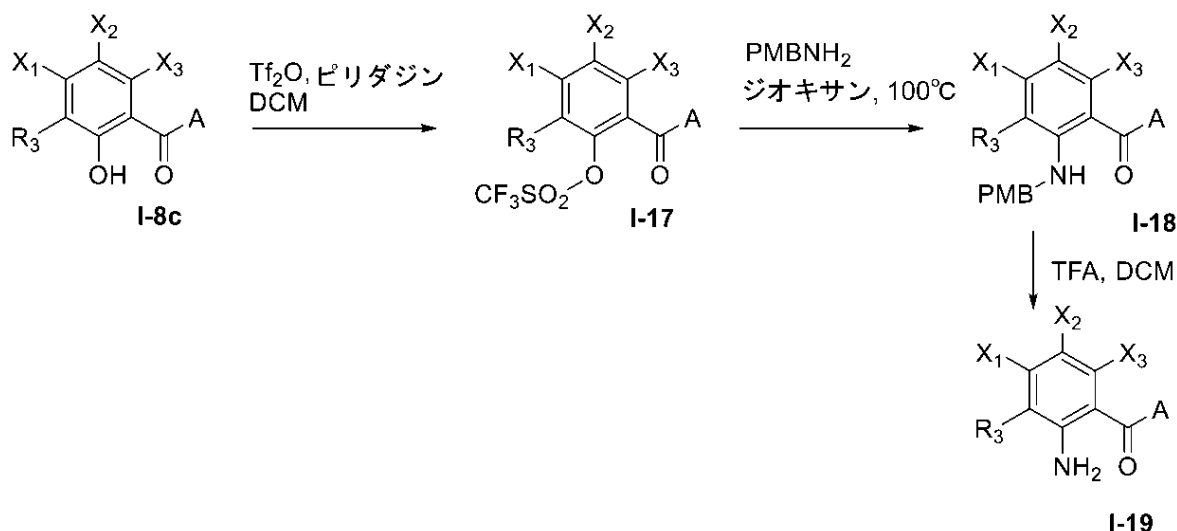
20

30

40

50

【化 4 9】



【0227】

スキーム 1～5 に記載される反応は、適切な溶媒中で行うことができる。適切な溶媒には、それだけに限らないが、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、DMF、THF、MTBE またはトルエンが含まれる。スキーム 1～5 に記載される反応は、不活性雰囲気下で、例えば窒素もしくはアルゴン下で行われ得る、または反応は密封管中で行われ得る。反応混合物をマイクロ波で加熱、または高温に加熱することができる。適切な高温には、それだけに限らないが、40、50、60、80、90、100、110、120℃もしくはそれ以上または使用する溶媒の還流／沸騰温度が含まれる。あるいは、反応混合物を室温未満の温度、例えば 0、-10、-20、-30、-40、-50、-78 または -90℃の冷却浴で冷却することができる。溶媒を除去することによって、またはそれぞれ任意選択で NaCl、NaHCO₃ もしくは NH₄Cl を含有する 1 つもしくは複数の水相により有機溶媒相を分配することによって、反応物を後処理することができる。有機相の溶媒を低真空蒸発によって除去し、シリカゲルカラムまたは HPLC を使用して得られた残渣を精製することができる。

【0228】

医薬組成物

本発明はまた、少なくとも 1 つの本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0229】

さらに別の態様では、本発明は、少なくとも 1 つの本明細書に記載される式 I の化合物からなる群から選択される化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0230】

ある特定の実施形態では、組成物が、水和物、溶媒和物または薬学的に許容される塩の形態である。組成物は、限定されないが、経口および非経口を含む任意の適切な投与経路によって対象に投与することができる。

【0231】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、本医薬品を体のある器官または部分から体の別の器官または部分に運ぶまたは輸送するのに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に対して有害ではないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容さ

れる担体として働くことができる材料の一部の例としては、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末状トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；ブチレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンガー液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。「担体」という用語は、有効成分と組み合わせて施用を促進する、天然または合成の有機または無機成分を示す。医薬組成物の成分はまた、所望の医薬有効性を実質的に損なう相互作用がないような方法で、本発明の化合物と、および互いに混合することができる。

【0232】

上に示されるように、本医薬品のある特定の実施形態は、薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、この点で、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中に *in situ* で、またはその遊離塩基形態の本発明の精製化合物を適切な有機もしくは無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することによって、調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる。（例えば、Berge et al., (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照されたい）。

【0233】

本化合物の薬学的に許容される塩には、例えば非毒性有機または無機酸からの、化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の非毒性塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸から誘導される塩；および酢酸塩、ブチオン酸（butyonic）塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、スルファニル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、シュウ酸塩、イセチオン酸（isothionic）塩などの有機酸から調製される塩が含まれる。

【0234】

他の場合では、本発明の化合物が、1つまたは複数の酸性官能基を含有することができ、したがって、薬学的に許容される塩基により薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの例における「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機塩基付加塩を指す。これらの塩も同様に、化合物の最終的な単離および精製中に *in situ* で、あるいはその遊離酸形態の精製化合物を適切な塩基、例えば薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、アンモニア、または薬学的に許容される有機一級、二級もしくは三級アミンと別々に反応させることによって、調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる。（例えば、Berge et al., 上記を参照されたい）。

【0235】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびポリエチレンオキシド-ポリブチレンオキシドコポリマー、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も組成物中に存在することができる。

【0236】

本発明の製剤には、経口、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣内および／または非経口投与に適したものが含まれる。製剤は、好都合には、単位剤形で提供され得、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製され得る。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造することができる有効成分の量は、処置される宿主、特定の投与様式に応じて変動する。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造することができる有効成分の量は、一般的に、治療効果をもたらす化合物の量となる。一般的に、この量は、100%のうちの、約1%～約99%の有効成分、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲となる。

【0237】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を担体および任意選択で1つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本発明の化合物を液体担体、もしくは微粉個体担体、またはこれらの両方と均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【0238】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれ所定量の本発明の化合物を有効成分として含有する、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（フレーバーベース、通常、スクロースおよびアカシアもしくはトラガントを使用）、散剤、顆粒剤の形態、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはトローチ剤（不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリン、もしくはスクロースおよびアカシアを使用）として、および／または洗口液などとしてのものであり得る。本発明の化合物はまた、ボラス剤、舐剤またはペースト剤としても投与され得る。

【0239】

経口投与用の本発明の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤など）では、有効成分がクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの1種もしくは複数の薬学的に許容される担体、および／または以下のいずれかと混合される：デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸などの充填剤または増量剤；例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなどの結合剤；グリセロールなどの保水剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤；四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロールおよびポリエチレンオキシド-ポリブチレンオキシドコポリマーなどの湿潤剤；カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの潤滑剤；ならびに着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も含み得る。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル剤に充填剤として使用することもできる。

【0240】

錠剤は、任意選択で1種または複数の副成分を用いて、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシブチルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、適切な機械中で、不活性液体希釈剤により湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することによって作製され得る。

【0241】

本発明の医薬組成物の錠剤、ならびに他の固体剤形、例えば糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、任意選択で割線を入れられ得る、またはコーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬製剤化分野で周知の他のコーティングを用いて調製され得る。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供する様々な割合のヒドロキシブチルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを使用してその中の有効成分の遅延または制御放出を提供するように製剤化され得る。これらは、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または使用直前に滅菌水もしくは一部の他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択で乳白剤を含有してもよく、有効成分を消化管のある特定の部分でのみ、または優先的に、任意選択で遅延した方法で放出する組成物であり得る。使用することができる埋込組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。有効成分はまた、適切な場合、上記賦形剤の1種または複数を含む、マイクロカプセル化形態であることができる。

10

【0242】

本発明の化合物の経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソブチルアルコール、エチルカルボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ブチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物などの可溶化剤および乳化剤を含有し得る。さらに、シクロデキストリン、例えばヒドロキシブチル- β -シクロデキストリンを使用して化合物を可溶化することができる。

20

【0243】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および保存剤などのアジュバントも含むことができる。

30

【0244】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物のような懸濁化剤を含有し得る。

【0245】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、粉剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤および吸入剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合され得る。

40

【0246】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【0247】

粉剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素および

50

揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびブタンなどの慣用的な噴射剤をさらに含有することができる。

【0248】

経皮パッチ剤は、本発明の化合物の体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。このような剤形は、医薬品を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る本発明の医薬品の流動を増加させることもできる。このような流動の速度は、速度制御膜を用意する、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御することができる。

【0249】

眼科用製剤、眼軟膏剤、粉剤、液剤なども本発明の範囲内にあるものとして企図される。

【0250】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、本発明の1つまたは複数の化合物を、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤または増粘剤を含有し得る、1種または複数の薬学的に許容される滅菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射溶液もしくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて含む。

【0251】

一部の場合、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。その場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、これは結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。デポー注射の1つの戦略には、ビヒクルが室温で流体であるが、体温で凝固するポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドコポリマーの使用が含まれる。

【0252】

注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で本化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物とポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、薬物を、体組織と適合性のリボソームまたはマイクロエマルジョンに封入することによって調製される。

【0253】

本発明の化合物が医薬としてヒトおよび動物に投与される場合、これらはそれ自体で、または例えば0.1%~99.5%(より好ましくは、0.5%~90%)の有効成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えられ得る。

【0254】

本発明の化合物および医薬組成物は併用療法で 사용할 ことができる、すなわち、化合物および医薬組成物を、1種または複数の他の所望の治療薬または医学的手法と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。併用レジメンで使用するための治療(治療薬または手法)の特定の組合せは、所望の治療薬および/または手法の適合性ならびに所望の達成される治療効果を考慮する。使用される治療が同じ障害について所望の効果を達成し得ることも理解されよう(例えば、本発明の化合物が別の抗がん剤と同時に投与され得る)。

【0255】

本発明の化合物は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、局所、経口、または他の許容される手段により投与され得る。本化合物を使用して、哺乳動物(例えば、ヒト、家畜および飼育動物)、競走馬、鳥類、トカゲ、および本化合物を許容し得る任意の他の生物の関節炎状態を処置することができる。

【0256】

本発明はまた、本発明の医薬組成物の1種または複数の成分で満たされた1つまたは複

10

20

30

40

50

数の容器を含む医薬パックまたはキットを提供する。医薬または生物学的製剤の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定される形態の通知であって、ヒト投与のための製造、使用または販売の機関による承認を反映する通知が任意選択でこのような容器に伴われ得る。

【0257】

対象への投与

さらに別の態様では、本発明は、それを必要とする哺乳動物種の状態を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物を哺乳動物種に投与するステップを含み、状態が、がん、免疫学的障害、中枢神経系（CNS）障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、および腎臓疾患からなる群から選択される、方法を提供する。

10

【0258】

一部の実施形態では、がんが、胆道がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃（胃）がん、上皮内新生物、白血病、リンパ腫、肝臓がん、肺がん、黒色腫、神経芽細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎（腎臓）がん、肉腫、皮膚がん、精巣がん、および甲状腺がんからなる群から選択される。

【0259】

一部の実施形態では、炎症性障害が、炎症性皮膚状態、関節炎、乾癬、脊椎炎、歯周炎、または炎症性ニューロパチーである。一部の実施形態では、胃腸病学的障害が、クローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患である。

20

【0260】

一部の実施形態では、免疫学的障害が移植片拒絶または自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、またはI型糖尿病）である。一部の実施形態では、中枢神経系（CNS）障害がアルツハイマー病である。

【0261】

一部の実施形態では、代謝障害が肥満またはII型糖尿病である。一部の実施形態では、心血管障害が虚血性脳卒中である。一部の実施形態では、腎臓疾患が慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である。

【0262】

一部の実施形態では、哺乳動物種がヒトである。

30

【0263】

一部の実施形態では、状態が、がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、炎症性腸疾患、肥満、II型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【0264】

さらに別の態様では、それを必要とする哺乳動物種のKv1.3カリウムチャネルを遮断する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物種に投与するステップを含む方法が記載される。

40

【0265】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物が、他のカリウムチャネルに対して、またはカルシウムもしくはナトリウムチャネルに対して、最小のオフターゲット阻害活性しか有さないまたはオフターゲット阻害活性を有さないで、Kv1.3カリウムチャネルの遮断において選択的である。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物が、hERGチャネルを遮断せず、したがって、望ましい心血管安全性プロファイルを有する。

【0266】

本発明の一部の態様は、有効量の組成物を対象に投与して特定の転帰を達成することを伴う。したがって、本発明の方法により有用な低分子組成物を、医薬用途に適した任意の方法で製剤化することができる。

50

【0267】

本発明の製剤は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合性担体、アジュバント、および任意選択で他の治療用成分を日常的に含有し得る、薬学的に許容される溶液で投与される。

【0268】

治療に使用するために、化合物が適切な標的細胞によって取り込まれることを可能にする任意の様式によって、有効量の化合物を対象に投与することができる。本発明の医薬組成物の「投与」は、当業者に公知の任意の手段によって達成することができる。具体的な投与経路には、それだけに限らないが、経口、経皮（例えば、パッチを介して）、非経口注射（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内等）、または粘膜（鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内等）が含まれる。注射はボラスまたは連続注入であり得る。

【0269】

例えば、本発明による医薬組成物はしばしば、静脈内、筋肉内、または他の非経口手段によって投与される。これらはまた、鼻腔内施用により、吸入により、局所、経口、またはインプラントとしても投与することができ、直腸または膣使用さえも可能である。適切な液体または固体医薬調製物形態は、例えば、注射もしくは吸入用の水溶液もしくは生理食塩水溶液である、マイクロカプセル化されている、コクリエート化（encochleated）されている、微細金粒子上にコーティングされている、リポソームに含有されている、噴霧化される、エアロゾルである、皮膚への埋め込み用のペレットである、または皮膚に引っ搔かれるための鋭い物体上で乾燥している。医薬組成物はまた、顆粒剤、粉剤、錠剤、コーティング錠剤、（マイクロ）カプセル剤、坐剤、シロップ剤、エマルジョン剤、懸濁剤、クリーム剤、液滴剤、または活性化合物の長期放出を有する調製物を含み、その調製において、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、潤滑剤、香味剤、甘味剤または可溶化剤などの賦形剤および添加剤および／または補助剤が上記のように慣用的に使用される。医薬組成物は、様々な薬物送達システムに使用するのに適している。薬物送達のための本方法の簡潔な概要については、参照により本明細書に組み込まれる、Langer R (1990) Science 249:1527-33を参照されたい。

【0270】

本発明の方法に使用される組成物に含まれる化合物の濃度は、約1 nM～約100 μMの範囲であり得る。有効用量は、約100ピコモル/kg～約100マイクロモル/kgの範囲であると考えられる。

【0271】

医薬組成物は、好ましくは用量単位で調製および投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与用のバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は、錠剤、カプセル剤、散剤および坐剤である。患者を処置するために、化合物の活性、投与方法、投与の目的（すなわち、予防的または治療的）、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となり得る。所与の用量の投与は、個々の用量単位またはいくつかのより小さな用量単位の形態での単回投与の両方によって行うことができる。特定の日、週または月間隔での用量の繰り返しおよび複数投与も本発明によって企図される。

【0272】

組成物は、それ自体で（ニート）または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。医学で使用する場合、塩は薬学的に許容されるものであるべきであるが、その薬学的に許容される塩を調製するために、薬学的に許容されない塩を好都合に使用することができる。このような塩には、それだけに限らないが、以下の酸から調製されるものが含まれる：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。また、このような塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類塩として調製することもできる。

【0273】

適切な緩衝剤には、酢酸および塩（１～２％w／v）；クエン酸および塩（１～３％w／v）；ホウ酸および塩（０．５～２．５％w／v）；ならびにリン酸および塩（０．８～２％w／v）が含まれる。適切な保存剤には、塩化ベンザルコニウム（０．００３～０．０３％w／v）；クロロブタノール（０．３～０．９％w／v）；パラベン（０．０１～０．２５％w／v）およびチメロサル（０．００４～０．０２％w／v）が含まれる。
【０２７４】

非経口投与に適した組成物には、レシipientの血液と等張であり得る滅菌水性調製物が好都合に含まれる。許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、リン酸緩衝生理食塩水および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒として従来から使用されている。この目的のために、合成モノーまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激不揮発性鉱油または非鉱油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において用途を見出している。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内投与等に適した担体制剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出され得る。

10

【０２７５】

本発明で有用な化合物は、３つ以上のこのような化合物の混合物で送達され得る。混合物は、化合物の組合せに加えて、１種または複数のアジュバントをさらに含むことができる。

【０２７６】

様々な投与経路が利用可能である。選択される特定の様式は、当然、選択される特定の化合物、対象の年齢および全身健康状態、処置される特定の状態、ならびに治療有効性に必要な投与量に依存する。本発明の方法は、一般的に言えば、臨床的に許容されない有害効果を引き起こすことなく有効レベルの応答をもたらす任意の様式を意味する、医学的に許容される任意の投与様式を使用して実施することができる。好ましい投与様式は上に論じられる。

20

【０２７７】

組成物は、単位剤形で好都合に提供され得、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。全ての方法が、化合物を、１種または複数の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般的に、組成物は、化合物を液体担体、微粉固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

30

【０２７８】

他の送達システムには、時間放出、遅延放出または徐放送達システムが含まれ得る。このようなシステムは、化合物の繰り返し投与を回避し、対象および医師に対する利便性を増加させることができる。多くの種類の放出送達システムが利用可能であり、当業者に公知である。これらには、ポリ（ラクチド-グリコリド）、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ無水物などのポリマーベースシステムが含まれる。薬物を含有する前記ポリマーのマイクロカプセルは、例えば米国特許第５０７５１０９号明細書に記載されている。送達システムには、コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸または中性脂肪、例えばモノ-ジ-およびトリ-グリセリドなどのステロールを含む脂質；ヒドロゲル放出システム；シラスティックシステム；ペプチドベースシステム；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠剤；部分融合インプラント；などである非ポリマーシステムも含まれる。具体例としては、それだけに限らないが、（a）本発明の薬剤がマトリックス内の形態に含有される侵食システム、例えば米国特許第４４５２７７５号明細書、同第４６７５１８９号明細書および同第５７３６１５２号明細書に記載されるもの、ならびに（b）活性成分がポリマーから制御された速度で浸透する拡散システム、例えば米国特許第３８５４４８０号明細書、同第５１３３９７４号明細書および同第５４０７６８６号明細書に記載されるものが挙げられる。さらに、その一部は埋め込みに適合している、ポンプベースのハードウェア送達システムが使用され得る。

40

50

【0279】

Kv1.3カリウムチャネル遮断薬の有効性についてのアッセイ

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、Kv1.3カリウムチャネルに対するその活性について試験する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、そのKv1.3カリウムチャネル電気生理学について試験する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、そのhERG電気生理学について試験する。

【0280】

等価物

以下の代表的な実施例は、本発明を例示するのを助けることを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していないし、そのように解釈されるべきでない。実際、本発明の様々な修正およびその多くのさらなる実施形態が、本明細書に示され、記載されるものに加えて、以下の実施例を含む本文書の完全な内容から、ならびに本明細書に引用される科学文献および特許文献を参照して、当業者に明らかになるだろう。これらの引用される参考文献の内容は先行技術を例示するのを助けるために参照により本明細書に組み込まれることがさらに理解されるべきである。以下の実施例は、その様々な実施形態およびその等価物での本発明の実施に適合され得る重要な追加の情報、例証およびガイダンスを含有する。

【実施例】

【0281】

実施例1～5は、本明細書に開示される式Iの代表的な化合物の合成に使用される様々な中間体を記載する。

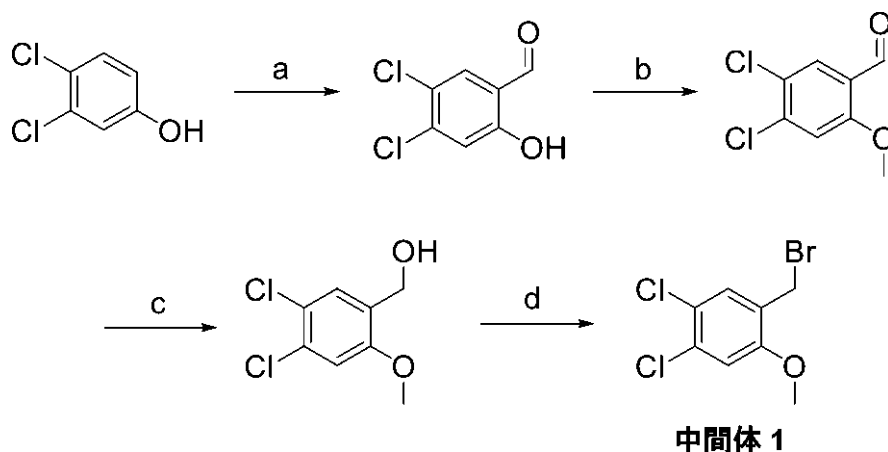
【0282】

[実施例1]

中間体1 (1-(ブロモメチル)-4,5-ジクロロ-2-メトキシベンゼン)

【0283】

【化50】



【0284】

ステップa:

メタンスルホン酸 (35 mL) 中の3,4-ジクロロフェノール (50.00 g、306.75 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサメチルテトラミン (47.50 g、337.40 mmol) を室温で添加した。反応溶液を110℃で30分攪拌した。反応溶液を室温に冷却させ、水 (500 mL) でクエンチした。得られた溶液を、DCM (3×500 mL) で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/DCM (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを黄色の固体として得た (13.50 g、23%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.96 (s, 1H), 9.84 (

d, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

【0285】

ステップb:

DMF (100 mL) 中の4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (10.00 g、52.35 mmol) および K_2CO_3 (21.70 g、157.06 mmol) の攪拌溶液に、 CH_3I (11.10 g、78.53 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を30°Cで2時間攪拌した。反応物を水 (500 mL) で希釈した。得られた混合物をEA (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンズアルデヒドをオフホワイト色の固体として得た (10.30 g、96%) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

10

【0286】

ステップc:

EtOH (40 mL) および THF (5 mL) 中の4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (5.00 g、24.39 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (1.80 g、48.88 mmol) を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、得られた溶液を、室温で、水 (1 mL) でクエンチし、EA (80 mL) および水 (100 mL) の共溶媒で希釈した。単離された水層をEA (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) メタノールを淡黄色の固体として得 (5.0 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

【0287】

ステップd:

CH_2Cl_2 (40 mL) 中の(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) メタノール (5.00 g、24.15 mmol) の攪拌溶液に、 PBr_3 (13.10 g、48.30 mmol) を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、得られた溶液を水 (80 mL) でクエンチした。水層をEA (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (4/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体1 (1-(ブロモメチル)-4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンゼン) を淡黄色の油状物として得た (5.00 g、69%) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

30

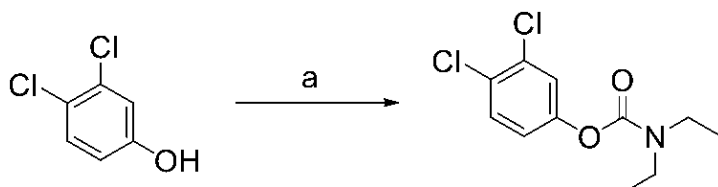
【0288】

[実施例2]

中間体2 (3, 4-ジクロロフェニル N, N-ジエチルカルバメート)

【0289】

【化51】



中間体2

40

【0290】

ステップa:

DCM (500 mL) 中の3, 4-ジクロロフェノール (50.00 g、306.75

50

mmol)、DMAP (74.95 g、613.50 mmol) および Et_3N (62.08 g、613.50 mmol) の攪拌溶液に、ジエチルカルバモイルクロリド (62.39 g、460.12 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で滴加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、室温で、水 (300 mL) で希釈し、EA (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (40/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体2 (3, 4-ジクロロフェニル N, N-ジエチルカルバメート) を黄色の油状物として得た (72.00 g、80%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 262, 264 (3 : 2), 実測値 262, 264 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.42 (dq, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 4H), 1.24 (dt, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 6H).

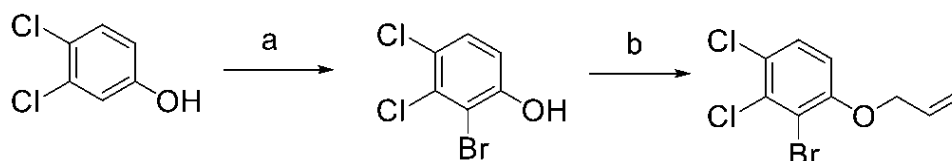
【0291】

[実施例3]

中間体3 (2-ブロモ-3, 4-ジクロロ-1-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)ベンゼン)

【0292】

【化52】



中間体3

【0293】

ステップa:

3, 4-ジクロロフェノール (100.00 g、613.49 mmol) のDCM (1000 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、 Br_2 (98.04 g、613.49 mmol) を滴加した。反応溶液を、窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応物を、0℃で、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (500 mL) でクエンチした。得られた混合物をEA (6×400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×400 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、2-ブロモ-4, 5-ジクロロフェノールと2-ブロモ-3, 4-ジクロロフェノールの混合物が黄色の油状物として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0294】

ステップb:

2-ブロモ-4, 5-ジクロロフェノールと2-ブロモ-3, 4-ジクロロフェノールの混合物 (50.00 g、206.71 mmol) および K_2CO_3 (57.14 g、413.41 mmol) のDMF (500 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で、3-ブロモプロパー-1-エン (37.51 g、310.06 mmol) を滴加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。得られた混合物を水 (1.5 L) で希釈し、EA (3×0.5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (4×0.5 L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PEで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体3 (2-ブロモ-3, 4-ジクロロ-1-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)ベンゼン) を淡黄色の油状物として得た (4.00 g、6%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.13-6.00 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 1$

7.3 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

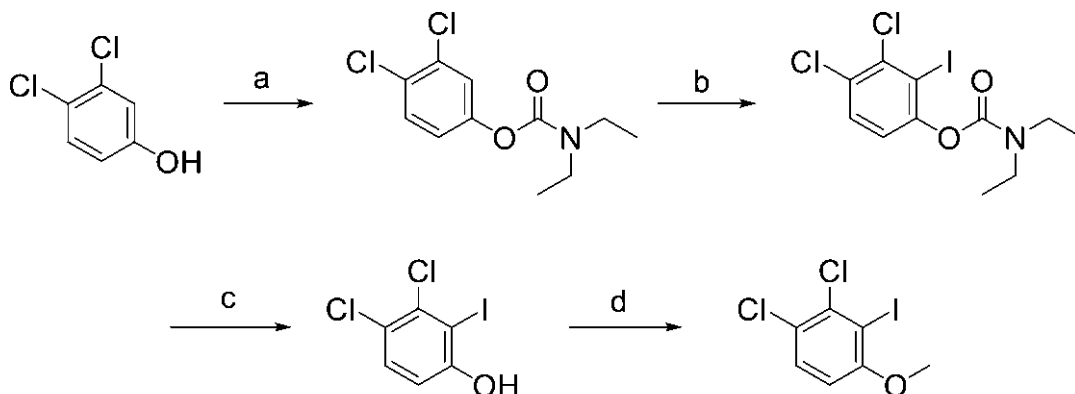
【0295】

[実施例4]

中間体4 (1, 2-ジクロロ-3-ヨード-4-メトキシベンゼン)

【0296】

【化53】



中間体4

【0297】

ステップa:

3, 4-ジクロロフェノール (50.00 g、306.75 mmol)、DMAP (74.95 g、613.50 mmol) および Et₃N (62.08 g、613.50 mmol) の DCM (500 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ジエチルカルバモイルクロリド (62.39 g、460.12 mmol) を滴加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、室温で、水 (300 mL) で希釈し、EA (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (40/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3, 4-ジクロロフェニル N, N-ジエチルカルバメートが黄色の油状物 (72.00 g、80%) として得られた: LCMS (ESI) C₁₁H₁₃Cl₂NO₂[M + H]⁺ の計算値: 262, 264 (3:2), 実測値 262, 264 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.42 (dq, J = 14.2, 7.2 Hz, 4H), 1.24 (dt, J = 14.8, 7.2 Hz, 6H).

【0298】

ステップb:

DIPA (42.46 g、419.64 mmol) の THF (400 mL) 中溶液に、窒素雰囲気下、-78℃で0.5時間、n-BuLi (29.32 g、457.79 mmol、ヘキサン中2.5 M) を滴加した。-78℃で20分間攪拌した後、得られた溶液に、-78℃で20分間にわたって、3, 4-ジクロロフェニル N, N-ジエチルカルバメート (100.00 g、381.49 mmol) の THF (100 mL) 中溶液を滴加した。添加後、得られた混合物を、窒素雰囲気下、-78℃でさらに0.5時間攪拌した。上記混合物に、-78℃で0.5時間にわたって、I₂ (101.67 g、400.56 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を滴加した。得られた混合物を-78℃でさらに2時間攪拌した。得られた混合物を、-78℃で、飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (300 mL) でクエンチし、EA (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (40/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ーによって精製すると、3,4-ジクロロ-2-ヨードフェニルN,N-ジエチルカルバメートがオフホワイト色の固体(117.00g、79%)として得られた: LCMS (ESI) $C_{11}H_{12}Cl_2INO_2[M+H]^+$ の計算値: 388,390 (3:2), 実測値388,390 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0299】

ステップc:

3,4-ジクロロ-2-ヨードフェニルN,N-ジエチルカルバメート(65.80g、169.58mmol)のMeOH(100mL)中攪拌溶液に、0℃で、NaOH(67.82g、1695.75mmol)のH₂O(200mL)中溶液を添加した。得られた混合物を50℃に温め、10時間攪拌した。溶液のpH値をHCl水溶液(1N)により6~7に調整した。反応物を、室温で、水(400mL)で希釈し、EA(3×400mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA(40/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3,4-ジクロロ-2-ヨードフェノールが黄色の油状物(47.00g、96%)として得られた: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H).

【0300】

ステップd:

3,4-ジクロロ-2-ヨードフェノール(100.00g、346.15mmol)のDMF(300mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で、CH₃I(73.70g、519.23mmol)およびK₂CO₃(95.68g、692.31mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応物を、室温で、水(500mL)で希釈し、EA(3×600mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×1000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA(20/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間体4(1,2-ジクロロ-3-ヨード-4-メトキシベンゼン)がオフホワイト色の固体(88.00g、84%)として得られた: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

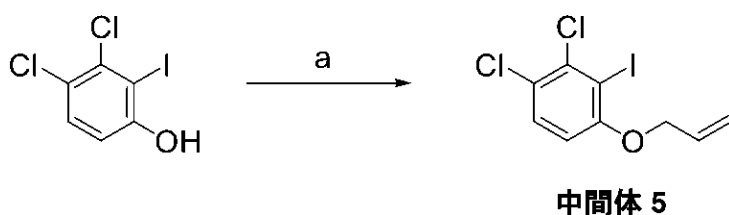
【0301】

[実施例5]

中間体5(1,2-ジクロロ-3-ヨード-4-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)ベンゼン)

【0302】

【化54】



【0303】

ステップa:

3,4-ジクロロ-2-ヨードフェノール(25.00g、86.54mmol)およびK₂CO₃(35.88g、259.61mmol)のDMF(100mL)中攪拌溶

液に、室温で、3-ブロモプロパー1-エン (15.70 g、129.81 mmol) を滴加した。得られた混合物を40℃に温め、窒素雰囲気下で4時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を、室温で、水 (300 mL) で希釈し、EA (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間体5 (1,2-ジクロロ-3-ヨード-4-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)ベンゼン) が黄色の固体 (16.00 g、50%) として得られた：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.17-6.00 (m, 1H), 5.54 (dt, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.0, 2.3 Hz, 2H).

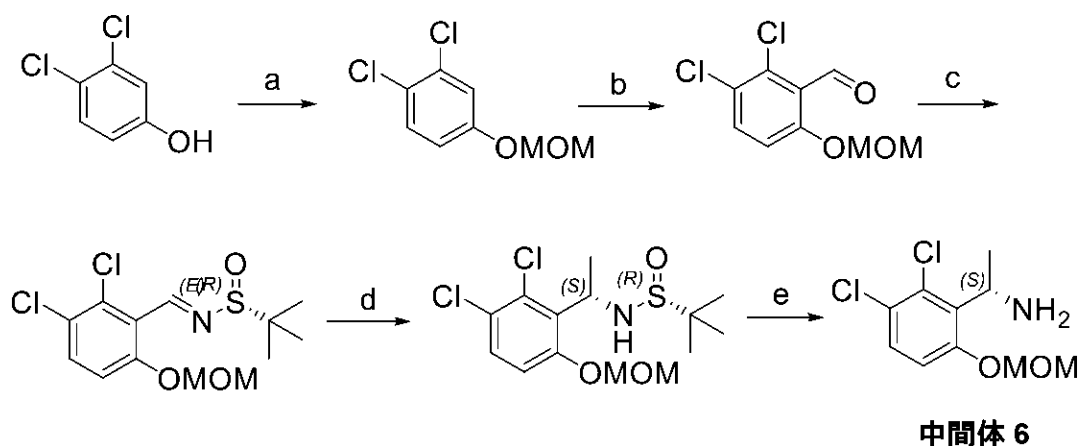
【0304】

【実施例6】

中間体6 ((1S)-1-[2,3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]エタンアミン)

【0305】

【化55】



【0306】

ステップa:

DMF (1 L) 中の3,4-ジクロロフェノール (100 g、0.61 mol) および K₂CO₃ (254 g、1.84 mol) の攪拌混合物に、MOM-Cl (61.2 g、0.92 mol) を0℃で滴加した。反応混合物を、室温で16時間攪拌し、水 (1 L) で希釈し、EA (3×1 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×1 L) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (100/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1,2-ジクロロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼンを無色の油状物として得た (11.8 g、93%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

【0307】

ステップb:

THF (400 mL) 中の1,2-ジクロロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (30.0 g、0.14 mol) の攪拌溶液に、n-BuLi (58.0 mL、0.14 mol、ヘキサン中の2.5 M) を、窒素雰囲気下で、-78℃で30分にわたり滴加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いでDMF (21.2 g、0.29 mol) を20分にわたり滴加した。得られた溶液を-78℃でさらに1時間攪拌し、0℃で飽和NH₄Cl水溶液 (500 mL) でクエンチし、EA (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。

濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (12/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドをオフホワイト色の固体として得た (26.5 g, 78%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

【0308】

ステップ c :

THF (30 mL) 中の 2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (5.00 g, 21.3 mmol) および (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (3.87 g, 31.9 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (14.6 g, 63.8 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。反応混合物を3時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (3/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-N-[[2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] メチリデン] -2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを淡黄色の油状物として得た (5.60 g, 70%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 338, 338 (3 : 2) 実測値 338, 338 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

【0309】

ステップ d :

THF (50 mL) 中の (R)-N-[(1E) - [2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] メチリデン] -2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (2.00 g, 5.91 mmol) の攪拌溶液に、 CH_3MgBr (17.7 mL, 17.7 mmol, THF 中の 1M) を、窒素雰囲気下で、0℃で滴加した。反応混合物を10分攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (40 mL) でクエンチし、EA (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 53% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-N-[(1S) -1-[2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] エチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを黄色の油状物として得た (1.20 g, 57%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 354, 356 (3 : 2) 実測値 354, 356 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.32-5.20 (m, 2H), 4.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H).

【0310】

ステップ e :

MeOH (9 mL) 中の (R)-N-[(1S) -1-[2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] エチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.20 g, 3.39 mmol) の攪拌溶液に、HCl 水溶液 (2N, 3.00 mL) を室温で添加した。反応混合物を3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 17% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、中間体 6 ((1S) -1-[2, 3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] エタンアミン) を淡黄色の油状物として得た (0.600 g, 49%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 250, 252 (3 : 2) 実測値 250, 252 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.32-5.21 (m, 2H), 4.78 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.51 (dd, $J = 7.0, 0.6$ Hz, 3H).

【0311】

[実施例 7]

10

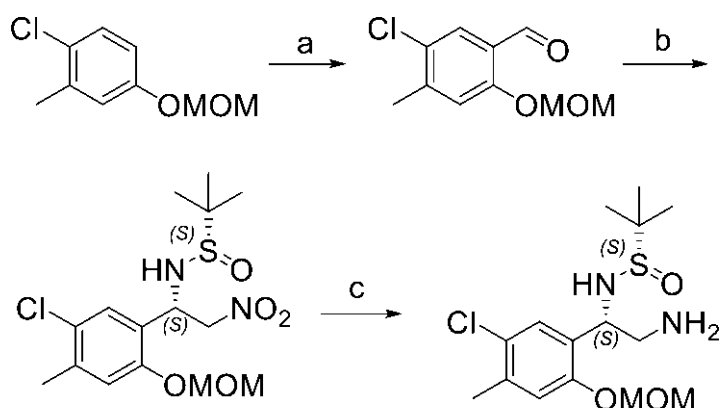
20

30

40

50

中間体 7 ((S) - N - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - [5 - クロロ - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェニル] エチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド)
 【 0 3 1 2 】
 【 化 5 6 】



中間体 7

【 0 3 1 3 】

ステップ a :

THF (300 mL) 中の 1 - クロロ - 4 - (メトキシメトキシ) - 2 - メチルベンゼン (25.0 g、0.13 mol) の攪拌溶液に、n-BuLi (53.6 mL、0.13 mol、ヘキサン中の 2.5 M) を、窒素雰囲気下で、-78℃で 30 分にわたり滴加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで DMF (19.6 g、0.27 mol) を -78℃で 20 分にわたり滴加した。得られた混合物を 1 時間攪拌し、0℃で、飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) でクエンチし、EA (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (12/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5 - クロロ - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルベンズアルデヒドを淡黄色の固体として得た (21.0 g、73%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

【 0 3 1 4 】

ステップ b :

THF (30 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルベンズアルデヒド (3.00 g、14.0 mmol) および (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2.54 g、21.0 mmol) の攪拌溶液に、Ti(Oi-Pr)₄ (11.9 g、41.9 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 60℃で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、室温で CH₃NO₂ (30 mL) および K₂CO₃ (19.3 g、140 mmol) と混合した。得られた反応混合物を 16 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、EA (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 60% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、(S) - N - [(1S) - 1 - [5 - クロロ - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェニル] - 2 - ニトロエチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを黄色の油状物として得た (5.00 g、94%) : LCMS (ESI) C₁₅H₂₃ClN₂O₅S [M + H]⁺ の計算値: 379, 381 (3 : 1) 実測値 379, 381 (3 : 1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.28-5.23 (m, 2H), 4.

96 (dd, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.90-4.77 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

【0315】

ステップc:

AcOH (50 mL) 中の (S)-N-[(1S)-1-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]-2-ニトロエチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (5.00 g、13.2 mmol) の攪拌溶液に、Zn (13.0 g、198 mmol) を 0℃ で小分けにして添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを EA (3×30 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 45% ACN (+10 mM の NH_4HCO_3) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、中間体 7 ((S)-N-[(1S)-2-アミノ-1-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド) を黄色の油状物として得た (2.60 g、56.47%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ [M + H]⁺ の計算値: 349, 351 (3 : 1) 実測値 349, 351 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

10

【0316】

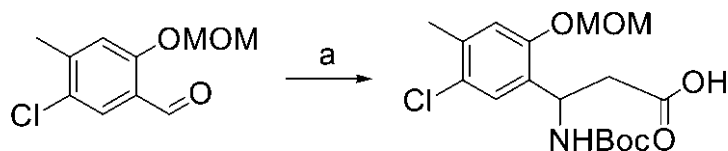
【実施例 8】

中間体 8 (3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]プロパン酸)

20

【0317】

【化 57】



中間体 8

30

【0318】

ステップa:

EtOH (6 mL) 中の 5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルベンズアルデヒド (0.300 g、1.40 mmol) の溶液に、マロン酸 (0.160 g、1.54 mmol) および AcONH_4 (0.220 g、2.79 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。反応混合物を 80℃ で 8 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液で pH 8 に塩基性にした。 Boc_2O (0.300 g、1.38 mmol) を混合物に添加し、2 時間攪拌し、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 30% ACN (+20 mM の NH_4HCO_3) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、中間体 8 (3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]プロパン酸) をオフホワイト色の固体として得た (0.130 g、25%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6$ [M + H]⁺ の計算値: 374, 376 (3 : 1) 実測値 374, 376 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.27-5.19 (m, 2H), 5.19-5.08 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

40

【0319】

実施例 9～66 は、本明細書に開示される式 I の代表的な化合物の合成を記載する。

【0320】

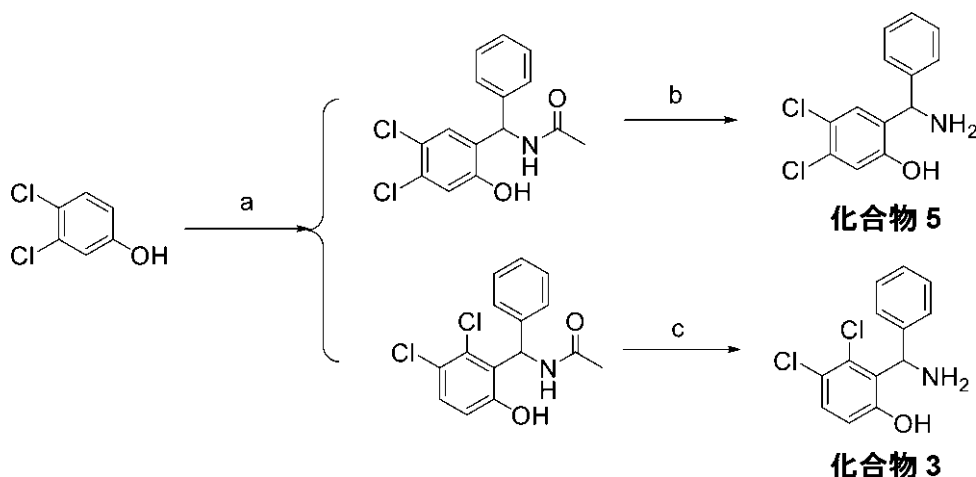
50

[実施例 9]

化合物 3 (2- [アミノ (フェニル) メチル] - 3, 4-ジクロロフェノール) および化合物 5 (2- [アミノ (フェニル) メチル] - 4, 5-ジクロロフェノール)

【0321】

【化58】



10

【0322】

ステップ a :

3, 4-ジクロロフェノール (1.00 g、6.13 mmol)、ベンズアルデヒド (0.65 g、6.13 mmol) およびアセトアミド (0.44 g、7.36 mmol) の混合物に、 AlCl_3 (0.13 g、0.90 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 110°C で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (フェニル) メチル] アセトアミドをオフホワイト色の固体として得 (0.35 g、18%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 310, 312 (3 : 2), 実測値 310, 312 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.92 (s, 3H) および N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (フェニル) メチル] アセトアミドをオフホワイト色の固体として得た (0.25 g、13%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 310, 312 (3 : 2), 実測値 310, 312 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H).

30

【0323】

ステップ b :

HCl 水溶液 (6 N、3 mL) 中の N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (フェニル) メチル] アセトアミド (42 mg、0.14 mmol) の溶液を 100°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C18 OBD Prep カラム $19\text{ mm} \times 250\text{ mm}$ 、 $10\text{ }\mu\text{m}$; 移動相 A: 20 mmol/L NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分 ; 勾配: 6.5 分で 55% B から 74% B; 検出器: UV 210/254 nm; 保持時間: 5.85 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 5 (2- [アミノ (フェニル) メチル] - 4, 5-ジクロロフェノール) をオフホワイト色の固体として得た (7.9 mg、21%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H} - 17]^+$ の計算値: 251, 253 (3 : 2),

40

50

実測値251, 253 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.34 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.35 (s, 1H).

【0324】

ステップc:

HCl水溶液 (6 N、8 mL) 中のN-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メチル]アセトアミド (0.25 g、0.81 mmol) の溶液を100°Cで3時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prepカラム、19 mm×250 mm、10 μm ; 移動相A: 20 mmol/Lの NH_4HCO_3 を含む水、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6.50分
10
で55% Bから74% B; 検出器: UV210/254 nm; 保持時間: 5.85分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物3 (2-[アミノ(フェニル)メチル]-3, 4-ジクロロフェノール) をオフホワイト色の固体として得た (120 mg、53%): LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H} - 17$]⁺の計算値: 251, 253 (3 : 2), 実測値251, 253 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.42 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H).

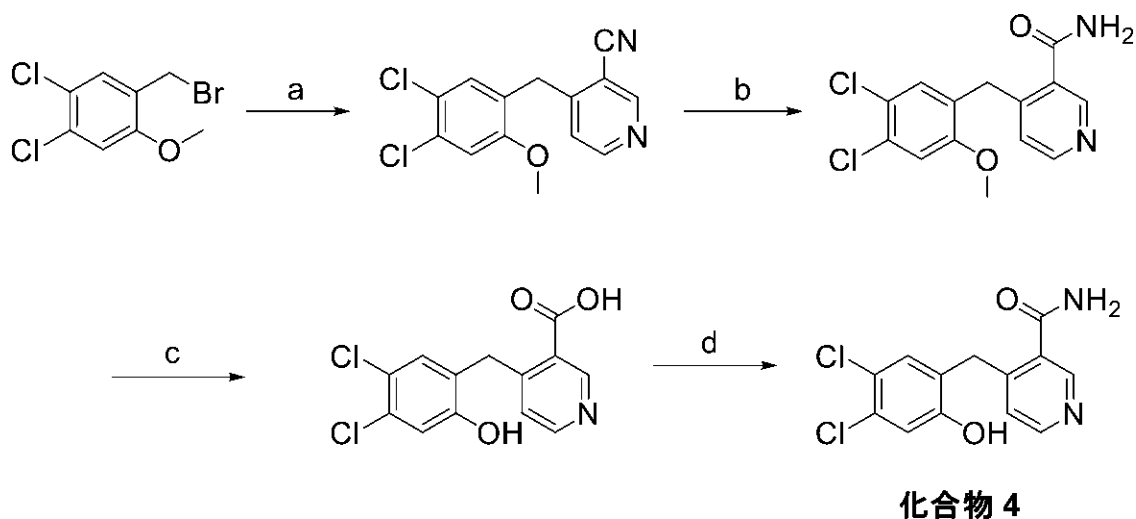
【0325】

[実施例10]

化合物4 (4-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド)
20

【0326】

【化59】



【0327】

ステップa:

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.4 mL) 中の4-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル (0.20 g、0.89 mmol)、中間体1 (0.20 g、0.74 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (86 mg、0.07 mmol) およびNa₂CO₃ (0.24 g、2.22 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で、80°Cで2時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (30 mL) で希釈し、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (2/1) で溶出する分取TLCによって精製して、4-[(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニトリルをオフホワイト色の固体として得た (82 mg、30%): LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺の計算値: 293, 295 (3 : 2), 実測値293, 295 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz
40
50

z, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

【0328】

ステップb:

MeOH (5 mL) 中の 4-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニトリル (82 mg、0.28 mmol)、H₂O₂ (95 mg、2.80 mmol、水中の30%) および NaOH (11 mg、0.28 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EA (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH (12/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、4-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (63 mg、69%) : LCMS (ESI) C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺ の計算値: 311, 313 (3:2), 実測値 311, 313 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

10

【0329】

ステップc:

HI 水溶液 (57%、1.5 mL) 中の 4-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.10 mmol) の溶液を 100°C で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で pH 7 に中和した。混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、4-[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た (20 mg、70%) : LCMS (ESI) C₁₃H₉Cl₂NO₃[M + H]⁺ の計算値 298, 300 (3:2), 実測値 298, 300 (3:2).

20

【0330】

ステップd:

DMF (2 mL) 中の 4-[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボン酸 (20 mg、0.07 mmol)、HATU (51 mg、0.13 mmol) および TEA (13 mg、0.13 mmol) の攪拌溶液に、NH₃ (0.34 mL、0.14 mmol、1,4-ジオキサン中の0.4 M) を室温で添加した。次いで反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を MeOH (0.5 mL) でクエンチした。得られた溶液を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prep カラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm; 移動相 A: 20 mmol/L の NH₄HCO₃ を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 9分で27%Bから48%B; 検出器: UV254/220 nm; 保持時間: 7.10分。生成物を含有する合わせた画分を減圧下で濃縮して、化合物 4 (4-[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド) をオフホワイト色の固体として得た (2 mg、10%) : LCMS (ESI) C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂[M + H]⁺ の計算値: 297, 299 (3:2), 実測値 297, 299 (3:2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.17 (s, 2H).

30

40

【0331】

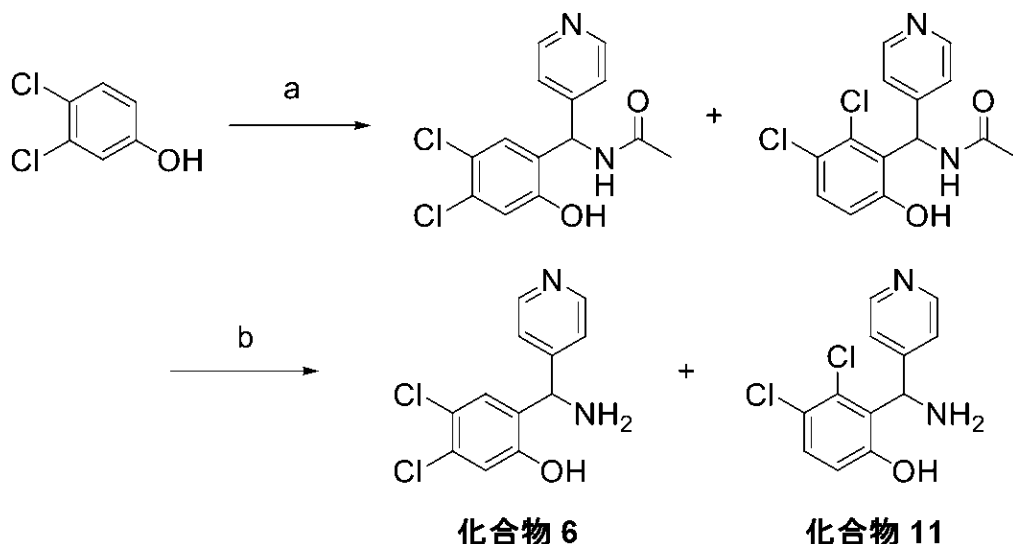
[実施例 11]

化合物 6 (2-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール); および化合物 11 (2-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジクロロフェノール)

【0332】

50

【化 6 0】



【 0 3 3 3】

ステップ a :

3, 4-ジクロロフェノール (2.00 g、12.27 mmol)、ピリジン-4-カルバルデヒド (13.14 g、12.27 mmol) およびアセトアミド (0.87 g、14.72 mmol) の混合物に、 AlCl_3 (0.25 g、1.80 mmol) を室温で添加した。次いで混合物を 110℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、DCM/MeOH (10/1) で溶出する分取 TLC で精製して、N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アセトアミドおよび N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アセトアミドの混合物を淡褐色の固体として得た (0.12 g、3%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 311, 313 (3 : 2), 実測値 311, 313 (3 : 2).

【 0 3 3 4】

ステップ b :

HCl 水溶液 (6 N、3 mL) 中の N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アセトアミドおよび N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アセトアミド (0.12 g、0.39 mmol) の溶液を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC で精製した: カラム: X Bridge C_{18} OBD Prep カラム、19 mm×250 mm、10 μm ; 移動相 A: 20 mmol/L の NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 9 分で 27% B から 67% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: RT_1 : 7.67 分; RT_2 : 8.43 分。7.67 分における所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 6 (2-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アセトアミド) をオフホワイト色の固体として得た (8.5 mg、6%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 269, 271 (3 : 2), 実測値 269, 271 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.24 (s, 1H). 8.43 分における所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 11 (2-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アセトアミド) をオフホワイト色の

固体として得た (28.5 mg、20%) : LCMS (ESI) $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ の計算値: 269, 271 (3 : 2), 実測値 269, 271 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58-8.47 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.07 (br, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H).

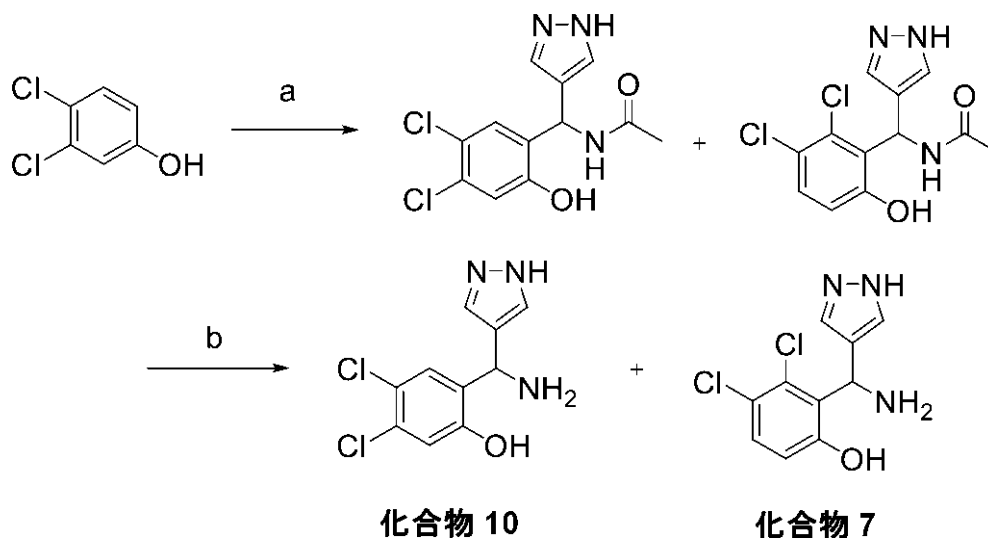
【0335】

[実施例 12]

化合物 7 (2- [アミノ (1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -3, 4-ジクロロフェノール) ; および化合物 10 (2- [アミノ (1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -4, 5-ジクロロフェノール)

【0336】

【化 61】



【0337】

ステップ a :

3, 4-ジクロロフェノール (1.00 g、6.13 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.59 g、6.13 mmol) およびアセトアミド (0.43 g、7.36 mmol) の混合物に、 $AlCl_3$ (0.13 g、0.90 mmol) を室温で添加した。次いで混合物を 110℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アセトアミドおよび N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アセトアミドの混合物を黄色の固体として得た (1.00 g、54%) : LCMS (ESI) $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 300, 302 (3 : 2), 実測値 300, 302 (3 : 2).

【0338】

ステップ b :

HCl 水溶液 (6 N、10 mL) 中の N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アセトアミドおよび N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アセトアミド (0.50 g、1.67 mmol) の溶液を 100℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: Sunfire Prep C_{18} OBD カラム、19 mm×100 mm、5 μ m; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 2.0 mL

／分；勾配：12分で12%Bから28%B；検出器：UV254／210nm；保持時間：RT₁：8.05分；RT₂：10.25分。8.05分における所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物10（2-〔アミノ（1H-ピラゾール-4-イル）メチル〕-4,5-ジクロロフェノール）をオフホワイト色の固体として得た（56.4mg、9%）：LCMS (ESI) C₁₀H₉Cl₂N₃O [M + H - 17]⁺の計算値：241, 243 (3 : 2), 実測値241, 243 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.75 (s, 1H)。10.25分における所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物7（2-〔アミノ（1H-ピラゾール-4-イル）メチル〕-3,4-ジクロロフェノール）をオフホワイト色の固体として得た（102.4mg、17%）：LCMS (ESI) C₁₀H₉Cl₂N₃O [M + H - 17]⁺の計算値241, 243 (3 : 2), 実測値241, 243 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H)。

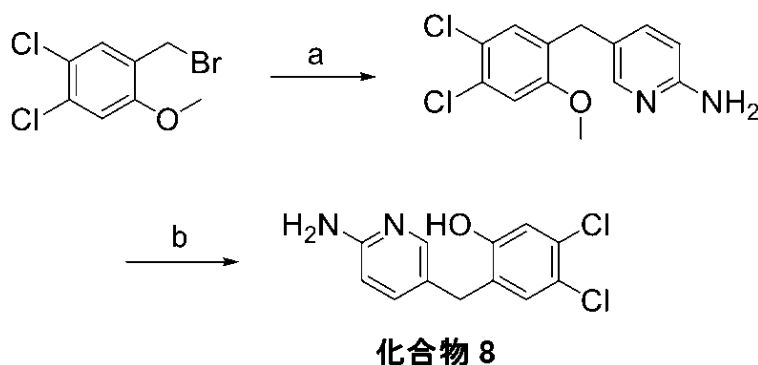
【0339】

[実施例13]

化合物8（2-〔（6-アミノピリジン-3-イル）メチル〕-4,5-ジクロロフェノール）

【0340】

【化62】



【0341】

ステップ a：

1,4-ジオキササン（6mL）および水（1mL）中の中間体1（0.30g、1.11mmol）および5-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.29g、1.33mmol）の溶液に、Na₂CO₃（0.35g、3.33mmol）およびPd(dppf)Cl₂（81mg、0.11mmol）を室温で添加した。反応混合物を窒素で3回脱気した。窒素雰囲気下で、80℃で2時間攪拌した後、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の40%ACN（+0.05%TFA）で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、5-〔（4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル）メチル〕ピリジン-2-アミンを褐色の固体として得た（0.24g、68%）：LCMS (ESI) C₁₃H₁₂Cl₂N₂O [M + H]⁺の計算値：283, 285 (3 : 2), 実測値283, 285；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 2H)。

【0342】

ステップ b：

DCM（3mL）中の5-〔（4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル）メチル〕ピリジン-2-アミン（0.12g、0.42mmol）の溶液に、BBr₃（0.42g、1.70mmol）を、窒素雰囲気下で、室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を、室温で、氷水（20mL）でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カ

ラム：XBridge C18 OBD Prepカラム100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相A：20 mmol/L NH₄HCO₃を含む水、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：9分で20% Bから80% B；検出器：UV254/210 nm；保持時間：7.74分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物8（2-[(6-アミノピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール）を褐色の固体として得た（26.2 mg、22%）：LCMS (ESI) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O [M + H]⁺の計算値269, 271 (3 : 2), 実測値269, 271 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39-7.09 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.59 (s, 2H).

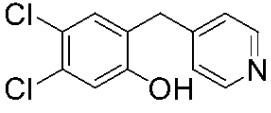
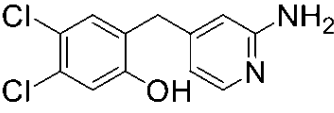
【0343】

以下の表1に記載の化合物を、化合物8に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な中間体1および対応するボロン酸から開始して調製した。

【0344】

【表2】

表1

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
1		2-[(ピリジン-4-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール	[M + H] ⁺ : 254, 256 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49-8.35 (m, 2H), 7.347.28 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (s, 2H).
2		2-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール	[M + H] ⁺ : 269, 271 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51-10.33 (m, 1H), 7.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.66 (brs, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.87 (s, 2H).

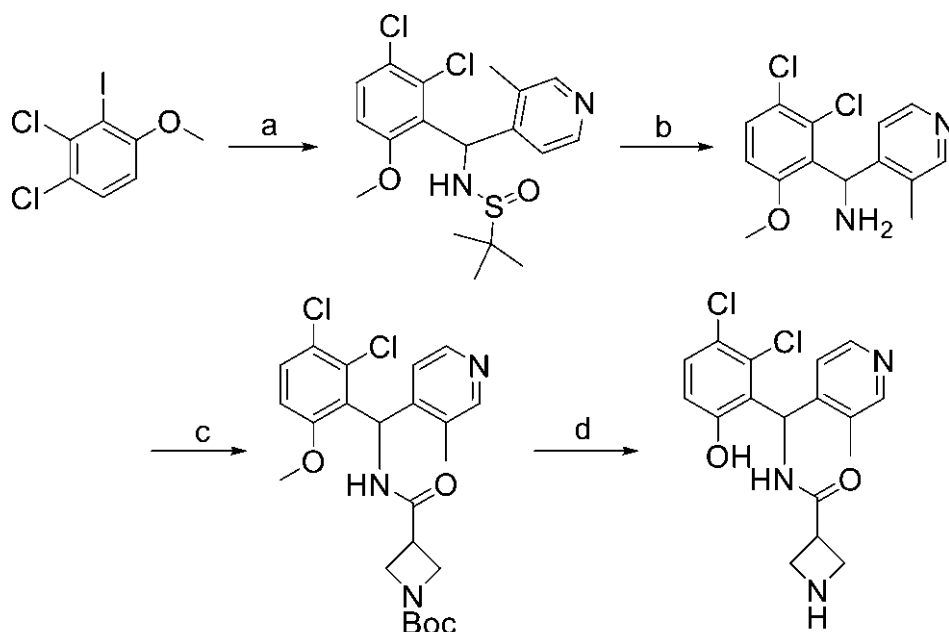
【0345】

[実施例14]

化合物9（N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(3-メチルピリジン-4-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボキサミド）

【0346】

【化 6 3】



化合物 9

【 0 3 4 7】

ステップ a :

THF (10 mL) 中の中間体 4 (0.81 g、2.68 mmol) の攪拌溶液に、*n*-BuLi (1.3 mL、3.25 mmol、ヘキサン中の 2.5 M) を、窒素雰囲気下で、 -78°C で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、 -78°C で 1 時間攪拌した。上記の混合物に、THF (3 mL) 中の 2-メチル-N-[(1Z)-(3-メチルピリジン-4-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィンアミド (0.40 g、1.78 mmol) を -78°C で 5 分にわたり滴加した。得られた混合物を -78°C でさらに 2 時間攪拌した。反応物を、 -78°C で、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 50% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(3-メチルピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを淡黄色の油状物として得た (0.80 g、90%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 401, 403 (3 : 2), 実測値 401, 403 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 1.1$ Hz, 9H).

【 0 3 4 8】

ステップ b :

1,4-ジオキサン (4 mL) 中の N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(3-メチルピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.50 g、1.25 mmol) の攪拌溶液に、HCl 水溶液 (4 N、1 mL) を室温で滴加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-1-(3-メチルピリジン-4-イル)メタンアミンを淡黄色の油状物として得 (0.50 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 297, 299 (3 : 2), 実測値 297, 299 (3 : 2).

【0349】

ステップc:

DMF (10 mL) 中の1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アゼチジン-3-カルボン酸 (0.51 g、2.52 mmol) およびHATU (1.28 g、3.37 mmol) の攪拌溶液に、1-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-1-(3-メチルピリジン-4-イル)メタンアミン (0.37 g、1.25 mmol) およびTEA (0.51 g、5.05 mmol) を室温で添加した。反応溶液を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を、室温で、水 (30 mL) でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の50%ACN (+0.05%TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル3-[[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) (3-メチルピリジン-4-イル) メチル]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (0.46 g、2ステップ全体で57%) : LCMS (ESI) C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₄[M + H]⁺の計算値: 480, 482 (3:2), 実測値480, 482 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73-8.57 (m, 2H), 8.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H), 4.04 (dd, J = 16.2, 9.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

10

【0350】

ステップd:

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル3-[[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) (3-メチルピリジン-4-イル) メチル]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (0.20 g、0.42 mmol) の攪拌混合物に、BBr₃ (0.31 g、1.25 mmol) を室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、40℃で一晩攪拌した。反応物を、0℃で、MeOH (3 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XSelect CSH OBDカラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (+0.05%TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で10%Bから33%B; 検出器: UV220/254 nm; 保持時間: 6.63分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物9 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (3-メチルピリジン-4-イル) メチル]アゼチジン-3-カルボキサミド) を紫色の固体として得た (4 mg、2%) : LCMS (ESI) C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂[M + H]⁺の計算値: 366, 368 (3:2), 実測値366, 368 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 2H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 3H), 4.16 (dd, J = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

20

30

【0351】

[実施例15]

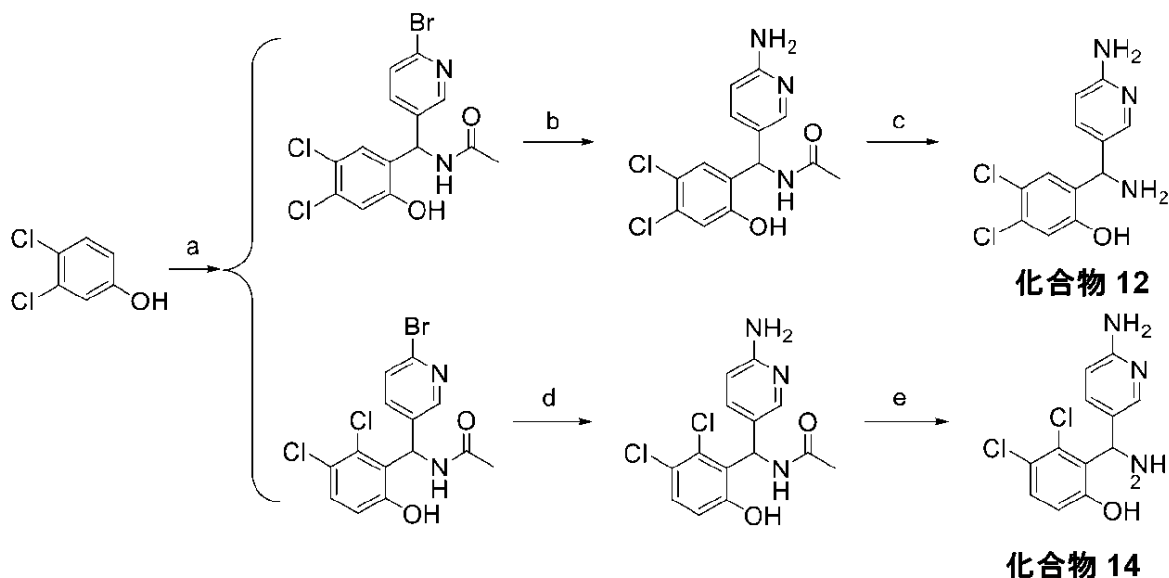
化合物12 (2-[アミノ(6-アミノピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール); および化合物14 (2-[アミノ(6-アミノピリジン-3-イル)メチル]-3,4-ジクロロフェノール)

40

【0352】

50

【化 6 4】



10

【0353】

ステップ a :

3, 4-ジクロロフェノール (0.50 g、3.07 mmol)、6-ブロモピリジン-3-カルバルデヒド (0.57 g、3.07 mmol)、アセトアミド (0.22 g、3.68 mmol) および AlCl_3 (61 mg、0.46 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で、110℃で1.5時間撹拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[(6-ブロモピリジン-3-イル)(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]アセトアミドを淡黄色の固体として得た (0.13 g、9%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1), 実測値 389, 391, 393 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H), 1.99 (s, 3H). さらに N-[(6-ブロモピリジン-3-イル)(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)メチル]アセトアミドを淡黄色の固体として得た (0.17 g、12%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1), 実測値 389, 391, 393 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.67-7.46 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.30 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).

20

30

【0354】

ステップ b :

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の N-[(6-ブロモピリジン-3-イル)(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]アセトアミド (0.13 g、0.33 mmol)、トリフルオロアセトアミド (75 mg、0.67 mmol)、メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミン (88 mg、1.00 mmol)、CuI (6 mg、0.03 mmol) および Cs_2CO_3 (0.33 mg、1.00 mmol) の脱気した混合物を、窒素雰囲気下で、80℃で2時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を DCM/MeOH (v/v = 10/1、3×20 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH (10/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、N-[(6-アミノピリジン-3-イル)(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]アセトアミドを得た (0.10 g、10%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 373, 375, 377 (2 : 3 : 1), 実測値 373, 375, 377 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.67-7.46 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.30 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).

40

50

3-イル) (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミドを淡黄色の固体として得た (32 mg、24%) : LCMS (ESI) $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 326, 328 (3 : 2), 実測値326, 328 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 1.90 (s, 3H).

【0355】

ステップc:

HCl水溶液 (6 N、2 mL) 中のN- [(6-アミノピリジン-3-イル) (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミド (31 mg、0.10 mmol) の溶液を80℃で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: X Bridge C_{18} OBD Prepカラム、19 mm $\times$ 250 mm、10 μ m; 移動相A: 20 mmol/Lの NH_4HCO_3 を含む水、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6.5分で27% Bから49% B; 検出器: UV 210/254 nm; 保持時間: 5.73分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物12 (2- [アミノ (6-アミノピリジン-3-イル) メチル] -4, 5-ジクロロフェノール) を淡黄色の固体として得た (8.9 mg、9%) : LCMS (ESI) $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$ の計算値: 284, 286 (3 : 2), 実測値284, 286 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H).

【0356】

ステップd:

1, 4-ジオキサン (3 mL) 中のN- [(6-ブロモピリジン-3-イル) (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミド (0.17 g、0.43 mmol)、トリフルオロアセトアミド (98 mg、0.88 mmol)、メチル [2- (メチルアミノ) エチル] アミン (0.12 g、1.31 mmol)、CuI (8 mg、0.04 mmol) および Cs_2CO_3 (0.43 g、1.31 mmol) の脱気した混合物を、窒素雰囲気下で、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物をDCM/MeOH ($v/v = 10/1$, 3 $\times$ 20 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン (2 $\times$ 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH (10/1) で溶出する分取TLCによって精製して、N- [(6-アミノピリジン-3-イル) (2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミドを淡黄色の固体として得た (38 mg、23%) : LCMS (ESI) $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 326, 328 (3 : 2), 実測値326, 328 (3 : 2).

【0357】

ステップe:

HCl水溶液 (6 N、2 mL) 中のN- [(6-アミノピリジン-3-イル) (2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミド (38 mg、0.12 mmol) の溶液を80℃で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: X Bridge C_{18} OBD Prepカラム、19 mm $\times$ 250 mm、10 μ m; 移動相A: 20 mmol/Lの NH_4HCO_3 を含む水、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 9分で6% Bから58% B; 検出器: UV 210/254 nm; 保持時間: 9.12分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物14 (2- [アミノ (6-アミノピリジン-3-イル) メチル] -3, 4-ジクロロフェノール) をオフホワイト色の固体として得た (17 mg、52%) : LCMS (ESI) $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$ の計算値: 284, 286 (3 : 2), 実測値284, 286 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J =$

8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H).

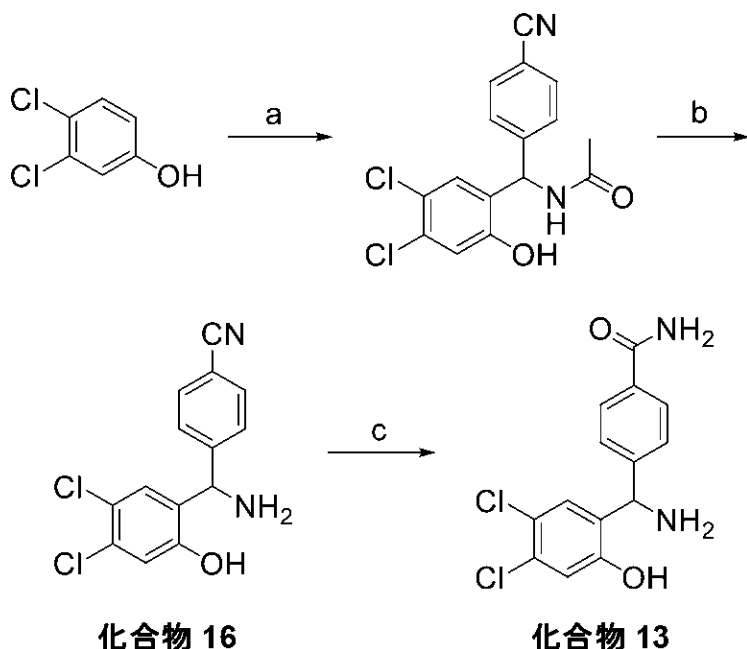
【0358】

[実施例16]

化合物13 (4- [アミノ (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] ベンゾアミド); および化合物16 (4- [アミノ (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル)

【0359】

【化65】



【0360】

ステップ a:

3, 4-ジクロロフェノール (1.50 g, 9.20 mmol)、4-ホルミルベンゾニトリル (1.20 g, 9.20 mmol)、アセトアミド (0.65 g, 11.04 mmol) および AlCl_3 (0.18 g, 1.38 mmol) の混合物を 110°C で 1.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (5 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/4) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N- [(4-シアノフェニル) (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミドをオフホワイト色の固体として得た (0.36 g, 12%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 335, 337 (3 : 2), 実測値 335, 337 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H).

【0361】

ステップ b:

HCl 水溶液 (6 N, 15 mL) 中の N- [(4-シアノフェニル) (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミド (0.36 g, 1.07 mmol) の溶液を 100°C で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、20 mmol/L の NH_4HCO_3 を含む水中の 45% ACN で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、化合物 16 (4- [アミノ (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル) をオフホワイト色の固体として得た (0.14 g, 45%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H} - 17]^+$ の計算値: 276, 278 (3 :

2), 実測値276, 278 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.31 (s, 1H)

【0362】

ステップc:

DMSO (3 mL) 中の4- [アミノ (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] ベンズニトリル (50 mg、0.17 mmol) および K_2CO_3 (47 mg、0.34 mmol) の攪拌混合物に、 H_2O_2 (23 mg、0.68 mmol、水中の30%) を0℃で添加した。次いで反応混合物を室温にし、10分攪拌した。得られた混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EA (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prepカラム、10 μm 、19 mm×250 mm; 移動相A: 20 mmol/Lの NH_4HCO_3 を含む水、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6.5分で25% Bから43% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 6.43分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物13 (4- [アミノ (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] ベンズアミド) をオフホワイト色の固体として得た (15.9 mg、30%): LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H} - 17$] $^+$ の計算値: 294, 296 (3 : 2), 実測値294, 296 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.40 (s, 1H).

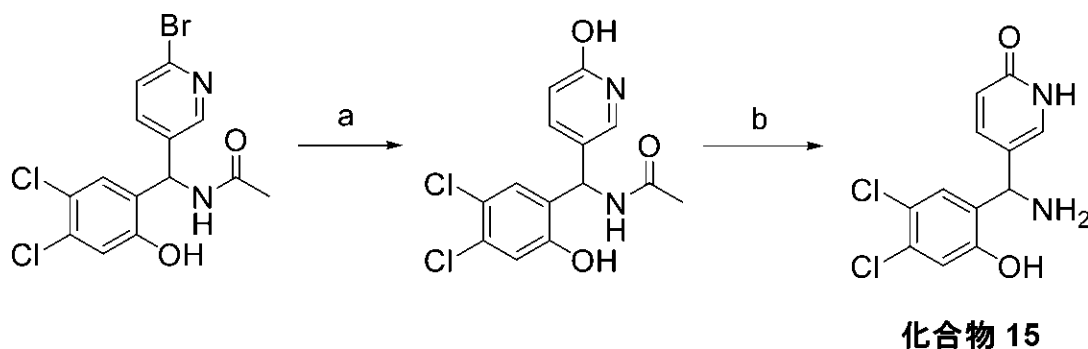
【0363】

[実施例17]

化合物15 (5- [アミノ (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン)

【0364】

【化66】



【0365】

ステップa:

DMF (5 mL) 中のN- [(6-ブロモピリジン-3-イル) (4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] アセトアミド (0.51 g、1.32 mmol)、(E)-N-(フェニルメチリデン) ヒドロキシルアミン (0.21 g、1.71 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12 g、0.13 mmol) の脱気した混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) 中に流し込んだ。混合物を、DCM/MeOHの共溶媒 (v/v = 10/1、3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、DCM/MeOH (10 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、N- [(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (6-ヒドロキシピリジン-3-イル) メチル] アセトアミドが淡黄色の油状物 (0.26 g、59%) として得られた: LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$

$\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 327, 329 (3 : 2), 実測値 327, 329 (3 : 2).

【0366】

ステップ b :

N-[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)メチル]アセトアミド (65 mg、0.20 mmol) の HCl 水溶液 (6 N、2 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C18 OBD Prep カラム、19 mm × 250 mm、10 μm; 移動相 A: 20 mmol/L NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6.5 分で 15% B から 68% B; 検出器: UV 210/254 nm; 保持時間: 5.07 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 15 (5-[アミノ(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン) をオフホワイト色の固体として得た (20 mg、35%): LCMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2[\text{M} + \text{H} - 17]^+$ の計算値: 268, 270 (3 : 2), 実測値 268, 270 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H).

10

【0367】

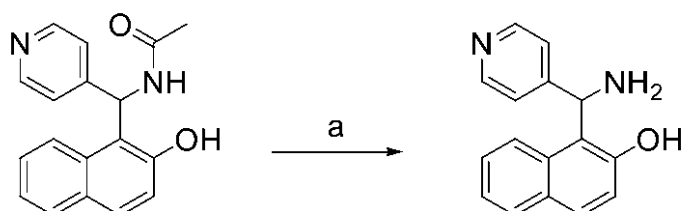
[実施例 18]

化合物 17 (1-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]ナフタレン-2-オール)

【0368】

20

【化 67】



化合物 17

30

【0369】

ステップ a :

濃 HCl (0.6 mL) 中の N-[(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)(ピリジン-4-イル)メチル]アセトアミド (50 mg、0.17 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で、100℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を、室温で、水 (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で pH 値を 7 に調整した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH (8/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、化合物 17 (1-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]ナフタレン-2-オール) を黄色の固体として得た (1.5 mg、3%): LCMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 251 実測値 251; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46-8.40 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H).

40

【0370】

[実施例 19]

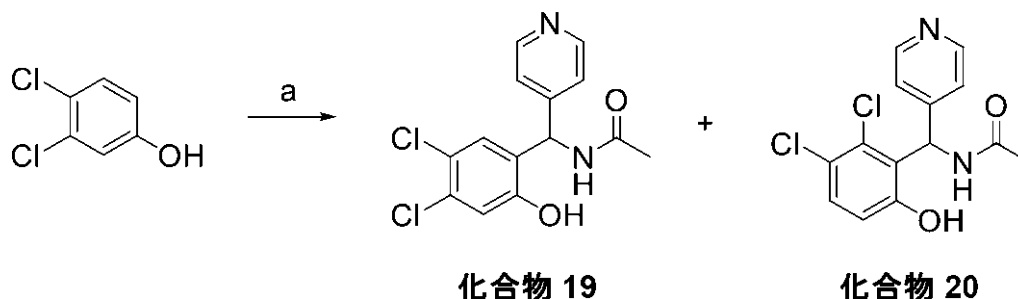
化合物 19 (N-[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アセトアミド); および

化合物 20 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アセトアミド)

【0371】

50

【化 6 8】



10

【0372】

ステップ a :

3, 4-ジクロロフェノール (2.00 g、12.27 mmol)、ピリジン-4-カルバルデヒド (13.14 g、12.27 mmol) およびアセトアミド (0.87 g、14.72 mmol) の混合物に、 AlCl_3 (0.25 g、1.84 mmol) を室温で添加した。次いで混合物を 110℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、粗生成物を得た。粗生成物を以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C18 OBD Prep カラム、19 mm×250 mm、10 μm；移動相 A：20 mmol/L NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：7 分で 28% B から 35% B；検出器：210/254 nm；保持時間： R_{t1} ：5.00 分、 R_{t2} ：5.18 分。

20

【0373】

より速く溶出する所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 20 (N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アセトアミド) をオフホワイト色の固体として得た (50 mg、1.31%)：LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：311, 313 (3 : 2), 実測値 311, 313 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.70 (s, 1H), 8.79-8.69 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

30

【0374】

より遅く溶出する所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 19 (N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アセトアミド) を淡褐色の固体として得た (22 mg、0.6%)：LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：311, 313 (3 : 2), 実測値 311, 313 (3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54-8.39 (m, 2H), 7.36-7.20 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

【0375】

40

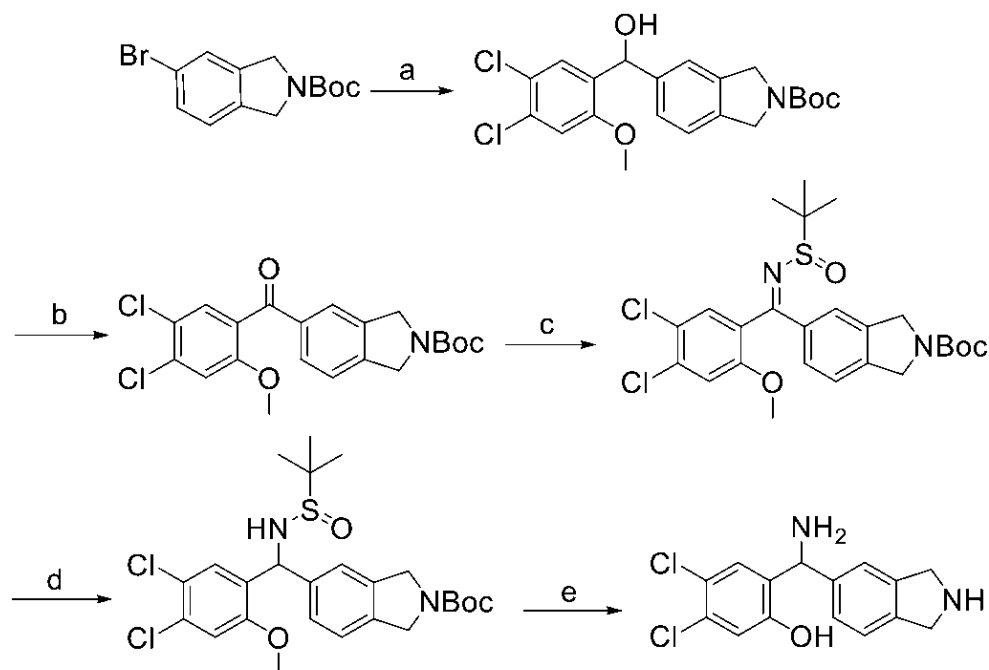
[実施例 20]

化合物 21 (2-[アミノ (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル) メチル]-4, 5-ジクロロフェノール)

【0376】

50

【化 6 9】



化合物 21

【 0 3 7 7】

ステップ a :

THF (8 mL) 中の *tert*-ブチル 5-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート (0.87 g、2.93 mmol) の攪拌溶液に、*n*-BuLi (1.2 mL、2.93 mmol、ヘキサン中の 2.5 M) を、アルゴン雰囲気下で、 -75°C で滴加した。上記の溶液に、4,5-ジクロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (0.50 g、2.44 mmol) を -75°C で 30 分にわたり滴加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下で、 -75°C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を、 -75°C で、飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 70% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、*tert*-ブチル 5-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレートを黄色の油状物として得た (0.64 g、55%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H} - 56$] $^{+}$ の計算値: 368, 370 (3 : 2), 実測値 368, 370 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【 0 3 7 8】

ステップ b :

DCM (8 mL) 中の *tert*-ブチル 5-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート (0.64 g、1.51 mmol) の攪拌混合物に、デスマーチン試薬 (0.96 g、2.26 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を室温で飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5 mL) でクエンチし、水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×30 mL) およびブライン (2×30 mL) で洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、

水中の80%ACN(+0.05%TFA)で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル5-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート(0.56g、79%):LCMS(ESI) $C_{21}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M+H]^{-}$ の計算値:407,409(3:2), 実測値407,409(3:2); ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.34(dd, $J=17.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 4.79-4.66(m, 4H), 3.77(s, 3H), 1.55(s, 9H).

【0379】

ステップc:

THF(10mL)中のtert-ブチル5-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート(0.56g、1.33mmol)およびTi(OEt)₄(0.91g、3.98mmol)の攪拌混合物に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.24g、1.99mmol)を、窒素雰囲気下で、室温で小分けにして添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、70℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた溶液を水(30mL)でクエンチし、濾過した。濾液をEA(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル5-[(1E)-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)[(2-メチルプロパン-2-スルフィニル)イミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート(0.69g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した:LCMS(ESI) $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$ の計算値:525,527(3:2), 実測値525,527(3:2).

【0380】

ステップd:

MeOH(5mL)中のtert-ブチル5-[(1E)-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)[(2-メチルプロパン-2-スルフィニル)イミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート(0.69g、1.31mmol)の攪拌溶液に、NaBH₄(0.20g、5.25mmol)を室温で小分けにして添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(30mL)でクエンチした。得られた混合物をEA(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の50%ACN(+0.05%TFA)で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル5-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)[(2-メチルプロパン-2-スルフィニル)アミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート(0.40g、2ステップ全体で51%):LCMS(ESI) $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$ の計算値:527,529(3:2), 実測値527,529(3:2); ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56(s, 1H), 7.26-7.16(m, 3H), 6.95(s, 1H), 5.95(s, 1H), 4.74-4.54(m, 4H), 3.78(s, 3H), 1.52(s, 9H), 1.30(s, 9H).

【0381】

ステップe:

DCM(2mL)中のtert-ブチル5-[(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)[(2-メチルプロパン-2-スルフィニル)アミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボキシレート(80mg、0.15mmol)の攪拌混合物に、BBr₃(0.30g、1.21mmol)を室温で滴加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を室温で水(5mL)でクエンチした。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH9に中和した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した:カラム:XBridge C₁₈ OBD Prepカラム100Å、10μm、19mm×250mm;移動相A:水(+0.05%TFA)、移動相B:ACN;流量:20mL/分;勾配:6.5分で10%B

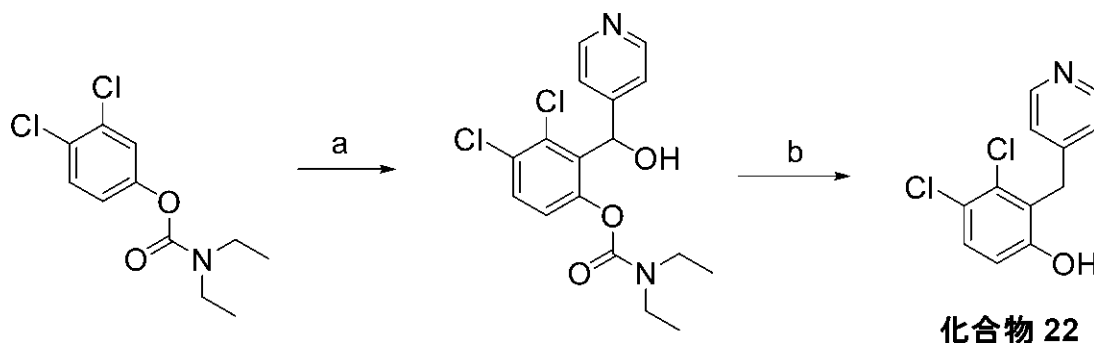
から50%B;検出器:UV254/210nm;保持時間:5.83分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物21(2-[アミノ(2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール)をオフホワイト色の固体として得た(33mg、49%):LCMS(ESI)C₁₅H₁₄Cl₂N₂O[M+H]⁺の計算値:309,311(3:2),実測値309,311(3:2);¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.48(m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.09(s, 1H), 5.81(s, 1H), 4.67(s, 4H).
【0382】

[実施例21]

化合物22(3,4-ジクロロ-2-[(ピリジン-4-イル)メチル]フェノール)

【0383】

【化70】



【0384】

ステップa:

THF(10mL)中のDIPA(1.16g、11.44mmol)の攪拌溶液に、*n*-BuLi(4.58mL、11.45mmol、ヘキサン中の2.5M)を、アルゴン雰囲気下で、-78℃で添加した。反応物を-78℃で1時間攪拌した。次いで上記の溶液に、THF(15mL)中の中間体2(2.00g、7.63mmol)の溶液を添加し、-65℃で1時間攪拌した。次いでTHF(5mL)中のピリジン-4-カルバルデヒド(0.98g、9.16mmol)の溶液を添加した。得られた溶液を1時間で室温にゆっくり温め、1時間攪拌した。反応物を室温で水(5mL)でクエンチし、水(80mL)で希釈した。単離された水層をEA(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH(15/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物を得た。次いで粗生成物を、水中の27%ACN(+0.05%TFA)で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、3,4-ジクロロ-2-[(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェニルN,N-ジエチルカルバメート]を淡黄色の固体として得た(1.10g、39%):LCMS(ESI)C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₃[M+H]⁺の計算値:369,371(3:2),実測値369,371(3:2);¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(s, 1H), 8.72-8.37(m, 2H), 7.60-7.28(m, 2H), 7.20(d, J=5.1 Hz, 2H), 6.93(d, J=8.9 Hz, 1H), 3.54-3.05(m, 4H), 1.44-0.92(m, 6H).

【0385】

ステップb:

DCM(1mL)中の3,4-ジクロロ-2-[(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェニルN,N-ジエチルカルバメート(0.20g、0.540mmol)の攪拌溶液に、Et₃SiH(0.63g、5.42mmol)およびBF₃·Et₂O(0.77g、5.42mmol)を室温で添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。反応物をMeOH(1mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した:カラム:XBridge C₁₈ OBD Prepカラ

μ 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm；移動相 A：水（+0.05% TFA）、移動相 B：ACN；流量：25 mL／分；勾配：6分で10% Bから60% B；検出器：UV：254／210 nm；保持時間：4.70分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 22（3，4-ジクロロ-2-[(ピリジン-4-イル)メチル]フェノール）をオフホワイト色の固体として得た（43.9 mg、22%）：LCMS (ESI) C₁₂H₉Cl₂NO [M + H]⁺の計算値：254, 256 (3 : 2), 実測値254, 256 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.69-8.65 (m, 2H), 7.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H).

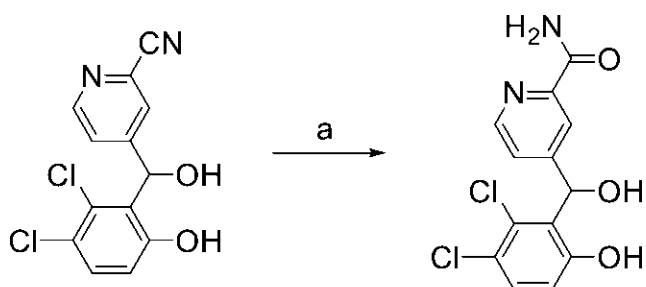
【0386】

[実施例 22]

化合物 23（4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド)

【0387】

【化 71】



化合物 23

【0388】

ステップ a：

THF (3 mL) および H₂O (2 mL) 中の 4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボニトリル (0.20 g、0.68 mmol) および NaOH (0.27 g、6.78 mmol) の溶液を 70℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C₁₈ OBD Prep カラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm；移動相 A：水（+0.05% TFA）、移動相 B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：10分で25% Bから28% B；検出器：UV 254／210 nm；保持時間：8.21分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 23（4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド）をオフホワイト色の固体として得た（40.3 mg、14%）：LCMS (ESI) C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₃[M + H]⁺の計算値：313, 315 (3 : 2), 実測値313, 315 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H).

【0389】

[実施例 23]

化合物 24（4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド)

【0390】

10

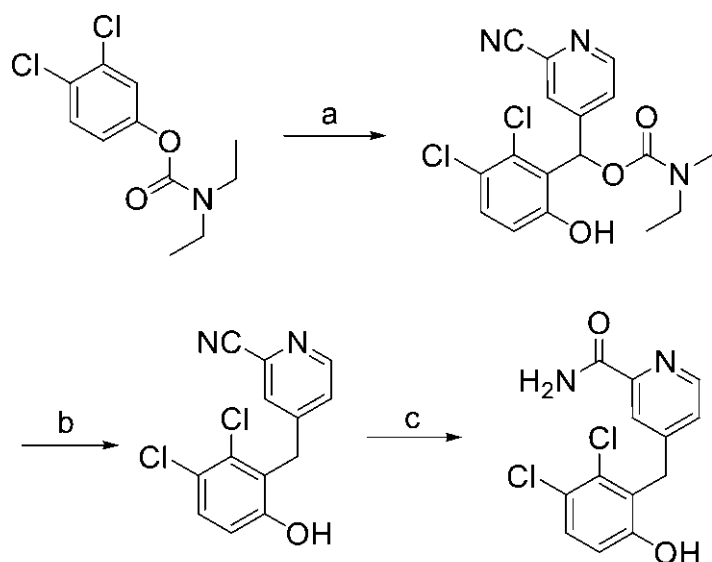
20

30

40

50

【化 7 2】



化合物 24

【0391】

ステップ a :

THF (10 mL) 中の中間体 2 (1.00 g、3.81 mmol) の攪拌溶液に、LDA (2.3 mL、4.58 mmol、THF/ヘキサン中の 2 M) を、アルゴン雰囲気下で、 -78°C で添加した。反応物を -78°C で 1 時間攪拌した。次いで THF (5 mL) 中の 4-ホルミルピリジン-2-カルボニトリル (0.60 g、4.58 mmol) の溶液を溶液に添加した。反応物を -78°C から -65°C に、1 時間攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチし、EA (50 mL) および水 (50 mL) の共溶媒で希釈した。分配された水溶液を EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (3/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2-シアノピリジン-4-イル) (2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) メチル N, N-ジエチルカルバメートを得た (0.70 g、46%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 394, 396 (3 : 2), 実測値 394, 396 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 5.1$, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.53-3.17 (m, 4H), 1.23-1.00 (m, 6H).

【0392】

ステップ b :

DCM (1 mL) 中の (2-シアノピリジン-4-イル) (2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) メチル N, N-ジエチルカルバメート (0.25 g、0.63 mmol) の攪拌溶液に、 Et_3SiH (0.74 g、6.34 mmol) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.35 g、9.51 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。反応物を、窒素雰囲気下で、 50°C で 3 時間攪拌した。反応物を EA (30 mL) および水 (30 mL) の共溶媒で希釈した。分配された水溶液を EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) メチル] ピリジン-2-カルボニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0.15 g、59%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 279, 281 (3 : 2), 実測値 279, 281 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz,

z, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H).

【0393】

ステップc:

THF (2 mL) 中の4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボニトリル (0.13 g、0.47 mmol) およびNaOH (37 mg、0.93 mmol) の攪拌溶液に、H₂O₂ (31.7 mg、0.93 mmol、水中の30%) を室温で添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を飽和Na₂SO₃水溶液 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prepカラム 100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相A: 10 mmol/LのNH₄HCO₃を含む水、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6分で45% Bから70% B; 検出器: 254/210 nm; 保持時間: 4.90分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物24 (4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド) をオフホワイト色の固体として得た (72 mg、52%): LCMS (ESI) C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値: 297, 299 (3:2), 実測値297, 299 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.0, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H).

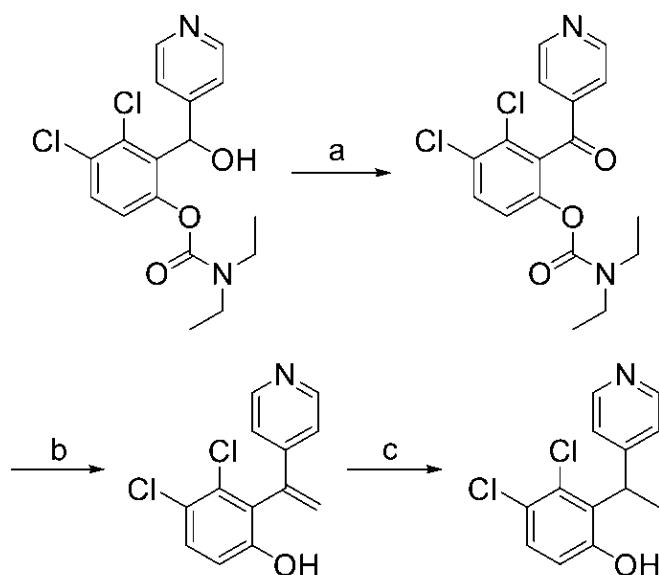
【0394】

[実施例24]

化合物25 (3,4-ジクロロ-2-[1-(ピリジン-4-イル)エチル]フェノール)

【0395】

【化73】



化合物 25

【0396】

ステップa:

アセトン (5 mL) 中の3,4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル]フェニルN,N-ジエチルカルバメート (0.30 g、0.81 mmol) の攪拌溶液に、CrO₃ (0.24 g、2.43 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をEA (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。分配された水溶液をEA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残

渣をPE/E A (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3, 4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェニルN, N-ジエチルカルバメートを淡黄色の油状物として得た (0.15 g, 50%) : LCMS (ESI) $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_3$ [M + H]⁺ の計算値: 367, 369 (3 : 2), 実測値367, 369; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 2H), 7.69 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.06-0.89 (m, 6H).

【0397】

ステップb:

THF (10 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (0.52 g, 1.46 mmol) の攪拌混合物に、t-BuOK (0.21 g, 1.87 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、0℃で添加した。反応物を0℃で15分攪拌した。次いでこの溶液に、3, 4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェニルN, N-ジエチルカルバメート (0.23 g, 0.63 mmol) を添加した。得られた混合物を0℃から室温にさらに1時間攪拌した。反応混合物を水 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、水中の21% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、3, 4-ジクロロ-2-[1-(ピリジン-4-イル)エテニル]フェノールを淡黄色の油状物として得た (70 mg, 42%) : LCMS (ESI) $C_{13}H_9Cl_2NO$ [M + H]⁺ の計算値: 266, 268 (3 : 2), 実測値266, 268 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

【0398】

ステップc:

MeOH (2 mL) 中の3, 4-ジクロロ-2-[1-(ピリジン-4-イル)エテニル]フェノール (70 mg, 0.26 mmol) の攪拌溶液に、PtO₂ (60 mg, 0.26 mmol) を室温で添加した。反応物を、水素雰囲気下で (1.5 atm)、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prepカラム 100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相A: 10 mmol/LのNH₄HCO₃を含む水、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6分で55% Bから70% B; 検出器: UV: 254/210 nm; 保持時間: 5.57分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物25 (3, 4-ジクロロ-2-[1-(ピリジン-4-イル)エチル]フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (21.5 mg, 30%)。LCMS (ESI) $C_{13}H_{11}Cl_2NO$ [M + H]⁺ の計算値: 268, 270 (3 : 2), 実測値268, 270 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44-8.33 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

【0399】

[実施例25]

化合物26 (N-[(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボキサミド)

【0400】

10

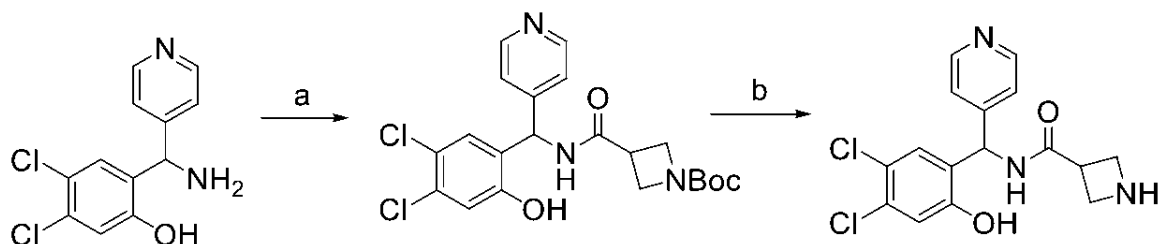
20

30

40

50

【化 7 4】



化合物 26

10

【0401】

ステップ a :

DMF (1 mL) 中の 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アゼチジン-3-カルボン酸 (81 mg、0.40 mmol) および CDI (65 mg、0.40 mmol) の攪拌溶液に、2-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]-4,5-ジクロロフェノール (化合物 6) (90 mg、0.33 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 50% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 3-[[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (黄色の油状物) として得た (27 mg、14%) : LCMS (ESI) C₂₁H₂₃Cl₂N₃O₄ [M + H]⁺ の計算値: 452, 454 (3 : 2), 実測値 452, 454 (3 : 2).

20

【0402】

ステップ b :

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 3-[[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (26 mg、0.06 mmol) および TFA (1 mL) の混合物を、窒素雰囲気下で、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prep カラム 100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 6 分で 5% B から 40% B; 検出器: UV 254 / 210 nm; 保持時間: 5.11 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 26 (N-[(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル]アゼチジン-3-カルボキサミド) をオフホワイト色の固体として得た (9.1 mg、25%) : LCMS (ESI) C₁₆H₁₅Cl₂N₃O₂ [M + H]⁺ の計算値: 352, 354 (3 : 2), 実測値 352, 354 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.33-4.23 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H).

30

40

【0403】

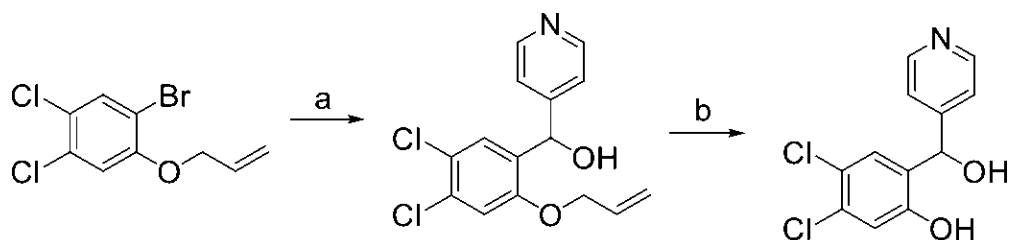
[実施例 26]

化合物 27 (4,5-ジクロロ-2-[(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェノール])

【0404】

50

【化 7 5】



化合物 27

10

【0405】

ステップ a :

THF (5 mL) 中の 1-ブromo-4,5-ジクロロ-2-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)ベンゼン (0.20 g、0.71 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (0.43 mL、0.86 mmol、THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、-20℃で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、-20℃で 30 分攪拌した。上記の混合物に、THF (2 mL) 中のピリジン-4-カルバルデヒド (0.15 g、1.42 mmol) の溶液を -20℃で 10 分にわたり滴加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 60% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、[4,5-ジクロロ-2-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル) メタノールを淡黄色の油状物として得た (0.15 g、68%) : LCMS (ESI) C₁₅H₁₃Cl₂NO₂ [M + H]⁺ の計算値: 310, 312 (3 : 2), 実測値 310, 312 (3 : 2).

20

【0406】

ステップ b :

THF (5 mL) 中の Pd(PPh₃)₄ (12 mg、0.01 mmol) および [4,5-ジクロロ-2-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル) メタノール (0.33 g、1.06 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (80 mg、2.13 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、室温で 30 分攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : XBridge C18 OBD Prep カラム 100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm ; 移動相 A : 水 (+0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 20% B から 30% B ; 検出器 : UV254 / 210 nm ; 保持時間 : 5.22 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 27 (4,5-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (ピリジン-4-イル) メチル]フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (100 mg、35%) : LCMS (ESI) C₁₂H₉Cl₂NO₂ [M + H]⁺ の計算値: 270, 272 (3 : 2), 実測値 270, 272 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (s, 1H).

30

40

【0407】

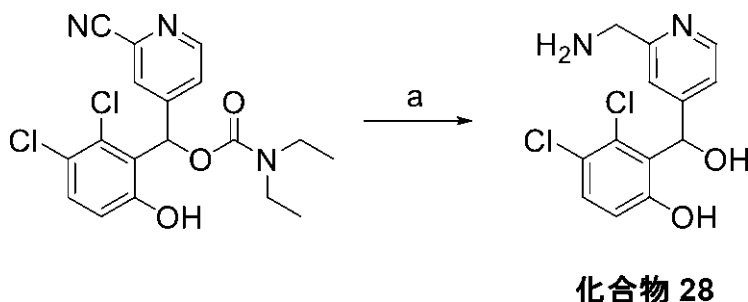
[実施例 27]

化合物 28 (2-[[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル] (ヒドロキシ)メチル] -3,4-ジクロロフェノール)

【0408】

50

【化 7 6】



10

【0409】

ステップ a :

THF (3 mL) 中の (2-シアノピリジン-4-イル) (2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) メチル N, N-ジエチルカルバメート (0.1 g、0.25 mmol) の攪拌溶液に、DIBAL-H (2.5 mL、2.53 mmol、トルエン中の 1 M) を室温で添加した。反応物を 70 °C で 1 時間攪拌した。反応物を HCl 水溶液 (2 N、20 mL) でクエンチし、EA (3 × 20 mL) で希釈した。有機溶液を HCl 水溶液 (2 N、2 × 20 mL) で抽出した。合わせた水層を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X Bridge C18 OBD Prep カラム、100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：水 (+0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：6 分で 20% B から 35% B；検出器：UV：210 nm；保持時間：4.77 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 28 (2-[[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]-(ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール) をオフホワイト色の固体として得た (27.5 mg、26%)；LCMS (ESI) C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺ の計算値：299, 301 (3 : 2), 実測値 299, 301 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.26 (s, 2H).

20

【0410】

30

[実施例 28]

化合物 29 (3,4-ジクロロ-2-[[ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル]フェノール)；

化合物 37 (3,4-ジクロロ-2-(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェノール異性体 1)；および

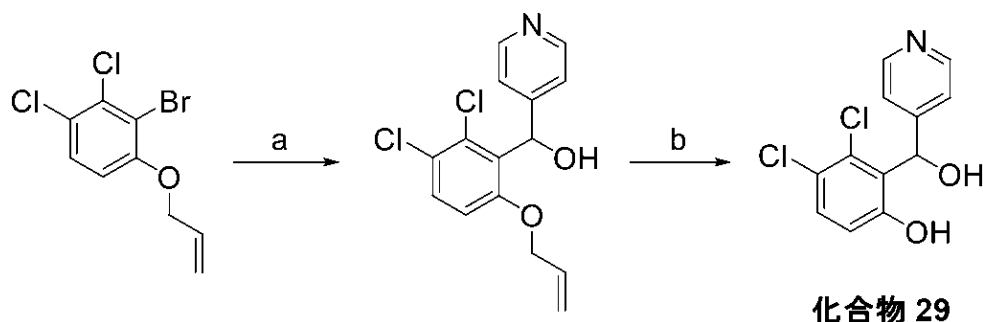
化合物 34 (3,4-ジクロロ-2-(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェノール異性体 2)

【0411】

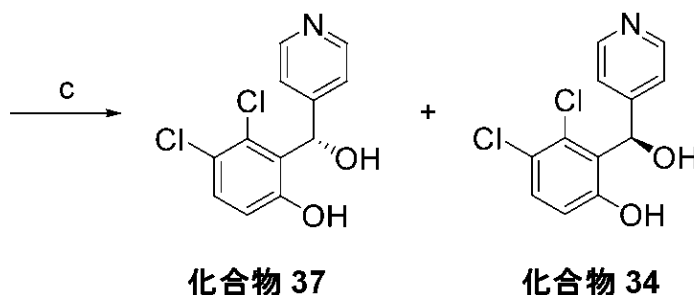
40

50

【化 7 7】



10



20

【0 4 1 2】

化合物 3 4 および 3 7 の絶対配置を任意に割り当てた。

【0 4 1 3】

ステップ a :

THF (6 mL) 中の中間体 3 (0.50 g、1.77 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (1.3 mL、2.66 mmol、THF 中の 2 M) を、アルゴン雰囲気下で、0℃で滴加した。0℃で 0.5 時間攪拌した後、ピリジン-4-カルバルデヒド (0.28 g、2.66 mmol) を 0℃で添加した。次いで反応物を 0℃でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×30 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH (10/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル) メタノールを淡黄色の固体として得た (0.26 g、44%) : LCMS (ESI) C₁₅H₁₃Cl₂NO₂[M + H]⁺ の計算値: 310, 312 (3 : 2), 実測値 310, 312 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.47-8.39 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.89-5.70 (m, 1H), 5.26-5.11 (m, 2H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H).

30

【0 4 1 4】

ステップ b :

THF (5 mL) 中の Pd(PPh₃)₄ (19 mg、0.02 mmol) および [2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル) メタノール (0.26 g、0.84 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (63 mg、1.67 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (2 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C18 OBD Prep、100 Å、10 μm、19 mm×250 mm; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 5.5 分で 10% B から 55% B; 検出器: UV254/210 nm; 保持時間: 4.90 分。生成物を含有する合わせた画

40

50

分を減圧下で濃縮して、化合物 29 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル]フェノール) (0.15 g、66%) を得た: LCMS (ESI) $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 270, 272 (3:2), 実測値 270, 272 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.68 (m, 2H), 7.98 (dt, $J = 5.3, 1.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

【0415】

ステップ c:

3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル]フェノール (0.15 g、0.41 mmol) を、以下の条件を用いた分取キラル HPLC によって分離した: カラム: Chiralpak IG、 20×250 mm、 $5 \mu m$; 移動相 A: Hex (+0.1% TFA)、移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 22 分で 10% B から 10% B; 検出器: UV: 220/254 nm; 保持時間: RT_1 : 13.78 分; RT_2 : 17.75 分; 温度: 25°C.

【0416】

13.78 分におけるより速く溶出するエナンチオマーを、化合物 37 (3, 4-ジクロロ-2-(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェノール異性体 1) として、紫色の固体として得た (47 mg、31%): LCMS (ESI) $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 270, 272 (3:2), 実測値 270, 272 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

【0417】

17.75 分におけるより遅く溶出するエナンチオマーを、化合物 34 (3, 4-ジクロロ-2-(ヒドロキシ(ピリジン-4-イル)メチル)フェノール異性体 2) として、紫色の固体として得た (55.7 mg、37%): LCMS (ESI) $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 270, 272 (3:2), 実測値 270, 272 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.68 (m, 2H), 7.98 (dt, $J = 5.5, 1.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

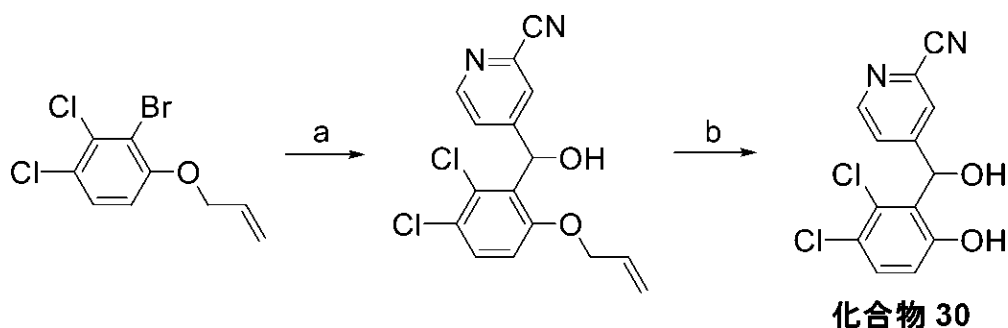
【0418】

[実施例 29]

化合物 30 (4-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボニトリル)

【0419】

【化 78】



【0420】

ステップ a:

THF (5 mL) 中の中間体 3 (0.80 g、2.84 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgBr (1.7 mL、3.40 mmol、THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、 $-10^\circ C$ で滴加した。1 時間攪拌した後、THF (3 mL) 中の 4-ホルミルピリジン-2-カルボニトリル (0.45 g、3.40 mmol) の溶液を反応溶液に $-10^\circ C$ で滴加し、 $-10^\circ C$ で 1 時間攪拌した。得られた溶液を、水 (30 mL) でクエンチした。得

られた混合物をEA (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-[[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボニトリルを黄色の油状物として得た (0.48 g、50%) : LCMS (ESI) C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値: 335, 337 (3 : 2), 実測値335, 337 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76-8.61 (m, 1H), 7.68 (dt, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.86-5.68 (m, 1H), 5.40-5.27 (m, 1H), 5.21 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H).

【0421】

ステップb:

THF (3 mL) 中の4-[[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボニトリル (0.13 g、0.39 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (45 mg、0.04 mmol) の攪拌混合物に、NaBH₄ (29 mg、0.78 mmol) を室温で添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (15 mL) でクエンチした。得られた混合物をDCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prepカラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm; 移動相A: 水 (+0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 6分で52% Bから57% B; 検出器: UV254/210 nm; 保持時間: 5.21分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物30 (4-[[2, 3-ジクロロ-6-(ヒドロキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-カルボニトリル) をピンク色の固体として得た (5.3 mg、5%) : LCMS (ESI) C₁₃H₈Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値: 295, 297 (3 : 2), 実測値295, 297 (3 : 2). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67-8.56 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H).

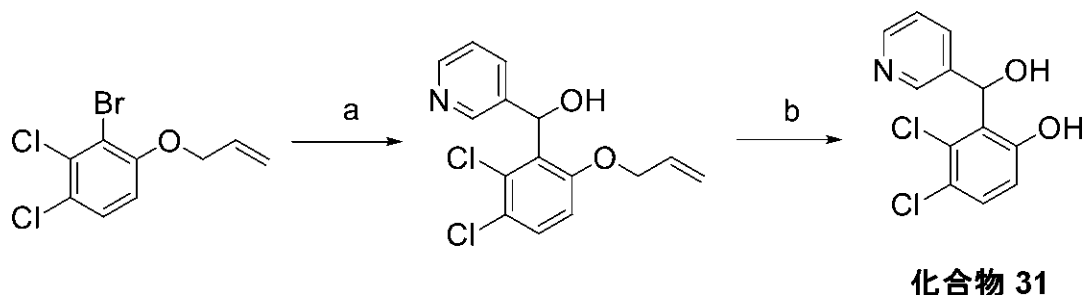
【0422】

【実施例30】

化合物31 (3, 4-ジクロロ-2-[[ヒドロキシ(ピリジン-3-イル)メチル]フェノール)

【0423】

【化79】



【0424】

ステップa:

THF (5 mL) 中の中間体3 (0.50 g、1.77 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (1.07 mL、2.13 mmol、THF中の2 M) を、窒素雰囲気下で、-30℃で滴加し、30分攪拌した。上記の混合物に、THF (2 mL) 中のピリジン

−3−カルバルデヒド (0.38 g、3.55 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で、−30℃で滴加した。得られた溶液を室温に温め、1時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 60% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、[2,3−ジクロロ−6−(プロパー−2−エン−1−イルオキシ)フェニル] (ピリジン−3−イル) メタノールを黄色の油状物として得た (0.50 g、91%) : LCMS (ESI) C₁₅H₁₃Cl₂NO₂ [M + H]⁺ の計算値: 310, 312 (3 : 2), 実測値 310, 312 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.83-8.66 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 5.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.94-5.75 (m, 1H), 5.27-5.14 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.7, 5.8 Hz, 1H).

【0425】

ステップ b :

THF (5 mL) 中の Pd (PPh₃)₄ (13 mg、0.01 mmol) および [2,3−ジクロロ−6−(プロパー−2−エン−1−イルオキシ)フェニル] (ピリジン−3−イル) メタノール (0.35 g、1.13 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (64 mg、1.69 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 30 分攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : XBridge C₁₈ OBD Prep カラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm ; 移動相 A : 水 (+0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 20% B から 25% B ; 検出器 : UV 210 nm ; 保持時間 : 5.25 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 31 (3,4−ジクロロ−2−[ヒドロキシ (ピリジン−3−イル) メチル] フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (0.17 g、39%) : LCMS (ESI) C₁₂H₉Cl₂NO₂ [M + H]⁺ の計算値: 270, 272 (3 : 2), 実測値 270, 272 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.87 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.75-8.68 (m, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H).

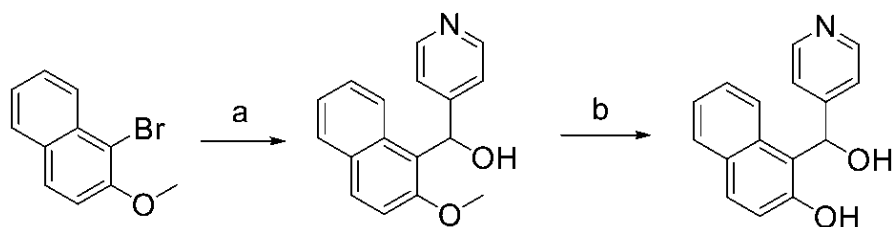
【0426】

[実施例 31]

化合物 32 (1−[ヒドロキシル (ピリジン−4−イル) メチル] ナフタレン−2−オール)

【0427】

【化 80】



化合物 32

【0428】

ステップ a :

THF (8 mL) 中の 1−ブromo−2−メトキシナフタレン (0.50 g、2.11 mmol) の溶液に、n-BuLi (0.9 mL、2.25 mmol、ヘキサン中の 2.5 M) を、窒素雰囲気下で、−65℃で滴加した。反応物を −65℃で 0.5 時間攪拌した

。次いでピリジン-4-カルバルデヒド (0.27 g、2.53 mmol) を -65 °C で添加した。反応物を -65 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで 0.5 時間かけて室温に温めた。室温でさらに 0.5 時間攪拌した後、反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (2 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 40% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、(2-メトキシナフタレン-1-イル) (ピリジン-4-イル) メタノールを淡褐色の油状物として得た (0.32 g、57%) : LCMS (ESI) C₁₇H₁₅NO₂ [M + H]⁺ の計算値: 266, 実測値 266; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 2H), 8.12-7.75 (m, 5H), 7.61-7.27 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

【0429】

ステップ b :

DCM (5 mL) 中の (2-メトキシナフタレン-1-イル) (ピリジン-4-イル) メタノール (0.10 g、0.38 mmol) の攪拌溶液に、BBr₃ (0.5 mL、5.29 mmol) を室温で添加した。次いで反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (8 mL) でクエンチし、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prep カラム、19 mm × 250 mm、10 μm; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6 分で 18% B から 20% B; 検出器: UV 210 nm; 保持時間: 4.98 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 32 (1-[ヒドロキシル (ピリジン-4-イル) メチル] ナフタレン-2-オール) をオフホワイト色の固体として得た (44 mg、47%) : LCMS (ESI) C₁₆H₁₃NO₂ [M + H]⁺ の計算値: 252, 実測値 252; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.73-8.52 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.83-7.69 (m, 4H), 7.32-7.15 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.72-6.50 (br, 1H).

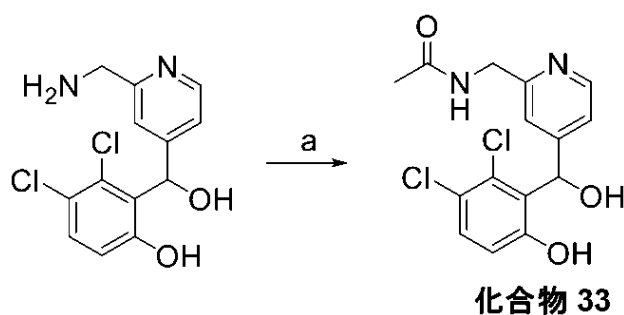
【0430】

[実施例 32]

化合物 33 (N-([4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ピリジン-2-イル] メチル) アセトアミド)

【0431】

【化 81】



【0432】

ステップ a :

MeOH (1 mL) 中の 2-[[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル] (ヒドロキシ) メチル] -3,4-ジクロロフェノール (90 mg、0.30 mmol) および Ac₂O (61 mg、0.60 mmol) の攪拌溶液に、Et₃N (61 mg、0.60 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を MeOH (1 mL) に溶解し、次いで水 (0.2 mL) 中の NaOH (84 mg、2.11 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: X

Bridge C₁₈ OBD Prepカラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（+0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：25 mL／分；勾配：6分で18% Bから23% B；検出器：UV：210 nm；保持時間：5.13分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物33（N-（[4-（2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル）（ヒドロキシ）メチル]ピリジン-2-イル）メチル）アセトアミド）をオフホワイト色の固体として得た（47.3 mg、31%）：LCMS (ESI) C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₃[M + H]⁺の計算値：341, 343 (3 : 2), 実測値341, 343 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).

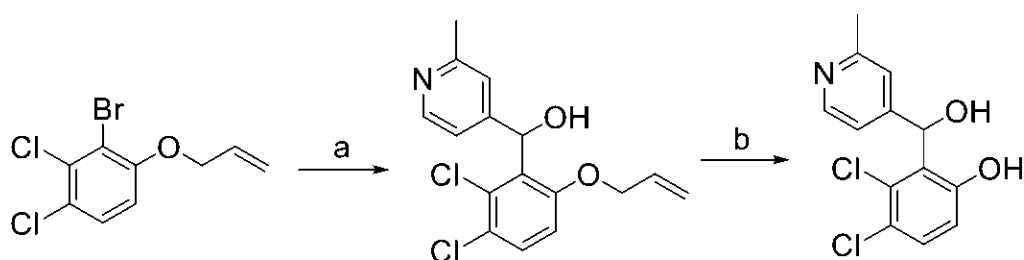
【0433】

[実施例33]

化合物35（3,4-ジクロロ-2-〔ヒドロキシ（2-メチルピリジン-4-イル）メチル〕フェノール）

【0434】

【化82】



化合物 35

【0435】

ステップa：

THF（5 mL）中の中間体3（0.50 g、1.77 mmol）の攪拌溶液に、i-PrMgCl（1.35 mL、2.70 mmol）を、窒素雰囲気下で、-25℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、-25℃で0.5時間攪拌した。次いでTHF（5 mL）中の2-メチルピリジン-4-カルバルデヒド（0.32 g、2.66 mmol）を添加した。反応物を水（30 mL）でクエンチした。得られた混合物をEA（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE／EA（2／1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、[2,3-ジクロロ-6-（プロパー-2-エン-1-イルオキシ）フェニル]（2-メチルピリジン-4-イル）メタノールを黄色の固体として得た（0.40 g、70%）：LCMS (ESI) C₁₆H₁₅Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値：324, 326 (3 : 2), 実測値324, 326 (3 : 2).

【0436】

ステップb：

THF（2 mL）中の[2,3-ジクロロ-6-（プロパー-2-エン-1-イルオキシ）フェニル]（2-メチルピリジン-4-イル）メタノール（0.40 g、1.23 mmol）およびPd（PPh₃）₄（29 mg、0.03 mmol）の攪拌溶液に、NaBH₄（70 mg、1.85 mmol）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で2時間攪拌した。反応物を、室温で、水（30 mL）でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：X Bridge C₁₈ OBD Prepカラム、100 Å、10 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（+0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：25 mL／分；勾

配：5.5分で10%Bから50%B；検出器：UV254/210nm；保持時間：5.23分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物35（3,4-ジクロロ-2-〔ヒドロキシ（2-メチルピリジン-4-イル）メチル〕フェノール）をオフホワイト色の固体として得た（0.20g、59%）：LCMS (ESI) $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$ の計算値：284, 286 (3 : 2), 実測値284, 286 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

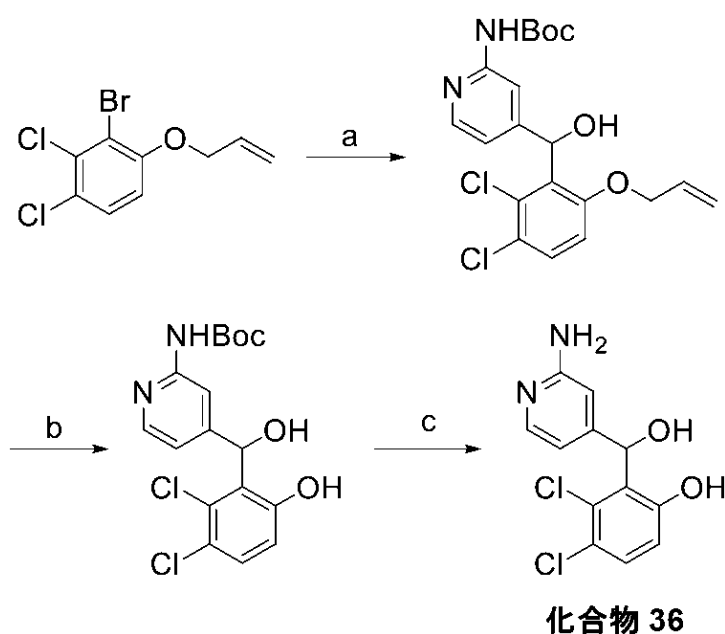
【0437】

[実施例34]

化合物36（2-〔（2-アミノピリジン-4-イル）（ヒドロキシ）メチル〕-3,4-ジクロロフェノール）

【0438】

【化83】



【0439】

ステップ a：

THF (8 mL) 中の中間体3 (0.50 g、1.77 mmol) の攪拌溶液に、*i*-PrMgCl (1.1 mL、2.12 mmol、THF中の2 M) を、窒素雰囲気下で、 $-20^{\circ}C$ で滴加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、 $-20^{\circ}C$ で30分攪拌した。上記の溶液に、*tert*-ブチルN-〔4-ホルミルピリジン-2-イル〕カルバメート (0.59 g、2.66 mmol) を $-20^{\circ}C$ で添加した。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応物を、水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物をEA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (2/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチルN-〔4-〔〔2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル〕（ヒドロキシ）メチル〕ピリジン-2-イル〕カルバメートを淡黄色の固体として得た (0.30 g、39%)：LCMS (ESI) $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ の計算値：425, 427 (3 : 2), 実測値425, 427 (3 : 2).

【0440】

ステップ b：

THF (5 mL) 中のPd(PPh_3)₄ (8 mg、0.01 mmol) および *tert*

10

20

30

40

50

tert-ブチル N- (4- [[2, 3-ジクロロ-6- (プロパ-2-エン-1-イルオキシ) フェニル] (ヒドロキシ) メチル] ピリジン-2-イル) カルバメート (0.30 g、0.71 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (32 mg、0.85 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を水 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮して、tert-ブチル N- [4- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ピリジン-2-イル] カルバメートを褐色の固体として得 (0.20 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI) C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₄[M + H]⁺の計算値：385, 387 (3 : 2), 実測値385, 387 (3 : 2), [0441]

ステップ c :

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル N- [4- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ピリジン-2-イル] カルバメート (0.20 g、0.52 mmol) の攪拌溶液に、TFA (0.5 mL) を室温で添加した。得られた溶液を室温で30分攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：X Bridge C18 OBD Prepカラム100 Å、10 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水 (+0.05% TFA)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：6分で22% Bから25% B；検出器：UV254/210 nm；保持時間：5.23分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物36 (2- [(2-アミノピリジン-4-イル) (ヒドロキシ) メチル] -3, 4-ジクロロフェノール) をオフホワイト色の固体として得た (99.4 mg、2ステップ全体で32%)：LCMS (ESI) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値：285, 287 (3 : 2), 実測値285, 287 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dd, J = 6.8, 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 6.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0442]

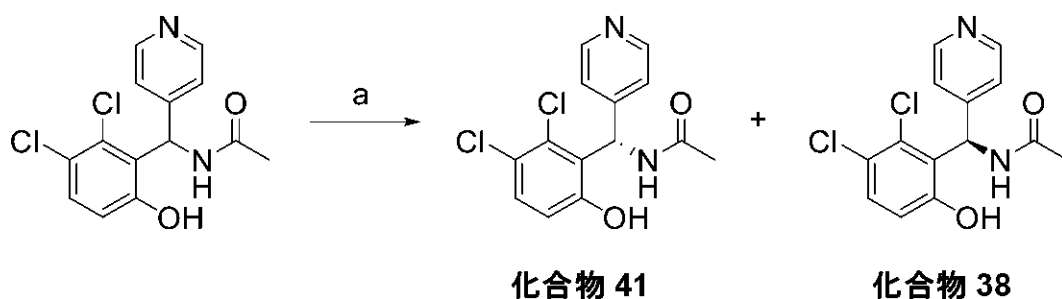
[実施例35]

化合物38 (N- ((2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル) アセトアミド異性体2)；および

化合物41 (N- ((2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル) アセトアミド異性体1)

[0443]

[化84]



[0444]

化合物38および41の絶対配置を任意に割り当てた。

[0445]

ステップ a :

3, 4-ジクロロフェノール (12.00 g、73.62 mmol)、ピリジン-4-カルバルデヒド (7.89 g、73.62 mmol) およびアセトアミド (5.22 g、88.34 mmol) の混合物に、AlCl₃ (1.79 g、11.04 mmol) を室温で添加した。次いで混合物を110℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を、

室温で、水（30 mL）で希釈した。得られた混合物をEA（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。反応混合物をDCM/MeOH（10/1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge C₁₈ OBD Prepカラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（+0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：6.5分で5% Bから40% B；検出器：UV 210/254 nm；保持時間：5.00分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、N-〔（2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル）（ピリジン-4-イル）メチル〕アセトアミドをオフホワイト色の固体として得た（0.30 g、0.96%）：LCMS (ESI) C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値：311, 313 (3 : 2), 実測値311, 313 (3 : 2)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.74-8.66 (m, 2H), 8.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H).

【0446】

N-〔（2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル）（ピリジン-4-イル）メチル〕アセトアミド（40 mg、0.09 mmol）を、以下の条件を用いたキラル分取HPLCによって分離した：カラム：Chiralpak IG、20×250 mm、5 μm；移動相A：Hex（8 mmol/LのNH₃・MeOHを含む）、移動相B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：33分で7% Bから7% B；検出器：UV 220/254 nm；保持時間：RT₁：23.95分；RT₂：27.02分；温度：25℃。

【0447】

23.95分におけるより速く溶出するエナンチオマーを、化合物41（N-〔（2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル）（ピリジン-4-イル）メチル〕アセトアミド異性体1）として、オフホワイト色の固体として得た（11.6 mg、40%）：LCMS (ESI) C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値：311, 313 (3 : 2), 実測値311, 313 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48-8.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

【0448】

27.02分におけるより遅く溶出するエナンチオマーを、化合物38（N-〔（2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル）（ピリジン-4-イル）メチル〕アセトアミド異性体2）として、オフホワイト色の固体として得た（9.6 mg、33%）：LCMS (ESI) C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値：311, 313 (3 : 2), 実測値311, 313 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53-8.47 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).

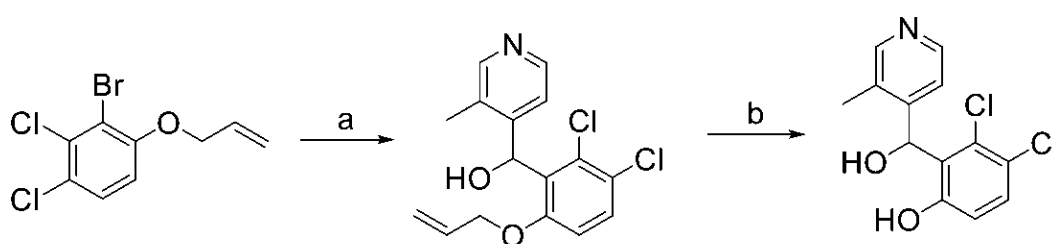
【0449】

[実施例36]

化合物39（3,4-ジクロロ-2-〔ヒドロキシ（3-メチルピリジン-4-イル）メチル〕フェノール）

【0450】

【化85】



化合物 39

10

20

30

40

50

【0451】

ステップa:

THF (5 mL) 中の中間体3 (0.50 g、2.07 mmol) の溶液に、i-PrMgCl (1.07 mL、2.13 mmol、THF中の2M) を0℃で添加し、窒素雰囲気下で30分撹拌した。次いでTHF (2 mL) 中の3-メチルピリジン-4-カルバルデヒド (0.26 g、2.13 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、室温で3時間撹拌した。反応物を室温で水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物をEA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (8/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ) フェニル] (3-メチルピリジン-4-イル) メタノールを褐色の油状物として得た (0.48 g、75%) : LCMS (ESI) C₁₆H₁₅Cl₂NO₂ [M + H]⁺の計算値: 324, 326 (3 : 2), 実測値324, 326 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.37 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 13.9, 9.1 Hz, 2H), 4.58-4.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

10

【0452】

ステップb:

THF (3 mL) 中の[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ) フェニル] (3-メチルピリジン-4-イル) メタノール (0.48 g、1.48 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (0.17 g、0.15 mmol) の撹拌溶液に、NaBH₄ (0.17 g、4.44 mmol) を室温で小分けにして添加した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応物を室温で水 (30 mL) でクエンチした。水層をEA (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィー (reverse flash chromatography) によって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prepカラム 100 Å、10 μm、19 mm×250 mm; 移動相A: 水 (+0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 8分で20% Bから60% B; 検出器: UV254/210 nm; 保持時間: 6.25分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物39 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (3-メチルピリジン-4-イル) メチル] フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (178.6 mg、29%) : LCMS (ESI) C₁₃H₁₁Cl₂NO₂ [M + H]⁺の計算値: 284, 286 (3 : 2), 実測値284, 286 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

20

30

【0453】

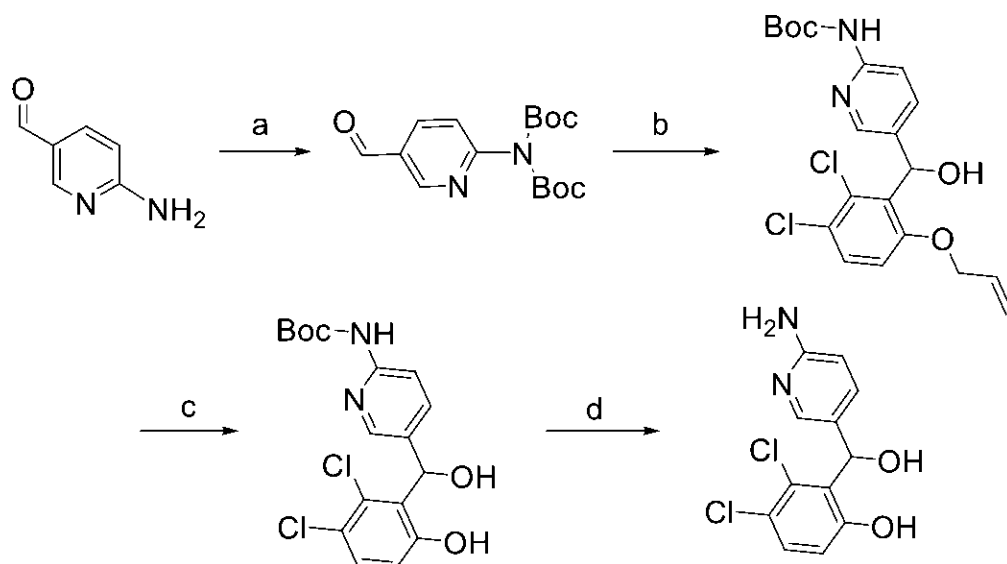
[実施例37]

化合物40 (2-[(6-アミノピリジン-3-イル) (ヒドロキシ) メチル]-3, 4-ジクロロフェノール)

40

【0454】

【化 8 6】



化合物 40

【0455】

ステップ a :

DCM (5 mL) 中の 6-アミノピリジン-3-カルバルデヒド (0.40 g、3.28 mmol) および DMAP (40 mg、0.33 mmol) の攪拌溶液に、Boc₂O (0.86 g、3.93 mmol) および Et₃N (0.40 g、3.93 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を、室温で、水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (5/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、tert-ブチル N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-(5-ホルミルピリジン-2-イル)カルバメートをオフホワイト色の固体として得た (0.56 g、47%) : LCMS (ESI) C₁₆H₂₂N₂O₅ [M + H]⁺ の計算値: 323 実測値 323.

【0456】

ステップ b :

THF (5 mL) 中の中間体 3 (0.13 g、0.46 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (0.28 mL、0.56 mmol、THF 中の 2 M) を、アルゴン雰囲気下で、-20℃で滴加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下で、-20℃で 30 分攪拌した。上記の混合物に、THF (2 mL) 中の tert-ブチル N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-(5-ホルミルピリジン-2-イル)カルバメート (0.44 g、1.38 mmol) の溶液を -20℃で滴加した。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、tert-ブチル (5-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル](ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル)カルバメートを淡黄色の油状物として得た (80 mg、41%) : LCMS (ESI) C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺ の計算値: 425, 427 (3:2), 実測値 425, 427 (3:2).

【0457】

ステップ c :

THF (2 mL) 中の tert-ブチル (5-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル](ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル)カ

ルバメート (80 mg、0.19 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (23 mg、0.02 mmol) の攪拌混合物に、NaBH₄ (14 mg、0.38 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (5- (2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル) ピリジン-2-イル) カルバメートを褐色の油状物として得 (80 mg、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した: LCMS (ESI) C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₄[M + H]⁺ の計算値: 385, 387 (3 : 2), 実測値 385, 387 (3 : 2).

【0458】

ステップ d :

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (5- (2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル) ピリジン-2-イル) カルバメート (80 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、TFA (1 mL) を室温で滴加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C₁₈ OBD Prep カラム 100 Å、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL / 分; 勾配: 6 分で 22% B から 27% B; 検出器: UV 254 / 210 nm; 保持時間: 5.13 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 40 (2- [(6-アミノピリジン-3-イル) (ヒドロキシ) メチル] -3, 4-ジクロロフェノール) をオフホワイト色の固体として得た (43 mg、2 ステップ全体で 57%) : LCMS (ESI) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂[M + H]⁺ の計算値: 285, 287 (3 : 2), 実測値 285, 287 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H).

【0459】

[実施例 38]

化合物 42 (N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド) ;

化合物 50 (N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド異性体 1) ; および

化合物 49 (N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド異性体 2)

【0460】

10

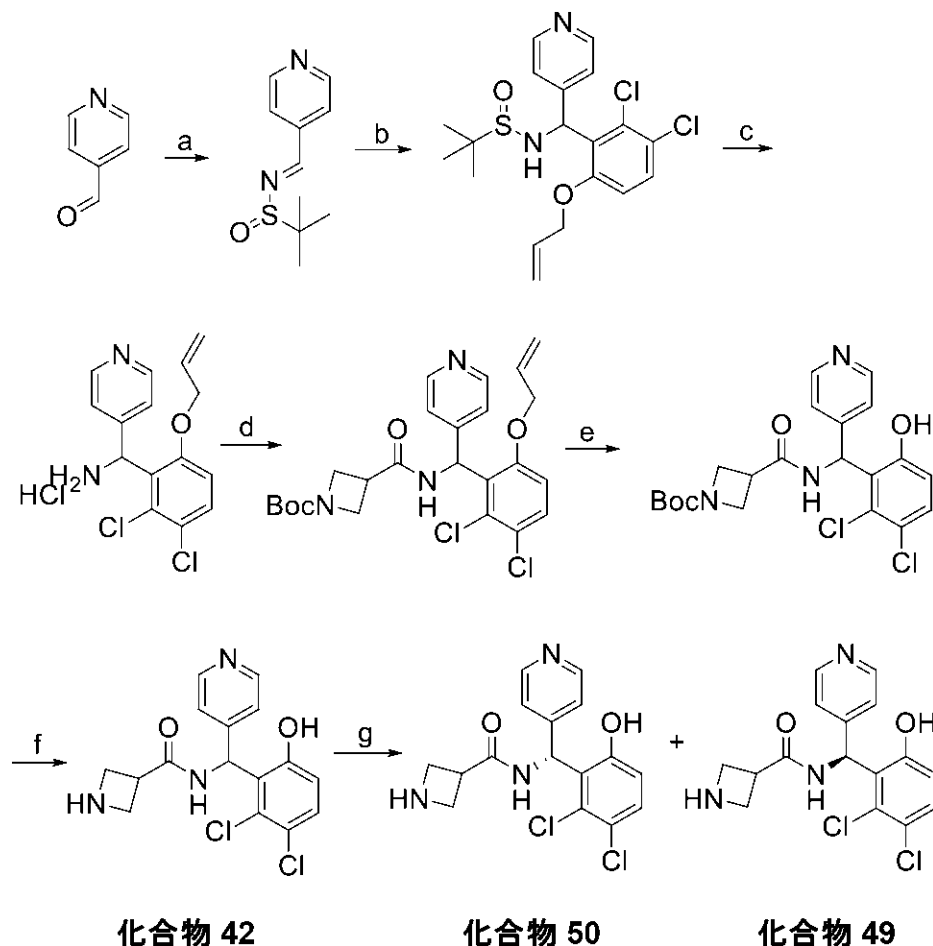
20

30

40

50

【化 8 7】



【 0 4 6 1】

化合物 4 9 および 5 0 の絶対配置を任意に割り当てた。

【 0 4 6 2】

ステップ a :

THF (50 mL) 中のピリジン-4-カルバルデヒド (5.00 g、46.68 mmol) および Ti(OEt)₄ (31.90 g、140.04 mmol) の攪拌溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (11.30 g、93.36 mmol) を室温で滴加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、70℃で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却させた。反応物を室温で水 (50 mL) でクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を EA (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-メチル-N-[(1E)-(ピリジン-4-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィンアミドを淡黄色の油状物として得た (7.00 g、64%) : LCMS (ESI) C₁₀H₁₄N₂OS [M + H]⁺ の計算値: 211 実測値 211; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

【 0 4 6 3】

ステップ b :

THF (20 mL) 中の中間体 3 (2.10 g、7.45 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (6.2 mL、12.38 mmol、THF 中の 2 M) を、アルゴン雰囲気下で、0℃で滴加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下で、0℃で30分攪拌した。上記の混合物に、THF (5 mL) 中の 2-メチル-N-[(1E)-(ピリジン-4-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィンアミド (1.30 g、6.19 mmol)

を10分にわたり0℃で滴加した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応物を室温で水(50 mL)でクエンチした。得られた混合物をEA(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA(1/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-[[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル)メチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを淡黄色の油状物として得た(1.00 g、35%) : LCMS (ESI) C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂S [M + H]⁺の計算値: 413, 415 (3 : 2), 実測値413, 415 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58-8.52 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.31-4.99 (m, 2H), 4.56-4.35 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

10

【0464】

ステップc :

1, 4-ジオキサン(10 mL)中のN-[[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル)メチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.00 g、2.42 mmol)の攪拌溶液に、HCl水溶液(6 N、5 mL)を室温で滴加した。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、1-[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] -1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩を黄色の固体として得(0.80 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI) C₁₅H₁₄Cl₂N₂O [M + H]⁺の計算値: 309, 311 (3 : 2), 実測値309, 311 (3 : 2).

20

【0465】

ステップd :

DMF(10 mL)中の1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アゼチジン-3-カルボン酸(0.62 g、3.10 mmol)およびHATU(1.97 g、5.17 mmol)の攪拌溶液に、1-[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] -1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(0.80 g、2.33 mmol)およびTEA(0.79 g、7.76 mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を室温で水(30 mL)でクエンチした。得られた混合物をEA(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA(5/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-([[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル)メチル]カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.60 g、2ステップ全体で50%) : LCMS (ESI) C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₄ [M + H]⁺の計算値: 492, 494 (3 : 2), 実測値492, 494 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59-8.46 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 2H), 7.06 (dt, J = 4.7, 1.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.80-5.71 m, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.20 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

30

40

【0466】

ステップe :

THF(5 mL)中のtert-ブチル3-([[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル)メチル]カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.30 g、0.61 mmol)およびPd(PPh₃)₄(70 mg、0.06 mmol)の攪拌溶液に、NaBH₄(46 mg、1.22 mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を室温で水(1 mL)でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3

50

ー [[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] カルバモイル] アゼチジン-1-カルボキシレートを褐色の油状物として得 (0.30 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した: LCMS (ESI) $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4[M + H]^+$ の計算値: 452, 454 (3:2), 実測値 452, 454 (3:2).

【0467】

ステップ f:

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 3- [[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] カルバモイル] アゼチジン-1-カルボキシレートを (0.30 g、0.66 mmol) および TFA (1.5 mL) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm; 移動相 A: 10 mmol/L の NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 12 分で 8% B から 28% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 10.25 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 42 (N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド) をオフホワイト色の固体として得た (83.5 mg、2 ステップ全体で 38%): LCMS (ESI) $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 352, 354 (3:2), 実測値 352, 354 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H).

【0468】

ステップ g:

N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド (81 mg、0.23 mmol) を、以下の条件を用いた分取キラル HPLC によって分離した: カラム: Chiralpak IG UL001、20 $\times$ 250 mm、5 μ m; 移動相 A: 3/1 の HEX/DCM、移動相 B: EtOH (+0.2% IPA); 流量: 20 mL/分; 勾配: 33 分で 7% B から 7% B; 検出器: UV: 220/254 nm; 保持時間: RT₁: 10.90 分; RT₂: 15.66 分; 温度: 25°C.

【0469】

10.90 分におけるより速く溶出するエナンチオマーを、化合物 50 (N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド異性体 1) をオフホワイト色の固体として得た (19.3 mg、24%): LCMS (ESI) $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 352, 354 (3:2), 実測値 352, 354 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.41 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.4, 7.2 Hz, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H).

【0470】

15.66 分におけるより遅く溶出するエナンチオマーを、化合物 49 (N- [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボキサミド異性体 2) として、オフホワイト色の固体として得た (19.7 mg、24%): LCMS (ESI) $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 352, 354 (3:2), 実測値 352, 354 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.41 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.02-3.84 (m, 3H), 3.84-3.71 (m, 1H).

【0471】

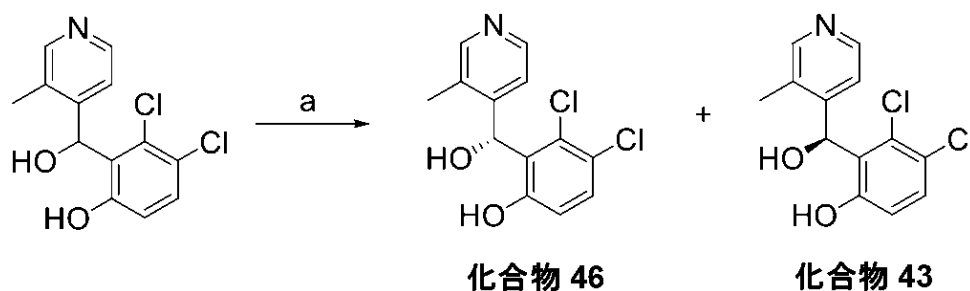
[実施例 39]

化合物 43 (3, 4-ジクロロ-2- [ヒドロキシ (3-メチルピリジン-4-イル) メチル] フェノール異性体 2); および化合物 46 (3, 4-ジクロロ-2- [ヒドロキシ

(3-メチルピリジン-4-イル)メチル]フェノール異性体1)

【0472】

【化88】



10

【0473】

化合物43および46の絶対配置を任意に割り当てた。

【0474】

ステップa:

3,4-ジクロロ-2-[(ヒドロキシ(3-メチルピリジン-4-イル)メチル)フェノール(0.18g、0.45mmol)を、以下の条件を用いた分取キラルHPLCによって分離した:カラム:Phenomenex Lux 5μ Cellulose-3、5×25cm、5μm;移動相A:Hex(+0.1%TFA)、移動相B:EtOH;流量:20mL/分;勾配:21分で20%Bから20%B;検出器:UV:220/254nm;保持時間:RT₁:7.27分;RT₂:12.71分;温度:25℃。7.27分におけるより速く溶出するエナンチオマーを、化合物46(3,4-ジクロロ-2-[(ヒドロキシ(3-メチルピリジン-4-イル)メチル)フェノール異性体1)として、オフホワイト色の固体として得た(69mg、38%):LCMS(ESI)C₁₃H₁₁Cl₂NO₂[M+H]⁺の計算値:284,286(3:2),実測値284,286(3:2);¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ 8.68(d,J=6.2Hz,1H),8.53(d,J=14.8Hz,2H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),6.61(s,1H),2.21(s,3H).

20

【0475】

12.71分におけるより遅く溶出するエナンチオマーを、化合物43(3,4-ジクロロ-2-[(ヒドロキシ(3-メチルピリジン-4-イル)メチル)フェノール異性体2)として、オフホワイト色の固体として得た(75.8mg、42%):LCMS(ESI)C₁₃H₁₁Cl₂NO₂[M+H]⁺の計算値:284,286(3:2),実測値284,286(3:2);¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ 8.68(d,J=6.1Hz,1H),8.57-8.46(m,2H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),6.61(s,1H),2.21(s,3H).

30

【0476】

[実施例40]

化合物44(2-[(2-アミノピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール異性体1);および

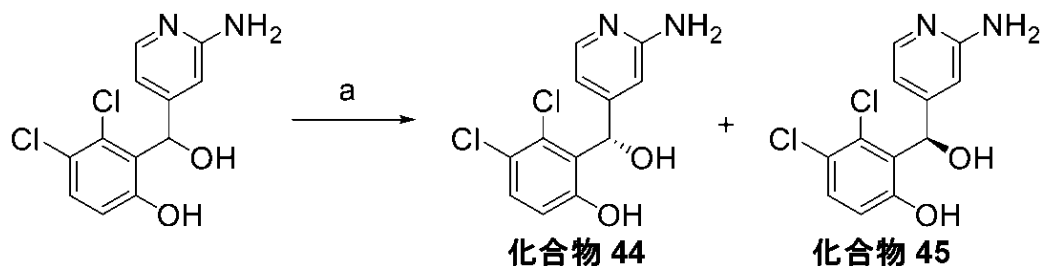
40

化合物45(2-[(2-アミノピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール異性体2)

【0477】

50

【化 8 9】



【0478】

化合物 44 および 45 の絶対配置を任意に割り当てた。

【0479】

ステップ a :

2-[(2-アミノピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール (96 mg、0.24 mmol) を、以下の条件を用いた分取キラル HPLC によって分離した：カラム：Chiralpak IF、2×25 cm、5 μm；移動相 A：Hex (+0.1% TFA)、移動相 B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：15 分で 10% B から 10% B；検出器：UV：220/254 nm；保持時間：RT₁：8.29 分；RT₂：10.44 分；温度：25℃。

【0480】

8.29 分におけるより速く溶出するエナンチオマーを、化合物 44 (2-[(2-アミノピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール異性体 1) として、紫色の固体として得た (31 mg、32%)：LCMS (ESI) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂[M + H]⁺ の計算値：285, 287 (3 : 2), 実測値 285, 287 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H)。

【0481】

10.44 分におけるより遅く溶出するエナンチオマーを、化合物 45 (2-[(2-アミノピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール異性体 2) として、紫色の固体として得た (30 mg、31%)：LCMS (ESI) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂[M + H]⁺ の計算値：285, 287 (3 : 2), 実測値 285, 287 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H)。

【0482】

[実施例 41]

化合物 47 (2-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3,4-ジクロロフェノール異性体 1)；および
化合物 53 (2-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3,4-ジクロロフェノール異性体 2)

【0483】

10

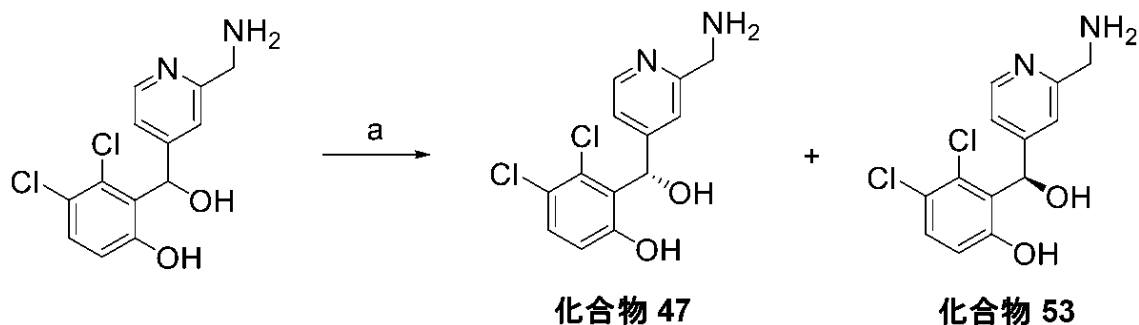
20

30

40

50

【化 9 0】



10

【0 4 8 4】

化合物 4 7 および 5 3 の絶対配置を任意に割り当てた。

【0 4 8 5】

ステップ a :

2-[[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル](ヒドロキシ)メチル]-3,4-ジクロロフェノール (25 mg、0.06 mmol) を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって分離した：カラム：CHIRALPAK AD-H、内径 2.0 cm × 25 cm；移動相 A：Hex (+0.1% TFA)、移動相 B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：18 分で 10% B から 10% B；検出器：UV：220/254 nm；保持時間：RT₁：8.56 分；RT₂：14.42 分。

20

【0 4 8 6】

8.56 分におけるより速く溶出するエナンチオマーを、化合物 4 7 (2-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3,4-ジクロロフェノール異性体 1) として、紫色の固体として得た (8.2 mg、32%)：LCMS (ESI) C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂[M + 1]⁺ の計算値：299, 301 (3 : 2), 実測値 299, 301 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.26 (s, 2H).

【0 4 8 7】

14.42 分におけるより遅く溶出するエナンチオマーを、化合物 5 3 (2-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3,4-ジクロロフェノール異性体 2) として、紫色の固体として得た (8 mg、32%)：LCMS (ESI) C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂[M + 1]⁺ の計算値：299, 301 (3 : 2), 実測値 299, 301 (3 : 2)；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.26 (s, 2H).

30

【0 4 8 8】

[実施例 4 2]

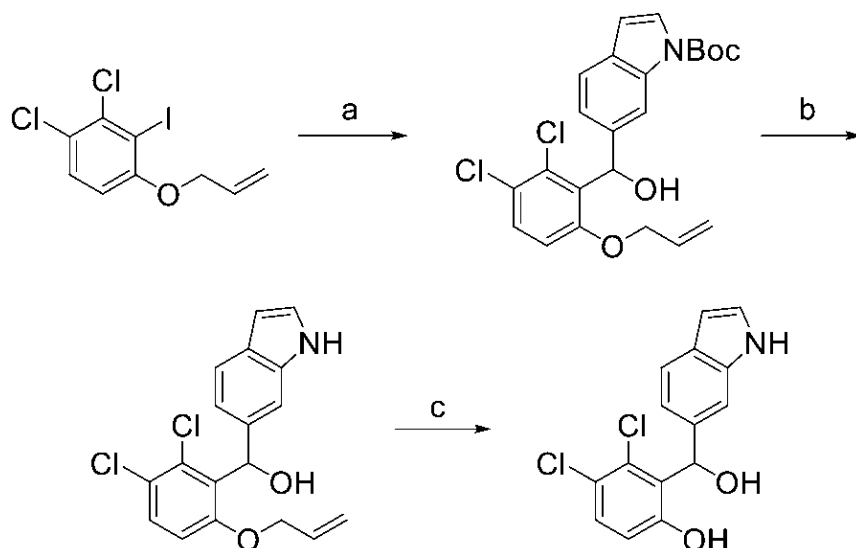
化合物 4 8 (4-ジクロロ-2-[[ヒドロキシ(1H-インドール-6-イル)メチル]フェノール)

【0 4 8 9】

40

50

【化 9 1】



化合物 48

【0490】

ステップ a :

THF (5 mL) 中の中間体 5 (0.20 g、0.61 mmol) の攪拌溶液に、*i*-PrMgCl (0.34 mL、0.67 mmol、THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、 -15°C で添加した。上記の混合物に、THF (2 mL) 中の *tert*-ブチル 6-([2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ) メチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (0.19 g、0.79 mmol) の溶液を -15°C で添加した。得られた混合物を室温でさらに 30 分攪拌した。反応物を室温で飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチした。得られた混合物を水 (30 mL) で希釈し、EA (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (4/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 6-([2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ) メチル)-1H-インドール-1-カルボキシレートを黄色の油状物として得た (0.24 g、88%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4[\text{M} + \text{Na}]^+$ の計算値: 470, 472 (3 : 2), 実測値 470, 472 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.84-5.70 (m, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

【0491】

ステップ b :

MeOH (3 mL、0.01 mmol) 中の *tert*-ブチル 6-([2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ) メチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (0.24 g、0.54 mmol) の攪拌溶液に、 H_2O (1 mL) 中の K_2CO_3 (0.59 g、4.28 mmol) の溶液を室温で添加した。得られた混合物を 75°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-6-イル) メタノールを黄色の油状物として得た (0.16 g、84%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2[\text{M} + \text{H} - 18]^+$ の計算値: 330,

332 (3 : 2), 実測値330, 332 (3 : 2).

【0492】

ステップc:

THF (3 mL) 中の [2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-6-イル) メタノール (0.12 g, 0.34 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (4 mg, 0.004 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (16 mg, 0.41 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。反応物を室温で水 (3 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Prep OBD C₁₈ カラム 30 × 150 mm, 5 μm; 移動相 A: 10 mmol/L の NH₄HCO₃ を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 33% B から 60% B; 検出器: UV 254 / 210 nm; 保持時間: 6.55 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 48 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (1H-インドール-6-イル) メチル] フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (60 mg, 56%): LCMS (ESI) C₁₅H₁₁Cl₂NO₂[M + H - 18]⁺ の計算値: 290, 292 (3 : 2), 実測値 290, 292 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H).

10

【0493】

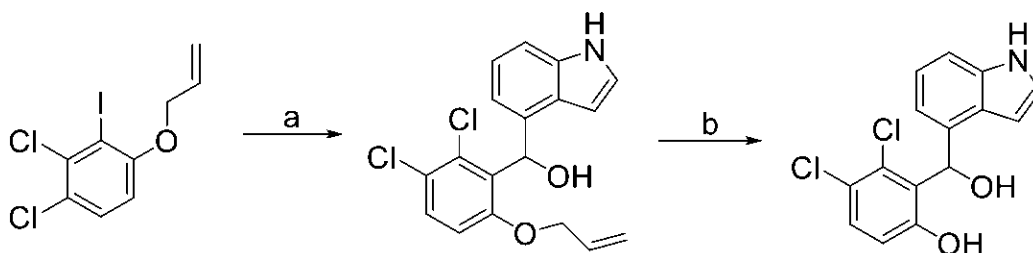
[実施例 43]

化合物 51 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (1H-インドール-4-イル) メチル] フェノール)

20

【0494】

【化92】



30

化合物 51

【0495】

ステップa:

THF (3 mL) 中の中間体 5 (0.20 g, 0.61 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (0.36 mL, 0.73 mmol, THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、0 °C で滴加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、0 °C で 0.5 時間攪拌した。次いで得られた混合物に、1H-インドール-4-カルバルデヒド (71 mg, 0.49 mmol) を添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、0 °C で 2 時間攪拌した。反応物を室温で水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE / EA (1 / 1) で溶出する分取 TLC によって精製して、[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-4-イル) メタノールを淡黄色の油状物として得た (60 mg, 22%): LCMS (ESI) C₁₈H₁₅Cl₂NO₂[M + Na]⁺ の計算値: 370, 372 (3 : 2), 実測値 370, 372 (3 : 2).

40

【0496】

50

ステップ b :

THF (1 mL) 中の [2, 3-ジクロロ-6-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-4-イル) メタノール (60 mg、0.17 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (2 mg、0.002 mmol) の攪拌混合物に、NaBH₄ (13 mg、0.34 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を室温で水 (3 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge Shield RP18 OBD カラム 19×250 mm、10 μm；移動相 A：10 mmol/L の NH₄HCO₃ を含む水、移動相 B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：7 分で 50% B から 60% B；検出器：UV 254/210 nm；保持時間：5.98 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 51 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (1H-インドール-4-イル) メチル] フェノール) として、紫色の固体として得た (16.8 mg、30%)：LCMS (ESI) C₁₅H₁₁Cl₂NO₂[M - H]⁺ の計算値：306, 308 (3 : 2), 実測値 306, 308 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

10

【0497】

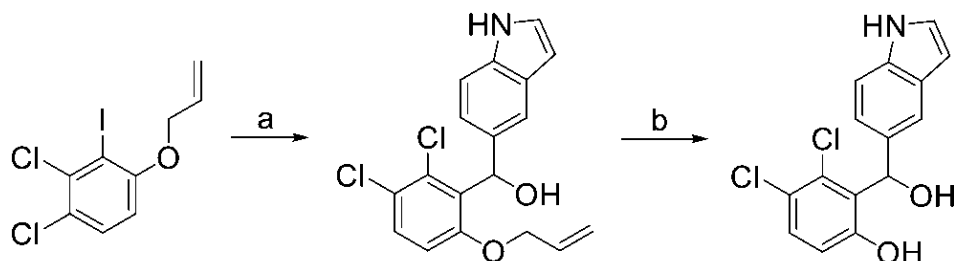
[実施例 44]

化合物 52 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (1H-インドール-5-イル) メチル] フェノール)

20

【0498】

【化93】



化合物 52

30

【0499】

ステップ a :

THF (3 mL) 中の中間体 5 (0.36 g、1.10 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (0.83 mL、1.65 mmol、THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、0℃で滴加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、0℃で0.5時間攪拌した。次いで得られた混合物に、1H-インドール-5-カルバルデヒド (0.20 g、1.38 mmol) を添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、0℃で2時間攪拌した。反応物を室温で水 (20 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出する分取 TLC によって精製して、[2, 3-ジクロロ-6-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-5-イル) メタノールを淡黄色の油状物として得た (50 mg、9%)：LCMS (ESI) C₁₈H₁₅Cl₂NO₂[M + Na]⁺ の計算値：370, 372 (3 : 2), 実測値 370, 372 (3 : 2).

40

【0500】

ステップ b :

THF (1 mL) 中の [2, 3-ジクロロ-6-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)

50

フェニル] (1H-インドール-5-イル) メタノール (50 mg、0.14 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (2 mg、0.001 mmol) の攪拌混合物に、NaBH₄ (11 mg、0.29 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を室温で水 (3 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム30×150 mm、5 μm；移動相A：水 (+0.1% FA)、移動相B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：7分で50% Bから60% B；検出器：UV254/210 nm；保持時間：5.88分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物52 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (1H-インドール-5-イル) メチル] フェノール) を紫色の固体として得た (12 mg、26%)；LCMS (ESI) C₁₅H₁₁Cl₂NO₂[M + H - 18]⁺の計算値：290, 292 (3 : 2), 実測値290, 292 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47-6.39 (m, 2H).

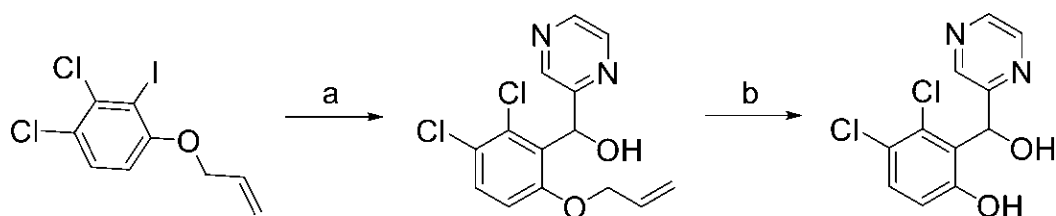
【0501】

[実施例45]

化合物54 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ (ピラジン-2-イル) メチル] フェノール)

【0502】

【化94】



化合物 54

【0503】

ステップ a：

THF (3 mL) 中の中間体5 (0.30 g、0.91 mmol) の溶液に、i-PrMgCl (0.5 mL、1.00 mmol、THF中の2 M) を-10~0℃で滴加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次いでTHF (2 mL) 中のピラジン-2-カルバルデヒド (0.15 g、1.39 mmol) の溶液を0℃で滴加した。反応物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで室温に温め、さらに0.5時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、次いで混合物をEA (2×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (1/2) で溶出する分取TLCによって精製して、[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ) フェニル] (ピラジン-2-イル) メタノールをオフホワイト色の固体として得た (0.12 g、42%)；LCMS (ESI) C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂[M + H]⁺の計算値：311, 313 (3 : 2), 実測値311, 313 (3 : 2).

【0504】

ステップ b：

THF (3 mL) 中の [2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ) フェニル] (ピラジン-2-イル) メタノール (0.10 g、0.32 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (19 mg、0.02 mmol) の溶液に、NaBH₄ (24 mg、0.64 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (1 mL) でクエンチし、次いで混合物を濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge C₁₈ OBD Pr

e pカラム、30mm×150mm、5 μm；移動相A：水（+0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：60mL／分；勾配：5分で31%Bから39%B；検出器：UV220／254nm；保持時間：4.10分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物54（3，4-ジクロロ-2-〔ヒドロキシ（ピラジン-2-イル）メチル〕フェノール）を薄ピンク色の固体として得た（11mg、10%）：LCMS（ESI） $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ の計算値：271，273（3：2），実測値271，273（3：2）； ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ 8.90（s，1H），8.49（s，2H），7.33（d， J = 8.7 Hz，1H），6.77（d， J = 8.8 Hz，1H），6.58（s，1H）。

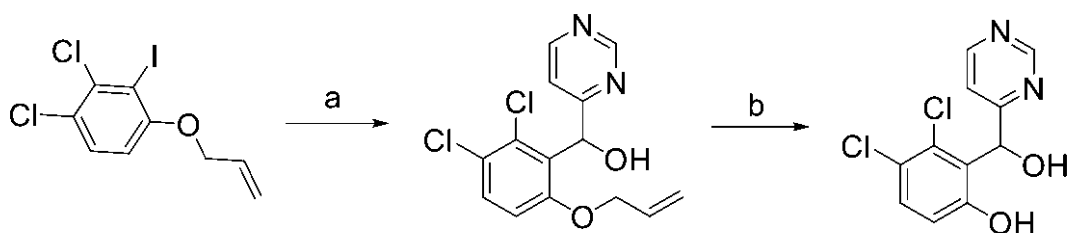
【0505】

[実施例46]

化合物55（3，4-ジクロロ-2-〔ヒドロキシ（ピリミジン-4-イル）メチル〕フェノール）

【0506】

【化95】



化合物 55

【0507】

ステップa：

THF（3mL）中の中間体5（0.30g、0.91mmol）の溶液に、i-PrMgCl（0.5mL、1.00mmol、THF中の2M）を、窒素雰囲気下で、-10～0℃で滴加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次いでTHF（2mL）中のピリミジン-4-カルバルデヒド（0.15g、1.39mmol）の溶液を0℃で滴加した。反応物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで0.5時間かけて室温にした。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液（10mL）でクエンチし、次いで混合物をEA（2×10mL）で抽出した。有機相を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をPE／EA（1／2）で溶出する分取TLCによって精製して、〔2，3-ジクロロ-6-（プロパー-2-エン-1-イルオキシ）フェニル〕（ピリミジン-4-イル）メタノールをオフホワイト色の固体として得た（0.12g、42%）：LCMS（ESI） $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ の計算値：311，313（3：2），実測値311，313（3：2）。

【0508】

ステップb：

THF（3mL）中の〔2，3-ジクロロ-6-（プロパー-2-エン-1-イルオキシ）フェニル〕（ピリミジン-4-イル）メタノール（0.12g、0.39mmol）およびPd（PPh₃）₄（22mg、0.02mmol）の溶液に、 $NaBH_4$ （29mg、0.77mmol）を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液（1mL）でクエンチし、次いで混合物を濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge Shield RP18 OBD Prepカラム、30mm×150mm、5 μm；移動相A：水（+0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：60mL／分；勾配：5分で31%Bから39%B；検出器：UV220／254nm；保持時間：4.10分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物55（3，4-ジクロロ-2-〔ヒドロキシ（ピリミジン-4-イル）メチル〕フェノール）を薄ピンク色の固体とし

て得た (9 mg、8%) : LCMS (ESI) $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2[M + H]^+$ の計算値: 271, 273 (3 : 2), 実測値 271, 273 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H).

【0509】

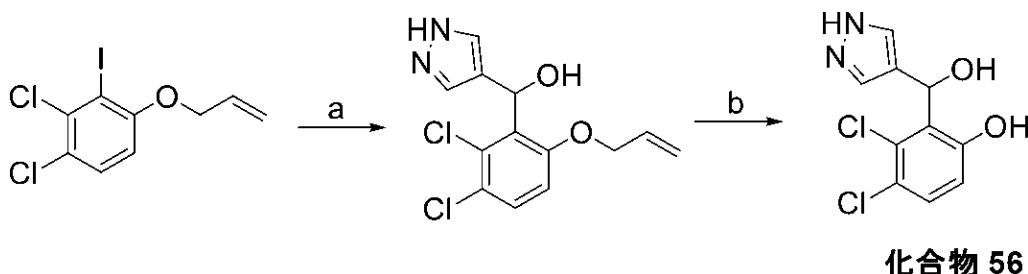
[実施例 47]

化合物 56 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ(1H-ピラゾール-4-イル)メチル]フェノール)

【0510】

【化96】

10



【0511】

20

ステップ a :

THF (7 mL) 中の中間体 5 (1.70 g、5.17 mmol) の溶液に、*i*-PrMgCl (3.1 mL、6.20 mmol、THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、0℃で滴加した。反応物を 0℃で 30 分撹拌した。次いで上記の溶液に、THF (2 mL) 中の *tert*-ブチル 4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (1.01 g、5.17 mmol) を 5 分にわたり 0℃で添加した。得られた混合物を 0℃でさらに 1 時間撹拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (2/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-ピラゾール-4-イル) メタノールをオフホワイト色の固体として得た (0.60 g、39%) : LCMS (ESI) $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2[M + H]^+$ の計算値: 299, 301 (3 : 2), 実測値 299, 301 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 2H), 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.99-5.87 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 2H).

30

【0512】

ステップ b :

THF (3 mL) 中の [2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (0.26 g、0.87 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg、0.01 mmol) の撹拌溶液に、 $NaBH_4$ (66 mg、1.74 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 0.5 時間撹拌した。反応物を室温で水 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm 、19 × 150 mm; 移動相 A: 10 mmol/L の NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 10 分で 20% B から 67% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 9.65 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 56 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ(1H-ピラゾール-4-イル)メチル]フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (95 mg、42%) : LCMS (ESI) $C_{10}H_8Cl_2N_2O_2[M + H]^+$ の計算値: 271, 273 (3 : 2), 実測値 271, 273 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H).

40

50

$M + H]^+$ の計算値: 259, 261 (3 : 2), 実測値259, 261 (3 : 2): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H).

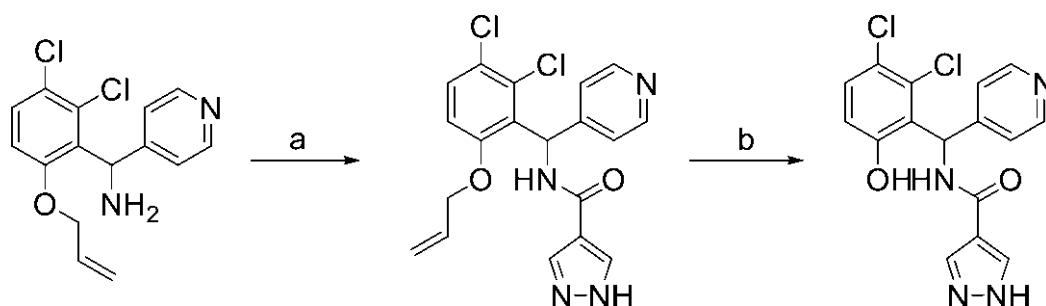
【0513】

[実施例48]

化合物57 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)

【0514】

【化97】



化合物 57

【0515】

ステップ a :

DMF (2 mL) 中の1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.25 g、2.26 mmol) の溶液に、HATU (0.90 g、2.426 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で10分撹拌した。次いでDMF (3 mL) 中のTEA (0.67 mL、6.66 mmol) および1-[2,3-ジクロロ-6-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル]-1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン (0.50 g、1.62 mmol) の混合物を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。次いで反応混合物をEA (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (5×20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、水中の50% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、N-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡黄色の油状物として得た (0.20 g、31%) : LCMS (ESI) $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2[M + H]^+$ の計算値: 403, 405 (3 : 2), 実測値403, 405 (3 : 2).

【0516】

ステップ b :

THF (3 mL) 中の [N-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.20 g、0.50 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg、0.02 mmol) の溶液に、 $NaBH_4$ (38 mg、0.99 mmol) を室温で添加した。混合物を、窒素雰囲気下で、室温で2時間撹拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) でクエンチした。次いで混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: Sunfire Prep C_{18} OBDカラム、 $10\mu m$ 、 $19 \times 250 mm$; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: $20 mL / 分$; 勾配: 10分で15%Bから30%B; 検出器: UV220/254 nm; 保持時間: 9.5分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物57 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) をオフホワイト色の固体と

して得た (37.5 mg、16%) : LCMS (ESI) $C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_2[M + H]^+$ の計算値: 363, 365 (3 : 2), 実測値 363, 365 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72-8.65 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

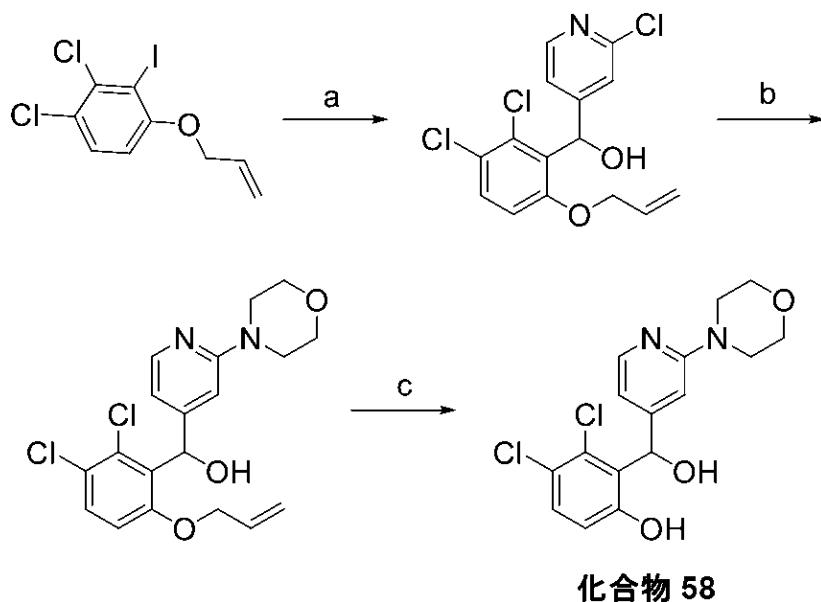
【0517】

[実施例 49]

化合物 58 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ[2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル]メチル]フェノール)

【0518】

【化98】



【0519】

ステップ a :

THF (3 mL) 中の中間体 5 (0.30 g、0.91 mmol) の溶液に、i-PrMgCl (0.6 mL、1.20 mmol、THF 中の 2 M) を $-10 \sim 0^\circ C$ で滴加した。混合物を $0^\circ C$ で 0.5 時間攪拌した。次いで THF (2 mL) 中の 2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド (0.19 g、1.37 mmol) の溶液を $0^\circ C$ で滴加した。反応物を $0^\circ C$ で 0.5 時間攪拌し、次いで 0.5 時間で室温にした。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、次いで混合物を EA (2×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を PE/EA (1/2) で溶出する分取 TLC によって精製して、(2-クロロピリジン-4-イル) [2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] メタノールをオフホワイト色の固体として得た (0.22 g、70%) : LCMS (ESI) $C_{15}H_{12}Cl_3NO_2[M + H]^+$ の計算値: 344, 346 (1 : 1), 実測値 344, 346 (1 : 1).

【0520】

ステップ b :

(2-クロロピリジン-4-イル) [2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] メタノール (0.18 g、0.52 mmol) およびモルホリン (5 mL、5.22 mmol) の混合物を $120^\circ C$ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を、水中の 60% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] [2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル] メタノールを淡褐色の油状物として得た (0.15 g、73%) : LCMS (ESI) $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3[M + H]^+$

の計算値: 395, 397 (3 : 2), 実測値395, 397 (3 : 2).

【0521】

ステップc:

THF (4 mL) 中の [2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] [2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル] メタノール (0.15 g、0.38 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (22 mg、0.02 mmol) の溶液に、NaBH₄ (29 mg、0.76 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (1 mL) でクエンチし、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge Shield RP18 OBD Prepカラム、30 mm×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (+0.1% FA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で15% Bから25% B; 検出器: UV220/254 nm; 保持時間: 6.12分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物58 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ[2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル]メチル]フェノール) を薄ピンク色の固体として得た (45 mg、33%): LCMS (ESI) C₁₆H₁₆Cl₂N₂O₃[M + H]⁺の計算値: 355, 357 (3 : 2), 実測値355, 357 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.9 Hz, 4H).

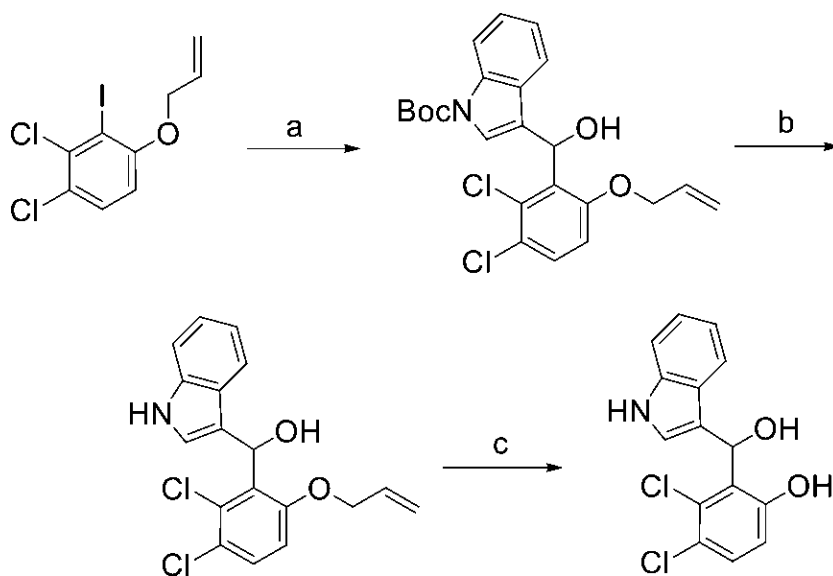
【0522】

[実施例50]

化合物59 (3, 4-ジクロロ-2-[ヒドロキシ(1H-インドール-3-イル)メチル]フェノール)

【0523】

【化99】



化合物 59

【0524】

ステップa:

THF (10 mL) 中の中間体5 (0.70 g、2.13 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (1.2 mL、2.35 mmol、THF中の2 M) を、窒素雰囲気下で、-15℃で滴加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、-15℃で30分攪拌した。上記の混合物に、THF (2 mL) 中のtert-ブチル3-ホルミル-1H-インドール

ル-1-カルボキシレート (0.68 g、2.77 mmol) の溶液を -15℃ で滴加した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応物を室温で飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (4/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル]-1H-インドール-1-カルボキシレートを淡黄色の油状物として得た (0.80 g、84%) : LCMS (ESI) C₂₃H₂₃Cl₂NO₄[M - 18]⁺ の計算値: 430, 432 (3 : 2), 実測値 430, 432 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.95-5.82 (m, 1H), 5.28-5.11 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 1.68 (s, 9H).

【0525】

ステップ b :

MeOH (3 mL) および水 (1 mL) 中の tert-ブチル 3-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル]-インドール-1-カルボキシレート (0.40 g、0.892 mmol) の攪拌溶液に、室温で K₂CO₃ (0.62 g、4.49 mmol) を添加した。反応物を 70℃ で4時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-3-イル)メタノールを淡黄色の油状物として得た (0.20 g、64%) : LCMS (ESI) C₁₈H₁₅Cl₂NO₂[M + H - 18]⁺ の計算値: 330, 332 (3 : 2), 実測値 330, 332 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.00-5.85 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 34.5, 14.0 Hz, 2H), 4.67-4.51 (m, 2H).

【0526】

ステップ c :

THF (2 mL) 中の Pd(PPh₃)₄ (3 mg、0.002 mmol) および [2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (1H-インドール-3-イル)メタノール (80 mg、0.23 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (10 mg、0.28 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を室温で水 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19×150 mm; 移動相 A: 10 mmol/L の NH₄HCO₃ を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7 分で 50% B から 65% B; 検出器: UV254/220 nm; 保持時間: 6.03 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 59 (3,4-ジクロロ-2-[[ヒドロキシ(1H-インドール-3-イル)メチル]フェノール)をオフホワイト色の固体として得た (6 mg、7%) : LCMS (ESI) C₁₅H₁₁Cl₂NO₂[M + H - 18]⁺ の計算値: 290, 292 (3 : 2), 実測値 290, 292 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H).

【0527】

[実施例 51]

化合物 60 (5-[[2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル] (ヒドロキシ)メチル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン)

【0528】

10

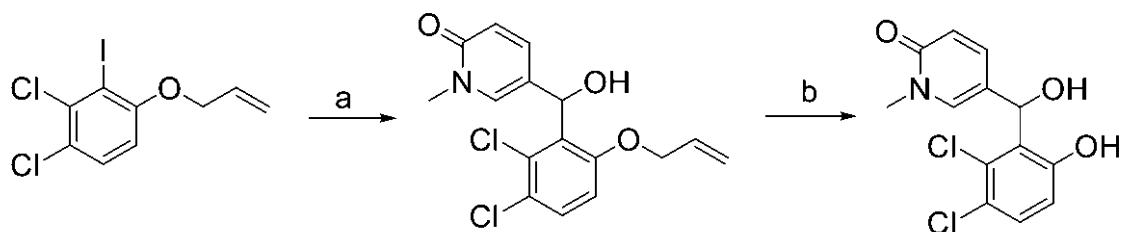
20

30

40

50

【化100】



化合物 60

10

【0529】

ステップ a :

THF (3 mL) 中の中間体 5 (0.38 g、1.16 mmol) の溶液に、*i*-PrMgCl (0.7 mL、1.40 mmol、THF 中の 2 M) を、窒素雰囲気下で、 -65°C で添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、 -65°C で 0.5 時間攪拌した。上記の溶液に、THF (3 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (0.19 g、1.40 mmol) の溶液を -65°C で添加した。反応物を -65°C ~ 0°C でさらに 1 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-[[(2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン]を淡黄色の固体として得た (0.13 g、33%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ [M + H]⁺ の計算値: 340, 342 (3 : 2), 実測値 340, 342 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.98-5.84 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 4.65-4.48 (m, 2H), 3.53 (s, 3H).

20

【0530】

ステップ b :

THF (3 mL) 中の 2-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド (0.13 g、0.38 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (4 mg、0.004 mmol) の攪拌溶液に、 NaBH_4 (29 mg、0.76 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応物を室温で水 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Prep C₁₈ OBD カラム 19 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A: 10 mmol/L の NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7 分で 17% B から 48% B; 検出器: UV 254/220 nm; 保持時間: 5.97 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 60 (5-[[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン]をオフホワイト色の固体として得た (20 mg、17%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ [M + H]⁺ の計算値: 300, 302 (3 : 2), 実測値 300, 302 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.57 (s, 3H).

40

【0531】

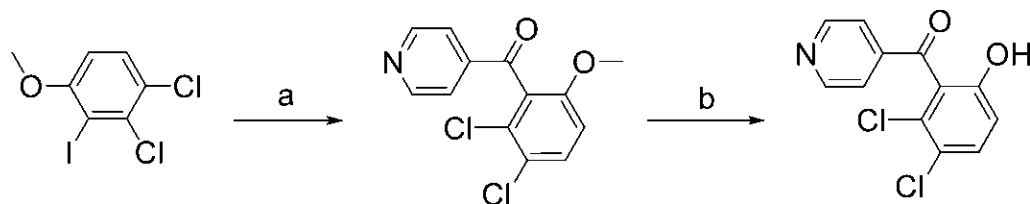
[実施例 52]

化合物 61 (3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェノール)

【0532】

50

【化 1 0 1】



化合物 61

【 0 5 3 3】

ステップ a :

THF (15 mL) 中の中間体 4 (2.50 g、8.25 mmol) の攪拌溶液に、*n*-BuLi (4.29 mL、10.73 mmol、ヘキサン中の 2.5 M) を、窒素雰囲気下で、 -78°C で添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、 -78°C で 30 分攪拌した。上記の混合物に、THF (5 mL) 中の *N*-メトキシ-*N*-メチルピリジン-4-カルボキサミド (2.06 g、12.37 mmol) の溶液を -78°C で 10 分にわたり滴加した。得られた混合物を -78°C でさらに 1 時間攪拌した。反応物を室温で水 (50 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシベンゾイル)ピリジンを黄色の油状物として得た (1.00 g、43%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 282, 284 (3 : 2), 実測値 282, 284 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88-8.68 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

【 0 5 3 4】

ステップ b :

DCM (5 mL) 中の 4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシベンゾイル)ピリジン (1.00 g、3.55 mmol) の攪拌溶液に、 BBr_3 (4.44 g、17.72 mmol) を 0°C で添加した。得られた混合物を室温で 30 分攪拌した。反応物を室温で水 (3 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) で pH 7 に中和した。得られた混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/5) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 61 (3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェノール) を淡黄色の油状物として得た (0.80 g、84%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 268, 270 (3 : 2), 実測値 268, 270 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83-8.78 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

【 0 5 3 5】

[実施例 53]

化合物 62 (3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)アニリン)

【 0 5 3 6】

10

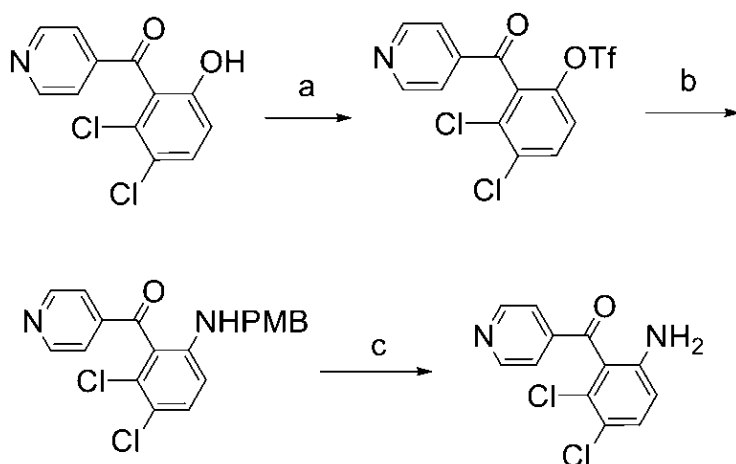
20

30

40

50

【化 102】



化合物 62

【0537】

ステップ a :

DCM (10 mL) 中の 3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェノール (1.20 g、4.48 mmol) およびピリジン (1.06 g、13.43 mmol) の攪拌溶液に、 Trf_2O (3.79 g、13.43 mmol) を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、室温で 16 時間攪拌した。反応物を、室温で、水 (50 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (2/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェニルトリフルオロメタンスルホネートを褐色の固体として得た (0.90 g、50%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 400, 402 (3 : 2), 実測値 400, 402 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89-8.84 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

【0538】

ステップ b :

1,4-ジオキサン (5 mL) 中の 3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (0.60 g、1.50 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、室温で、1-(4-メトキシフェニル)メタンアミン (0.62 g、4.50 mmol) を添加した。反応混合物を 140℃で 2 時間マイクロ波照射した。室温に冷却した後、得られた溶液を、室温で、水 (50 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3,4-ジクロロ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-(ピリジン-4-カルボニル)アニリンを黄色の油状物として得た (0.12 g、21%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 387, 389 (3 : 2), 実測値 387, 389 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83-8.74 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

【0539】

ステップ c :

DCM (1 mL) 中の 3,4-ジクロロ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-

10

20

30

40

50

2-(ピリジン-4-カルボニル)アニリン(20mg、0.05mmol)の攪拌溶液に、TFA(1mL)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge Prep OBD C₁₈カラム30×150mm、5μm；移動相A：水(+0.05%TFA)、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：8分で25%Bから44%B；検出器：UV：220nm；保持時間：6.88分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物62(3,4-ジクロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)アニリン)をオフホワイト色の固体として得た(10mg、39%)：LCMS(ESI)C₁₂H₈Cl₂N₂O[M+H]⁺の計算値：267, 279(3:2), 実測値267, 279(3:2)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91-8.77(m, 2H), 7.64(d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.42(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.9 Hz, 1H).

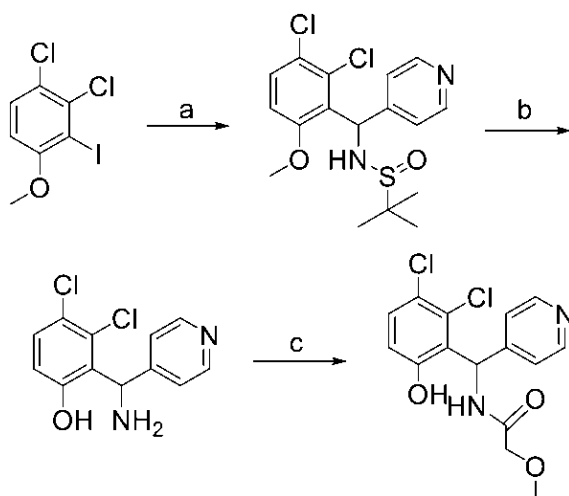
【0540】

[実施例54]

化合物63(N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メトキシアセトアミド)

【0541】

【化103】



化合物 63

【0542】

ステップ a：

THF(50mL)中の中間体4(7.70g、36.61mmol)の溶液に、i-PrMgBr(20mL、39.94mmol、THF中の2M)を、窒素雰囲気下で、0℃で添加した。溶液を、窒素雰囲気下で、0℃で0.5時間攪拌した。上記の溶液に、THF(10mL)中の2-メチル-N-[(ピリジン-4-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィンアミド(実施例35、ステップa)(7.00g、33.29mmol)の溶液を0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、0℃で4時間攪拌した。反応物を水(80mL)でクエンチした。得られた混合物をEA(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×80mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA(5/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを黄色の油状物として得た(5.00g、39%)：LCMS(ESI)C₁₇H₂₀Cl₂N₂O₂S[M+H]⁺の計算値：387, 389(3:2), 実測値387, 389(3:2).

【0543】

ステップ b :

DCM (20 mL) 中の N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.00 g、2.58 mmol) の攪拌混合物に、BBr₃ (5.17 g、20.66 mmol) を 0℃ で滴加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を、0℃ で、水 (5 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 8 に中和した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、10 mmol/L の NH₄HCO₃ を含む水中の 30% ACN で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、2-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジクロロフェノールを黄色の固体として得た (0.50 g、65%) : LCMS (ESI) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O [M + H]⁺ の計算値: 269, 271 (3 : 2), 実測値 269, 271 (3 : 2).

【0544】

ステップ c :

DMF (3 mL) 中の 2-[アミノ(ピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジクロロフェノール (0.37 g、1.38 mmol) および Et₃N (0.42 g、4.12 mmol) の混合物に、HATU (0.78 g、2.06 mmol) および 2-メトキシ酢酸 (0.14 g、1.51 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を、室温で、MeOH (0.5 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 2.0 mL/分; 勾配: 2 分で 2% B から 9% B; 検出器: UV 254 / 220 nm; 保持時間: 4.37 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 63 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メトキシアセトアミド) を黄色の固体として得た (82 mg、17%) : LCMS (ESI) C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺ の計算値: 341, 343 (3 : 2), 実測値 341, 343 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 20.7, 9.0 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).

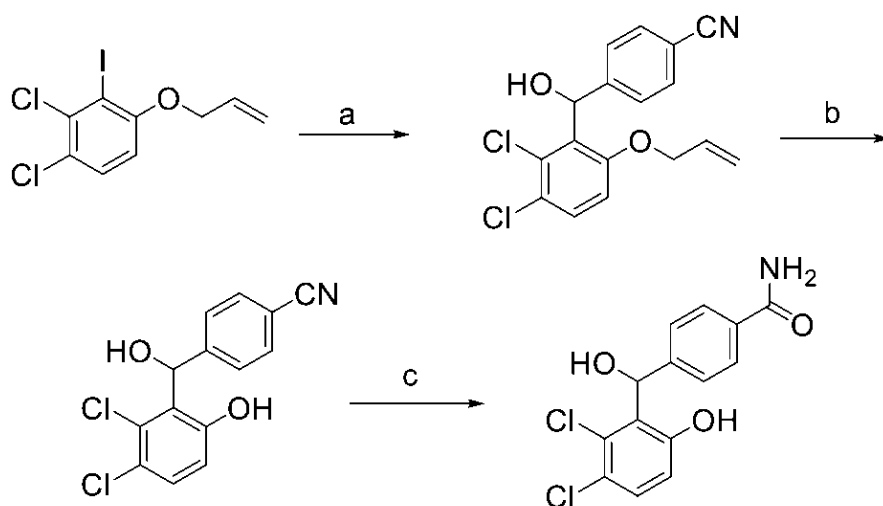
【0545】

【実施例 55】

化合物 64 (4-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ベンズアミド)

【0546】

【化104】



化合物 64

10

20

30

40

50

【0547】

ステップa:

THF (5 mL) 中の中間体5 (0.30 g、0.91 mmol) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (0.70 mL、1.36 mmol、THF中の2 M) を、窒素雰囲気下で、0℃で添加した。0.5時間攪拌した後、反応溶液に、4-ホルミルベンズニトリル (0.18 g、1.37 mmol) を添加した。次いで反応物を、窒素雰囲気下で、0℃で1時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (4/1) で溶出する分取TLCによって精製して、4-[[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ) メチル] ベンズニトリルを淡黄色の固体として得た (0.26 g、73%) : LCMS (ESI) C₁₇H₁₃Cl₂NO₂[M - H]⁺の計算値: 332, 334 (3 : 2), 実測値332, 334 (3 : 2).

10

【0548】

ステップb:

THF (3 mL) 中の4-[[2, 3-ジクロロ-6-(プロパー2-エン-1-イルオキシ)フェニル] (ヒドロキシ) メチル] ベンズニトリル (0.26 g、0.78 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (18 mg、0.02 mmol) の溶液に、NaBH₄ (59 mg、1.56 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物をEA (3×30 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA (1/2) で溶出する分取TLCによって精製して、4-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ベンズニトリルを淡黄色の固体として得た (0.11 g、43%) : LCMS (ESI) C₁₄H₉Cl₂NO₂[M - H]⁺の計算値: 292, 294 (3 : 2), 実測値292, 294 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H).

20

【0549】

ステップc:

MeOH (2 mL) 中の4-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ベンズニトリル (0.11 g、0.37 mmol)、NaOH (0.15 g、3.74 mmol) およびH₂O₂ (0.13 g、3.74 mmol、30%) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂SO₃水溶液 (5 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm; 移動相A: 10 mmol/LのNH₄HCO₃を含む水、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で34% Bから45% B; 検出器: UV254/220 nm; 保持時間: 5.02分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物64 (4-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ベンズアミド) をオフホワイト色の固体として得た (48 mg、40%) : LCMS (ESI) C₁₄H₁₁Cl₂NO₃[M + H]⁺の計算値: 312, 314 (3 : 2), 実測値312, 314 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H).

30

40

【0550】

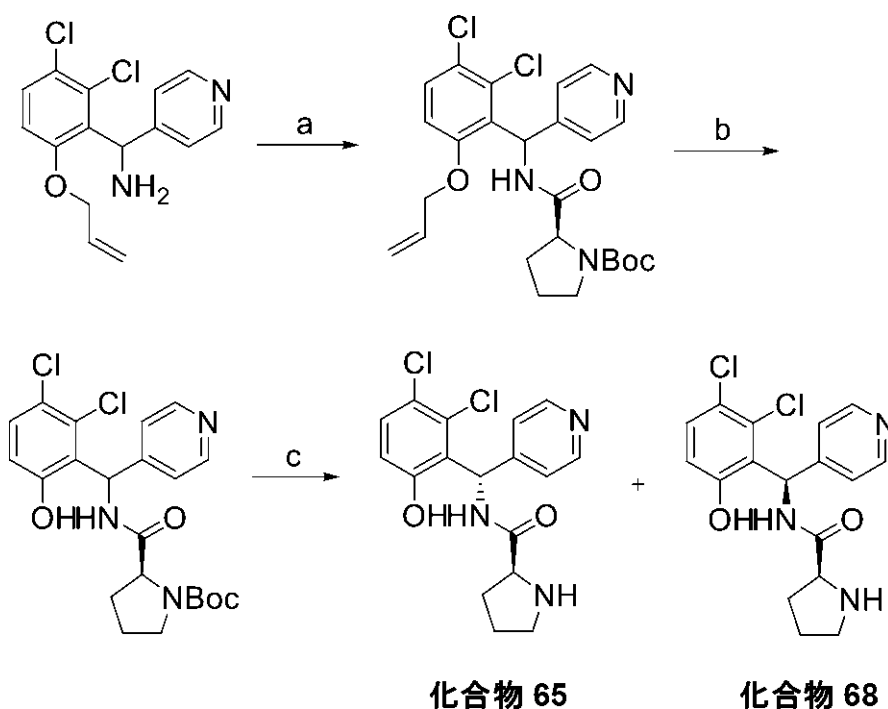
[実施例56]

化合物65 ((2S)-N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド異性体1); および
化合物68 ((2S)-N-[(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド異性体2)

50

【 0 5 5 1 】

【 化 1 0 5 】



10

20

【 0 5 5 2 】

ステップ a :

DMF (5 mL) 中の (2S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (0.42 g, 1.94 mmol) および HATU (0.74 g, 1.94 mmol) の攪拌混合物に、1-[2,3-dichloro-6-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-1-(pyridin-4-yl)methanamine (0.40 g, 1.29 mmol) および Et₃N (0.39 g, 3.88 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を室温で水 (50 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3×35 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 40% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-butyl (2S)-2-([2,3-dichloro-6-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl](pyridin-4-yl)methyl)carbamate を黄色の固体として得た (0.33 g, 45%) : LCMS (ESI) C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₄[M + H]⁺ の計算値: 506, 508 (3 : 2), 実測値 506, 508 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.44 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.96-5.69 (m, 1H), 5.31-5.05 (m, 2H), 4.67-4.21 (m, 3H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 1H), 2.06-1.81 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

30

40

【 0 5 5 3 】

ステップ b :

THF (2 mL) 中の tert-butyl (2S)-2-([2,3-dichloro-6-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl](pyridin-4-yl)methyl)carbamate (0.30 g, 0.592 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.14 g, 0.12 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (45 mg, 1.19 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 30 分攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert-butyl (2S)-2-[

50

〔(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル〕カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボキシレートを淡黄色の固体として得(0.36 g、粗製物)、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した: LCMS (ESI) $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_4[M + H]^+$ の計算値: 466, 468 (3 : 2), 実測値466, 468 (3 : 2).

【0554】

ステップ c :

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (2S) - 2 - [〔(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル〕カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボキシレート (0.36 g、0.77 mmol) の攪拌溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。反応物を室温で40分攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: Xselect CSH OBDカラム30×150 mm、5 μm、n; 移動相A: 水 (+0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で5% Bから20% B; 検出器: UV254/220 nm; 保持時間: RT₁: 5.02分; RT₂: 6.43分。5.02分における所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物65 ((2S) - N - [〔(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミド異性体1) を紫色の固体として得た (37.3 mg、10%) : LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値366, 368 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.74 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H) δ -77.18 (d, J = 12.3 Hz). 6.43分における所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物68 ((2S) - N - [〔(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミド異性体2) を紫色の固体として得た (61.1 mg、16%) : LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値366, 368 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77-8.68 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H).

【0555】

[実施例57]

化合物66 ((2R) - N - [〔(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミド異性体2) および

化合物67 ((2R) - N - [〔(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミド異性体1)

【0556】

10

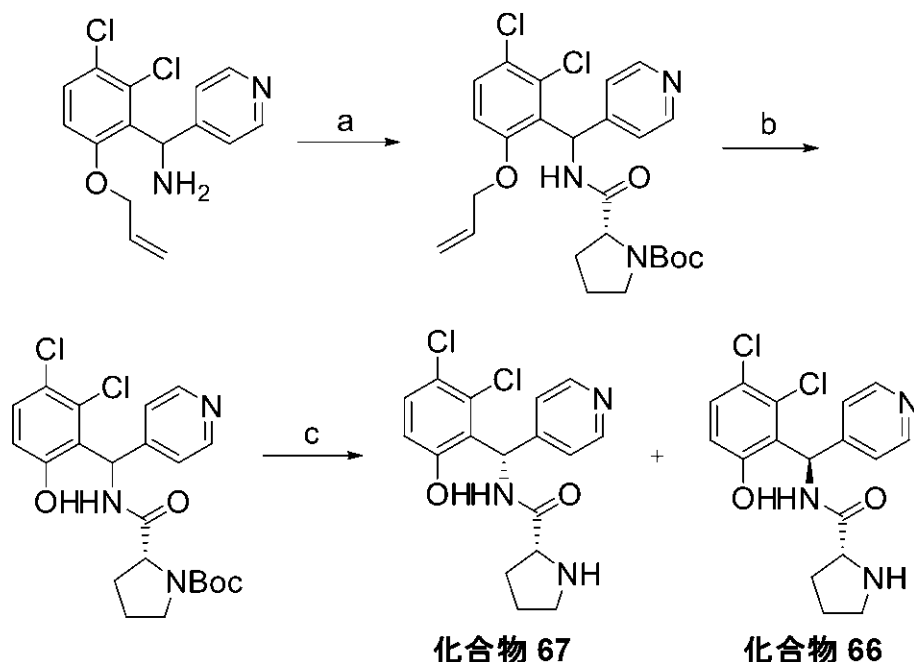
20

30

40

50

【化 106】



【0557】

ステップ a :

DMF (5 mL) 中の (2R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (0.42 g、1.94 mmol) および HATU (0.74 g、1.94 mmol) の攪拌混合物に、1-[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル]-1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン (0.40 g、1.29 mmol) および Et₃N (0.39 g、3.88 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を室温で水 (50 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3×35 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 40% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル (2R)-2-([2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル](ピリジン-4-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート を黄色の固体として得た (0.33 g、45%) : LCMS (ESI) C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₄[M + H]⁺ の計算値: 506, 508 (3:2), 実測値 506, 508 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.44 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.96-5.69 (m, 1H), 5.31-5.05 (m, 2H), 4.67-4.21 (m, 3H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 1H), 2.06-1.81 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

【0558】

ステップ b :

THF (2 mL) 中の tert-ブチル (2R)-2-([2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル](ピリジン-4-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.30 g、0.592 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.14 g、0.12 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (45 mg、1.19 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 30 分攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2R)-2-([2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル](ピリジン-4-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート を淡黄色の固体として得 (0.36 g、粗

製物)、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した: LCMS (ESI) $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_4[M + H]^+$ の計算値: 466, 468 (3 : 2), 実測値 466, 468 (3 : 2).

【0559】

ステップ c :

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (2R) - 2 - [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] カルバモイル] ピロリジン-1-カルボキシレート (0.36 g, 0.77 mmol) の攪拌溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。反応物を室温で 40 分攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: Xselect CSH OBD カラム 30 × 150 mm, 5 μm, n; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 5% B から 20% B; 検出器: UV 254 / 220 nm; 保持時間: RT₁: 5.02 分; RT₂: 6.43 分。5.02 分における所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 67 ((2R) - N - [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド異性体 1) を紫色の固体として得た (32.3 mg, 9%); LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値 366, 368 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76-8.66 (m, 2H), 7.75 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H). 6.43 分における所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 66 ((2R) - N - [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド異性体 2) を紫色の固体として得た (27.3 mg, 7%); LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値 366, 368 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76-8.69 (m, 2H), 7.85 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.55-2.38 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H);.

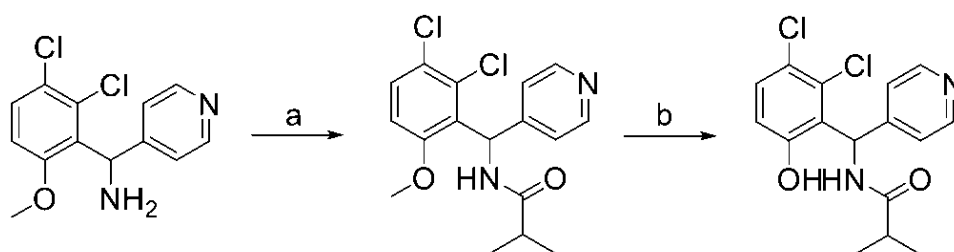
【0560】

[実施例 58]

化合物 69 (N - [(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) (ピリジン-4-イル) メチル] - 2-メチルプロパンアミド)

【0561】

【化107】



化合物 69

【0562】

ステップ a :

DCM (6 mL) 中の 1 - (2, 3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) - 1 - (ピリジン-4-イル) メタンアミン (0.50 g, 1.77 mmol) および Et₃N (0.36 g, 3.53 mmol) の攪拌混合物に、2-メチルプロパノイル塩化物 (0.38 g, 3.53 mmol) を、窒素雰囲気下で、0 °C で滴加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (2 × 20 mL)

で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (1/10) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、 N -[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパンアミドを黄色の油状物として得た (0.24 g、39%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ の計算値: 353, 355 (3 : 2), 実測値 353, 355 (3 : 2).

【0563】

ステップ b :

DCM (5 mL) 中の N -[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパンアミド (0.35 g、0.99 mmol) の溶液に、 BBr_3 (0.94 mL、3.74 mmol) を 0°C で添加した。次いで反応物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を室温で MeOH (10 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : $\text{Xselect CSH OBD Prep}$ カラム $30\text{mm} \times 150\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 移動相 A : 水 (+0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流量 : $60\text{mL}/\text{分}$; 勾配 : 10分で10% B から 30% B ; 検出器 : $\text{UV } 220\text{nm}$; 保持時間 : 8.63分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 69 (N -[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパンアミド) をオフホワイト色の固体として得た (0.15 g、45%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ の計算値: 339, 341 (3 : 2), 実測値 339, 341 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H).

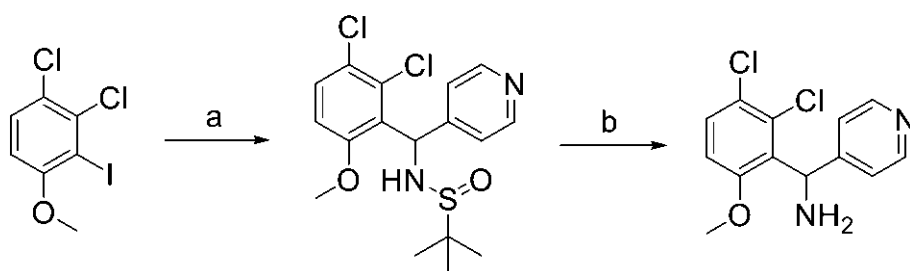
【0564】

[実施例 59]

化合物 70 (1-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン)

【0565】

【化108】



化合物 70

【0566】

ステップ a :

THF (100 mL) 中の中間体 4 (11.00 g、36.43 mmol) の撹拌溶液に、 $i\text{-PrMgBr}$ (20 mL, 40.00 mmol, THF 中の 2 M) を添加し、窒素雰囲気下で、 0°C で 30 分撹拌した。次いで 2-メチル- N -[(ピリジン-4-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィンアミド (実施例 35、ステップ a) (7.00 g、33.20 mmol) を 0°C で滴加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で、 0°C で 4 時間撹拌した。反応物を室温で飽和 NH_4Cl 水溶液 (200 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA ($2 \times 100\text{mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン ($2 \times 100\text{mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによっ

て精製して、N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを黄色の油状物として得た(5.00g、35%)：LCMS (ESI) $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2S$ $[M+H]^+$ の計算値：387, 389 (3:2), 実測値387, 389 (3:2).

【0567】

ステップb:

1,4-ジオキサン(2mL)中のN-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.50g、1.29mmol)の攪拌溶液に、HCl水溶液(2mL、12N)を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge Shield RP18 OBD Prepカラム、19mm×150mm、5 μ m；移動相A：10mmol/Lの NH_4HCO_3 を含む水、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：1分で5%Bから18%B；検出器：UV220/254nm；保持時間：7.28分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物70(1-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン)をオフホワイト色の固体として得た(29mg、8%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$ $[M+H]^+$ の計算値：283, 285 (3:2), 実測値283, 285 (3:2)； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.71 (s, 3H).

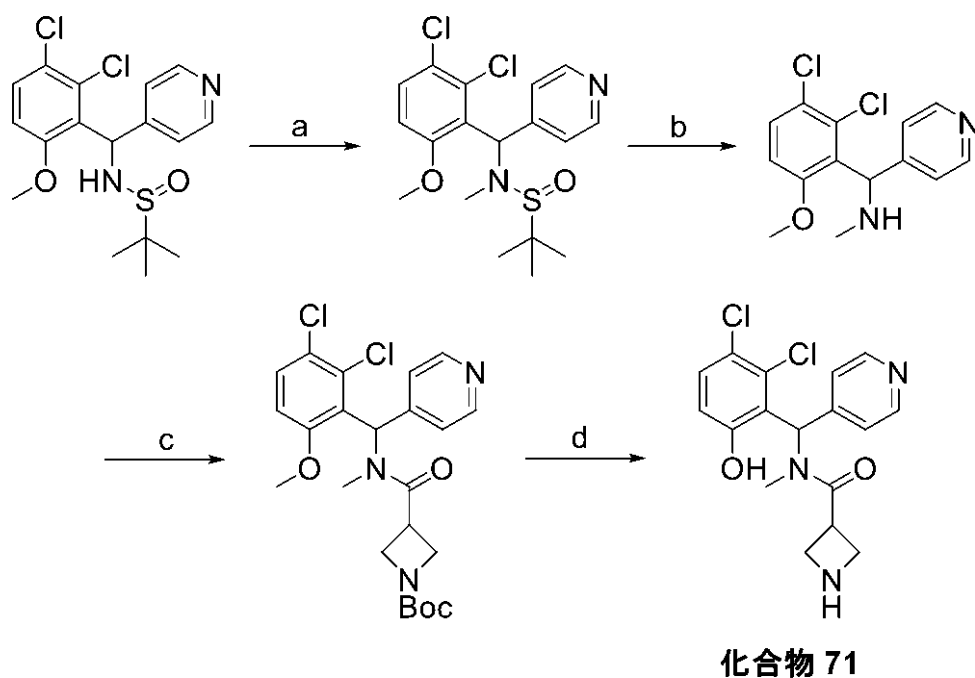
【0568】

[実施例60]

化合物71 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド)

【0569】

【化109】



【0570】

ステップa:

THF(15mL)中のN-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.00g、2.58mmol)の溶液に、LiHMDS(2.58mL、5.16mmol、THF中

の1 M) を、窒素雰囲気下で、 -65°C で5分にわたり添加し、混合物を -65°C で0.5時間攪拌した。次いで CH_3I (0.48 g、3.36 mmol) の溶液を -65°C で滴加した。次いで反応混合物を0.5時間かけて室温に温め、室温で1時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) でクエンチし、次いでEA (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEAで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-N,2-ジメチルプロパン-2-スルフィンアミドを褐色の油状物として得た (0.80 g、77%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺の計算値: 401, 403 (3:2), 実測値401, 403 (3:2).

10

【0571】

ステップb:

1,4-ジオキサン (8 mL) 中のN-[[2,3-ジクロロ-6-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)フェニル](ピリジン-4-イル)メチル]-N,2-ジメチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.50 g、1.17 mmol) の攪拌溶液に、 HCl 水溶液 (12 N、2 mL) を室温で添加した。次いで混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の41% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル](メチル)アミンを褐色の油状物として得た (0.50 g、84%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺の計算値: 297, 299 (3:2), 実測値297, 299 (3:2).

20

【0572】

ステップc:

DMF (5 mL) 中の1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アゼチジン-3-カルボン酸 (0.41 g、2.02 mmol) の溶液に、HATU (1.02 g、2.69 mmol) を室温で添加した。室温で10分攪拌した後、DMF (5 mL) 中の Et_3N (0.41 g、4.04 mmol) および[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル](メチル)アミン (0.40 g、1.35 mmol) の溶液を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、EA (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (5×15 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の45% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル3-[[[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル](メチル)カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート]を淡褐色の泡状物として得た (0.20 g、31%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺の計算値: 480, 482 (3:2), 実測値480, 482 (3:2).

30

【0573】

ステップd:

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル3-[[[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル](メチル)カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (0.20 g、0.42 mmol) の攪拌溶液に、 BBr_3 (0.39 mL、1.57 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、 0°C で、 MeOH (5 mL) でクエンチした。次いで混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: Xselect CSH OBD Prepカラム30 mm×150 mm、5 μm ; 移動相A: 水 (+0.05% TFA)、移動相B: ACN ; 流量: 60 mL/分; 勾配: 2分で3% Bから3% B; 検出器: UV220 nm; 保持時間: 8.48分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物71 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド) をオフホワイト色の固体として得た (96.6 mg、63%) : LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

40

50

$2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値366, 368 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.69 (m, 2H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.57-7.42 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.59-4.11 (m, 4H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.96 (s, 2H).

【0574】

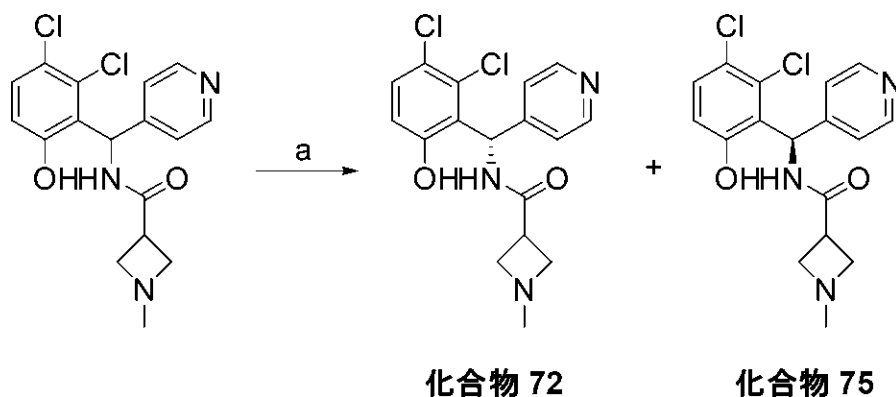
[実施例61]

化合物72 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド異性体1); および

化合物75 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド異性体2)

【0575】

【化110】



【0576】

化合物72および75の絶対配置を任意に割り当てた。

【0577】

ステップa:

N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド (20 mg、0.055 mmol) を、以下の条件を用いたキラル分取HPLCによって分離した: カラム: CHIRALPAK IE、 2×25 cm、 $5 \mu m$; 移動相A: Hex (0.2% IPA)、移動相B: EtOH; 流量: 2.0 mL/分; 勾配: 23分で10%Bから10%B; 検出器: UV220/254 nm; 保持時間: RT_1 : 1.304分; RT_2 : 2.550分。より速く溶出するエナンチオマーを、1.304分で、化合物72 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド異性体1) として、オフホワイト色の固体として得た (10 mg、38%): LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値366, 368 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.66-4.00 (m, 4H), 3.97-3.75 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H).

【0578】

より遅く溶出するエナンチオマーを、2.550分で、化合物75 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド異性体2) として、オフホワイト色の固体として得た (10 mg、38%): LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値366, 368 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.68-4.01 (m, 4H), 3.98-3.77 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H).

【0579】

10

20

30

40

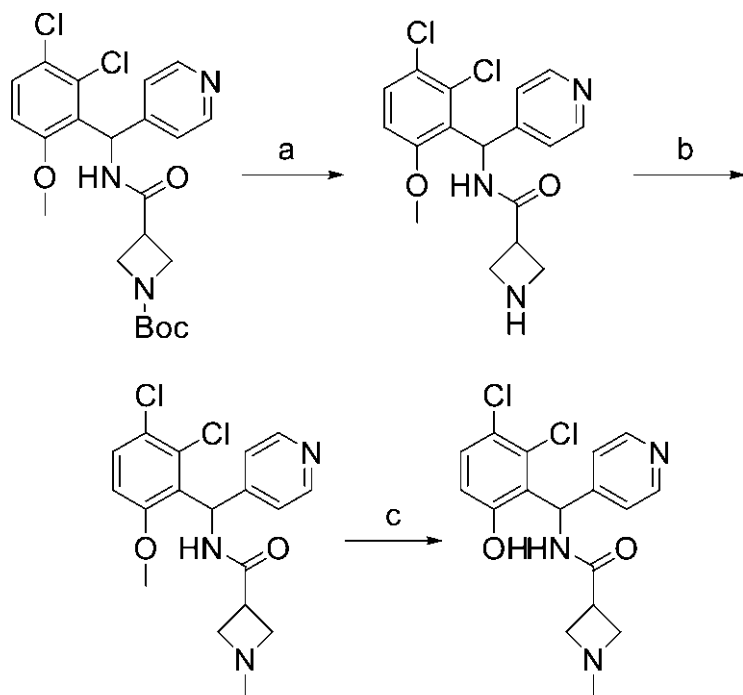
50

[実施例 6 2]

化合物 73 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド)

【0580】

【化111】



化合物 73

【0581】

ステップ a:

DCM (6 mL) 中の tert-ブチル 3-[[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (0.30 g、0.64 mmol) の混合物に、TFA (3 mL、40.39 mmol) を 0℃ で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボキサミドを淡黄色の油状物として得た (0.12 g、51%) : LCMS (ESI) $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 366, 368 (3 : 2), 実測値 366, 368 (3 : 2).

【0582】

ステップ b:

MeOH (2 mL) 中の N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボキサミド (0.12 g、0.33 mmol)、NaOAc (86 mg、1.05 mmol) および HCHO (15 mg、0.49 mmol) の撹拌溶液に、 $NaBH_3CN$ (66 mg、1.05 mmol) を室温で小分けにして添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) 中に流し込んだ。得られた混合物を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、N-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミドを淡黄色の油状物として得た (0.11 g、88%) : LCMS (ESI) $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2[M + H]^+$ の計算値: 380, 382 (3 : 2), 実測値 380, 382 (3 : 2).

【0583】

ステップc:

DCM (5 mL) 中のN-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド (0.12 g, 0.32 mmol) の攪拌溶液に、 BBr_3 (0.8 mL) を0℃で滴加した。反応混合物を、空気雰囲気下で、室温で1時間攪拌した。反応物を、0℃で、MeOH (3 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: Xselect CSH OBD Prepカラム 30 mm × 150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (+0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 1分で5% Bから5% B; 検出器: UV 220 nm; 保持時間: 6.58分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物73 (N-[(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)(ピリジン-4-イル)メチル]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド) を褐色の半固体として得た (10 mg, 9%): LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 366, 368 (3:2), 実測値 366, 368 (3:2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.65-4.01 (m, 4H), 3.99-3.80 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 15.1$ Hz, 3H);.

10

【0584】

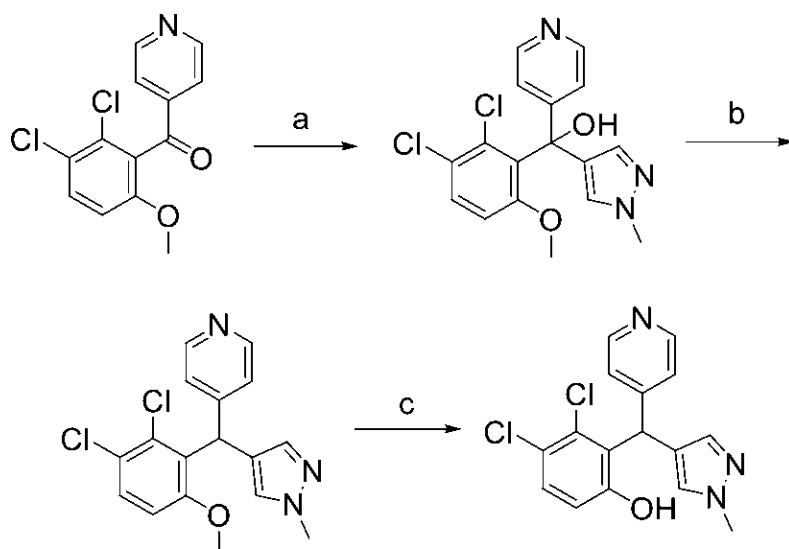
[実施例63]

化合物74 (3,4-ジクロロ-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ピリジン-4-イル)メチル]フェノール)

20

【0585】

【化112】



30

化合物 74

40

【0586】

ステップa:

THF (10 mL) 中の4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール (0.40 g, 2.48 mmol) の攪拌溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (0.99 mL, 2.475 mmol, ヘキサン中の2.5 M) を、窒素雰囲気下で、-78℃で滴加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で、-78℃で30分攪拌した。上記の混合物に、THF (3 mL) 中の4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシベンゾイル)ピリジン (0.20 g, 0.71 mmol) の溶液を-78℃で5分にわたり滴加した。得られた混合物を-78℃でさらに2時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) で-78℃でクエンチした。得ら

50

れた混合物をEA (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の45%ACN (+0.05%TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (ピリジン-4-イル) メタノールを淡黄色の油状物として得た (0.28 g、87%) : LCMS (ESI) C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₂[M + H]⁺の計算値: 364, 366 (3:2), 実測値364, 366 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

【0587】

ステップb:

DCM (1 mL) 中の(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (ピリジン-4-イル) メタノール (0.20 g、0.55 mmol) の攪拌混合物に、Et₃SiH (3 mL) およびBF₃·Et₂O (3 mL) を室温で滴加した。得られた溶液を70℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた溶液を水 (4 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、水中の55%ACN (+0.05%TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、4-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピリジンを淡黄色の油状物として得た (0.18 g、75%) : LCMS (ESI) C₁₇H₁₅Cl₂N₃O [M + H]⁺の計算値: 348, 350 (3:2), 実測値348, 350 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 2H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.55-7.43 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

【0588】

ステップc:

DCM (3 mL) 中の4-[(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピリジン (0.18 g、0.52 mmol) の攪拌溶液に、BBr₃ (0.39 g、1.55 mmol) を0℃で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を、0℃で、水 (2 mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: Xselect CSH OBDカラム30×150 mm、5 μm n; 移動相A: 水 (+0.05%TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で10%Bから33%B; 検出器: UV254/210 nm; 保持時間: 6.63分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物74 (3,4-ジクロロ-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (ピリジン-4-イル) メチル] フェノール) を淡黄色の固体として得た (86.4 mg、48%) : LCMS (ESI) C₁₆H₁₃Cl₂N₃O [M + H]⁺の計算値: 334, 336 (3:2), 実測値334, 336 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.74-8.64 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

【0589】

[実施例64]

化合物76 ((N-[(1S)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) エチル] アゼチジン-3-カルボキサミド)

【0590】

10

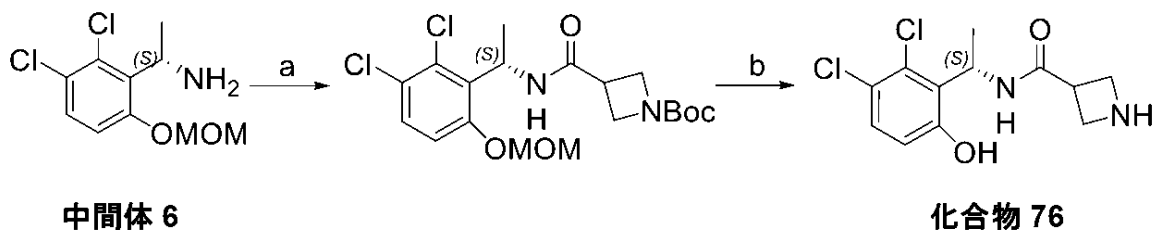
20

30

40

50

【化 1 1 3】



【0 5 9 1】

ステップ a :

DMF (2 mL) 中の 1- (tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.53 mmol) および HATU (0.270 g、0.72 mmol) の攪拌混合物に、TEA (0.150 g、1.44 mmol) および 中間体 6 ((S)-1- (2,3-ジクロロ-6- (メトキシメトキシ) フェニル) エタン-1-アミン) (0.120 g、0.48 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 45% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 3- ([1- [2,3-ジクロロ-6- (メトキシメトキシ) フェニル] エチル] カルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレート

【0 5 9 2】

ステップ b :

MeOH (1 mL) 中の tert-ブチル 3- ([1- [2,3-ジクロロ-6- (メトキシメトキシ) フェニル] エチル] カルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレート (0.170 g、0.39 mmol) の攪拌溶液に、HCl 水溶液 (6 M、1 mL) を室温で添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBD カラム、19×150 mm、5 μm 10 nm；移動相 A：水 (+0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：4.3 分で 25% B から 50% B；検出器：UV 254/210 nm；保持時間：4.20；所望の生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、化合物 76 (N- [(1S)-1- (2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル) エチル] アゼチジン-3-カルボキサミド) を淡黄色の固体として得た (47.1 mg、29.78%)：LCMS (ESI) C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺ の計算値：289, 291 (3 : 2) 実測値 289, 291 (3 : 2)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0 5 9 3】

以下の表 2 に記載の化合物を、化合物 76 に関して記載されたものに類似した様式で、本明細書に記載されるように調製した、または商業的な供給源から入手可能な置換されたフェニルエタン-1-アミンおよび対応する酸から開始して調製した。

【0 5 9 4】

10

20

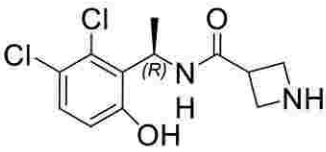
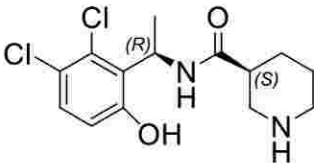
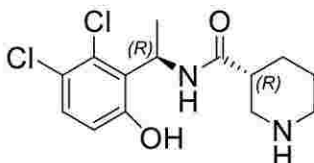
30

40

50

【表 3 - 1】

表 2

化合物 番号	構造	化学名	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H MNR
77		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 289, 291 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
78		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.71 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.81-1.53 (m, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
79		(3 <i>R</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.71 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

【 0 5 9 5 】

10

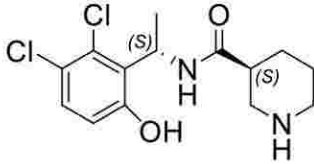
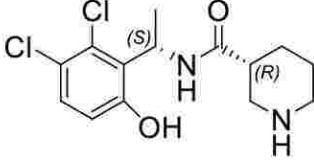
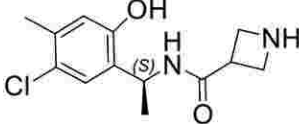
20

30

40

50

【表 3 - 2】

80		(3<i>S</i>)-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>]⁺: 317, 319 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.71 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.82 (dd, <i>J</i> = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
81		(3<i>R</i>)-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>]⁺: 317, 319 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.71 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, <i>J</i> = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 12.5, 10.0 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.81-1.50 (m, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
82		<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>]⁺: 269, 271 (3 : 1); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.12 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

【 0 5 9 6 】

10

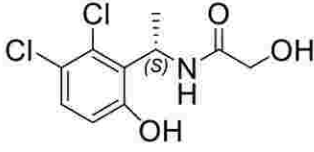
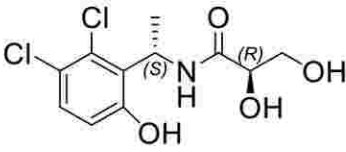
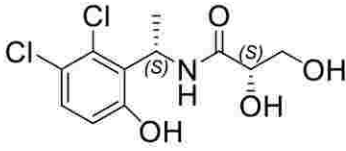
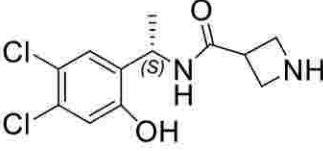
20

30

40

50

【表 3 - 3】

83		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]-2-ヒドロキシアセトアミド	[M + H] ⁺ : 264, 266 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
84		(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロキシプロパンアミド	[M + H] ⁺ : 294, 296 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
85		(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロキシプロパンアミド	[M + H] ⁺ : 294, 296 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.89 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.89-3.69 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
86		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 289, 291 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.19 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.73-3.48 (m, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

【 0 5 9 7 】

10

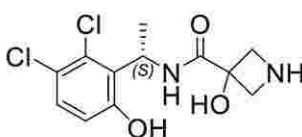
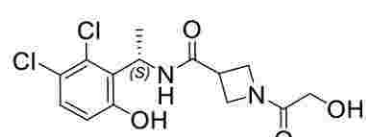
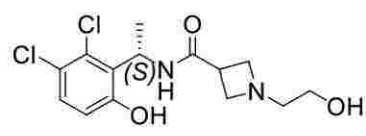
20

30

40

50

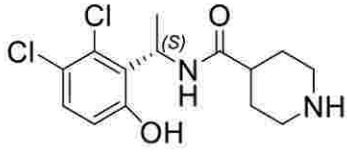
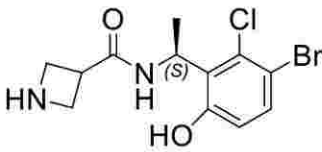
【表 3 - 4】

87		<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ヒドロキシアゼチジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>]⁺: 305, 307 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	10
88		<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-(2-ヒドロキシアセチル)アゼチジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>]⁺: 347, 349 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.30-4.08 (m, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	20
89		<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>]⁺: 333, 335 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.74-8.34 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.29-4.10 (m, 2H), 4.10-3.91 (m, 2H), 3.69-3.48 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	30

【 0 5 9 8 】

40

【表 3 - 5】

90		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.70 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
91		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(3-ブromo-2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 333, 335, 337 (3 : 3 : 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.81-5.73 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 3H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
92		<i>N</i> -[1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]モルホリン-2-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.92-5.77 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.79-2.62 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

【 0 5 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

93		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.81-5.73 (m, 1H), 3.70-3.21 (m, 5H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
98		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-ブロモ-3-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 333, 335, 337 (3 : 3 : 1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.66-3.55 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

10

20

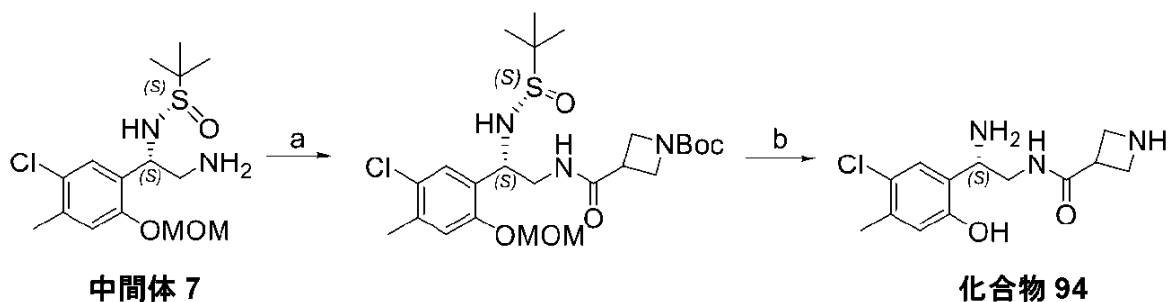
【0600】

【実施例 65】

化合物 94 (N-[(2*S*)-2-アミノ-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド)

【0601】

【化 114】



30

【0602】

ステップ a :

DMF (6 mL) 中の 1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (0.210 g, 1.03 mmol) および HATU (0.490 g, 1.29 mmol) の攪拌溶液に、中間体 7 ((*S*)-N-[(1*S*)-2-アミノ-1-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド) (0.300 g, 0.86 mmol) および TEA (0.260 g, 2.58 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、EA (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 62% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 3-[[(2*S*)-2-[5-クロロ-2-(メトキシメトキ

40

50

シ) - 4 - メチルフェニル] - 2 - [[(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ] エチル] カルバモイル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート) を淡黄色の油状物として得た (0.200 g、44%) : LCMS (ESI) $C_{24}H_{38}ClN_3O_6S$ $[M + H]^+$ の計算値: 532, 534 (3 : 1) 実測値 532, 534 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

【0603】

ステップ b :

MeOH (3 mL) 中の tert - ブチル 3 - [[(2S) - 2 - [5 - クロロ - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェニル] - 2 - [[(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ] エチル] カルバモイル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート (0.200 g、0.38 mmol) の攪拌溶液に、HCl 水溶液 (6 M、3 mL) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : Sun Fire Prep C18 OBD カラム、 19×150 mm、 $5 \mu m$ 、 $10 nm$; 移動相 A : 水 (+0.05% TFA) 、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 4.3 分で 10% B から 35% B ; 検出器 : UV 220 / 254 nm ; 保持時間 : 4.20 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 94 (N - [(2S) - 2 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) エチル] アゼチジン - 3 - カルボキサミド) を淡黄色の油状物として得た (25.0 mg、13%) : LCMS (ESI) $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ $[M + H]^+$ の計算値: 284, 286 (3 : 1) 実測値 284, 286 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 4H), 3.86 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

【0604】

以下の表 3 に記載の化合物を、化合物 94 に関して記載されたものに類似した様式で、本明細書に記載されるように調製した、または商業的な供給源から入手可能な N - ベンジリデン - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドおよび対応する酸から開始して調製した。

【0605】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 3

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
95		N-[(2R)-2-アミノ-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)エチル]アゼチジン-3-カルボキサミド	[M + H] ⁺ : 284, 286 (3 : 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).
96		N-[2-アミノ-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)エチル]-2-ヒドロキシアセトアミド	[M + H] ⁺ : 259, 261 (3 : 1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.29 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

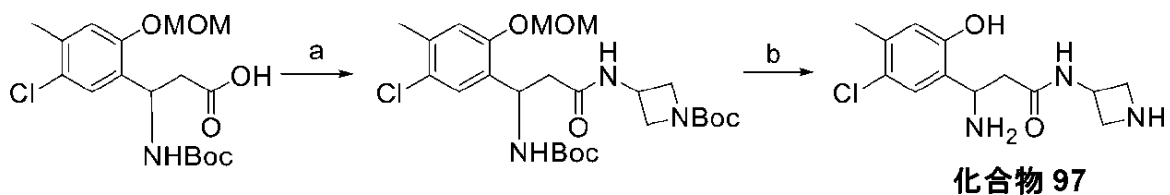
【0606】

[実施例 66]

化合物 97 (3-アミノ-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロペンアミド)

【0607】

【化 115】



【0608】

ステップ a :

10

20

30

40

50

DMF (2 mL) 中の 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]プロパン酸 (0.120 g、0.32 mmol) および HATU (0.180 g、0.48 mmol) の溶液に、tert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート (72.0 mg、0.42 mmol) および TEA (97.0 mg、0.96 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中の 55% ACN (+20 mM の NH₄HCO₃) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]プロパンアミド]アゼチジン-1-カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (0.150 g、89%) : LCMS (ESI) C₂₅H₃₈ClN₃O₇[M + H]⁺ の計算値: 528, 530 (3 : 1) 実測値 528, 530 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.29-5.18 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 15.2, 4.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.44 (d, J = 2.2 Hz, 18H).

【0609】

ステップ b :

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル]プロパンアミド]アゼチジン-1-カルボキシレート (0.150 g、0.28 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : Sun Fire Prep C18 OBD カラム、19×150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (+0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 4.3 分で 10% B から 50% B ; 検出器 : UV 210 nm ; 保持時間 : 4.20 分 ; 所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 97 (3-アミノ-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロパンアミド) を紫色の半固体として得た (74.7 mg、66%) : LCMS (ESI) C₁₃H₁₈ClN₃O₂[M + H]⁺ の計算値: 284, 286 (3 : 1), 実測値 284, 286 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

【0610】

[実施例 67]

Kv1.3 カリウムチャネル遮断薬活性の評価

後述するアッセイは、開示された化合物の Kv1.3 カリウムチャネル遮断薬としての活性を評価するために使用された。

【0611】

細胞培養

Kv1.3 を安定して発現する CHO-K1 細胞を、10% の熱不活性化 FBS、1 mM のピルビン酸ナトリウム、2 mM の L-グルタミンおよび G418 (500 μg / mL) を含有する DMEM 中で増殖させた。細胞を、5% CO₂ の加湿したインキュベーター中、37℃ で、培養フラスコ中で増殖させた。

【0612】

溶液

細胞を、140 mM の NaCl、4 mM の KCl、2 mM の CaCl₂、1 mM の MgCl₂、5 mM のグルコース、10 mM の HEPES を含有する細胞外の溶液に浸した ; pH を、NaOH で 7.4 に調整した ; 295 ~ 305 mOsm。内部溶液は、50 mM

10

20

30

40

50

のKCl、10mMのNaCl、60mMのKF、20mMのEGTA、10mMのHEPESを含有していた；pHを、KOHで7.2に調整した；285mOsm。全ての化合物を、30mMでDMSOに溶解した。化合物ストック溶液を、30nM、100nM、300nM、1μM、3μM、10μM、30μMおよび100μMの濃度に外部溶液で新たに希釈した。100μM中にDMSOの最大含量（0.3%）が存在した。

【0613】

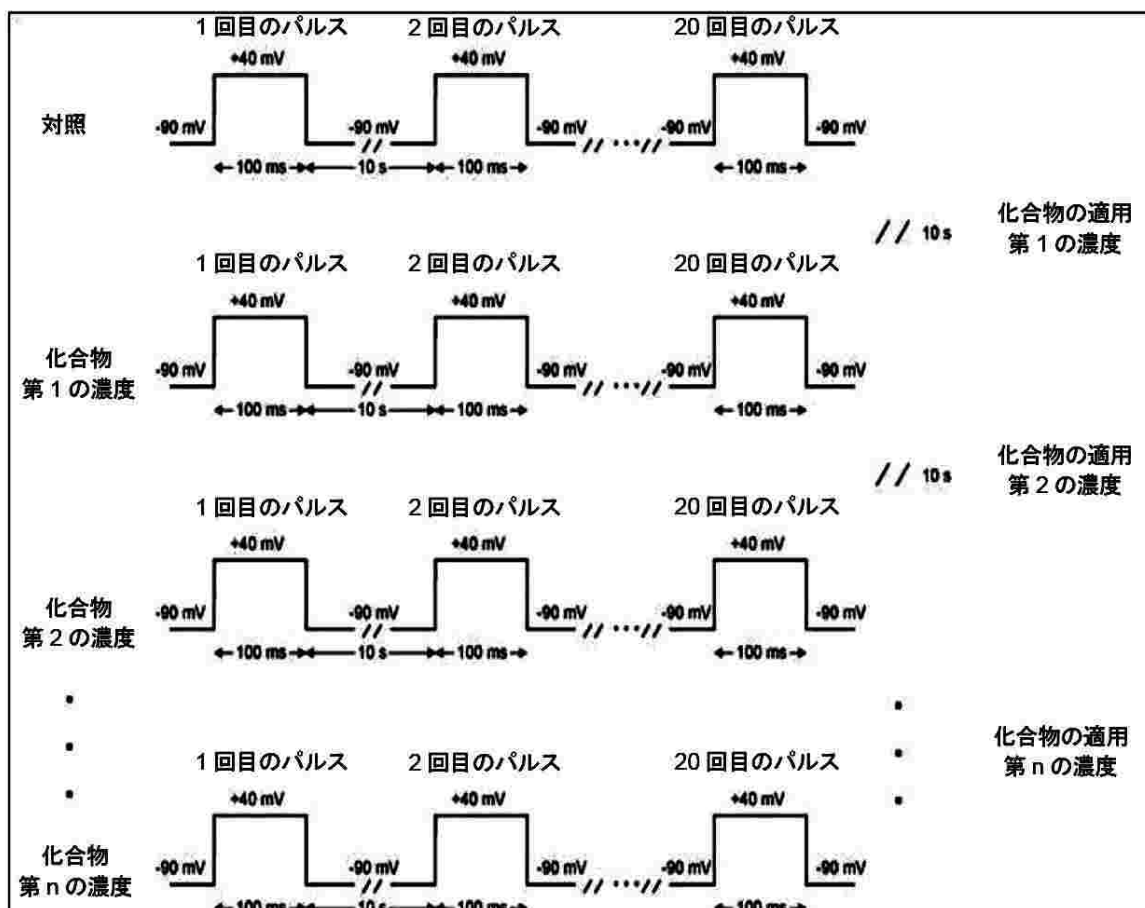
電圧プロトコール

0.1Hzの周波数で-90mV（保持電位）から+40mVの100msの脱分極パルスを適用することによって電流を起こした。各化合物濃度につき適用された対照（化合物非含有）および化合物のパルス列は、20パルスを含有していた。パルス列間に10秒の中断を使用した（以下の表4を参照）。

【0614】

【表5】

表4. 電圧プロトコール。



【0615】

パッチクランプの記録および化合物の適用

全細胞の電流の記録および化合物の適用を、自動パッチクランププラットフォームのPatchliner (Nanion Technologies GmbH) の手段によって可能にした。EPC10パッチクランプ増幅器 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) をPatchmasterソフトウェア (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) と共に、データ収集のために使用した。データを、フィルタリングせずに10kHzでサンプリングした。P/4手順 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) を使用して受動的なリーク電流をオンラインで引いた。増加する化合物濃度を、間にウォッシュアウトを行わずに連

続いて同じ細胞に適用した。次のパルス列の前の化合物の総インキュベーション時間は、10秒より短かった。化合物の平衡化中に、ピーク電流の阻害が観察された。

【0616】

データ分析

AUCおよびピーク値を、Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) を用いて得た。IC₅₀を決定するために、所与の化合物濃度に対応するパルス列における最後の単一のパルスを使用した。化合物の存在下における得られたAUCおよびピーク値を、化合物の非存在下における対照値に正規化した。Origin (OriginLab) を使用して、IC₅₀を、ヒル式： $I_{\text{compound}} / I_{\text{control}} = (100 - A) / (1 + ([\text{化合物}] / IC_{50})^{nH}) + A$ (式中、IC₅₀値は、電流阻害が最大の半分になったときの濃度であり、[化合物]は、適用された化合物濃度であり、Aは、ブロックされない電流の分数であり、nHは、ヒル係数である) へのデータフィッティングから導き出した。

10

【0617】

[実施例68]

hERG活性の評価

このアッセイは、hERGチャネルに対する開示された化合物の阻害活性を評価するために使用される。

【0618】

hERGの電気生理学

このアッセイは、hERGチャネルに対する開示された化合物の阻害活性を評価するために使用される。

20

【0619】

細胞培養

hERGを安定して発現するCHO-K1細胞を、10%の熱不活性化FBS、1%のペニシリン／ストレプトマイシン、ハイグロマイシン (100 μg / ml) およびG418 (100 μg / ml) を含有するグルタミンを含むハムF-12培地中で増殖させた。細胞を、5%CO₂の加湿したインキュベーター中、37℃で、培養フラスコ中で増殖させた。

【0620】

溶液

細胞を、140mMのNaCl、4mMのKCl、2mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、5mMのグルコース、10mMのHEPESを含有する細胞外の溶液に浸した；pHを、NaOHで7.4に調整した；295～305mOsm。内部溶液は、50mMのKCl、10mMのNaCl、60mMのKF、20mMのEGTA、10mMのHEPESを含有していた；pHを、KOHで7.2に調整した；285mOsm。全ての化合物を、30mMでDMSOに溶解した。化合物ストック溶液を、30nM、100nM、300nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μMおよび100 μMの濃度に外部溶液で新たに希釈した。100 μM中にDMSOの最大含量 (0.3%) が存在した。

30

【0621】

電圧プロトコール

+20mVまで300msの脱分極 (心臓の活動電位のプラトー期に類似)、-50mVまで300msの再分極 (テール電流を誘導する) および-80mVの保持電位まで最終ステップを有する心臓の活動電位中の電圧の変化をシミュレートするように、電圧プロトコール (表5を参照) を設計した。パルス周波数は0.3Hzであった。各化合物濃度につき適用された対照 (化合物非含有) および化合物のパルス列は、70パルスを含んでいた。

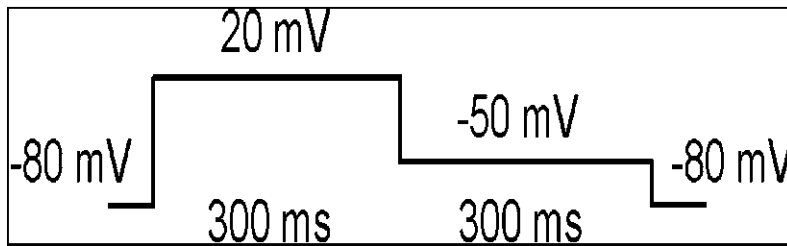
40

【0622】

50

【表 6】

表 5. hERG 電圧プロトコール。



10

【0623】

パッチクランプの記録および化合物の適用

全細胞の電流の記録および化合物の適用を、自動パッチクランププラットフォームのパッチライナー (Nanion) の手段によって可能にした。EPC10 パッチクランプ増幅器 (HEKA) を Patchmaster ソフトウェア (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) と共に、データ収集のために使用した。データを、フィルタリングせずに 10 kHz でサンプリングした。増加する化合物濃度を、間にウォッシュアウトを行わずに連続して同じ細胞に適用した。

【0624】

20

データ分析

AUC およびピーク値を、Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) を用いて得た。IC₅₀ を決定するために、所与の化合物濃度に対応するパルス列における最後の単一のパルスを使用した。化合物の存在下における得られた AUC およびピーク値を、化合物の非存在下における対照値に正規化した。Origin (OriginLab) を使用して、IC₅₀ を、ヒル式： $I_{\text{compound}} / I_{\text{control}} = (100 - A) / (1 + ([\text{化合物}] / IC_{50})^{nH}) + A$ (式中、IC₅₀ は、電流阻害が最大の半分になったときの濃度であり、[化合物] は、適用された化合物濃度であり、A は、ブロックされない電流の分数であり、nH は、ヒル係数である) へのデータフィッティングから導き出した。

30

【0625】

表 6 は、Kv1.3 カリウムチャネルおよび hERG チャネルに対するある特定の選択された化合物の阻害活性の要約を提供する。

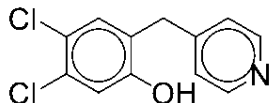
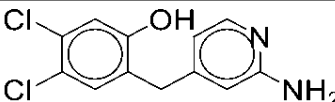
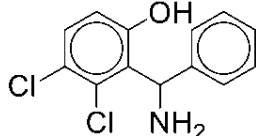
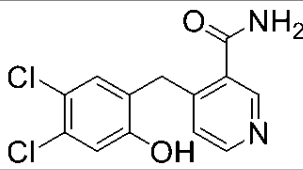
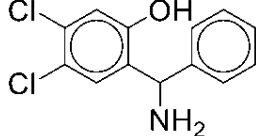
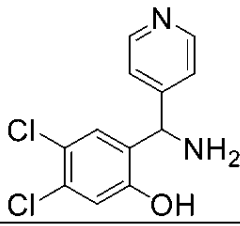
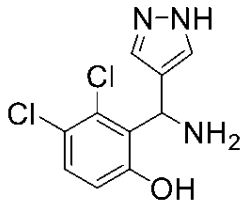
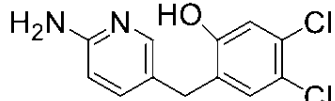
【0626】

40

50

【表 7 - 1】

表 6. Kv1.3 カリウムチャネルおよび hERG チャネルに対するある
特定の例示された化合物の IC₅₀(μM)値

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
1		<10	>30
2		<10	<30
3		<30	*
4		<10	*
5		<30	*
6		<10	>30
7		<30	*
8		<10	<30

【 0 6 2 7 】

10

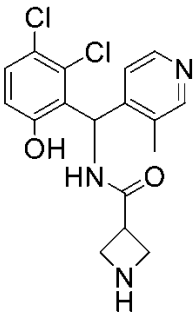
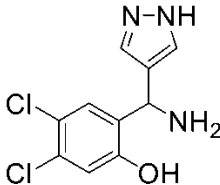
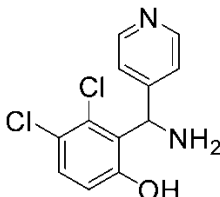
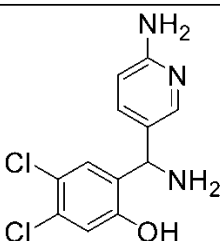
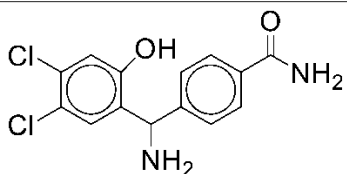
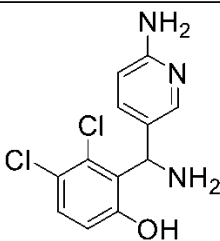
20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
9		<1	>30
10		<10	*
11		<10	>30
12		<10	*
13		<10	*
14		<10	*

【 0 6 2 8 】

10

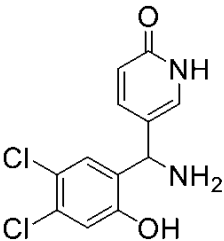
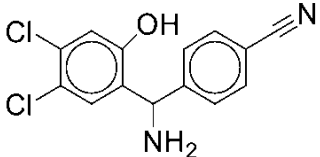
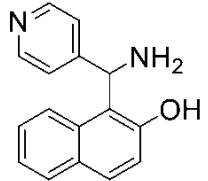
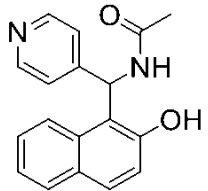
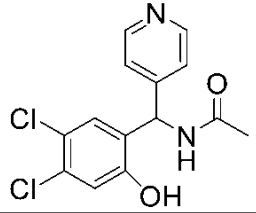
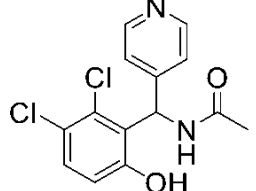
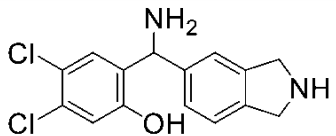
20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
15		<10	*
16		<10	*
17		<10	<30
18		<10	>30
19		<10	*
20		<1	>30
21		<1	<30

【 0 6 2 9 】

10

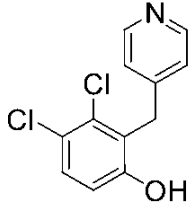
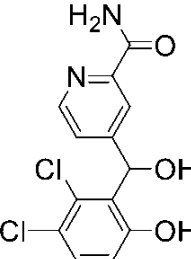
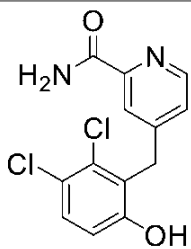
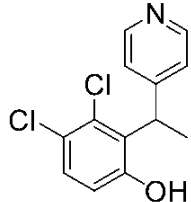
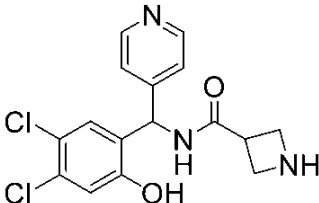
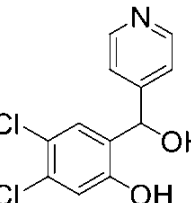
20

30

40

50

【表 7 - 4】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
22		<10	*
23		<10	*
24		<10	*
25		<10	*
26		<1	>30
27		<10	>30

【 0 6 3 0 】

10

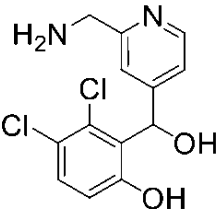
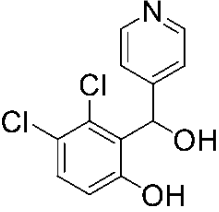
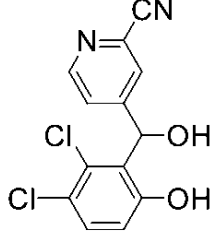
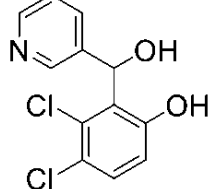
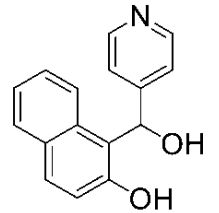
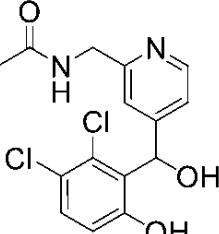
20

30

40

50

【表 7 - 5】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
28		<1	>30
29		<1	>30
30		<10	*
31		<1	>30
32		<10	*
33		<10	*

【 0 6 3 1】

10

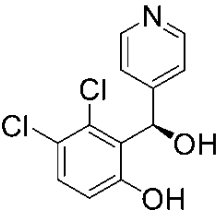
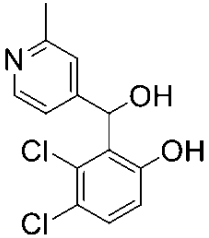
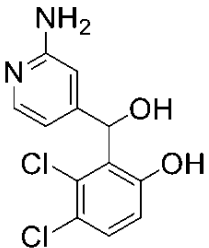
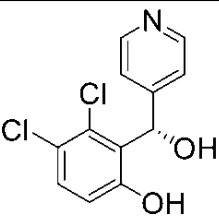
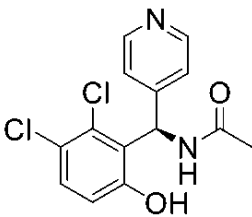
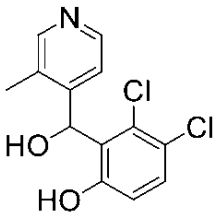
20

30

40

50

【表 7 - 6】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
34		<30	>30
35		<10	*
36		<1	>30
37		<1	>30
38		<30	>30
39		<1	>30

【 0 6 3 2 】

10

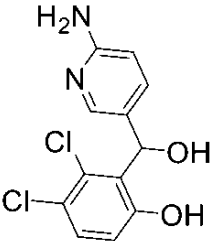
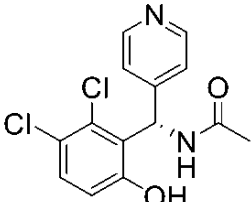
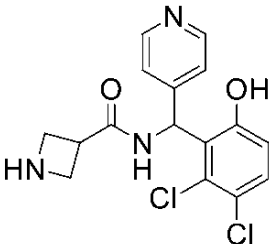
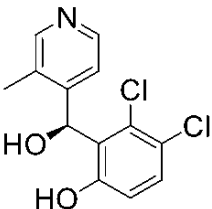
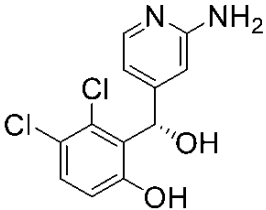
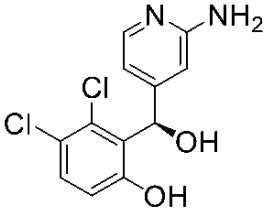
20

30

40

50

【表 7 - 7】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
40		<1	<30
41		<1	>30
42		<1	>30
43		<30	*
44		<30	*
45		<1	>30

【 0 6 3 3 】

10

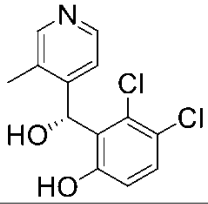
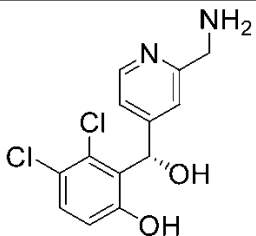
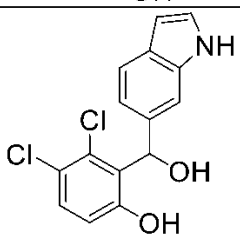
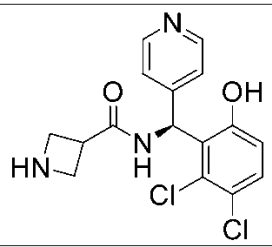
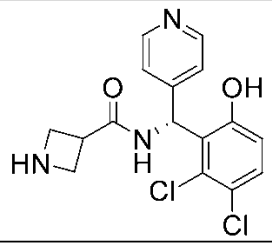
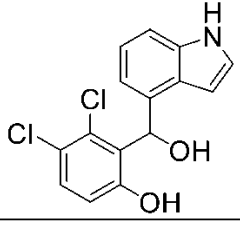
20

30

40

50

【表 7 - 8】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
46		<1	>30
47		<30	*
48		<10	*
49		<10	*
50		<1	>30
51		<10	*

【 0 6 3 4】

10

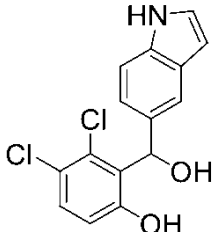
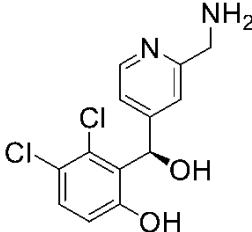
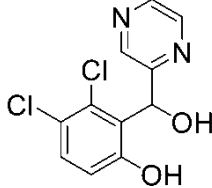
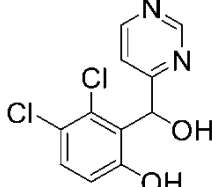
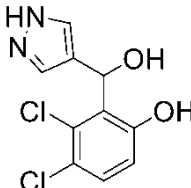
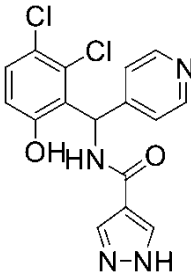
20

30

40

50

【表 7 - 9】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
52		<30	*
53		<1	>30
54		<10	*
55		<10	*
56		<10	*
57		<30	*

【 0 6 3 5 】

10

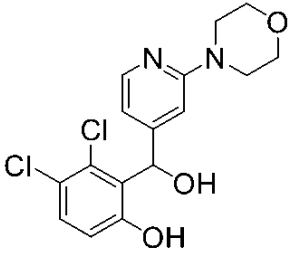
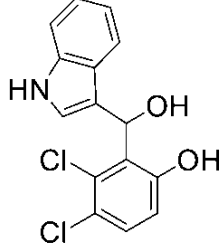
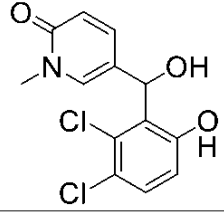
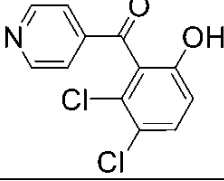
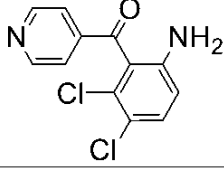
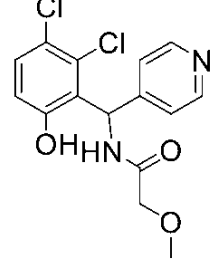
20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
58		<10	*
59		<30	*
60		<1	*
61		<10	*
62		<10	*
63		<10	*

【 0 6 3 6 】

10

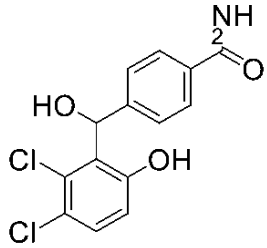
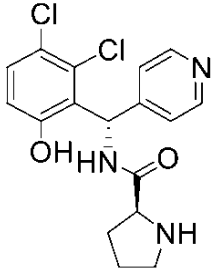
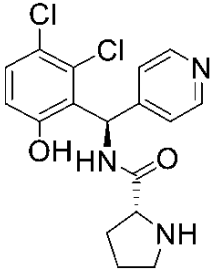
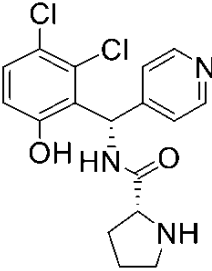
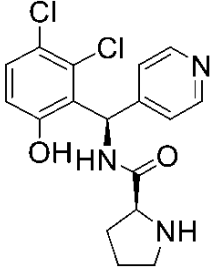
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
64		<1	>30
65		<30	*
66		<30	*
67		<10	*
68		<1	<30

【 0 6 3 7 】

10

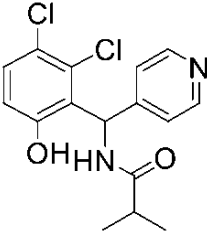
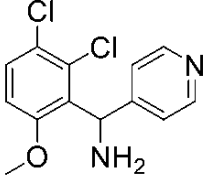
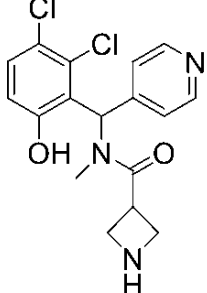
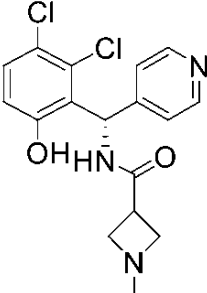
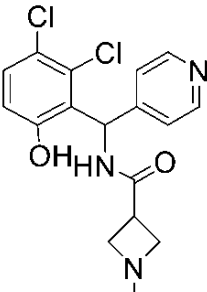
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
69		<30	*
70		<30	*
71		<30	*
72		<1	*
73		<1	>30

【 0 6 3 8 】

10

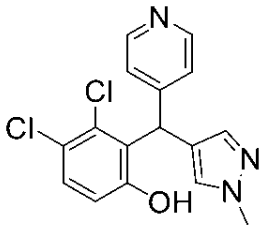
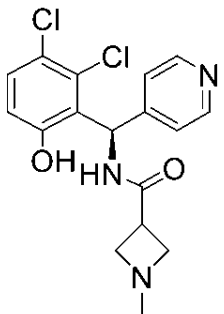
20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
74		<30	*
75		<10	*

*試験されなかった。

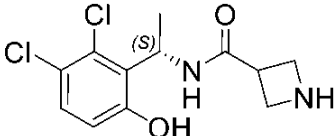
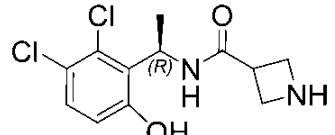
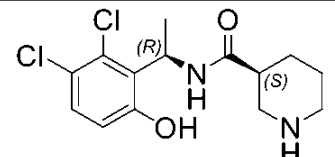
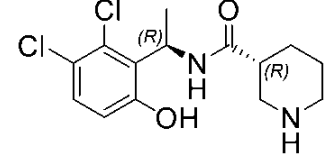
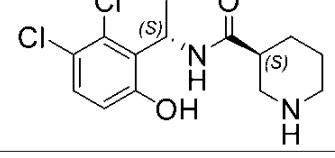
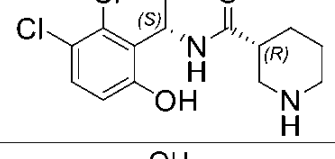
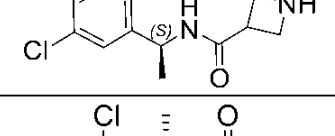
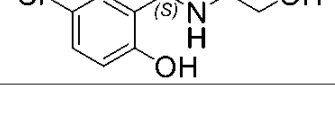
【 0 6 3 9】

表 7 は、K v 1 . 3 カリウムチャネルおよび h E R G チャネルに対するある特定の選択された化合物の阻害活性の要約を提供する。

【 0 6 4 0】

【表 8 - 1】

表 7. Kv1.3 カリウムチャネルおよび hERG チャネルに対するある
特定の例示された化合物の IC₅₀(μM)値

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
76		<1	>30
77		<1	*
78		<1	>30
79		<10	*
80		<10	*
81		<1	*
82		<10	*
83		<10	*

【 0 6 4 1】

10

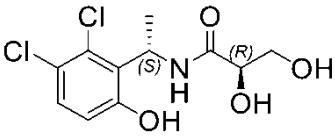
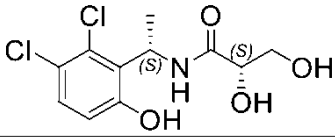
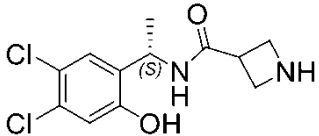
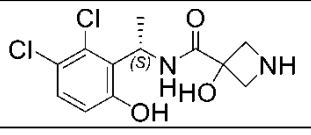
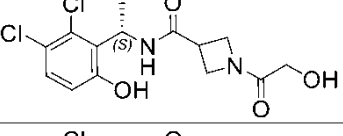
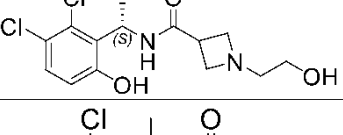
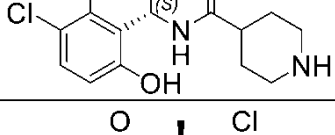
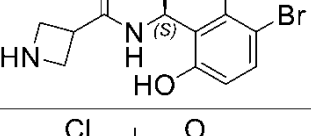
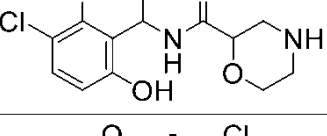
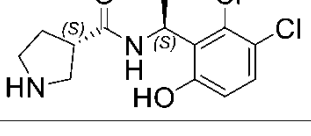
20

30

40

50

【表 8 - 2】

化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
84		<10	*
85		<10	*
86		<10	*
87		<10	*
88		<10	*
89		<1	>30
90		<1	*
91		<1	>30
92		<10	*
93		<1	*

【 0 6 4 2 】

10

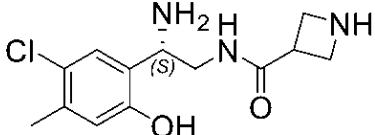
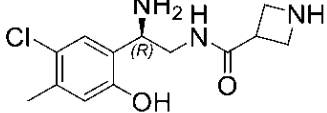
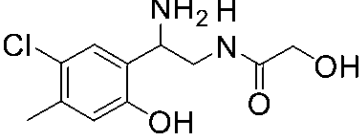
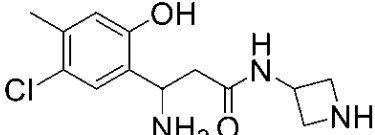
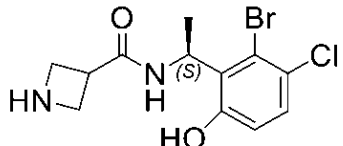
20

30

40

50

【表 8 - 3】

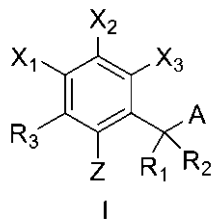
化合物 番号	構造	Kv1.3_IC ₅₀	hERG_IC ₅₀
94		<1	>30
95		<10	*
96		<10	*
97		<1	*
98		<1	>30

本願明細書に記載の発明は、以下の態様を包含し得る。

【 1 】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩

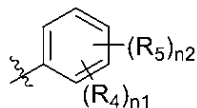
【化 1 1 6】



(式中、

A は、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ 、

【化 1 1 7】



またはNを含有し、1～5個の R_5 によって任意選択で置換されたヘテロアリールであり；
 Z は、 OR_a 、 NR_aR_b 、または $NR_b(C=O)R_a$ であり；
 X_1 、 X_2 、および X_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、CN、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、またはハロゲン化シクロアルキルであり；
あるいは X_2 および X_3 およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された5または6員アリールを形成し；
 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$ であり；
 R_3 の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；
 R_4 の各出現は独立に、CN、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}COOR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$ 、またはそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環であり；
 R_5 の各出現は独立に、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 CF_3 、 OCF_3 、オキソ、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 SO_2R_a 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ であり；
あるいは2つの R_5 基は、これらが結合している炭素または窒素原子と一緒に、3～7員の任意選択で置換された飽和または芳香族炭素環または複素環を形成し；
 R_6 および R_7 の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；
 R_a および R_b の各出現は独立に、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；
該当する場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_a 、および R_b のアルキル、シクロアルキル、スピロアルキル、ビスシクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、CN、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)R_8$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されており；
 R_8 の各出現は独立に、H、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり；あるいは2つの R_8 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；
 R_9 の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1\sim2}OR_8$ 、またはそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環であり、前記複素環は、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR_8$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{0\sim2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)(CH_2)_{0\sim2}N(R_8)_2$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～3個の置換基によって任意選択で置換されており；
 n_1 は、原子価が許す場合、1～3の整数であり；
 n_2 は、原子価が許す場合、0～3の整数であり；

10

20

30

40

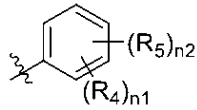
50

n_3 の各出現は独立に、0～4の整数である）。

[2]

Aが

【化118】



10

である、上記[1]に記載の化合物。

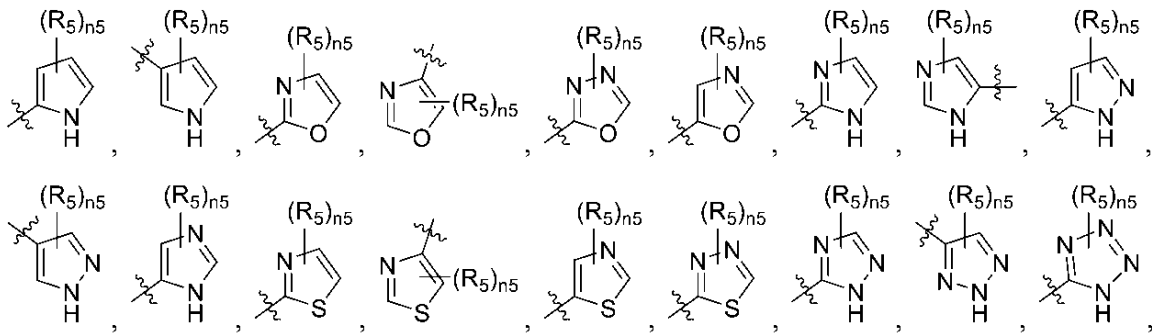
[3]

Aが、Nを含有し、1～5個の R_5 によって任意選択で置換されたヘテロアリールである、上記[1]に記載の化合物。

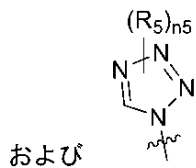
[4]

Aが、

【化119】



20



30

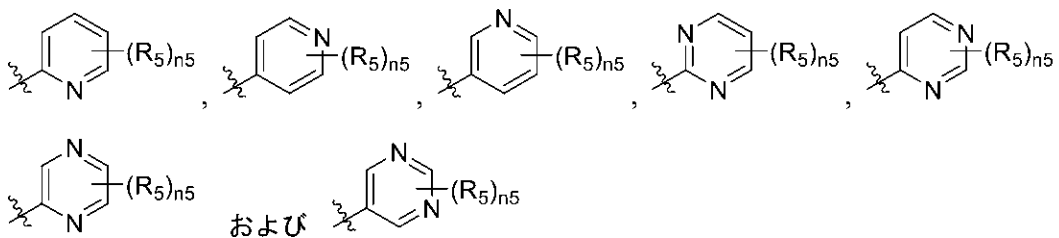
(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)

からなる群から選択される構造を有する、上記[3]に記載の化合物。

[5]

Aが、

【化120】



40

(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、0～3の整数である)

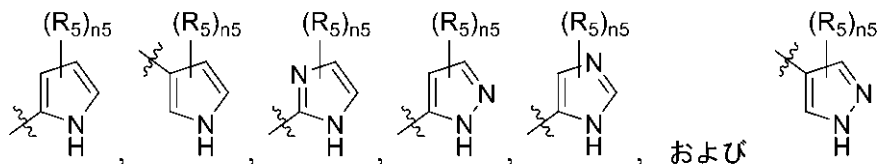
からなる群から選択される構造を有する、上記[3]に記載の化合物。

[6]

Aが、

50

【化 1 2 1】



(式中、 n_5 は、原子価が許す場合、 $0 \sim 3$ の整数である)

からなる群から選択される構造を有する、上記「3」に記載の化合物。

[7]

Aが、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ である、上記「1」に記載の化合物。

[8]

Aが、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R_9$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aSO_2R_9$ である、上記[7]に記載の化合物。

[9]

Aが、(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)R₉、(CR₆R₇)_{n3}NR_aSO₂R₉、(CR₆R₇)_{n3}CONR_aR₉、(CR₆R₇)_{n3}SO₂NR_aR₉、または(CR₆R₇)_{n3}(C=O)NR_a(C=O)R₉である、上記「7」に記載の化合物。

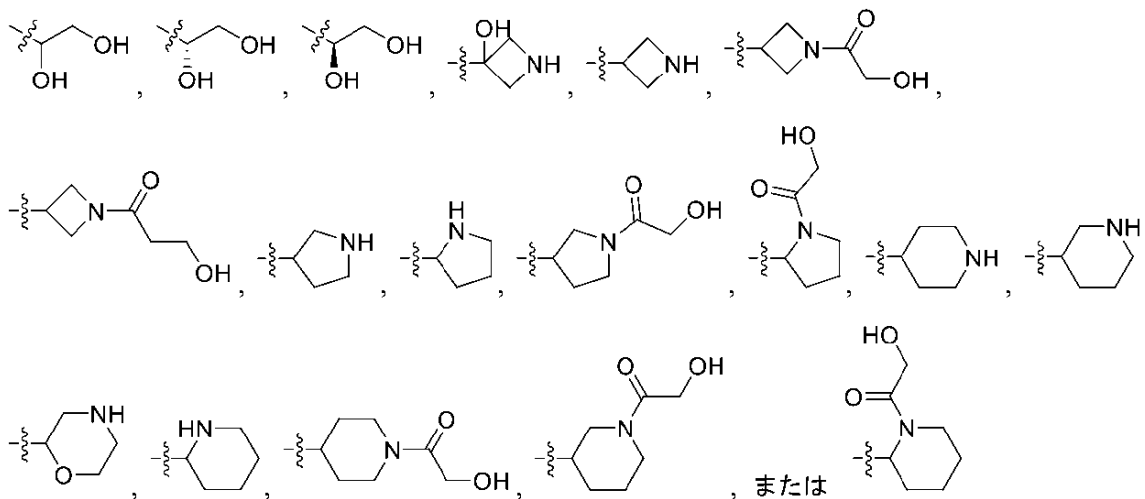
[1 0]

Aが、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NR_aC(=O)(CH_2)_{1\sim 2}OR_b$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NR_a$
 $(C=O)R_9$ 、または $-(CH_2)_{0\sim 2}(C=O)NR_aR_9$ である、上記〔7〕に記
 載の化合物。

[1 1]

R₉が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、

【化 1 2 2】

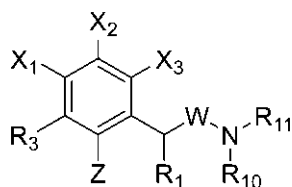


である、上記〔7〕に記載の化合物。

[1 2]

前記化合物が、式 I a の構造

【化 1 2 3】



(式中、

R_1 の各出現は独立に、 H 、 NH_2 、 OH 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

W の各出現は独立に、非存在、 CH_2 、 $C=O$ 、または $CH_2C=O$ であり；

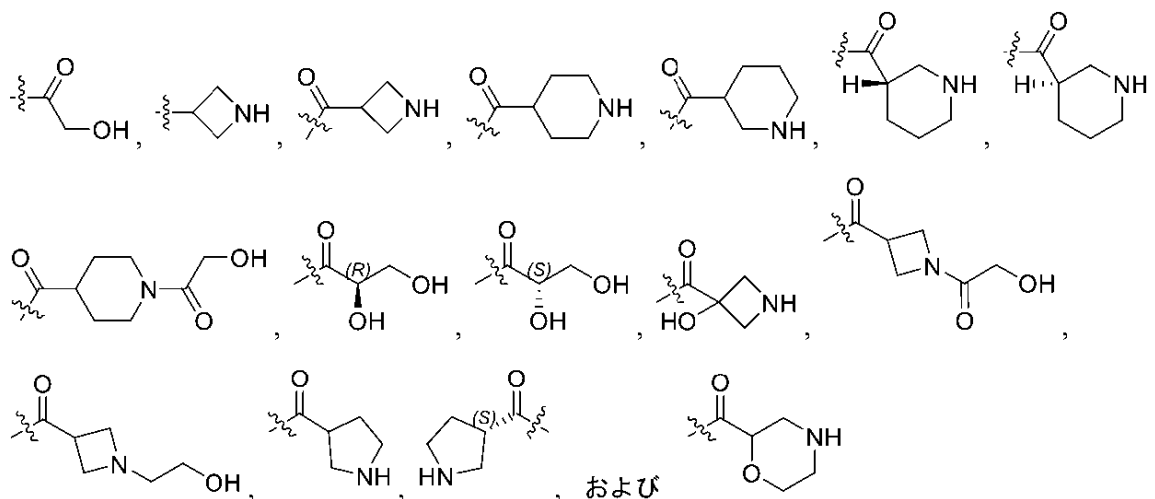
R_{10} および R_{11} がそれぞれ独立に、 H 、アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR_8$ 、 $(C=O)R_9$ 、 SO_2R_9 、アリール、ヘテロアリール、複素環であり；あるいは R_{10} および R_{11} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ N 、 O 、および S からなる群から選択される $0\sim 3$ 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する)

を有する、上記【1】に記載の化合物。

【13】

R_{10} および R_{11} がそれぞれ独立に、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

【化 1 2 4】



からなる群から選択される、上記【12】に記載の化合物。

【14】

R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H またはアルキルである、上記【1】から【13】のいずれか一項に記載の化合物。

【15】

R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、アルキル、 OR_a 、または NR_aR_b である、上記【1】から【13】のいずれか一項に記載の化合物。

【16】

R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、または $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$ である、上記【1】から【13】のいずれか一項に記載の化合物。

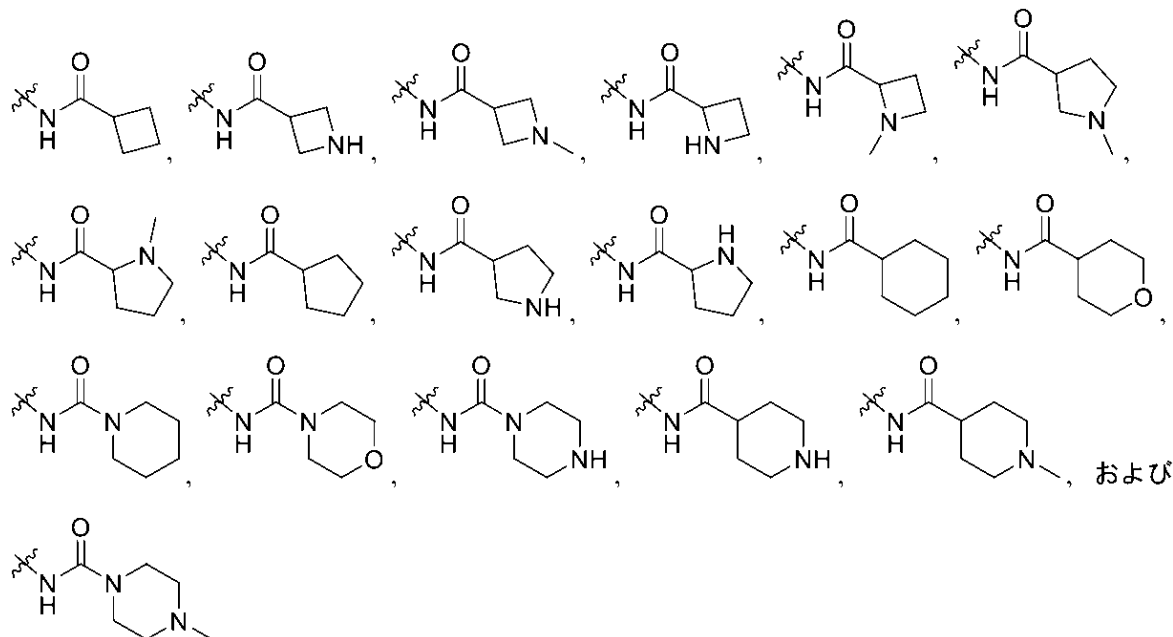
【17】

R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、 Me 、 OH 、 CH_2OH 、 NH_2 、 CH_2NH_2

、 CONH_2 、 CONHMe_2 、 CONMe_2 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{Me}$ 、または $\text{NMe}(\text{CO})\text{Me}$ である、上記〔1〕から〔13〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔18〕

R_1 および R_2 がそれぞれ独立に、 H 、 Me 、 OH 、
〔化125〕



10

20

からなる群から選択される、上記〔1〕から〔13〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔19〕

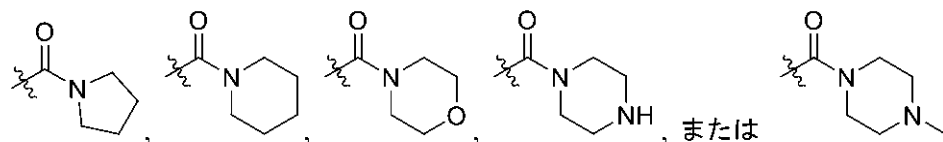
R_4 の少なくとも1つの出現が独立に、 CN 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}\text{NR}_a(\text{C}=\text{O})\text{R}_b$ 、または $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{n3}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ である、上記〔1〕から〔18〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔20〕

R_4 の少なくとも1つの出現が、 CN 、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 CONH_2 、 CONHMe_2 、 CONMe_2 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{Me}$ 、 $\text{NMe}(\text{CO})\text{Me}$ 、 CH_2CONH_2 、 $\text{CH}_2\text{CONHMe}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})\text{Me}$ 、または $\text{CH}_2\text{NMe}(\text{CO})\text{Me}$ である、上記〔19〕に記載の化合物。

〔21〕

R_4 の少なくとも1つの出現が、 CH_2NH_2 、
〔化126〕



40

である、上記〔19〕に記載の化合物。

〔22〕

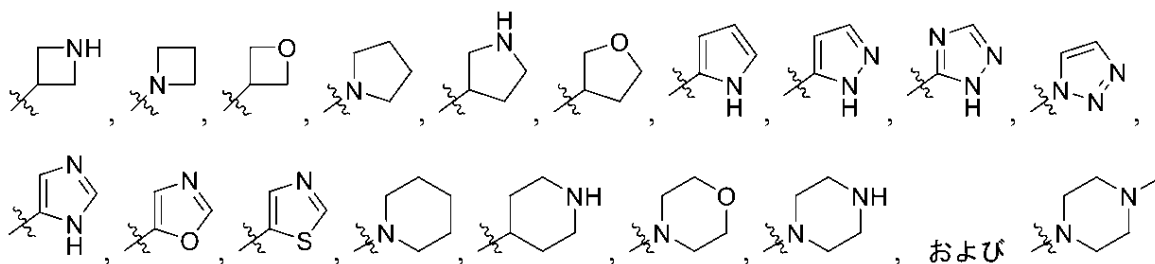
R_4 の少なくとも1つの出現が、それぞれ N 、 O 、および S からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である、上記〔1〕から〔18〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔23〕

R_4 の少なくとも1つの出現が、

50

【化 1 2 7】



(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または (C=O) C₁ ~ 4 アルキルによって任意選択で置換されている)

からなる群から選択される複素環である、上記 [22] に記載の化合物。

[24]

R₅ の少なくとも 1 つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、CF₃、OCF₃、OR_a、(CR₆R₇)_{n3}OR_a、(C=O)R_b、(C=O)OR_b、または SO₂R_a である、上記 [1] から [23] のいずれか一項に記載の化合物。

[25]

R₅ の少なくとも 1 つの出現が、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}OR_b、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_aSO₂R_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)R_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b、または (CR₆R₇)_{n3}(C=O)NR_aR_b である、上記 [1] から [23] のいずれか一項に記載の化合物。

[26]

R₅ の少なくとも 1 つの出現が、H、ハロゲン、アルキル、OH、NH₂、CN、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHMe₂、または CONMe₂ である、上記 [1] から [23] のいずれか一項に記載の化合物。

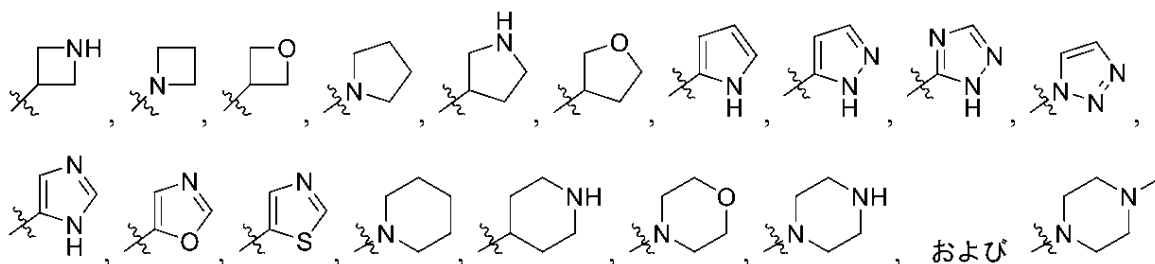
[27]

R₅ の少なくとも 1 つの出現が、それぞれ N、O、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された複素環である、上記 [1] から [23] のいずれか一項に記載の化合物。

[28]

R₅ の少なくとも 1 つの出現が、

【化 1 2 8】



(式中、複素環は、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または (C=O) C₁ ~ 4 アルキルによって任意選択で置換されている)

からなる群から選択される複素環である、上記 [27] に記載の化合物。

[29]

2 つの R₅ 基が、これらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員の任意選択

10

20

30

40

50

で置換された炭素環または複素環を形成する、上記 [1] から [23] のいずれか一項に記載の化合物。

[30]

R_6 および R_7 の各出現が独立に、H またはアルキルである、上記 [1] から [18] のいずれか一項に記載の化合物。

[31]

Z が OR_a 、または NR_aR_b である、上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載の化合物。

[32]

Z が OR_a である、上記 [1] から [31] のいずれか一項に記載の化合物。

10

[33]

Z が OH、OMe、 NH_2 、NHMe、または NMe_2 である、上記 [31] に記載の化合物。

[34]

Z が OH である、上記 [33] に記載の化合物。

[35]

X_1 が H またはハロゲンである、上記 [1] から [34] のいずれか一項に記載の化合物。

[36]

X_1 がフッ化アルキル、アルキル、またはシクロアルキルである、上記 [1] から [34] のいずれか一項に記載の化合物。

20

[37]

X_1 が H、Cl、Br、Me、または CF_3 である、上記 [1] から [34] のいずれか一項に記載の化合物。

[38]

X_1 が H または Cl である、上記 [37] に記載の化合物。

[39]

X_2 が H、またはハロゲンである、上記 [1] から [38] のいずれか一項に記載の化合物。

[40]

X_2 がフッ化アルキル、アルキル、またはシクロアルキルである、上記 [1] から [38] のいずれか一項に記載の化合物。

30

[41]

X_2 が H、Cl、Br、Me、または CF_3 である、上記 [1] から [38] のいずれか一項に記載の化合物。

[42]

X_2 が H、または Cl である、上記 [41] に記載の化合物。

[43]

X_3 が H、またはハロゲンである、上記 [1] から [42] のいずれか一項に記載の化合物。

40

[44]

X_3 がフッ化アルキル、アルキル、またはシクロアルキルである、上記 [1] から [42] のいずれか一項に記載の化合物。

[45]

X_3 が H、Cl、Br、Me、または CF_3 である、上記 [1] から [42] のいずれか一項に記載の化合物。

[46]

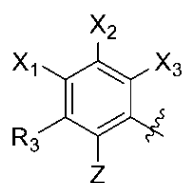
X_3 が H または Cl である、上記 [1] から [42] のいずれか一項に記載の化合物。

[47]

構造部分

50

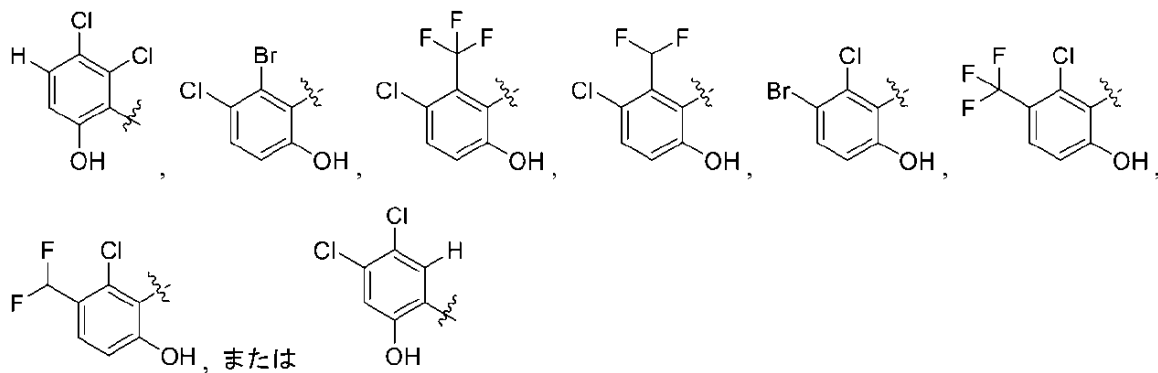
【化 1 2 9】



が、その各々が R_3 によって置換されている、

10

【化 1 3 0】



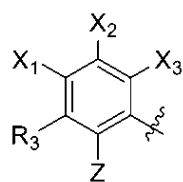
20

の構造を有する、上記【1】から【30】のいずれか一項に記載の化合物。

【48】

構造部分

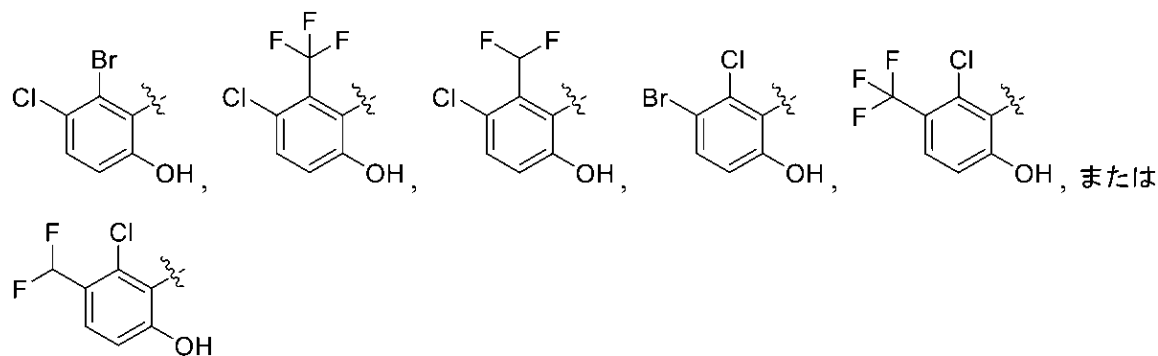
【化 1 3 1】



30

が、

【化 1 3 2】



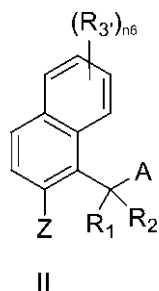
40

の構造を有する、上記【1】に記載の化合物。

【49】

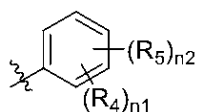
50

前記化合物が、式Ⅱの構造
【化 1 3 3】



10

(式中、
A の各出現は独立に、
【化 1 3 4】



20

またはNを含有し、1～5個のR₅によって任意選択で置換されたヘテロアリールであり；
R₃の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；
n₆は独立に、0～6の整数である）
を有する、上記【1】から【34】のいずれか一項に記載の化合物。

【50】

R₃が、Hまたはアルキルである、上記【1】から【46】のいずれか一項に記載の化合物。

【51】

R₃がハロゲンである、上記【1】から【46】のいずれか一項に記載の化合物。

【52】

n₁が1、2、または3である、上記【1】から【3】のいずれか一項に記載の化合物。

【53】

n₂が0、1、2、または3である、上記【1】から【3】のいずれか一項に記載の化合物。

【54】

n₃の各出現が独立に、0、1、または2である、上記【1】から【9】のいずれか一項に記載の化合物。

【55】

n₅が0、1、または2である、上記【4】から【6】のいずれか一項に記載の化合物。

【56】

R_aまたはR_bの少なくとも1つの出現が独立に、H、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである、上記【1】から【55】のいずれか一項に記載の化合物。

【57】

R_aまたはR_bの少なくとも1つの出現が独立に、H、Me、Et、Pr、または

30

40

50

[6 9]

前記心血管障害が虚血性脳卒中である、上記 [6 2] に記載の方法。

[7 0]

前記腎臓疾患が慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である、上記 [6 2] に記載の方法。

[7 1]

前記状態が、がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、肥満、II型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択される、上記 [6 2] に記載の方法。

10

[7 2]

前記哺乳動物種がヒトである、上記 [6 2] に記載の方法。

[7 3]

それを必要とする哺乳動物種のKv1.3カリウムチャネルを遮断する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの上記 [1] から [6 0] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記哺乳動物種に投与するステップを含む、方法。

[7 4]

前記哺乳動物種がヒトである、上記 [7 3] に記載の方法。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4427(2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/455(2006.01)	A 6 1 K	31/455	
A 6 1 K	31/4965(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/505(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	213/38 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	213/40 (2006.01)	C 0 7 D	213/38	C S P
C 0 7 D	213/64 (2006.01)	C 0 7 D	213/40	
C 0 7 D	213/73 (2006.01)	C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	213/81 (2006.01)	C 0 7 D	213/73	
C 0 7 D	213/84 (2006.01)	C 0 7 D	213/81	
C 0 7 D	231/12 (2006.01)	C 0 7 D	213/84	Z
C 0 7 D	239/26 (2006.01)	C 0 7 D	231/12	B
C 0 7 D	241/12 (2006.01)	C 0 7 D	231/12	E
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	239/26	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	241/12	
		C 0 7 D	401/04	
		C 0 7 D	401/12	

サーティナインス フロア

(72)発明者 イェンセン, モルテン エステルガールド

デンマーク国, 2 9 0 0 ヘレルプ, ストランドフェーイェン 4 4, プライスウォーターハウス
ーパース内

(72)発明者 ジョギーニ, ビシュワナス

インド国, ハイデラバード 5 0 0 0 3 4, バンジャラ ヒルズ, 8-2-1 2 0 / 1 1 3, ロー
ド ナンバー 2, サナリ インフォパーク

(72)発明者 スノウ, ロジャー ジョン

アメリカ合衆国, コネティカット州 0 6 8 1 1, ダンベリー, イースト ゲート ロード 2 9

審査官 増永 淳司

(56)参考文献 特公昭 5 4 - 0 3 7 2 0 5 (J P, B 2)

特開 2 0 1 6 - 0 7 4 6 8 9 (J P, A)

特開平 0 7 - 3 0 9 8 3 7 (J P, A)

特開平 0 9 - 2 7 8 7 5 7 (J P, A)

特表2012-500835 (JP, A)

特表2000-516925 (JP, A)

特表2002-501912 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 213/30

A61K 31/415

A61K 31/44

A61K 31/4409

A61K 31/4412

A61K 31/4427

A61K 31/4439

A61K 31/455

A61K 31/4965

A61K 31/505

A61K 31/5377

A61P 1/00

A61P 1/02

A61P 1/04

A61P 3/00

A61P 3/04

A61P 3/10

A61P 9/00

A61P 9/10

A61P 13/12

A61P 17/00

A61P 17/06

A61P 19/00

A61P 19/02

A61P 25/00

A61P 25/02

A61P 25/28

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/02

A61P 37/06

A61P 43/00

C07D 213/38

C07D 213/40

C07D 213/64

C07D 213/73

C07D 213/81

C07D 213/84

C07D 231/12

C07D 239/26

C07D 241/12

C07D 401/04

C07D 401/12

CAplus/REGISTRY (STN)