

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年9月26日(2019.9.26)

【公表番号】特表2018-527340(P2018-527340A)

【公表日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-506998(P2018-506998)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04 (2006.01)
A 61 K 31/4709 (2006.01)
C 07 D 401/14 (2006.01)
C 07 D 405/14 (2006.01)
C 07 D 413/14 (2006.01)
C 07 D 417/14 (2006.01)
A 61 K 31/497 (2006.01)
A 61 K 31/506 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 P 17/00 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 37/02 (2006.01)
A 61 P 19/02 (2006.01)
A 61 P 1/04 (2006.01)
A 61 P 17/06 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04
A 61 K 31/4709
C 07 D 401/14
C 07 D 405/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
A 61 K 31/497
A 61 K 31/506
A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 P 17/00
A 61 P 35/00
A 61 P 29/00
A 61 P 37/02
A 61 P 19/02
A 61 P 1/04
A 61 P 17/06
A 61 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月13日(2019.8.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

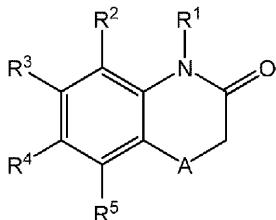
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化1】



(I)

[式中、

Aは、-CH₂-又は酸素であり、

R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり、

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

(式中、

R^aは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、

R^bは、水素、ヒドロキシル又はC₁～C₆アルキルであり、

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

R^dは、水素又はC₁～C₆アルキルであり、

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

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

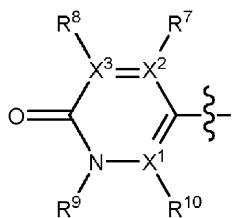
R^gは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、(C₃～C₆シクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(3～7員のヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキル、(C₆～C₁₀アリール)C₁～C₆アルキル又は(5～10員のヘテロアリール)C₁～C₆アルキルであり、

R^hは、水素、C₁～C₄アルキル、-C(O)(R⁶)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(R⁶)又は-C(O)N(R⁶)(R^{6'})である

R³及びR⁴の1つは、式(II)の基を表すが、但し、R³が式(II)の基である場合、R⁴は、R²及びR⁵と同じ定義を有しており、R⁴が式(II)の基である場合、R³は、R²及びR⁵と同じ定義を有しており、

式(II)の基は、以下の構造：

【化2】



(II)

(式中、

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

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

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

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

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

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

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

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

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項2】

Aが-CH₂-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が水素又はメチルである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

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

R^a が、Hであり、

R^b が、H又はメチルであり、

R^c が、ベンジル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、

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

R^dが、水素又はメチルであり、

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

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

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

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

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

【請求項5】

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

R^aが、Hであり、

R^bが、H又はメチルであり、

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

R^dが、水素又はメチルであり、

R^eが、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジル、テトラヒドロピラニル、-CH₂(ピリジル)又は-CH(C₆H₃)(ピリジル)であり、

R^fが、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、-CH₂(ピリジル)、-CH(C₆H₃)(ピリジル)、-CH₂(ピラジニル)、-CH₂

(ピリミジニル)、-CH₂ (テトラヒドロピラニル)、-CH₂ (シクロペンチル)、-CH₂ (シクロヘキシリル)、-CH₂ (オキサゾリル) 又は-CH₂ (チアゾリル) であり、

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

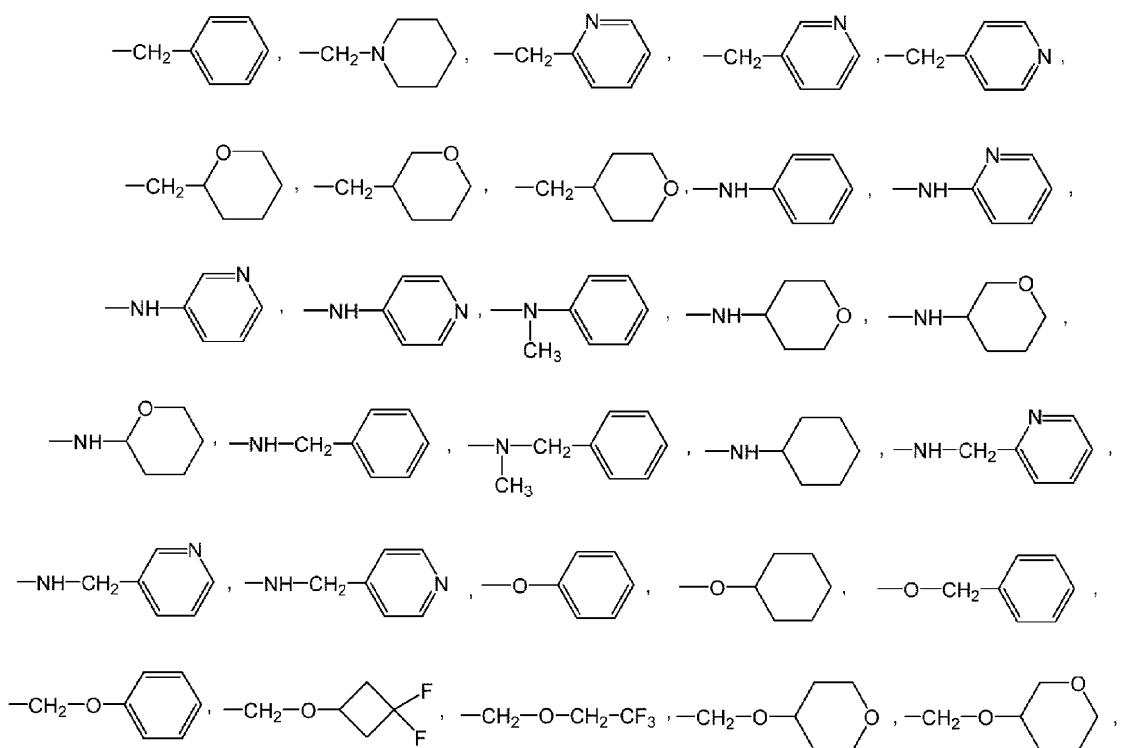
R^h が、水素、メチル又はアセチルであり、

R^c、R^e、R^f 及び R^g がそれぞれ、ハロゲン、CN、C₁ ~ C₆ アルキル又はC₁ ~ C₆ アルコキシである1 ~ 3つの基により任意選択で置換されている、請求項1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

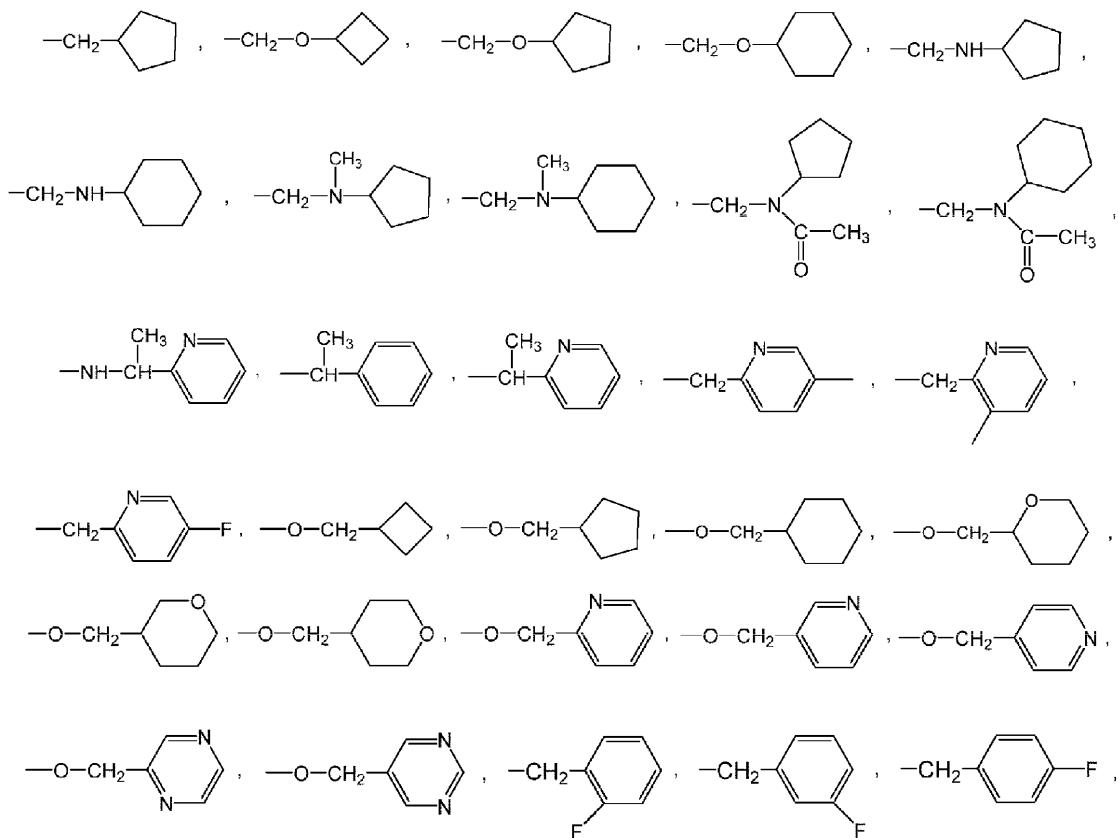
【請求項 6】

R²、R³、R⁴ 又は R⁵ が、以下の基：

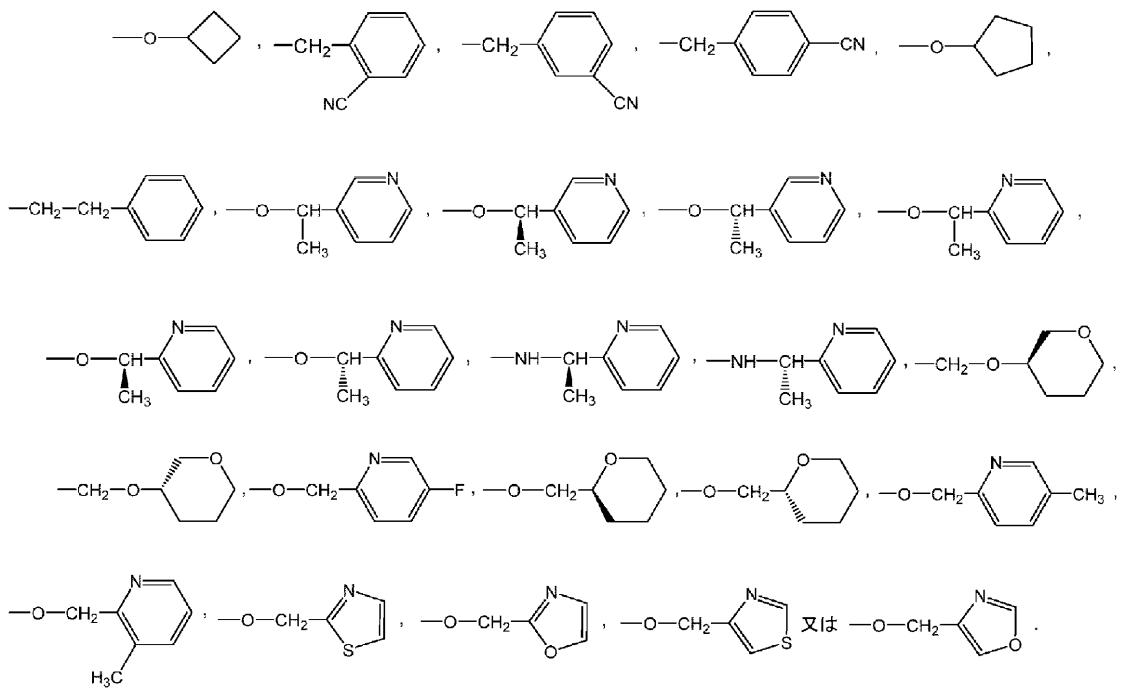
【化3】



【化 4】



【化 5】

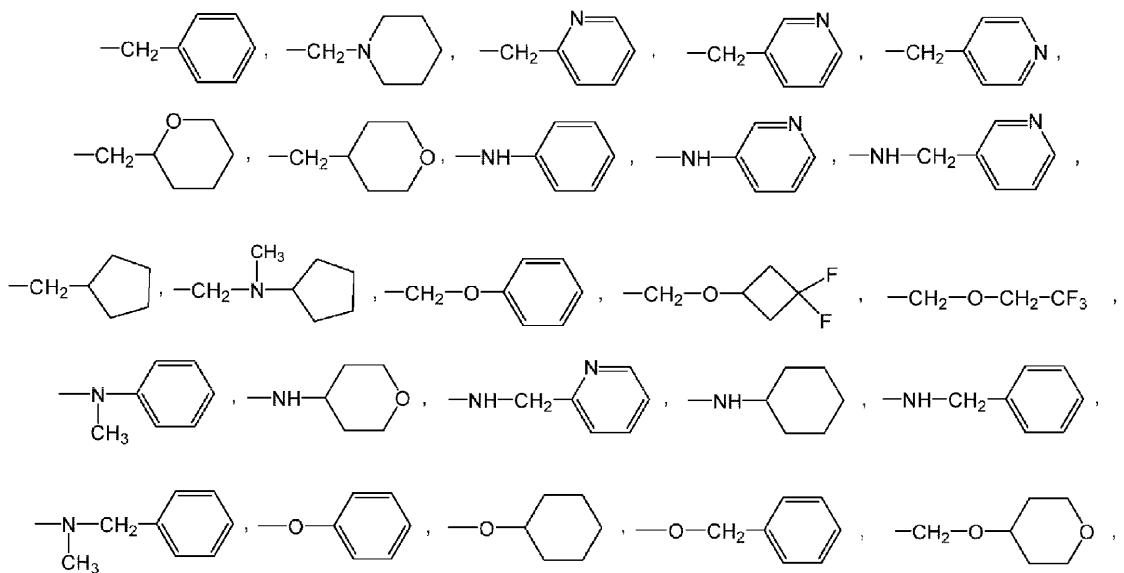


を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

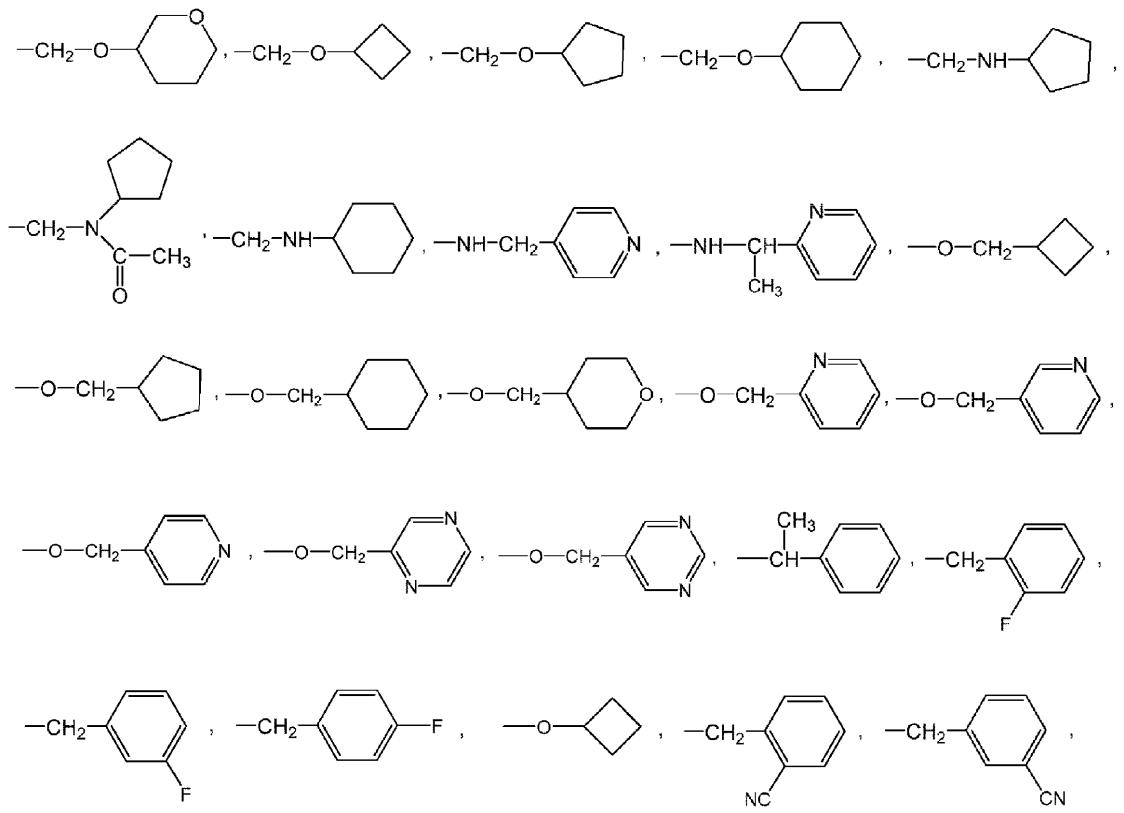
【請求項7】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、以下の基：

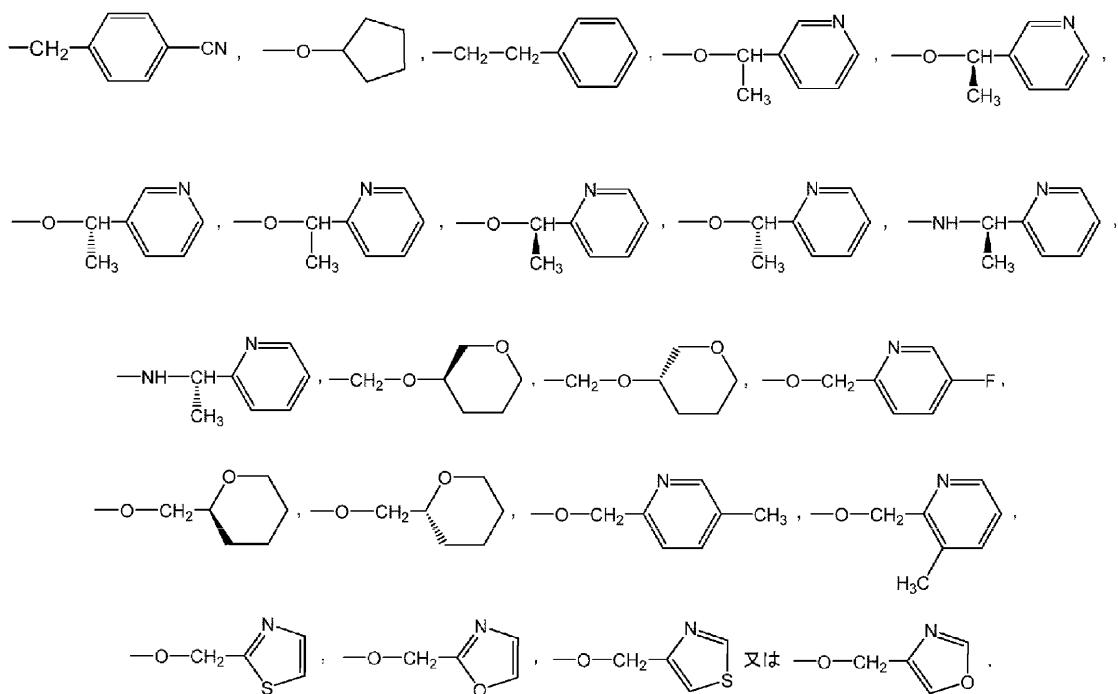
【化 6】



【化 7】



【化 8】



を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X¹、X² 及び X³ が、すべて炭素原子であり、

R⁷ 及び R¹⁰ が、水素であり、

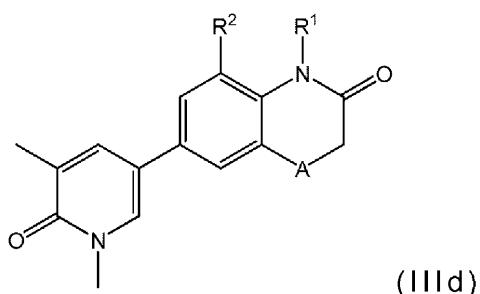
R⁸ が、C₁、C_N、NHR⁶、又は、置換若しくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル若しくは C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり、

R⁹ が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

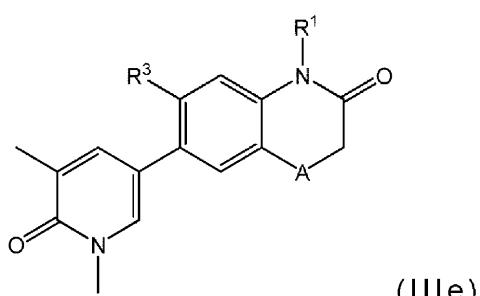
【請求項 9】

以下の式 (III d)、(III e) 又は (III f) :

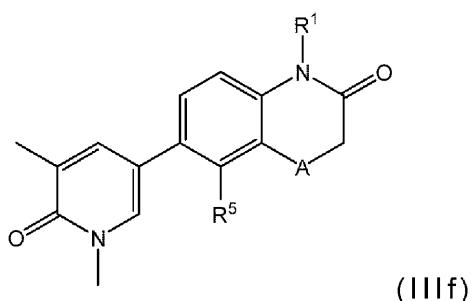
【化 9】



【化 10】



【化11】



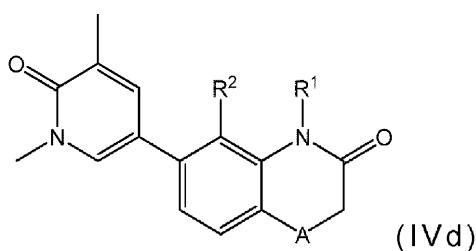
(式中、Aは、請求項1又は2に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は3に記載された通りであり、R²、R³及びR⁵は、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載された通りである)

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

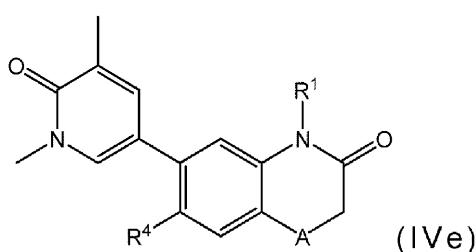
【請求項10】

以下の式(I V d)、(I V e)又は(I V f)：

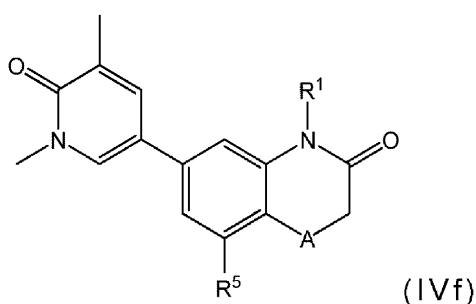
【化12】



【化13】



【化14】



(式中、Aは、請求項1又は2に記載された通りであり、R¹は、請求項1又は3に記載された通りであり、R²、R⁴及びR⁵は、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載された通りである)

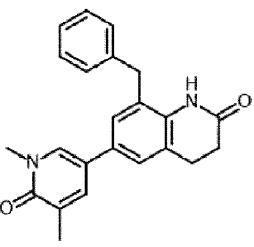
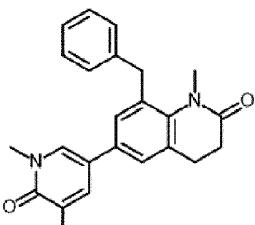
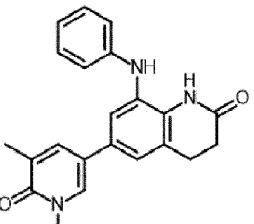
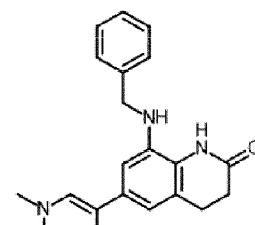
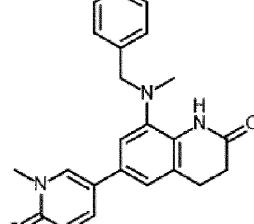
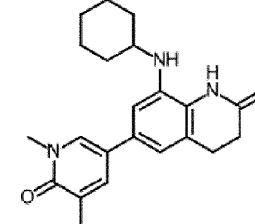
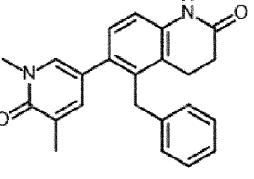
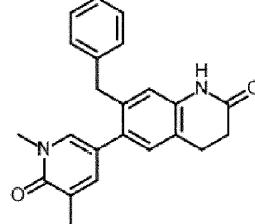
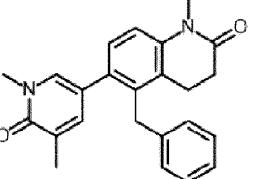
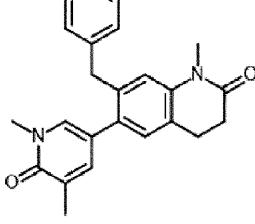
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラ

ッグである、請求項 1 に記載の化合物。

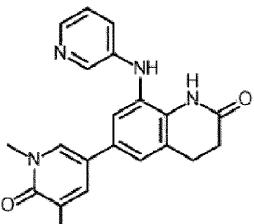
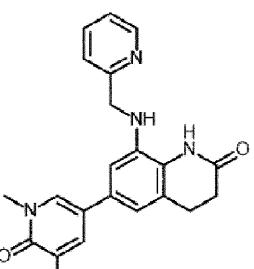
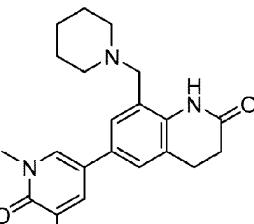
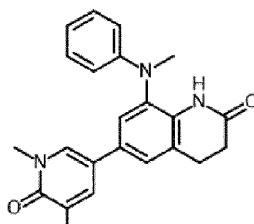
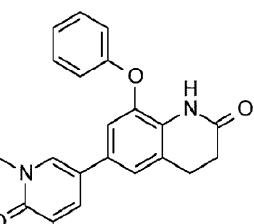
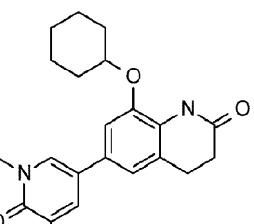
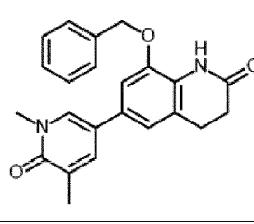
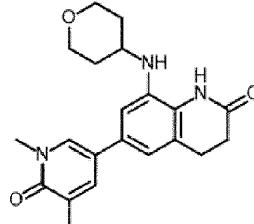
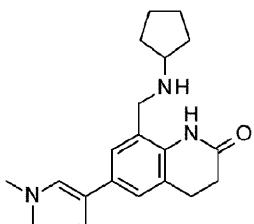
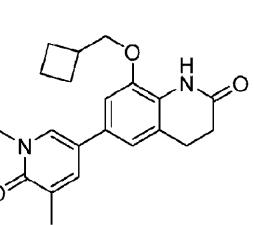
【請求項 1 1】

下記化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

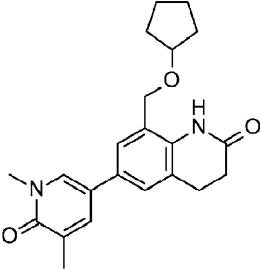
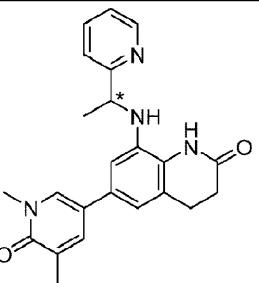
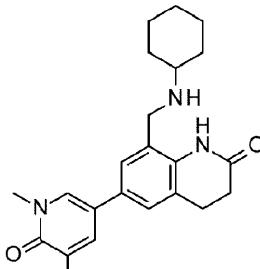
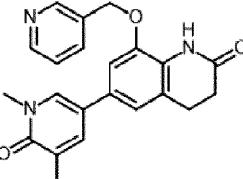
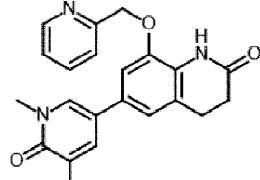
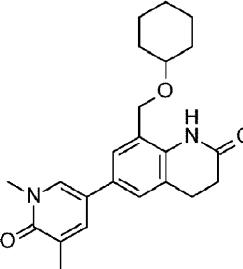
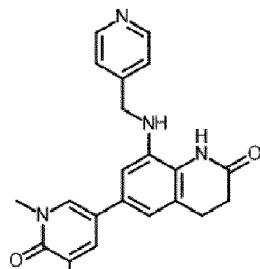
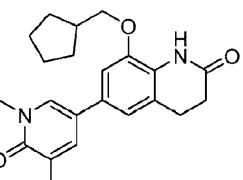
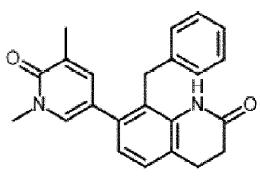
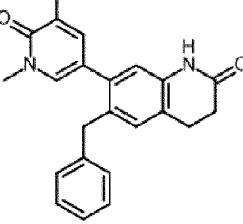
【化 1 5】

 <p>化合物 1</p>	 <p>化合物 2</p>
 <p>化合物 3</p>	 <p>化合物 4</p>
 <p>化合物 5</p>	 <p>化合物 6</p>
 <p>化合物 7</p>	 <p>化合物 8</p>
 <p>化合物 9</p>	 <p>化合物 10</p>

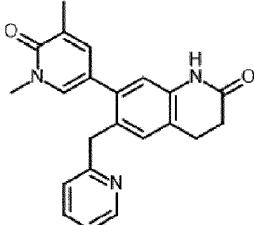
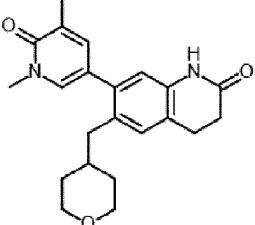
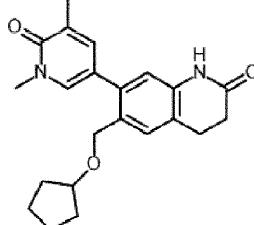
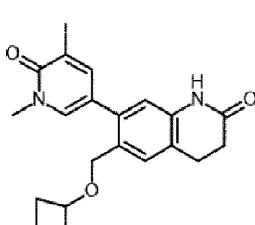
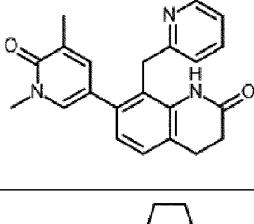
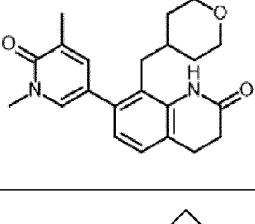
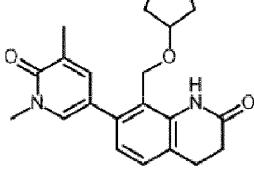
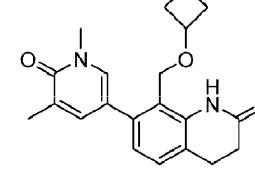
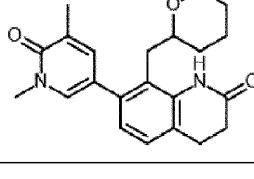
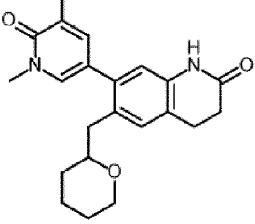
【化 16】

【化17】

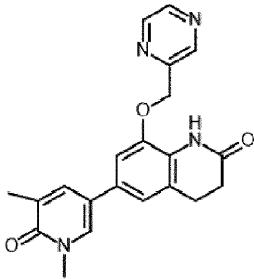
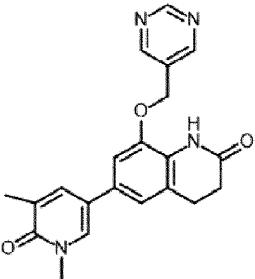
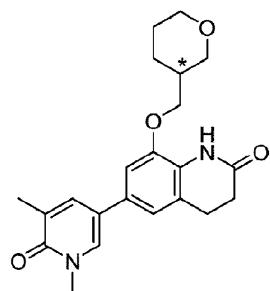
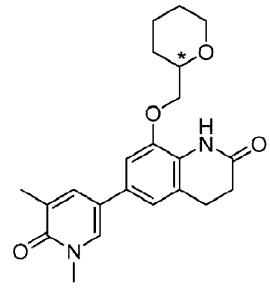
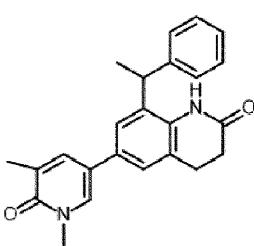
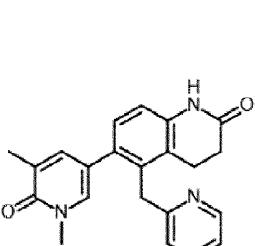
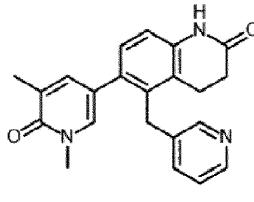
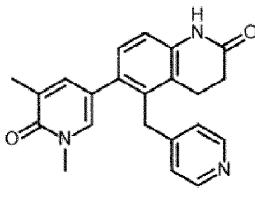
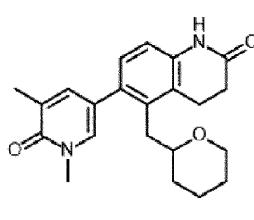
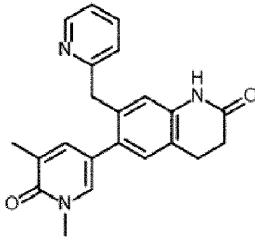
 <p>化合物 21</p>	 <p>化合物 22 及び 23 (化合物 22 及び 23 は、鏡像異性体である)</p>
 <p>化合物 24</p>	 <p>化合物 25</p>
 <p>化合物 26</p>	 <p>化合物 27</p>
 <p>化合物 28</p>	 <p>化合物 29</p>
 <p>化合物 30</p>	 <p>化合物 31</p>

【化 1 8】

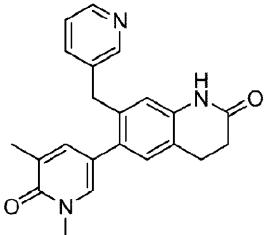
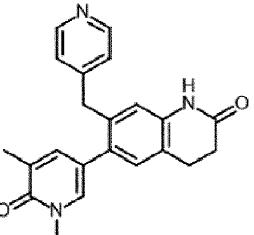
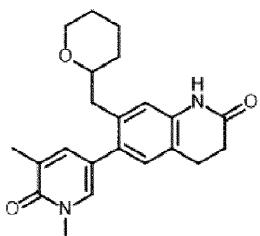
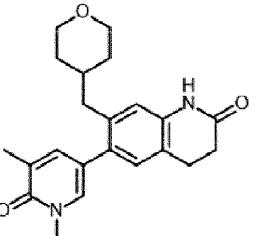
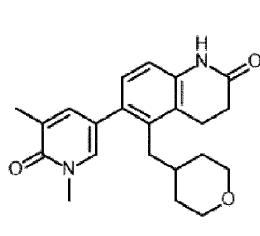
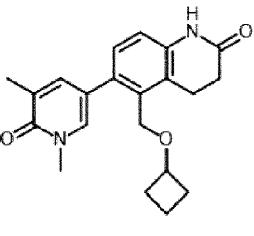
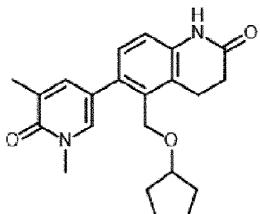
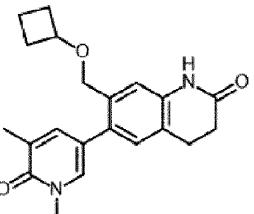
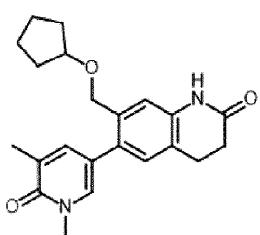
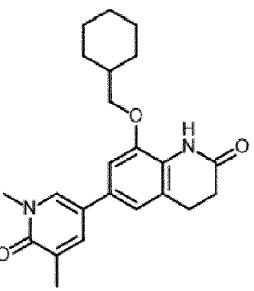
	化合物 32		化合物 33
	化合物 34		化合物 35
	化合物 36		化合物 37
	化合物 38		化合物 39
	化合物 40		化合物 41

【化19】

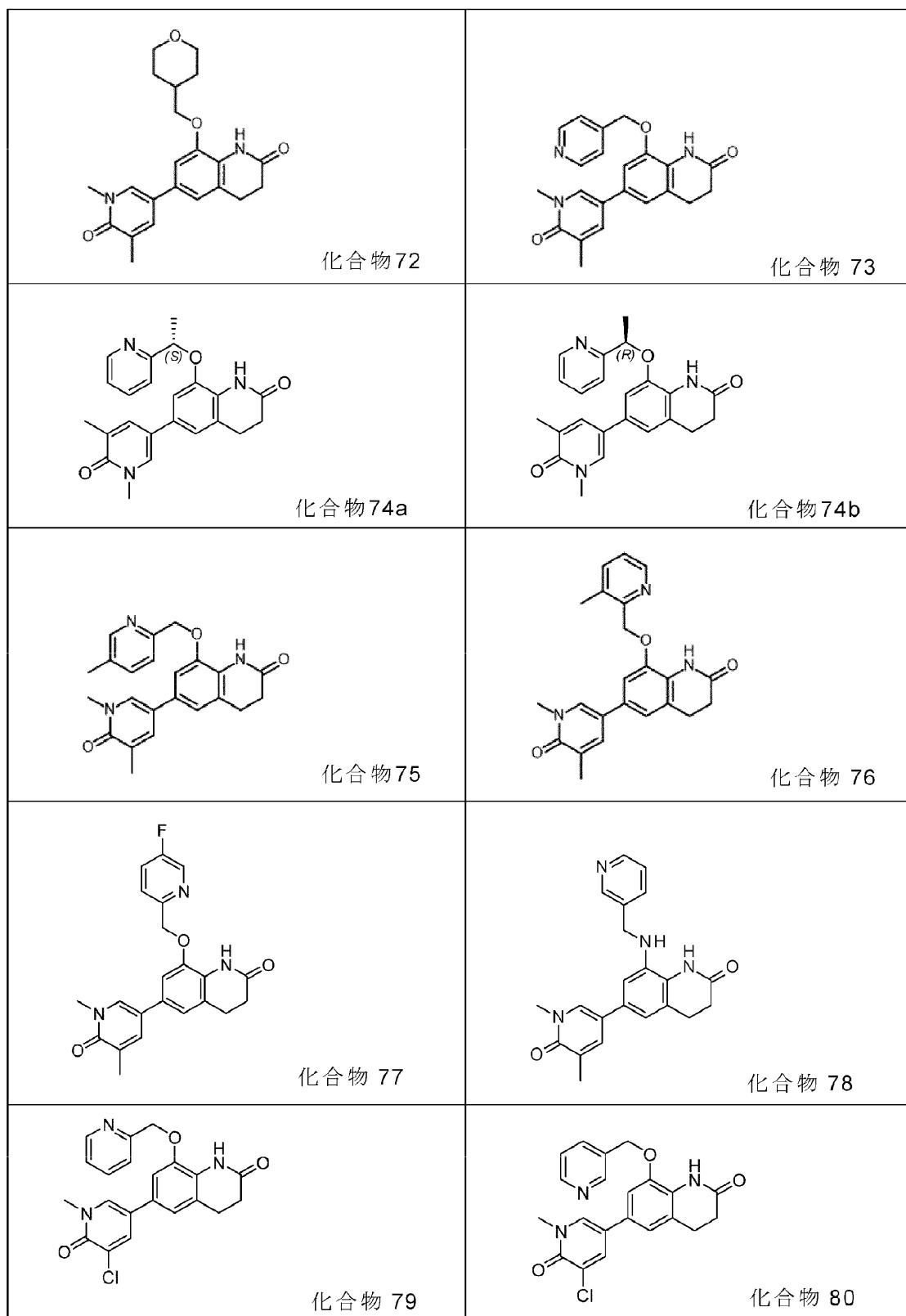
【化 2 0】

 <p>化合物 52</p>	 <p>化合物 53</p>
 <p>化合物 54a 及び 54b (化合物 54a 及び 54b は、鏡像異性体である)</p>	 <p>化合物 55a 及び 55b (化合物 55a 及び 55b は、鏡像異性体である)</p>
 <p>化合物 56</p>	 <p>化合物 57</p>
 <p>化合物 58</p>	 <p>化合物 59</p>
 <p>化合物 60</p>	 <p>化合物 61</p>

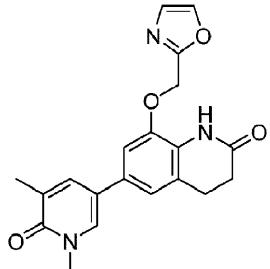
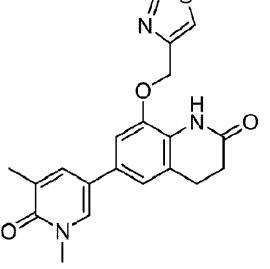
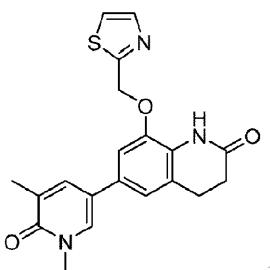
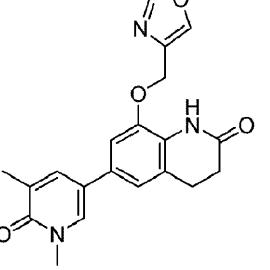
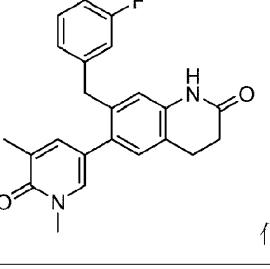
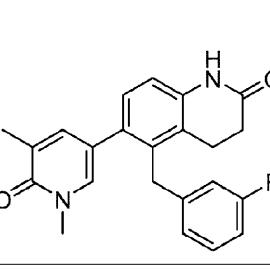
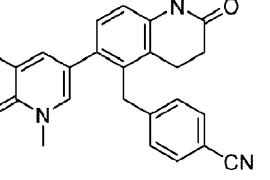
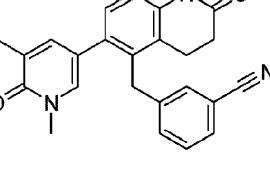
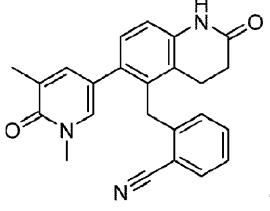
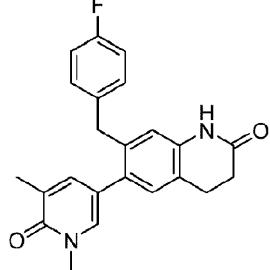
【化 2 1】

 <p>化合物 62</p>	 <p>化合物 63</p>
 <p>化合物 64</p>	 <p>化合物 65</p>
 <p>化合物 66</p>	 <p>化合物 67</p>
 <p>化合物 68</p>	 <p>化合物 69</p>
 <p>化合物 70</p>	 <p>化合物 71</p>

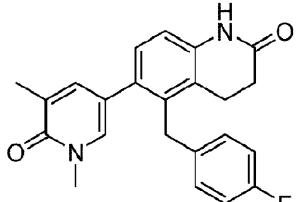
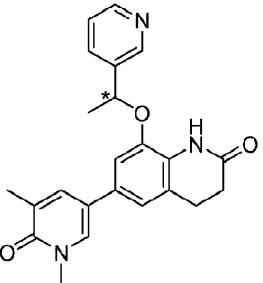
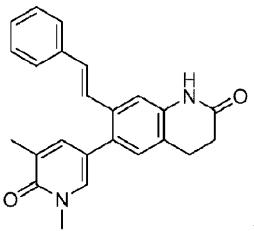
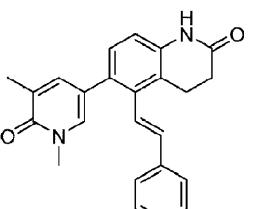
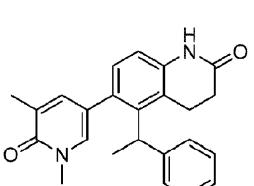
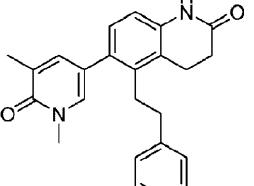
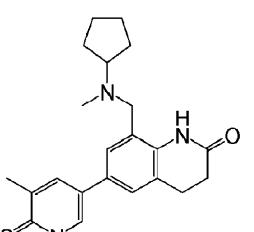
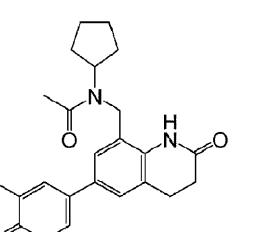
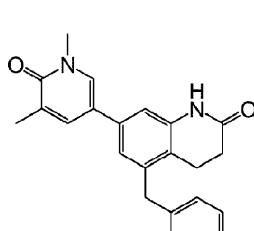
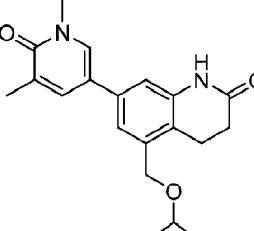
【化 2 2】



【化 2 3】

 <p>化合物 81</p>	 <p>化合物 82</p>
 <p>化合物 83</p>	 <p>化合物 84</p>
 <p>化合物 85</p>	 <p>化合物 86</p>
 <p>化合物 87</p>	 <p>化合物 88</p>
 <p>化合物 89</p>	 <p>化合物 90</p>

【化 2 4】

 <p>化合物 91</p>	 <p>化合物 92a 及び 92b (化合物 92a 及び 92b は、鏡像異性体である)</p>
 <p>化合物 93</p>	 <p>化合物 94</p>
 <p>化合物 95</p>	 <p>化合物 96</p>
 <p>化合物 97</p>	 <p>化合物 98</p>
 <p>化合物 99</p>	 <p>化合物 100</p>

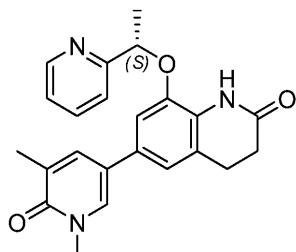
【化25】



【請求項12】

下記式：

【化26】



の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態の処置のための医薬品の製造における、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項14】

自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害及び新生物から選択される、疾患又は状態の処置のための医薬品の製造における、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項15】

疾患又は状態が、新生物である、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

疾患又は状態が、造血性新生物である、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

疾患又は状態が、固形新生物である、請求項15に記載の使用。

【請求項18】

がんの処置のための医薬品の製造における、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項19】

がんが、膀胱がん、白血病、リンパ腫、脳がん、中枢神経系がん、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、結腸がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、中皮腫、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、皮膚がん又は胃がんである、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

がんが、乳がん、膀胱がん、結腸がん、肺がん、リンパ腫、白血病、中皮腫、卵巣がん又は前立腺がんである、請求項18に記載の使用。

【請求項21】

がんが、前立腺がんである、請求項18に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0255

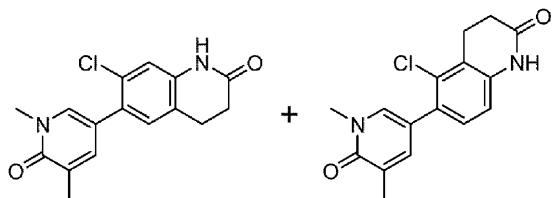
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0255】

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

【化58】



DME(10mL)及び水(1mL)中の6-プロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン及び6-プロモ-5-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(200mg、0.768mmol)、1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オン(米国特許出願公開第20130053362号に記載されている手順を使用して調製した。229mg、0.921mmol)、Cs₂CO₃(500mg、1.54mmol)の脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(88mg、0.077mmol)を加えた。得られた混合物を3時間、80℃に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和NaHCO₃(50mL)及びEtOAc(50mL)により希釈し、水相をEtOAc(3×50mL)により抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン及びEtOAcからなる混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの生成物を精製すると、表題化合物が分離不能な混合物(162mg)として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺ 303.3。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0256

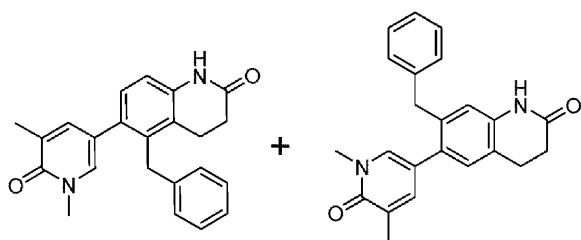
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0256】

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

【化59】



化合物7

化合物8

脱気したDME(3mL)にPd(OAc)₂(18mg、0.080mmol)及び

P (C y)₃ (225 mg、0.161、トルエン中の20重量%) を加え、この溶液を室温で10分間、攪拌した。次に、DME (5 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の7-クロロ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン及び5-クロロ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (162 mg、0.54 mmol) 、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (175 mg、0.803 mmol) 、Cs₂CO₃ (523 mg、1.61 mmol) の溶液に、上記の混合物を加えた。得られた混合物を16時間、90℃に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和NaHCO₃ (50 mL) 及びEtOAc (50 mL) により希釈し、水相をEtOAc (3 × 50 mL) により抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物の混合物が得られた。SFC (IA 10 × 250 mm、5 μm、イソクラティックな25%IPA + 0.1%NH₄OH、10 mL/分、100 bar) を使用して位置異性体を分離すると、化合物7 (7.8 mg) 及び化合物8 (4.6 mg) が得られた。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0269

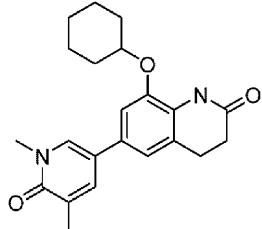
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0269】

実施例14 : 8-(シクロヘキシルオキシ)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化68】



化合物 16

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0340

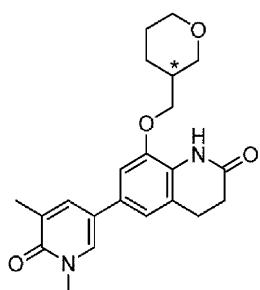
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0340】

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

【化135】



化合物 54a 及び 54b

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0421

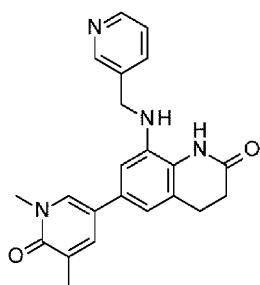
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0421】

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

【化202】



化合物 78

DCE (4 mL) 中の AcOH (22 μ L、0.388 mmol)、3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (36 μ L、0.388 mmol) 及び中間体 2 (100 mg、0.353 mmol) からなる混合物を室温で攪拌した。20 時間後、LCMS によって対応するイミンしか観察されなかった。次に、この混合物に、飽和 NaHCO₃ (10 mL) を加え、水層を DCM (3 × 20 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライൻにより洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。残留物を MeOH (4 mL) に溶解し、NaBH₄ (40 mg、1.06 mmol) を加え、この反応混合物を室温で 2 時間、攪拌した。次に、この混合物に飽和 NaHCO₃ (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加えた。水相を EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 78 (21 mg、16%) が固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s , 1 H)、8.70 (s , 1 H)、8.54 (s , 1 H)、7.77 (d , J = 7.8 Hz , 1 H)、7.38 (d , J = 1.2 Hz , 1 H)、7.29 (dd , J = 7.7 , 4.8 Hz , 1 H)、7.24 (d , J = 2.4 Hz , 1 H)、6.61 (s , 1 H)、6.54 (d , J = 1.6 Hz , 1 H)、5.10 (s , 1 H)、4.43 (s , 2 H)、3.59 (s , 3 H)、2.95 ~ 2.85 (m , 2 H)、2.48 ~ 2.36 (m , 2 H)、2.19 (s , 3 H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 375.2。