

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-516691

(P2016-516691A)

(43) 公表日 平成28年6月9日(2016.6.9)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>C07D 401/04</b> (2006.01)	C 07 D 401/04	C S P	4 C 06 3
<b>C07D 401/14</b> (2006.01)	C 07 D 401/14		4 C 08 6
<b>A61K 31/4725</b> (2006.01)	A 61 K 31/4725		
<b>A61K 31/5355</b> (2006.01)	A 61 K 31/5355		
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	C 07 D 401/12		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 123 頁) 最終頁に続く

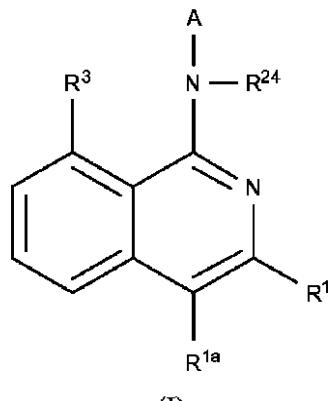
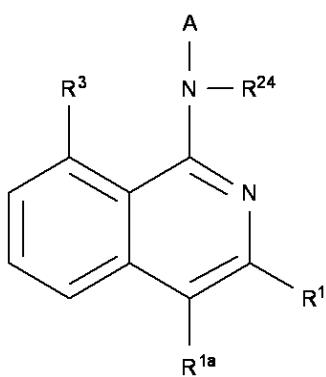
(21) 出願番号	特願2016-500932 (P2016-500932)	(71) 出願人	391015708 ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン パニー
(86) (22) 出願日	平成26年3月10日 (2014.3.10)	B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y	
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月9日 (2015.11.9)	アメリカ合衆国O 8 5 4 3 ニュージャージ ー州 ブリンストン、ルート206アンド ・プロビンス・ライン・ロード	
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/022264	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(87) 國際公開番号	W02014/143609	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 國際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)	(74) 代理人	100156155 弁理士 水原 正弘
(31) 優先権主張番号	61/775,735		
(32) 優先日	平成25年3月11日 (2013.3.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カリウムイオンチャネル阻害剤としてのイソキノリン

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)：



(I)

(I)

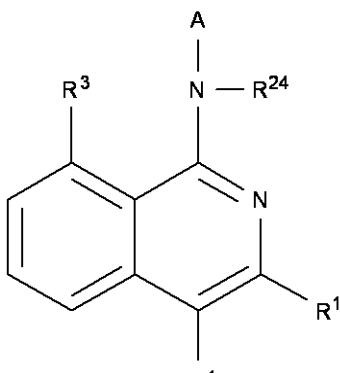
[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>24</sup>は明細書  
に記載のとおりである]で示される化合物を提供する。該化合物は、カリウムチ  
ヤネル機能の阻害剤として、ならびに不整脈、I<sub>Kur</sub>  
関連障害、およびイオンチャネル機能が介在する他の障  
害の治療および予防において有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) :

## 【化 1】



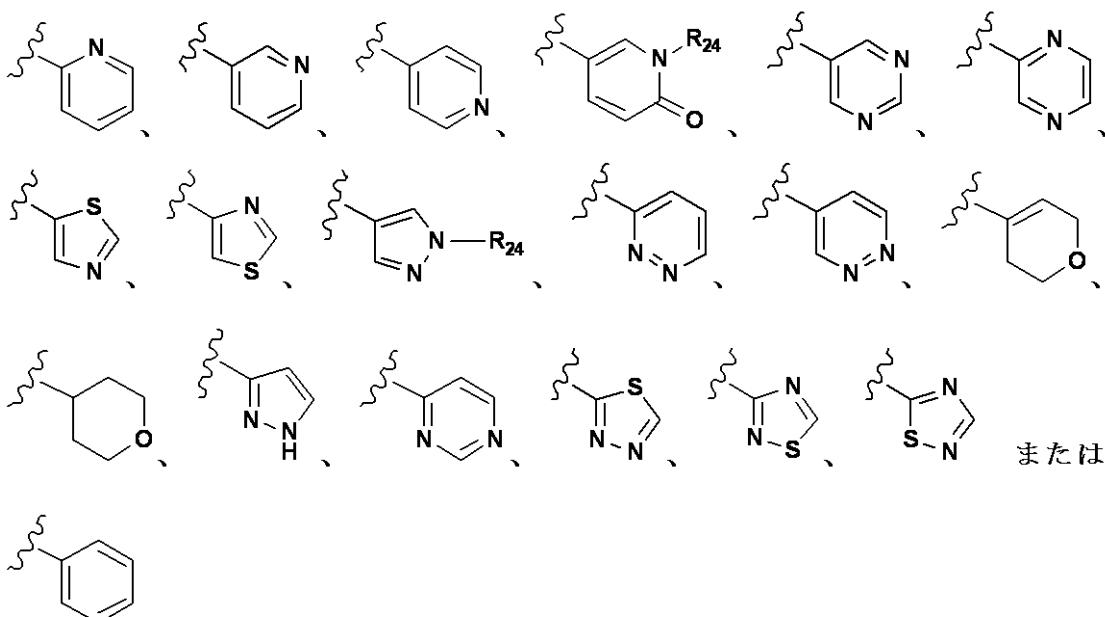
( I )

## 【式中】

A は  $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 、または  $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$  であり；

$R^1$  または  $R^{1a}$  の一方は 1 - 2 個の  $-OH$  で置換される  $C_{1-10}$  アルキル、ハロ  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-12}$  アルケニル、または  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは 0 - 2 個の  $R^{13}$  で置換されてもよく；あるいは

## 【化 2】



であり、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^{13}$  で置換されてもよく；

$R^1$  または  $R^{1a}$  の他方は水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-CH_3$ 、シアノ、またはハロであり；

$R^2$  はフェニル、シクロペンチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、またはチアゾリルであり、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^{2a}$  で置換され；

$R^{2a}$  は、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{2-12}$  アルケニル、 $C_{2-12}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリール、4ないし 12 員のヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール、4ないし12員のヘテロサイクリル、4ないし12員のヘテロアリール-C<sub>1-1</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、=O、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=NOR<sup>1-4</sup>)NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CONR<sup>1-4</sup>OR<sup>1-4</sup>、または-NCOR<sup>1-4</sup>であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロサイクリルは、0-2個のR<sup>1-4a</sup>で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R<sup>3</sup>はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラニル、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも0-1個のR<sup>3a</sup>で置換されてもよく；

R<sup>3a</sup>はハロ、CN、NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、またはモルホリニルであり；R<sup>1-3</sup>は、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>2-12</sub>アルケニル、C<sub>2-12</sub>アルキニル、C<sub>6-10</sub>アリール、4ないし12員のヘテロアリール-C<sub>1-1</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、=O、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>OR<sup>1-4</sup>、-NCOR<sup>1-4</sup>、またはOR<sup>1-4</sup>であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロサイクリルは0-2個のR<sup>1-4a</sup>で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R<sup>1-4</sup>は、各々、水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、4ないし12員のヘテロアリール、または4ないし12員のヘテロサイクリルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、0-3個のR<sup>1-4a</sup>で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；あるいは

また、2個のR<sup>1-4</sup>は、それらの結合する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環は0-1個のR<sup>1-4a</sup>で置換されてもよく、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

R<sup>1-4a</sup>は、各々、F、Cl、Br、I、C<sub>1-10</sub>アルキル、ハロC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2-6</sup>、-CO<sub>2</sub>NR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2-5</sup>、=O、-CONR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、-COR<sup>2-4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>2-4</sup>、-NR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、-NR<sup>2-4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、またはC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-10</sub>アルキルより独立して選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R<sup>2-4</sup>は、各々、水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

10

20

30

40

50

$R^{2-5}$  は、各々、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$R^{2-6}$  は、各々、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$m$  は 0 ないし 4 であり；

$n$  は 0 ないし 4 であり；および

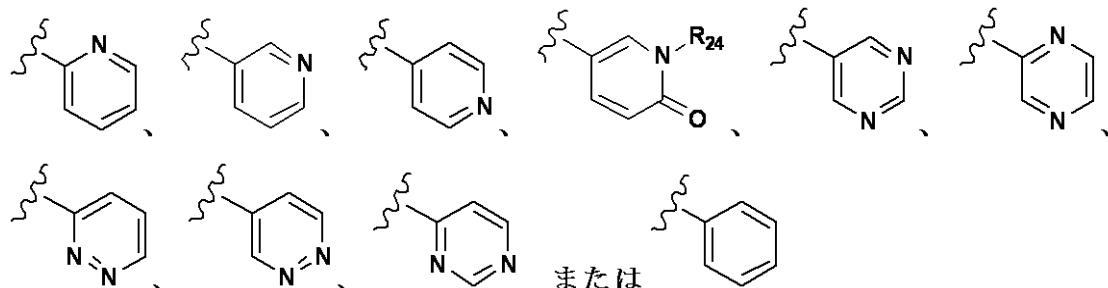
$n-1$  は 2 ないし 4 である]

で示される化合物、またはその塩。

【請求項 2】

$R^1$  または  $R^{1a}$  の一方が、1-2 個の -OH で置換される  $C_{1-10}$  アルキル、ハロ  $C_{1-10}$  アルキル、または  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは 0-2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよく；あるいは

【化 3】



であり、そのいずれも 0-2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよい、ところの請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

$R^{1-3}$  が、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、4 ないし 12 員のヘテロアリール（該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される）、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>bR<sup>1-4</sup>b、-NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、または -NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup> であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリールは 0-2 個の  $R^{1-4a}$  で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

$R^{1-4}$  が、各々、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは 0-3 個の  $R^{1-4a}$  で置換されてもよく；あるいは

また、2 個の  $R^{1-4b}$  が、それらの結合する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0-1 個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されてもよく；および

$R^{1-4a}$  が、各々、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルより独立して選択される、ところの請求項 1-2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

A が - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>2</sup>、-CH(R<sup>2-6</sup>)-R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-O-R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-NR<sup>2-5</sup>-R<sup>2</sup>、-CH(R<sup>2-6</sup>)-CO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>、または -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-NR<sup>2-5</sup>-CO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> であり；

$R^2$  がフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、またはピリジノンであり、そのいずれも 0-2 個の  $R^{2a}$  で置換され；および

$R^{2a}$  が、各々独立して H、-OH、F、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、

10

20

30

40

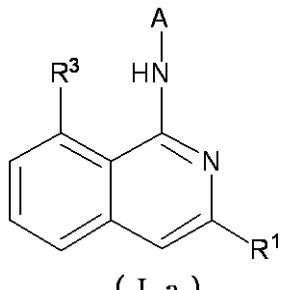
50

または  $6 - \text{SO}_2 \text{NR}^{1-4} \text{R}^{1-4}$  である、ところの請求項 1 - 3 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

式 (I a) :

【化 4】



(I a)

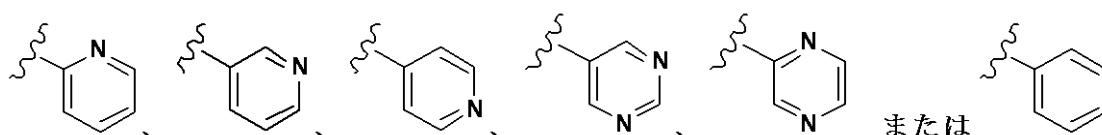
で示される、ところの請求項 1 - 4 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

$\text{R}^1$  が 1 - 2 個の - OH で置換される  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、ハロ  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、または  $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは 0 - 1 個の  $\text{R}^{1-3}$  で置換されてもよく；あるいは

$\text{R}^1$  が

【化 5】



であり、そのいずれも 0 - 2 個の  $\text{R}^{1-3}$  で置換されてもよい、ところの請求項 1 - 5 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

$\text{R}^{1-3}$  が、各々独立して、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、4ないし 12 員のヘテロアリール（該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される）、-CN、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup><sup>b</sup>R<sup>1-4</sup><sup>b</sup>、-NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、または-NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup> であり、ここで該アルキルおよびヘテロアリールは 0 - 2 個の  $\text{R}^{1-4}$ <sup>a</sup> で置換されてもよく；

$\text{R}^{1-4}$  が、各々、水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは 0 - 3 個の  $\text{R}^{1-4}$ <sup>a</sup> で置換されてもよく；あるいは

2 個の  $\text{R}^{1-4}$ <sup>b</sup> が、それらの結合する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニルであり、0 - 1 個の  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されてもよく；および

$\text{R}^{1-4}$ <sup>a</sup> が、各々、F、Cl、Br、I、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、ハロ  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、フェニル、または  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキルより独立して選択される、ところの請求項 1 - 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

A が - (CH<sub>2</sub>) - R<sup>2</sup> であり；

R<sup>2</sup> がフェニル、

【化 6】



であり、そのいずれも 0 - 1 個の  $\text{R}^{2-a}$  で置換され；および

$R^{2-3}$  が、各々独立して、H、-OH、F、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、または  $SO_2NR^{1-4}R^{1-4}$  である、ところの請求項 1-7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

$R^{2-4}$  が、各々、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$R^{2-5}$  が、各々、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

$R^{2-6}$  が、各々、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択される、ところの請求項 1-3 に記載の化合物またはその塩。 10

【請求項 10】

実施例に記載の化合物より選択される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは塩。

【請求項 11】

請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物を治療上有効量にて含む医薬組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 つの別の治療薬をさらに含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

不整脈の治療方法であって、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物をその治療を必要とする患者に有効量にて投与することを含む、方法。 20

【請求項 14】

心拍数の制御方法であって、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物をその制御を必要とする患者に有効量にて投与することを含む、方法。

【請求項 15】

$I_{K_{ur}}$  関連症状の治療方法であって、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物をその治療を必要とする患者に有効量にて投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、その内容がそのまま本明細書に組み込まれる、2013年3月11日付け出願の米国仮出願番号 61/775,735 の利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明はカリウムチャネル機能の阻害剤（特に電位開口型  $K^+$  チャネルの  $K_v 1$  サブファミリーの阻害剤、より具体的には（超迅速活性化遅延整流性  $K^+$  電流 ( $I_{K_{ur}}$ ) と関連付けられる） $K_v 1.5$  の阻害剤、および／または  $K_v 1.3$  チャネル、および／または  $K_v 1.1$  チャネルの阻害剤）として有用なイソキノリン、ならびにかかる化合物を含有する医薬組成物を提供する。本発明はさらには、かかる化合物を用いて、不整脈、 $I_{K_{ur}}$  関連障害、およびイオンチャネル機能が介在する他の障害の治療および予防する方法を提供する。 40

【背景技術】

【0003】

超迅速活性化遅延整流性  $K^+$  電流 ( $I_{K_{ur}}$ ) は、 $K_v 1.5$  と称される、ヒト心房に存在するが、ヒト心室には不在であるような、クローン化カリウムチャネルのネイティブカウンターパートを代表すると考えられる。その上、その活性化が迅速であり、不活性化が遅く限定されるため、 $I_{K_{ur}}$  はヒト心房における再分極に大いに貢献していると考えられる。その結果、 $K_v 1.5$  を遮断する化合物である、 $I_{K_{ur}}$  の特異的遮断剤は、脱 50

分極後に不整脈を生じさせる心室性再分極の遅れと、現行のクラスⅡⅡ抗不整脈剤で治療する間に観察される後天性QT延長症候群とを生じさせることなく、ヒト心房における再分極を遅らせることで不応期を長くすることによって他の化合物の欠点を克服するであろう。（クラスⅡⅡ抗不整脈剤は有意な心抑制なしで活動電位の持続期間を選択的に延長させる薬物である。）

## 【0004】

免疫調節異常は、全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、Ⅰ型およびⅡ型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、ならびにクローグン病、潰瘍性大腸炎、水疱類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、先天性魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息などの他の障害を含む、多種多様な自己免疫および慢性炎症疾患に存することが明らかにされた。これらの症状は、その各々で、基礎となる発症機序が異なるかもしれないが、種々の自己抗体および自己反応性リンパ球が存在することで共通している。かかる自己反応性は、一部には、恒常性コントロールを失い、正常な免疫系の機能を下回ったことに起因するかもしれない。同様に、リンパ球が、骨髓または臓器移植後に、外部組織を抗原と認識し、移植片拒絶反応または対宿主移植片拒絶反応に至る免疫メディエータを產生し始める。

## 【0005】

自己免疫または拒絶反応工程の一の最終結果が、炎症細胞と、炎症細胞が放出するメディエータとにより惹起される組織破壊である。NSAIDなどの抗炎症剤は、主に、これらメディエータの作用または分泌を遮断することで作用するものであり、何ら該疾患の免疫学的原理を修飾するものではない。他方、シクロホスファミドなどの細胞毒性剤は、正常な応答および自己免疫応答の両方をシャットオフするなどの非特異的手段で作用する。事実、かかる非特異的免疫抑制剤で治療される患者は、自身の自己免疫疾患に屈するのと同様に、感染に屈する可能性がある。

## 【0006】

1983年にUSFDAで承認されたサイクロスボリンAは、近年、臓器移植の拒絶反応を妨げるのに使用されるリーディング薬物である。1993年に、FK-506 (PROGRAF (登録商標)) が肝移植における拒絶反応を防止するとUSFDAによって承認された。サイクロスボリンAおよびFK-506は、移植体の外部蛋白を拒絶するために体内免疫系が莫大なアーセナルの天然の保護剤を動員することを妨げることで作用する。1994年に、USFDAが、サイクロスボリンAによる重度の乾癬の治療について承認し、欧州規制局がアトピー性皮膚炎の治療について承認した。これらの薬物は移植体の拒絶反応と戦うのに効果的であるが、サイクロスボリンAおよびFK-506は、腎毒性、神経毒性および胃腸の不快感を含む、いくつかの副作用を惹起することが分かっている。従って、これらの副作用のない選択的免疫抑制剤は未だ開発の途中である。例えば、Kv1.3の阻害剤は免疫抑制剤であるから、本発明のカリウムチャネル阻害剤はこの問題の解決手段である可能性がある。Wulffら、「Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders」, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 6 (5) : 640-647 (Sep. 2003); Shahら、「Immunosuppressive effects of a Kv1.3 inhibitor」, Cell Immunol., 221 (2) : 100-106 (Feb. 2003); Hansonら、「UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the Kv1.3 voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation」, Br. J. Pharmacol., 126 (8) : 1707-1716 (Apr. 1999) を参照のこと。

## 【0007】

Kv1.5および他のKv1.xチャネルの阻害剤は、胃腸運動を刺激する。かくして、本発明の化合物は、逆流性食道炎などの運動障害の治療に有用であると考えられる。Freychら、「Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine」, Neurogastroenterol. Motil., 12 (6) : 509-516 (Dec. 2000); Hattonら、「Functional and molecular expression of a voltage-dependent K(+) channel (Kv1.1) in interstitial cells of Cajal」, J. Physiol., 533 (P

10

20

30

40

50

t2), : 315-327 (Jun. 1, 2001) ; Vianna-Jorgeら、「Shaker-type Kv1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system」, Br. J. Pharmacol., 138 (1) : 57-62 (Jan. 2003) ; Kohら、「Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle」, J. Physiol., 515 (Pt. 2) : 475 - 487 (Mar. 1, 1999) を参照のこと。

【0008】

K<sub>v</sub> 1.5 の阻害剤は肺動脈平滑筋を弛緩させる。かくして、本発明の化合物は高血圧の治療に、他に血管の健康状態を改善するのに有用であると考えられる。Daviesら、「K<sub>v</sub> channel subunit expression in rat pulmonary arteries」, Lung, 179 (3) : 147-161 (2001), Epub. Feb. 4, 2002 ; Pozegら、「In vivo gene transfer of the O<sub>2</sub>-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats」, Circulation, 107 (15) : 2037-2044 (Apr. 22, 2003) Epub. Apr. 14, 2003を参照のこと。

10

【0009】

K<sub>v</sub> 1.3 の阻害剤はインスリン感受性を増大させる。かくして、本発明の化合物は糖尿病の治療に有用であると考えられる。Xuら、「The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity」, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101 (9) : 3112-3117 (Mar. 2, 2004), Epub. Feb. 23, 2004 ; MacDonaldら、「Members of the Kv1 and Kv2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion」, Mol. Endocrinol., 15 (8) : 1423-1435 (Aug. 2001) ; MacDonaldら、「Voltage-dependent K (+) channels in pancreatic beta cells : role, regulation and potential as therapeutic targets」, Diabetologia, 46 (8) : 1046-1062 (Aug. 2003), Epub. Jun. 27, 2003を参照のこと。

20

【0010】

K<sub>v</sub> 1.1 の刺激はニューロンを過分極させることで発作活動を減少させると考えられる。かくして、本発明の化合物は、てんかんおよび他の神経系疾患に付随する発作を含む、発作の治療に有用であると考えられる。Rhoら、「Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice」, Dev. Neurosci., 21 (3-5) : 320-327 (Nov. 1999) ; Colemanら、「Subunit composition of Kv1 channels in human CNS」, J. Neurochem., 73 (2) : 849-858 (Aug. 1999) ; Lopantsevら、「Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit Kv1.1」, Epilepsia, 44 (12) : 1506-1512 (Dec. 2003) ; Wickenden, 「potassium channels as anti-epileptic drug targets」, Neuropharmacology, 43 (7) : 1055-1060 (Dec. 2002) を参照のこと。

30

【0011】

K<sub>v</sub> 1. x チャネルの阻害は動物実験において認識力を改善する。かくして、本発明の化合物は、認識力の改善および/または認知障害の治療に有用であると考えられる。Cochranら、「Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K+-channels」, Eur. J. Neurosci., 14 (9) : 1455-1463 (Nov. 2001) ; Kourrichら、「Kaliotoxin, a Kv1.1 and Kv1.3 channel blocker, improves associative learning in rats」, Behav. Brain Res., 120 (1) : 35-46 (Apr. 8, 2001) を参照のこと。

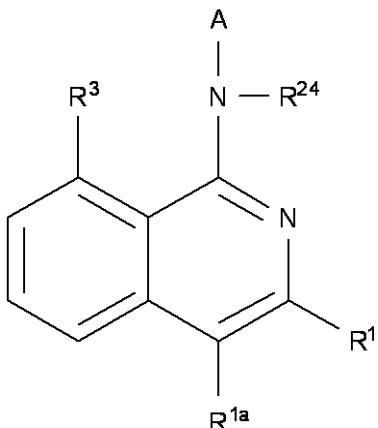
40

【発明の概要】

【0012】

本発明によれば、一般的な構造式 (I) :

## 【化1】



(I)

[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>24</sup>は下記に定義されるとおりである]で示される化合物および関連する化合物が提供される。

## 【0013】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を個々に効果的な量で使用することで、不整脈、心房細動、心房粗動、上室性不整脈、胃腸障害（逆流性食道炎または運動障害など）、炎症性または免疫学的疾患（慢性閉塞性肺疾患など）、糖尿病、認知障害、片頭痛、てんかん、高血圧症を治療（改善を含む）するか、その危険を減らすか、または防止する方法、I<sub>Kur</sub>関連症状を治療する方法、あるいは心拍数を調整する方法が提供される。

## 【0014】

治療上有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、および医薬的に許容されるベヒクルまたは担体を含む医薬組成物も提供される。かかる組成物は1または複数の別の薬剤をさらに含み得る。例えば、少なくとも1つの別の抗不整脈剤（ソタロール、ドフェチリド、ジルチアゼムまたはペラパミルなど）、または少なくとも1つのカルシウムチャンネルブロッカー、または少なくとも1つの抗血小板薬（クロピドグレル、カングレロール（cangrelor）、チクロピジン、CS-747、イフェトロバンおよびアスピリンなど）、または少なくとも1つの抗高血圧剤（ベータアドレナリン作動性遮断剤、ACE阻害剤（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、チラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、またはリシノプリル）、AIIAンタゴニスト、ETアンタゴニスト、デュアルET/AIIAンタゴニスト、またはバソペプチダーゼ（vasopepsidase）阻害剤（例えば、オマパトリラトまたはゲモパトリラット）など）、または少なくとも1つの抗血栓／抗血栓溶解剤（tPA、組換えtPA、TNK、nPA、VIIa因子阻害剤、Xa因子阻害剤（アピキサバン）、XIa因子阻害剤またはトロンビン阻害剤など）、または少なくとも1つの抗凝血剤（ワルファリンまたはヘパリンなど）、または少なくとも1つのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤（プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、N-104またはZD-4522）、または少なくとも1つの抗糖尿病剤（ビグアナイドまたはビグアナイド／グリブリドの併用など）、または少なくとも1つの甲状腺模倣剤、または少なくとも1つの鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（スピロノラクトンまたはエプレリノンなど）、または少なくとも1つの強心性配糖体（ジギタリスまたはウワバインなど）が挙げられる。

## 【0015】

別の態様において、本発明は、カリウムチャネル機能の阻害剤（特に、電位開口型K<sup>+</sup>チャネルのK<sub>v</sub>1サブファミリーの阻害剤、より具体的にはK<sub>v</sub>1.5（極めて迅速に活性化する遅延整流型K<sup>+</sup>電流I<sub>Kur</sub>と関連付けられるチャネル）の阻害剤、および/またはK<sub>v</sub>1.3チャネル、および/またはK<sub>v</sub>1.1チャネルの阻害剤）によって調整されるか、あるいはそうではなく影響を受ける疾患または障害の症状を治療、阻害または改

善する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を対象とする。

【0016】

別の態様において、本発明は、不整脈を治療、阻害または改善するか、あるいは洞リズムを正常に維持する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を対象とする。

【0017】

別の態様において、本発明は、心拍数を調整する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を対象とする。

【0018】

定義

「アルク」または「アルキル」なる語は、1～12個の炭素原子、あるいはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、またはこれらのいずれかのサブセットなどの1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、または1～3個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。「置換アルキル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アリオール（ar yol）（所望により置換されてもよいアリオール）、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニルより、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、R<sup>1～0</sup>の定義で上記される基によって）置換されるアルキル基をいう。

【0019】

「アルケニル」なる語は、2～12個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素の二重結合（シスまたはトランスのいずれか）を有する、エチニルなどの直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。「置換アルケニル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アリオール（所望により置換されてもよいアリオール）、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニルより、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、R<sup>1～0</sup>の定義で上記される基によって）置換されるアルケニル基をいう。

【0020】

「アルキニル」なる語は、2～12個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素の三重結合を有する、エチニルなどの直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。「置換アルキニル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アリオール（所望により置換されてもよいアリオール）

10

20

30

40

50

よいアリオール)、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニルより、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で(例えば、R<sup>1~0</sup>の定義で上記される基によって)置換されるアルキニル基をいう。

【0021】

「アリール」なる語は、フェニル、ナフチルおよびビフェニルなどの、6~12個の構成員を有するなどの芳香族同素環状(すなわち、炭化水素)の単環、二環または三環式環を含有する基をいう。フェニルはアリール基の一例である。「置換アリール」なる語は、アルキル、置換アルキル、アルケニル(所望により置換されてもよいアルケニル)、アリール(所望により置換されてもよいアリール)、ヘテロシクロ(所望により置換されてもよいヘテロシクロ)、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ(所望により置換されてもよいアルコキシ)、アリールオキシ(所望により置換されてもよいアリールオキシ)、アルカノイル(所望により置換されてもよいアルカノイル)、アロイル(所望により置換されてもよいアロイル)、アルキルエステル(所望により置換されてもよいアルキルエステル)、アリールエステル(所望により置換されてもよいアリールエステル)、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニル、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で(例えば、R<sup>1~0</sup>の定義で上記される基によって)置換されるアリール基をいい、ここで必要とあれば1または複数の置換基の対はそれらの結合する原子と一緒にになって3ないし7員の環を形成してもよい。

10

20

【0022】

「シクロアルキル」なる語は、3~15個の炭素原子を有する単環、二環または三環の同素環式環基であって、その各々が、完全に飽和しており、一部が不飽和である、環基をいう。多環式シクロアルキル基の環は縮合しても、架橋しても、および/または1または複数のスピロ結合を介して接合してもよい。「置換シクロアルキル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ(所望により置換されてもよいアルコキシ)、アリールオキシ(所望により置換されてもよいアリールオキシ)、アルキルエステル(所望により置換されてもよいアルキルエステル)、アリールエステル(所望により置換されてもよいアリールエステル)、アルカノイル(所望により置換されてもよいアルカノイル)、アリオール(所望により置換されてもよいアリオール)、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニル、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で(例えば、R<sup>1~0</sup>の定義で上記される基によって)置換されるシクロアルキル基をいう。

30

【0023】

「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0024】

「ハロアルキル」なる語は、1または複数のハロゲン(最大ペルハロ)で置換された特定数の炭素原子を有する、分岐した、および直鎖の両方の飽和脂肪酸炭化水素基(ペルハロアルキル(あらゆる水素原子がハロゲンで置換されているアルキル)を含む)、例えば、CF<sub>3</sub>を包含するものとする。

40

【0025】

「ヘテロサイクル」、「ヘテロ環」、「ヘテロ環基」または「ヘテロシクロ」なる語は、完全に飽和しているか、あるいは一部にてまたは完全に不飽和である(芳香族(「ヘテロアリール」)または非芳香族の)環状基(例えば、3~13個の環構成員の単環式、7~17個の環構成員の二環式、または10~20個の環構成員の三環式環系、例えば、ある実施態様において、合計で3~10個の環原子を含有する単環式または二環式環)であって、少なくとも1個の炭素原子を含有する環において少なくとも1個のヘテロ原子を有する環状基をいう。ヘテロ原子を含有するヘテロ環基の各環は、窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子より選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有してもよく、

50

ここでその窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により、酸化されてもよく、窒素のヘテロ原子は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環基は、環または環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれで結合してもよい。多環式ヘテロ環の環は縮合しても、架橋しても、および / または 1 または複数のスピロ結合を介して接合してもよい。

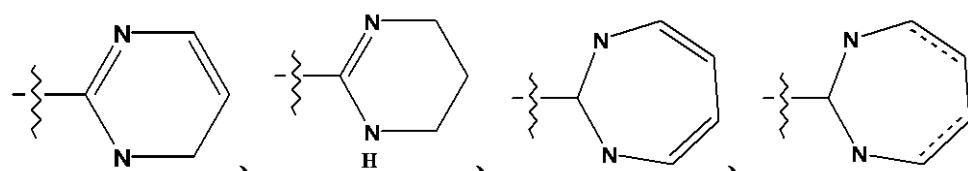
## 【0026】

典型的な単環式ヘテロ環基として、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 - オキソアゼビニル、アゼビニル、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、テトラヒドロピラニル、テトラゾイル、トリアゾリル、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、

10

20

## 【化2】



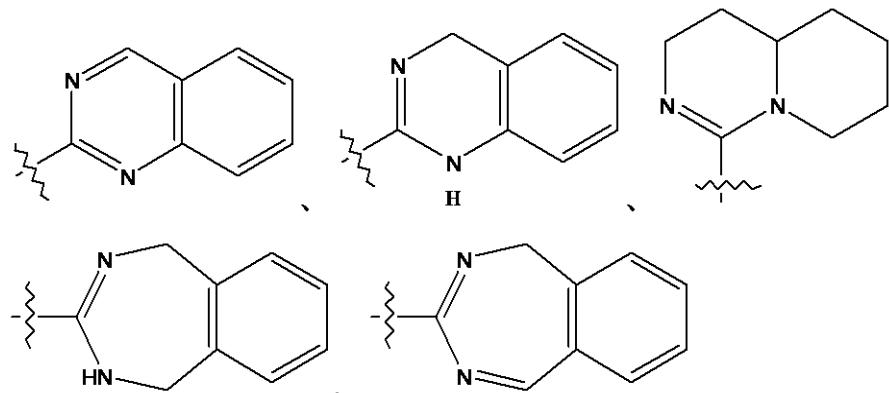
等が挙げられる。

## 【0027】

典型的な二環式ヘテロ環基として、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、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、ベンズピラニル、インドリジニル、ベンズフリル、ベンズフラニル、ジヒドロベンズフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、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）、テトラヒドロキノリニル、アザビシクロアルキル（6 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタンなど）、アザスピロアルキル（1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4.5 ] デカンなど）、イミダゾピリジニル（イミダゾ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - イルなど）、トリアゾロピリジニル（1, 2, 4 - トリアゾロ [ 4, 3 - a ] ピリジン - 3 - イルなど）、およびヘキサヒドロイミダゾピリジニル（1, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロイミダゾ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - イルなど）、

30

## 【化3】



等が挙げられる。

40

50

## 【0028】

典型的な三環式ヘテロ環基として、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

## 【0029】

「置換ヘテロサイクル」、「置換ヘテロ環」、「置換ヘテロ環基」および「置換ヘテロシクロ」なる語は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、オキソ、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ（所望により置換されてもよいカルボシクロ）、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アロイル（所望により置換されてもよいアロイル）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、シアノ、ニトロ、アミド、アミノ、置換アミノ、ラクタム、尿素、ウレタン、スルホニル、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、R<sup>1-0</sup>の定義で上記される基によって）置換されるヘテロサイクル、ヘテロ環およびヘテロシクロ基をいい、ここで必要とあれば1または複数の置換基の対はそれらの結合する原子と一緒にになって3ないし7員の環を形成してもよい。

10

## 【0030】

「アルカノイル」なる語は、カルボニル基に連結したアルキル基（上記のように所望により置換されてもよい）（すなわち、-C(=O)-アルキル）をいう。同様に、「アロイル」なる語は、カルボニル基に連結したアリール基（上記のように所望により置換されてもよい）（すなわち、-C(=O)-アリール）をいう。

20

## 【0031】

明細書を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するように選択されてもよい。

## 【0032】

本明細書に記載の化合物は、本発明の範囲内でもある、塩または溶媒和物を形成してもよい。本明細書に記載の化合物への言及は、特記されない限り、その塩への言及を含むものと解される。本明細書で使用される「塩」なる語は、無機および/または有機酸ならびに塩基とで形成される酸性および/または塩基性塩を意味する。加えて、本明細書に記載の化合物が塩基性の部分と酸性の部分の両方を含有する場合、両性イオン（「分子内塩」）が形成されてもよく、本明細書にて使用される「塩」なる語に含まれる。一の実施態様において、当該塩は医薬的に許容される（すなわち、非毒性で、生理学的に許容される）が、その他の塩も、例えば、調製の間に利用され得る単離または精製工程において有用である。本明細書に記載の化合物の塩は、一の化合物を、塩が沈殿する溶媒中、対応量などの一定量の酸または塩基と反応させるか、あるいは水性媒体中で反応させ、続いて凍結乾燥することで形成されてもよい。

30

## 【0033】

本発明は、その中性状態にある化合物、それらの化合物の塩、あるいは中性状態にある化合物と1または複数の塩の形態の化合物の混合物、あるいは塩の形態の化合物の混合物を包含するものとする。

40

## 【0034】

塩基性の部分を含有する本明細書に記載の化合物は、種々の有機および無機酸と塩を形成し得る。典型的な酸付加塩として、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸で形成される塩など）、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、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フル酸塩、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、ヘキサン酸塩、塩酸塩（塩化水素酸で形成される塩）、臭化水素酸塩（臭化水素で形成される塩）、ヨウ化水素酸塩、2-ヒド

50

ロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸で形成される塩）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸で形成される塩）、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、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸で形成される塩など）、スルホン酸塩（上記される塩など）、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トリラートなどのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩等が挙げられる。

## 【0035】

酸性の部分を含有する本明細書に記載の化合物は、種々の有機および無機塩基と塩と形成し得る。典型的な塩基性塩として、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、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）エチレンジアミンで形成されるアミン）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩等が挙げられる。

10

## 【0036】

塩基性窒素を含有する基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化、臭化またはヨウ化メチル、エチル、プロピルまたはブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルまたはジアミル）、長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化またはヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルまたはステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジルまたはフェネチル）等などの試薬で四級化されてもよい。

20

## 【0037】

インビボにて変換されて生物活性な薬剤（すなわち、式（I）の化合物）を提供しうるいずれの化合物も、本発明の範囲および精神に含まれるプロドラッグである。

## 【0038】

本明細書で使用される「プロドラッグ」なる語は、式（I）の化合物の1または複数のヒドロキシル基を、アセタート、ピバラ-ト、メチルカルボナート、ベンゾアート等を生成するに当業者に公知の操作を利用して、アルキル、アルコキシ、またはアリール置換のアシル化剤と反応させることで形成されるエステルまたはカルボナートを包含する。

30

## 【0039】

種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知であり、それらは、以下の文献：

a) Wermuth, C.G.ら、The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press (1996)；

b) Bundgaard, H.編、Design of prodrugs, Elsevier (1985)；

c) Bundgaard, H.、Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」、Krosgaard-Larsen, P.ら編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991)；および

d) Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)に記載される。

## 【0040】

「医薬的に許容される」なる語は、正当な医学的判断の範囲内にて、合理的な利益／危険の割合に見合うか、さもなければヒトまたは家畜動物における使用にて許容されると米国食品医薬品局で承認されているもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、ヒトおよび動物の組織との接触に適する、化合物、物質、組成物および/または剤形についていう。

40

## 【0041】

本明細書に記載の種々の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は1または複数の不斉中心を有してもよく、かくしてエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体などの異性体が得られるかもしれない。かかる形態は、絶対立体化学の立場から、(R)-または(S)-として、あるいはアミノ酸についての(D)-または(L)-とし

50

て定義されてもよい。本発明は、かかる可能性のある個々の立体異性体およびその混合物（そのラセミ体ならびに光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマーを含む）を包含するものとする。該化合物は、ラセミ体として調製されてもよく、都合よくは、そのまで、または光学活性な(+)および(-)、(R)-および(S)-、もしくは(D)-および(L)-異性体で使用することができ、あるいはキラルシントンまたはキラル試薬を用いて対応するジアステレオマーを調製するか、またはキラルクロマトグラフィーまたは逆相HPLCなどの慣用的操作を用いてラセミ混合物より分割されてもよい。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または幾何非対称の他の中心を有する場合、特に断りがなければ、該化合物はEおよびZの両方の幾何異性体を包含するものとする。

## 【0042】

10

本発明はまた、同位体標識された本発明の化合物（1または複数の原子が、原子番号は同じであるが、原子量または質量数が自然界で一般に認められる原子量または質量数と異なる原子と置き換えられている化合物）を包含する。本発明の化合物に含めるのに適する同位体の例として、<sup>2</sup>HまたはDおよび<sup>3</sup>HまたはTなどの水素の同位体、<sup>1</sup><sup>1</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、および<sup>1</sup><sup>4</sup>Cなどの炭素の同位体、<sup>3</sup><sup>6</sup>C<sub>1</sub>などの塩素の同位体、<sup>1</sup><sup>8</sup>Fなどのフッ素の同位体、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iおよび<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>5</sup>Iなどのヨウ素の同位体、<sup>1</sup><sup>3</sup>Nおよび<sup>1</sup><sup>5</sup>Nなどの窒素の同位体、<sup>1</sup><sup>5</sup>O、<sup>1</sup><sup>7</sup>Oおよび<sup>1</sup><sup>8</sup>Oなどの酸素の同位体、<sup>3</sup><sup>2</sup>Pなどのリンの同位体、および<sup>3</sup><sup>5</sup>Sなどの硫黄の同位体が挙げられる。本発明の特定の同位体標識された化合物、例えば放射性同位元素を組み込んだ化合物は、薬物および/または基質の組織分布の実験において有用である。放射性同位元素トリチウム、<sup>3</sup>H、および炭素-14、<sup>1</sup><sup>4</sup>Cが、その組み込みの容易性および便利な検出手段の観点から、この目的のために特に有用である。重水素、<sup>2</sup>HまたはDなどの重い同位元素と置き換えることで、結果として代謝安定性が大きくなる、例えばインビボにおける半減期が増大するか、または必要とされる投与量が減るという特定の治療上の利点を得ることができ、かくしてある環境においては好ましいかもしれない。<sup>1</sup><sup>1</sup>C、<sup>1</sup><sup>8</sup>F、<sup>1</sup><sup>5</sup>Oおよび<sup>1</sup><sup>3</sup>Nなどの陽電子放出同位元素での置き換えは、基質受容体占有率を試験するための陽電子放出断層撮影(PET)実験で有用でありうる。

20

## 【0043】

30

本明細書に記載の化合物およびその塩がその互変異性体にて存在し得る限りでは、かかるすべての互変異性体は本発明の一部を形成するものとする。

## 【0044】

種々の置換基にある不斉炭素のために存在しうる異性体（エナンチオマー（不斉炭素がなくても存在しうる）およびジアステレオマー）などの、本発明の化合物のすべての立体異性体は本発明の範囲内にあるものとする。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いものであってもよく、あるいは例えば、ラセミ体として、または他のあらゆる、もしくは他の選択された立体異性体と混合するものであってよい。

## 【0045】

40

「安定した化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から単離して有用な純度とし、有効な治療薬に処方しても残存するのに十分に頑丈である化合物をいうものとする。本発明は安定した化合物を含むものとする。

## 【0046】

いずれかの可変基（例えば、R<sup>1</sup><sup>3</sup>）が一の化合物のいずれかの構成要素または基にて1回より多く存在する場合、その定義は、各々、その他の定義から独立する。よって、例えば、一の基が0～2個のR<sup>1</sup><sup>3</sup>で置換されて示されているとした場合、該基は2個までのR<sup>1</sup><sup>3</sup>基で所望により置換されてもよく、R<sup>1</sup><sup>3</sup>は、各々、R<sup>1</sup><sup>3</sup>の定義より独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容可能である。

## 【0047】

50

「治療上有効量」なる語は、対象に投与した場合に、本明細書に記載の疾患または障害

に対する治療を行うのに十分な化合物の量をいう。「治療上有効量」を構成する化合物の量は、その化合物、障害およびその重度、ならびに治療される対象の年齢に応じて変化するであろうが、当業者が慣用的に決定しうる。

【0048】

本明細書にて使用される「治療する」または「治療」なる語は、本明細書に記載の疾患または障害の治療、予防、および／または危険性の減少に、あるいはヒトなどの対象における疾患または障害の症状の治療、予防、および／または危険性の減少にまで及び、次の事象：

i. 疾患または障害の阻害、すなわち、その進行を止めること；または

i i. 疾患または障害の寛解、すなわち、障害の退行を生じさせること  
を包含する。

【0049】

「対象」なる語は、本明細書に記載の疾患または障害を1または複数で患っているか、患っている可能性のある、哺乳類、例えばヒトまたは人間の子供などの温血動物をいう。

【0050】

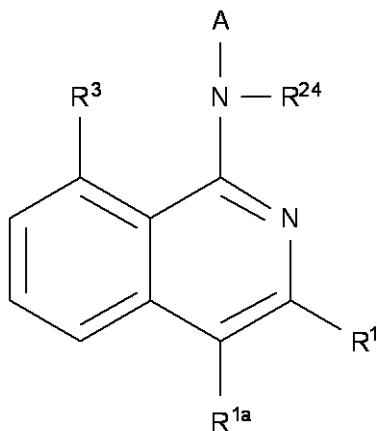
「包含する」、「など」、「例えば」等の語は、典型的な実施態様をいうものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【発明を実施するための形態】

【0051】

本発明によれば、式(I)：

【化4】



(I)

〔式中：

Aは $-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}\left(\text{R}^{2-6}\right)-\text{R}^2$ 、 $-\left(\text{CH}_2\right)_{n-1}-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\left(\text{CH}_2\right)_{n-1}-\text{NR}^{2-5}-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}\left(\text{R}^{2-6}\right)-\text{CO}_2-\text{R}^2$ 、または $-\left(\text{CH}_2\right)_{n-1}-\text{NR}^{2-5}-\text{CO}_2-\text{R}^2$ であり；

$\text{R}^1$ または $\text{R}^{1a}$ の一方は1-2個の $-\text{OH}$ で置換される $\text{C}_{1-10}$ アルキル、ハロ $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-12}$ アルケニル、または $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは0-2個の $\text{R}^{1-3}$ で置換されてもよく；あるいは

$\text{R}^1$ は

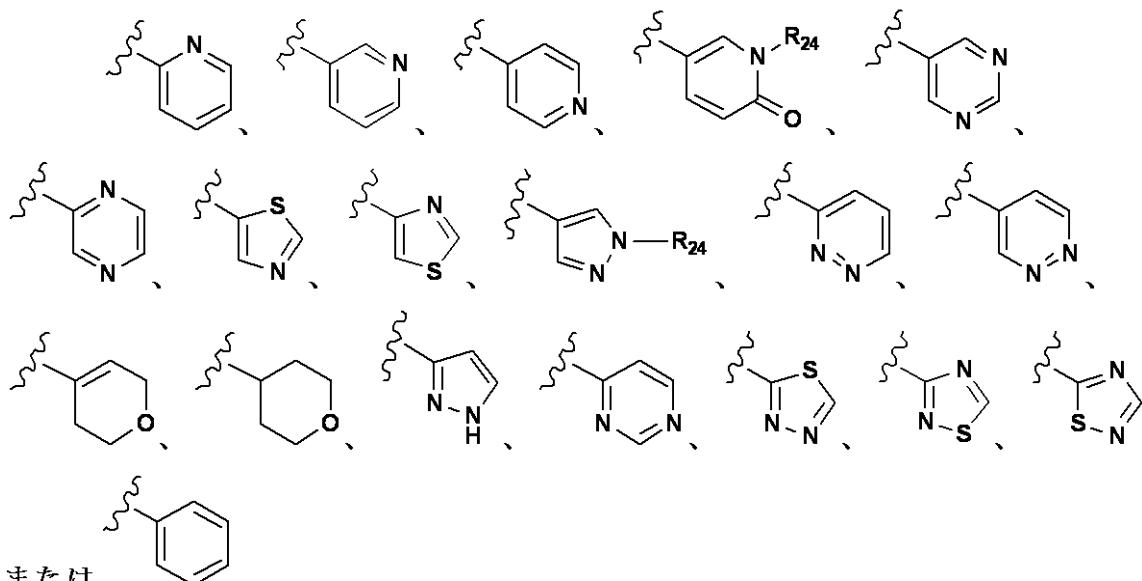
10

20

30

40

【化 5】



であり、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^{1/3}$  で置換されてもよく；

$R^1$  または  $R^1a$  の他方は水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-CH_3$ 、シアノ、またはハロであり；

$R^2$  はフェニル、シクロペンチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、またはチアゾリルであり、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^2$  <sup>a</sup> で置換され；

$R^2$ <sup>a</sup> は、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-12}$ アルケニル、 $C_{2-12}$ アルキニル、 $C_{6-10}$ アリール、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、4ないし12員のヘテロアリール $C_{1-10}$ アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、=O、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=NOR<sup>1-4</sup>)NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CONR<sup>1-4</sup>OR<sup>1-4</sup> または -NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup> であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、0-2個の $R^{1-4}$ <sup>a</sup>で置換されてもよく、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

$R^3$  はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラン、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも 0 - 1 個の  $R^3$  <sup>a</sup> で置換されてもよく；

R<sup>3</sup>aは八口、CN、NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、またはモルホリニルであり、

$R^{1-3}$  は、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{2-12}$  アルケニル、 $C_{2-12}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリール、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、4ないし12員のヘテロアリール $C_{1-10}$  アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、=O、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>R

$R^{1-4}$ 、 $-NR^{1-4}CO_2R^{1-4}$ 、 $-CO_2R^{1-4}$ 、 $-NR^{1-4}R^{1-4}$ 、 $-NR^{1-4}CON$   
 $R^{1-4}R^{1-4}$ 、 $-C(=NOR^{1-4})NR^{1-4}R^{1-4}$ 、 $-CONR^{1-4}OR^{1-4}$ 、 $-NR^{1-4}COR^{1-4}$ 、または $OR^{1-4}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0-2個の $R^{1-4}$ <sup>a</sup>で置換されてもよく、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

$R^{1-4}$ は、各々、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、4ないし12員のヘテロアリール、または4ないし12員のヘテロサイクリルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、0-3個の $R^{1-4}$ <sup>a</sup>で置換されてもよく、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；あるいは

また、2個の $R^{1-4}$ は、それらの結合する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環は0-1個の $R^{1-4}$ <sup>a</sup>で置換されてもよく、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

$R^{1-4}$ <sup>a</sup>は、各々、F、Cl、Br、I、 $C_{1-10}$ アルキル、ハロ $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2-6</sup>、-CO<sub>2</sub>NR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2-5</sup>、=O、-CONR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、-COR<sup>2-4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>2-4</sup>、-NR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、-NR<sup>2-4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2-4</sup>R<sup>2-4</sup>、または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-10}$ アルキルより独立して選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

$R^{2-4}$ は、各々、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$R^{2-5}$ は、各々、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$R^{2-6}$ は、各々、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

mは0~4であり；

nは0~4であり；および

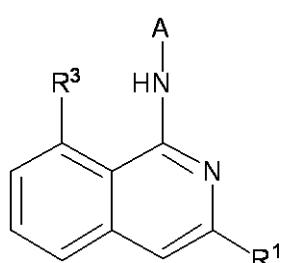
n-1は2~4である】

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0052】

別の態様において、本発明は、式(Ia)：

【化6】



(Ia)

で示される化合物を提供する。

【0053】

別の態様において、本発明は、式(Ib)：

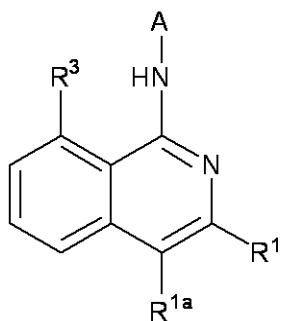
10

20

30

40

## 【化7】



10

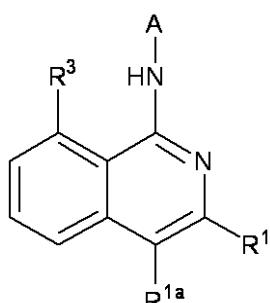
(I b)

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または塩を提供する。

## 【0054】

別の態様において、本発明、式(I b)：

## 【化8】



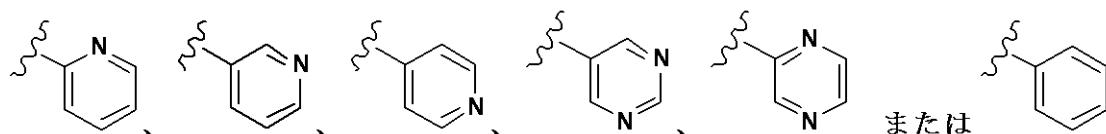
20

(I b)

[式中：

R<sup>1</sup> は水素またはハロより選択され；および  
R<sup>1a</sup> は

## 【化9】



30

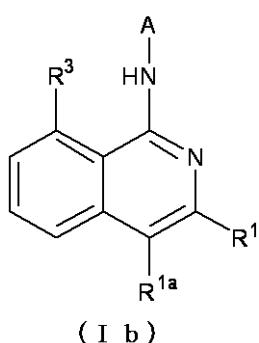
より選択され、そのいずれも0-2個のR<sup>1-3</sup>で置換されてもよい】

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または塩を提供する。

## 【0055】

別の態様において、本発明は、式(I b)：

## 【化10】



40

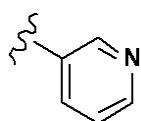
(I b)

50

[式中：

$R^1$  はフェニルまたは

【化11】



であり、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよい】

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または塩を提供する。

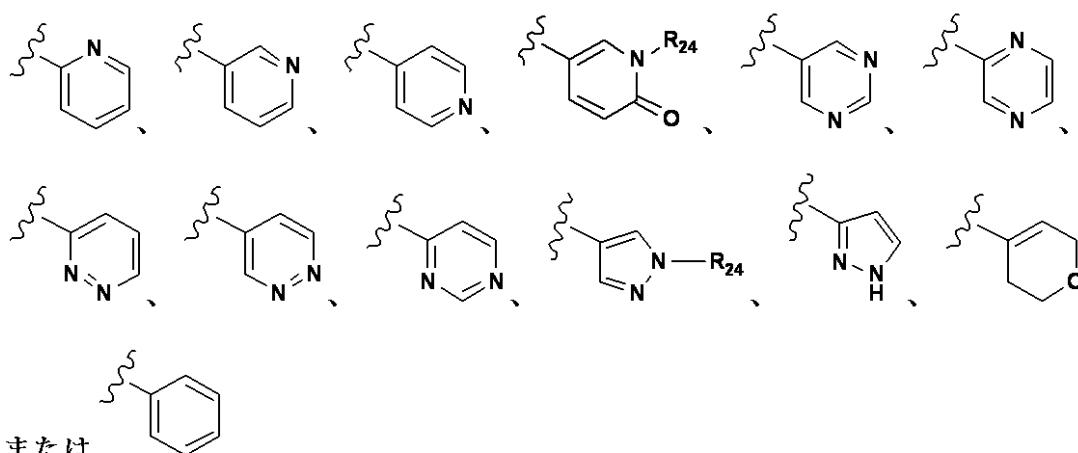
10

【0056】

別の態様において、本発明は、式 (I)、(Ia) または (Ib) で示される化合物であって、ここで：

$R^1$  または  $R^{1-a}$  の 1 つが、1 - 2 個の - OH で置換される  $C_{1-10}$  アルキル、ハロ  $C_{1-10}$  アルキル、または  $C_{3-10}$  シクロアルキル（ここで該シクロアルキルは 0 - 2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよい）であるか、あるいは

【化12】



20

であって、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよい、化合物を提供する。

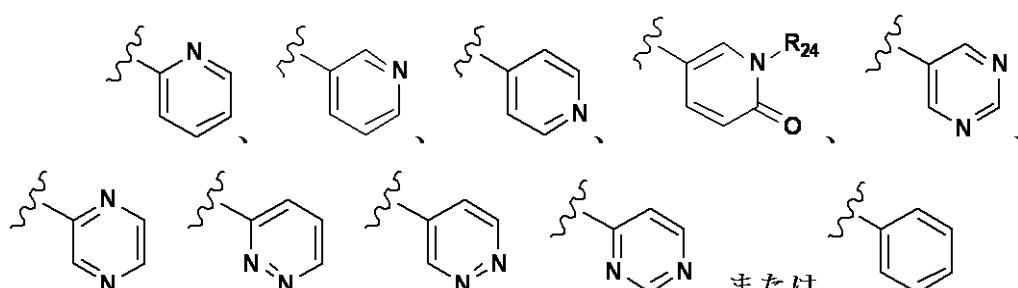
【0057】

別の態様において、本発明は、式 (I)、(Ia) または (Ib) で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$R^1$  または  $R^{1-a}$  の一方が 1 - 2 個の - OH で置換される  $C_{1-10}$  アルキル、ハロ  $C_{1-10}$  アルキル、または  $C_{3-10}$  シクロアルキル（ここで該シクロアルキルは 0 - 2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよい）であるか、あるいは

$R^1$  が

【化13】



40

であって、そのいずれも 0 - 2 個の  $R^{1-3}$  で置換されてもよい、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

50

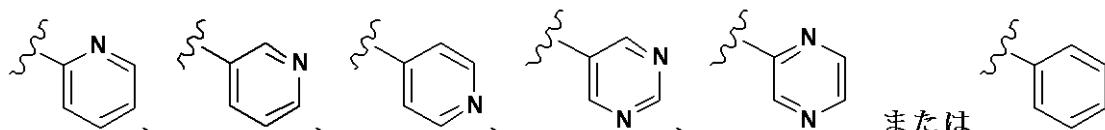
## 【0058】

別の態様において、本発明は、式(I)、(Ia)または(Ib)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>1</sup>が1-2個の-OHで置換されるC<sub>1-10</sub>アルキル、ハロC<sub>1-10</sub>アルキル、またはC<sub>3-10</sub>シクロアルキル（ここで該シクロアルキルは0-1個のR<sup>1-3</sup>で置換されてもよい）であるか；あるいは

R<sup>1</sup>が

## 【化14】



10

であって、そのいずれも0-2個のR<sup>1-3</sup>で置換されてもよい、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

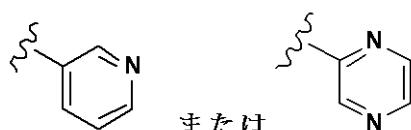
## 【0059】

別の態様において、本発明は、式(I)、(Ia)または(Ib)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>1</sup>が1-2個の-OHで置換されるC<sub>1-10</sub>アルキル、ハロC<sub>1-10</sub>アルキル、またはC<sub>3-10</sub>シクロアルキル（ここで該シクロアルキルは0-1個のR<sup>1-3</sup>で置換されてもよい）であるか；あるいは

R<sup>1</sup>が

## 【化15】



20

であり、そのいずれも0-2個のR<sup>1-3</sup>で置換されてもよい、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

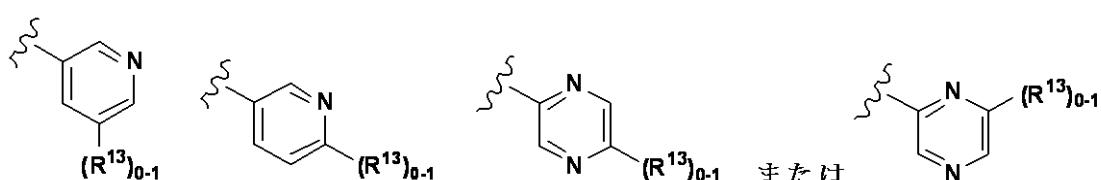
30

## 【0060】

別の態様において、本発明は、式(I)、(Ia)または(Ib)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>1</sup>が

## 【化16】



40

である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0061】

別の態様において、本発明は、式(I)、(Ia)または(Ib)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>1-3</sup>が、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル、4ないし12員のヘテロアリール（該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される）、-CN、

50

- N O<sub>2</sub>、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - S O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、 - N R<sup>1-4</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、 - C O N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - S O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、 - N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、 - N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup> b R<sup>1-4</sup> b、 - N R<sup>1-4</sup> C O R<sup>1-4</sup>、 - N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、 - C O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、 または - N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup> であって、ここで該アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリールは0-2個のR<sup>1-4</sup><sup>a</sup>で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R<sup>1-4</sup>が、各々、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは0-3個のR<sup>1-4</sup><sup>a</sup>で置換されてもよく；あるいは

また、2個のR<sup>1-4</sup><sup>b</sup>がそれらの連結する原子と一緒にになって環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0-1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されてもよく；および

R<sup>1-4</sup><sup>a</sup>が、各々、F、C l、B r、I、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

### 【0062】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>1-3</sup>が、各々独立して、H、-O H、F、C l、B r、I、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル、4ないし12員のヘテロアリール(該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される)、-C N、-N O<sub>2</sub>、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - S O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、- N R<sup>1-4</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、- C O N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - S O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、- N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、- N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup> b、- N R<sup>1-4</sup> C O R<sup>1-4</sup>、- N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、 または - N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup> であって、ここで該アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリールは0-2個のR<sup>1-4</sup><sup>a</sup>で置換されてもよく、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは、炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R<sup>1-4</sup>が、各々、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは、0-3個のR<sup>1-4</sup><sup>a</sup>で置換されてもよく；あるいは

また、2個のR<sup>1-4</sup>が、それらの結合する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0-1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されてもよく；および

R<sup>1-4</sup><sup>a</sup>が、各々、F、C l、B r、I、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

### 【0063】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>1-3</sup>が、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、4ないし12員のヘテロアリール(該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される)、-C N、-N R<sup>1-4</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、- C O N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、- S O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、- N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup>、- N R<sup>1-4</sup> C O<sub>2</sub> N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup> b、- N R<sup>1-4</sup> C O R<sup>1-4</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>1-4</sup>、 または - N R<sup>1-4</sup> R<sup>1-4</sup> であり、ここで該アルキルおよびヘテロアリールは0-2個のR<sup>1-4</sup><sup>a</sup>で

置換されてもよく；

$R^{1-4}$  が、各々、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは、0-3 個の  $R^{1-4}$ <sup>a</sup> で置換されてもよく；あるいは

2 個の  $R^{1-4}$ <sup>b</sup> が、それらの連結する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニルであり、0-1 個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されてもよく；および

$R^{1-4}$ <sup>a</sup> が、各々、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

10

#### 【0064】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$R^{1-3}$  が、各々独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、4ないし12員のヘテロアリール(該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される)、-CN、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>COR<sup>1-4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、または-NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup> であって、ここで該アルキルおよびヘテロアリールは0-2 個の  $R^{1-4}$ <sup>a</sup> で置換されてもよく；

$R^{1-4}$  が、各々、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは、0-3 個の  $R^{1-4}$ <sup>a</sup> で置換されてもよく；あるいは

2 個の  $R^{1-4}$  が、それらの連結する原子と一緒にになって、環式環を形成し、ここで該環式環がモルホリニルであり、0-1 個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されてもよく；および

$R^{1-4}$ <sup>a</sup> が、各々、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

20

#### 【0065】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$R^{1-3}$  が、各々独立して、H、-CN、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NHCO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup><sup>b</sup>R<sup>1-4</sup><sup>b</sup>、-NHCOR<sup>1-4</sup>、または-NH<sub>2</sub> であり；および

$R^{1-4}$  が、各々、水素、またはメチルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

#### 【0066】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$R^{1-3}$  が、各々独立して、H、-CN、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1-4</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NHCO<sub>2</sub>NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NHCOR<sup>1-4</sup>、または-NH<sub>2</sub> であり；および

$R^{1-4}$  が、各々、水素またはメチルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

#### 【0067】

別の態様において、本発明は、 $R^{1-3}$  が、各々、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> である、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異

30

40

50

性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

【0068】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

Aが- $(\text{CH}_2)_m-\text{R}^2$ 、- $\text{CH}(\text{R}^{2-6})-\text{R}^2$ 、- $(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{R}^2$ 、- $(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{2-5}-\text{R}^2$ 、- $\text{CH}(\text{R}^{2-6})-\text{CO}_2-\text{R}^2$ 、または- $(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{2-5}-\text{CO}_2-\text{R}^2$ であり；

$\text{R}^2$ がフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、またはピリジノンであり、そのいずれも0-2個の $\text{R}^{2a}$ で置換され；および

$\text{R}^{2a}$ が、各々独立して、H、-OH、F、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、または $\text{SO}_2\text{NR}^{1-4}\text{R}^{1-4}$ である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

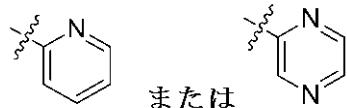
【0069】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

Aが- $(\text{CH}_2)-\text{R}^2$ であり；

$\text{R}^2$ がフェニル、

【化17】



であり、そのいずれも0-1個の $\text{R}^{2a}$ で置換され；および

$\text{R}^{2a}$ が、各々独立して、H、-OH、F、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルコキシ、または $\text{SO}_2\text{NR}^{1-4}\text{R}^{1-4}$ である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

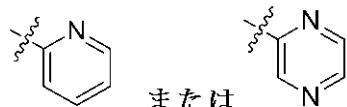
【0070】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

Aが- $(\text{CH}_2)-\text{R}^2$ であり；

$\text{R}^2$ がフェニル、

【化18】



であり、そのいずれも0-1個の $\text{R}^{2a}$ で置換され；および

$\text{R}^{2a}$ が、各々独立して、H、-OH、F、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルコキシ、または $\text{SO}_2\text{NR}^{1-4}\text{R}^{1-4}$ である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

【0071】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

Aが- $(\text{CH}_2)-\text{R}^2$ であり；および

$\text{R}^2$ がフェニル、または

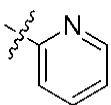
10

20

30

40

## 【化19】



である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

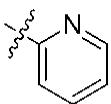
## 【0072】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

Aが-(CH<sub>2</sub>)-R<sup>2</sup>であり；

R<sup>2</sup>がフェニル、

## 【化20】



またはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、そのいずれも0-1個のR<sup>2a</sup>で置換され；およびR<sup>2a</sup>が、各々独立して、HまたはFである、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0073】

別の態様において、本発明は、R<sup>3</sup>がフェニルである、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0074】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>24</sup>が、各々、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

R<sup>25</sup>が、各々、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

R<sup>26</sup>が、各々、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0075】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

R<sup>24</sup>が、各々、水素、メチルまたはエチルより独立して選択され；

R<sup>25</sup>が、各々、水素、メチルまたはエチルより独立して選択され；および

R<sup>26</sup>が、各々、水素、メチルまたはエチルより独立して選択される、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0076】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

mが0-2であり；および

n-1が1-2である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0077】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$m$ が1または2であり；

$n-1$ が2であり；および

$n$ が1である、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0078】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$R^2$ がフェニル、シクロペンチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニルまたはチアゾリルであり、そのいずれも0-2個の $R^{2a}$ で置換され；および

$R^2$ が $C_{1-6}$ アルキルである、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0079】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩であって、ここで：

$R^2$ がフェニル、シクロペンチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニルまたはチアゾリルであり、そのいずれも0-2個の $R^{2a}$ で置換され；および

$R^2$ が $C_{1-6}$ アルキルである、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグ、または塩を提供する。

## 【0080】

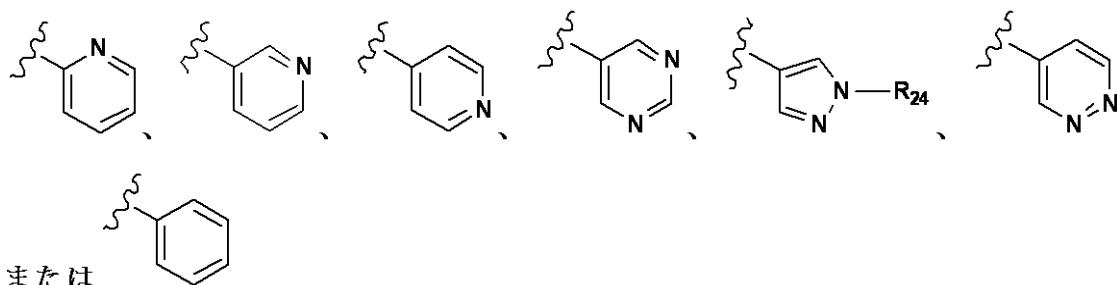
別の態様において、本発明は、式(I)、(Ia)または(Ib)で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、ここで

$A$ が $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{2a})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{2a}-R^2$ 、 $-CH(R^{2a})-CO_2-R^2$ 、または $-(CH_2)_{n-1}-NR^{2a}-CO_2-R^2$ であり；

$R^1$ または $R^{1a}$ の一方が1-2個の-OHで置換される $C_{1-10}$ アルキル、ハロ $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-12}$ アルケニル、または $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは0-2個の $R^{1a}$ で置換されてもよく；あるいは

$R^1$ が

## 【化21】



であり、そのいずれも0-2個の $R^{1a}$ で置換されてもよく；

$R^1$ または $R^{1a}$ の他方が水素またはハロであり；

$R^2$ がフェニル、シクロペンチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロピラニルであり、そのいずれも0-2個の $R^{2a}$ で置換され；

10

20

30

40

50

$R^{2a}$  が、各々独立して、H、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、-NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CONR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=NOR<sup>1-4</sup>)NR<sup>1-4</sup>R<sup>1-4</sup>、-CONR<sup>1-4</sup>OR<sup>1-4</sup>、または-NCOR<sup>1-4</sup> であり、該アルキルおよびアルコキシは0-2個のR<sup>1-4a</sup>で置換されてもよく；

$R^{3a}$  がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラニル、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも0-1個のR<sup>3a</sup>で置換されてもよく；および

$R^{3a}$  がハロである、化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0081】

別の実施態様において、本発明の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または塩は、実施例にて説明される化合物より選択される。 10

【0082】

一の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物および/または実施例にて説明される化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0083】

別の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物および/または実施例にて説明される化合物と、少なくとも1つの他の治療剤、例えば、抗不整脈薬、カルシウムチャンネルブロッカー、抗血小板薬、抗高血圧薬、抗血栓/抗血栓溶解剤、抗凝血剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、抗糖尿病薬、甲状腺ホルモン模倣薬、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト、および強心性配糖体とを含む医薬組成物が提供される。 20

【0084】

さらに別の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物または実施例にて説明される化合物と、少なくとも1つの他の治療薬、例えば、ソタロール、ドフェチリド、ジルチアゼム、ベラパミル、クロピドグレル、カングレロール、チクロピジン、CS-747、イフェトロバン、アスピリン、ベータアドレナリン作動性遮断剤、ACE阻害剤、AIIアンタゴニスト、ETアンタゴニスト、デュアルET/AIIアンタゴニスト、バソペプチダーゼ阻害剤、tPA、組換えtPA、TNK、nPA、第VIIa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤、第XIa因子阻害剤、トロンビン阻害剤、ワルファリン、ヘパリン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104、ZD-4522、ビグアナイド、ビグアナイド/グリブリド併用剤、スピロノラクトン、エプレリノン、ジギタリスおよびウワバインとを含む医薬組成物が提供される。 30

【0085】

もう一つ別の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物と、少なくとも1つの他の治療薬、例えば、カプトプリル、ゾフェノブリル、フォシノブリル、エナラブリル、セラノブリル、シラザブリル、デラブリル、ペントブリル、キナブリル、ラミブリル、リシノブリル、オマバトリラト、ゲモバトリラト、およびアピキサバンとを含む医薬組成物が提供される。

【0086】

一の実施態様において、不整脈を治療または防止する方法であって、その治療等を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。 40

【0087】

別の態様において、上室性不整脈、例えば心房細動および心房粗動を治療または防止する方法であって、その治療等を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0088】

一の実施態様において、心拍数を制御する方法であって、その制御を必要とする患者に

10

20

30

40

50

、有効量の少なくとも 1 つの式 (I) 、(Ia) の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0089】

別の態様において、 $I_{Kur}$  関連症状、例えば、逆流性食道炎および運動障害などの胃腸障害；慢性閉塞性肺疾患などの炎症性および／または免疫性疾患；糖尿病；認知障害；片頭痛；てんかん；および高血圧症を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に、有効量の少なくとも 1 つの式 (I) 、(Ia) の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0090】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と、医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とと一緒に含む組成物を対象とする。水が担体または希釈剤である場合、該組成物は所望によりさらに別の医薬的に許容される担体または希釈剤および／または医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。かかる組成物を医薬として用いることはこの態様の範囲内である。

【0091】

別の態様において、本発明は、カリウムチャネル機能の阻害に付随する疾患または障害、すなわち心房細動の治療、心拍数の制御、および／または不整脈の予防的処置であって、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはそれらの医薬的に許容される塩を投与することを含む、治療、制御および／または予防的処置を対象とする。

【0092】

本発明の化合物は療法において有用でありうる。

【0093】

本発明の化合物は、カリウムチャネル機能の、すなわち電位開口型  $K^+$  チャネルの  $K_v$  1 サブファミリーの、(超迅速活性化遅延整流性  $K^+$  電流 ( $I_{Kur}$ ) と関連付けられる)  $K_v$  1.5、および／または  $K_v$  1.3 チャネル、および／または  $K_v$  1.1 チャネルの阻害に付随する疾患または障害の治療および／または予防のための医薬を製造するのに使用されてもよい。

【0094】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わさって、あるいは 1 または複数の、好ましくは 1 ないし 2 個の他の薬剤と組み合わさって使用され得る。

【0095】

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の全ての別個の態様の組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わさって本発明のさらなる実施態様を記載すると理解される。さらには、実施態様の任意の要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わされ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【0096】

合成

本発明の化合物は有機合成の分野の当業者に公知の多数の方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、有機合成化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者に明らかなようにそれに変形を加えて合成され得る。好ましい方法は、以下に限定されないが、下記の方法を包含する。該反応は使用される試薬および材料に適し、変換が行われるのに適する溶媒または溶媒混合液中で実施される。有機合成の分野における当業者であれば、分子上に存在する官能基が提案される変形に整合するものでなければならないことを理解するであろう。このことは、時に、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、他のスキームと比べて優れた一の特定のプロセススキームを選択する判断を迫ることとなる。

【0097】

本発明の新規な化合物はこのセクションに記載の反応および技法を用いて調製され得る

10

20

30

40

50

。また、下記の合成方法の記載にて、溶媒、反応環境、反応温度、実験の継続期間、後処理の選択を含む、提案される反応条件はすべて、その反応で標準的な条件であるように選択されていると理解すべきであり、そのことは当業者であれば容易に認識するはずである。該反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者に明らかであり、制限がある場合、別の方針を用いる必要がある。

【0098】

本発明の化合物は、下記のスキームおよび実施例に記載の典型的な方法、ならびに当業者が使用する関連する公開文献に記載の操作に従って調製されてもよい。これらの反応の典型的な試薬および操作を下記に、および実施例にて示す。該方法における官能基の保護および脱保護は当該分野において周知の操作により実施されてもよい（例えば、Greene, T.W. ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley (1999) を参考のこと）。有機合成および官能基変換の一般的方法は：Trost, B.M. ら編、Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991) ; March, J.、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fourth Edition, Wiley & Sons, New York, NY (1992) ; Katritzky, A.R. ら編、Comprehensive Organic Functional Groups Transformations, First Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995) ; Larock, R.C. 、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, NY (1989) ; および本明細書に記載の文献に記載されている。

10

20

【0099】

略語

本明細書で使用される略語は、次のように：「*1 x*」が1回に、「*2 x*」が2回に、「*3 x*」が3回に、「」が摂氏温度に、「*eq*」が当量に、「*g*」がグラムに、「*mg*」がミリグラムに、「*L*」がリットルに、「 *mL*」がミリリットルに、「*μL*」がマイクロリットルに、「*N*」が規定に、「*M*」がモル濃度に、「*nM*」がナノモル濃度に、「*mol*」がモルに、「*mmol*」がミリモルに、「*min*」が分に、「*h*」が時間に、「*rt*」が室温に、「*RT*」が保持時間に、「*atm*」が大気に、「*psi*」がポンド毎平方インチに、「*conc.*」が濃縮液に、「*sat*」または「*sat'd*」が飽和に、「*MW*」が分子量に、「*mp*」が融点に、「*MS*」または「*Mass Spec*」が質量分析に、「*ESI*」がエレクトロスプレーイオン化質量分析に、「*HR*」が高分解能に、「*HRMS*」が高分解能質量分析に、「*LCMS*」が液体クロマトグラフィー質量分析に、「*HPLC*」が高速液体クロマトグラフィーに、「*R P HPLC*」が逆相HPLCに、「*TLC*」または「*tlc*」が薄層クロマトグラフィーに、「*SFC*」が超臨界液体クロマトグラフィーに、「*NMR*」が核磁気共鳴分光法に、「*nOe*」が核オーバーハウザー効果分光学に、「*<sup>1</sup>H*」がプロトンに、「」がデルタに、「*s*」が一重項に、「*d*」が二重項に、「*t*」が三重項に、「*q*」が四重項に、「*m*」が多重項に、「*br*」がブロードに、「*Hz*」がヘルツに、ならびに「」、「」、「*R*」、「*S*」、「*E*」および「*Z*」が当業者に周知の立体化学の名称について定義する。

30

【0100】

溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者により容易に選択され得る。出発物質は市販品として入手可能であるか、または当業者により既知の方法を用いて容易に調製され得る。下記のスキームおよび化合物のすべてにおいて、*X<sup>1</sup>*、*X<sup>2</sup>*、*A* および *R<sup>1</sup>* 等は式(I)の化合物について記載されるとおりである。以下の記載は、スキームおよび実施例を通して使用される符号の定義である：

40

【0101】

【表1-1】

A c O HまたはH O A c	酢酸
A I B N	アソビスイソブチロニトリル
A l C l <sub>3</sub>	塩化アルミニウム
A r	アリール
B n	ベンジル
B o c	tert-ブチルオキシカルボニル
B O P	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート
B u	ブチル
i - B u	イソブチル
t - B u	tert-ブチル
t - B u O H	tert-ブタノール
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	ジクロロメタン
C H <sub>3</sub> C NまたはA C N	アセトニトリル
C D C l <sub>3</sub>	重水素化クロロホルム
C H C l <sub>3</sub>	クロロホルム
m C P B Aまたはm - C P B A	メタークロロ過安息香酸
C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸セシウム
D C M	ジクロロメタン
D E A	ジエチルアミン
D I C	ジイソプロピルカルボジイミド
D I P E Aまたはヒューニッヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
D M S O	ジメチルスルホキシド
D p p p	(R) - (+) - 1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン
E D C	N - (3 -ジメチルアミノプロピル) - N' -エチルカルボジイミド
E t <sub>3</sub> NまたはT E A	トリエチルアミン
E t O A c	酢酸エチル
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
E t	エチル
E t O H	エタノール
H C l	塩酸
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>	硫酸
K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸カリウム

10

20

30

【表1-2】

K O A c	酢酸カリウム
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸カリウム
L G	脱離基
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム
M <sub>2</sub> OHまたはMSA	メチルスルホン酸
NaCl	塩化ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亜硫酸ナトリウム
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NH <sub>3</sub>	アンモニア
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム
Pd(OAc) <sub>4</sub>	酢酸パラジウム(II)
Pd/C	パラジウム炭素
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	【1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン】ジクロロパラジウム(II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	トリフェニルホスフィンジクロリド
Ph	フェニル
PG	保護基
POCl <sub>3</sub>	オキシ塩化リン
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
PyBrop	プロモ-トリス-ビロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート
SiO <sub>2</sub>	酸化ケイ素
SnCl <sub>2</sub>	塩化スズ(II)
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

40

## 【0102】

## 合成

本発明の化合物の調製に適用しうる特に有用な合成方法の概要が、Larock, R.C.、Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989)に記載される。好みしい方法として、以下に限定されないが、下記の方法が挙げられる。本明細書中に引用されるすべての参考文献は出典を示すことでその内容のすべてを本明細書に組み込むものとする。

## 【0103】

本発明の新規な化合物はこのセクションに記載の反応および技法を用いて調製され得る。また、下記の合成方法の記載にて、溶媒、反応環境、反応温度、実験の継続期間、後処理の選択を含む、提案される反応条件はすべて、その反応で標準的な条件であるように選択されていると理解すべきであり、そのことは当業者であれば容易に認識するはずである。該反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者に明らかであり、制限がある場合、別の方法を用いる必要がある。

## 【0104】

当該分野にいざれかの合成経路を計画するにおいてもう一つ別の主に考慮すべきこと

50

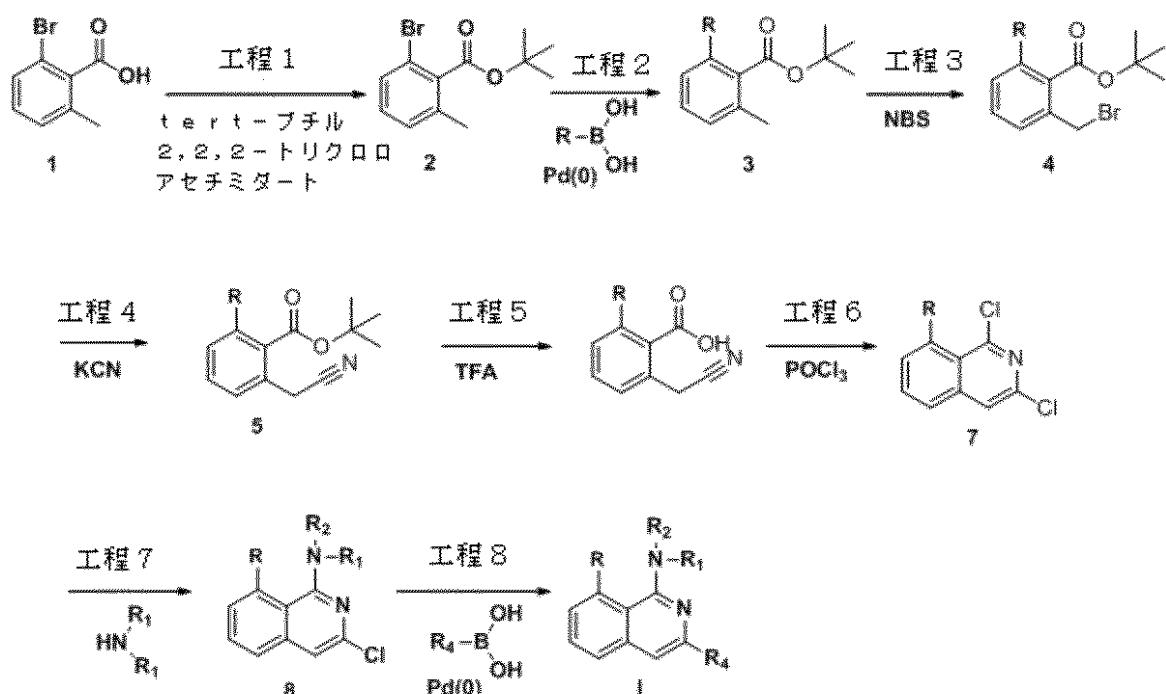
は、本発明の化合物に存在する反応性官能基の保護に使用される保護基を考慮分別をもって選択することであることも理解されよう。当業者に対して多くの代替となる保護基を記載する権威ある記述がグリーンらによるものである (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1991))。

## 【0105】

一般的スキーム

## 【化22】

## スキーム1



## 【0106】

一般式 (I) の化合物は、次の一般的な反応経路により調製されてもよい。工程 1 にて、市販のプロモ - 6 - メチル安息香酸を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの非極性溶媒中、tert - プチル 2,2,2 - トリクロロアセチミダートを用いて、3 - メチルフェニル - 2 - カルボン酸 tert - プチル (2) に変換した。工程 2 において、所望により置換されてもよいボロン酸またはエステル (R<sub>2</sub>B(OH)<sub>2</sub>) と、スズキクロスカップリング反応条件 (パラジウム (0) 触媒ならびにジオキサン、DMF、トルエン等などの溶媒を用いる反応条件) を用いて反応させることで、化合物 (3) を (2) より調製した。工程 3 にて、化合物 (3) を、CCl<sub>4</sub> 中、ラジカル条件下で NBS などの臭素化剤で処理してアルファブロモ化合物 (4) を得た。その後で、化合物 (4) のブロミドを、例えば相間移動条件下で KCN を用いてシアニドと置き換えて化合物 (5) を得た。工程 5 は、TFA を用いて、化合物 (5) の保護基、例えば第三級ブチル基を脱保護し、カルボン酸 (6) を生成することを記載する。化合物 (6) を、その後で、塩素化剤、例えば POCl<sub>3</sub> で処理して 1,3 - ジクロロ - 8 - フェニルイソキノリン (7) を得た。アミンを用いて (7) の C1 位のクロロを選択的に置換し、化合物 (8) を得ることができ、それをスズキクロスカップリング反応に付して一般式 (I) の化合物を得た (工程 7 および 8)。

## 【0107】

10

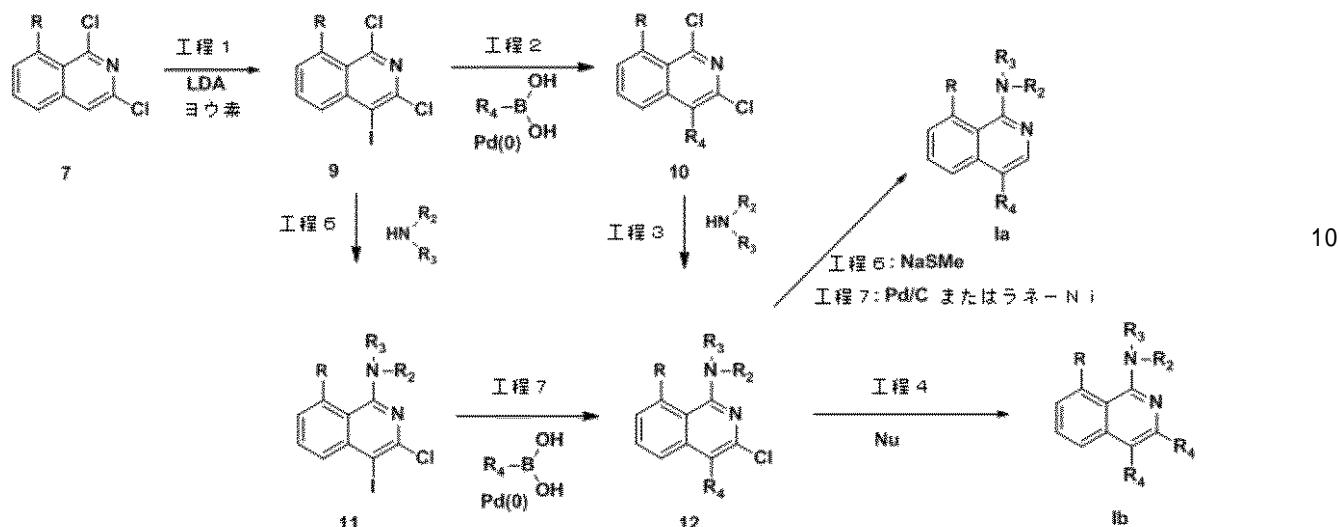
20

30

40

## 【化23】

## スキーム2



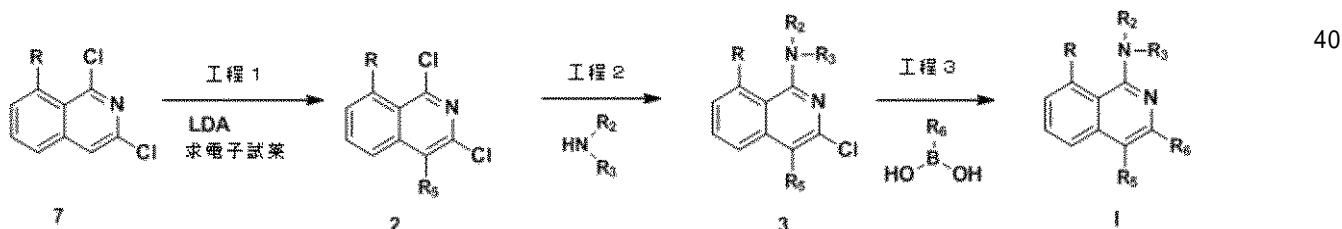
## 【0108】

別法として、一般式(I)の化合物は、スキーム2に示される一般的な反応経路により調製されてもよい。1,3-ジクロロ-1,3-dihydro-2H-1,4-dihydroquinolin-2-one(7)を強塩基、例えば、LDAで処理し、その後でヨウ素で処理して化合物(9)を得た。工程2において、パラジウム介在のスズキクロスカップリング反応に供して、(10)を生成した(好ましい溶媒はDMF、ジオキサン、トルエン等である)。工程3は、アミンが、さらなる塩基(例えば、DIPA、Et<sub>3</sub>N等)を用いて、(10)のC1位のクロロを選択的に置換し、化合物(12)を生成し得ることを示す。工程4は、C3でのハロゲンのクロスカップリング反応または置換反応が異なる官能基(例えば、対応するボロン酸またはエステルを介してアルキル基、あるいは求核置換を介してシアノ基)を導入し、一般式(Ib)の化合物を生成することを記載する。別法として、化合物(12)は、工程3および工程2にて個々に使用されるプロトコルに従って、工程6および工程7より得ることができる。C3を脱ハロゲン化に供し、一般式(Ia)の化合物を生成するのは、2工程シーケンスを介して達成された。工程6にて、チオメチルなどの置換基を求核置換を介して導入し；工程7にて、そのチオメチル中間体を、例えば水素圧下で炭素上パラジウムまたはラネーニッケル触媒を用いて水素化して式(Ia)の化合物を生成した。

## 【0109】

## 【化24】

## スキーム3



## 【0110】

別法として、一般式(I)の化合物は、スキーム3に示される一般的な反応経路により調製されてもよい。工程1(スキーム3)において、1,3-ジクロロ-1,3-dihydro-2H-1,4-dihydroquinolin-2-one(7)を、強塩基、例えばLDAと、つづいて求電子試薬、例えば、メチルトリフルオロメタンスルホナートと反応させて一般式2の化合物を得た。工程2に示されるように、塩基

( 例えは、D I P E A、E t<sub>3</sub>N 等 ) および溶媒、例えは、ジオキサンの存在下で ( 2 ) の C 1 クロロをアミンによる位置選択的置換に付して化合物 ( 3 ) を得た。工程 3 において、ボロン酸またはエステルとのパラジウム介在のスズキクロスカップリング反応に付し、一般式 ( I ) の化合物を生成した ( 好ましい溶媒は D M F、ジオキサン、トルエン等である ) 。

#### 【 0 1 1 1 】

##### 実施例

以下の実施例は、本願の好ましい実施態様を説明するものであって、その実施態様を限定すること、あるいは本発明の範囲を限定するものではない。略語および化学的記号は、特記されない限り、その一般的および慣用的意義を有する。特記されない限り、記載の化合物は開示されている一般的スキームを用いて調製され、単離され、そして特徴付けられる。

#### 【 0 1 1 2 】

##### 一般的方法

他に注意書きがある場合を除いて、実施例にて次の方法を用いた。

#### 【 0 1 1 3 】

##### 実施例の化合物の特徴付けに利用される H P L C および H P L C / M S 分析方法

ウォーターズ (Waters) ZMD 質量分析計を組み合わせた島津 L C 1 0 A S システム、またはウォーターズ M I C R O M A S S (登録商標) Z Q 質量分析計を組み合わせたウォーターズ A Q U I T Y (登録商標) システムで逆相 H P L C / M S 分析を行った。キラル L C 分析をベルガー (Berger) S F C 分析装置で行った。

#### 【 0 1 1 4 】

##### 条件 B - 1 :

カラム = X B r i d g e P h e n y l 、 4 . 6 × 1 5 0 m m 、 3 . 5 μ m

溶媒 A = 緩衝液 : C H<sub>3</sub>C N ( 9 5 : 5 )

溶媒 B = 緩衝液 : C H<sub>3</sub>C N ( 5 : 9 5 )

緩衝液 = 0 . 0 5 % T F A / H<sub>2</sub>O ( pH 2 . 5 、 希アンモニアで調整 )

出発 % B = 1 0 ； 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 2 3 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

#### 【 0 1 1 5 】

##### 条件 B - 2 :

カラム = S u n F i r e C 1 8 、 4 . 6 × 1 5 0 m m 、 3 . 5 μ m

溶媒 A = 緩衝液 : C H<sub>3</sub>C N ( 9 5 : 5 )

溶媒 B = 緩衝液 : C H<sub>3</sub>C N ( 5 : 9 5 )

緩衝液 = 0 . 0 5 % T F A / H<sub>2</sub>O ( pH 2 . 5 、 希アンモニアで調整 )

出発 % B = 1 0 ； 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 2 3 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

#### 【 0 1 1 6 】

##### 条件 B - 3 :

カラム = Y M C T r i a r t 、 4 . 6 × 1 5 0 m m 、 5 μ m

溶媒 A = 緩衝液 : C H<sub>3</sub>C N ( 9 5 : 5 )

溶媒 B = 緩衝液 : C H<sub>3</sub>C N ( 5 : 9 5 )

緩衝液 = 0 . 0 5 % T F A / H<sub>2</sub>O ( pH 2 . 5 、 希アンモニアで調整 )

出発 % B = 1 0 ； 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 1 5 分

無勾配時間 = 3 分

10

20

30

40

50

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【 0117 】

条件 B - 4 :

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 0 ; 最終% B = 50

勾配時間 - 1 = 15 分

最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 3 分

無勾配時間 = 5 分

停止時間 = 28 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【 0118 】

条件 B - 5 :

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 25 分 ; 停止時間 = 30 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【 0119 】

条件 B - 6 :

カラム = XBridge Phenyl、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 25 分 ; 停止時間 = 30 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【 0120 】

条件 B - 7 :

カラム = Eclipse XDB C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 25 分 ; 停止時間 = 36 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【 0121 】

条件 B - 8 :

カラム = Eclipse XDB C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 26 分

10

20

30

40

50

無勾配時間 = 8 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【 0122 】

条件 B - 9 :

カラム = ZORBA X (登録商標) SB C18、4.6 x 50 mm、5 µm

溶媒 A = MeOH (10%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = MeOH (90%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2 分 ; 停止時間 = 3 分

流速 = 5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

10

【 0123 】

条件 B - 10 :

カラム = PUROSPHER (登録商標) STAR RP - 18、4.0 x 55 mm、3 µm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (10%) + 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (90%) + 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.5 分

流速 = 2.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

20

【 0124 】

条件 B - 11 :

カラム = PUROSPHER (登録商標) STAR RP - 18、4.0 x 55 mm、3 µm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (10%) + 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (90%) + 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 2.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

30

【 0125 】

条件 B - 12 :

カラム = Ascantis Express C18、2.1 x 50 mm、2.7 µm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.4 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.6 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

40

【 0126 】

条件 B - 13 :

カラム = Ascantis Express C8、2.1 x 50 mm、2.7 µm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0127 】

条件 B - 14 :

50

カラム = Ascentis Express C 8、2.1 x 50 mm、2.7  $\mu$ m

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (10%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (90%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.6 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.6 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0128】

条件 B - 15 :

カラム = Ascentis Express C 18 2.1 x 50 mm、2.7  $\mu$ m

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0129】

条件 B - 16 :

カラム = Acuity BET C 18、2.1 x 50 mm、3  $\mu$ m

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (5%) + 5 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (95%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (95%) + 5 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (5%)

出発% B = 5 ; 最終% B = 95

勾配時間 = 1.1 分 ; 停止時間 = 2.4 分

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 0.8 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0130】

条件 B - 17 :

カラム = ACE Excel 2 C 18、3.0 x 50 mm、2.0  $\mu$ m

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 5 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 0.8 分

流速 = 1.2 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0131】

条件 B - 18 :

カラム = BET C 18、3.0 x 50 mm、5.0  $\mu$ m

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (5%) + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (95%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (95%) + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (5%)

出発% B = 5 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.4 分

流速 = 1.2 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0132】

条件 B - 19 :

カラム = Bridg C 18、2.1 x 50 mm、2.5  $\mu$ m

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (5%) + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O (95%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (95%) + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O (5%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

10

20

30

40

50

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0133】

条件 B - 20 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB - Aq、4.6 x 50 mm、3.5 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (5%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (95%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (95%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (5%)

出発% B = 5 ; 最終% B = 95

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

10

【0134】

条件 B - 21 :

カラム = Ascantis Express C18、2.1 x 50 mm、2.7 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.6 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.6 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

20

【0135】

条件 B - 22 :

カラム = Ascantis Express C8、2.1 x 50 mm、2.7 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

30

【0136】

条件 B - 23 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB C18、4.6 x 50 mm、3.5 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (10%) + 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (90%) + 20 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2.5 分 ; 停止時間 = 3 分

流速 = 2.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

40

【0137】

条件 B - 24 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB C18、2.1 x 30 mm、3.5 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 6 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 2.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

50

【0138】

条件 B - 25 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB - Aq、4.6 x 50 mm、3.5 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (10%) + 0.1% HCOOH / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N ( 9 0 % ) + 0 . 1 % H C O O H / H<sub>2</sub> O ( 1 0 % )

出発% B = 0 ; 最終% B = 2 0

勾配時間 - 1 = 1 . 5 分 ;

最終% B = 9 5

勾配時間 - 2 = 2 . 5 分 ; 停止時間 = 4 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 3 9 】

条件 B - 2 6 :

カラム = X B r i d g e B E T C 1 8 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 2 . 5 μ m

溶媒 A = 0 . 1 % H C O O H / H<sub>2</sub> O

溶媒 B = 0 . 0 7 % H C O O H / C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 1 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 2 . 0 分 ; 停止時間 = 4 . 0 分

無勾配時間 = 1 分

流速 = 1 . 2 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 4 0 】

条件 B - 2 7 :

カラム = Z O R B A X ( 登録商標 ) S B C 1 8 、 2 . 1 × 3 0 m m 、 3 . 5 μ m

溶媒 A = C H<sub>3</sub> C N ( 2 % ) + 1 0 m M N H<sub>4</sub> C O O H / H<sub>2</sub> O ( 9 8 % )

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N ( 9 8 % ) + 1 0 m M N H<sub>4</sub> C O O H / H<sub>2</sub> O ( 2 % )

出発% B = 6 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 5 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0 . 7 分

流速 = 1 . 5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 4 1 】

条件 B - 2 8 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8 、 4 . 6 × 5 0 m m 、 2 . 7 μ m

溶媒 A = C H<sub>3</sub> C N ( 5 % ) + 1 0 m M N H<sub>4</sub> C O O H / H<sub>2</sub> O ( 9 5 % )

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N ( 9 5 % ) + 1 0 m M N H<sub>4</sub> C O O H / H<sub>2</sub> O ( 5 % )

出発% B = 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 4 分 ; 停止時間 = 5 分

流速 = 4 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 4 2 】

条件 B - 2 9 :

カラム = X B r i d g e C 1 8 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 2 . 5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub>

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% A = 1 0 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1 . 5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 4 3 】

条件 B - 3 0 :

カラム = S u n F i r e C 1 8 、 4 . 6 × 1 5 0 m m 、 3 . 5 μ m

溶媒 A = 緩衝液 : C H<sub>3</sub> C N ( 9 5 : 5 )

溶媒 B = 緩衝液 : C H<sub>3</sub> C N ( 5 : 9 5 )

緩衝液 = 0 . 0 5 % T F A / H<sub>2</sub> O ( p H 2 . 5 、 希アンモニアで調整 )

出発% B = 1 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 1 8 分

無勾配時間 = 3 分

10

20

30

40

50

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【0144】

条件 B - 31 :

カラム = X Bridge Phenyl、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 18 分

無勾配時間 = 3 分

10

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【0145】

条件 B - 32 :

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 15 分

無勾配時間 = 3 分

20

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【0146】

条件 B - 33 :

カラム = ZORBAX (登録商標) - SB - CN、4.6 x 150 mm、5.0 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (10%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (90%) + 10 mM NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 20 分 ; 停止時間 = 27 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

30

【0147】

条件 B - 34 :

カラム = Kinetex C-18、2.1 x 50 mm、2.6 μm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 0.1% NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 0.1% NH<sub>4</sub>COOH / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

40

【0148】

条件 B - 35 :

カラム = X Bridge Phenyl、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 18 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【0149】

50

条件 B - 3 6 :

カラム = E c l i p s e X D B C 1 8、 4 . 6 × 1 5 0 m m、 3 . 5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H <sub>4</sub> O A c / H <sub>2</sub> O

溶媒 B = C H <sub>3</sub> C N

出発% B = 1 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 1 7 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

【 0 1 5 0 】

条件 B - 3 7 :

カラム = Z O R B A X ( 登録商標 ) S B C 1 8、 4 . 6 × 5 0 m m、 3 . 5 μ m

溶媒 A = C H <sub>3</sub> C N ( 1 0 % ) + 2 0 m M N H <sub>4</sub> O A c / H <sub>2</sub> O ( 9 0 % )

溶媒 B = C H <sub>3</sub> C N ( 9 0 % ) + 2 0 m M N H <sub>4</sub> O A c / H <sub>2</sub> O ( 1 0 % )

出発% B = 1 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 2 . 0 分 ; 停止時間 = 3 分

流速 = 2 . 5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 1 】

条件 B - 3 8 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、 5 × 2 . 1 m m、 2 . 7 μ m

溶媒 A = C H <sub>3</sub> C N ( 2 % ) + 1 0 m M N H <sub>4</sub> C O O H / H <sub>2</sub> O ( 9 8 % )

溶媒 B = C H <sub>3</sub> C N ( 9 8 % ) + 1 0 m M N H <sub>4</sub> C O O H / H <sub>2</sub> O ( 2 % )

出発% B = 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 5 分 ; 停止時間 = 4 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 2 】

条件 B - 3 9 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、 5 × 2 . 1 m m、 2 . 7 μ m

溶媒 A = C H <sub>3</sub> C N ( 2 % ) + 1 0 m M N H <sub>4</sub> C O O H / H <sub>2</sub> O ( 9 8 % )

溶媒 B = C H <sub>3</sub> C N ( 9 8 % ) + 1 0 m M N H <sub>4</sub> C O O H / H <sub>2</sub> O ( 2 % )

出発% B = 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1 . 7 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 3 】

条件 B - 4 0 :

カラム = A c q u i t y B E T C 1 8、 2 . 1 × 5 0 m m、 1 . 7 μ m

溶媒 A = 緩衝液 : C H <sub>3</sub> C N ( 9 5 : 5 )

溶媒 B = 緩衝液 : C H <sub>3</sub> C N ( 5 : 9 5 )

緩衝液 = 1 0 m M N H <sub>4</sub> O A c / H <sub>2</sub> O ( p H 5 、 H C O O H で調整 )

出発% B = 5 ; 最終% B = 9 5

勾配時間 = 1 . 1 分 ; 停止時間 = 2 . 4 分

無勾配時間 = 0 . 6 分

流速 = 0 . 8 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 4 】

条件 B - 4 1 :

カラム : A c q u i t y B E T C 1 8、 2 . 1 × 5 0 m m、 1 . 7 μ m

溶媒 A = 0 . 1 % T F A / H <sub>2</sub> O

溶媒 B = 0 . 1 % T F A / C H <sub>3</sub> C N

出発% B = 2 ; 最終% B = 9 8

勾配時間 = 1 分 ; 停止時間 = 2 . 2 分

10

20

30

40

50

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 0.8 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0155】

条件 B - 42 :

カラム = ZORBA X (登録商標) SB C18、4.6 x 50 mm、3.5 µm

溶媒 A = MeOH (10%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (90%)

溶媒 B = MeOH (90%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (10%)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.5 分

流速 = 4 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0156】

条件 B - 43 :

カラム = XBridge BET C18、2.1 x 50 mm、2.5 µm

溶媒 A = CH<sub>3</sub>CN (2%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN (98%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 3 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.3 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.5 分

流速 = 1.1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0157】

条件 B - 44 :

カラム = POROSHELL (登録商標) 120、50 x 3.0 mm、2.7 µm

溶媒 A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (90 : 10)

溶媒 B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (10 : 90)

緩衝液 = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 5、HCOOH で調整)

出発% B = 5 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.7 分

流速 = 1.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0158】

条件 B - 45 :

カラム = Ascantis Express C18、5 x 2.1 mm、2.7 µm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>

溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0159】

条件 B - 46 :

カラム = Ascantis Express C18、5 x 2.1 mm、2.7 µm

溶媒 A = 0.1% HCOOH / H<sub>2</sub>O

溶媒 B = 0.07% HCOOH / CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1 分

流速 = 1.2 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0160】

条件 B - 47 :

10

20

30

40

50

カラム = X B r i d g e B E T C 18、 $2.1 \times 50$  mm、 $2.5 \mu m$

溶媒 A = C H<sub>3</sub> C N (2%) + 0.1% TFA / H<sub>2</sub>O (98%)

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N (98%) + 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O (2%)

出発% B = 2；最終% B = 100

勾配時間 = 2.6 分；停止時間 = 4.1 分

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 1.2 mL / 分；波長 = 220 nm

【0161】

条件 B - 48 :

カラム = Inertsil 3 V ODS C 18、 $20 \times 250$  mm、 $5 \mu m$

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 70；最終% B = 90

勾配時間 = 16 分；停止時間 = 30 分

無勾配時間 = 9 分

流速 = 1.6 mL / 分；波長 = 220 nm

【0162】

条件 B - 49 :

カラム = X B r i d g e Phenyl、 $4.6 \times 150$  mm、 $3.5 \mu m$

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 5.0)

溶媒 B = メタノール

緩衝液 : 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O

出発% B = 20；最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 8 分；

出発% B = 70；最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 4 分；停止時間 = 20 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 mL / 分；波長 = 220 nm

【0163】

条件 B - 50 :

カラム = CHIRALCEL (登録商標) O J H、 $250 \times 4.6$  mm、 $5 \mu m$

溶媒 A = n - ヘキサン

溶媒 B = エタノール

無勾配 = A : B (50 : 50)

流速 = 1 mL / 分；波長 = 220 nm

【0164】

条件 B - 51 :

カラム = SunFire C 18、 $20 \times 250$  mm、 $5.0 \mu m$

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.6、AcOHで調整)

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 20；最終% B = 90

勾配時間 = 15 分；停止時間 = 35 分

流速 = 1.5 mL / 分；波長 = 220 nm

【0165】

条件 B - 52 :

カラム = CHIRALCEL (登録商標) O J H、 $250 \times 4.6$  mm、 $5 \mu m$

溶媒 A = - CO<sub>2</sub>

溶媒 B = 0.3% D E A / MeOH

無勾配 = A : B (40 : 60)

流速 = 3 mL / 分；波長 = 220 nm

10

20

30

40

50

## 【0166】

条件B-53:

カラム = Inert s il o d s、20 x 250 mm、5.0 µm

溶媒A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O溶媒B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 15 ; 最終% B = 95

勾配時間 = 14分 ; 停止時間 = 25分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

## 【0167】

条件B-54:

カラム = Atlantis C18、19 x 250 mm、5.0 µm

溶媒A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.6、AcOHで調整)溶媒B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 10 ; 最終% B = 80

勾配時間 = 20分 ; 停止時間 = 35分

流速 = 17 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

## 【0168】

条件B-55:

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 µm

溶媒A = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (95 : 5)溶媒B = 緩衝液 : CH<sub>3</sub>CN (5 : 95)緩衝液 = 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 25分 ; 停止時間 = 30分

無勾配時間 = 5分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

## 【0169】

条件B-56:

カラム = X Bridge BET C18、2.1 x 50 mm、2.5 µm

溶媒A = 1% HCOOH / H<sub>2</sub>O溶媒B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 5 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2.5分 ; 停止時間 = 4分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

## 【0170】

条件B-57:

カラム = PHENOMENEX (登録商標) C18、19 x 250 mm、5 µm

溶媒A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.5、AcOHで調整)溶媒B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 6 ; 最終% B = 60

勾配時間 = 20分 ; 停止時間 = 35分

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

## 【0171】

条件B-58:

カラム = SunFire C18、20 x 250 mm、5 µm

溶媒A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.5、AcOHで調整)溶媒B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 50 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 10分 ; 停止時間 = 20分

無勾配時間 = 5分

10

20

30

40

50

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 2 】

条件 B - 5 9 :

カラム = Y M C C 1 8 、 1 5 0 × 2 0 m m 、 5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> O A c / H<sub>2</sub> O ( p H 4 . 6 、 A c O H で調整 )

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 3 0 ; 最終% B = 7 0

勾配時間 - 1 = 1 0 分 ;

出発% B = 7 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 - 2 = 7 . 1 分 ; 停止時間 = 2 0 分

10

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 3 】

条件 B - 6 0 :

カラム = S Y M M E T R Y ( 登録商標 ) C 1 8 、 2 1 . 2 × 2 5 0 m m 、 7 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> O A c / H<sub>2</sub> O ( p H 4 . 5 、 A c O H で調整 )

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 3 0 ; 最終% B = 6 5

勾配時間 = 5 分 ; 停止時間 = 2 5 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

20

【 0 1 7 4 】

条件 B - 6 1 :

カラム = L u n a C 1 8 、 1 9 × 2 5 0 m m 、 7 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> O A c / H<sub>2</sub> O

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 3 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 8 分 ; 停止時間 = 2 0 分

無勾配時間 = 7 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

30

【 0 1 7 5 】

条件 B - 6 2 :

カラム = S Y M M E T R Y ( 登録商標 ) C 1 8 、 3 0 0 × 1 9 m m 、 7 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> O A c / H<sub>2</sub> O

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 2 0 ; 最終% B = 6 0

勾配時間 = 1 0 分 ; 停止時間 = 2 4 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 6 】

条件 B - 6 3 :

カラム = X B r i d g e P h e n y l 、 4 . 6 × 1 5 0 m m 、 3 . 5 μ m

40

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub> ( p H 9 . 5 、 希 N H<sub>3</sub> で調整 )

溶媒 B = メタノール

出発% B = 1 0 ; 最終% B = 1 0 0

勾配時間 = 2 5 分 ; 停止時間 = 3 0 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 7 】

条件 B - 6 4 :

カラム = X T E R R A ( 登録商標 ) C 1 8 、 2 5 0 × 1 9 m m 、 1 0 μ m

50

溶媒 A = 1 0 m M N H<sub>4</sub> O A c / H<sub>2</sub> O ( p H 4 . 5 、 A c O H で調整 )

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 30 ; 最終% B = 50

勾配時間 - 1 = 10 分；

無勾配時間 = 7 分

出発% B = 50 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分；停止時間 = 22 分

流速 = 16 mL / 分；波長 = 220 nm

【0178】

条件 B - 65 :

カラム = C H I R A L P A K (登録商標) O J H、19 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = n - ヘキサン

溶媒 B = EtOH

無勾配 = A : B (80 : 20)

流速 = 15 mL / 分；波長 = 220 nm

【0179】

条件 B - 66 :

カラム = YM C Triat C18、150 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 60 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 10 分；停止時間 = 19 分

流速 = 15 mL / 分；波長 = 220 nm

【0180】

条件 B - 67 :

カラム = Atlantis DC18、250 x 19 mm、10 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 20 ; 最終% B = 75

勾配時間 - 1 = 10 分；

無勾配時間 = 4 分

出発% B = 75 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 0.2 分；停止時間 = 23 分

無勾配時間 = 3.8 分

流速 = 15 mL / 分；波長 = 220 nm

【0181】

条件 B - 68 :

カラム = SYMMETRY (登録商標) C18、250 x 19 mm、7 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.5、AcOHで調整)

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

出発% B = 50 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 10 分；停止時間 = 19 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 17 mL / 分；波長 = 220 nm

【0182】

条件 B - 69 :

カラム = SunFire C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.5、AcOHで調整)

溶媒 B = C H<sub>3</sub> C N

無勾配 = A : B (20 : 80)

流速 = 16 mL / 分；波長 = 220 nm

10

20

30

40

50

## 【0183】

条件 B - 70 :

カラム = Atlantis C18、19 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.5、AcOHで調整)溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN

無勾配 = A : B (30 : 70)

流速 = 1.6 mL / 分；波長 = 220 nm

## 【0184】

条件 B - 71 :

カラム = X Select C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 30；最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 12 分；

出発% B = 70；最終% B = 100

勾配時間 = 3 分；停止時間 = 19 分

流速 = 1.6 mL / 分；波長 = 220 nm

10

## 【0185】

条件 B - 72 :

カラム = X Bridge C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / H<sub>2</sub>O (pH 4.5、AcOHで調整)溶媒 B = CH<sub>3</sub>CN

出発% B = 30；最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 8 分；

出発% B = 70；最終% B = 100

勾配時間 = 7 分；停止時間 = 19 分

流速 = 1.7 mL / 分；波長 = 220 nm

20

## 【0186】

実施例の化合物の特徴付けに利用されるNMR

<sup>1</sup>H NMRスペクトルを、ブルガー(Bruker)またはJEOL(登録商標)フーリエ変換分光計を用い、以下の周波数で操作して得た：<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz(ブルガーまたはJEOL(登録商標)または500 MHz(JEOL(登録商標)))；<sup>13</sup>C NMR: 100 MHz(ブルガーまたはJEOL(登録商標))。スペクトルデータを化学シフトの形式(多重度、カップリング常数および水素数)にて報告する。化学シフトはテトラメチルシランである内部標準物質の低磁場のppm(単位、テトラメチルシラン = 0 ppm)において特定され、および/または<sup>1</sup>H NMRスペクトルではCD<sub>3</sub>HSOCD<sub>3</sub>にて2.49 ppmで、CD<sub>3</sub>HODにて3.30 ppmで、およびCHCl<sub>3</sub>にて7.24 ppmで現れ、<sup>13</sup>C NMRスペクトルではCD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>にて39.7 ppmで、CD<sub>3</sub>ODにて49.0 ppmで、およびCDCl<sub>3</sub>にて77.0 ppmで現れる溶媒ピークと関連付けられる。すべての<sup>13</sup>C NMRスペクトルをプロトンデカップルに付した。

30

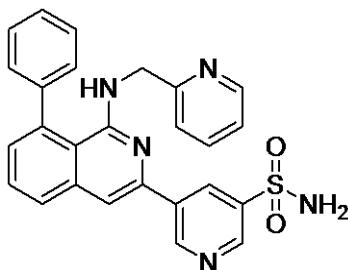
## 【0187】

実施例 1

5-(8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

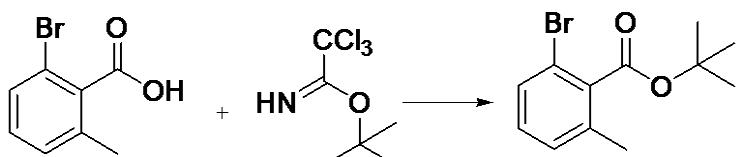
40

【化25】



【0188】

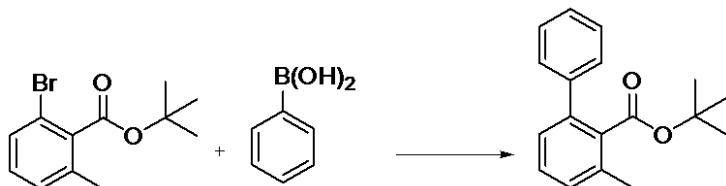
【化26】



2-ブロモ-6-メチル安息香酸 (10.00 g, 46.50 ミリモル) の DCM (150 mL) 中溶液に、*tert*-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミダート (16.66 mL, 93.00 ミリモル) を室温で添加した。内容物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を溶出液として 5% 酢酸エチル/ヘキサンを利用してコンビフラッシュ (40 g REDISEP (登録商標) カラム) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、*tert*-ブチル 2-ブロモ-6-メチルベンゾアート (12 g, 95%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.56 (s, 9H)、2.29 (s, 3H)、7.24 - 7.30 (m, 2H)、7.47 - 7.49 (m, 1H)；

【0189】

【化27】



*tert*-ブチル 2-ブロモ-6-メチルベンゾアート (12.00 g, 44.30 ミリモル) の 1,4-ジオキサン/水 (120/30 mL) 中攪拌溶液に、フェニルボロン酸 (6.48 g, 53.1 ミリモル) および炭酸カリウム (18.35 g, 13.00 ミリモル) を添加した。内容物に窒素を 30 分間にわたってバージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (1.55 g, 2.21 ミリモル) を加えた。反応混合液を密封管中で 12 時間 100 度加熱し、室温に冷却した。反応混合液をセライト (登録商標) パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて褐色残渣を得た。残渣を酢酸エチルに溶かし、水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、残渣を溶出液として 5% 酢酸エチル/ヘキサンを利用してコンビフラッシュ (40 g REDISEP (登録商標) カラム) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (11 g, 93%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.25 (s, 9H)、2.33 (s, 3H)、7.17 - 7.27 (m, 1H)、7.28 - 7.32 (m, 1H)、7.32 - 7.34 (m, 2H)、7.37 - 7.44 (m, 4H)；

【0190】

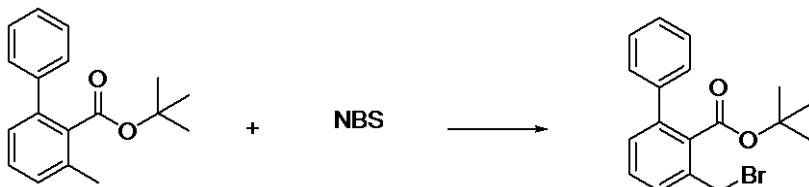
10

20

30

40

## 【化28】



3 - メチル - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 11.0 0 g、41.00 ミリモル) の C C 1 <sub>4</sub> ( 220 mL ) 中溶液に、A I B N ( 1.35 g、8.20 ミリモル) を、つづいて N - プロモコハク酸イミド ( 8.03 g、45.1 ミリモル) を添加した。反応混合液を 80 で 12 時間攪拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して褐色残渣を得た。残渣を溶出液として 20 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 40 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) に付して精製し、3 - ( プロモメチル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 13 g、91 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz、D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 1.25 ( s , 9 H ) 、 4.79 ( s , 2 H ) 、 7.32 - 7.54 ( m , 8 H ) ;

【0191】

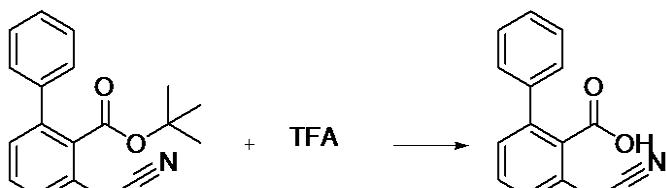
## 【化29】



3 - ( プロモメチル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 13.00 g、37.40 ミリモル) のジクロロメタン ( 100 mL ) 中攪拌溶液に、臭化テトラブチルアンモニウム ( 1.81 g、5.60 ミリモル) を加え、つづいて水 ( 100 mL ) およびシアノ化カリウム ( 7.31 g、112 ミリモル) を添加した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌させた。反応混合液を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で希釈し、ジクロロメタン ( 3 × 30 mL ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、残渣を溶出液として 10 % 酢酸エチル / ヘキサンを利用してコンビフラッシュ ( 40 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3 - ( シアノメチル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 8.0 g、73 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz、D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 1.24 ( s , 9 H ) 、 4.03 ( s , 2 H ) 、 7.31 - 7.32 ( m , 2 H ) 、 7.33 - 7.42 ( m , 4 H ) 、 7.43 - 7.51 ( m , 2 H ) ;

【0192】

## 【化30】



3 - ( シアノメチル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 2.30 g、7.84 ミリモル) のメタノール ( 25 mL ) および水 ( 25 mL ) 中溶液に、濃 H C l ( 6.00 mL、19.7 ミリモル) を 0 で添加した。得られた溶液を 70 で 6 時間攪拌した。反応混合液を冷水 ( 100 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 30 mL ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて 3 - ( シアノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸を得、それをさらに精製すること

10

20

30

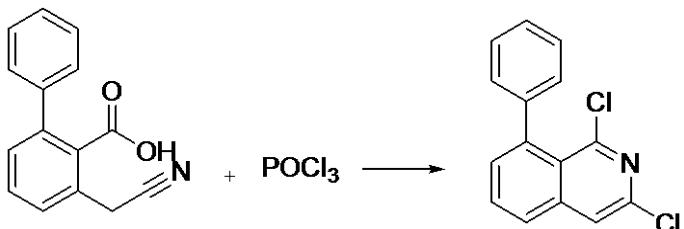
40

50

なく用いた。LCMS方法 B-10：保持時間 1.07分、[M-1] = 236.20  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.06 (s, 2H)  
 、7.38-7.45 (m, 7H)、7.53-7.57 (m, 1H)；

【0193】

【化31】



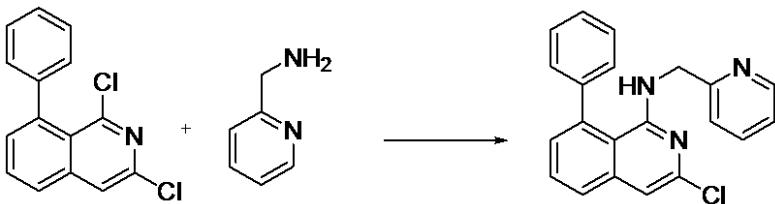
10

3-(シアノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 (2.00g、8.43ミリモル) のPOCl<sub>3</sub> (25mL) 中溶液に、PCl<sub>5</sub> (4.39g、21.1ミリモル) を室温で添加した。反応混合液を70で14時間加熱した。反応混合液を冷却させ、減圧下で蒸発させて残渣を得た。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (200mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×30mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として20%酢酸エチル/ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (24g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、1,3-ジクロロ-8-フェニルイソキノリン (0.40g、17%) を黄色固体として得た。LCMS方法 B-10：保持時間 2.18分、[M+1] = 274.00; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.36-7.38 (m, 2H)、7.44-7.47 (m, 3H)、7.60 (dd, J = 7.2Hz, J = 7.2Hz, 1H)、7.90-7.94 (m, 1H)、8.10-8.13 (m, 1H)、8.24 (s, 1H)；

20

【0194】

【化32】



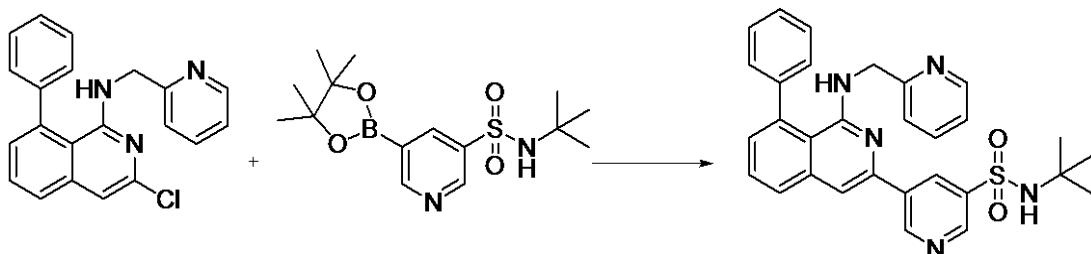
30

1,3-ジクロロ-8-フェニルイソキノリン (0.40g、1.5ミリモル) のDMF (10mL) 中溶液に、2-(アミノメチル)ピリジン (0.30mL、2.9ミリモル) を、つづいてDIPSEA (0.51mL、2.9ミリモル) を室温で添加した。得られた反応混合液を密封管中にて100で12時間加熱した。反応混合液を氷水 (150mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として10%酢酸エチル/ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (12g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3-クロロ-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン (0.23g、34%)を得た。LCMS方法 B-10：保持時間 2.33分、[M+1] = 346.00; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.48 (d, J = 4.4Hz, 2H)、6.43 (t, J = 4.0Hz, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.19-7.26 (m, 3H)、7.43-7.52 (m, 5H)、7.65-7.71 (m, 2H)、7.77 (dd, J = 8.0Hz, J = 8.4Hz, 1H)、8.20 (d, J = 4.4Hz, 1H)；

40

【0195】

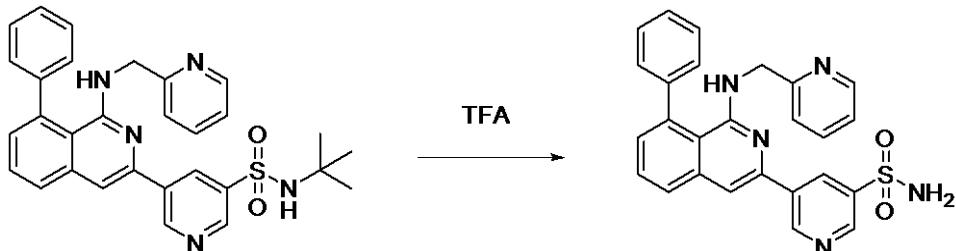
## 【化33】



3 - クロロ - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.23 g 、 0.66 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 15 mL ) および水 ( 4 mL ) 中溶液に、 N - ( t e r t - ブチル ) - 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 - 3 - スルホンアミド ( WO2011/028741 の記載に従って調製した ) ( 0.34 g 、 0.99 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 0.28 g 、 2.0 ミリモル ) を添加した。反応混合液に N 2 を 10 分間バージした。 1 , 1 ' - ビス ( デフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 0.03 g 、 0.03 ミリモル ) を該反応混合物に加え、密封管中 100 °C で 12 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、セライト ( 登録商標 ) パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、それを水 ( 100 mL ) に懸濁させ、酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として 10 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ ( 12 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0.20 g 、 47 % ) を得た。 L C M S 方法 B - 10 : 保持時間 2.10 分、 [ M + 1 ] = 524.20 ; <sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz, D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm : 1.17 ( s , 9 H ) 、 4.65 ( d , J = 4.4 Hz , 2 H ) 、 6.18 ( t , J = 4 Hz , 1 H ) 、 7.19 - 7.23 ( m , 2 H ) 、 7.31 ( d d , J = 6.8 Hz , J = 7.2 Hz , 1 H ) 、 7.48 - 7.53 ( m , 5 H ) 、 7.66 - 7.73 ( m , 2 H ) 、 7.90 - 7.93 ( m , 2 H ) 、 7.95 ( s , 1 H ) 、 8.27 - 8.31 ( m , 1 H ) 、 8.89 ( t , J = 2 Hz , 1 H ) 、 8.95 ( d , J = 2 Hz , 1 H ) 、 9.52 ( d , J = 2 Hz , 1 H ) ;

## 【0196】

## 【化34】



N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0.20 g 、 0.38 ミリモル ) を T F A ( 15 mL ) に溶かし、室温で 12 時間攪拌した。 T F A を減圧下で除去し、反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム ( 100 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 30 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として 3 % メタノール / クロロホルムを用い、コンビフラッシュ ( 12 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0.060 g 、 3.4 % ) を黄色固体として得た。 L C M S 方法 B - 10 : 保持時間 1.91 分、 [ M + 1 ] = 500 ; <sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz, D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm : 1.17 ( s , 9 H ) 、 4.65 ( d , J = 4.4 Hz , 2 H ) 、 6.18 ( t , J = 4 Hz , 1 H ) 、 7.19 - 7.23 ( m , 2 H ) 、 7.31 ( d d , J = 6.8 Hz , J = 7.2 Hz , 1 H ) 、 7.48 - 7.53 ( m , 5 H ) 、 7.66 - 7.73 ( m , 2 H ) 、 7.90 - 7.93 ( m , 2 H ) 、 7.95 ( s , 1 H ) 、 8.27 - 8.31 ( m , 1 H ) 、 8.89 ( t , J = 2 Hz , 1 H ) 、 8.95 ( d , J = 2 Hz , 1 H ) 、 9.52 ( d , J = 2 Hz , 1 H ) ;

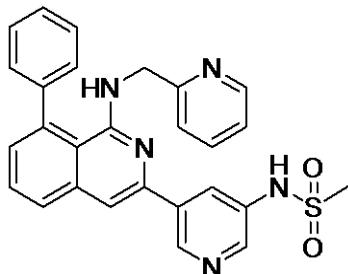
1] = 468.20; HPLC 方法 B-2: 保持時間 7.20 分、純度 98%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 4.65 (d,  $J$  = 4 Hz, 2 H)、6.18 (t,  $J$  = 4 Hz, 1 H)、7.30 - 7.32 (m, 3 H)、7.48 - 7.52 (m, 5 H)、7.66 - 7.73 (m, 4 H)、7.90 (s, 1 H)、7.93 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H)、8.28 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 0.4 Hz, 1 H)、8.88 (t,  $J$  = 2 Hz, 1 H)、8.97 (d,  $J$  = 2 Hz, 1 H)、9.54 (d,  $J$  = 2 Hz, 1 H);

【0197】

実施例 2

3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン 10

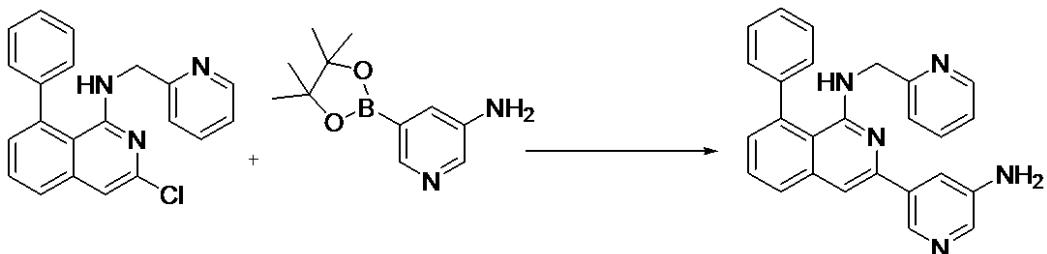
【化35】



20

【0198】

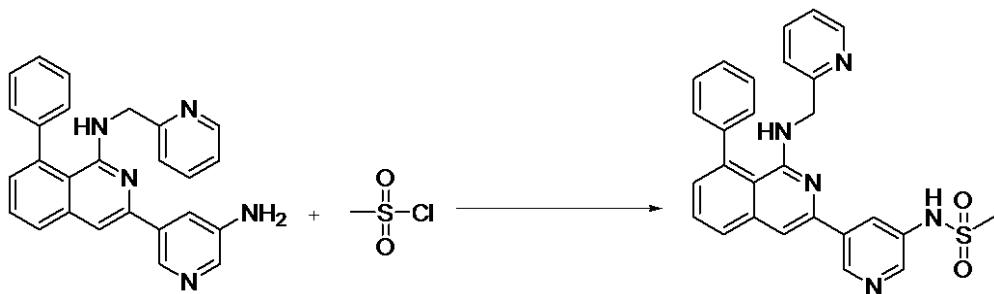
【化36】



3 - クロロ - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン (実施例 1 の記載に従って調製した) (0.10 g, 0.29 ミリモル) を、実施例 1 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して 3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミンに変換した。以下の試薬: 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 - 3 - アミン (0.090 g, 0.43 ミリモル)、炭酸カリウム (0.12 g, 0.87 ミリモル) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロロリド・ジクロロメタン複合体 (0.01 g, 0.01 ミリモル) をこの反応に利用する。得られた残渣をプレパラティブ HPLC (一般の方法に記載される条件 B-69) に付して精製し、3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン (0.030 g, 30%) を得た。LCMS 方法 B-10: 保持時間 1.95 分、 $[\text{M} + 1] = 404.20$ ; HPLC 方法 B-2: 保持時間 5.69 分、純度 99.34%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 4.64 (d,  $J$  = 4 Hz, 2 H)、5.36 (s, 2 H)、6.03 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1 H)、7.19 - 7.24 (m, 3 H)、7.45 - 7.51 (m, 5 H)、7.62 - 7.70 (m, 4 H)、7.86 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H)、7.94 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H)、8.28 (dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H)、8.51 (d,  $J$  = 2 Hz, 1 H);

【0199】

## 【化37】



3-(5-アミノピリジン-3-イル)-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン(0.15g、0.37ミリモル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中溶液に、ピリジン(0.06mL、0.7ミリモル)を、つづいて塩化メタンスルホニル(0.03mL、0.4ミリモル)を室温で添加した。反応混合液を12時間攪拌し、水(100mL)で希釈した。該水性混合液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)に抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC(一般的な方法に記載される条件B-69)に付して精製し、N-(5-(8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-イルメタンスルホンアミド(0.030g、20%)を得た。LCMS方法B-13:保持時間2.01分、[M-1]=480.00；HPLC方法B-2:保持時間7.09分、純度95.27%；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.11(s, 3H)、4.64(d, J=4Hz, 2H)、6.09(t, J=4.4Hz, 1H)、7.19-7.26(m, 3H)、7.47-7.52(m, 5H)、7.66-7.71(m, 2H)、7.77(s, 1H)、7.92(dd, J=8Hz, J=0.8Hz, 1H)、8.27(m, 1H)、8.39(t, J=2.4Hz, 1H)、8.45(d, J=2.4Hz, 1H)、9.09(d, J=2Hz, 1H)、10.09(s, 1H)；

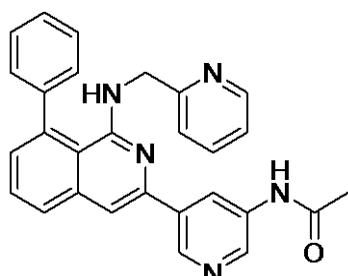
## 【0200】

## 実施例3

N-(5-(8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-イルアセトアミド

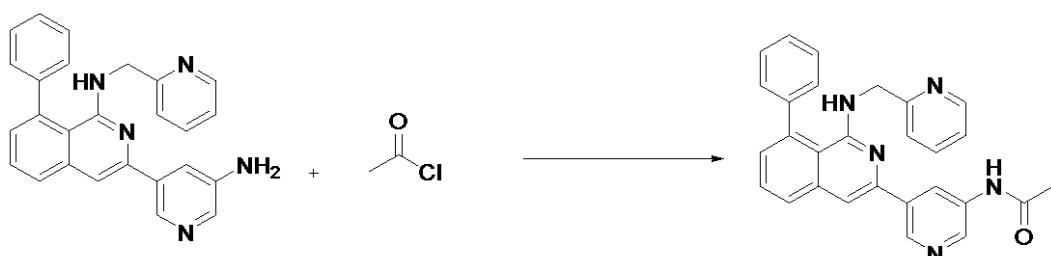
30

## 【化38】



## 【0201】

## 【化39】



3-(5-アミノピリジン-3-イル)-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン(実施例2の記載に従って調製された)(0.15g、

50

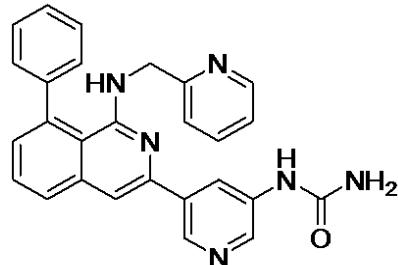
0.37ミリモル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中溶液に、ピリジン(0.06mL、0.7ミリモル)を、つづいて塩化アセチル(0.03mL、0.4ミリモル)を室温で添加した。反応混合液を6時間攪拌し、水(50mL)で希釈した。この混合水溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)に抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC(一般的な方法に記載される条件B-66)に付して精製し、N-(5-(8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド(0.030g、20%)を得た。LCMS方法B-12:保持時間1.90分、[M+1]=464.40;HPLC方法B-2:保持時間8.02分、純度96.32%;  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.13(s, 3H)、4.64(d, J=4.4Hz, 2H)、6.08(t, J=4.0Hz, 1H)、7.19-7.27(m, 3H)、7.46-7.51(m, 5H)、7.66-7.71(m, 3H)、7.90-7.92(m, 1H)、8.27-8.28(m, 1H)、8.72(t, J=2.4Hz, 1H)、8.77(d, J=2.4Hz, 1H)、9.01(s, 1H)、10.21(s, 1H);

## 【0202】

## 実施例4

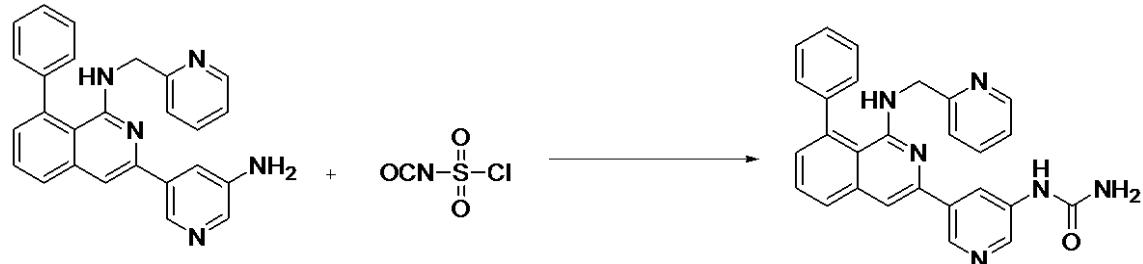
1-(5-(8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-イル)尿素

## 【化40】



## 【0203】

## 【化41】



実施例2に記載の3-(5-アミノピリジン-3-イル)-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン(0.10g、0.25ミリモル)のジクロロメタン(15mL)中溶液に、イソシアヌ酸クロロスルホニル(0.03mL、0.4ミリモル)を室温で添加した。反応混合液を室温で3時間攪拌した。濃HCl(5mL)を該反応混合液に加え、水で希釈した。水性混合液を酢酸エチル(50mL)で抽出し、その水層をNaOH飽和溶液を添加して塩基性にした。該塩基性溶液を酢酸エチル(2×500mL)でさらに抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。有機層を減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC(一般的な方法に記載される条件B-72)に付して精製し、1-(5-(8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-イル)尿素(0.020g、20%)を得た。LCMS方法B-13:保持時間1.88分、[M+1]=447.20;HPLC方法B-6:保持時間9.24分、純度99.60%

10

20

30

40

50

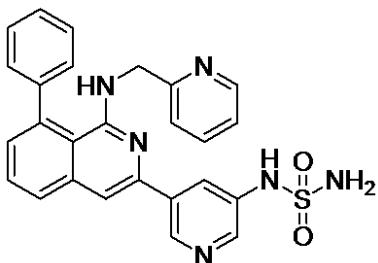
; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.63 (d, J = 4 Hz, 2 H)、6.09 (m, 3 H)、7.19 - 7.27 (m, 3 H)、7.48 - 7.52 (m, 5 H)、7.66 - 7.70 (m, 3 H)、7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H)、8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1 H)、8.57 (t, J = 2 Hz, 1 H)、8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、8.85 (s, 1 H)、8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)；

## 【0204】

## 実施例5

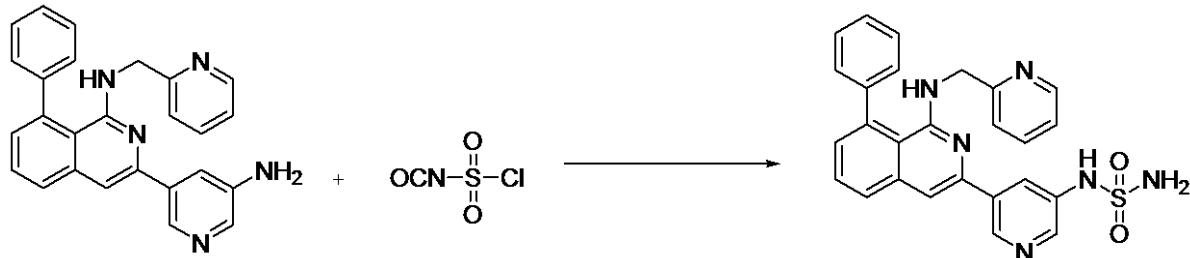
3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)イソキノリン - 1 - スルホニル尿素 10

## 【化42】



## 【0205】

## 【化43】



イソシアヌ酸クロロスルホニル (0.013 mL、0.15ミリモル) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、t - BuOH (0.014 mL、0.15ミリモル) を室温で添加した。反応混合液を室温で10分間攪拌した。実施例2に記載される3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)イソキノリン - 1 - アミン (0.050 g、0.12ミリモル) を、該反応混合液に添加し、3時間攪拌した。濃HCl (5 mL) を該反応混合液に添加し、水で希釈した。混合水溶液を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、水層をNaOH飽和溶液を添加して塩基性にした。該塩基性溶液を酢酸エチル (2 × 500 mL) でさらに抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。有機層を減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC (一般的方法に記載される条件B - 64) に付して精製し、3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)イソキノリン - 1 - スルホニル尿素 (0.013 g、22%)を得た。LCMS方法 B - 13 : 保持時間 2.17分、[M + 1] = 483.20；HPLC方法 B - 2 : 保持時間 6.21分、純度 98.77%；<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm:

4.64 (d, J = 4.4 Hz, 2 H)、6.09 (t, J = 4.4 Hz, 1 H)、7.19 - 7.27 (m, 5 H)、7.46 - 7.52 (m, 5 H)、7.66 - 7.72 (m, 3 H)、7.80 (dd, J = 8.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H)、8.26 - 8.41 (m, 2 H)、8.96 (s, 1 H)、8.99 (s, 1 H)、10.01 (br s, 1 H)；

## 【0206】

## 実施例6

N - (3 - (8 - フェニル - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ)イソキノリン - 3

10

20

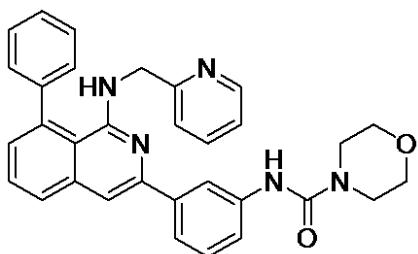
30

40

50

- イル ) フェニル ) モルホリン - 4 - カルボキサミド

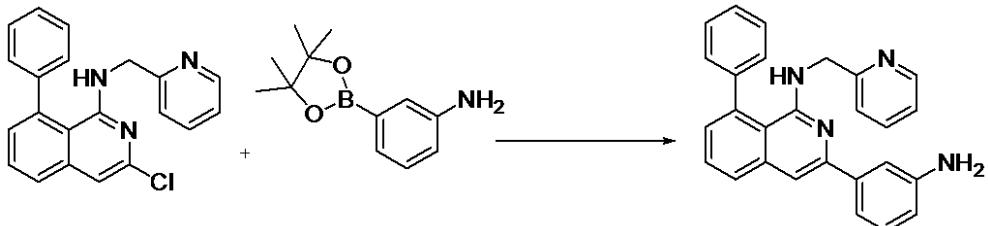
【化 4 4】



【0207】

10

【化 4 5】



3 - クロロ - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.30 g 、 0.87 ミリモル ) を、実施例 1 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、 3 - ( 3 - アミノフェニル ) - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミンに変換した。その変換に次の試薬： 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリン ( 0.21 g 、 0.95 ミリモル ) 、炭酸カリウム ( 0.36 g 、 2.6 ミリモル ) 、 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 0.03 g 、 0.04 ミリモル ) を用いる。得られた残渣を、溶出液として 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてコンビフラッシュ ( 12 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 3 - ( 3 - アミノフェニル ) - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.25 g 、 72 % ) を得た。 L C M S 方法 B - 12 : 保持時間 2.0 20 分、 [ M + 1 ] = 403.30 ; <sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz, D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 4.64 ( d , J = 4.40 Hz , 2 H ) 、 5.19 ( s , 2 H ) 、 5.98 ( t , J = 4.4 Hz , 1 H ) 、 6.58 - 6.61 ( m , 1 H ) 、 7.09 - 7.12 ( m , 3 H ) 、 7.19 - 7.20 ( m , 1 H ) 、 7.20 - 7.21 ( m , 1 H ) 、 7.21 - 7.51 ( m , 6 H ) 、 7.53 - 7.68 ( m , 2 H ) 、 7.84 - 7.86 ( m , 2 H ) 、 8.28 - 8.29 ( m , 1 H ) ;

30

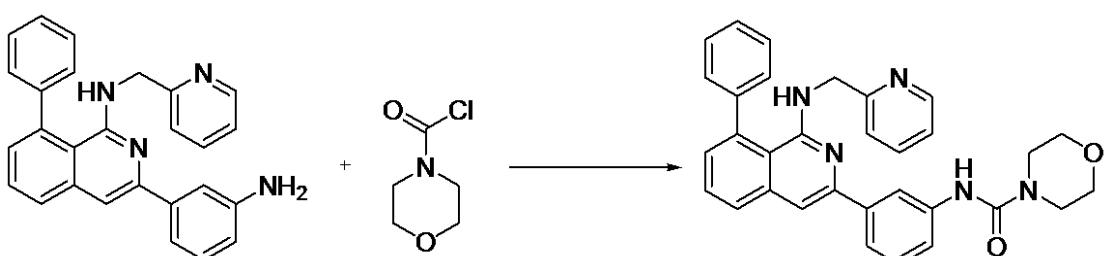
【0208】

【化 4 6】

3 - ( 3 - アミノフェニル ) - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.10 g 、 0.25 ミリモル ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 20 mL ) 中溶液に、ピリジン ( 0.040 mL 、 0.49 ミリモル ) を、つづいて塩化モルホリン - 4 - カルボニル ( 0.040 g 、 0.27 ミリモル ) を室温で添加し、 6 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 100 mL ) で希釈し、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 × 50 mL ) に抽出した。有機層を

30

40



3 - ( 3 - アミノフェニル ) - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.10 g 、 0.25 ミリモル ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 20 mL ) 中溶液に、ピリジン ( 0.040 mL 、 0.49 ミリモル ) を、つづいて塩化モルホリン - 4 - カルボニル ( 0.040 g 、 0.27 ミリモル ) を室温で添加し、 6 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 100 mL ) で希釈し、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 × 50 mL ) に抽出した。有機層を

50

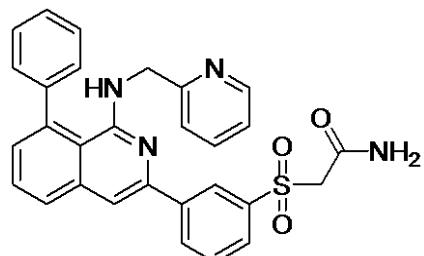
合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、それをプレパラティブHPLC(一般的な方法に記載される条件B-72)に付して精製し、N-(3-(8-フェニル-1-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-3-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド(0.070g、60%)を得た。LC  
MS方法 B-12: 保持時間 2.08分、[M+1] = 516.50; HPLC方法 B-2: 保持時間 7.80分、純度 99.00%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.47 (t, J = 4.8Hz, 4H)、3.64 (t, J = 4.8Hz, 4H)、4.64 (d, J = 4Hz, 2H)、6.01 (t, J = 4.4Hz, 1H)、7.21-7.36 (m, 4H)、7.46-7.54 (m, 5H)、7.57 (s, 1H)、7.63-7.70 (m, 3H)、7.76 (d, J = 7.6Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 8.0Hz, J = 0.8Hz, 1H)、8.21 (t, J = 2Hz, 1H)、8.28 (d, J = 2Hz, 1H)、8.64 (s, 1H);

【0209】

実施例7

2-(3-(8-フェニル-1-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-3-イル)フェニルスルホニル)アセトアミド

【化47】

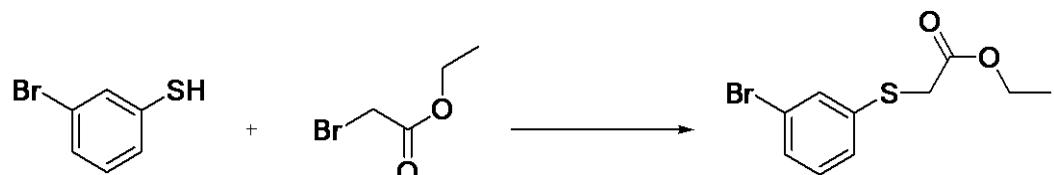


10

20

【0210】

【化48】



30

3-ブロモベンゼンチオール(0.15g、0.79ミリモル)のDMF(5mL)中攪拌溶液に、炭酸カリウム(0.329g、2.38ミリモル)および2-ブロモ酢酸エチル(0.132g、0.793ミリモル)を添加した。得られた混合物を120で16時間加熱した。反応混合液を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)に抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出液として8%酢酸エチル/ヘキサンを用い、コンビフラッシュ(12g

REDISEP(登録商標)カラム)を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2-((3-ブロモフェニル)チオ)酢酸エチル(0.14g、64%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H)、4.21 (q, J = 7.2Hz, 2H)、7.17 (t, J = 7.6Hz, 1H)、7.25-7.36 (m, 2H)、7.55 (d, J = 1.6Hz, 1H);

40

【0211】

【化49】

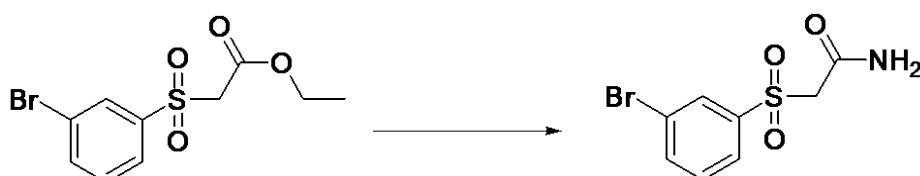


50

2 - ( ( 3 - ブロモフェニル ) チオ ) 酢酸エチル ( 0 . 8 1 0 g 、 2 . 9 1 ミリモル ) の MeOH ( 8 mL ) および水 ( 2 . 5 mL ) 中攪拌溶液に、 OXONE ( 登録商標 ) ( 1 . 9 7 g 、 3 . 2 0 ミリモル ) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合液を水 ( 1 0 0 mL ) で希釈し、 EtOAc ( 2 × 2 5 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出液として 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ ( 1 2 g REDI S E P ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 2 - ( ( 3 - ブロモフェニル ) スルホニル ) 酢酸エチル ( 0 . 5 8 g 、 収率 6 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 1 . 2 5 ( t , J = 7 . 2 Hz, 3 H ) 、 4 . 2 0 ( q , J = 7 . 2 Hz, 2 H ) 、 7 . 4 7 ( t , J = 8 . 0 Hz, 1 H ) 、 7 . 8 0 ( dd , J = 0 . 8 Hz, J = 0 . 8 Hz, 1 H ) 、 7 . 8 9 ( dd , J = 0 . 4 Hz, J = 0 . 8 Hz, 1 H ) 、 8 . 1 2 ( s , 1 H ) ;

【0212】

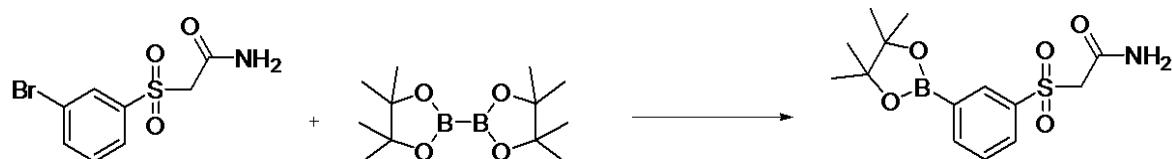
【化50】



密封管中、 - 7 8 での 2 - ( ( 3 - ブロモフェニル ) スルホニル ) 酢酸メチル ( 0 . 1 0 g 、 0 . 3 4 ミリモル ) の MeOH ( 2 0 mL ) 中溶液に、アンモニアを - 7 8 で 1 0 分間パージした。反応混合液を室温で 1 4 時間攪拌し、濃縮して粗残渣の 2 - ( ( 3 - ブロモフェニル ) スルホニル ) アセトアミド ( 8 0 mg 、 8 4 % ) を得た。その粗残渣をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS 方法 B - 1 0 : 保持時間 0 . 8 9 分、 [ M + 1 ] = 2 7 9 . 0 ;

【0213】

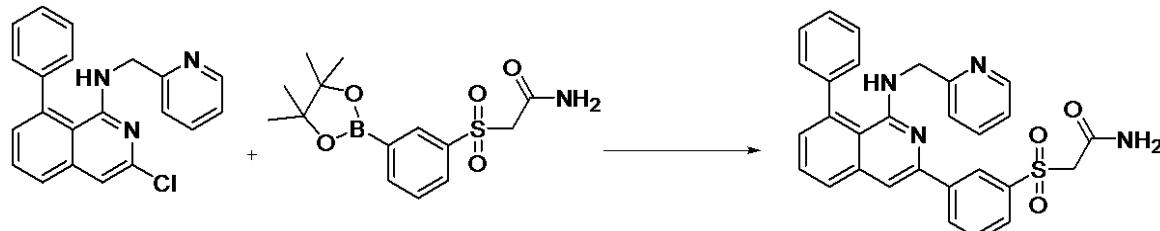
【化51】



2 - ( ( 3 - ブロモフェニル ) スルホニル ) アセトアミド ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 6 0 ミリモル ) のジオキサン中攪拌溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン ( 0 . 1 1 9 g 、 0 . 4 6 7 ミリモル ) および酢酸カリウム ( 0 . 1 0 6 g 、 1 . 0 8 ミリモル ) を添加した。その内容物に窒素を 1 0 分間パージし、 1 , 1 ' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム ( II ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 0 . 0 2 3 g 、 0 . 0 2 9 ミリモル ) を加えた。反応混合液を 1 0 0 で 1 2 時間加熱し、室温に冷却した。反応混合液をセライト ( 登録商標 ) パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて褐色残渣 ( 0 . 1 0 g 、 8 6 % ) を得た。その残渣を精製することなく次工程に適用した。

【0214】

【化52】



3 - クロロ - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - ア

10

20

30

40

50

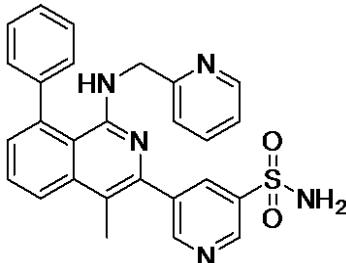
ミン（実施例1の記載に従って調製した）（0.10 g、0.29ミリモル）を、実施例1に記載の条件を用いてスズキクロスカップリング反応を介して、2-（3-（8-フェニル-1-（ピリジン-2-イルメチルアミノ）イソキノリン-3-イル）フェニルスルホニル）アセトアミドに変換した。この反応に、次の試薬：2-（3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニルスルホニル）アセトアミド（0.087 g、0.27ミリモル）、炭酸カリウム（0.12 g、0.87ミリモル）および1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリド・ジクロロメタン複合体（0.022 g、0.027ミリモル）を利用する。得られた残渣をプレパラティブHPLC（一般的方法に記載される条件B-66）に付して精製し、2-（3-（8-フェニル-1-（ピリジン-2-イルメチルアミノ）イソキノリン-3-イル）フェニルスルホニル）アセトアミド（0.030 g、30%）を得た。LC  
MS方法 B-13：保持時間 2.06分、[M+1] = 509.20；HPLC方法 B-2：保持時間 7.24分、純度 98.85%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.33 (s, 1H)、4.64 (d, J = 4 Hz, 2H)、6.09 (t, J = 4.0 Hz, 1H)、7.19 - 7.22 (m, 2H)、7.25 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.29 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.2 Hz, 1H)、7.37 (br s, 1H)、7.49 - 7.53 (m, 5H)、7.61 (br s, 1H)、7.66 - 7.76 (m, 3H)、7.82 (s, 1H)、7.87 - 7.89 (m, 1H)、7.95 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H)、8.29 - 8.31 (m, 1H)、8.50 (m, 1H)、8.63 (t, J = 1.6 Hz, 1H)；

【0215】

実施例8

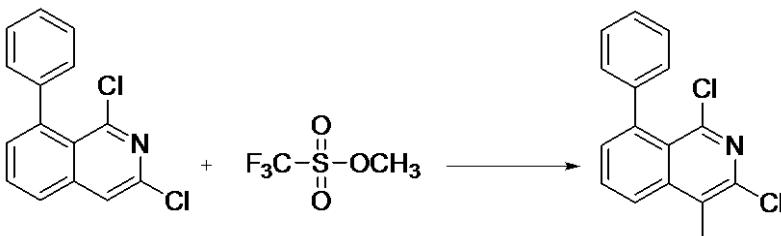
5-（4-メチル-8-フェニル-1-（ピリジン-2-イルメチルアミノ）イソキノリン-3-イル）ピリジン-3-スルホンアミド

【化53】



【0216】

【化54】



ジイソプロピルアミン（0.31 mL、2.2ミリモル）のTHF（5 mL）中溶液に、n-BuLi（ヘキサン中1.60 M、1.30 mL、2.18ミリモル）を-40で添加した。該反応混合液を-10で10分間攪拌した。次に1,3-ジクロロ-8-フェニルイソキノリン（0.30 g、1.1ミリモル）（実施例1の記載に従って得られた）/THF（10 mL）を-78で滴下して加え、1時間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸メチル（0.36 mL、3.3ミリモル）/THF（5 mL）を該反応混合液に-78で滴下して加え、30分間攪拌した。0で塩化アンモニウム飽和溶液（50 mL）を添加することで反応混合液をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル（2×50 mL）

10

20

30

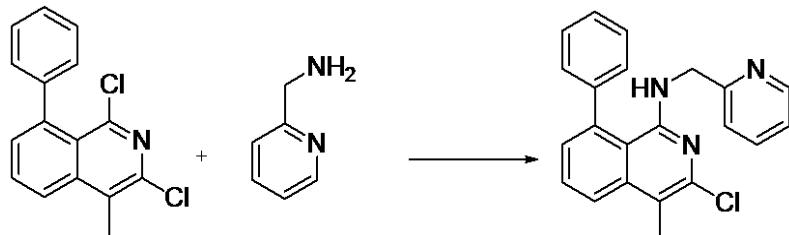
40

50

L) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として 30% 酢酸エチル/ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (12 g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、1,3-ジクロロ-4-メチル-8-フェニルイソキノリン (0.28 g、75%)を得た。LCMS 方法 B-11：保持時間 2.45 分、[M+1] = 288.00; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.74 (s, 3 H)、7.33-7.37 (m, 2 H)、7.37-7.47 (m, 3 H)、7.61-7.63 (m, 1 H)、7.93-7.98 (m, 1 H) 8.23-8.27 (m, 1 H);

【0217】

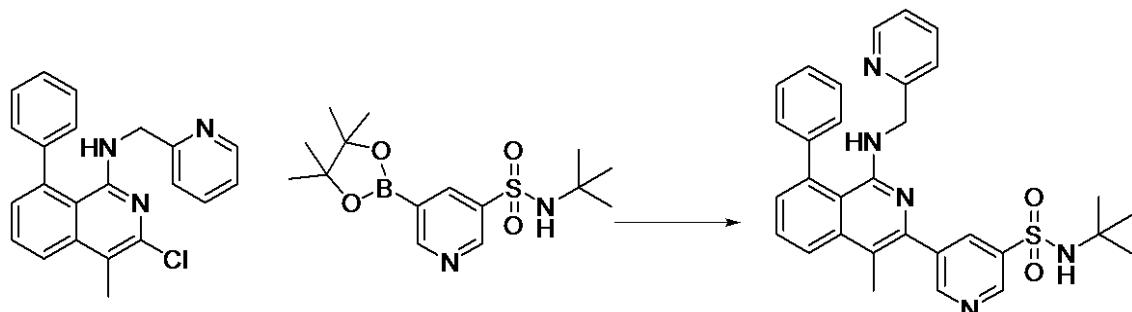
【化55】



1,3-ジクロロ-4-メチル-8-フェニルイソキノリン (0.28 g、0.97 ミリモル) を、実施例 1 に記載されるように、密封管中、100 で 2-(アミノメチル) ピリジン (5 mL) を用いて 3-クロロ-4-メチル-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミンに変換した。得られた残渣をプレパラティブ HPLC (一般的な方法に記載される条件 B-64) に付して精製し、3-クロロ-4-メチル-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン (0.22 g、63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.53 (s, 3 H)、4.44 (d, J = 4.02 Hz, 2 H)、6.19-6.23 (m, 1 H)、7.18-7.24 (m, 2 H)、7.28 (d, J = 7.03 Hz, 1 H)、7.41-7.51 (m, 5 H)、7.68 (t, J = 7.65 Hz, 1 H)、7.75 (t, J = 7.78 Hz, 1 H)、7.95 (d, J = 8.53 Hz, 1 H)、8.21 (d, J = 4.52 Hz, 1 H);

【0218】

【化56】



3-クロロ-4-メチル-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン (0.20 g、0.55 ミリモル) を、実施例 1 の調製について記載されるスズキクロスカップリング条件を用いて、N-(tert-ブチル)-5-(4-メチル-8-フェニル-1-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-スルホンアミドに変換した。該変換に次の試薬：N-(tert-ブチル)-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-3-スルホンアミド (0.28 g、0.83 ミリモル)、炭酸カリウム (0.23 g、1.7 ミリモル) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロロド・ジクロロメタン複合体 (0.02 g、0.03 ミリモル)

10

20

30

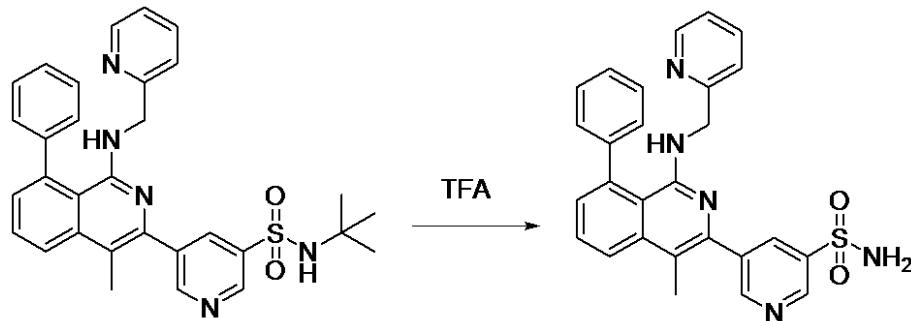
40

50

を利用する。得られた残渣を、溶出液として 50 % �酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (12 g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - (tert - ブチル) - 5 - (4 - メチル - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 3 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.15 g, 50 %) を得た。LCMS 方法 B - 11 : 保持時間 2.29 分、[M + 1] = 538.20 ;

【0219】

【化57】



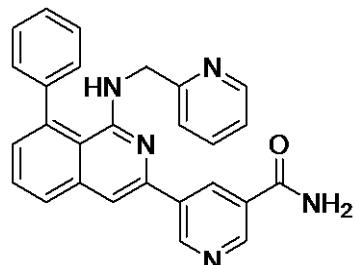
N - (tert - ブチル) - 5 - (4 - メチル - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 3 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.15 g, 0.27 ミリモル) を、実施例 1 に記載の操作に従って、TFA (10 mL) を用いて 5 - (4 - メチル - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 3 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をブレパラティブ HPLC (一般的な方法に記載される条件 B - 64) に付して精製し、5 - (4 - メチル - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 3 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.01 g, 7 %) を得た。LCMS 方法 B - 11 : 保持時間 1.93 分、[M + 1] = 482.20 ; HPLC 方法 B - 2 : 保持時間 6.76 分、純度 96.55 % ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm : 2.57 (s, 3 H)、4.49 (d, J = 4.4 Hz, 2 H)、6.00 (t, J = 4.4 Hz, 1 H)、7.19 - 7.20 (m, 2 H)、7.37 (dd, J = 7.2 Hz, J = 0.8 Hz, 1 H)、7.46 - 7.51 (m, 5 H)、7.63 - 7.69 (m, 3 H)、7.80 (dd, J = 8.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H)、8.07 (dd, J = 8.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H)、8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1 H)、8.38 (t, J = 2 Hz, 1 H)、8.99 (dd, J = 4 Hz, J = 2.4 Hz, 2 H) ;

【0220】

実施例 9

5 - (8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 3 - イル) ニコチンアミド

【化58】



【0221】

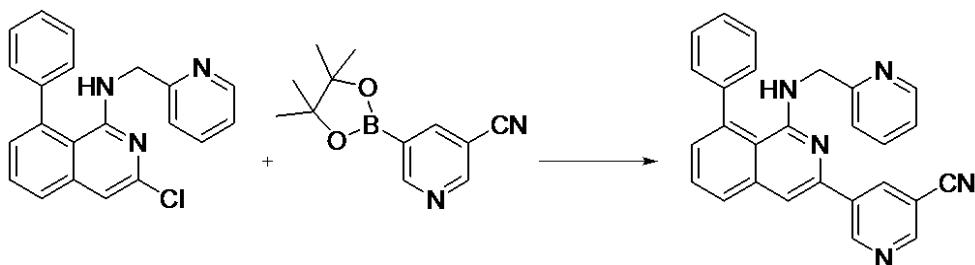
10

20

30

40

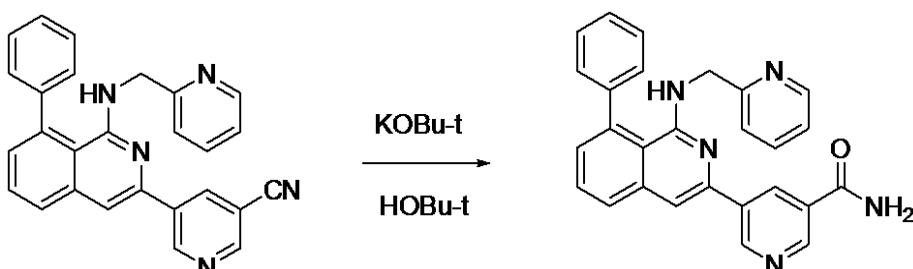
## 【化 5 9】



3 - クロロ - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.10 g 、 0.29 ミリモル ) を、実施例 1 に記載のスズキクロスカップリング反応を用いて、 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ニコチノニトリルに変換した。該変換に、次の試薬： 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 ) ニコチノニトリル ( 0.80 g 、 0.35 ミリモル ) 、  $K_2CO_3$  ( 0.12 mg 、 0.87 ミリモル ) および 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( II ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 0.011 mg 、 0.010 ミリモル ) を利用する。得られた残渣を、溶出液として 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてコンビフラッシュ ( 12 g RED ISEP ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ニコチノニトリル ( 0.070 g 、 60 % ) をオフホワイト固体として得た。LCMS 方法 B - 12 保持時間 2.21 分、  $[M + 1] = 414.20$  ; HPLC 方法 B - 6 : 保持時間 9.76 分、純度 95.50 % ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 4.65 ( d ,  $J = 4.00$  Hz , 2 H ) 、 6.23 ( t ,  $J = 4.00$  Hz , 1 H ) 、 7.19 - 7.28 ( m , 3 H ) 、 7.30 - 7.33 ( m , 5 H ) 、 7.48 - 7.54 ( m , 2 H ) 、 7.65 - 7.73 ( m , 1 H ) 、 7.90 ( s , 1 H ) 、 8.28 - 8.29 ( d ,  $J = 2.00$  Hz , 1 H ) 、 8.91 - 8.92 ( d ,  $J = 2.00$  Hz , 1 H ) 、 9.01 - 9.03 ( d ,  $J = 2.00$  Hz , 1 H ) 、 9.65 ( s , 1 H ) ;

## 【0222】

## 【化 6 0】



3 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ベンゾニトリル ( 0.05 g 、 0.1 ミリモル ) の t - BuOH ( 1.74 mL 、 18.2 ミリモル ) 中攪拌溶液に、カリウム *tert* - プトキシド ( 0.041 g 、 0.36 ミリモル ) を加えた。反応混合液を 80 °C で 6 時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合液をジクロロメタン ( 20 mL ) で希釈し、該溶液を 1.5 N HCl ( 5 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色固体を得、それを溶出液として 4 % メタノール / クロロホルムを用いてコンビフラッシュ ( 12 g RED ISEP ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 3 - イル ) ニコチナミド ( 12 mg 、 14 % ) をオフホワイト固体として得た。LCMS 方法 B - 12 保持時間 2.21 分、  $[M + 1] = 432.20$  ; HPLC 方法

B - 6 : 保持時間 7.06分、純度 96.20% ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 4.66 - 4.67 (d, J = 4.00Hz, 2H)、6.17 (t, J = 4.00Hz, 1H)、7.19 - 7.30 (m, 3H)、7.50 - 7.56 (m, 5H)、7.66 - 7.88 (m, 2H)、7.91 - 7.93 (m, 2H)、7.90 (s, 1H)、8.27 - 8.28 (m, 2H)、8.92 (d, J = 2.00Hz, 1H)、9.01 (d, J = 2.00Hz, 1H)、9.55 (s, 1H) ;

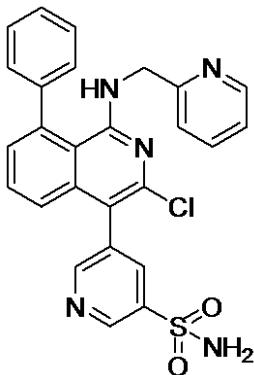
【0223】

実施例 10

5 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) イソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

10

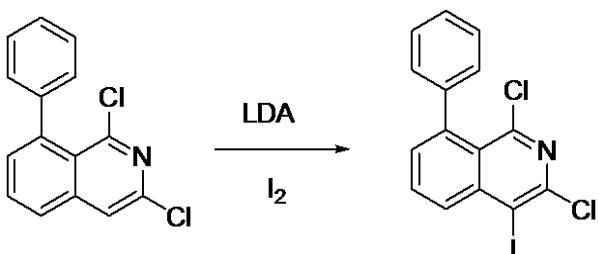
【化61】



20

【0224】

【化62】



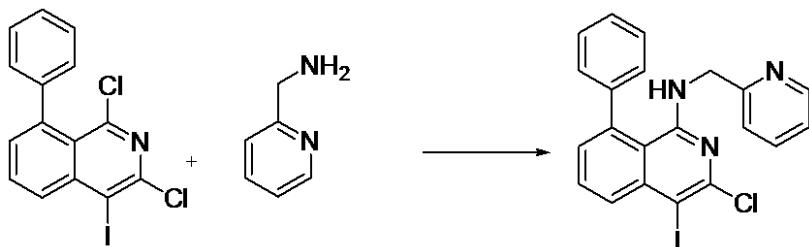
30

ジイソプロピルアミン (2.08mL、14.6ミリモル) のTHF (5mL) 中溶液に、n-BuLi (ヘキサン中1.6M、9.10mL、6.57ミリモル) を-40で添加した。反応混合液を-10で10分間攪拌した。1,3-ジクロロ-8-フェニルイソキノリン (2.00g、7.30ミリモル) / THF (10mL) を該反応混合液に-78で滴下して加え、1時間攪拌した。この反応混合液に、ヨウ素 (5.55g、21.9ミリモル) / THF (10mL) を-78で滴下して加えた。10分後、塩化アンモニウム飽和溶液 (50mL) を0で添加して該反応混合液をクエンチした。その混合水溶液を酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、それを溶出液として30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてコンビフラッシュ (24g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、1,3-ジクロロ-4-ヨード-8-フェニルイソキノリン (1.7g、58%)を得た。LCMS方法 B-11 : 保持時間 2.47分、[M+1] = 400.0 ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 7.37 - 7.39 (m, 2H)、7.44 - 7.48 (m, 3H)、7.72 (d, J = 1.2Hz, 1H)、8.03 (t, J = 7.2Hz, 1H)、8.30 (d, J = 1Hz, 1H) ;

40

【0225】

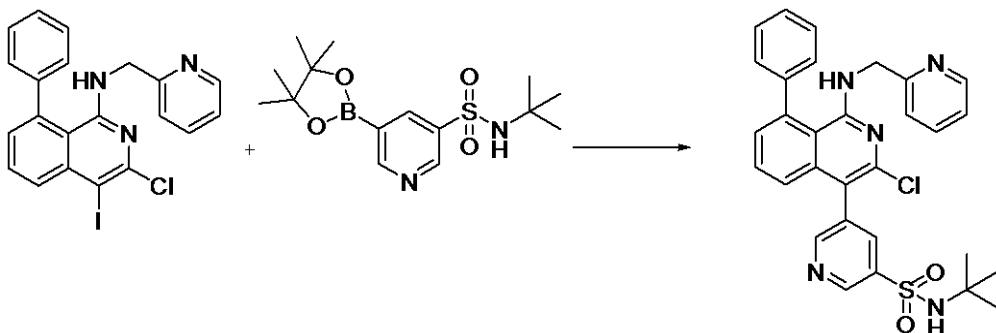
## 【化63】



1, 3 - ジクロロ - 4 - ヨード - 8 - フェニルイソキノリン (0.30 g、0.75 ミリモル) の 2 - (アミノメチル) ピリジン (10 mL) 中溶液を密封管中 100 で 12 時間加熱した。反応混合液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し；有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として 15 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてコンビフラッシュ (12 g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3 - クロロ - 4 - ヨード - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン (0.28 g、79 %) を得た。LCMS 方法 B - 11 : 保持時間 2.58 分、[M + 1] = 472.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 4.45 (d, J = 4 Hz, 2H)、6.56 (t, J = 4 Hz, 1H)、7.20 - 7.37 (m, 3H)、7.43 - 7.51 (m, 5H)、7.64 - 7.80 (m, 2H)、8.07 (m, 1H)、8.17 (d, J = 4 Hz, 1H);

## 【0226】

## 【化64】



3 - クロロ - 4 - ヨード - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン (0.20 g、0.42 ミリモル) を、実施例 1 に記載のスズキクロスカップリング反応を用いて、N - (tert - ブチル) - 5 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) イソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。この変換に、次の試薬 : N - (tert - ブチル) - 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 - 3 - スルホンアミド (0.22 g、0.64 ミリモル)、炭酸カリウム (0.18 g、1.3 ミリモル) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.02 g、0.02 ミリモル) を利用する。得られた残渣を、溶出液として 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてコンビフラッシュ (12 g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - (tert - ブチル) - 5 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) イソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.13 g、55 %) を得た。LCMS 方法 B - 17 : 保持時間 2.45 分、[M - 1] = 484.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 1.18 (s, 9H)、4.56 (d, J = 4 Hz, 2H)、6.68 (t, J = 4 Hz, 1H)、7.15 - 7.34 (m, 4H)、7.0 - 7.55 (m, 5H)、7.64 - 7.72 (m, 2H)、7.86 (s, 1H)、8.21 (m, 2H)、8.81 (d, J = 2 Hz, 1H)、9.08 (d, J = 2 Hz, 1H);

10

20

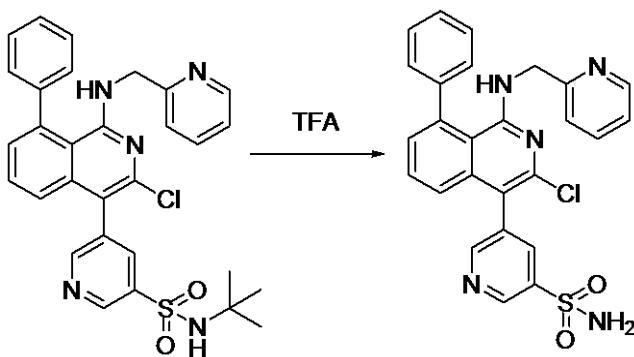
30

40

50

【0227】

【化65】



10

N - (tert - ブチル) - 5 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.13 g、0.23 ミリモル)を、実施例1に記載の操作に従って、室温でTFA (10 mL)を用いて5 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をプレパラティブHPLC (一般的な方法に記載される条件B - 64)に付して精製し、5 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.080 g、70%)を得た。

20

CMS方法 B - 13 : 保持時間 2.22分、[M + 1] = 502.20 ; HPLC方法 B - 5 : 保持時間 7.43分、純度 98.33% ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm : 4.55 (d, J = 4 Hz, 2 H)、6.66 (t, J = 4 Hz, 1 H)、7.23 - 7.34 (m, 4 H)、7.48 - 7.54 (m, 5 H)、7.64 - 7.73 (m, 4 H)、8.19 (t, J = 2.4 Hz, 1 H)、8.21 (d, J = 4 Hz, 1 H)、8.81 (d, J = 2 Hz, 1 H)、9.08 (d, J = 2 Hz, 1 H) ;

20

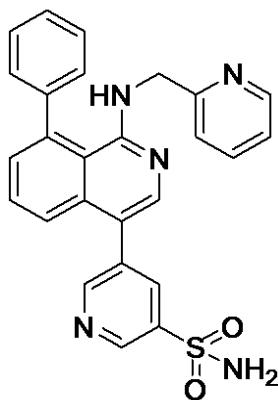
【0228】

実施例11

5 - (8 - フェニル - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド

30

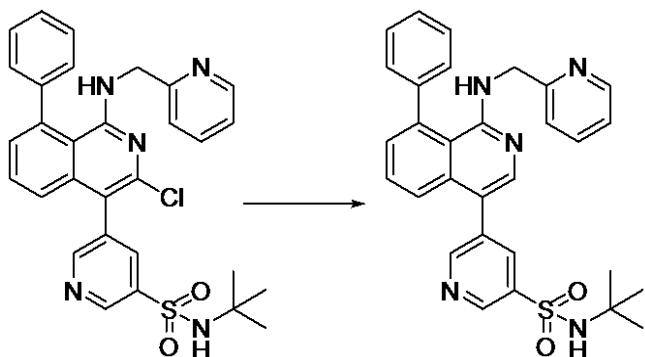
【化66】



40

【0229】

## 【化67】



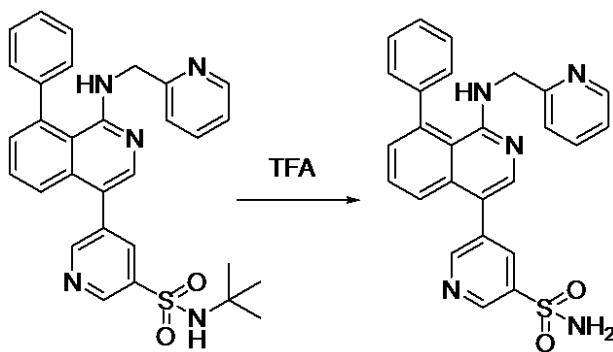
10

N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 実施例 10 に記載の調製物 ) ( 0.30 g, 0.54 ミリモル ) のメタノール ( 50 mL ) 中溶液に、 10 % パラジウム炭素 ( 0.50 g, 4.70 ミリモル ) を添加した。反応混合液をオートクレーブ中の水素圧 ( 5 kg / cm<sup>2</sup> ) の下で 8 時間攪拌した。反応混合液をセライト ( 登録商標 ) パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、それをプレパラティブ HPLC ( 一般的方法に記載の条件 B - 58 ) に付して精製し、 N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0.040 g, 10 % ) を得た。

LCMS 方法 B - 40 : 保持時間 1.18 分、 [ M + 1 ] = 524.38 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1.19 ( s, 9 H )、 4.67 ( d, J = 4 Hz, 2 H )、 7.30 - 7.32 ( m, 3 H )、 7.48 - 7.76 ( m, 7 H )、 7.83 - 7.87 ( m, 3 H )、 7.96 ( s, 1 H )、 8.27 ( m, 2 H )、 8.93 ( d, J = 2 Hz, 1 H )、 9.08 ( s, 1 H ) ;

## 【0230】

## 【化68】



30

N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0.04 g, 0.08 ミリモル ) を、実施例 1 に記載されるように、 TFA ( 15 mL ) を用いて 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をプレパラティブ HPLC ( 一般的方法に記載の条件 B - 72 ) に付して精製し、 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0.013 g, 36 % ) を得た。LCMS 方法 B - 13 : 保持時間 1.87 分、 [ M + 1 ] = 468.20 ; HPLC 方法 B - 5 : 保持時間 6.25 分、純度 99.65 % ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 4.57 ( d, J = 4 Hz, 2 H )、 6.27 ( t, J = 4 Hz, 1 H )、 7.20 - 7.23 ( m, 2 H )、 7.37 ( dd, J = 1.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H )、 7.49 - 7.63 ( m, 5 H )、 7.64 - 7.74 ( m, 5 H )、 7.99 ( s, 1 H )、 8.25 ( dd, J = 1.6, J =

40

50

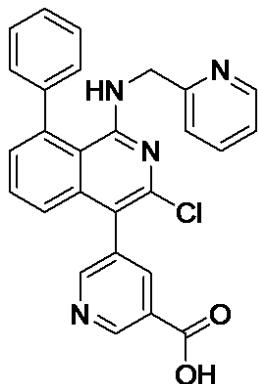
5.2 Hz, 1H)、8.28 (t, J = 2 Hz, 1H)、8.92 (d, J = 2 Hz, 1H)、9.03 (d, J = 2 Hz, 1H)；

【0231】

実施例12

5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチニ酸

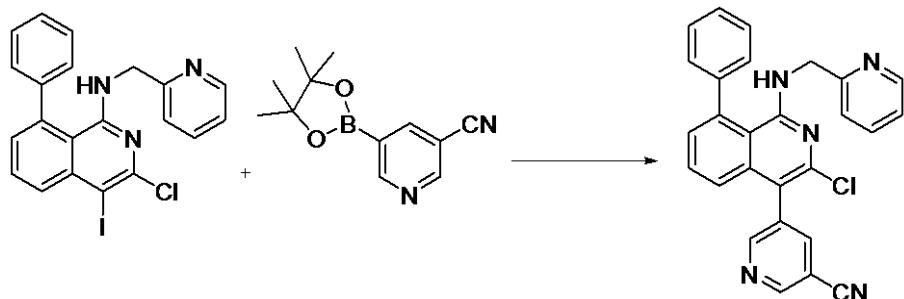
【化69】



10

【0232】

【化70】



20

3-クロロ-4-ヨード-8-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソキノリン-1-アミン (0.10 g、0.10ミリモル) (実施例10に記載されるように調製)を、実施例1に記載されるように、スズキクロスカップリング反応を用いて5-(3-クロロ-8-フェニル-1-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチノニトリルに変換した。この変換には、次の試薬：3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチノニトリル (0.040 g、0.20ミリモル)、炭酸カリウム (0.040 g、0.30ミリモル) および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.02 g、0.02ミリモル) を利用する。得られた残渣をプレパラティブHPLC (一般的方法に記載の条件B-70) に付して精製し、5-(3-クロロ-8-フェニル-1-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチノニトリル (0.030 g、30%)を得た。LCMS方法 B-13：保持時間 2.07分、[M+1] = 448.20；HPLC方法 B-2：保持時間 9.20分、純度 98.03%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、5.51 (t, J = 1.2 Hz, 1H)、6.99-7.01 (m, 2H)、7.23-7.28 (m, 2H)、7.41 (dd, J = 8.8 Hz、J = 1.2 Hz, 1H)、7.43-7.48 (m, 4H)、7.55 (dd, J = 7.2 Hz、J = 1.2 Hz, 1H)、7.75-7.82 (m, 2H)、8.33 (t, J = 2.0 Hz, 1H)、8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；

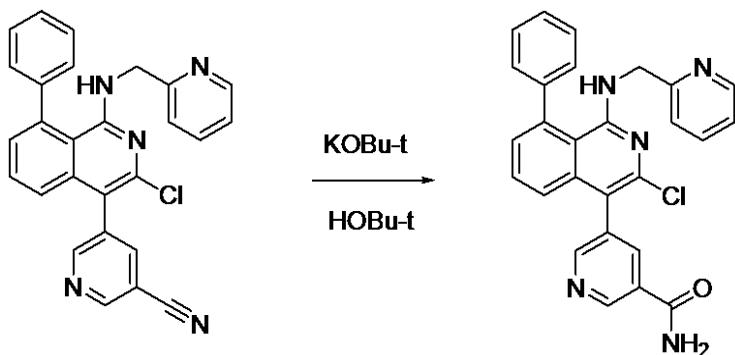
30

【0233】

40

50

## 【化71】



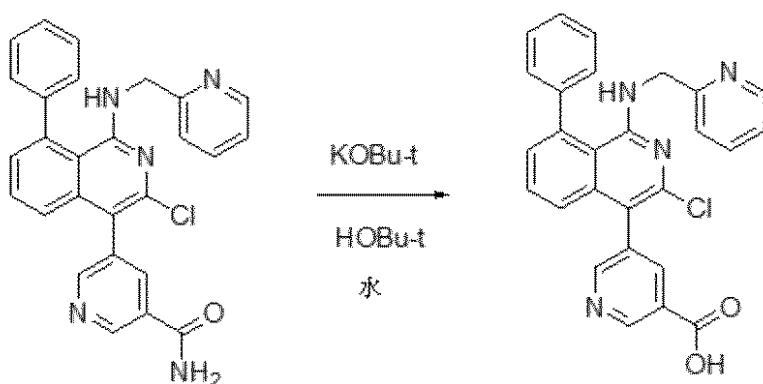
10

5-(3-クロロ-8-フェニル-1-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチノニトリル(0.10 g、0.22ミリモル)を、実施例9に記載の操作に従って、密封管中、80°で10時間、t-BuOH(10 mL)およびカリウムt-ブトキシド(0.05 g、0.4ミリモル)を用いて5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチニアミドに変換した。得られた残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載の条件B-66)に付して精製し、5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチニアミド(0.010 g、10%)を得た。  
LCMS方法 B-17: 保持時間 2.29分、[M+1] = 466.20; HPLC方法 B-5: 保持時間 6.28分、純度 97.48%; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.54(d, J = 4.4 Hz, 2H)、6.61(t, J = 4.0 Hz, 1H)、7.19-7.32(m, 4H)、7.50-7.54(m, 5H)、7.63-7.73(m, 3H)、8.21(dd, J = 0.8 Hz, J = 3.2 Hz, 2H)、8.24(t, J = 2.0 Hz, 1H)、8.71(d, J = 2.4 Hz, 1H)、9.14(d, J = 2.0 Hz, 1H);

20

## 【0234】

## 【化72】



30

5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチニアミド(0.10 g、0.22ミリモル)のt-BuOH(10 mL)および水(3 mL)中溶液に、カリウムt-ブトキシド(0.050 g、0.45ミリモル)を添加した。反応混合液を密封管中80°で10時間加熱した。反応混合液を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載の条件B-61)に付して精製し、5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ニコチニアミド(0.010 g、16%)を得た。  
LCMS方法 B-12 保持時間 2.09分、[M+1] = 467.20; HPLC方法 B-5: 保持時間 7.08分、純度 96.5

40

50

3 % ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 4.54 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2 H)、6.58 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H)、7.19 - 7.24 (m, 4 H)、7.50 - 7.53 (m, 5 H)、7.63 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1 H)、7.69 (dt,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1 H)、8.15 (br s, 1 H)、8.21 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H)、8.65 (br s, 1 H)、9.11 (br s, 1 H)；

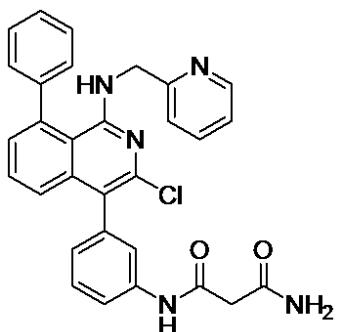
【0235】

実施例 13

N1 - (3 - (3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) イソキノリン - 4 - イル) フェニル) マロンアミド

10

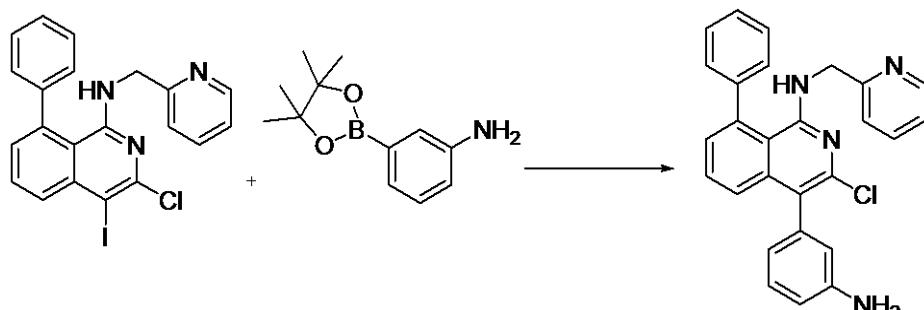
【化73】



20

【0236】

【化74】



30

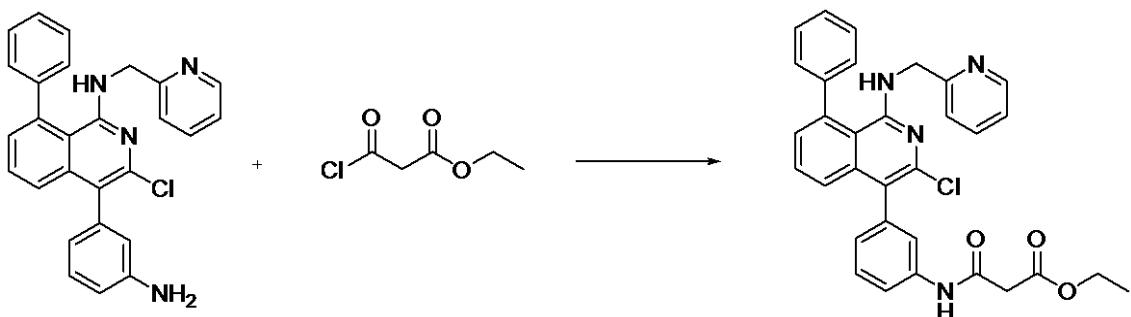
3 - クロロ - 4 - ヨード - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン (0.500 g, 1.06 ミリモル) (実施例 10 に記載されるように調製した) を、実施例 1 に記載されるように、スズキクロスカップリング反応を用いて 4 - (3 - アミノフェニル) - 3 - クロロ - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミンに変換した。該変換に、次の試薬：3,3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (0.302 g、1.38 ミリモル)、炭酸カリウム (0.439 g、3.18 ミリモル) および 1,1' - ピス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.043 g、0.053 ミリモル) を利用する。得られた残渣を、溶出液として 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (12 g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、4 - (3 - アミノフェニル) - 3 - クロロ - 8 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) イソキノリン - 1 - アミン (0.400 g、86.0 %) を得た。LCMS 方法 B - 26 : 保持時間 1.81 分、[M + 1] = 437.20;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 4.51 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2 H)、5.22 (s, 2 H)、6.34 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H)、6.7 (m, 2 H)、6.96 (m, 2 H)、7.20 - 7.27 (m, 3 H)、7.40 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H)、7.45 - 7.52 (m, 5 H)、7.58 (m, 1 H)、7.71 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1 H)、8.21 - 8.23 (m, 1 H)；

40

50

【0237】

【化75】



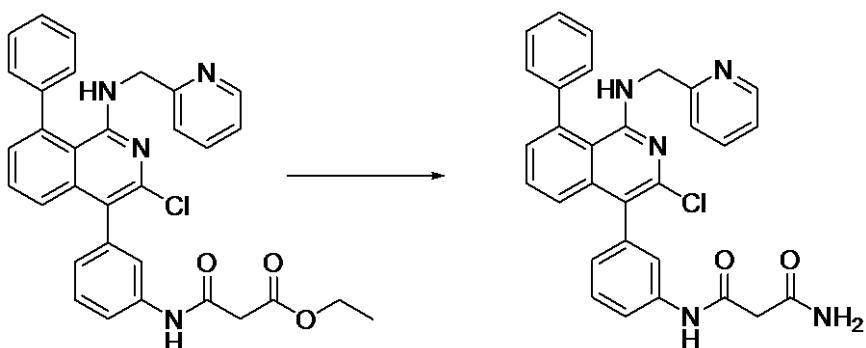
10

4 - ( 3 - アミノフェニル ) - 3 - クロロ - 8 - フェニル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) イソキノリン - 1 - アミン ( 0.100 g, 0.229 ミリモル ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 15 mL ) 中溶液に、ピリジン ( 0.037 mL, 0.46 ミリモル ) を、つづいて塩化エチルマロニル ( 0.052 g, 0.34 ミリモル ) を室温で添加した。反応混合液を 2 時間攪拌し、水 ( 100 mL ) で希釈した。混合水溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 × 50 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブ HPLC ( 一般的方法に記載される条件 B - 69 ) に付して精製し、3 - ( 3 - ( 3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ( ピリジン - 2 - イルメチルアミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) フェニルアミノ ) - 3 - オキソプロパン酸エチル ( 0.060 g, 48 % ) を得た。LCMS 方法 B - 17 : 保持時間 2.45 分、[M + 1] = 551.20 ;

20

【0238】

【化76】



30

密封管中、-78° での 3 - ( 3 - ( 3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ( ピリジン - 2 - イルメチルアミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) フェニルアミノ ) - 3 - オキソプロパン酸エチル ( 0.15 g, 0.37 ミリモル ) の MeOH ( 15 mL ) 中溶液に、10 分間にわたってアンモニアをバージした。反応混合液を室温で 48 時間攪拌し、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をプレパラティブ HPLC ( 一般的方法に記載される条件 B - 64 ) に付して精製し、N1 - ( 3 - ( 3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ( ピリジン - 2 - イルメチルアミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) フェニル ) マロンアミド ( 0.030 g, 20 % ) を得た。LCMS 方法 B - 12 : 保持時間 1.90 分、[M + 1] = 522.20 ; HPLC 方法 B - 2 : 保持時間 7.27 分、純度 96.96 % ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 2.13 ( m, 3 H )、4.64 ( d, J = 4.4 Hz, 2 H )、6.08 ( t, J = 4.0 Hz, 1 H )、7.19 - 7.27 ( m, 3 H )、7.46 - 7.51 ( m, 5 H )、7.66 - 7.71 ( m, 3 H )、7.90 - 7.92 ( m, 1 H )、8.27 - 8.28 ( m, 2 H )、8.72 ( t, J = 2.4 Hz, 1 H )、8.77 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H )、9.01 ( s, 1 H )、10.21 ( s, 1 H ) ;

40

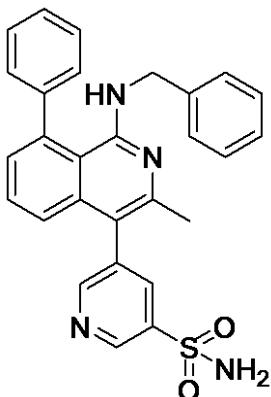
【0239】

50

## 実施例 14

5 - ( 1 - ( ベンジルアミノ ) - 3 - メチル - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド

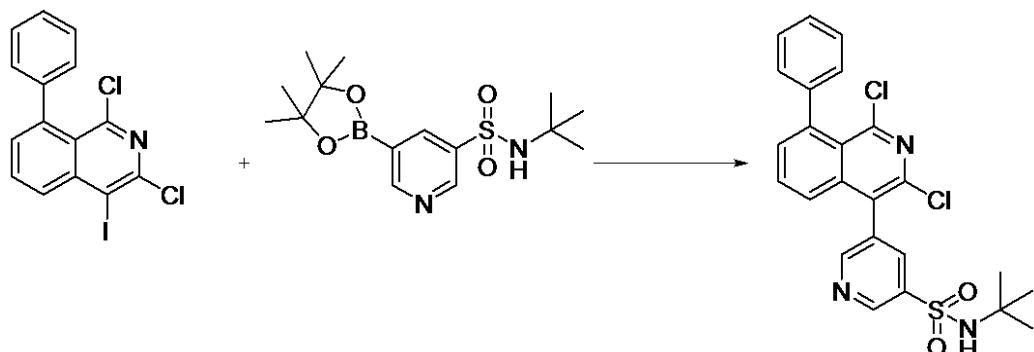
## 【化 7 7】



10

## 【0240】

## 【化 7 8】



20

1 , 3 - クロロ - 4 - ヨード - 8 - フェニルイソキノリン ( 0 . 2 0 g 、 0 . 5 0 ミリモル ) ( 実施例 7 の記載に従って調製される ) を、実施例 1 に記載されるようにスズキクロスカップリング反応を用いて、 N - t e r t - ブチル - 5 - ( 1 , 3 - ジクロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。該変換には、次の試薬 : N - ( t e r t - ブチル ) - 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 - 3 - スルホンアミド ( 0 . 2 2 g 、 0 . 6 4 ミリモル ) 、炭酸カリウム ( 0 . 1 8 g 、 1 . 3 ミリモル ) および 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 0 . 0 2 g 、 0 . 0 2 ミリモル ) を利用する。得られた残渣を、溶出液として 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてコンビフラッシュ ( 1 2 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 N - t e r t - ブチル - 5 - ( 1 , 3 - ジクロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 1 2 g 、 5 5 % ) を得た。 L C M S 方法 B - 4 0 : 保持時間 0 .

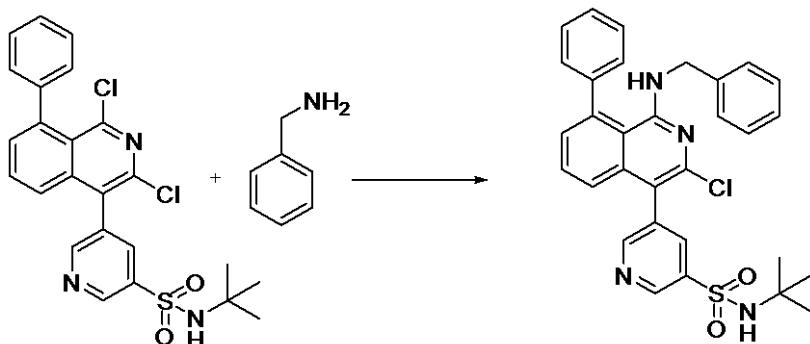
30

9 1 分、 [ M + 1 ] = 5 7 2 . 6 0 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 1 . 1 6 ( s , 9 H ) 、 7 . 4 0 - 7 . 4 2 ( m , 3 H ) 、 7 . 4 9 ( t , J = 4 . 8 H z , 3 H ) 、 7 . 6 9 ( d d , J = 0 . 8 H z 、 J = 7 . 2 H z , 1 H ) 、 7 . 8 7 - 7 . 9 2 ( m , 2 H ) 、 8 . 3 5 ( t , J = 2 . 0 H z , 1 H ) 、 8 . 9 2 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) 、 9 . 1 8 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) ;

40

## 【0241】

## 【化79】



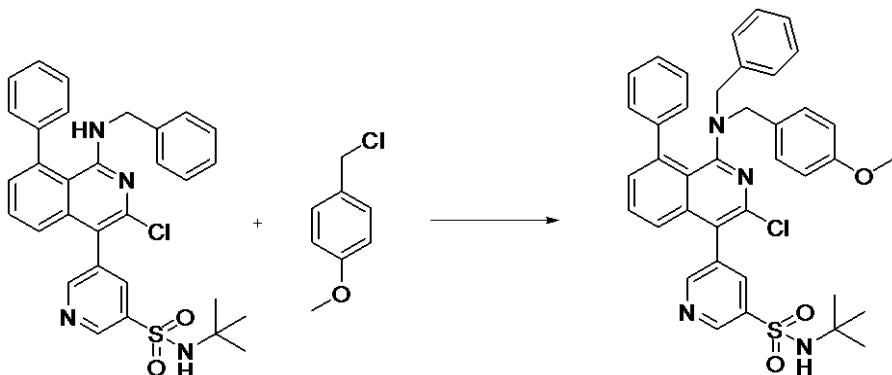
10

N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 1 , 3 - ジクロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 0 0 ミリモル ) およびベンジルアミン ( 0 . 1 3 5 g 、 1 . 2 6 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 mL ) 中溶液を、密封管中、 1 0 0 ° で 1 2 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 ( 3 0 0 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 3 0 0 mL ) で抽出し、有機層を合わせ、食塩水溶液 ( 1 0 0 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、それを溶出液として 3 0 % ヘキサン / 酢酸エチルを用い、コンビフラッシュ ( 1 2 g REDISEP ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 5 - ( 1 - ( ベンジルアミノ ) - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) - N - t e r t - ブチルピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 0 8 0 g 、 7 0 % ) を得た。LCMS方法 B - 1 2 : 保持時間 2 . 3 0 分、 [ M + 1 ] = 5 5 7 . 2 0 ;

20

## 【0242】

## 【化80】



30

水素化ナトリウム ( 1 0 . 7 7 m g 、 0 . 4 5 0 0 ミリモル、 鉛油中 6 0 % ) の D M F ( 2 mL ) 中溶液に、 5 - ( 1 - ( ベンジルアミノ ) - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) - N - ( t e r t - ブチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 1 0 g 、 0 . 1 8 ミリモル ) の 0 ° での D M F ( 5 mL ) 中混合液を、つづいて塩化 4 - メトキシベンジル ( 0 . 0 2 mL 、 0 . 2 ミリモル ) を滴下して加えた。反応混合液を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合液を 0 ° で塩化アンモニウム飽和溶液 ( 1 5 mL ) を用いてケンチし、酢酸エチル ( 2 × 5 0 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として 3 5 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ ( 1 2 g REDISEP ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 5 - ( 1 - ( ベンジル ( 4 - メトキシベンジル ) アミノ ) - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) - N - ( t e r t - ブチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 0 5 0 g 、 4 0 % ) を得た。LCMS方法 B - 4 0 : 保持時間 1 . 4 4 分、 [ M + 1 ] = 6 7 7 . 4 3 ; <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 1 . 1 8 ( s , 9 H ) 、 3 . 7 2 ( s , 3 H ) 、 3 . 9 5 - 4 . 0 3 ( m , 4 H ) 、 6 . 6 0 - 6 . 9 0 ( m , 6 H ) 、 7

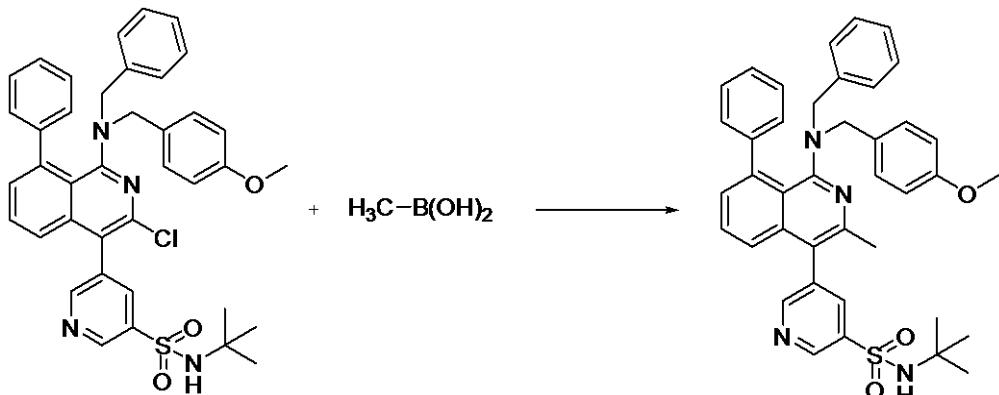
40

50

20 - 7.75 (m, 11 H)、7.88 (br s, 1 H)、8.27 (br s, 1 H)  
), 8.87 (br s, 1 H)、9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) ;

【0243】

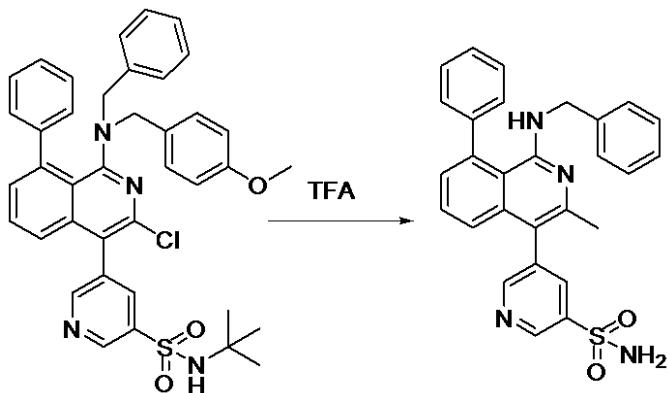
【化81】



5 - (1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.15 g、0.22 ミリモル)、ジヒドロキシメチルボラン (0.04 g、0.7 ミリモル) および炭酸カリウム (0.09 g、0.7 ミリモル) の 1,4 - ジオキサン / 水 (10 / 3 mL) 中溶液に窒素を 30 分間パージした。この溶液に、1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.01 g、0.01 ミリモル) を添加した。反応混合液を密封管中にて 100 で 12 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過した。濾液を水 (50 mL) で洗浄し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として 30 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (12 g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - (1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 3 - メチル - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.10 g、59 %) を得た。LCMS 方法 B - 18 : 保持時間 2.68 分、[M + 1] = 657.20 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) ppm : 1.19 (s, 9 H)、2.26 (s, 3 H)、3.74 (s, 3 H)、3.85 - 4.03 (m, 4 H)、6.51 - 6.81 (m, 6 H)、7.16 - 7.24 (m, 6 H)、7.42 - 7.73 (m, 6 H)、8.20 (br s, 1 H)、8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) ;

【0244】

【化82】



5 - (1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 3 - メチル - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (

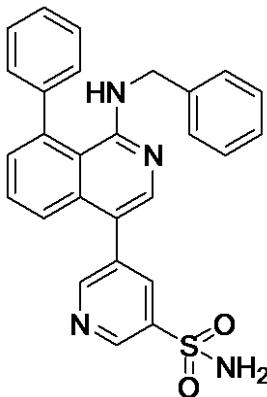
0.10 g、0.15ミリモル)をTFA(10mL)に溶かし、70で2時間攪拌した。TFAを減圧下で除去し、その反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)で希釈した。その混合水溶液を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC(一般的な方法に記載の条件B-68)に付して精製し、5-(1-(ベンジルアミノ)-3-メチル-8-フェニルイソキノリン-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(0.02g、20%)を得た。LCMS方法B-18:保持時間2.37分、[M+1]=481.20;HPLC方法B-5:保持時間7.05分、純度99.83%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.19(s, 3H)、4.43(d, J=4.8Hz, 2H)、5.13(t, J=4.8Hz, 1H)、7.01(dd, J=1.2Hz, J=7.2Hz, 2H)、7.12(dd, J=0.8Hz, J=8.8Hz, 1H)、7.21-7.27(m, 4H)、7.41-7.56(m, 5H)、7.51-7.67(m, 3H)、8.12(t, J=2Hz, 1H)、8.75(d, J=2Hz, 1H)、9.06(d, J=2.4Hz, 1H);

【0245】

実施例15

5-(1-(ベンジルアミノ)-8-フェニルイソキノリン-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

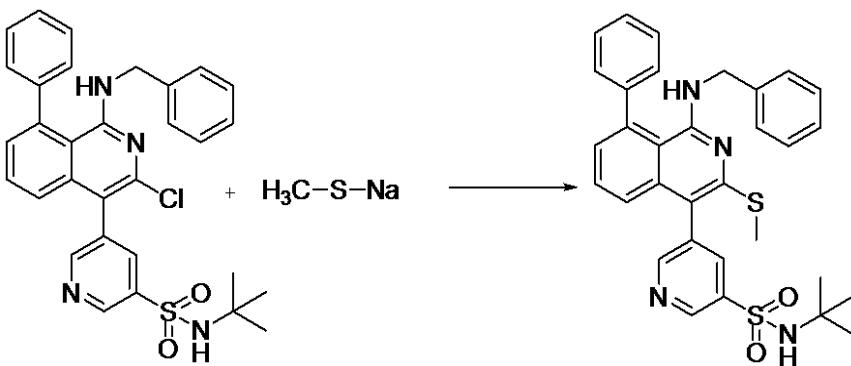
【化83】



20

【0246】

【化84】



30

40

5-(1-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-8-フェニルイソキノリン-4-イル)-N-(tert-ブチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例14に記載、0.30g、0.54ミリモル)のDMF(10mL)中溶液に、ナトリウムメチルメルカプチド(0.08g、1ミリモル)を加え、反応混合液を100で12時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、冷水(50mL)で希釈した。水溶液を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを溶出液として40%酢酸エチル/ヘキサンを用い、コンビフラッシュ(12g REDISIPE(登録商標)カラム)を利用する

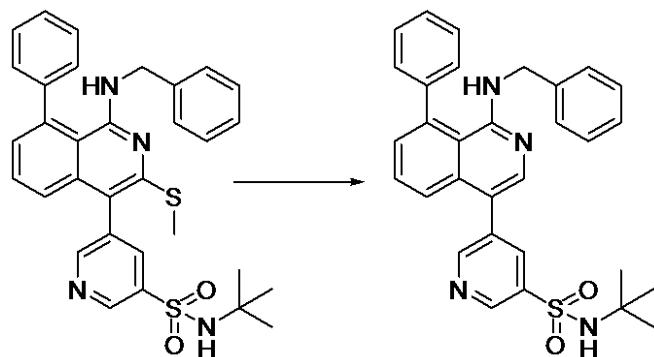
50

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (メチルチオ) - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.20 g、65%) を得た。LCMS方法 B - 40 : 保持時間 1.39分、[M + 1] = 569.42; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.18 (s, 9H)、2.39 (s, 3H)、4.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、5.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、6.98 - 7.05 (m, 3H)、7.17 - 7.57 (m, 10H)、7.84 (s, 1H)、8.12 (dd, J = 2.0、J = 2.4 Hz, 1H)、8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H);

【0247】

10

【化85】



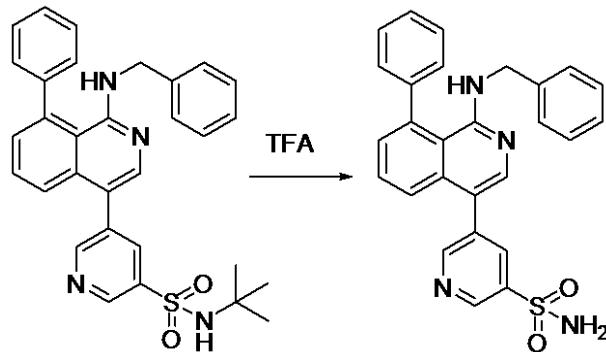
20

5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (メチルチオ) - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.20 g、0.35ミリモル) のエタノール (15 mL) 中溶液に、ラネーニッケル (0.50 g) および水酸化アンモニウム溶液 (30%、5 mL) を添加した。該反応混合液をオートクレーブ中の水素圧 (5 kg / cm<sup>2</sup>) の下で 70 で 10 時間攪拌した。反応混合液をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、そのセライト (登録商標) をメタノール (30 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - tert - ブチルピリジン - 3 - スルホンアミド (0.10 g、54%) を得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS方法 B - 40 : 保持時間 1.27分、[M + 1] = 523.45;

30

【0248】

【化86】



40

5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.10 g、0.19ミリモル) を、TFA (10 mL) を 70 で 2 時間用いる、実施例 14 に記載の操作に従って、5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をプレパラティブHPLC (一般的方法に記載の方法 B - 54) に付して精製し、5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.040 g、50%) を得た。LCMS方法

50

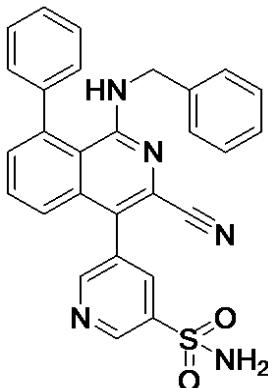
B - 13 : 保持時間 1.97分、 $[M + 1] = 466.80$  ; HPLC方法 B - 5 : 保持時間 6.46分、純度 98.79% ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 4.42 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H)、5.22 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H)、6.98 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 2H)、7.21 - 7.27 (m, 3H)、7.36 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1H)、7.41 - 7.48 (m, 5H)、7.64 - 7.73 (m, 4H)、7.97 (s, 1H)、8.27 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H)、8.90 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)、9.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H) ;

## 【0249】

実施例 16

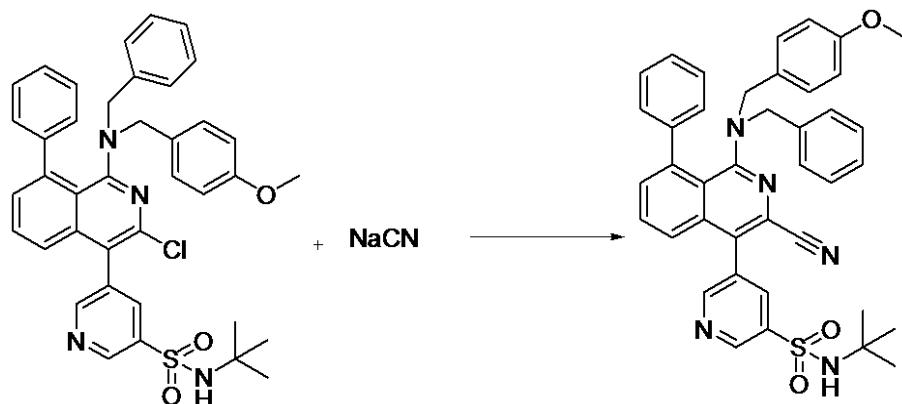
5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 3 - シアノ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

## 【化87】



## 【0250】

## 【化88】



5 - (1 - (ベンジル(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.20g、0.29ミリモル) (実施例14の記載に従って調製された) の DMF (15mL) 中溶液に、シアノ化ナトリウム (0.07g、1ミリモル) を添加した。反応混合液を100で12時間加熱し、室温に冷却した。反応混合液を冷水 (100mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水溶液 (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それを30%酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ (12g REDISEP (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - (1 - (ベンジル(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 3 - シアノ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.12g、60%)を得た。LCMS方法 B - 40 : 保持時間 1.39分、 $[M + 1] = 668.55$  ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.18 (s, 9

10

20

30

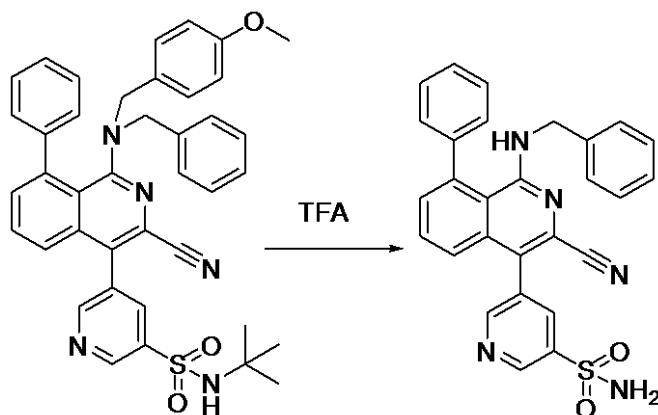
40

50

H)、3.71 (s, 3H)、3.90 - 4.08 (m, 4H)、5.76 - 6.76 (m, 6H)、7.19 - 7.21 (m, 3H)、7.43 - 7.51 (m, 6H)、7.71 - 7.92 (m, 3H)、8.45 (br s, 1H)、9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、9.19 (br s, 1H)；

【0251】

【化89】



10

5 - (1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 3 - シアノ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.10 g、0.15 ミリモル) を、実施例 14 に記載の操作に従って、TFA (10 mL) を用いて 70 で 2 時間処理し、5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 3 - シアノ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をプレパラティブ HPLC (一般的な方法に記載の条件 B - 64) に付して精製し、5 - (1 - (ベンジルアミノ) - 3 - シアノ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.03 g、40%) を得た。LCMS 方法 B - 26 : 保持時間 2.60 分、[M + 1] = 492.00 ; HPLC 方法 B - 5 : 保持時間 20.28 分、純度 99.57% ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) : 4.42 (d, J = 4.80 Hz, 2H)、5.00 (t, J = 5.20 Hz, 1H)、6.99 - 7.00 (m, 2H)、7.00 - 7.01 (m, 3H)、7.01 - 7.48 (m, 6H)、7.53 - 7.56 (m, 1H)、7.75 - 7.81 (m, 3H)、8.33 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、9.14 (s, 1H)；

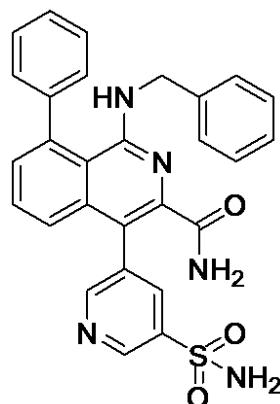
20

【0252】

実施例 17

1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニル - 4 - (5 - スルファモイルピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド

【化90】

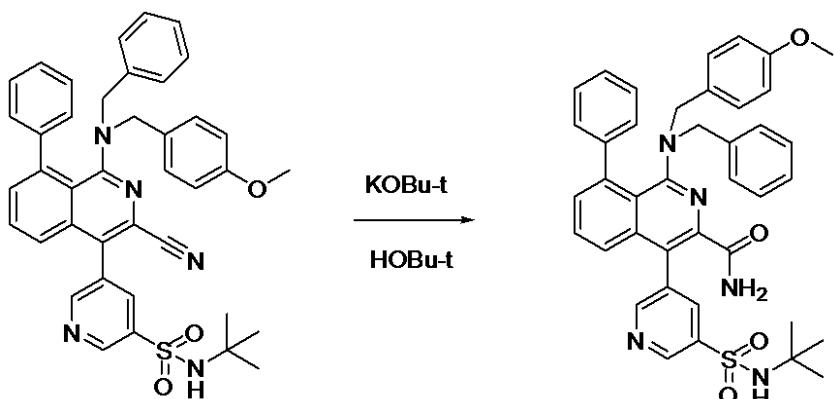


30

【0253】

40

## 【化91】



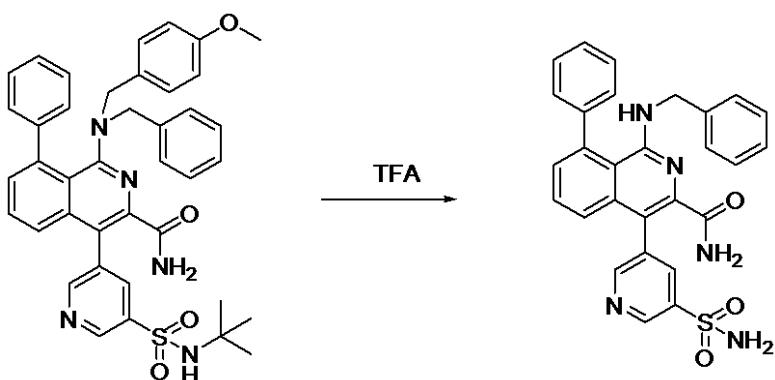
10

5 - (1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 3 - シアノ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル) - N - (tert - ブチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.10 g、0.15ミリモル) を、実施例12に記載の操作に従って、密封管中、85で12時間、t - BuOH (15 mL) 中でカリウムtert - ブトキシド (0.04 g、0.4ミリモル) を用いて1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - (5 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) ピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニルイソキノリン - 3 - カルボキサミドに変換した。得られた残渣の1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - (5 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) ピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニルイソキノリン - 3 - カルボキサミド (0.090 g、70%) を精製することなく次の工程に適用した。LCMS方法 B - 40 : 保持時間 0.90分、[M + 1] = 686.62;

20

## 【0254】

## 【化92】



30

1 - (ベンジル (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - (5 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) ピリジン - 3 - イル) - 8 - フェニルイソキノリン - 3 - カルボキサミド (0.09 g、0.1ミリモル) を、実施例14に記載の操作に従って、TFA (10 mL) を用いて70で2時間処理し、1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニル - 4 - (5 - スルファモイルピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキサミドに変換した。得られた残渣を逆相プレパラティブHPLC (一般的方法に記載の条件B - 64) に付して精製し、1 - (ベンジルアミノ) - 8 - フェニル - 4 - (5 - スルファモイルピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (0.040 g、50%) を得た。LCMS方法 B - 12 : 保持時間 2.01分、[M + 1] = 510.00；HPLC方法 B - 5 : 保持時間 10.49分、純度 99.88%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 4.51 (d, J = 4.8 Hz, 2 H)、5.31 (t, J = 4.8 Hz, 1 H)、7.04 - 7.05 (m, 2 H)、7.19 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.22 - 7.28 (m, 3 H)、7.33 (s, 1 H)、7.39 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H)、7.44 - 7.50 (m, 6 H)、7.67 (dd, J = 7.2 Hz, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.88 (br s, 1

40

50

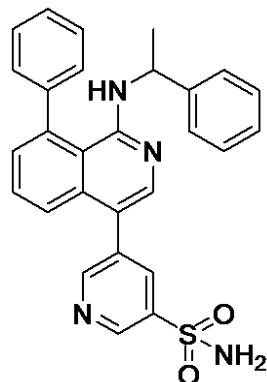
H)、7.98 (t, J = 2.0 Hz, 1H)、8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)；

【0255】

実施例18

5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(1-フェニルエチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化93】

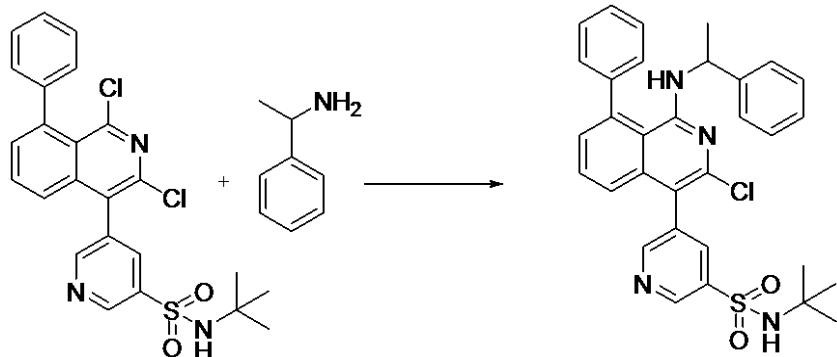


10

【0256】

【化94】

20



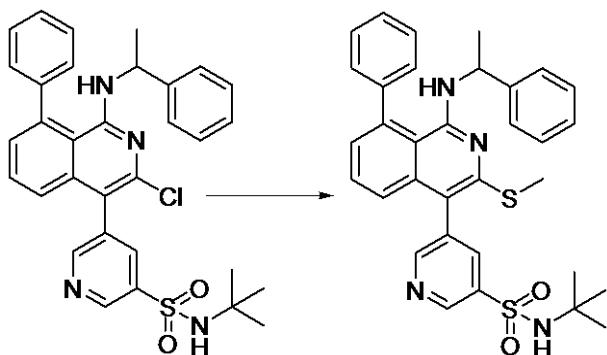
30

N-(tert-ブチル)-5-(1,3-ジクロロ-8-フェニルイソキノリン-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (0.150 g, 0.300 ミリモル) (実施例14にて調製された) および -メチルベンジルアミン (0.135 g, 0.920 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中溶液を、密封管中、100 で 12 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出し、有機層を合わせ、食塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出液として 30 % ヘキサン / 酢酸エチルを用い、コンビフラッシュ (12 g R E D I S E P (登録商標) カラム) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N-tert-ブチル-5-(3-クロロ-8-フェニル-1-(1-フェニルエチルアミノ)イソキノリン-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (0.12 g, 63 %) を得た。LCMS 方法 B-12 : 保持時間 2.31 分、[M + H] = 572.2；

40

【0257】

## 【化95】



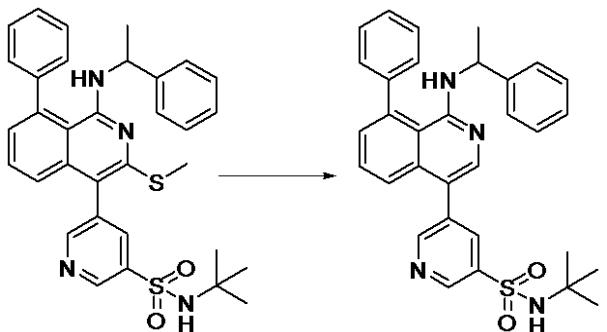
10

N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 8 - フェニル - 1 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 3 8 g 、 0 . 6 6 ミリモル ) を、 実施例 1 5 に記載の操作に従って、 1 0 0 ° で 1 2 時間、 D M F 中でナトリウムメチルメルカプチド ( 0 . 0 9 g 、 1 ミリモル ) を用いて、 N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 3 - ( メチルチオ ) - 8 - フェニル - 1 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。粗生成物を、 溶出液として 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、 コンビフラッシュ ( 1 2 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 3 - ( メチルチオ ) - 8 - フェニル - 1 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 2 5 g 、 6 4 % ) を得た。 L C M S 方法 B - 4 0 : 保持時間 1 . 4 1 分 、 [ M + 1 ] = 5 8 3 . 4 6 ;

20

## 【0258】

## 【化96】



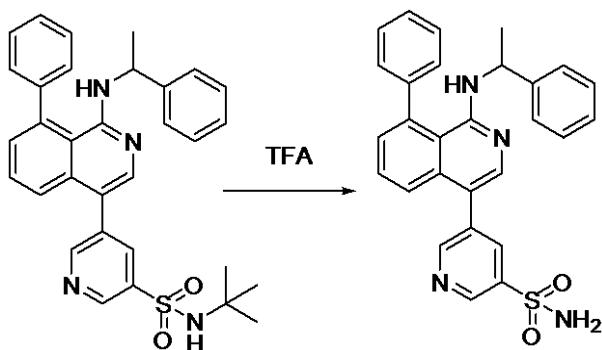
30

N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 3 - ( メチルチオ ) - 8 - フェニル - 1 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 2 5 g 、 0 . 4 3 ミリモル ) を、 ラネーニッケル ( 0 . 5 0 g ) およびアンモニア溶液 ( 3 0 % 、 5 m L ) / エタノール ( 7 0 m L ) を用い、 実施例 1 5 に記載の操作に従って、 オートクレーブ中、 水素圧 ( 5 k g / c m 2 ) 下、 7 0 ° で 1 2 時間にて N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。 N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 8 - フェニル - 1 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) イソキノリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 1 8 g 、 6 6 % ) はさらに精製することなく次の工程に適用された。 L C M S 方法 B - 1 2 : 保持時間 2 . 4 2 分、 [ M + 1 ] = 5 3 7 . 2 0 ;

40

## 【0259】

## 【化97】



10

N - (tert - ブチル) - 5 - (8 - フェニル - 1 - ((1 - フェニルエチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.12 g, 0.22 ミリモル)を、実施例14に記載の操作に従って、70 °Cで2時間、TFA (10 mL)を用いて5 - (8 - フェニル - 1 - ((1 - フェニルエチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をプレパラティブHPLC (一般的方法に記載の条件B-66)に付して精製し、ラセミ体をSFC (方法に記載の方法B-52)によりエナンチオマーに分離した。LCMS方法 B-12: 保持時間 2.11分、[M + 1] = 481.00；HPLC方法 B-6: 保持時間 8.70分、純度 96.70%；

20

## 【0260】

5 - (8 - フェニル - 1 - ((1 - フェニルエチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.03 g, 28%) (異性体 - I) : LCMS方法 B-12: 保持時間 2.11分、[M + 1] = 481.20；キラルHPLC方法 B-81: 保持時間 2.46分、純度 100%；

30

## 【0261】

5 - (8 - フェニル - 1 - ((1 - フェニルエチル)アミノ)イソキノリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.03 g, 28%) (異性体 - II) : LCMS方法 B-12: 保持時間 2.12分、[M + 1] = 481.20；キラルHPLC方法 B-81: 保持時間 4.06分、純度 99.45%；

## 【0262】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、5.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H)、5.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.98 - 7.02 (m, 2H)、7.15 - 7.25 (m, 3H)、7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.57 - 7.64 (m, 8H)、7.69 - 7.73 (m, 1H)、7.87 (s, 1H)、8.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H)、8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；

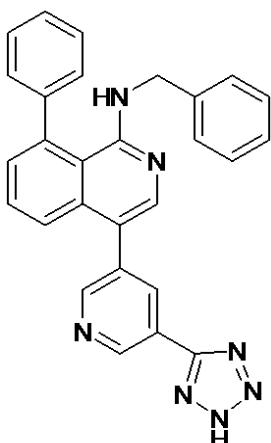
## 【0263】

## 実施例19

4 - (5 - (2H - テトラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル) - N - ベンジル - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミン

40

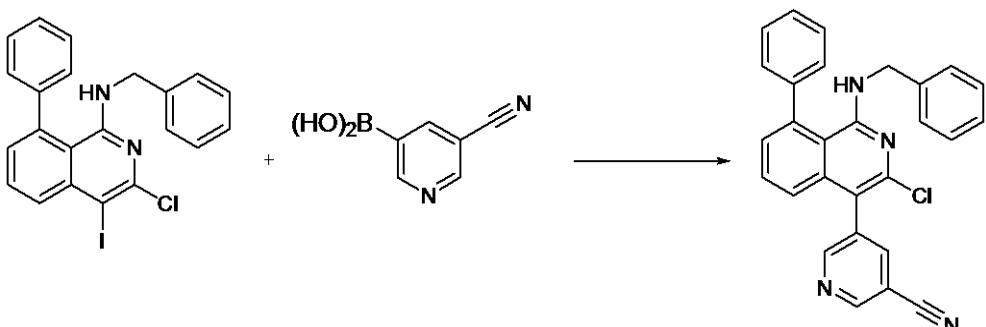
【化98】



10

【0264】

【化99】



20

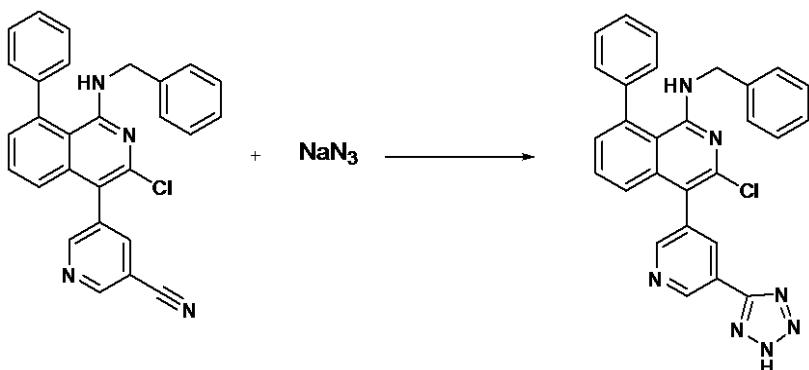
実施例10に記載の一般的操作を用いて調製したN-ベンジル-3-クロロ-4-ヨード-8-フェニルイソキノリン-1-アミン(1.01g、2.12ミリモル)を、実施例1に記載のスズキクロスカップリング反応を用いて、5-(1-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-8-フェニルイソキノリン-4-イル)ニコチノニトリルに変換した。この変換のために、次の試薬：5-シアノピリジン-3-イルボロン酸(0.33g、2.5ミリモル)、炭酸カリウム(0.58g、4.2ミリモル)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(0.15g、0.21ミリモル)を利用する。得られた残渣を、溶出液として50%酢酸エチル/ヘキサンを用い、コンビフラッシュ(12g REDISEP(登録商標)カラム)を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5-(1-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-8-フェニルイソキノリン-4-イル)ニコチノニトリル(0.52g、55%)を得た。LCMS方法 B-40：保持時間 1.38分、[M+1] = 447.40; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 4.40(d, J = 4.4Hz, 2H)、5.37(t, J = 5.0Hz, 1H)、7.00-7.02(m, 2H)、7.21-7.29(m, 5H)、7.31-7.47(m, 4H)、7.67-7.71(m, 2H)、8.35(s, 1H)、8.92(m, 1H)、9.19(d, J = 2.0Hz, 1H);

30

【0265】

40

## 【化100】



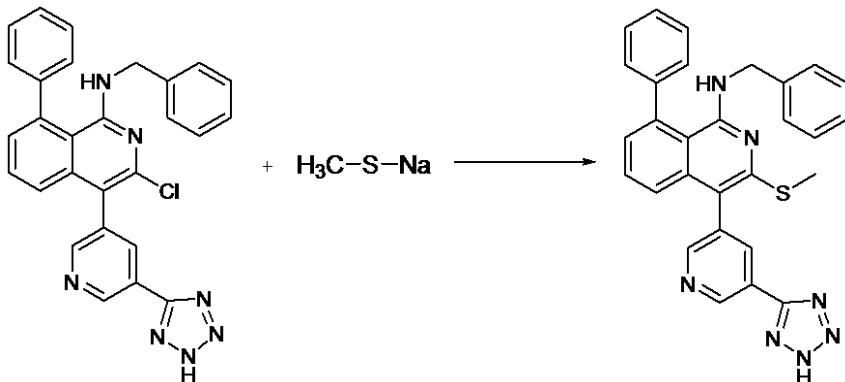
10

5 - ( 1 - ( ベンジルアミノ ) - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 4 - イル ) ニコチノニトリル ( 0.41 g, 0.89 ミリモル ) の DMF ( 3 mL ) 中溶液に、アジ化ナトリウム ( 0.116 g, 1.79 ミリモル ) を添加した。反応混合液を 100 で 12 時間加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水 ( 50 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 50 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。得られた残渣をプレパラティブ HPLC ( 一般的方法に記載の方法 B - 62 ) に付して精製し、4 - ( 5 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - N - ベンジル - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミン ( 0.31 g, 71 % ) を得た。LCMS 方法 B - 12 保持時間 : 2.74 分、[ M + 1 ] = 490.20; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : ppm : 4.39 ( d, J = 4.8 Hz, 2 H )、5.40 ( t, J = 4.8 Hz, 1 H )、6.95 - 7.08 ( m, 2 H )、7.21 - 7.32 ( m, 6 H )、7.41 - 7.47 ( m, 5 H )、7.64 ( dd, J = 7.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H )、8.33 ( t, J = 2.0 Hz, 1 H )、8.67 ( d, J = 1.6 Hz, 1 H )、9.30 ( d, J = 1.6 Hz, 1 H );

20

## 【0266】

## 【化101】



30

4 - ( 5 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - N - ベンジル - 3 - クロロ - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミンを、DMF 中、100 で 12 時間、実施例 15 に記載の操作に従って、ナトリウムメチルメルカプチド ( 0.061 g, 1.2 ミリモル ) を用いて 4 - ( 5 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - N - ベンジル - 3 - ( メチルチオ ) - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミンに変換した。得られた残渣を、溶出液として 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、コンビフラッシュ ( 12 g REDISEP ( 登録商標 ) カラム ) を利用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、4 - ( 5 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - N - ベンジル - 3 - ( メチルチオ ) - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミン ( 0.18 g, 65 % ) を得た。LCMS 方法 B - 12 : 保持時間 2.09 分、[ M + 1 ] = 502.20; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : ppm :

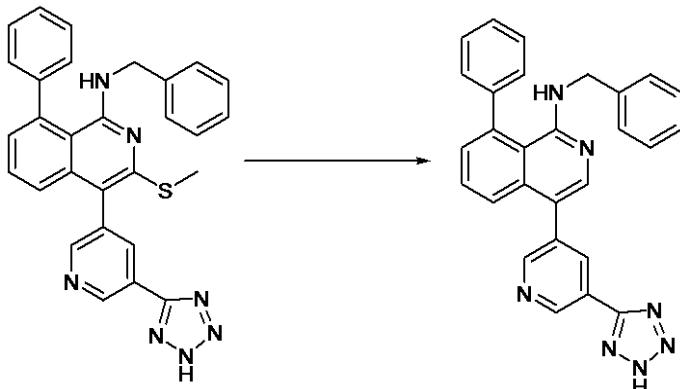
40

50

2.39 (s, 3H)、4.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、5.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、7.04 - 7.29 (m, 8H)、7.43 - 7.75 (m, 6H)、8.29 (t, J = 2.0, 1H)、8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；

【0267】

【化102】



10

4 - (5 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - ベンジル - 3 - (メチルチオ) - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミン (0.11 g, 0.19 ミリモル) のエタノール (15 mL) 中溶液に、ラネーニッケル (0.50 g) および水酸化アンモニウム溶液 (30%, 5 mL) を添加した。反応混合液を、実施例15に記載の操作に従って、オートクレーブ中、水素圧 (5 kg / cm<sup>2</sup>) 下、70 で10時間攪拌した。残渣をプレパラティブHPLC (一般的な方法に記載の方法B-61) に付して精製し、4 - (5 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - ベンジル - 8 - フェニルイソキノリン - 1 - アミン (0.10 g, 54%) を得た。LCMS方法B-12：保持時間 1.83分、[M + 1] = 555.8；HPLC方法B-2：保持時間 6.91分、純度 98.90%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : ppm: 4.44 (J = 5.2 Hz, 2H)、5.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H)、7.00 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 2H)、7.21 - 7.27 (m, 3H)、7.35 (dd, J = 1.2 Hz, J = 6.8 Hz, 1H)、7.41 - 7.49 (m, 5H)、7.68 - 7.76 (m, 3H)、8.01 (s, 1H)、8.46 (m, 1H)、8.84 (br s 1H)、9.27 (br s, 1H)；

20

【0268】

30

【表 2 - 1】

【表2-2】

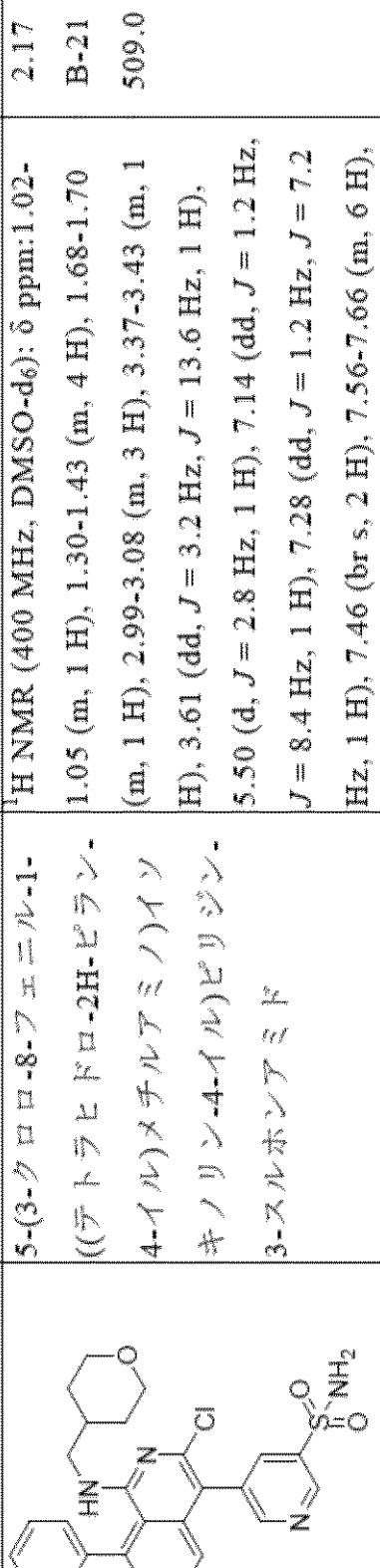
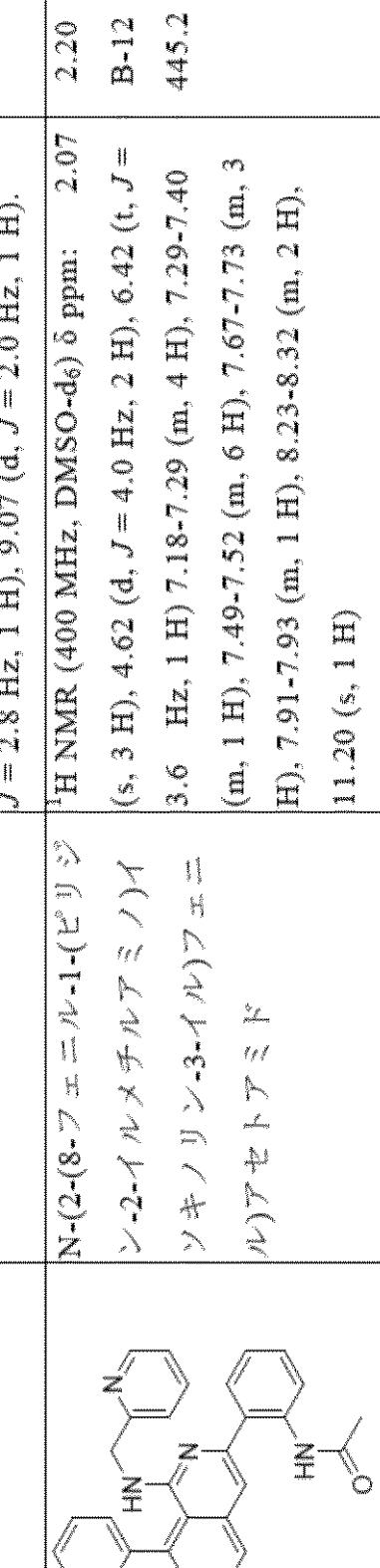
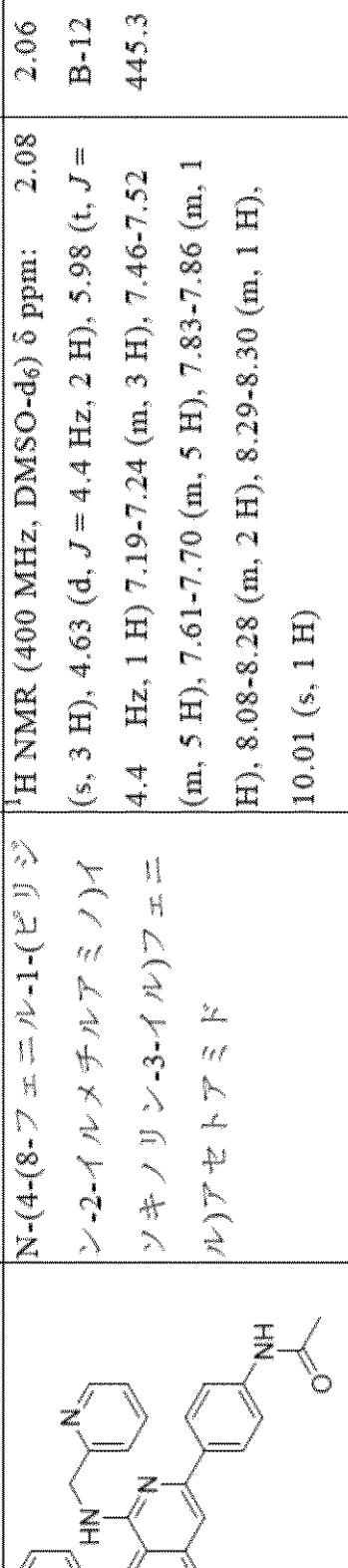
【表 2 - 3】

25		5-(1-(4-((2R,4S)-2,4-dihydro-3,3-dimethyl-1H-piperazin-1-yl)butyl)pyridin-3-yl)-8-phenyl-3-oxo-3-azabutylamine  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm: 0.83 (d, <i>J</i> = 2.15 Hz, 2 H), 1.17 (m, 1 H), 1.29 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 4.96 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H), 7.46-7.48 (m, 4 H), 7.59 (m, 3 H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 9.00 (dd, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2 H), 9.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).
26		5-(3-((2R,4S)-2,4-dihydro-3,3-dimethyl-1H-piperazin-1-yl)butyl)pyridin-3-yl)-3-phenyl-3-oxo-3-azabutylamine  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.20 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 1.20 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 5.15-5.20 (m, 1 H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.15-7.22 (m, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.49-7.72 (m, 6 H), 8.15 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.19 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.25-8.27 (m, 2 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.4, 1 H).

【表 2 - 4】

27	<p>5-(3,4-二フローラルアミノ)-1-(2,6-ジフルオロベニル)-8-ブチルイソキノリゾ-4-イソブリジノ-3-フルボン酸アミド (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 2 H), 5.16 (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 1 H), 7.02-7.06 (m, 2 H), 7.17 (dd, <math>J = 1.2</math> Hz, <math>J = 8.4</math> Hz, 1 H), 7.31-7.41 (m, 7 H), 7.65 (dd, <math>J = 7.6</math> Hz, <math>J = 8.4</math> Hz, 1 H), 7.80 (br s, 2 H), 8.18 (t, <math>J = 2.0</math> Hz, 1 H), 8.80 (d, <math>J = 2.0</math> Hz, 1 H), 9.08 (d, <math>J = 2.0</math> Hz, 1 H).</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.44 (d, 2.24 Hz, B-12), 538.2
28	<p>N-ペニシジノ-4-(3,6-ジフルオロ-2H-ピラゾン-4-イソブリジノ-1-アミノ)-8-ブチルイソキノリゾ-4-イソブリジノ-3-フルボン酸アミド (dd, <math>J = 2.0</math> Hz, <math>J = 4.4</math> Hz, 2 H), 3.91 (t, <math>J = 5.6</math> Hz, 1 H), 4.28 (dd, <math>J = 2.4</math> Hz, <math>J = 5.2</math> Hz, 2 H), 4.35 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 2 H), 4.97 (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 1 H), 5.83 (t, <math>J = 1.2</math> Hz, 1 H), 6.94 (dd, <math>J = 1.6</math> Hz, <math>J = 7.6</math> Hz, 1 H), 7.19-7.26 (m, 5 H), 7.37-7.43 (m, 6 H), 7.67 (dd, <math>J = 7.2</math> Hz, <math>J = 8.4</math> Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.82 (dd, <math>J = 1.2</math> Hz, <math>J = 8.4</math> Hz, 1 H).</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.39 (dd, 2.18 Hz, B-13), 393.2

【表2-5】

29	 <p>5-(3-((4-(2H-ビラゾン-4-イル)メチルアミノ)イソブリノン-3-イル)ソルボンニアミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.02-1.05 (m, 1 H), 1.30-1.43 (m, 4 H), 1.68-1.70 (m, 1 H), 2.99-3.08 (m, 3 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1 H), 5.50 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.46 (br s, 2 H), 7.56-7.66 (m, 6 H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.79 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.17 B-21 509.0
30	 <p>N-(2-(8-アセトアミノ-1-(ビニル)ジソブリノン-3-イル)メチルアミノ)アセトアミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.07 (s, 3 H), 4.62 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.42 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H) 7.18-7.29 (m, 4 H), 7.29-7.40 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 6 H), 7.67-7.73 (m, 3 H), 7.91-7.93 (m, 1 H), 8.23-8.32 (m, 2 H), 11.20 (s, 1 H)	2.20 B-12 445.2
31	 <p>N-(4-(8-アセトアミノ-1-(ビニル)ジソブリノン-3-イル)メチルアミノ)アセトアミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.08 (s, 3 H), 4.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.98 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H) 7.19-7.24 (m, 3 H), 7.46-7.52 (m, 5 H), 7.61-7.70 (m, 5 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.08-8.28 (m, 2 H), 8.29-8.30 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H)	2.06 B-12 445.3

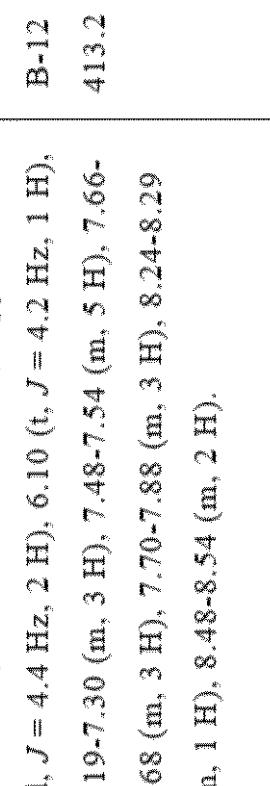
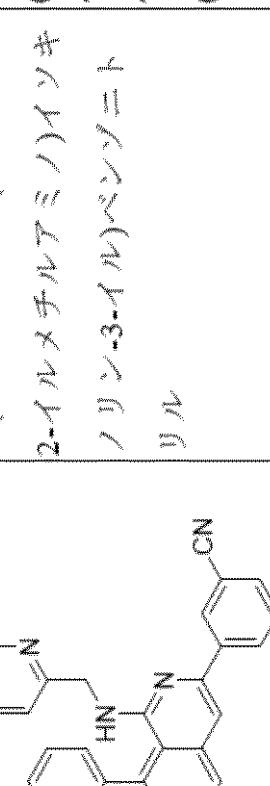
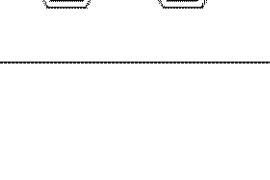
【表 2 - 6】

【表2-7】

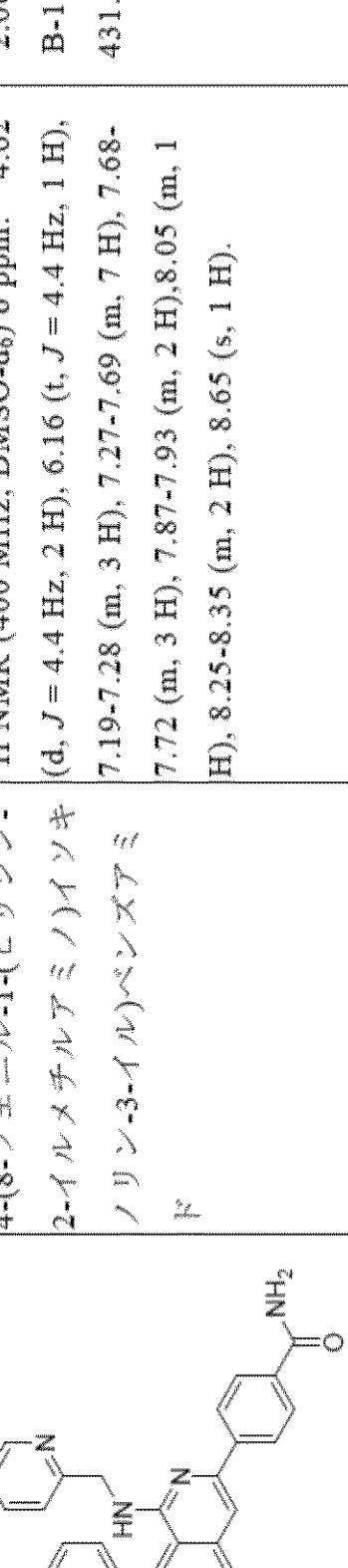
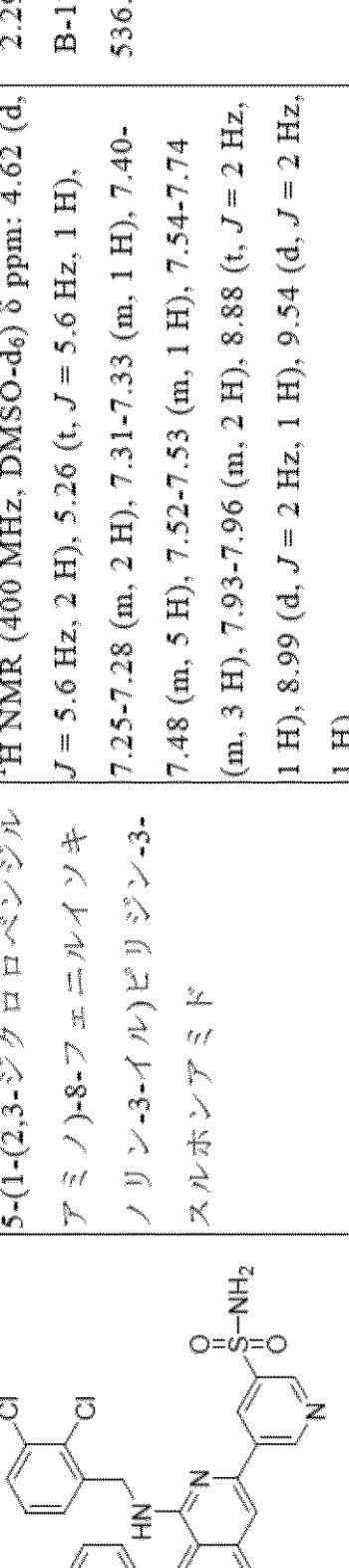
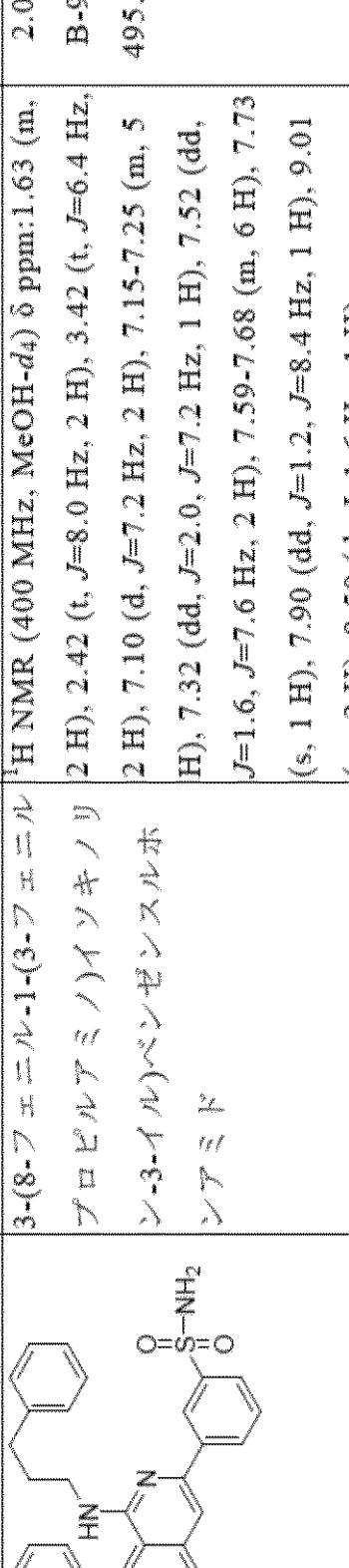
34		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.47-2.22 (m, 3 H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.07 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 7 H), 7.66-7.73 (m, 3 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (br s, 1 H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H).	B-11 481.2
35		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.31 (s, 3 H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.07 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 4 H), 7.41-7.50 (m, 6 H), 7.64-7.70 (m, 3 H), 7.87-7.90 (m, 2 H), 8.11-8.28 (m, 1 H), 8.28-8.29 (m, 1 H), 9.84 (br s, 1 H).	B-12 481.3

【表2-8】

【表 2 - 9】

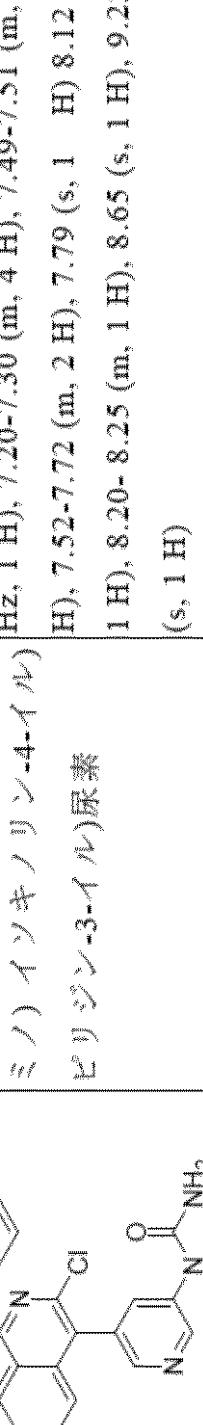
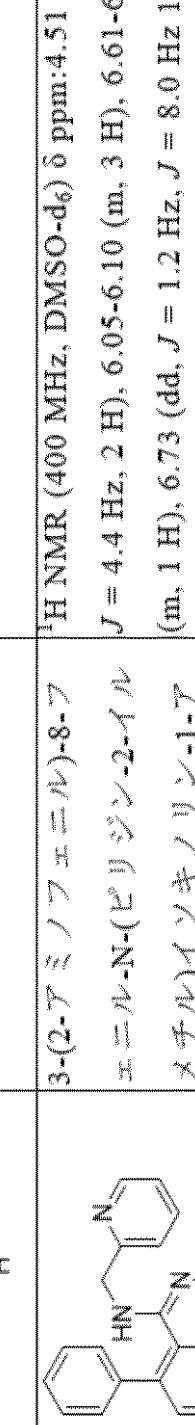
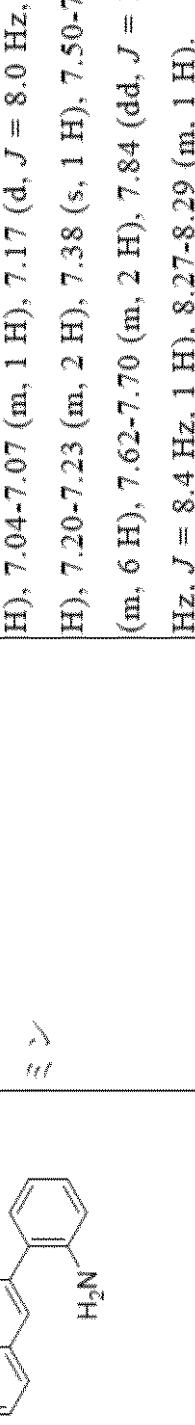
39		3-(8-フューネル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ペニソソニトロフューネル 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.66-7.68 (m, 3 H), 7.70-7.88 (m, 3 H), 8.24-8.29 (m, 1 H), 8.48-8.54 (m, 2 H).	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.10 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.66-7.68 (m, 3 H), 7.70-7.88 (m, 3 H), 8.24-8.29 (m, 1 H), 8.48-8.54 (m, 2 H).	2.26 B-12 413.2
40		4-(8-フューネル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ペニソソニトロフューネル 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.66-7.69 (m, 4 H), 7.72-7.89 (m, 2 H), 8.25-8.29 (m, 1 H), 8.49-8.57 (m, 2 H).	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.16 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1 H), 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.66-7.69 (m, 4 H), 7.72-7.89 (m, 2 H), 8.25-8.29 (m, 1 H), 8.49-8.57 (m, 2 H).	2.36 B-12 413.2
41		3-(8-フューネル-1-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ペニソソニトロフューネル 7.19-7.26 (m, 3 H), 7.27-7.68 (m, 7 H), 7.68-7.69 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.05 (m, 1 H), 8.25-8.35 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H).	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.66 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.06 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 7.27-7.68 (m, 7 H), 7.68-7.69 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.05 (m, 1 H), 8.25-8.35 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H).	2.03 B-12 431.2

【表 2 - 10】

42		4-(8-フエニル-1-(ビニル)ジノ-2-イルメチルアミノ)イソキノリン-3-イル)ペニンズアミン K <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.16 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.28 (m, 3 H), 7.27-7.69 (m, 7 H), 7.68-7.72 (m, 3 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.05 (m, 1 H), 8.25-8.35 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H).	4.62 2.06 B-12 431.2
43		5-(1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)imino)-8-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)aziridine-3-oxo-3-oxime K <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.62 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 5.26 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.40-7.48 (m, 5 H), 7.52-7.53 (m, 1 H), 7.54-7.74 (m, 3 H), 7.93-7.96 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).	4.62 2.29 B-12 536.3
44		3-(8-フエニル-1-(3-ビニル)エニル)イソキノリン-3-イル)ペニンズアミン K <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm: 1.63 (m, 2 H), 2.42 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 7.15-7.25 (m, 5 H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 2.0, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 1.6, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.59-7.68 (m, 6 H), 7.73 (s, 1 H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 9.01 (m, 2 H), 9.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H).	1.63 2.0 B-9 495.4 20

【表 2 - 1 1】

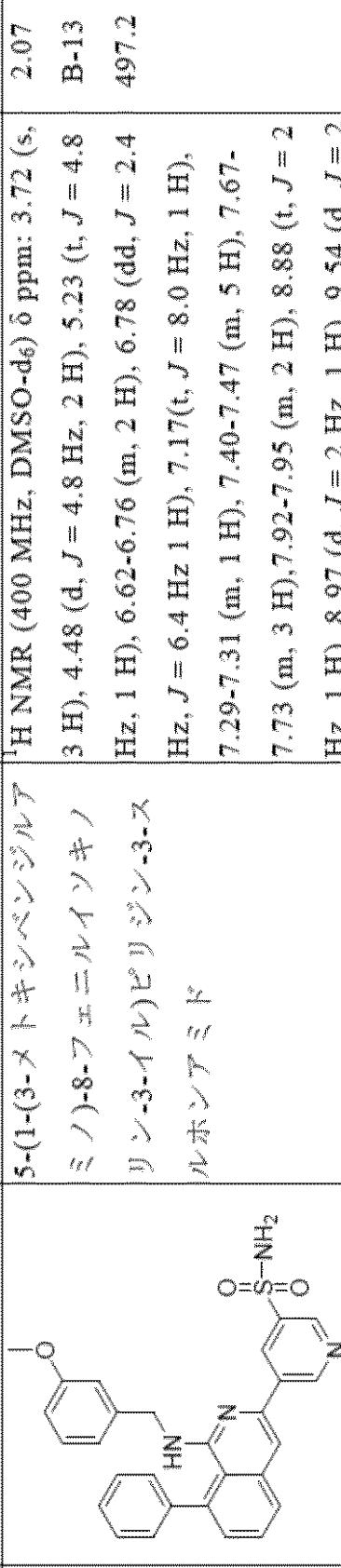
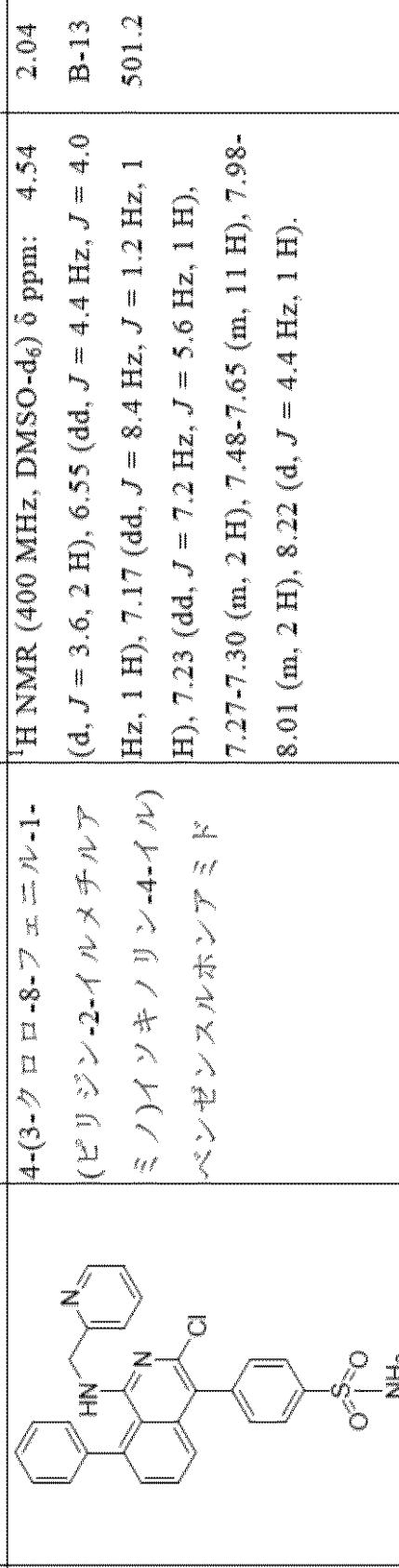
【表 2 - 1 2】

48		1-(5-(3-氯丙基)-2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-8-基)-3-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-2-基-2-氯丙烷 化合物 48 是一个二茂杂环化合物，由两个 1,4-二氮杂茂（diazepine）单元通过 2,2'-位点连接而成。两个单元的 5 位上都连接了一个 3-氯丙基-2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-8-基。两个单元的 2 位上都连接了一个 3-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-2-基-2-氯丙烷。	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.53 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.18 (s, 2 H), 6.54 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.49-7.51 (m, 5 H), 7.52-7.72 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H), 8.20-8.25 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.53 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.18 (s, 2 H), 6.54 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.49-7.51 (m, 5 H), 7.52-7.72 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H), 8.20-8.25 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H)	1.84 B-12 481.1
49		3-(2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-8-基)-2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-2-基-2-氯丙烷 化合物 49 是一个二茂杂环化合物，由两个 1,4-二氮杂茂（diazepine）单元通过 2,2'-位点连接而成。两个单元的 5 位上都连接了一个 2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-8-基。两个单元的 2 位上都连接了一个 2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-2-基-2-氯丙烷。	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.51 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.05-6.10 (m, 3 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz 1 (m, 1 H), 7.04-7.07 (m, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.50-7.52 (m, 6 H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.27-8.29 (m, 1 H).	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.51 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.05-6.10 (m, 3 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 7.04-7.07 (m, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.50-7.52 (m, 6 H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.27-8.29 (m, 1 H).	1.68 B-9 403.2
50		5-(1-(2,4-二氟苯基)-2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-8-基)-3-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-2-基-2-氯丙烷 化合物 50 是一个二茂杂环化合物，由两个 1,4-二氮杂茂（diazepine）单元通过 2,2'-位点连接而成。两个单元的 5 位上都连接了一个 1-(2,4-二氟苯基)-2-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-8-基。两个单元的 2 位上都连接了一个 3-丙基-2H-1,4-二氮杂茂-2-基-2-氯丙烷。	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.11 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.92-7.00 (m, 1 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.41-7.46 (m, 5 H), 7.62 (br s, 2 H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.2, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.93-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.11 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.92-7.00 (m, 1 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.41-7.46 (m, 5 H), 7.62 (br s, 2 H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.2, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.93-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.95 B-9 503.1

【表 2 - 1 3】

51	<p>3-(2-アミノ-1-フェニル)-8-フューヌル-2-イソメチル-4-メチル-1-アミノ-2-イソソルボニル尿素</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 4.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H), 6.66 (t, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.17-7.28 (m, 5 H), 7.37-7.56 (m, 6 H), 7.64 (dd, $J = 1.2, J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.68-7.74 (m, 3 H), 7.92 (dd, $J = 1.2, J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J = 1.2, J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 12.70 (s, 1 H).	1.66 B-9 482.6
52	<p>5-(1-(2-ブチル-2-ヒドロキシエチル)-3-アミノ-3-イソソルボンアミド)-8-ブチル-1-イソソルボニル</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 3.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 5.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 6.81-6.83 (m, 2 H), 6.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.27-7.46 (m, 8 H), 7.69-7.73 (m, 3 H), 7.91-7.94 (m, 2 H), 8.88 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.54 (d, $J = 2$ Hz, 1 H).	2.18 B-13 497.2
53	<p>5-(1-(3,5-ジメチルベニジル)-3-アミノ-3-イソソルボンアミド)-8-ブチル-1-イソソルボニル</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 2.08 (s, 6 H), 4.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 5.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H), 7.68-7.73 (m, 3 H), 7.93-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.54 (d, $J = 2$ Hz, 1 H).	2.20 B-13 495.2

【表 2 - 1 4】

54		<p>5-(1-(3-<i>アントキシベンゾジルアミノ</i>)-8-<i>アミノ</i>エニルイソキノリノン-3-<i>アミド</i>アミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.72 (s, 3 H), 4.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.62-6.76 (m, 2 H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 6.4 Hz 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 5 H), 7.67-7.73 (m, 3 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.07 (s, 3 H), 4.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.62-6.76 (m, 2 H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 6.4 Hz 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 5 H), 7.67-7.73 (m, 3 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).</p>
55		<p>4-(3-<i>アントキシベンゾジルアミノ</i>エニルイソキノリノン-2-<i>アミド</i>アミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 3.6, 2 H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.48-7.65 (m, 11 H), 7.98-8.01 (m, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.04 (s, 3 H), 4.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.62-6.76 (m, 2 H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 6.4 Hz 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 5 H), 7.67-7.73 (m, 3 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).</p>

【表 2 - 1 5】

56		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.58 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.47-7.64 (m, 8 H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.04 (m, 2 H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H).	B-13 447.1
57		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.51 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.20-7.29 (m, 4 H), 7.44-7.54 (m, 8 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.70 (dt, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2 H), 8.08 (br s, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H).	B-13 464.2

【表2-16】

【表 2 - 1 7】

60		N-(3-(3- $\alpha$ -クロロ-8-ブチル-1-(ビリジン-2-イルメチルアミノ)アソニノリゾン-4-イル)フェニル)アセトアミド 10.01 (s, 1 H)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.07 (d, $J$ = 4.4 Hz, 2 H), 4.45 (t, $J$ = 4.4 Hz, 1 H), 7.00-7.01 (m, 1 H), 7.20-7.28 (m, 4 H), 7.44-7.71 (m, 10 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H)	2.39 B-17 479.2
61		3-(3- $\alpha$ -クロロ-8-ブチル-1-(ビリジン-2-イルメチルアミノ)アソニノリゾン-4-イル)フェニル 7.18 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 3 H), 7.47-7.54 (m, 4 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.71-7.80 (m, 4 H), 7.95 (s, 1 H), 7.96-7.98 (m, 1 H), 8.26 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1 H)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 4.55 (d, $J$ = 4.0 Hz, 2 H), 6.50 (t, $J$ = 4.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 3 H), 7.47-7.54 (m, 4 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.71-7.80 (m, 4 H), 7.95 (s, 1 H), 7.96-7.98 (m, 1 H), 8.26 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1 H)	2.24 B-13 447.0
62		3- $\alpha$ -クロロ-4-(2-アミノ-1-アセチルビニルジノン-4-イル)-8-ブチル-1-N-((ビリジン-2-イルメチルアミノ)ソニノリゾン-4-アミノ 7.47-7.53 (m, 5 H), 7.61-7.73 (m, 3 H), 8.15 (dd, $J$ = 2.4 Hz, 1 H), 8.20-8.22 (m, 1 H)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 3.95 (s, 3 H), 4.52 (d, $J$ = 4.0 Hz, 2 H), 6.51 (t, $J$ = 4.0 Hz, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 4 H), 7.47-7.53 (m, 5 H), 7.61-7.73 (m, 3 H), 8.15 (dd, $J$ = 2.4 Hz, 1 H), 8.20-8.22 (m, 1 H)	2.65 B-17 453.2

【表 2 - 1 8】

63		N-(5-(8- <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> -1-(( <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> -1H-1,2,3,4-tetralin-1-yl)-2-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-3-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-2-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-1-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-1H-pyridine-1-yl)-1H-1,2,3,4-tetralin-1-yl)-1H-pyridine	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm: 3.23 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 7.21-7.29 (m, 4 H), 7.46-7.51 (m, 6 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62-7.71 (m, 4 H), 7.85 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2 H).	1.94 B-47 482.2
64		N-(5-(8- <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> -1-(( <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> -1H-1,2,3,4-tetralin-1-yl)-2-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-3-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-2-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-1-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-1H-pyridine-1-yl)-1H-1,2,3,4-tetralin-1-yl)-1H-pyridine	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.13 (s, 3 H), 4.62 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2 H), 6.04 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 2 H), 7.17-7.30 (m, 3 H), 7.49-7.53 (m, 4 H), 7.64-7.70 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.85 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 8.46 (dd, <i>J</i> =2.4, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 9.04 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H).	1.86 B-47 446.2
65		2-((8- <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> -1-(( <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> - <i>β</i> -1H-1,2,3,4-tetralin-1-yl)-2-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-3-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-2-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-1-((2,2,2,6,6,6-hexamethyl-3-oxohexyl)amino)-1H-pyridine-1-yl)-1H-pyridine	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.47 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2 H), 6.19 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 7.21 (dt, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =6.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 7.44-7.50 (m, 7 H), 7.59-7.72 (m, 5 H), 7.84 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 8.23 (m, 1 H).	1.97 B-47 467.2

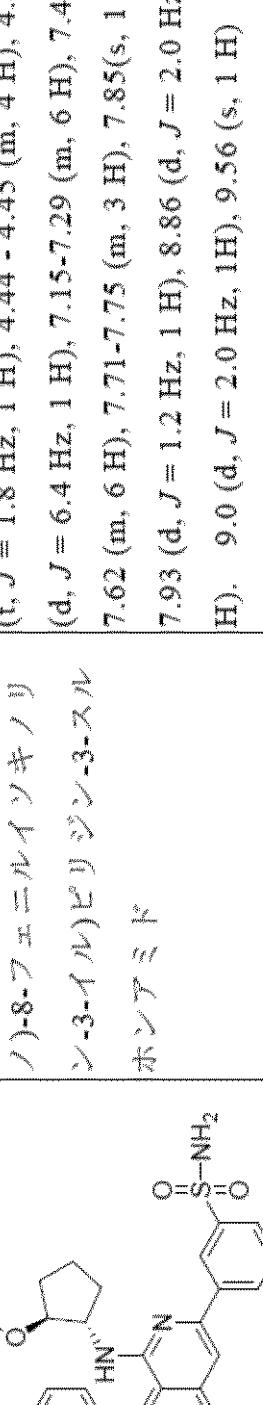
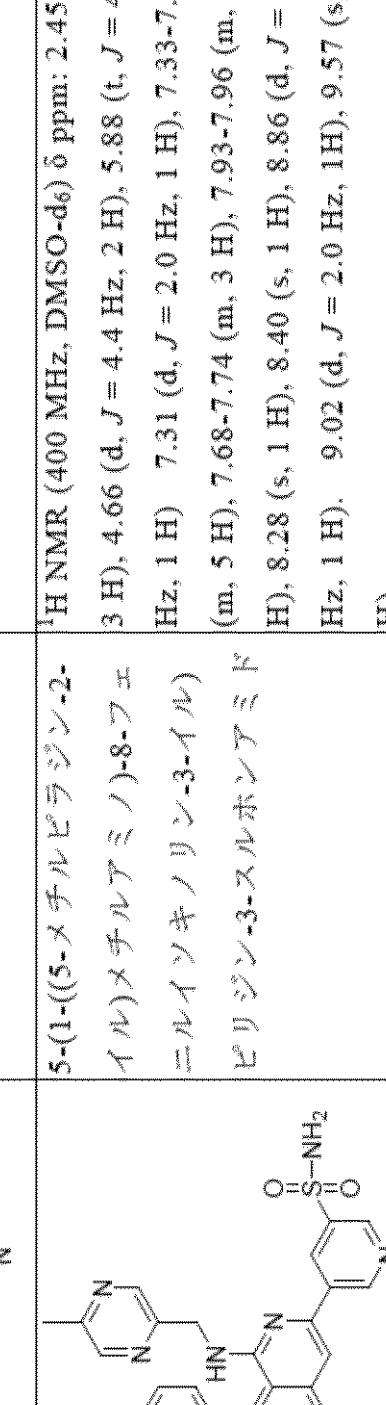
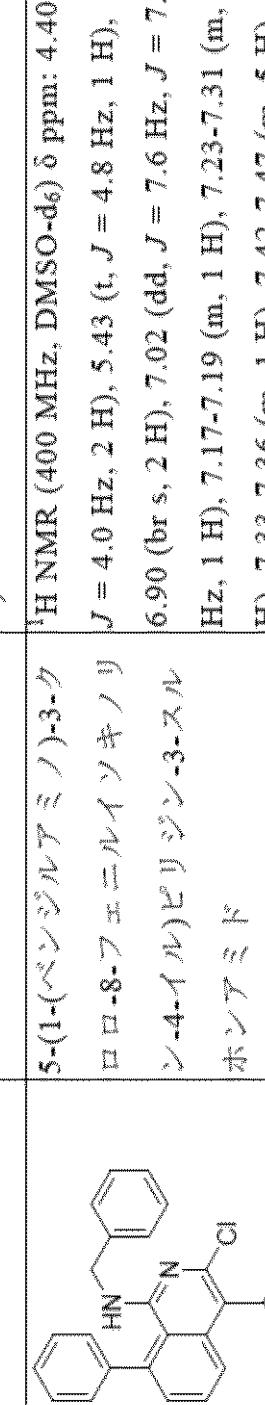
【表 2 - 1 9】

【表2-20】

【表 2 - 21】

71		(S)-5-(1-(1-phenyl-2H-isoindol-1-yl)-8-phenyl-2H-isoindol-1-yl)-3-phenyl-1-phenylpropan-1-amine H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.03 (m, 1 H), 1.21 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 3.45 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 7.24-7.26 (m, 2 H), 7.31-7.33 (m, 3 H), 7.33-7.48 (m, 5 H), 7.57-7.80 (m, 3 H), 7.86-7.89 (m, 2 H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H). 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)	2.93 B-12 536.2
72		5-(8-phenyl-2H-isoindol-1-yl)-1-(2-phenyl-2H-isoindol-1-yl)-4-phenyl-1-phenylbutane H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.35 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.35 (br s, 1 H), 7, 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 4 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 1 H) 7.72 (m, 3 H), 7.90-7.95 (m, 4 H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H). 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H)	2.90 B-12 550.2

【表 2 - 2 2】

73		5-((1S,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロベンチルアミノ)-8-フェニルイソキノリノン-4-イル)ビリジン-3-スルホノアミン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.95 (m, 1 H), 1.13 (m, 1 H), 1.40-1.62 (m, 3 H), 3.42 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 4.44 - 4.45 (m, 4 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 7.15-7.29 (m, 6 H), 7.49-7.62 (m, 6 H), 7.71-7.75 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H)	3.07 B-12 551.2
74		5-((5-メチルビラジン-2-イルメチルアミノ)-8-フェニルイソキノリノン-3-イル)ビリジン-3-スルホノアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.45 (s, 3 H), 4.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.88 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.33-7.52 (m, 5 H), 7.68-7.74 (m, 3 H), 7.93-7.96 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H)	2.18 B-12 483.2
75		5-(1-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-8-フェニルイソキノリノン-4-イル)ビリジン-3-スルホノアミン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.40 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 5.43 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.90 (br s, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.23-7.31 (m, 4 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.42-7.47 (m, 5 H), 7.64-7.66 (m, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)	2.12 B-15 501.2

【表 2 - 2 3】

76		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.58 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.47-7.64 (m, 10 H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.04 (m, 3 H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H).	B-41 467.3
77		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 6.43 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 3 H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 5 H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (dt, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.84-7.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).	B-15 438.2

【表 2 - 2 4】

【表 2 - 25】

81	<p>5-(3-((2-(2-methylpropyl)amino)-2-methylpropyl)amino)-8-phenyl-3-(4-(4-(2-(2-methylpropyl)amino)-2-methylpropyl)amino)-3-phenylpropan-1-amine</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.50 (m, 3 H), 0.61 (m, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 5.09 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.22 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.12-7.29 (m, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 7.57-7.70 (m, 9 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H).	2.16 B-15 544.0
82	<p>5-(8-phenyl-3-(4-(2-(2-methylpropyl)amino)-2-methylpropyl)amino)-1-((2-(2-methylpropyl)amino)-2-phenyl-2-methylpropyl)propan-1-amine</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.03-1.05 (m, 1 H), 1.32-1.40 (m, 4 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 3.01-3.08 (m, 3 H), 3.41-3.45 (m, 1 H), 3.62-3.65 (m, 1 H), 5.27 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.56-7.70 (m, 7 H), 7.92 (s, 1 H), 8.25 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)	1.92 B-15 475.2

【表2-26】

83		N-エノン-3-アノル-4-(3,6- ジヒドロ-2H-ビラゾン-4-ア- ノル)-8-アントルイソキノン- 1-アミン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.17- 2.39 (m, 2 H), 3.87-3.99 (m, 2 H), 4.24 (m, 4 H), 5.18 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 5.79 (br s, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 7.21- 7.21 (m, 4 H), 7.37-7.45 (m, 5 H), 7.68-7.72 (m, 2 H)	2.62 B-21 427.2
84		3-(3-アントルイソ-2-アントルメチルアミノ)-4-アントル-1- ベンゼンスルボンアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 3.6, 2 H), 6.55 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.27- 7.30 (m, 2 H), 7.48-7.65 (m, 11 H), 7.98-8.01 (m, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).	2.02 B-13 501.2
85		3-(8-アントル-1-(ビラゾン-2-アントルメチルアミノ)-4-アントル-1-ベンゼンスルボンアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 3.6, 2 H), 6.55 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.28- 7.32 (m, 2 H), 7.49-7.63 (m, 11 H), 7.99-8.03 (m, 2 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).	1.01 B-41 467.3

【0269】

先行する実施例は、本発明を説明するが、連続して順序通りに記載されるものではなく、実施例番号が抜けているかもしれない。

【0270】

有用性

一般に、上記の実施例に開示される具体的な化合物等の本発明の化合物は、( 例えは、以下に示されるアッセイなどの、一のアッセイにて 0.3 マイクロモルの濃度で、> 29 % の、好ましくは> 30 % の、より好ましくは> 40 % の、その上より好ましくは> 50 % の阻害 % の値を示すこと ) 電位開口型  $K^+$  チャネルの  $K_v 1$  サブファミリーを阻害することが明らかにされた。電位開口型  $K^+$  チャネルの  $K_v 1$  サブファミリーの阻害剤としての活性を示すことにより、本発明の化合物は、電位開口型  $K^+$  チャネルの  $K_v 1$  サブファミリーと関連するヒト疾患の治療で有用であると考えられる。 10

【0271】

化合物の、 $I_{K_{ur}}$  阻害剤としての活性度を測定するアッセイは当該分野にて周知であり、J.Gen.Physiol., 101 (4) : 513-543 (Apr. 1993) 、およびBr.J.Pharmacol., 115 (2) : 267-274 (May 1995) 等の文献に記載される。

【0272】

化合物の、 $K_v$  サブファミリーの他のメンバーの阻害剤としての活性度を測定するアッセイも当該分野にて周知である。例えは、 $K_v 1.1$ 、 $K_v 1.2$  および  $K_v 1.3$  の阻害は、Grissmer,S. ら、Mol.Pharmacol., 45 (6) : 1227-1234 (Jun. 1994) に記載の操作を用いて測定することができ ;  $K_v 1.4$  の阻害は、Petersen,K.R. ら、Pflugers Arch., 437 (3) : 381-392 (Feb. 1999) に記載の操作を用いて測定することができ ;  $K_v 1.6$  の阻害は、Bowlby,M.R. ら、J.Neurophysiol. 73 (6) : 2221-2229 (Jun. 1995) に記載の操作を用いて測定することができ ; および  $K_v 1.7$  の阻害は、Kalman,K. ら、J.Biol.Chem., 273 (10) : 5851-5857 (Mar. 6, 1998) に記載の操作を用いて測定することができる。 20

【0273】

表 2 に示される実施例 1 - 8 5 を、ヒト  $K_v 1.5$  mRNA と一緒に注入し、( 下記の文献にて記載されるように )  $I_{K_{ur}}$  蛋白を安定して発現する、パッチクランプされた哺乳動物の L - 9 2 9 細胞における  $I_{K_{ur}}$  電流の遮断についてアッセイした。実施例の化合物が 0.3 mM 濃度での阻害データを表 2 に示す。

【0274】

Synders,D.J. ら、「A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart : functional analysis after stable mammalian cell culture expression」, J.Gen.Physiol., 101 : 513-543 (1993) ;

【0275】

Zhou,Z. ら、「Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethylastemizole and norastemizole」, J.Cardiovasc.Electrophysiol., 10 (6) : 836-843 (1999)

【0276】

【表3-1】

表2

実施例	0.3 $\mu$ MでのL929における K <sub>1.5</sub> の阻害%
1	95.10
2	66.17
3	71.91
4	88.70
5	75.60
6	92.22
7	34.80
8	61.44
9	81.32
9	50.45
10	98.98
11	98.91
12	52.33
13	97.68
14	93.24
15	96.25
16	88.63
17	93.45
18	97.21
異性体 1	
18	95.35
異性体 2	
19	89.96
20	64.51
21	50.62
22	94.00
23	80.21
24	41.45

10

20

30

40

50

【表3-2】

表2

実施例	0.3 $\mu$ MでのL929における K <sub>v</sub> 1.5の阻害%
25	53.21
26	98.80
27	93.60
28	76.09
29	88.39
30	51.28
31	15.20
32	70.65
33	73.42
34	93.53
35	36.18
36	94.56
37	34.16
38	90.75
39	66.82
40	92.32
41	54.06
42	60.31
43	16.31
44	18.60
45	78.50
46	98.37
47	98.13
48	98.63
49	52.22
50	54.13
51	86.31
52	55.80
53	40.11

10

20

30

40

50

【表3-3】

表2

実施例	0.3 $\mu$ MでのL929における K <sub>v</sub> 1.5の阻害%	
54	82.36	10
55	97.61	
56	89.68	
57	98.61	
58	22.83	
60	96.20	
61	95.06	
62	95.61	
63	53.21	
64	57.49	
65	50.46	20
66	99.33	
67	96.86	
68	98.33	
69	98.44	
70	95.69	
71	67.73	
72	16.09	
73	56.30	
74	79.48	
75	97.35	30
76	97.15	
77	99.05	
78	91.00	
79	67.47	
80	92.54	
81	96.22	
異性体 1		

【表3-4】

表2

実施例	0.3 $\mu$ MでのL929における K <sub>v</sub> 1.5の阻害%
81 異性体2	94.54
82 異性体1	86.94
82 異性体2	86.43
82	84.97
83	19.28
84	98.43
85	99.03

10

20

30

40

50

【0277】

本発明の範囲内にある化合物は、電位開口型K<sup>+</sup>チャネルのK<sub>v</sub>1サブファミリーを阻害し、それ自体が、種々の疾患：心律動異常（上室性不整脈、心房性不整脈、心房粗動、心房細動、心臓虚血の合併症を含む）；狭心症（プリンツメタル型症候群、血管攣縮性症候群および変形症候群の軽減を含む）；胃腸障害（逆流性食道炎、機能性消化不良、自動運動性障害（便秘および下痢を含む）、および過敏性大腸症候群を含む）；血管および内臓平滑筋の障害（喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、末梢血管性疾患（間欠性跛行を含む）、静脈不全、勃起不全、脳性および冠攣縮およびレイノー病を含む）；炎症性および免疫性疾患（炎症性腸疾患、関節リウマチ、移植片拒絶反応、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症およびアテローム性動脈硬化症を含む）；細胞増殖性障害（再狭窄および癌（白血病を含む）を含む）；聴覚系障害；黄斑変性症および白内障を含む視覚系障害；糖尿病性網膜症、糖尿病性腎障害および糖尿病性神経障害を含む糖尿病；筋緊張症および筋肉の萎縮を含む筋疾患；末梢神経障害；認知障害；片頭痛；アルツハイマー病および認知症を含む記憶障害；パーキンソン病および運動失調症を含むCNS介在性運動機能不全；てんかん；および他のイオン介在性障害の治療および/または予防において、ならびに正常洞調律の維持を含む心拍数の調整剤として用いるのに有用であると考えられる。

【0278】

電位開口型K<sup>+</sup>チャネルのK<sub>v</sub>1サブファミリーの阻害剤としての本発明の化合物は、臓器または組織の移植による耐性、骨髄移植により生じる対宿主移植片疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、若年性または再発性真性糖尿病、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、病原菌により惹起される感染症、炎症性および過増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱類天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、血管性浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリトマトーゼス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季力タル、ベーチェット病に付随するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天

疱瘡、モーレン潰瘍強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性または常習性喘息、遅発型喘息および気道過敏反応症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症により惹起される血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱損傷およびロイコトリエンB4介在性疾患に付随する腸病変、コイライアス(Coeliac)疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群、糖尿病性腎障害、多発筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発神経炎、多発性神経筋炎、单神経炎、神経根疾患、甲状腺機能亢進症、バセドウ疾患、純赤血球無形成症、再生不良性貧血、形成不全性貧血、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤眼球性貧血、赤血球形成不全症、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺類線維腫、突発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、および歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛を防止するか、または発毛を提供および/または発毛および育毛を促進することによる男性型脱毛症あるいは老人性脱毛症、筋ジストロフィー；膿皮症およびセザリー症候群、アジソン病、臓器の保存、移植または虚血性疾患の際に生じる虚血-再灌流傷害、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線照射により惹起される大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺-酸素または薬物により惹起される中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜炎、色素変性症(pigmentosa)、老人性黄斑変性症、硝子体瘢痕化、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎紅斑多形、リニアIgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、肺炎、環境汚染により惹起される疾患、老化、発癌(carcinogenis)、癌転移および高山病、ヒスタミンまたはロイコトリエンC4の放出により惹起される疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、肝臓部分的切除、急性肝臓壊死、トキシンにより惹起される壊死、ウイルス性肝炎、発作または無酸素症、B型ウイルス肝炎、非A/非B型肝炎、硬変症、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発型肝不全、「アキュート-オン-クロニック」肝不全、化学療法作用の促進(augention)、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、トラウマ、および慢性細菌性感染を含む、さらなる種々の障害を治療するのに有用であると思われる。

#### 【0279】

本発明の化合物は、不整脈の予防および治療(部分的な軽減または治癒を含む)において有用である抗不整脈薬であると考えられる。K<sub>v</sub>1.5の阻害剤としての本発明の範囲内にある化合物は、心房細動および心房粗動などの上室性不整脈の選択的予防および治療にて特に有用である。「上室性不整脈の選択的予防および治療」とは、心房の効果的な不応性期間の延長の、心室の効果的な不応性期間の延長に対する割合が1:1よりも大きい、上室性不整脈の予防または治療を意味する。この割合はまた、4:1よりも大きく、さらには10:1よりも大きくすることができる。加えて、この割合は、心房の効果的な不応性期間の延長が検出可能な心室の効果的な不応性期間の有意な延長を伴うことなく、達成されるようにしてもよい。

#### 【0280】

加えて、本発明の範囲内にある化合物はIK<sub>ur</sub>を遮断し、かくしてあらゆるIK<sub>ur</sub>関連症状の予防および治療にて有用であり得る。「IK<sub>ur</sub>関連症状」とは、IK<sub>ur</sub>遮断薬の投与により予防、部分的に軽減、または治癒され得る障害である。K<sub>v</sub>1.5遺伝子は、胃組織、腸/結腸組織、肺動脈、および脾臓ベータ細胞にて発現されることが知られている。かくして、IK<sub>ur</sub>遮断剤の投与は、逆流性食道炎、機能性消化不良、便秘、喘息および糖尿病などの障害において有用な治療作用を提供しうる。加えて、K<sub>v</sub>1.5は脳下垂体前葉中で発現することも知られている。よって、IK<sub>ur</sub>遮断剤の投与は成長ホルモンの分泌を刺激し得る。IK<sub>ur</sub>阻害剤はさらに、白血病などの細胞増殖性障害、

10

20

30

40

50

および関節リウマチおよび移植片拒絶反応などの自己免疫疾患において有用であり得る。

【0281】

かくして、本発明は、上記される1または複数の障害の予防または治療方法であって、その予防または治療を必要とする対象に、有効量の式(I)または(Ia)の化合物、あるいは実施例で説明される化合物を少なくとも一つ投与する工程を含む、方法を提供する。下記の治療剤などの他の治療薬を本発明の方法にて本発明の化合物と一緒に利用してもよい。本発明の方法にて、かかる他の治療薬は、本発明の化合物を投与する前に、同時に、あるいはその後に投与してもよい。

【0282】

投与量および製剤化

本発明はまた、上記した1または複数の障害の予防または治療能を有する少なくとも1の式(I)または(Ia)の化合物、または実施例に記載の化合物、あるいはその塩をそのために有効量にて含み、さらに医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含む、医薬組成物を提供する。本発明の組成物は、下記の他の治療薬を有してもよく、例えば、通常の固体または液体ベヒクルまたは希釈剤、ならびに所望の投与経路に適する型の医薬用添加剤(例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、矯味矯臭剤等)を利用して製薬の分野にて周知の方法に従って、処方されてもよい。

【0283】

式(I)または(Ia)の化合物、あるいは実施例に記載の化合物は、錠剤、カプセル、顆粒または散剤の形態のようないずれか適当な手段により、例えば経口的に；舌下的に；パッカル的に；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射または注入技法(例えば、滅菌注射用水性または非水性溶液または懸濁液等)によるように非経口的に；吸入スプレーによるように経鼻的に；クリームまたは軟膏の形態のよう局所的に；坐剤の形態のよう経直腸的に；非毒性の医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含む用量単位製剤にて、投与されてもよい。本発明の化合物は、例えば、即時放出または長期放出に適する形態にて投与されてもよい。即時放出または長期放出は、本発明の化合物を含む適当な医薬組成物の使用により達成されてもよく、あるいは特に長期放出の場合は、皮下用インプラントまたは浸透圧性ポンプなどの装置の使用により達成されてもよい。式(I)の化合物、あるいは実施例に記載の化合物が不整脈の予防または治療に投与される場合には、該化合物は正常な洞調律への化学的変換を達成するために投与されてもよく、あるいは所望により電気的除細動(electrical cardioconversion)と組み合わせて使用されてもよい。

【0284】

経口投与用の典型的な組成物として、懸濁液(例えば、バルクを分け与えるための微結晶セルロース、沈殿防止剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および甘味剤または香料(当該分野にて知られている甘味剤または香料等)を含有してもよい)；および即放性錠剤(例えば、微結晶セルロース、リン酸ジカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/または乳糖および/または他の賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、希釈剤、および滑沢剤(当該分野にて知られているもの等)を含有してもよい)が挙げられる。式(I)または(Ia)の化合物、あるいは実施例に記載の化合物はまた、舌下および/またはパッカル投与により口腔を通して送達されてもよい。成型錠、圧縮錠または凍結乾燥錠は使用され得る典型的な形態である。典型的な組成物として、本発明の化合物を急速溶解希釈剤(マンニトール、乳糖、ショ糖および/またはシクロデキストリンなど)と一緒に処方した組成物が挙げられる。そのような製剤にはまた、セルロース(アビセル(登録商標))またはポリエチレングリコール(PEG)などの高分子量賦形剤が含まれてもよい。かかる製剤はまた、粘膜接着を助けるための賦形剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(SCMC)、無水マレイン酸コポリマー(例えば、ガントレツ(Gantrez)等)、および放出を調整するための試剤(例えば、ポリアクリル酸コポリマー(例えば、カルボポール(Carbopol)934)等)を含んでもよい。滑沢剤、流動促進剤、芳香剤、着色剤、および安

定化剤も、製造および使用を容易にするために添加されてもよい。

【0285】

経鼻用エアロゾルまたは吸入投与のための典型低な組成物として、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを増大するための吸収促進剤、および／または他の可溶化剤もしくは分散剤（当該分野にて知られるもの等）が挙げられる。

【0286】

非経口投与用の典型的な組成物として、注射用溶液または懸濁液が挙げられ、それは、例えば、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒（マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液等）、あるいは他の適当な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤（合成モノ-またはジ-グリセリド、および脂肪酸（オレイン酸を含む））を含んでもよい。

10

【0287】

経直腸投与のための典型的な組成物として、例えば、適切な非刺激性賦形剤（常温で固体であるが、直腸腔で液化および／または溶解して薬物を放出する、カカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール等）を含有してもよい坐剤が挙げられる。

【0288】

局所投与のための典型的な組成物は、プラスチベース（Plastibase）（ポリエチレンでゲル化された鉱油）などの局所用担体を含む。

20

【0289】

本発明の化合物の有効量は、当業者であれば決定することができ、成人では典型的な投与量として、活性化合物が一日当たり約0.001ないし100mg／体重kgであり、これを単回投与で、または個別に分割された投与の形態で（1日当たり1ないし4回等）投与されてもよい。どの特定の対象の具体的な用量レベルおよび投与頻度も変更可能であり、それは種々の因子（使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、対象の種類、年齢、体重、一般的な健康、性別および食餌、投与の様式および時間、排泄の割合、薬物の組み合わせ、および特定の病態の重篤度）に依存すると理解される。治療するのに好ましい対象として、上記した障害に罹患している動物が、最も好ましくはヒトなどの哺乳動物の種類、およびイヌ、ネコ等などの家庭内の動物が挙げられる。

30

【0290】

本発明の化合物は、単独で、または相互に組み合わせて、および／または上記した障害または他の障害の治療に有用な他の適切な治療剤と組み合わせて利用されてもよく、その他の適切な治療剤として、他の抗不整脈薬（クラスI薬（例えば、プロパフェノン）、クラスII薬（例えば、カルバジオールおよびプロプラノロール）、クラスIII薬（例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミライドおよびイブチリド）、クラスIV薬（例えば、ジルチアゼムおよびベラパミル）、5HTアンタゴニスト（例えば、スラムセロド、セラリンおよびトロブセトロン）およびドロネダロン等）；カルシウムチャネル遮断薬（L型およびT型の両方）（ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、およびミベフラジル等）；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（すなわち、COX-1および／またはCOX-2阻害剤）（アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ピロキシカム、ナプロキセン、セレブレックス（登録商標）、ビオックス（登録商標）およびNSAID等）；抗血小板薬（ GPIIb/IIIa遮断薬（例えば、アブシマブ、エプチフィバチドおよびチロフィバン）、P2Y12アンタゴニスト（例えば、クロピドグレル、カングレロール、チクロピジンおよびCS-747）、P2Y1アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト（例えば、イフェトロバン）、アスピリン、およびアスピリンを含むまたは含まないPDE-III阻害剤（例えば、ジピリダモール）等）；利尿薬（クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルサリドン、

40

50

フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロライド、およびスピロノラクトン等) ; 降圧剤 (アルファアドレナリン作動性遮断薬、ベータアドレナリン作動性遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、レニン阻害剤、ACE阻害剤 (例えば、カプトプリル、ソフェノブリル、フォシノブリル、エナラブリル、セラノブリル、シラゾブリル、デラブリル、ペントブリル、キナブリル、ラミブリル、リシノブリル) 、AI<sub>I</sub>アンタゴニスト (例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン) 、ETアンタゴニスト (例えば、シタキシセンタン、アトルセンタン、および米国特許第5,612,359号および第6,043,265号に開示の化合物) 、デュアルET/AIIアンタゴニスト (例えば、WO00/01389に開示の化合物) 、中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害剤、パソペプチダーゼ阻害剤 (デュアルNEP-ACE阻害剤) (例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト) 、硝酸塩、およびかかる降圧薬の組み合わせ等) ; 抗血栓薬 / 血栓溶解薬 (組織プラスミノーゲンアクチベーター (tPA) 、組換えtPA、テネクテプラーゼ (TNK) 、ラノテプラーゼ (nPA) 、第VIIa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤 (アピキサバン等) 、第XIa因子阻害剤、トロンビン阻害剤 (例えば、ヒルジンおよびアルガトロバン) 、PAI-1阻害剤 (すなわち、組織プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤の失活剤) 、2-抗プラスミン阻害剤、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、アニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性化剤複合体、および動物または唾液腺プラスミノーゲンアクチベーター等) ; 抗凝血剤 (ワルファリンおよびヘパリン等 (未分画および低分子量ヘパリン (エノキサバリンおよびダルテパリン等) を含む) ; HMG-CoA還元酵素阻害剤 (プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104 (別名: イタバスタチン、ニスバスタチンまたはニスバスタチン) およびZD-4522 (別名: ロスバスタチン、アタバスタチンまたはビサスタチン) 等) ; 他のコレステロール / 脂質低下薬 (スクアレン合成酵素阻害剤、フィブロート、および胆汁酸金属イオン封鎖剤 (例えば、ケストラン (登録商標) ) 等) ; 抗増殖性薬 (サイクロスボリンA、タキソール (登録商標) 、FK506、およびアドリアマイシン等) ; 抗腫瘍薬 (タキソール (登録商標) 、アドリアマイシン、エポシロン、シスプラチンおよびカルボプラチン等) ; 抗糖尿病性薬 (ビグアナイド (例えば、メトホルミン) 、グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アカルボース) 、インスリン、メグリチナイド (例えば、レパグリニド) 、スルホニル尿素 (例えば、グリメピリド、グリブリドおよびグリビジド) 、ビグアナイド / グリブリドの併用薬 (すなわち、グルコバンス (登録商標) ) 、チオゾリジンジオン (例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン) 、PPAR-ガンマアゴニスト、ap2阻害剤、およびDP4阻害剤等) ; 甲状腺模倣薬 (甲状腺受容体アンタゴニストを含む) (例えば、サイロトロピン、ポリチロイド、KB-130015、およびドロネダロン) ; 鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト (スピロノラクトンおよびエビレリノン等) ; 成長ホルモン分泌促進物質 ; 抗骨粗鬆症薬 (例えば、アレンドロネートおよびラロキシフェン) ; ホルモン補充治療薬 (エストロゲン (ブレマリン中結合型エストロゲンを含む) およびエストラジオール等) ; 抗うつ薬 (ネファゾドンおよびセルトラリン等) ; 抗不安薬 (ジアゼパム、ロラゼパム、スピロン、およびヒドロキシジン・パモ酸塩等) ; 経口避妊薬 ; 抗潰瘍および胃食道逆流症薬 (ファモチジン、ラニチジン、およびオメプラゾール等) ; 抗肥満薬 (オーリスタット等) ; 強心性配糖体 (ジギタリスおよびウワバインを含む) ; ホスホジエステラーゼ阻害剤 (PDEIII阻害剤 (例えば、シロスタゾール) 、およびPDEV阻害剤 (例えば、シルデナフィル) 等) ; タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤 ; ステロイド系抗炎症薬 (プレドニゾンおよびデキサメタゾン等) ; および他の抗炎症薬 (エンブレル (登録商標) 等) が挙げられる。併用薬は一緒に処方することも、あるいは共投与するめの適切な投与量を提供するのにパッケージしたキットの形態とすることもできる。

#### 【0291】

上記した他の治療薬が、本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、該治療薬は、例えば、Physicians' Desk Reference (PDR) に記載の用量で使用されてもよく、さもなければ当業者が決定してもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 9 2 】

特許および特許出願に限定されるものではないが、本明細書中に引用される刊行物および参考文献は、たとえ個々の各刊行物および参考文献が十分に記載されている場合に出典明示によりその明細書の一部とすると記載するとしても、その内容すべてを出典を明示することで本明細書に組み込まれるものとする。

## 【 0 2 9 3 】

本発明が特定の実施態様を強調して記載されるとしても、特定の化合物および方法における変形を用いてもよく、本発明が明細書に具体的に記載される以外の態様で実施されるものとすることは当業者に明らかである。従って、本発明は、添付する特許請求の範囲により限定される発明の精神および範囲内に含まれるすべての修飾を包含するものである。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2014/022264
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/04 C07D401/12 C07D405/04 C07D405/12 A61K31/4709 A61P9/06 <b>ADD.</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> <b>C07D</b>		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> <b>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/028741 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; JOHNSON JAMES A [US]; LLOYD JOHN [US]; F) 10 March 2011 (2011-03-10) pages 1-6; examples -----	1-15
Y	WO 2005/030130 A2 (MERCK & CO INC [US]; TROTTER B WESLEY [US]; NANDA KAUSIK K [US]; KETT) 7 April 2005 (2005-04-07) pages 1-12; examples -----	1-15
Y	WO 2006/127329 A1 (VERTEX PHARMA [US]; TERMIN ANDREAS [US]; WILSON DEAN [US]; JOSHI PRAMO) 30 November 2006 (2006-11-30) see formula (I-A) -----	1-15
Y	WO 2006/097441 A1 (NEUROSEARCH AS [DK]; ERIKSEN BIRGITTE L [DK]; TEUBER LENE [DK]; HOUGAA) 21 September 2006 (2006-09-21) pages 1-5 -----	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<small>* Special categories of cited documents :</small>		
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>		
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>		
<small>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</small>		
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>		
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>		
<small>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</small>		
<small>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</small>		
<small>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</small>		
<small>"&amp;" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search  28 April 2014		Date of mailing of the international search report  08/05/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lauro, Paola

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/022264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2011028741 A1	10-03-2011	AR 078326 A1		02-11-2011
		AU 2010289641 A1		22-03-2012
		CA 2772642 A1		10-03-2011
		CN 102753535 A		24-10-2012
		CO 6511220 A2		31-08-2012
		EA 201270378 A1		30-07-2012
		EP 2473487 A1		11-07-2012
		JP 2013503875 A		04-02-2013
		KR 20120125978 A		19-11-2012
		NZ 598516 A		22-02-2013
		PE 11532012 A1		27-08-2012
		SG 178592 A1		27-04-2012
		TW 201113267 A		16-04-2011
		US 2012232068 A1		13-09-2012
		US 2014031345 A1		30-01-2014
		WO 2011028741 A1		10-03-2011
<hr/>				
WO 2005030130 A2	07-04-2005	AU 2004275720 A1		07-04-2005
		CA 2539479 A1		07-04-2005
		CN 1856475 A		01-11-2006
		EP 1667979 A2		14-06-2006
		JP 4794446 B2		19-10-2011
		JP 2007506743 A		22-03-2007
		US 2006276450 A1		07-12-2006
		WO 2005030130 A2		07-04-2005
<hr/>				
WO 2006127329 A1	30-11-2006	EP 1891039 A1		27-02-2008
		JP 5112297 B2		09-01-2013
		JP 2008540666 A		20-11-2008
		JP 2012149084 A		09-08-2012
		US 2007099873 A1		03-05-2007
		US 2010137331 A1		03-06-2010
		WO 2006127329 A1		30-11-2006
<hr/>				
WO 2006097441 A1	21-09-2006	AU 2006224605 A1		21-09-2006
		CA 2601527 A1		21-09-2006
		EP 1861388 A1		05-12-2007
		JP 4966958 B2		04-07-2012
		JP 2008533087 A		21-08-2008
		NZ 556248 A		25-06-2010
		US 2008275045 A1		06-11-2008
		WO 2006097441 A1		21-09-2006

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R, S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ヘザー・フィンレイ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アショク・クマール・アディセチャン

インド 6 0 5 0 0 7 ポンディシェリ、プールナクッパム・ポスト、ドラウパティ・アンマン・コイル・ストリート 7 0 番

(72)発明者 ナヴィーン・クマール・ドンディ

インド 5 0 0 0 1 7 シカンダラーバード、アンドラ・プラデシュ、タルナカ、ナガルジュナ・ナガル、ナンバー 1 2 - 1 3 - 4 8 5 / 7、ビヌートゥナ・レジデンシー・ハウス、フラット・ナンバー - ジー 2

(72)発明者 プラシャンタ・グナガ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ジョン・ロイド

アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、ヤードリー・ロード 1 7 0 2 番

(72)発明者 ポトゥカヌリ・スリニバス

インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC15 CC22 CC34 CC47 CC62 CC78

DD03 DD12 DD15 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC62 BC73 GA02 GA07 GA08 GA09  
NA14 ZA38 ZC41