

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6441947号  
(P6441947)

(45) 発行日 平成30年12月19日(2018.12.19)

(24) 登録日 平成30年11月30日(2018.11.30)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 401/04	(2006.01) C07D 401/04 C S P
C07D 471/04	(2006.01) C07D 471/04 1 O 4 Z
C07D 215/12	(2006.01) C07D 215/12
C07D 215/38	(2006.01) C07D 215/38
A61K 31/4709	(2006.01) A61K 31/4709

請求項の数 14 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-549431 (P2016-549431)
(86) (22) 出願日	平成27年1月23日(2015.1.23)
(65) 公表番号	特表2017-504652 (P2017-504652A)
(43) 公表日	平成29年2月9日(2017.2.9)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/012649
(87) 国際公開番号	W02015/116492
(87) 国際公開日	平成27年8月6日(2015.8.6)
審査請求日	平成29年9月7日(2017.9.7)
(31) 優先権主張番号	61/934,152
(32) 優先日	平成26年1月31日(2014.1.31)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン パニー
	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
	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
(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(74) 代理人	100156155 弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

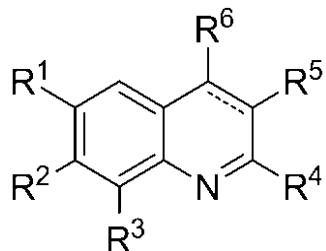
(54) 【発明の名称】キノリンを基にしたキナーゼ阻害剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)

## 【化1】



(I),

## [式中、

R<sup>1</sup>は、イミダゾピリダジン、イソキノリニル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロピリジニル、およびキノリニルから選択されるものであって、各環は、ハロまたはハロアルキル基で適宜置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>ジアルキルアミノ、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、およびフェニルカルボニルアミノで適宜置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシ、およびC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルから選択され；

10

20

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、シアノ、およびハロから選択され；

R<sup>4</sup> は、アミノ、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシおよびオキソから選択される 1 つの基で適宜置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；ならびにアミノで適宜置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アミド、シアノ、およびハロから選択され；

【化 2】

が二重結合である場合、R<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アミド、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、および 5 員ヘテロ芳香族環から選択され；ならびに

【化 3】

が単結合である場合、R<sup>6</sup> は、=S である】

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩、ただし、2 - メチル - 6 - (2 - ブロパン - 2 - イルキノリン - 6 - イル) キノリン、2 - (tert - ブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (5 - オキサゾリル) - 4 (1H) - キノリノン、2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7 - メトキシ - 6 - (5 - オキサゾリル) - 4 (1H) - キノリノン、2 - (4 - ヒドロキシブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (5 - オキサゾリル) - 4 (1H) - キノリノン、および 2 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 7 - メトキシ - 6 - (5 - オキサゾリル) - 4 (1H) - キノリノンは除く。

【請求項 2】

R<sup>3</sup> が、ハロである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>2</sup> が、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>5</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アミド、シアノ、およびハロから選択されるものである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>5</sup> が、水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール；  
 2 - イソペンチル - 4 - メトキシ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン；  
 4 - ブロモ - 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン；  
 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン；  
 2 - イソペンチル - N, N - ジメチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン；  
 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル；  
 (-) - (R) - 2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル；  
 (+) - (S) - 2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル；  
 2 - イソペンチル - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - オール；

10

20

30

40

50

5 - ( 4 - プロモ - 2 - イソペンチル - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル ) オキサゾール ;  
 2 - イソペンチル - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル ;  
 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル ;  
 ( + ) - 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル ;  
 3 - イソブチル - 2 - メチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール ;  
 3 - イソブチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール ;  
 3 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール ;  
 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボキサミド ;  
 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボニトリル ;  
 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オン ;  
 ( - ) - 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン ;  
 ( + ) - 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン ;  
 ( + ) - 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;  
 ( - ) - 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;  
 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;  
 1 - ( 6 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;  
 1 - ( [ 4 , 6 ' - ビキノリン ] - 2 ' - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;  
 1 - ( 6 - ( イソキノリン 6 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;  
 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) - N , N - ジメチルピリミジン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 2 - ( 3 - メチルブタノイル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;  
 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1H ) - チオン ;  
 2 - ( 3 - メチル - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ブチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン ;  
 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;  
 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;  
 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド ;  
 4 - ( 2 - ( アミノ ( シクロヘキシル ) メチル ) キノリン - 6 - イル ) - N - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン ;  
 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) - N - シクロプロ

10

20

30

40

50

ピルピリジン - 2 - アミン ;  
 2 - (アミノ (シクロヘキシル) メチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4  
 - カルボキサミド ;  
 2 - (アミノ (シクロヘキシル) メチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4  
 - カルボキサミド ;  
 2 - (アミノ (シクロヘキシル) メチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4  
 - カルボニトリル ;  
 N - (4 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) キノリン - 6 - イル) ピリジン -  
 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;  
 1 - (4 - エチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブ  
 タン - 1 - アミン ;  
 2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル)  
 キノリン - 4 - カルボニトリル ;  
 N - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) キノリン - 6 - イル) ピリジ  
 ン - 2 - イル) アセトアミド ;  
 N - (2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - イル) ア  
 セトアミド ;  
 N - (2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - イル) ア  
 セトアミド ;  
 2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - アミン ;  
 2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - アミン ; および  
 1 - (6 - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メ  
 チルブタン - 1 - アミン ;

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

医薬的に許容される量の請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、お  
 よび医薬的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、アダプター関連キナ  
 ーゼ 1 ( A A K 1 ) 活性の阻害剤。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、 A A K 1 活性によっ  
 て介在される疾患または障害の治療または管理するための医薬組成物。

【請求項 12】

前記疾患または障害が、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、およ  
 び統合失調症から選択されるものである、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記疼痛が、神経障害性疼痛である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記神経障害性疼痛が、線維筋痛症または末梢神経障害である、請求項 1 3 に記載の医  
 薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の参照)

本出願は、出典明示によりその全体が取り込まれる 2014 年 1 月 31 日出願の仮特許  
 出願 U S S N 61 / 934 , 152 号に対して請求するものである。

【0 0 0 2】

本開示は、一般に、アダプター関連キナーゼ 1 ( A A K 1 ) を阻害することができる化  
 合物、このような化合物を含む組成物、および A A K 1 を阻害するための方法に関する。

10

20

30

40

50

## 【背景技術】

## 【0003】

アダプター関連キナーゼ1 (AAK1) は、セリン / スレオニンキナーゼのArk1 / Prk1ファミリーの一員である。AAK1 mRNAには、短鎖型と長鎖型と呼ばれる2種類のスプライス形態が存在する。長鎖型が優勢であり、脳および心臓で高度に発現される (Henderson and Conner, Mol. Biol. Cell. 2007, 18, 2698-2706)。AAK1は、シナプトソーム調製物中に豊富に存在し、培養細胞中のエンドサイトーシス構造と共に局在する。AAK1は、クラスリンで覆われたエンドサイトーシスを調節し、このプロセスはシナプス小胞再循環および受容体介在エンドサイトーシスにおいて重要である。AAK1は、受容体カーゴをクラスリン被覆に結合させるヘテロテトラマーであるAP2複合体と結合する。クラスリンのAAK1への結合は、AAK1キナーゼ活性を刺激する (Conner et. al., Traffic 2003, 4, 885-890; Jackson et. al., J. Cell. Biol. 2003, 163, 231-236)。AAK1は、AP-2のμ-2サブユニットをリン酸化し、μ-2の受容体カーゴ上のチロシン含有局在化モチーフへの結合を促進する (Ricotta et. al., J. Cell Bio. 2002, 156, 791-795; Conner and Schmid, J. Cell Bio. 2002, 156, 921-929)。μ2のリン酸化は受容体の取り込みに必要ではないが、リン酸化は内在化の効率を高める (Motely et. al., Mol. Biol. Cell. 2006, 17, 5298-5308)。

## 【0004】

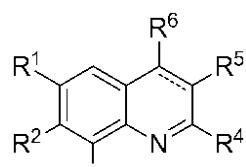
AAK1は、PC12細胞におけるニューレグリン-1 / Erbb4シグナル伝達の阻害剤として同定された。RNA干渉を介した遺伝子サイレンシングまたは (AAK1キナーゼ活性を阻害する) キナーゼ阻害剤K252aを用いた処理によるAAK1発現の喪失は、ニューレグリン-1で誘導される神経突起伸長を亢進する。これらの処理は、細胞膜またはその周辺において、Erbb4の発現を高め、Erbb4の蓄積を生じる (Kuai et. al., Chemistry and Biology 2011, 18, 891-906)。NRG1およびErbb4は、統合失調症感受性遺伝子と推定されている (Buonanno, Brain Res. Bull. 2010, 83, 122-131)。両遺伝子におけるSNPは、複数の統合失調症の中間形質に関連している (Greenwood et. al., Am. J. Psychiatry 2011, 168, 930-946)。ニューレグリン1およびErbb4のKOマウスモデルにより、統合失調症関連の形態変化および行動上表現型が示された (Jaaro-Peled et. al., Schizophrenia Bulletin 2010, 36, 301-313; Wen et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010, 107, 1211-1216)。さらに、AAK1遺伝子のイントロンにおける一塩基多型は、パーキンソン病発症の年齢に伴うものであった (Latourelle et. al., BMC Med. Genet. 2009, 10, 98)。これらの結果により、AAK1活性の阻害は、統合失調症、統合失調症における失認、パーキンソン病、神経障害性疼痛、双極性障害、およびアルツハイマー病の治療に有用でありうることが示唆される。

## 【発明の概要】

## 【0005】

その第1の態様において、本開示は、式(I)

## 【化1】



(I),

## [式中：

R<sup>1</sup>は、イミダゾピリダジン、イソキノリニル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロピリジニル、およびキノリニルから選択されるものであって、各環は、ハロまたはハロアルキル基で適宜置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ジアルキルアミノ、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル

およびフェニルカルボニルアミノで適宜置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシ、およびC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルから選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル、シアノ、およびハロから選択され；

R<sup>4</sup>は、アミノ、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシおよびオキソから選択される1つの基で適宜置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；ならびにアミノで適宜置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルから選択され；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミド、シアノ、およびハロから選択され；

【化2】

10

が二重結合である場合、R<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミド、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、および5員ヘテロ芳香族環から選択され；ならびに

【化3】

が単結合である場合、R<sup>6</sup>は、=Sである】

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0006】

第1の態様の第1の実施態様において、本開示は、R<sup>3</sup>が、ハロである、式(I)の化合物を提供する。

20

【0007】

第1の態様の第2の実施態様において、本開示は、R<sup>3</sup>が、水素である、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。第3の実施態様において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシである。

【0008】

第1の態様の第4の実施態様において、本開示は、R<sup>3</sup>が、水素であり、R<sup>2</sup>が、水素である、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。第5の実施態様において、R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミド、シアノ、およびハロから選択される。

【0009】

第1の態様の第6の実施態様において、本開示は、R<sup>3</sup>が、水素であり、R<sup>2</sup>が、水素であり、そしてR<sup>5</sup>が、水素である、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

30

【0010】

第2の態様において、本開示は、医薬的に許容される量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【0011】

第3の態様において、本開示は、アダプター関連キナーゼ1(AAK1)活性の阻害方法であって、AAK1を式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする方法を提供する。

【0012】

40

第4の態様において、本開示は、AAK1活性によって介在される疾患または障害の治療または管理方法であって、これを必要とする患者に、治療上の有効量の式(I)の化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特徴とする方法を提供する。第4の態様の第1の実施態様において、疾患または障害は、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、および統合失調症から選択される。第4の態様の第2の実施態様において、前記疼痛は、神経障害性疼痛である。第4の態様の第3の実施態様において、神経障害性疼痛は、線維筋痛症または末梢神経障害である。

【0013】

本開示の他の態様には、本明細書に開示の実施態様の適当な組み合わせが含まれてもよい。

50

## 【0014】

なお他の態様および実施態様は、本明細書で提供される記載で見出されうる。

## 【0015】

本開示は、一部、AAK1ノックアウトマウスが疼痛に高い耐性を有するという知見に基づくものである。この知見は、最終的に、AAK1阻害剤、それらを含む組成物、およびそれらの使用方法を導き出す研究を促した。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

本明細書における本開示の記載は、化学結合の法則および原則に則して解釈されるべきである。いくつかの例において、所定の位置での置換基を適切なものとするため、水素原子を除くことが必要となりうる。 10

## 【0017】

本開示に包含される化合物は、医薬薬剤としての使用に適するものであると理解されるべきである。

## 【0018】

分子中の特定の位置における置換基または変数の定義は、分子中の他のその定義とは独立したものとされる。例えば、nが2である場合、2つのR<sup>6</sup>基の各々は、同一であるか、または異なっていてもよい。

## 【0019】

本明細書で用いられるように、下記の用語は、示される意味を有する：

20

## 【0020】

本明細書で引用される全ての特許文献、特許出願公報、参考文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。矛盾する場合、定義を含む本開示が優先される。

## 【0021】

本明細書で用いられるように、単数形「a」、「a n」、および「t h e」には、特に示されていない限り、複数の対象が含まれる。

## 【0022】

ある例において、ある特定の基における炭素原子の数は、その基の記載の前に表されている。例えば、用語「C<sub>1</sub> - 6アルキル」は、1 ~ 6個の炭素原子を含有するアルキル基を示す。これらの表記が存在する場合、本明細書に含まれる全ての他の定義に優先する。 30

## 【0023】

用語「アシルアミノ」は、本明細書で用いられるように、-NHC(O)R(式中、Rはアルキル基である)を意味する。

## 【0024】

用語「アルコキシ」は、本明細書で用いられるように、酸素原子により親分子部分に結合しているアルキル基を意味する。

## 【0025】

用語「アルキル」は、本明細書で用いられるように、直鎖もしくは分岐鎖の飽和炭化水素から派生した基を意味する。

## 【0026】

40

用語「アミド」は、本明細書で用いられるように、-C(O)NH<sub>2</sub>を意味する。

## 【0027】

用語「アミノ」は、本明細書で用いられるように、-NH<sub>2</sub>を意味する。

## 【0028】

用語「カルボニル」は、本明細書で用いられるように、-C(O)-を意味する。

## 【0029】

用語「シアノ」は、本明細書で用いられるように、-CNを意味する。

## 【0030】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で用いられるように、ヘテロ原子を有しない飽和单環式炭化水素環基を意味する。シクロアルキル基の代表的な例として、以下に限定され 50

ないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0031】

用語「シクロアルキルアルキル」は、本明細書で用いられるように、アルキル基を介して親分子部分に結合したシクロアルキル基を意味する。

【0032】

用語「シクロアルキルアミノ」は、本明細書で用いられるように、-NHR（式中、Rはシクロアルキル基である）を意味する。

【0033】

用語「ジアルキルアミノ」は、本明細書で用いられるように、NR<sub>2</sub>（式中、各Rはアルキル基である）を意味する。これらの2つのアルキル基は、同一であるか、または異なっている。

10

【0034】

用語「5員ヘテロ芳香族環」は、本明細書で用いられるように、5つの構成メンバーを含有する環（当該環は少なくとも1個のヘテロ原子を含有する）を意味する。この用語には、安定であり、当業者に公知である環のみが含まれるものと理解されるべきである。

【0035】

用語「ハロ」は、本明細書で用いられるように、Br、Cl、F、および/またはIを意味する。

【0036】

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で用いられるように、酸素原子を介して親分子部分に結合しているハロアルキル基を意味する。

20

【0037】

用語「ハロアルキル」は、本明細書で用いられるように、1、2、3、または4個のハロゲン原子によって置換されたアルキル基を意味する。

【0038】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書で用いられるように、-OHを意味する。

【0039】

用語「オキソ」は、本明細書で用いられるように、=Oを意味する。

【0040】

用語「フェニルカルボニルアミノ」は、本明細書で用いられるように、-NHCO（O）-Ph（式中、Phはフェニル基である）を意味する。

30

【0041】

不斉中心が本開示の化合物中に存在していてもよい。本開示には、AAAK1の阻害能を有する全ての立体化学異性体またはその混合物が包含されるものと理解されるべきである。化合物の各立体異性体は、キラル中心を含有する市販の出発物質から合成して調製されるか、またはエナンチオマー生成物の混合物を調製し、続いてジアステレオマーの混合物への変換などの分離、さらに分離または再結晶化、クロマトグラフ技術、あるいはエナンチオマーのキラルクロマトグラフィーカラム上での直接分離を行ってもよい。各立体化学形態の出発化合物は市販されているか、あるいは当業者に公知の手法により製造され、分割され得る。

40

【0042】

本開示の特定の化合物はまた、分離することができる安定した異なる立体構造の形態で存在していてもよい。非対称の単結合の周りでは回転が制限されるため、例えば立体障害または環ひずみのため、ねじれの非対称は、異なる立体構造異性体の分離を可能としうる。本開示には、これらの化合物の各立体構造異性体およびその混合物が包含される。

【0043】

用語「本開示の化合物」およびこれと同等の表現には、式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および塩が含まれるものとされる。同様に、中間体化合物の対象は、文脈上許されるのであれば、それらの塩が含まれるものとされる。

50

## 【0044】

本開示は、本化合物に存在する原子の全ての同位体が含まれるものとされる。同位体には、同一の原子番号であるが、異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例であつて、限定するものではないが、水素同位体には、重水素およびトリチウムが含まれる。炭素の同位体には、 $^{13}\text{C}$  および  $^{14}\text{C}$  が含まれる。同位体標識された本開示の化合物は、一般に、用いられる標識されていない試薬の代わりに適当な同位体標識された試薬を用いて、当業者に公知の従来技術または本明細書に記載の方法に類似する方法によって調製することができる。このような化合物は、様々な可能な用途、例えば、生物学的活性を調べる際の標準物質および試薬としての用途を有しうる。安定な同位体の場合、このような化合物は、好ましくは、生物学的、薬理学的、または薬物動態学的特性を改変する可能性を有しうる。

10

## 【0045】

本開示の化合物は医薬的に許容される塩として存在しうる。用語「医薬的に許容される塩」は、本明細書中で用いられるように、正当な医学上の判断の範囲内で、合理的な利益／危険の割合に見合うもので、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、患者の組織と接触して使用するのに適し、水もしくは油に可溶性または分散性を有し、その目的とする使用に有効である本開示の化合物の塩または両性イオンの形態を意味する。塩は、適切な窒素原子と適切な酸を反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に、あるいは別々の操作の際に調製することができる。代表的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、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、酪酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩；ジグルコン酸塩、二臭化水素酸塩、二塩酸塩、ニヨウ化水素酸塩、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、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩を形成するために用いることができる酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、またはクエン酸などの有機酸が挙げられる。

20

## 【0046】

塩基付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの適切な塩基と、あるいはアンモニア、または有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に調製することができる。医薬的に許容される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性の第四級アミンのカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、およびN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン塩、ピペリジン、およびピペラジンが含まれる。本開示の1の実施態様には、インビトロおよびインビボの両方でのアダプター関連キナーゼ1 (AAK1) の阻害方法であつて、AAK1を式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする方法が包含される。

30

## 【0047】

治療上の使用において、治療上の有効量の式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許

40

50

容される塩がそのままの化学物質として投与されうることが可能である場合、医薬組成物としてその活性成分を供することができる。よって、本開示には、治療上の有効量の式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物がさらに含まれる。特に断りがなければ、化合物の「治療上の有効量」は、疾患または病気の治療または管理における治療上の利益を提供するか、または疾患または病気に関連する1つまたはそれ以上の症状を遅延させ、もしくは最少にするのに十分な量である。用語「治療上の有効量」には、全体の療法を改善し、疾患もしくは病気の症状もしくは病因を軽減し、もしくは回避し、あるいは別の治療剤の治療効果を高める量が含まれる。

## 【0048】

10

用語「治療上の有効量」は、本明細書で用いられるように、疾患または症状の治療または管理において治療上の利益を提供し、あるいは該疾患または症状に関連する1つまたはそれ以上の徴候を遅延させ、もしくは最小にするために十分な化合物の量を意味する。化合物の「治療上の有効量」は、治療剤を単独で、あるいは他の治療剤と合わせた量であって、疾患または症状の治療または管理において治療上の利益を提供する量を意味する。用語「治療上の有効量」は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、あるいは他の治療剤の治療上の効能を亢進する量を包含しうる。各活性成分を単独で投与して適用される場合には、前記用語はその成分単独の量をいう。併合して適用される場合、前記用語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかのいずれかでその治療上の効果をもたらす活性成分を合わせた量をいう。式(Ⅰ)の化合物およびその医薬的に許容される塩は、上記に記載されるとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、その受容者に有害でないという意味で許容されなければならない。本発明のもう一つ別の態様によれば、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩を1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と一緒に混合することを含む医薬製剤の製造方法も提供される。用語「医薬的に許容される」は、本明細書で用いられるように、正当な医学上の判断の範囲内で、合理的な利益/危険の割合に見合うもので、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、患者の組織と接触して使用するのに適し、その意図する使用に効果的であるそれらの化合物、材料、組成物および/または製剤をいう。

## 【0049】

20

医薬製剤は、1単位用量につき所定量の活性成分を含有する単位用量形態で投与されてもよい。疾患の予防および治療の単独療法においては、本開示の化合物を1日につき体重1キログラム当たり約0.01～約250ミリグラム(「mg/kg」)の間の用量レベル、好ましくは約0.05～約100mg/kg体重/日の用量レベルで投与するのが典型的である。典型的には、本開示の医薬組成物は、一日に約1～約5回投与されるか、あるいはまた連続注入で投与される。かかる投与は慢性または急性療法に使用され得る。担体と組み合わせて单一製剤を生じうる活性成分の量は、治療される症状、その症状の重症度、投与の回数、投与経路、使用される化合物の排泄速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重および状態に応じて変化する。好ましい単位用量製剤は、上記に記載されるように、活性成分の一日用量または分割用量、あるいはその適切なフラクションを含有する製剤である。治療は、前記化合物の最適な用量よりも実質的に少ない用量で開始する。その後、該用量は、その状況下で最適な効果が達されるまで少しづつ増加される。一般に、化合物は、いずれの有害または有毒な副作用を生じさせることなく、一般に有効な結果を生じる濃度レベルで投与されることが最も望ましい。

## 【0050】

40

本開示の組成物が、本開示の化合物と1つまたはそれ以上のさらなる治療剤または予防剤との組み合わせを含む場合、前記化合物とさらなる薬剤の両者は、通常、単独療法計画にて一般に投与される用量の約10～150%の用量レベル、より好ましくは約10～80%の用量レベルで存在する。

## 【0051】

50

本開示の化合物は、1つまたはそれ以上のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、疼痛の治療に用いられる場合、可能なさらなる薬剤としては、免疫抑制剤、抗炎症剤、および/または疼痛の治療に用いられる他の薬剤が挙げられる。

#### 【0052】

本開示の方法および組成物における使用に適する免疫抑制剤には、当該技術分野で公知のものが含まれる。例として、アミノブテリン、アザチオプリン、シクロスボリンA、D-ペニシルアミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサート、ミノクリン、ラバマイシン、スルファサラジン、タクロリムス(FK506)、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。特に、免疫抑制剤は、メトトレキサートである。

10

#### 【0053】

免疫抑制剤のさらなる例として、抗TNF抗体、例えば、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプトまたはインフリキシマブが挙げられる。他には、インターロイキン-1遮断剤、例えば、アナキンラが挙げられる。他にも、抗B細胞(CD20)抗体、例えば、リツキシマブが挙げられる。他として、T細胞活性化遮断剤、例えば、アバタセプトが挙げられる。

#### 【0054】

他の免疫抑制剤として、ミコフェノール酸モフェチル(Cel11Cept(登録商標))およびミコフェノール酸(Myfortic(登録商標))などのイノシンーリン酸脱水素酵素阻害剤が挙げられる。

20

#### 【0055】

本開示の方法および組成物における使用に適する抗炎症薬には、当該技術分野で公知のものが含まれる。例として、グルココルチコイドおよびNSAIDが挙げられる。グルココルチコイドの例として、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、デオキソコルチコステロン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンアルドステロン、およびこれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。

#### 【0056】

NSAIDの例として、サリチル酸(例えば、アスピリン、アモキシブリン、ベノリレート、コリンサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、ファイスラミン(faislamine)、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サルサレート、またはこれらの医薬的に許容される塩)、アリールアルカン酸(例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、プロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、スリンドナク、トルメチノン、またはこれらの医薬的に許容される塩)、アリールプロピオニ酸(例えば、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン酸、スプロフェン、またはこれらの医薬的に許容される塩)、アリールアントラニル酸(例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸、またはその医薬的に許容される塩)、ピラゾリジン誘導体(例えば、アザプロバゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、スルフィンブラゾン、またはこれらの医薬的に許容される塩)、オキシカム(例えば、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、またはこれらの医薬的に許容される塩)、COX-2阻害剤(例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、またはこれらの医薬的に許容される塩)、およびスルホンアニリド(例えば、ニメスリド、またはこれらの医薬的に許容される塩)が挙げられる。

30

40

#### 【0057】

疼痛の治療に用いられる他の薬剤として(神経障害性および炎症性疼痛を含むが、これらに限定されない)、以下に限定されないが、プレガバリン、リドカイン、デュロキセチン、ガバペンチン、カルバマゼピン、カブサイシン、および他のセロトニン/ノルエピネ

50

フリン／ドパミン再取り込み阻害剤、および鎮静剤（オキシコンチン、モルヒネおよびコデインなど）などの薬剤が挙げられる。

【0058】

糖尿病、感染（例えば、帯状疱疹またはHIV感染）、または癌などの公知の疾患または病気によって引き起こされる疼痛の治療において、本開示の化合物は、その基礎疾患または病気を対象とする1つまたはそれ以上のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、糖尿病性神経障害の治療に使用される場合、本開示の化合物は、1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬、血糖降下薬、抗高脂血症薬／脂質低下薬、抗肥満薬、抗高血圧薬または食欲抑制薬と組み合わせて投与されてもよい。抗糖尿病薬の例として、ビグアニド（例、メトホルミン、フェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例、アカルボース、ミグリトール）、インスリン（インスリン分泌促進剤およびインスリン増感剤を含む）、メグリチニド（例、レパグリニド）、スルホニルウレア（例、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロロプロパミド、およびグリピジド）、ビグアニド／グリブリドの組み合わせ（例、グルコバンス）、チアゾリジンジオン（例、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-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト、PPAR-アルファ／ガンマ二重アゴニスト、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合タンパク質の阻害剤（aP2）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）またはGLP-1受容体の他のアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤、およびナトリウム-グルコースコトランスポーター2（SGLT2）阻害剤（例、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、およびLX-4211）が挙げられる。

【0059】

医薬製剤は、適切な経路、例えば経口（バッカルまたは舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（バッカル、舌下、または経皮を含む）、経膣、または非経口（皮下、皮内、筋肉内、関節内、関節滑液囊内、胸骨内、髄こう内、病変内、静脈内、または皮内注射または注入を含む）経路による投与のために用いられてもよい。かかる製剤は製薬の分野において公知のいずれの方法で、例えば活性成分と担体または賦形剤とを合わせることで調製されてもよい。経口投与または注射による投与が好ましい。

【0060】

経口投与に用いられる医薬製剤は、カプセルまたは錠剤；散剤または顆粒；水性または非水性液中溶液または懸濁液；食用フォームまたはホイップ；または水中油型乳濁液または油中水型エマルジョンなどの別個の単位として提供されてもよい。

【0061】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態における経口投与について、活性な薬物成分を、エタノール、グリセロール、水等などの経口のための非毒性の医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。散剤は、化合物を適当な大きさに細かく砕き、そして例えばデンプンまたはマンニトールなどの食用炭水化物等の同様に細かく砕かれた医薬用担体と混合することにより調製される。香味料、保存剤、分散剤または着色剤もまた配合され得る。

【0062】

カプセルは、上記に記載されるように、粉末の混合物を調製し、次に成型ゼラチンシースに充填することにより製造される。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を、充填操作の前に、該粉末の混合物に添加することができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加し、カプセルを摂取する際の医薬のアベイラビリティを改善することもできる。

【0063】

さらに、所望により、あるいは必要ならば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤をその混合物に配合することもできる。適切な結合剤として、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ-ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラン

10

20

20

30

40

50

ガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然または人工ガム、カルボキシメチセルロース、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらの製剤に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、以下に限定されるものではなく、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、打錠することにより処方される。粉末混合物は、適宜細かく粉碎した化合物を、上記に記載される希釈剤または基剤と一緒に混合して調製し、所望によりカルボキシメチセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、四級塩などの吸収促進剤、および／またはベントナイト、カオリンまたはリン酸カルシウムなどの吸収剤と混合して調製してもよい。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシアガム、またはセルロース性またはポリマー性材料の溶液などの結合剤で湿らし、スクリーンに押し通すことで造粒され得る。造粒に対する別法として、粉末混合物を錠剤機に通し、完全に形成されていないスラグを得、それを顆粒まで分解することもできる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉛油を加えることにより、顆粒を潤滑にし、錠剤成形ダイにくっつかないようにすることもできる。次にその潤滑にした混合物を錠剤に圧縮する。本開示の化合物はまた、易流動性の不活性な担体と合わせ、造粒またはスラグ化工程を介することなく、錠剤に直接圧縮することもできる。シェラックのシールコーティング剤、糖またはポリマー材料のコーティング剤、またはワックスのつや出しコーティング剤からなる透明または不透明な保護コーティング剤を施すこともできる。これらのコーティング剤に染料を加え、異なる単位製剤を区別することもできる。10

#### 【0064】

液剤、シロップまたはエリキシルなどの経口用流体は、一定量が所定量の化合物を含有するように用量単位製剤中で調製することができる。シロップは、化合物を適宜風味付けされた水溶液に溶解させることで調製され、一方でエリキシルは非毒性ベヒクルの使用により調製され得る。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤または乳化剤、保存剤、ペパーミント油または天然甘味剤、あるいはサッカリンまたは他の人工甘味剤等を添加することもできる。20

#### 【0065】

適宜、経口投与のための投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。該製剤はまた、例えば、粒子状物質をポリマー、ワックス等でコーティングするか、そこに埋め込むことにより、調製され、放出を長期化または持続させることができる。30

#### 【0066】

式(I)の化合物、およびその医薬的に許容される塩はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリボソーム送達系の形態にて投与され得る。リボソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質により形成され得る。

#### 【0067】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、モノクローナル抗体を、その化合物の分子がカップリングされる各担体として用いることによっても送達され得る。該化合物はまた、標的となりうる薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングしてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシブロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノールまたはパルミトイ (palitoyl) 残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを含し得る。さらに、該化合物は、薬物の放出の制御を達成するのに有用なークラスの生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリエプシロンカプロラクトン (pol epsilon caprolactone)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーにカップリングされていてもよい。40

#### 【0068】

50

経皮投与に用いられる医薬製剤は、受容者の表皮との密接な接触を長期にわたって維持することを意図とする別個のパッチとして付与されてもよい。例えば、活性成分はPharmaceutical Research 1986, 3(6), 318において一般的に記載されるようにイオントホールシスによりパッチから送達されてもよい。

【0069】

局所的投与に用いられる医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして製剤化されてもよい。

【0070】

直腸投与に用いられる医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供されてもよい。

【0071】

経鼻投与に用いられる医薬製剤（担体が固体である）には、かぎたばこを吸い込むように、すなわち粉末の容器を鼻に近づけてそこから鼻腔を通して急速に吸入することで投与され、粒径が、例えば20～500ミクロンである一連の粉末（a course powder）が含まれる。鼻内スプレーまたは点鼻剤として投与するのに適する製剤（担体が液体である）には、活性成分の水性または油性溶液が含まれる。

【0072】

吸入による投与に用いられる医薬製剤として、種々の型の用量を計量した加圧エアロゾル、噴霧器または注入器によって作り出される微粒子のダストまたはミストが含まれる。

【0073】

腔投与に用いられる医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供されてもよい。

【0074】

非経口投与に用いられる医薬製剤には、非経口投与に適合する医薬製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質（該製剤を意図する受容者の血液と等張にする物質）を含有していてもよい水性または非水性滅菌注射溶液；および沈殿防止剤および増粘剤を含んでもよい水性または非水性滅菌懸濁液が含まれる。該製剤は単位用量の容器または複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルまたはバイアルで提供されてもよく、かつ使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを要件とする凍結して乾燥された（凍結乾燥の）状態で保存されてもよい。即時注射溶液および懸濁液が滅菌粉末、顆粒および錠剤より調製されてもよい。

【0075】

上記に具体的に示される成分に加えて、前記製剤には、目的とする製剤タイプに関連する分野において慣用的な他の薬剤が含まれてもよいことが理解されるべきであり、例えば、経口投与に適する製剤には香料が含まれてもよい。

【0076】

用語「患者」には、ヒトおよび他の哺乳類の療法が含まれる。特に断りがなければ、用語「管理する」、「管理している」および「管理」には、疾患または障害に既に罹患している患者において特定の疾患または障害の再発を予防すること、および／または疾患または障害に罹患している患者が寛解した時間を持続させることが含まれる。前記用語には、疾患または障害の閾値、進行および期間を調節すること、または患者が疾患または障害に応答するように改変することが含まれる。

【0077】

用語「治療する」は、（i）疾患、障害および／または症状に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない患者において、前記疾患、障害または症状が発症することを予防すること；（ii）疾患、障害または症状を阻害すること、すなわち、その進行を阻止すること；および（iii）疾患、障害または症状を緩和すること、すなわち、疾患、障害および／または障害の退行を引き起こすことを意味する。

【0078】

本開示は、合成プロセスまたは代謝プロセス（ヒトまたは動物の体内で生じるもの（インビオ）もしくはインビトロで生じるプロセス）によって調製される場合、式（I）で示

10

20

30

40

50

される化合物が包含されるものとされる。

【0079】

本出願で用いられる略語（特に、下記の例示のスキームおよび実施例を含む）は当業者に周知である。用いられる略語のいくつかは下記のとおりである：フェニルについて Ph；アセテートについて OAc；1,2-ジメトキシエタンについて DME；N,N-ジメチルホルムアミドについて DMF；n-ブチルリチウムについて n-BuLi；酢酸について AcOH；テトラヒドロフランについて THF；メチルについて Me；ジメチルアセトアミドについて DMAc または DMAC；アゾビスイソブチロニトリルについて AIBN；トシリルメチルイソシアニドについて TosMIC；メタノールについて MeOH；エタノールについて EtOH；リチウムジイソプロピルアミドについて LDA；O-ベンゾトリアゾール-1-イル-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートについて TBTU；アゾジカルボン酸ジイソプロピルについて DIA；アセトニトリルについて MeCN または ACN；エチルについて Et；N-ブロモコハク酸イミドについて NBS；ポリリン酸について PPA；トリエチルアミンについて TEA または Et<sub>3</sub>N；ジクロロメタンについて DCM；1,2-ジクロロエタンについて DCE；ジイソプロピルエチルアミンについて DIEA；酢酸エチルについて EtOAc；CD<sub>3</sub>O<sup>D</sup>について MeOD；トリフルオロ酢酸について TFA；時間について h；ジエチルアミンについて DEA；室温または保持時間について R.T. または RT（文脈が示す）；1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)(diphenylphosphanyl)フェロセンについて DPFP；1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩について EDC；ヒドロキシベンゾトリアゾールについて HOBt；ならびに N,N-ジメチルアミノピリジンについて DMAp。

【実施例】

【0080】

本開示は、その範囲を限定することが意図されていない一定の実施態様と関連して記載される。対照的に、本開示は、特許請求の範囲内に含まれうるような全ての代替物、改良物、および同等物を網羅する。よって、具体的な実施態様が含まれる下記の実施例は、本開示の1つの実施を例示するものであり、これらの実施例は、特定の実施態様の例示を目的とし、その手順および概念的見地を最も有用かつ容易に理解される説明と考えられるものを提供するものである。

【0081】

本開示の化合物は、この項目に記載の反応および技術、ならびに当業者に公知の他の合成方法を用いて調製されうる。該反応は、用いられる試薬および物質に適当であり、影響を受ける変換に適する溶媒中で行われる。また、下記に記載の合成方法の説明において、全ての推奨される反応条件（溶媒、反応温度、実験期間、およびワークアップ手順の選択を含む）は、その反応にとって標準的な条件であるものが選択され、当業者によって容易に認識されるべきである。分子の様々な部分に存在する官能基が推奨される試薬および反応に適合しなければならないことは、有機合成の当業者によって理解される。反応条件に適合するこのような置換基への制限は、当業者にとって明らかであり、代替の方法が用いられるべきである。

【0082】

式8の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式(I)で定義されるとおりである）は、スキーム1に記載されるように調製することができる。アセト酢酸エチルを、極性非プロトン性溶媒（例えば、THFなど）中で水素化ナトリウムおよびn-ブチルリチウムで処理し、続いて1-ヨード-2-メチルプロパン(3)を加えて、メチル6-メチル-3-オキソヘプタノエート(4)を得た。1-ヨード-2-メチルプロパンの他にも様々なハロゲン化アルキルが、化合物4において3-メチルブチル基の代わりに様々なアルキル基を有する化合物を提供しうるものと当業者によって理解される。化合物4は、60~120の温度にて溶媒（例えば、トルエン）中において酸（例えば、酢酸）および4モレキュラ・シーブスの存在下で式5のアニリン化合物と縮合されて、式6の化

10

20

30

40

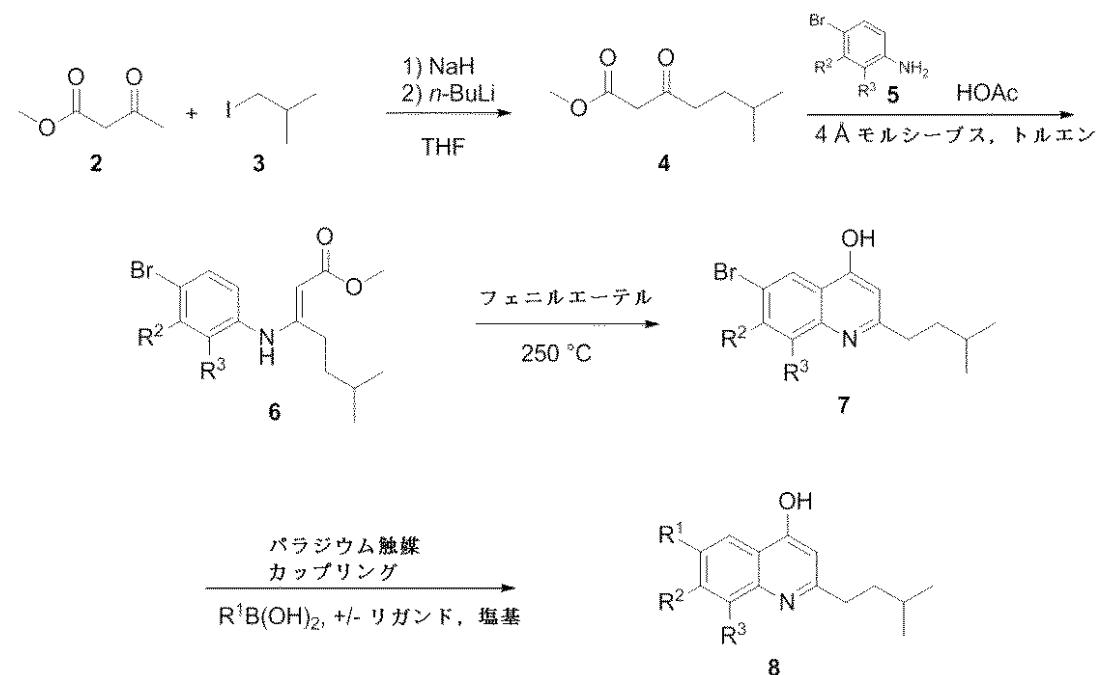
50

物を供する。式 6 の化合物は、フェニルエーテル中で 250 にて加熱されて、環化して、式 7 の化合物が生成される。式 7 の化合物を、20 ~ 150 の温度にて、リガンド（例えば、S Phos または X Phos）の存在もしくは非存在下で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> または Pd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式 8 の化合物が生じる。該カップリング反応は、該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、または該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。

10

## スキーム 1

## 【化 4】



20

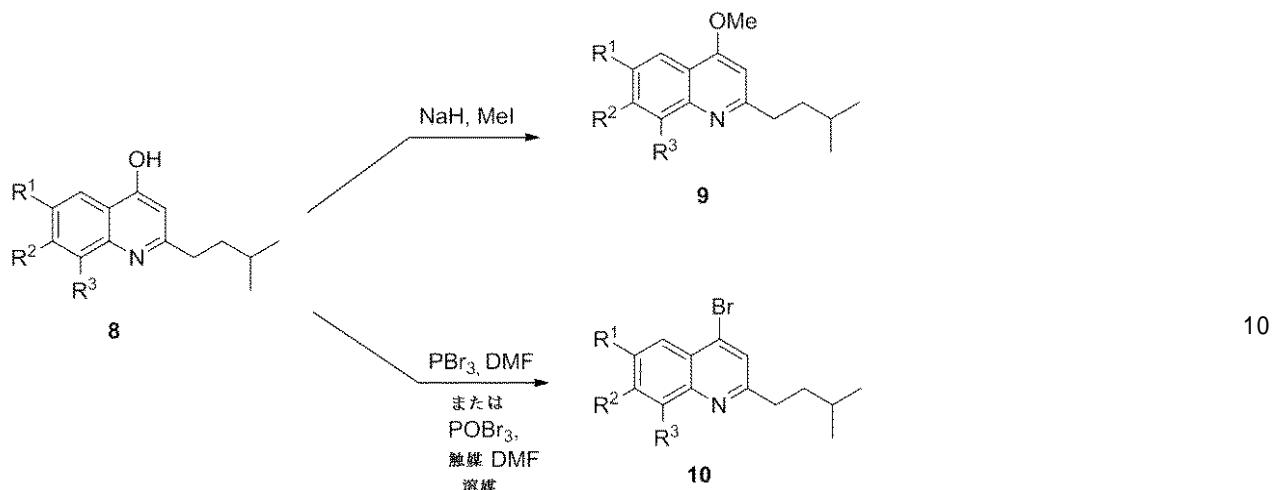
## 【0083】

スキーム 2 に記載の方法を用いて、式 9 の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、式 8 の化合物を、溶媒（例えば、DMF または THF）中にて塩基（例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム）で処理することによって、式 8 の化合物から調製することができる。続いて、メチル化剤（例えば、ヨードメタンまたは硫酸ジメチル）を加え、該反応混合物を 0 ~ 100 の温度で攪拌して、式 9 の化合物を得た。式 10 の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、式 8 の化合物を溶媒（例えば、DMF）中の三臭化リンの存在下で攪拌することによって、式 8 の化合物から調製することができる。あるいは、この反応は、式 8 の化合物を、50 ~ 100 の温度で溶媒（例えば、ジクロロエタン）中のオキシ臭化リンおよび触媒 DMF の存在下で加熱することによって行い、式 10 の化合物を得ることができる。

40

## スキーム 2

## 【化5】



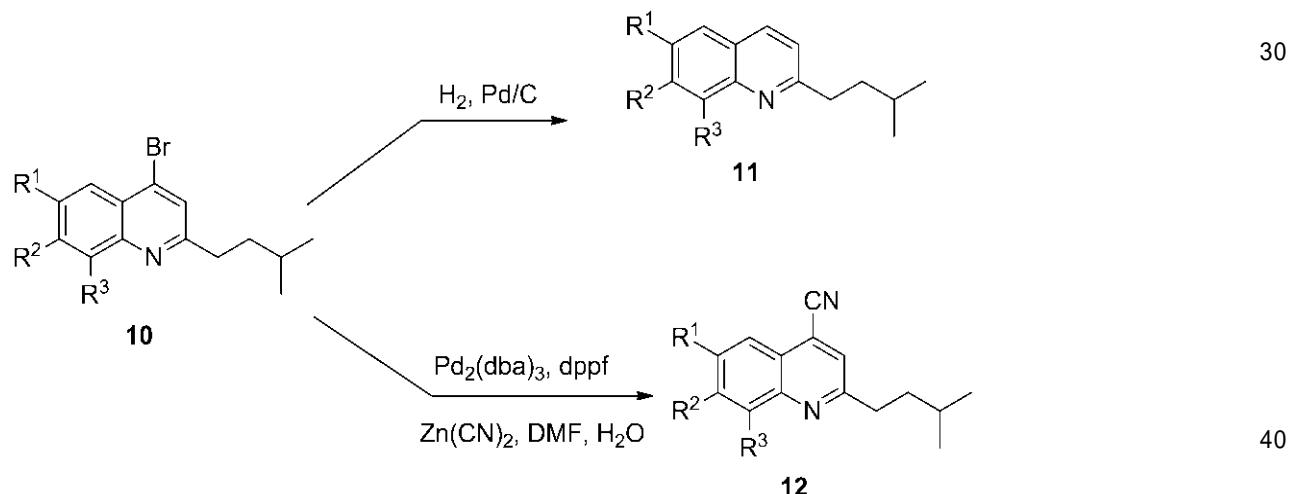
## 【0084】

スキーム3に記載の方法を用いて、式11の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、式10の化合物を、溶媒（例えば、メタノールまたはエタノール）中のパラジウム炭素で処理し、生じた混合物を水素雰囲気下で攪拌することによって、式10の化合物から調製することができる。式12の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、式10の化合物を、水の存在もしくは非存在下で溶媒（例えば、DMF、DME、またはDMAc）中のシアノ化亜鉛とともに、パラジウム触媒および必要に応じて適当なリガンドの存在下で攪拌することによって、式10の化合物から調製することができる。該反応は、70～150

の温度で行われて、式12の化合物を供する。該カップリング反応は、該反応混合物を、標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行う。

## スキーム3

## 【化6】



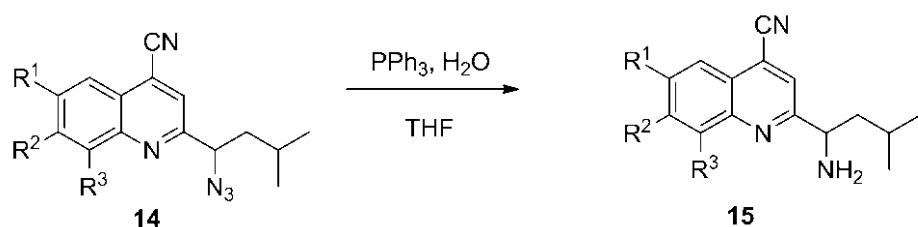
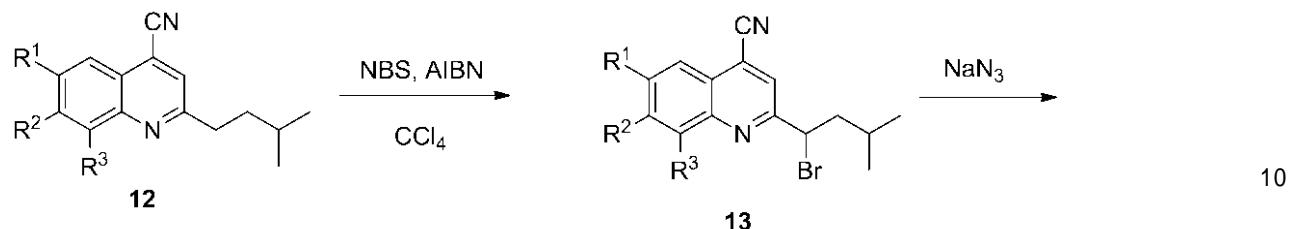
## 【0085】

式15の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、式12の化合物からスキーム4に記載されるように調製することができる。式12の化合物を四塩化炭素中にて臭素化剤（例えば、N-ブロモコハク酸イミドおよびAIN）で加熱しながら処理して、式13の化合物を得た。該ブロミド化合物を有機溶媒（例えば、アセトン、アセトニトリル、DMFまたはピリジン）中でアジ化ナトリウムを用いて置換して、式14の化合物を得た。該アジド化合物からアミン化合物への還元は、式14の化合物を、THFおよび水の混合液中にてトリフェニルホスフィンで処理して式1

5の化合物を得ることによって行うことができる。あるいは、式14の化合物は、溶媒(例えば、メタノールまたはエタノール)中でパラジウム炭素の存在中にて水素雰囲気下に置かれて、式15の化合物を供することができる。

## スキーム4

## 【化7】

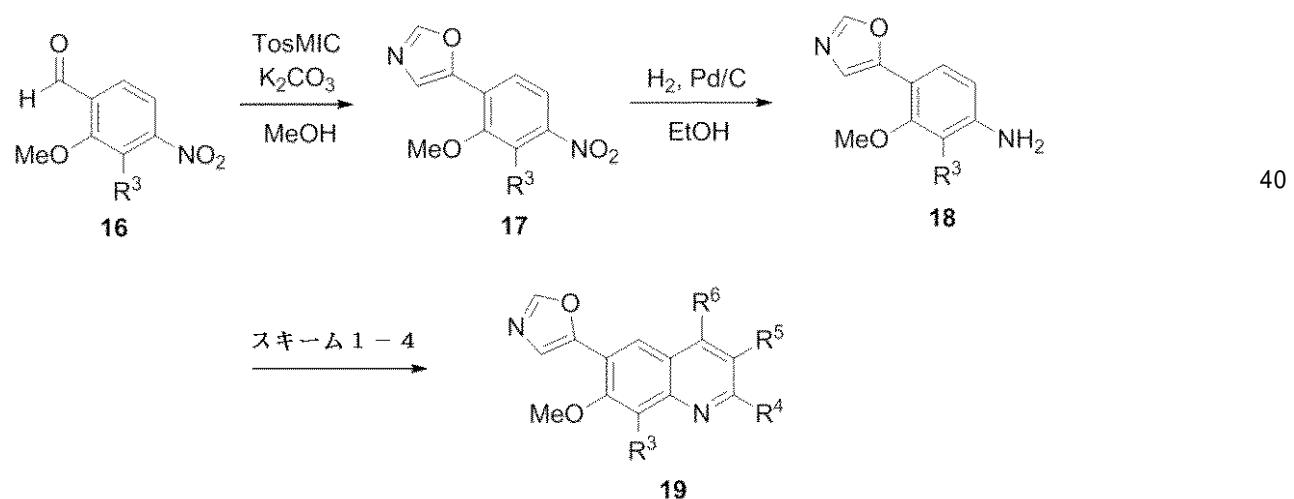


## 【0086】

置換基を組み込む順番が変更されてもよいことが当業者によって理解される。例えば、式(I)の化合物におけるR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基(式中、R<sup>1</sup>=オキサゾール-5-イルおよびR<sup>2</sup>=メトキシ)は、スキーム5に示されるように取り込むことができる。式16の化合物(R<sup>2</sup>にメトキシ基を有する)を、溶媒(例えば、メタノール)中の塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下にてTosMICで処理して、式17の化合物が生じる。化合物17におけるニトロ基の還元は、標準的な条件(例えば、以下に限定されないが、0~100の温度にて適当な溶媒(例えば、メタノールまたはエタノール)中のH<sub>2</sub>およびPd/C、塩化アンモニウムとともに亜鉛、または塩化スズ)を用いて行われて、式18の化合物が生じる。式18の化合物は、スキーム1-4に記載の適当な手順を用いてさらに進行されて、式19の化合物(式中、R<sup>4</sup>=3-メチルブチルまたは1-アミノ-3-メチルブチル; R<sup>5</sup>=H; ならびにR<sup>6</sup>=H、Br、OMe、またはCN)を供することができる。

## スキーム5

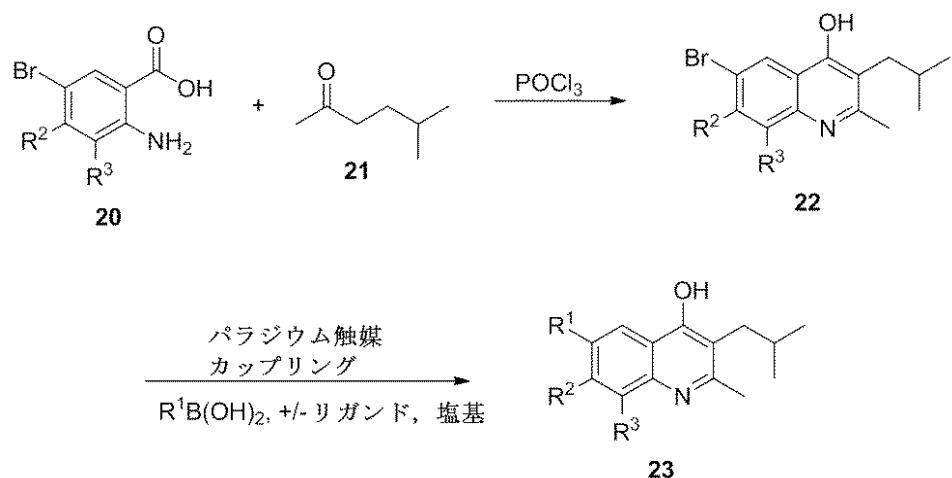
## 【化8】



## 【0087】

式23の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、スキーム6に記載されるように調製することができる。式20および21の化合物は、合わされてオキシ塩化リンとともに加熱されて、式22の化合物を、20～150の温度にて、リガンド（例えば、S PhosまたはX Phos）の存在もしくは非存在中で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>4</sub>またはPd（OAc）<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式23の化合物が供される。該カップリング反応は、該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。  
10

スキーム6  
【化9】

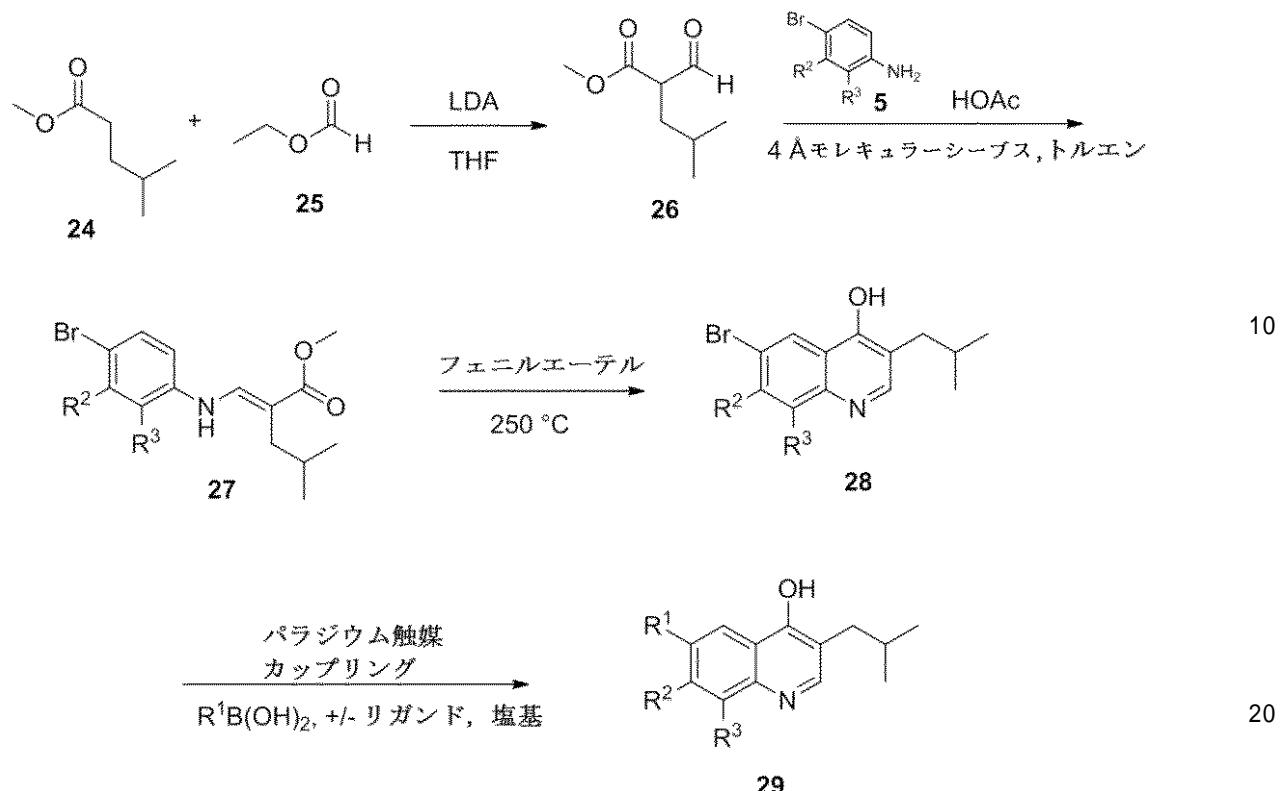


【0088】

式29の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、スキーム7に記載されるように調製することができる。化合物24を極性非イオン性溶媒（例えば、THF）中の塩基（例えば、LDA）で処理し、続いてギ酸エチル（25）を加えて、化合物26を得た。化合物26は、60～120の温度にて溶媒（例えば、トルエン）中で酸（例えば、酢酸）および4モレキュラ・シーブスの存在下において、式5のアニリン化合物と縮合されて、式27の化合物を供することができる。式27の化合物は、フェニルエーテル中で250に加熱されて、環化し、式28の化合物を生成する。式28の化合物を、20～150の温度にてリガンド（例えば、S PhosまたはX Phos）の存在もしくは非存在で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>4</sub>またはPd（OAc）<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式29の化合物が供される。該カップリング反応は、該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。  
30  
40

スキーム7

## 【化10】

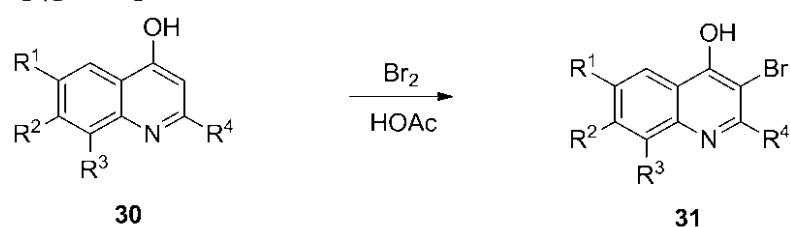


## 【0089】

式31の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、スキーム8に記載されるように調製することができる。式30の化合物は、スキーム1で示されるように調製することができる。化合物30を酢酸中の臭素で処理して、式31の化合物が供される。

## スキーム8

## 【化11】



## 【0090】

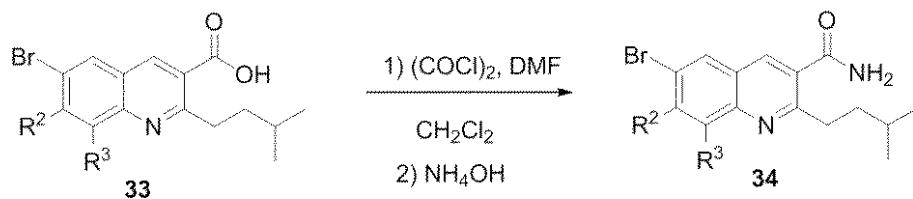
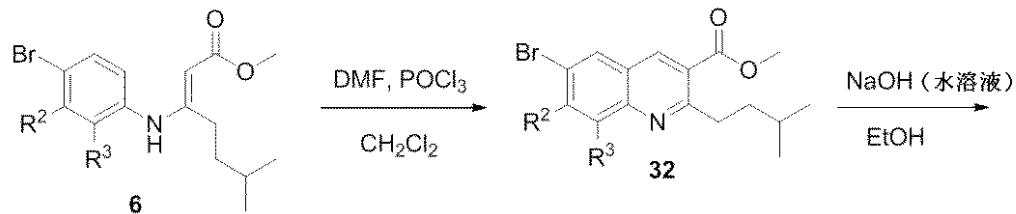
式35の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、スキーム9に記載されるように式6の化合物（スキーム1に示されるように調製）から調製することができる。式6の化合物は、DMFおよびPOCl<sub>3</sub>の存在下で加熱されて、式32の化合物を供する。化合物32におけるエステルを試薬（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）で加水分解して、式33の化合物が供される。式33の化合物をシウ酸クロリドおよび触媒DMFで処理して、対応する酸クロリド化合物を得て、次いで、水酸化アンモニウムで処理して、式34の化合物が生じる。式34の化合物を、20～150の温度にてリガンド（例えば、SPhosまたはXPhos）の存在もしくは非存在中で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、

40

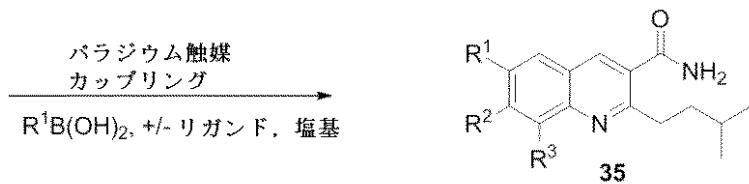
50

式35の化合物が供される。該カップリング反応は、該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。

スキーム9  
【化12】



20



【0091】

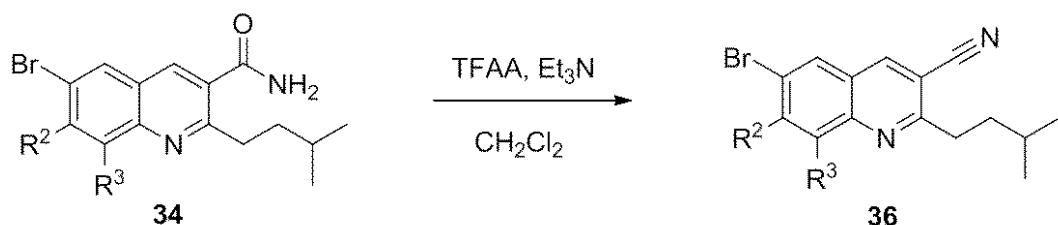
式37の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式（I）で定義されるとおりである）は、スキーム10に記載されるように式34の化合物（スキーム9に示されるように調製）から調製することができる。式34の化合物を、塩基（例えば、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にてトリフルオロ無水酢酸で処理して、式36の化合物が生成する。式36の化合物を、20～150の温度にてリガンド（例えば、SPhosまたはXPhos）の存在もしくは非存在中にて、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式37の化合物が供される。該カップリング反応は、該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。

スキーム10

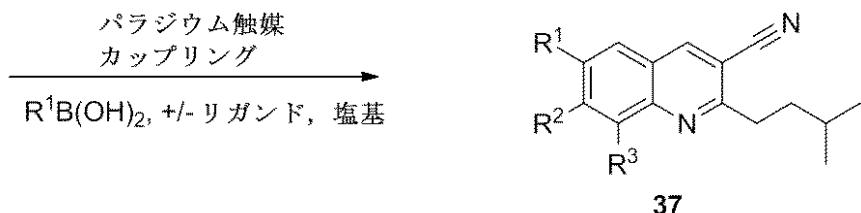
30

40

## 【化13】



10



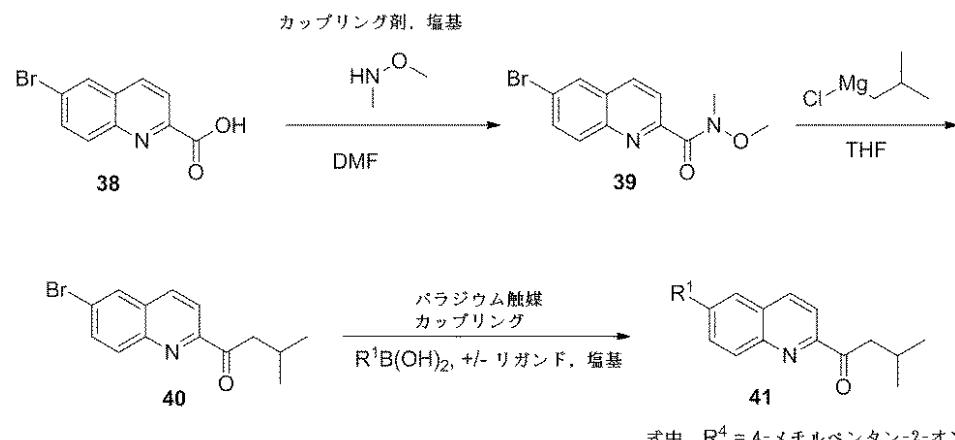
## 【0092】

式41の化合物（式中、R<sup>4</sup> = 4 - メチルペンタン - 2 - オン）は、スキーム11に示されるように式38の化合物から調製することができる。式38の化合物を、カップリング剤（例えば、TBTU）および塩基（例えば、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にてN,O-ジメチルヒドロキシリルアミンで処理して、式39の化合物が生成する。式39の化合物を、溶媒（例えば、THFまたはジエチルエーテル）中にてグリニヤール試薬で処理して、式40の化合物が生成する。式40の化合物を、20 ~ 150 の温度にてリガンド（例えば、SPhosまたはXPhos）の存在もしくは非存在中で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式41の化合物（式中、R<sup>4</sup> = 4 - メチルペンタン - 2 - オン）が供される。該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。

20

## スキーム11

## 【化14】



30

40

## 【0093】

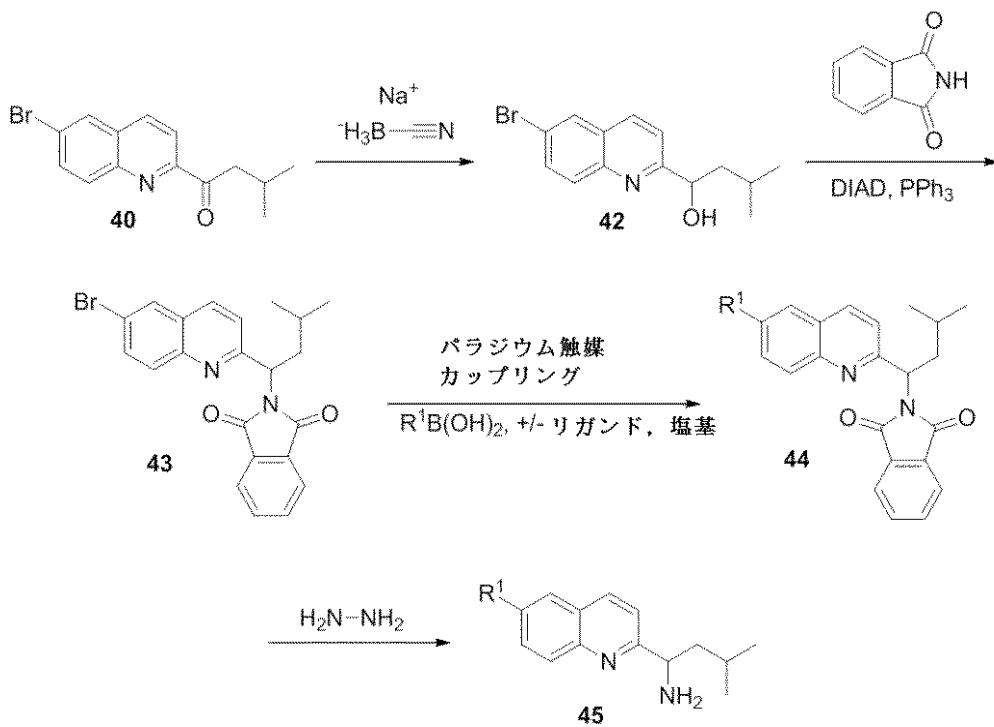
式45の化合物（式中、R<sup>4</sup> = 1 - アミノ - 3 - メチルブチル）は、スキーム12に示されるように式40の化合物（スキーム11で調製）から調製することができる。式40

50

の化合物を還元剤（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム）で処理して、式42の化合物が生成する。式42の化合物を、標準的な条件（例えば、溶媒（例えば、THF）中のDIA<sub>D</sub>、トリフェニルホスフィン）を用いて、アミン供給源（例えば、フタルイミド）とミツノブ反応させて、式43の化合物が生成する。式43の化合物を、20～150の温度にてリガンド（例えば、SPhosまたはXPhos）の存在もしくは非存在下にて、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式44の化合物が供される。該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。式44の化合物のフタレート化合物を試薬（例えば、ヒドラジン）で脱保護して、式45の化合物（式中、R<sup>4</sup>=1-アミノ-3-メチルブチル）が供される。

スキーム12

【化15】



【0094】

式52の化合物（式中、R<sup>4</sup>=1-アミノ-3-メチルブチル）は、スキーム13に示されるように式46の化合物から調製することができる。式46の化合物を酸化剤（例えば、二酸化セレン）で処理して、式47の化合物が生成する。脱水剤（例えば、テトラエトキシチタニウム）の存在下におけるラセミ体または光学的に純粋なt-ブチルスルフィニアミドとのスルフィニアミド形成により、式48の化合物がジアステレオマーの混合物として生じる。式48の化合物を、溶媒（例えば、THFまたはジエチルエーテル）においてグリニヤール試薬で処理して、式49の化合物が生成する。式49の化合物を、40～150の温度にて溶媒（例えば、MeCN、トルエン、THF、またはジオキサン）中でパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、またはPd(OAc)<sub>2</sub>）の存在下において、パラジウム介在のヘキサメチルジチンとカップリングにより変換させて、式50の化合物が供される。式50の化合物を、20～150の温度にて溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、またはジオキサン）中

10

20

30

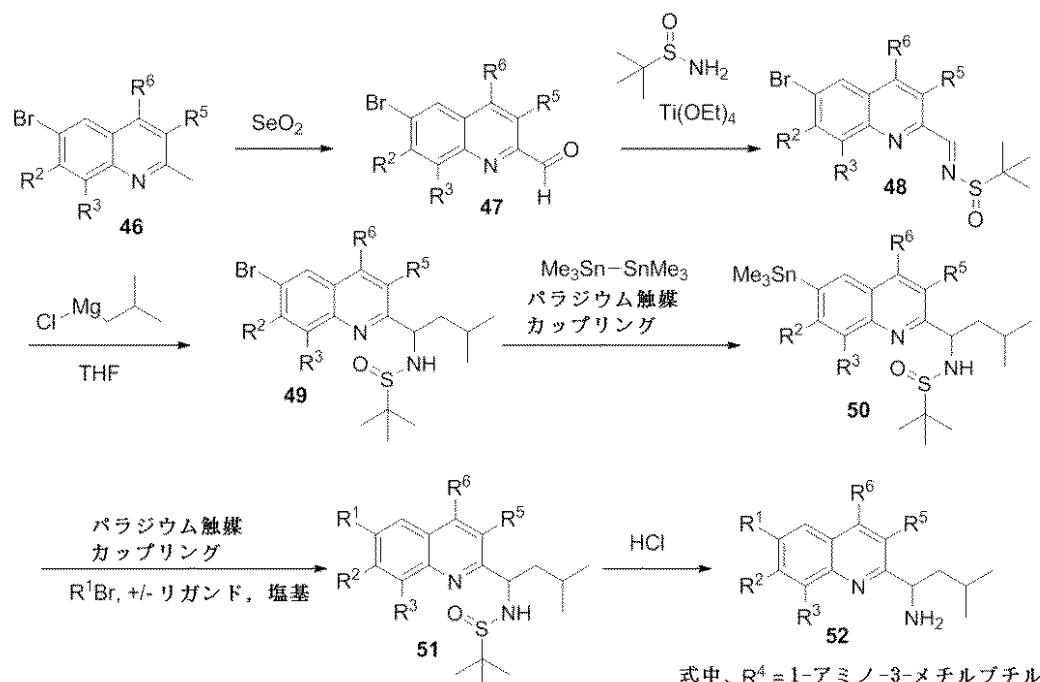
40

50

で添加剤（例えば、臭化もしくはフッ化テトラメチルアンモニウム）の存在もしくは非存在中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、またはPd(OAc)<sub>2</sub>）ならびに塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、ハロゲン化アリールおよびヘテロアリールとスチルカップリングさせて、式51の化合物が供される。該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。式51の化合物の試薬（例えば、HCl）によるスルフィンアミドの脱保護により、式52の化合物（式中、R<sup>4</sup> = 1-アミノ-3-メチルブチル）が供される。

スキーム13

【化16】



【0095】

式57の化合物は、スキーム14に示されるように式46の化合物から調製することができる。式46の化合物を、20~150の温度にてリガンド（例えば、SPhosまたはXPhos）の存在もしくは非存在下で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式53の化合物が供される。該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。式53の化合物を酸化剤（例えば、二酸化セレン）で処理して、式54の化合物が生成される。脱水剤（例えば、テトラエトキシチタニウム）の存在下におけるラセミ混合物または光学的に純粋なt-ブチルスルフィンアミドとのスルフィンアミド形成により、式55の化合物が生じる。式55の化合物を、溶媒（例えば、THFまたはジエチルエーテル）中にてグリニヤール試薬で処理して、式56の化合物がジアステレオマーの混合物として生成する。該ジアステレオマーは、混合物として行うことができ、あるいはシリカゲルクロマトグラフィーまたはHPLCによって分離することもできる。式56の化合物の試薬（例えば、HCl）によるスルフィンアミドの脱保護により、式57の化合物が供される。必要であれば、式57のラセミ化合物は、キラルHPLCにより2種類のエナンチオマーに分割することができる。

スキーム14

10

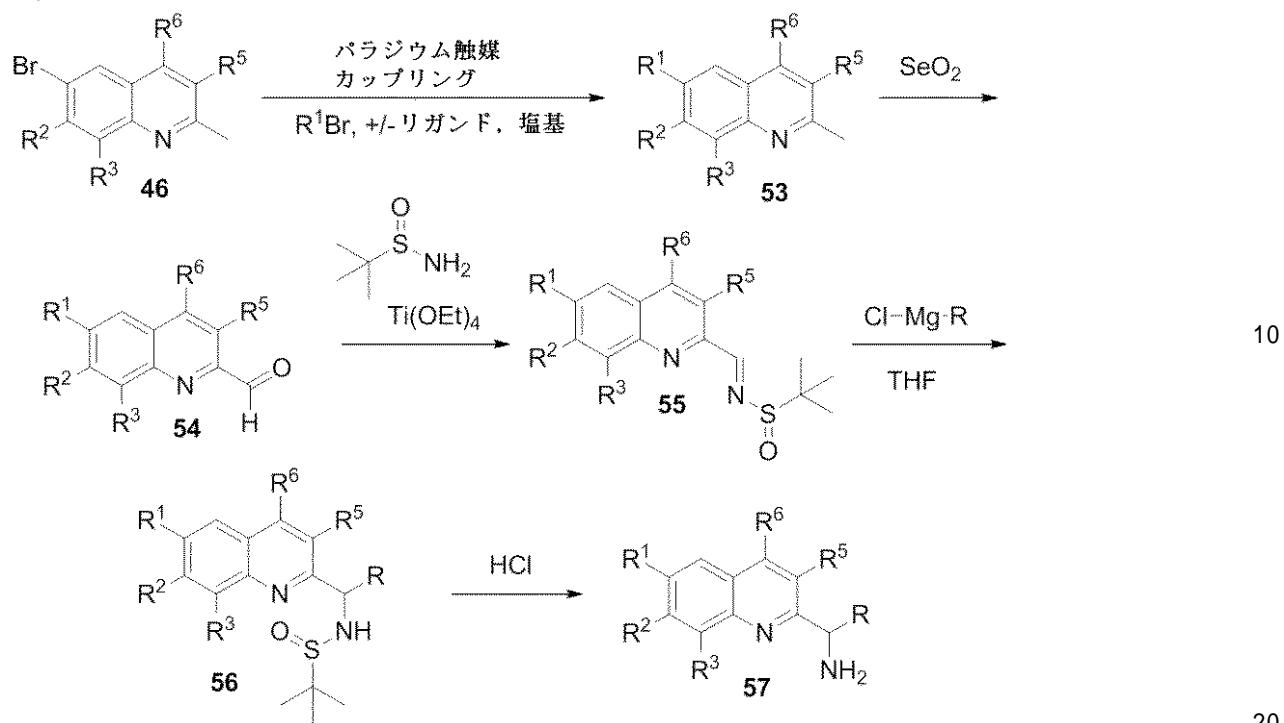
20

30

40

50

## 【化17】

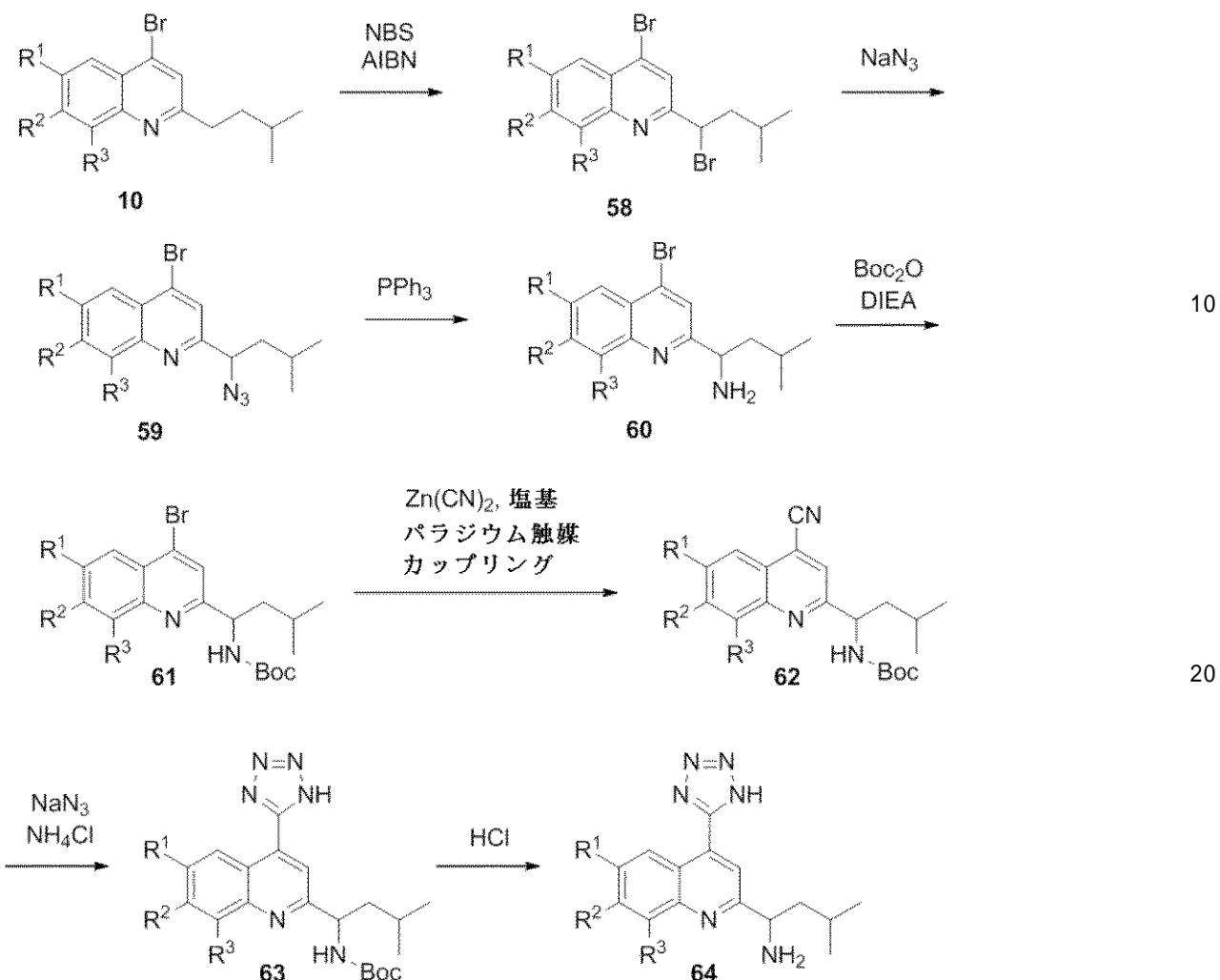


## 【0096】

スキーム15に記載の方法を用いて、式64の化合物は、式10の化合物（スキーム2に記載されるように調製）から調製することができる。式10の化合物を、溶媒（例えば、四塩化炭素）中のAIBNの存在下におけるNBSで処理して、式58の化合物を得ることができる。式58の化合物を、高温にて溶媒（例えば、アセトン）中のアジ化ナトリウムで処理して、式59の化合物を得ることができる。式59の化合物におけるアジド基を溶媒（例えば、THF）中のトリフェニルホスフィンで還元して、式60の化合物を得ることができる。基（例えば、BOC）によるアミンの保護、続いて80～150の温度での溶媒系（例えば、DMFおよび水）中のカップリング剤（例えば、トリスジベンジリデンアセトン）およびリガンド（例えば、DPPF）の存在下におけるZn(CN)<sub>2</sub>とのネギシカップリングにより、式62の化合物が供される。式62の化合物における二トリルのテトラゾールへの変換は、80～120の温度にて溶媒（例えば、DMF）中のアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムの存在下で行われて、式63の化合物を生じることができる。式63の化合物を試薬（例えば、HCl）で脱保護して、式64の化合物が供される。必要に応じて、ラセミ体の式64の化合物は、キラルHPLCにより2種類のエナンチオマーに分離することができる。

スキーム15

## 【化18】



## 【0097】

30

式74の化合物は、スキーム16に示されるように式65の化合物から調製することができる。化合物65を、酸（例えば、PPA）の存在下でエチル3-オキソブタノエートと縮合させて、式66の化合物を得ることができる。式66の化合物を、20～150の温度にてリガンド（例えば、S PhosまたはX Phos）の存在もしくは非存在下で、溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはこれらの組み合わせ）中のパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(OAc)<sub>2</sub>）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下において、アリールおよびヘテロアリールボロン酸とカップリングさせて、式67の化合物が供される。該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。式67の化合物を試薬（例えば、PBr<sub>3</sub>）で処理して、式68の化合物が生成される。式68の化合物を酸化剤（例えば、二酸化セレン）で処理して、式69の化合物が生成される。脱水剤（例えば、テトラエトキシチタニウム）の存在下におけるラセミ混合物または光学的に純粋なt-ブチルスルフィンアミドとのスルフィンアミド形成により、式70の化合物が供される。式70の化合物を溶媒（例えば、THFまたはジエチルエーテル）中のグリニヤール試薬で処理して、式71の化合物がジアステレオマーの混合物として生成される。該ジアステレオマーは、混合物として行うことができ、あるいはシリカゲルクロマトグラフィーまたはHPLCによって分離することもできる。式71の化合物を、20～150の温度にて溶媒（例えば、DME、DMF、トルエン、THF、またはジオキサン）の存在もしくは非存在中の添加剤

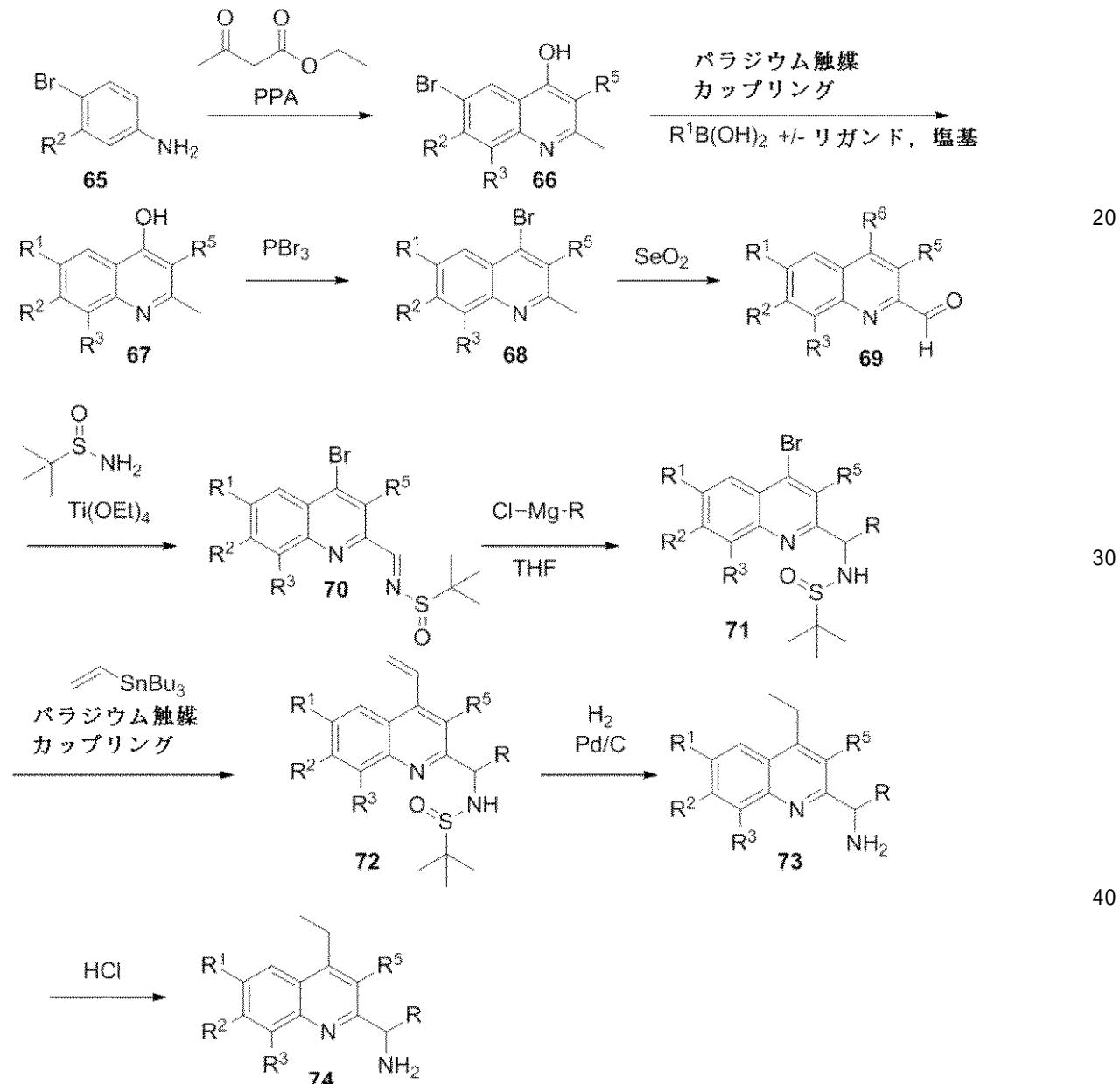
40

50

(例えば、臭化もしくはフッ化テトラメチルアンモニウム)の存在もしくは非存在中のパラジウム触媒(例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、またはPd(OAc)<sub>2</sub>)および塩基(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム)の存在下において、トリブチルエテニルスタンナンとスティルカップリングさせて、式72の化合物が供される。該反応混合物を標準的な研究室の方法を用いて加熱することによって、あるいは該反応混合物をマイクロ波中で加熱することによって行われる。式72の化合物は、溶媒(例えば、メタノールまたはエタノール)中でパラジウム炭素の存在下において水素化されて、式73の化合物を生じることができる。試薬(例えば、HCl)による式73の化合物のスルフィンアミドの脱保護により、式74の化合物が供される。必要に応じて、式74のラセミ化合物は、キラルHPLCにより2種類のエナンチオマーに分離させることができる。

スキーム16

【化19】



【0098】

式75の中間体は、スキーム17に示されるように調製する。2-アミノ-4-プロモピリジンは、溶媒(例えば、DMFまたはDCM)中で塩基(例えば、TEAまたはDIEA)の存在下にて酸クロリドを用いてアシル化されて、式75の中間体化合物を生じる

10

20

30

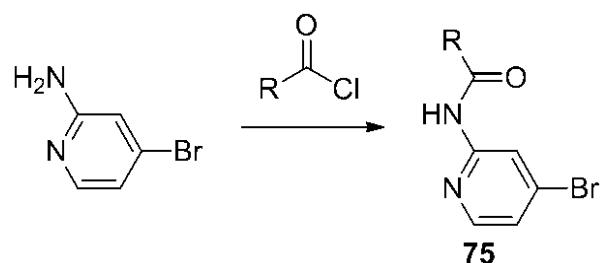
40

50

ことができる。

スキーム 17

【化 20】



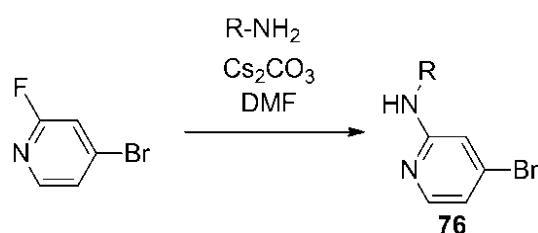
10

【0099】

式 76 の中間体は、スキーム 18 に示されるように調製する。4 - プロモ - 2 - フルオロピリジンは、溶媒（例えば、DMF）中の塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にてアルキルアミンで処理されて、式 76 の中間体化合物を生じることができる。

スキーム 18

【化 21】



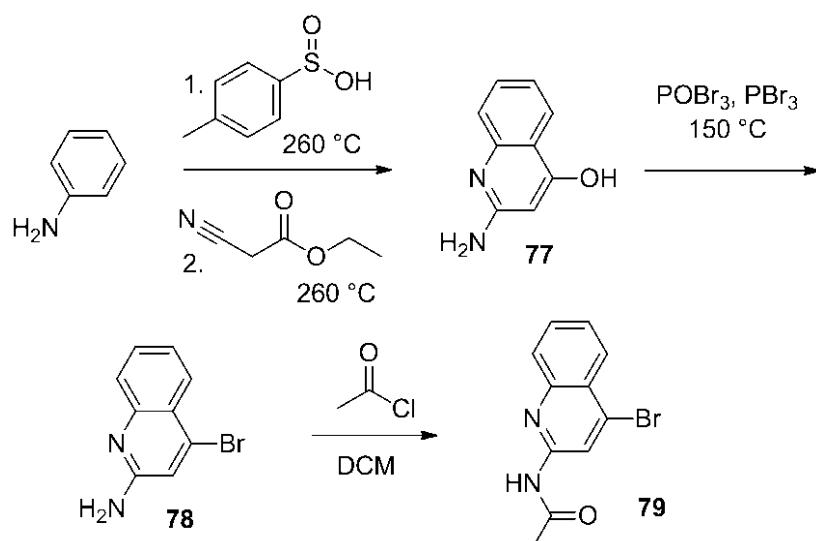
20

【0100】

中間体 79 は、スキーム 19 に示されるように調製できる。アニリン化合物は、260 にて 4 - メチルベンゼンスルフィン酸で処理され、続いて、260 にて 2 - シアノ酢酸エチルで処理されて、化合物 77 を生じることができる。中間体 77 は、150 にてオキシ臭化リンおよび三臭化リンの存在下で臭素化されて、プロミド化合物 78 を生じることができる。中間体 78 は、DCM 中にて塩化アセチルでアシル化されて、中間体 79 を生じることができる。

スキーム 19

【化 22】



30

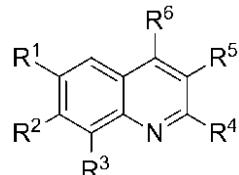
【0101】

50

スキーム 1 - 16 を用いて合成された様々な類似体化合物を表 1 に記載する。AAK1

。

表 1  
【化 2 3】



( I )

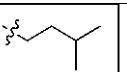
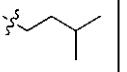
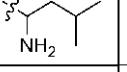
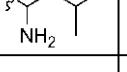
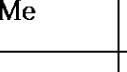
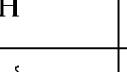
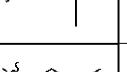
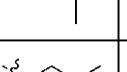
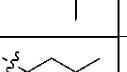
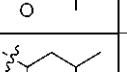
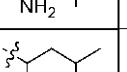
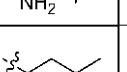
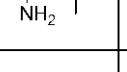
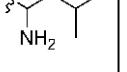
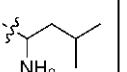
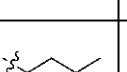
10

【表 1】

実施例 化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
1		H	H		H	OH	293.1
2		H	H		H	OMe	307.2
3		H	H		H	Br	355.0
4		H	H		H	H	277.1
5		H	H		H	N(Me) <sub>2</sub>	320.1
6		H	H		H	CN	302.1
7		H	H		H	CN	317.2
8		H	H		H	CN	317.2
9		OMe	H		H	OH	313.1

20

30

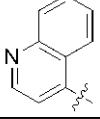
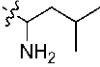
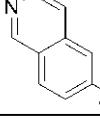
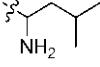
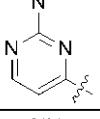
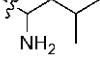
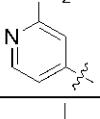
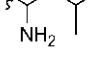
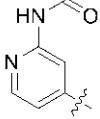
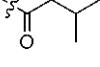
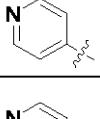
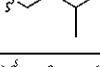
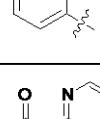
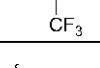
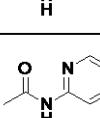
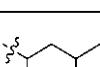
1 0		OMe	H		H	Br	375.0
1 1		OMe	H		H	CN	322.1
1 2		OMe	H		H	CN	337.1
1 3		OMe	H		H	CN	337.1
1 4		H	H	Me		OH	293.0
1 5		H	H	H		OH	279.2
1 6		H	H		Br	OH	371.1
1 7		H	H		CONH <sub>2</sub>	H	320.1
1 8		H	H		CN	H	302.1
1 9		H	H		H	H	291.1
2 0		H	H		H	H	292.2
2 1		H	H		H	H	292.2
2 2		H	H		H	H	322.2
2 3		H	H		H	H	322.2
2 4		H	H		H	H	322.1
2 5		H	H		H	H	331.0

10

20

30

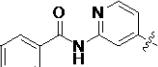
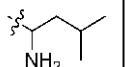
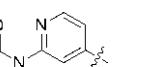
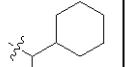
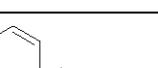
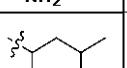
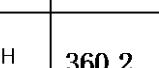
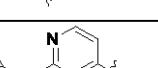
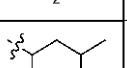
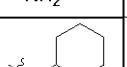
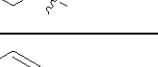
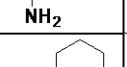
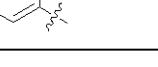
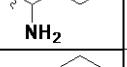
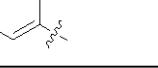
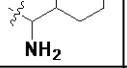
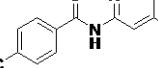
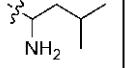
40

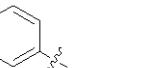
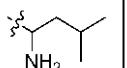
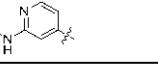
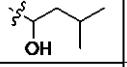
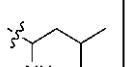
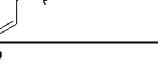
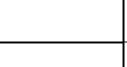
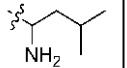
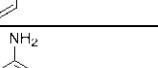
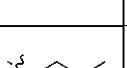
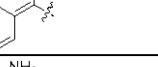
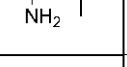
2 6		H	H		H	H	342.0
2 7		H	H		H	H	342.0
2 8		H	H		H	H	336.0
2 9		H	H		H	H	307.0
3 0		H	H		H	H	348.0
3 1		H	H		H	=S	309.2
3 2		H	H		H	H	375.0
3 3		H	H		H	H	349.2
3 4		H	H		H	H	349.2

10

20

30

35		H	H		H	H	429.2
36		H	H		H	H	375.2
37		H	H		H		360.2
38		H	H		H	H	347.2
39		H	H		H	CONH <sub>2</sub>	361.0
40		H	H		H	CONH <sub>2</sub>	361.2
41		H	H		H	CN	(M-H) <sup>-</sup> : 341.2
42		H	H		H	H	479.2
43		H	H		H	Et	320.2

44		H	F		H	CN	335.2
45		H	H		H	H	350.2
46		H	H		H	H	399.2
47		H	H		H	H	399.2
48		H	H		H	H	357.2
49		H	H		H	H	357.2
50		H	H		H	H	332.2

## 【0102】

具体的な実施態様の説明

下記の実施例において、プロトンNMRスペクトルは、Bruker 400または500

10

20

30

40

50

0.0 MHz NMR 分光計のいずれかで記録した。化学シフトはテトラメチルシランと比較した 値で報告する。液体クロマトグラフィー (LC) / 質量スペクトルは、下記方法の少なくとも1つを用いて、Waters Micromass ZQに接続した島津LC上で流動させた。HPLC 保持時間は、下記方法の少なくとも1つを用いて取得した：

LC - MS 方法：

LC / MS 方法 A = カラム：PUROSPHER@star RP - 18 (4 X 55 mm), 3 μm；緩衝液：水中の 20 mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相 A：緩衝液 + ACN (90 + 10)；移動相 B：緩衝液 + MeCN (10 + 90)；流速：2.5 mL / 分)

LC / MS 方法 B = カラム：ZORBAX SB C18 (4.6 X 50 mm), 5 μm；陽性モード移動相 A：10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；移動相 B：90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；流速：5 mL / 分)

LC / MS 方法 C = カラム - Ascentis Express C8 (5 X 2.1 mm), 2.7 μm；移動相 A：2% MeCN - 98% H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>COOH；移動相 B：98% ACN - 2% H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>COOH；流速：1 / 分)

LC / MS 方法 D = カラム - ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 X 50 mm), 1.7 μm；移動相 A：水中の 0.1% TFA；移動相 B：ACN；流速：1 mL / 分)

LC / MS 方法 E = カラム - Ascentis Express C18 (5 X 2.1 mm), 2.7 μm；移動相 A：2% MeCN - 98% H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>COOH；移動相 B：98% ACN - 2% H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>COOH；流速：1 mL / 分)

【0103】

キラルHPLC 方法：

方法 A1 : CHIRALCEL OJH (250 x 4.6) mm 5ミクロン

移動相：n-ヘキサン：エタノール (80 : 20) 中の 0.2% DEA

方法 A2 : CHIRALCEL OJH (250 x 4.6) mm 5ミクロン

移動相：n-ヘキサン：エタノール (70 : 30) 中の 0.2% DEA

方法 B1 : CHIRALCEL AD-H (250 x 4.6) mm 5ミクロン

移動相：n-ヘキサン：エタノール (70 : 30) 中の 0.2% DEA

方法 B2 : CHIRALCEL AD-H (250 x 4.6) mm 5ミクロン

移動相：n-ヘキサン：エタノール (50 : 50)

方法 C1 : CHIRALCEL - ASH (250 x 4.6) mm 5ミクロン

移動相：n-ヘキサン：エタノール (70 : 30) 中の 0.2% DEA

方法 D1 : CHIRALCEL IC (250 x 4.6) mm 5ミクロン

移動相：ヘキサン：エタノール (70 : 30) 中の 0.2% DEA

【0104】

キラルSFC 方法：

方法 A1 : カラム：CHIRALCEL OD H；共溶媒：メタノール中の 0.5% DEA；共溶媒% : 30；総流速：3 g / 分；カラム温度：34.8；気圧：100 bar；装置：THAR SFC

方法 A2 : カラム：CHIRALCEL OD H；共溶媒：メタノール中の 0.5% DEA；共溶媒% : 25；総流速：3 g / 分；気圧：100 bar；装置：THAR SFC

方法 B1 : カラム：LUX - C4；共溶媒：メタノール中の 0.5% DEA；共溶媒% : 40；総流速：3 g / 分；気圧：103 bar；装置：THAR SFC

HPLC 分析法：

方法 A : Water analytical C18 sunfire カラム (4.6 x 150 mm, 3.5 μm)；移動相：緩衝液：H<sub>2</sub>O 中の 0.05% TFA pH = 2.5 (アンモニアで調整)

A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5), B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5)

: 5 ) ; 0 - 15 分, 0 % B 50 % B ; 15 - 18 分、50 % B 100 % B ; 18 - 23 分、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分; = 254 nm および 220 nm ; 流動時間 = 28 分

方法 B : Waters analytical phenyl Xbridge カラム (4.6 x 150 mm, 3.5 μm), 移動相: 緩衝液: H<sub>2</sub>O 中の 0.05% TFA pH = 2.5 (アンモニアで調整)

A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5), B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5) ; 0 - 15 分, 0 % B 50 % B ; 15 - 18 分、50 % B 100 % B ; 18 - 23 分、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分; = 254 nm および 220 nm ; 流動時間 = 28 分。 10

方法 C : Waters analytical C18 sunfire カラム (4.6 x 150 mm, 3.5 μm); 移動相: 緩衝液: H<sub>2</sub>O 中の 0.05% TFA pH = 2.5 (アンモニアで調整)

A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5), B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5) ; 0 - 12 分, 10 % B 100 % B ; 12 - 15 分、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分; = 254 nm および 220 nm ; 流動時間 = 17 分。

方法 D : Waters analytical phenyl Xbridge カラム (4.6 x 150 mm, 3.5 μm), 移動相: 緩衝液: H<sub>2</sub>O 中の 0.05% TFA pH = 2.5 (アンモニアで調整)

A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5), B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5) ; 0 - 12 分、10 % B 100 % B ; 12 - 15 分, B 100 % B ; 流速 = 1 mL / 分; = 254 nm および 220 nm ; 流動時間 = 17 分。 20

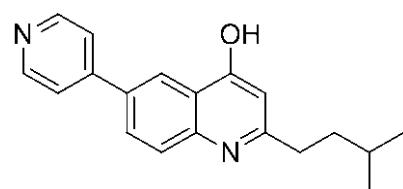
方法 E : ECLIPSE XDB C18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μm); 移動相 A = H<sub>2</sub>O 中の 20 mM NH<sub>4</sub>OAc, B = アセトニトリル; 0 - 12 分, 10 % B 100 % B ; 12 - 15 分、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分; = 254 nm および 220 nm ; 流動時間 = 18 分。

方法 F : Waters analytical phenyl Xbridge C18 カラム (4.6 x 150 mm, 3.5 μm), 移動相: A = H<sub>2</sub>O 中の 20 mM NH<sub>4</sub>OAc, B = アセトニトリル; 0 - 12 分, 10 % B 100 % B ; 12 - 15 分, B 100 % B ; 流速 = 1 mL / 分; = 254 nm および 220 nm ; 流動時間 = 20 分。 30

#### 【0105】

#### 実施例 1

2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール  
【化 24】



パート A .

メチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート

0 で THF (220 mL) 中の水素化ナトリウム (3.37 g, 84 mmol) の懸濁液に、THF (50 mL) 中のメチル 3 - オキソヘプタノエート (8.9 g, 77 mmol) をカニューレにより加えた。反応混合液を 0 で 15 分間攪拌した。次いで n - BuLi (50.3 mL, 80 mmol) をシリングにより 0 で 15 分かけて滴下して加えた。0 で 15 分間攪拌し続けた。続いて、THF (50 mL) 中に溶解させた 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (14.81 g, 80 mmol) をカニューレにより滴下して加えた。冷却槽を取り外し、該反応混合物を室温に温め、4 時間攪拌した。該反応物を、3 M HCl 溶液 (水溶液) (60 mL) を加えることによりクエンチした。該混合物を分液漏斗に移し、水層をエーテルで抽出した (1 x 300 mL、続いて 2 x 150 mL) 50

。有機層を合わせて、中性になるまで水 (5 × 150 mL)、続いて食塩水 (150 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中の 15% 30% 酢酸エチル)、メチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート (4.65 g, 収率 35%) を淡黄色の油状物として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.76 (s, 3 H), 3.48 (s, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 1.47 - 1.62 (m, 3 H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 6 H).

## 【0106】

パート B.

(E) - メチル 3 - ((4 - ブロモフェニル)アミノ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート

10

トルエン (30 mL) 中の 4 - ブロモアニリン (5.09 g, 29.6 mmol) およびメチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート (5.10 g, 29.6 mmol) の溶液に、酢酸 (0.848 mL, 14.8 mmol) および 4 モレキュラ・シーブス (5.0 g) を加えた。該混合物を 85 °C で 24 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で 10% 50% 酢酸エチル)、(E) - メチル 3 - ((4 - ブロモフェニル)アミノ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート (4.51 g, 収率 47%) を淡黄色の固体物として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.33 (br s, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 4 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 6.57 - 6.63 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 2.56 - 2.64 (m, 2 H), 1.49 - 1.64 (m, 3 H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 6 H)

20

## 【0107】

パート C.

6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 4 (1 H) - オン

100 mL の丸底フラスコ内のフェニルエーテル (40 mL) およびメチル 3 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート (2.25 g, 6.90 mmol) の混合物を 250 °C で 1 時間加熱した。該混合物を冷まし、別の油浴内で 40

に予め加熱したヘキサン (200 mL) を含有する大きなフラスコに移した。該固体物をブフナー漏斗で収集し、ヘキサンで洗浄して、6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 4 (1 H) - オン (1.62 g, 収率 80%) を褐色の固体物として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.66 (s, 1 H), 8.12 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.99 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 2.57 - 2.64 (m, 2 H), 1.52 - 1.65 (m, 3 H), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 294.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNOについての理論値 294.0].

30

## 【0108】

パート D.

2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 (1 H) - オン

トルエン (32 mL) およびエタノール (8 mL) 中の 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 4 (1 H) - オン (1.50 g, 5.10 mmol) の溶液に、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (0.940 g, 7.65 mmol) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6.12 mL, 6.12 mmol) を加えた。該混合物を数分間の超音波処理により脱気した。次に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.589 g, 0.510 mmol) を加え、該混合物を 95 °C で 3 時間加熱した。反応混合液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 5% MeOH で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (25 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 5% MeOH で抽出した (3 × 50 mL)。最初の抽出後、存在する固体物ブフナー漏斗で回収した。濾液を分液漏斗に注ぎ入れ、2 回以上抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し (25 mL)、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の固体物を得た。該固体物をブフナー漏斗で回収し、該濾液の濃縮から固体物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより別々に精製して(ジクロロメタン中の 4% 10% メタノール)、所望生成物を 820 mg および 270 mg ずつ得た。該生成物を合わせて、2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール (1.15 g, 収率 50%) を得た。

40

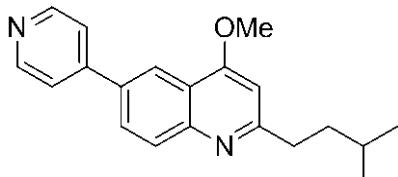
率 77% ) を淡黄色の固体として得た :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 11.67 (s, 1 H), 8.66 (dd,  $J=4.5, 1.5$  Hz, 1 H), 8.43 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.09 (dd,  $J=8.8, 2.3$  Hz, 1 H), 7.78 (dd,  $J=4.6, 1.6$  Hz, 2 H), 7.68 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 3.18 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 2.61 - 2.66 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 3 H), 0.96 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 293.1 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ についての理論値 293.2].

## 【0109】

## 実施例 2

## 2 - イソペンチル - 4 - メトキシ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン

## 【化25】



10

室温で DMF (1 mL) 中の 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール (40 mg, 0.137 mmol) (実施例 1 に記載されるように製造) の溶液に、水素化ナトリウム (10.9 mg, 0.274 mmol) を加えた。15 分間攪拌し、ヨードメタン (0.026 mL, 0.410 mmol) をシリングにより加えた。反応混合液を室温で 45 分間攪拌した。反応混合液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (1 mL) でクエンチし、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 5%  $\text{MeOH}$  で抽出した (5 × 10 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (10 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 2% - 7% メタノール)、2 - イソペンチル - 4 - メトキシ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン (18.6 mg, 収率 44%) を黄色の油状物として得た :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.69 - 8.74 (m, 2 H), 8.46 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J=8.8, 2.3$  Hz, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 2.94 - 3.00 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 3 H), 1.02 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 307.2 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ についての理論値 307.2].

20

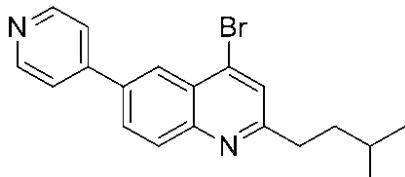
## 【0110】

30

## 実施例 3

## 4 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン

## 【化26】



室温で DMF (2.5 mL) 中の 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール (250 mg, 0.855 mmol) (実施例 1 に記載されるとおりに製造) の懸濁液に、三臭化リン (0.097 mL, 1.026 mmol) をシリングにより加えた。該反応物は発熱した。反応混合液を室温で 20 分間攪拌した。氷水 (10 mL) を加え、該混合物を室温で 30 分間攪拌した。該混合物の pH は、1 N  $\text{NaOH}$  (水溶液) を加えることにより  $\text{pH} = 8$  に調整した。該混合物を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) を含有する分液漏斗に移し、該水層をジクロロメタン中の 10% メタノールで抽出した (4 × 15 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (10 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 2% - 7% メタノール)、4 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン (181 mg, 収率 60%) を橙色の油状物として得、静置して凝固させた :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.77 (br. s., 2 H), 8.4

40

50

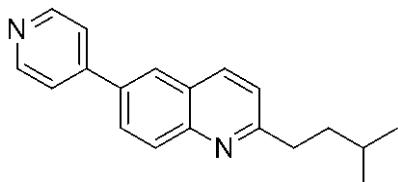
3 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.02 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 3 H), 1.02 (d,  $J=6.5$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 355.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>についての理論値 355.1].

## 【0111】

## 実施例4

## 2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン

## 【化27】



10

4-ブロモ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン (25 mg, 0.070 mmol) (実施例3に記載されるとおりに製造)を、エタノール (1 mL) 中に溶解させ、パラジウム炭素 (10%, デグサタイプ) (30.0 mg, 0.014 mmol) で処理した。該混合物を 1 atm にて水素雰囲気下で 2 時間置いた。該混合物を、メタノールですすぎながら珪藻土 (セライト (登録商標)) のパッドに通して濾過し、該濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 2% 4% メタノール)、2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン (5 mg, 収率 24%) を淡黄色の油状物として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (d,  $J=5.5$  Hz, 2 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 8.08 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.99 (dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz, 1 H), 7.66 (dd,  $J=4.5$ , 1.8 Hz, 2 H), 7.41 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 3.05 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 3 H), 1.02 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 277.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>についての理論値 277.2].

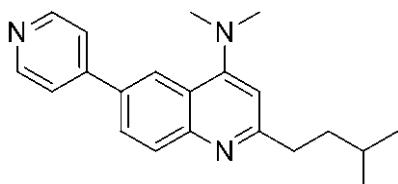
20

## 【0112】

## 実施例5

## 2-イソペンチル-N,N-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-アミン

## 【化28】



30

N-メチル-2-ピロリジノン (1 mL) 中の 4-ブロモ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン (45 mg, 0.127 mmol) (実施例3に記載されるとおりに製造) の溶液に、ジメチルアミン (THF 中で 2 M) (0.317 mL, 0.633 mmol) を加え、該混合物を 100 度 14 時間加熱した。反応混合液を、エーテル (20 mL) を含有する分液漏斗に移した。有機層を水で洗浄した (3 × 5 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (5 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 4% 8% メタノール)、2-イソペンチル-N,N-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-アミン (5 mg, 収率 12%) を無色の油状物として得た。該生成物を逆相 HPLC によりさらに精製した (5% MeCN: 95% 水 95% MeCN: 5% 水 (0.1% TFA を含有))。該有機溶媒を減圧下で留去し、混合溶液を凍結し、凍結乾燥機に置き、2-イソペンチル-N,N-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-アミン (5 mg, 収率 12%) を淡黄色の固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.89 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 8.82 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.41 (d,  $J=9.0$ , 2.0 Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 8.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J=9.0$ , 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 8.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J=9.0$ , 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H); LCMS (ESI) m/e 277.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>についての理論値 277.2].

40

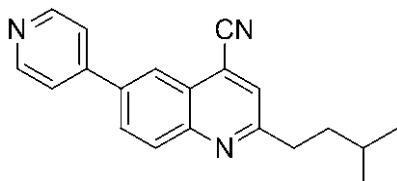
50

s, 1 H), 3.63 (s, 6 H), 2.99 (dd,  $J=9.0, 7.0$  Hz, 2 H), 1.72 - 1.80 (m, 3 H), 1.06 (d,  $J=6.5$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 320.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>についての理論値 320.2].

## 【0113】

## 実施例 6

2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル  
【化29】



10

4 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン (180 mg, 0.507 mmol) (実施例3に記載されるとおりに製造)を、DMF (5 mL) および水 (0.25 mL) 中に溶解させた。該混合物を超音波処理により数分間脱気した。シアン化亜鉛 (33.8 mL, 0.532 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23.20 mg, 0.025 mmol)、およびdppf (28.1 mg, 0.051 mmol) を加え、該反応混合物をN<sub>2</sub>下において120 °Cで1.25時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、エーテル (100 mL) を含有する分液漏斗に移し、有機層を水で洗浄して (5 × 15 mL)、残ったDMFを除去した。有機層を合わせて、食塩水 (15 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (ジクロロメタン中の1% - 5% メタノール)、2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (138 mg, 収率90%) を紅色の固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (d,  $J=5.5$  Hz, 2 H), 8.40 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.28 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.12 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 3 H), 3.05 - 3.11 (m, 2 H), 1.68 - 1.80 (m, 3 H), 1.03 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 302.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>についての理論値 302.2].

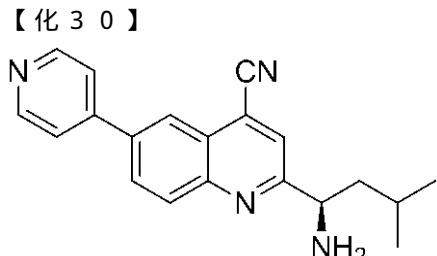
20

## 【0114】

## 実施例 7

(-)-(R)-2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル  
【化30】

30



## パートA.

2 - (1 - プロモ - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル  
40

四塩化炭素 (6 mL) 中の2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (500 mg, 1.66 mmol) およびAIBN (136 mg, 0.830 mmol) の溶液に、NBS (325 mg, 1.83 mmol) を加えた。続けて、反応混合液を75 °Cで3.5時間加熱した。さらにNBS (110 mg) およびAIBN (60 mg) を加え、さらに2.5時間攪拌し続けた。該混合物を室温に冷まし、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (10 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の2% - 7% メタノール)、2 - (1 - プロモ - 3 - メ

50

チルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (510 mg, 収率 81%) を褐色の固体として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.81 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 8.42 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 8.15 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.73 (dd,  $J=4.5, 1.5$  Hz, 2 H), 5.28 - 5.34 (m,  $J=8.8, 6.8$  Hz, 1 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 2.15 (dt,  $J=14.3, 7.2$  Hz, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 1.05 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 380.0 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_3$ についての理論値 380.1]; LCMS (ESI) m/e 380.0 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_3$ についての理論値 380.1].

## 【0115】

パート B.

2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル

コニカルバイアル内のアセトン (1 mL) 中の 2 - (1 - ブロモ - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (700 mg, 1.841 mmol) の溶液を、アジ化ナトリウム (1.20 g, 18.41 mmol) で処理した。該混合物を 70 度で 3 時間加熱した。反応混合液を、水 (20 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出した (3 x 20 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (20 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 1% - 3% メタノール)、2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (480 mg, 収率 76%) を褐色の油状物として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.80 (dd,  $J=4.5, 1.5$  Hz, 2 H), 8.43 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 8.16 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.70 (dd,  $J=4.5, 1.8$  Hz, 2 H), 4.82 (dd,  $J=9.0, 5.5$  Hz, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.06 (d,  $J=2.5$  Hz, 3 H), 1.04 (d,  $J=2.5$  Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 343.1 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_6$ についての理論値 343.2].

## 【0116】

該エナンチオマーは、キラルクロマトグラフィーにより分離した (Chiralcel AD - H カラム,  $30 \times 250$  mm, 5  $\mu\text{m}$ , 15% メタノール (0.1% ジエチルアミンを含有) / 85%  $\text{CO}_2$ , 150 bar, 35, 70 mL/分,  $\lambda = 260$  nm) :

## 【0117】

ピーク 1:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.80 (dd,  $J=4.5, 1.5$  Hz, 2 H), 8.43 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 8.16 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.70 (dd,  $J=4.5, 1.8$  Hz, 2 H), 4.82 (dd,  $J=9.0, 5.5$  Hz, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.06 (d,  $J=2.5$  Hz, 3 H), 1.04 (d,  $J=2.5$  Hz, 3 H);

## 【0118】

ピーク 2:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.80 (dd,  $J=4.5, 1.5$  Hz, 2 H), 8.43 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 8.16 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.70 (dd,  $J=4.5, 1.8$  Hz, 2 H), 4.82 (dd,  $J=9.0, 5.5$  Hz, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.06 (d,  $J=2.5$  Hz, 3 H), 1.04 (d,  $J=2.5$  Hz, 3 H);

## 【0119】

パート C.

2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル

THF (4 mL) 中の 2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (パート B からのピーク 1) (90 mg, 0.263 mmol) の溶液を、トリフェニルホスフィン (138 mg, 0.526 mmol) で

10

20

30

40

50

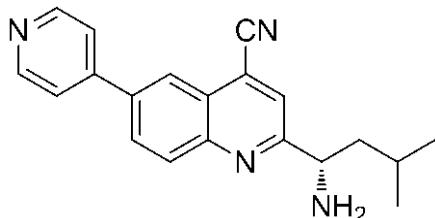
処理した。該混合物を室温で3時間攪拌した。水(0.2mL)を加え、該混合物を50で24時間加熱した。反応混合液を濃縮し、該生成物を逆相HPLCにより精製した(5% MeCN:95%水 95% MeCN:5%水(0.1%TFAを含有))。該有機溶媒を減圧下で留去し、混合溶液を凍結し、凍結乾燥機に置き、(-)-(R)-2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル(75mg, 収率52%)をTFA塩として得た: [ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> -3.81 (c 0.105, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.84 - 8.87 (m, 2 H), 8.59 (br s, 3 H), 8.46 - 8.50 (m, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 2 H), 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 2 H), 1.62 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1 H), 0.95 (dd, J=6.4, 4.4 Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 317.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>についての理論値 317.2]. 絶対立体化学はX線結晶学によって決定した。 10

## 【0120】

## 実施例8

(+)-(S)-2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル

## 【化31】



20

THF(4mL)中の2-(1-アジド-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル(実施例7のパートBからのピーク2)(80mg, 0.234mmol)の溶液を、トリフェニルホスフィン(123mg, 0.467mmol)で処理した。該混合物を室温で3時間攪拌した。水(0.2mL)を加え、該混合物を50で24時間加熱した。反応混合液を濃縮し、該生成物を逆相HPLCにより精製した(5% MeCN:95%水 95% MeCN:5%水(0.1%TFAを含有))。該有機溶媒を減圧下で留去し、混合溶液を凍結し、凍結乾燥機に置き、(+)-(S)-2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル(61mg, 収率48%)をTFA塩として得た: [ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> 3.64 (c 0.055, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.84 - 8.87 (m, 2 H), 8.59 (br s, 3 H), 8.46 - 8.50 (m, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 2 H), 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 2 H), 1.62 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1 H), 0.95 (dd, J=6.4, 4.4 Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 317.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>についての理論値 317.2]. 絶対立体化学はX線結晶学によって決定した。 30

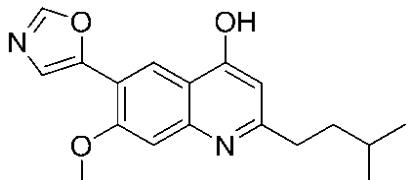
## 【0121】

## 実施例9

2-イソペンチル-7-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)キノリン-4-オール

40

## 【化32】



パートA.

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

MeOH(7mL)中の2-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド(700mg, 3.86mmol)およびTosMIC(754mg, 3.86mmol)の溶液に、炭酸

50

カリウム ( 5 6 1 m g , 4 . 0 6 m m o l ) を加えた。反応混合液を 3 時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷まし、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 5 m L ) を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチル抽出した ( 3 × 5 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 2 5 m L ) で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 3 0 % 4 0 % 酢酸エチル ) 、 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル ) オキサゾール ( 7 3 2 m g , 収率 8 6 % ) を黄色の固体物として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub>) 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.08 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 221.3 [(M+H)<sup>+</sup>, C <sub>10</sub>H <sub>9</sub>N <sub>2</sub>O <sub>4</sub>についての理論値 221.1].

【 0 1 2 2 】

10

パート B .

3 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) アニリン

5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル ) オキサゾール ( 7 0 0 m g , 3 . 1 8 m m o l ) を、 P a r r ボトル内で E t O H ( 3 0 m L ) および C H C l <sub>3</sub> ( 1 5 m L ) 中に溶解させた。 1 0 % パラジウム炭素 ( 6 7 7 m g , 0 . 3 1 8 m m o l , デグサタイプ ) を加え、該混合物を、 4 0 p s i における H <sub>2</sub> 下で P a r r 振盪機に 1 . 5 時間置いた。該触媒を珪藻土 ( セライト ( 登録商標 ) ) のパッドに通して濾過することにより除去し、濾液を濃縮した。該生成物を酢酸エチル / エタノールから結晶化して、 3 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) アニリン ( 4 9 6 m g , 収率 8 2 % ) を灰色の固体物として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>) 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 191.3 [(M+H)<sup>+</sup>, C <sub>10</sub>H <sub>11</sub>N <sub>2</sub>O <sub>2</sub>についての理論値 191.1].

20

【 0 1 2 3 】

パート C .

( E ) - メチル 3 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) フェニルアミノ ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート

トルエン ( 1 5 m L ) 中の 3 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) アニリン ( 2 . 6 5 g , 1 3 . 9 4 m m o l ) およびメチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート ( 2 . 4 0 g , 1 3 . 9 4 m m o l ) の溶液に、酢酸 ( 0 . 7 9 8 m L , 1 3 . 9 4 m m o l ) および 4 モレキュラ・シーブス ( 3 . 5 g ) を加えた。該混合物を 8 5 で 2 4 時間加熱した。 ( 2 時間加熱し、トルエン中の出発物質の溶解性が乏しいためエタノール ( 3 . 0 m L ) を加えた。 ) 該混合物を室温に冷まし、珪藻土 ( セライト ( 登録商標 ) ) のパッドに通して濾過し、該濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 2 0 % 8 0 % 酢酸エチル ) 、 ( E ) - メチル 3 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) フェニルアミノ ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート ( 1 . 5 7 g , 収率 3 3 % ) を淡黄色の油状物として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub>) 10.45 (br s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.81 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 4.80 (br s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 2.37 - 2.45 (m, 2 H), 1.54 (dt, J=13.3, 6.7 Hz, 1 H), 1.35 - 1.43 (m, 2 H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 6 H).

30

【 0 1 2 4 】

40

パート D .

2 - イソペンチル - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - オール

2 5 m L の丸底フラスコ内のフェニルエーテル ( 2 5 m L ) およびメチル ( E ) - メチル 3 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) フェニルアミノ ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート ( 1 . 3 4 g , 3 . 8 9 m m o l ) の混合物を、 2 5 0 で 4 5 分間加熱した。該反応物を L C M S によりモニターした。該混合物を別の油浴内で 4 0 に冷まし、 4 0 でヘキサン ( 1 1 0 m L ) を含有するフラスコに移した。該固体物をブフナー漏斗で回収し、ヘキサンで洗浄して、 2 - イソペンチル - 7 - メトキシ - 6 -

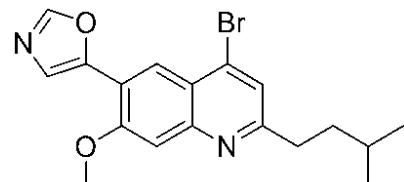
50

(オキサゾール-5-イル)キノリン-4-オール(1.01g, 収率79%)を褐色の固体物として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 11.49 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.90 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H), 0.95 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 313.1 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ についての理論値 313.2].

## 【0125】

## 実施例 10

5-(4-ブロモ-2-イソペンチル-7-メトキシキノリン-6-イル)オキサゾール  
【化33】



10

室温でジクロロエタン(25mL)中の2-イソペンチル-7-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)キノリン-4-オール(2.14g, 2.60mmol) (実施例9に記載されるとおりに製造)の懸濁液に、オキシ臭化リン(7.46g, 26.0mmol)、続いてDMF(0.202mL, 2.60mmol)を加えた。該混合物を65度23時間処理した。該混合物を室温に冷まし、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(50mL)を含有する分液漏斗に移した。水層をジクロロメタン中の5%メタノールで抽出した(4×100mL)。有機層を合わせて、食塩水(50mL)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(ジクロロメタン中の2%7%メタノール)、5-(4-ブロモ-2-イソペンチル-7-メトキシキノリン-6-イル)オキサゾール(414mg, 収率42%)を黄褐色の固体物として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.52 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 4.14 (s, 3 H), 2.95 (br. s., 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 3 H), 1.01 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 375.0 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2$ についての理論値 375.1].

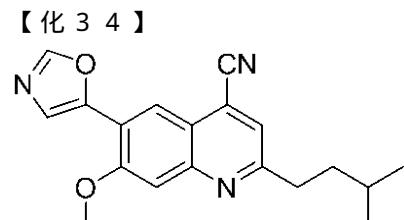
20

## 【0126】

## 実施例 11

30

2-イソペンチル-7-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)キノリン-4-カルボニトリル  
【化34】



5-(4-ブロモ-2-イソペンチル-7-メトキシキノリン-6-イル)オキサゾール(425mg, 1.133mmol) (実施例10に記載されるとおりに製造)を、DMF(10mL)および水(0.5mL)中に溶解させた。該混合物を超音波処理により数分間脱気した。シアノ化亜鉛(140mg, 1.189mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51.9mg, 0.057mmol)、およびdppf(62.8mg, 0.113mmol)を加え、該反応混合物を $\text{N}_2$ 下にて120度45分間加熱した。該混合物を室温に冷まし、エーテル(250mL)を含有する分液漏斗に移し、有機層を水で洗浄して(5×25mL)、残ったDMFを留去した。有機層を合わせて、食塩水(25mL)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(ジクロロメタン中の1%4%メタノール)、2-イソペンチル-7-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)キノリン-4-カルボニトリル(340mg, 収率92%)を黄褐色の固体物として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

40

50

) 8.51 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.00 - 3.06 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 3 H), 1.02 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI)  $m/e$  322.1 [(M+H)<sup>+</sup>,  $C_{19}H_{20}N_3O_2$ についての理論値 322.2].

〔 0 1 2 7 〕

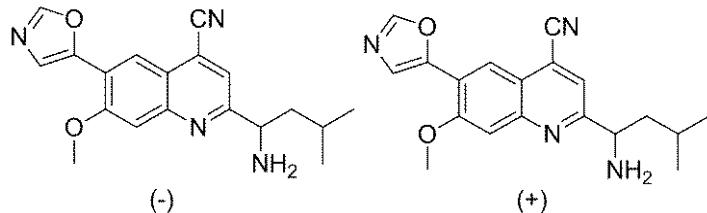
### 実施例 1.2 および実施例 1.3

( - ) - 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル ( 実施例 12 )

( + ) - 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル ( 実施例 13 )

### 【化 3 5】

10



## パートA.

2 - ( 1 - プロモ - 3 - メチルブチル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル

四塩化炭素 (8 mL) 中の 2 - イソペンチル - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (268 mg, 0.834 mmol) (実施例 1 に記載されるとおりに製造) の溶液に、N - プロモコハク酸イミド (163 mg, 0.917 mmol) および AIBN (27.4 mg, 0.167 mmol) を加えた。続けて、反応混合液を 75 °C で 1.5 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (10 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (ジクロロメタン中の 1% - 3% メタノール)、2 - (1 - プロモ - 3 - メチルブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (318 mg, 収率 86%) を黄色の固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 5.26 (dd, J=9.0, 6.8 Hz, 1 H), 4.18 (s, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 1.04 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 400.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]についての理論値 400.1]。

【 0 1 2 8 】

## パート B .

2 - ( 1 - アジド - 3 - メチルブチル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル

アセトン (7 mL) 中の 2 - (1 - プロモ - 3 - メチルブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (282 mg, 0.705 mmol) の溶液を、アジ化ナトリウム (458 mg, 7.05 mmol) で処理した。該混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。反応混合液を、水 (25 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出した (3 × 50 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (ジクロロメタン中の 1% - 3% メタノール)、2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (189 mg, 収率 71%) を黄色の固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.75 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 1.89

20

30

40

50

- 1.99 (m, 1 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.05 (d, J=2.8 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=2.8 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 363.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>についての理論値 363.2].

## 【0129】

パートC.

2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル

T H F (5.0 mL) 中の 2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (114 mg, 0.315 mmol) の溶液を、トリフェニルホスフィン (165 mg, 0.629 mmol) で処理した。該混合物を室温で3時間攪拌した。水 (0.25 mL) を加え、該混合物を 10

で24時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、濃縮した。該生成物を逆相HPLC により精製した (5% MeCN : 95% 水 95% MeCN : 5% 水 (0.1% TFA を含有))。該有機溶媒を減圧下で留去し、混合溶液を凍結し、凍結乾燥機に置き、2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 7 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (96 mg, 収率 68%) を TFA 塩として得た: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.67 (s, 1 H), 8.51 (br s, 3 H), 8.39 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.64-4.70 (m, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 1.85 - 1.93 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 0.96 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 337.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>についての理論値 337.2].

## 【0130】

該エナンチオマーはキラルクロマトグラフィーにより分離した (ChiralCell OJ - Hカラム, 30 × 250 mm, 5 μm, 10% メタノール (0.1% ジエチルアミンを含有) / 90% CO<sub>2</sub>, 120 bar, 35, 70 mL / 分, = 270 nm) :

## 【0131】

実施例 12 (ピーク 1) :

[ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> - 0.54 (c 1.63, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.27 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, J=4.3 Hz, 3H), 1.00 (d, J=4.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 337.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>についての理論値 337.2].

## 【0132】

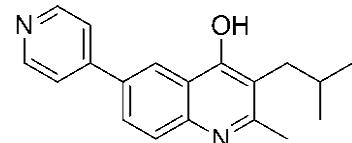
実施例 13 (ピーク 2) :

[ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> 1.19 (c 1.63, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.27 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, J=4.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J=4.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 337.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>についての理論値 337.2].

## 【0133】

実施例 14

3 - イソブチル - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール  
【化36】



パートA.

6 - ブロモ - 3 - イソブチル - 2 - メチルキノリン - 4 (1 H) - オン

オキシ塩化リン (15.0 mL, 161 mmol) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸 (4.00 g, 18.52 mmol) および 5 - メチルヘキサン - 2 - オン (3.17 50

g, 27.8 mmol) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、濃縮した。残渣をビーカーに移し、pH = 7 - 8 になるまで氷および固体 NaHCO<sub>3</sub> で処理した。該混合物を水 (100 mL) で希釈し、分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (100 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 2% - 4% - 6% MeOH)、6-ブロモ-2-イソペンチルキノリン-4 (1H) - オン (1.015 g) を黄色の固体物として得た。抽出からの水層の上層部は、綿状混合物であった。水層のほとんどを取り除き、綿状混合物を別のフラスコに注ぎ入れ、黄色の固体物を回収し、水、続いて最小量の酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、黄色の固体物 (45 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR および LCMS は、カラムクロマトグラフィーおよび濾過により単離された生成物が同一であることを示した。得られた 6-ブロモ-2-イソペンチルキノリン-4 (1H) - オンの合計量は、(1.06 g, 収率 19%) であった: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.53 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.40 (d, J=5.3 Hz, 2H), 1.87 (dt, J=13.6, 6.9 Hz, 1H), 0.87 (d, J=6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 294.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNOについての理論値 294.0].

## 【0134】

パート B.

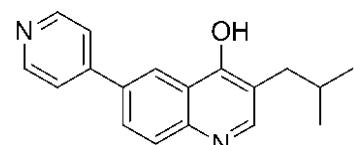
3-イソブチル-2-メチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-オール  
トルエン (4 mL) およびエタノール (1 mL) 中の 6-ブロモ-3-イソブチル-2-メチルキノリン-4 (1H) - オン (200 mg, 0.680 mmol) の溶液に、ピリジン-4-イルボロン酸 (84 mg, 0.680 mmol) および炭酸ナトリウムの 1 M 水溶液 (0.816 mL, 0.816 mmol) を加えた。該溶液を N<sub>2</sub> で数分間脱気した。続いて、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (79 mg, 0.068 mmol) を加え、該混合物を 95 で 12 時間加熱した。反応混合液を、いくらかのメタノール (該固体物を溶解させるため) とともに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (15 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 3% - 8% メタノール)、3-イソブチル-2-メチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-オール (55 mg, 収率 26%) を無色の固体物として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.66 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.5 Hz, 7H); LCMS (ESI) m/e 293.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>Oについての理論値 293.2].

## 【0135】

実施例 15

3-イソブチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-オール

## 【化 37】



パート A.

メチル 2-ホルミル-4-メチルペンタノエート

-78 で THF (65 mL) 中のジイソプロピルアミン (2.85 mL, 19.97 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (12.48 mL, 19.97 mmol) をシリジにより加えた。反応混合液を 0 に 15 分間温めた。続いて、反応混合液を -78 に冷却し、THF (15 mL) 中に溶解させたメチル 4-メチルペンタノエート (2.00 g, 15.36 mmol) をカニューレにより加えた。反応混合液を -78 で 3

10

20

30

40

50

0分間攪拌した。T H F ( 5 m L ) 中に溶解させたギ酸エチル ( 1 . 4 7 9 g , 1 9 . 9 7 m m o l ) をカニューレにより加えた。反応混合液を、該混合物を室温に温めながらさらに4時間攪拌した。該反応物を、水 ( 5 0 m L ) を加えてクエンチした。反応混合液を、水 ( 5 0 m L ) を含有する分液漏斗に移した。水層をヘキサンで洗浄して ( 2 × 1 2 5 m L ) 、不純物を除去した。水層を 1 0 % H C l ( 1 5 m L ) で酸性にした。水層を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した ( 3 × 1 0 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 5 % 2 0 % 酢酸エチル ) 、メチル 2 - ホルミル - 4 - メチルペンタノエート ( 1 . 2 4 g , 収率 5 1 % ) を無色の油状物として得た : LCMS ( ESI ) m/e 159.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>についての理論値 159.1].

10

## 【 0 1 3 6 】

パート B .

( E ) - メチル 2 - ( ( ( 4 - プロモフェニル ) アミノ ) メチレン ) - 4 - メチルペンタノエート

エタノール ( 9 m L ) 中の 4 - プロモアニリン ( 5 4 4 m g , 3 . 1 6 m m o l ) およびメチル 2 - ホルミル - 4 - メチルペンタノエート ( 5 0 0 m g , 3 . 1 6 m m o l ) の混合物を、7 5 で 1 4 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 1 0 % 2 0 % 酢酸エチル ) 、( E ) - メチル 2 - ( ( 4 - プロモフェニルアミノ ) メチレン ) - 4 - メチルペンタノエート ( 7 6 3 m g , 収率 7 7 % ) を無色の油状物として得た : <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7.91 (d, J=13.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.16 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.86 (dt, J=13.4, 6.8 Hz, 1H), 0.96 (d, J=6.5 Hz, 6H); LCMS ( ESI ) m/e 312.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub>についての理論値 312.1].

20

## 【 0 1 3 7 】

パート C .

6 - プロモ - 3 - イソブチルキノリン - 4 ( 1 H ) - オン

ジフェニルエーテル ( 4 m L ) および ( E ) - メチル 2 - ( ( 4 - プロモフェニルアミノ ) メチレン ) - 4 - メチルペンタノエート ( 2 5 0 m g , 0 . 8 0 1 m m o l ) の混合物を 2 4 0 で 1 時間加熱した。該混合物を別の油浴内で 4 0 に冷まし、ヘキサン ( 2 0 m L ) を加えた。該固体物をブフナー漏斗で回収し、温めたヘキサンで洗浄して、6 - プロモ - 3 - イソブチルキノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 1 2 0 m g , 収率 5 4 % ) をオフホワイト色の固体物として得た : <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, D M S O - d <sub>6</sub> ) 11.81 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.31 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.92 (dt, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.86 (d, J=6.5 Hz, 6H); LCMS ( ESI ) m/e 280.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrNOについての理論値 280.0].

30

## 【 0 1 3 8 】

パート D .

3 - イソブチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール

トルエン ( 2 m L ) およびエタノール ( 0 . 5 m L ) 中の 6 - プロモ - 3 - イソブチルキノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 1 1 5 m g , 0 . 4 1 0 m m o l ) の溶液に、ピリジン - 4 - イルボロン酸 ( 5 0 . 5 m g , 0 . 4 1 0 m m o l ) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 4 9 3 m L , 0 . 4 9 3 m m o l ) を加えた。該溶液を N <sub>2</sub> で数分間脱気した。次いで P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 4 7 . 4 m g , 0 . 0 4 1 m m o l ) を加え、該混合物を 9 5 で 1 4 時間加熱した。反応混合液を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 5 % M e O H で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 5 m L ) を含有する分液漏斗に移した。水層を、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 5 % M e O H で抽出した ( 3 × 1 5 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 1 5 m L ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。上記抽出からの水層中に生じた固体物をブフナー漏斗で回収し、温めたメタノールおよび C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> の混合液中に懸濁させた。該懸濁液を濾過し、該濾液を、有機層からの粗生成物と合わせた。残渣をシリカ

40

50

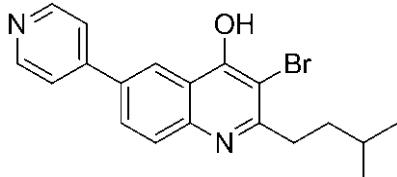
ゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中の 4 % 8 % メタノール)、3 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール ( 3.8 mg, 収率 32 % ) を無色の固体として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.66 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 2 H), 8.49 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 2 H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 2.34 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 1.96 (dt, J=13.6, 6.8 Hz, 1 H), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 279.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Oについての理論値 279.1].

## 【 0139 】

## 実施例 1 6

3 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール 10

## 【 化 38 】



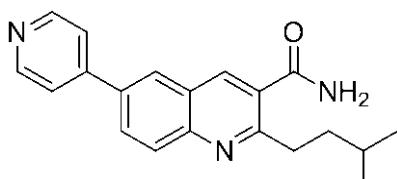
室温で酢酸 ( 4 mL ) 中の 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 1.75 mg, 0.599 mmol ) ( 実施例 1 に記載されるとおりに製造 ) の溶液に、臭素 ( 0.034 mL, 0.658 mmol ) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。該混合物を水 ( 1.2 mL ) で希釈し、該固体をブフナー漏斗で回収し、続いて、水、次いでエーテルで洗浄した。該固体を減圧下に置いて、3 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - オール ( 2.22 mg, 収率 84 % ) を黄色の固体として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.40 (s, 1 H), 8.94 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 8.68 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 8.32 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 2.89 - 2.95 (m, 2 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.58 - 1.65 (m, 2 H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 371.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>Oについての理論値 371.1].

## 【 0140 】

## 実施例 1 7

2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボキサミド 30

## 【 化 39 】



## パート A .

## メチル 6 - プロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキシレート

0 で D C E ( 1.0 mL ) 中の D M F ( 0.339 mL, 4.38 mmol ) の溶液に、オキシ塩化リン ( 0.429 mL, 4.60 mmol ) をシリングにより滴下して加えた。該冷却槽を取り外し、該反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。D C E ( 8 mL ) 中の ( E ) - メチル 3 - ( 4 - プロモフェニルアミノ ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート ( 1.43 g, 4.38 mmol ) ( 実施例 1 のパート A - B に記載されるとおりに製造 ) の溶液をカニューレにより加え、該反応混合物を 3.5 時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷まし、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 2.5 mL ) を含有する分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出した ( 3 × 2.5 mL ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 2.5 mL ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 5 % 20 % 酢酸エチル ) 、メチル 6 - プロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキシレート ( 7.01 mg, 収率 48 % ) を無色の固体として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 8.61 (s, 1 H), 8.02

20

30

40

50

(d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (m,  $J=9.0$ , 2.3 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.28 - 3.35 (m, 2 H), 1.75 (ddd,  $J=13.2$ , 6.5, 6.4 Hz, 1 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.01 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 336.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub>についての理論値 336.1].

## 【0141】

パートB.

## 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボン酸

エタノール (8 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキシレート (740 mg, 2.201 mmol) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (10 % 水溶液) (2.7 mL, 2.201 mmol) を加えた。反応混合液を 30 分間加熱還流した。該混合物を室温に冷まし、エタノールを減圧下で除去した。生じた溶液を 0 に冷却し、2 M HCl (4 mL) で pH = 2 まで酸性にし、固体物が生成した。該溶液を加えている間にさらなる量の水で希釈した。該固体物をブフナー漏斗で回収し、減圧下で乾燥させて、6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボン酸 (672 mg, 収率 95 %) を無色の固体物として得て、次のステップにそのまま使用した: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.53 (br. s., 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 2 H), 3.19 - 3.28 (m, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 3 H), 0.94 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 322.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub>についての理論値 322.0].

## 【0142】

パートC.

## 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキサミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中の 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボン酸 (605 mg, 1.878 mmol) の懸濁液に、シュウ酸クロリド (0.362 mL, 4.13 mmol) および触媒量の DMF (0.029 mL, 0.376 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中に入れた。該混合物を 30 % 水酸化アンモニウム溶液 (3.6 mL) で処理し、該反応混合物を 30 分間攪拌した。該混合物を 0 に冷却し、該固体物をブフナー漏斗で回収し、水で洗浄した。該生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 10 % MeOH (100 mL) に溶解させ、分液漏斗に移し、50 % 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 / 50 % 水 (50 mL) で洗浄した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 10 % MeOH で抽出した (2 × 50 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該生成物を減圧下で乾燥させて、6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキサミド (505 mg, 1.572 mmol, 収率 84 %) を無色の固体物として得て、次のステップにそのまま使用した: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.28 - 8.32 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.90 - 7.94 (m,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.86 - 7.90 (m,  $J=9.0$ , 2.3 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 3.02 - 3.09 (m, 2 H), 1.55 - 1.67 (m, 3 H), 0.93 (d,  $J=6.5$  Hz, 6 H); LCMS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>Oについての理論値 321.1].

## 【0143】

パートD.

## 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド

ジオキサン (1.5 mL) および水 (0.25 mL) 中の 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキサミド (65 mg, 0.202 mmol) の溶液に、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (37.3 mg, 0.304 mmol) および炭酸セシウム (132 mg, 0.405 mmol) を加えた。該溶液を、N<sub>2</sub> 下における超音波処理により 5 分間脱気した。次いで、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23.38 mg, 0.020 mmol) を加え、該混合物を 95 で 2.5 時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) を含有する分液漏斗に移した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した (3 × 25 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグ

10

20

30

40

50

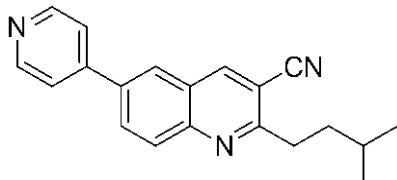
ラフィーにより精製して ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 4 % 10 % メタノール)、2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボキサミド ( 42.4 m g , 収率 63 % ) を無色の固体として得た : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.72 ( dd, J=4.6, 1.6 Hz, 2 H ), 8.51 ( d, J=2.0 Hz, 1 H ), 8.41 ( s, 1 H ), 8.22 ( dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H ), 8.15 ( s, 1 H ), 8.10 ( d, J=8.8 Hz, 1 H ), 7.88 ( dd, J=4.5, 1.8 Hz, 2 H ), 7.73 ( s, 1 H ), 3.07 - 3.14 ( m, 2 H ), 1.58 - 1.71 ( m, 3 H ), 0.95 ( d, J=6.3 Hz, 6 H ); LCMS ( ESI ) m/e 320.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C <sub>20</sub>H <sub>22</sub>N <sub>3</sub>Oについての理論値 320.2].

## 【 0 1 4 4 】

## 実施例 1 8

2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボニトリル 10

## 【 化 4 0 】



## パート A .

## 6 - プロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボニトリル

0 で C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 10 m L ) 中の 6 - プロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボキサミド ( 403 m g , 1.255 m m o l ) ( 実施例 12 のパート A ~ C に記載されるとおりに製造 ) の懸濁液に、トリエチルアミン ( 0.525 m L , 3.76 m m o l ) 、続いてトリフルオロ口無水酢酸 ( 0.222 m L , 1.568 m m o l ) を加えた。該混合物を 0 で 30 分間攪拌した。該混合物を、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 25 m L ) を含有する分液漏斗に移した。水層を塩化メチレンで抽出した ( 3 × 50 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 25 m L ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) 、6 - プロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボニトリル ( 336 m g , 収率 88 % ) を無色の固体として得た : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.41 ( s, 1 H ), 8.02 ( d, J=2.0 Hz, 1 H ), 7.96 - 7.99 ( m, J=9.0 Hz, 1 H ), 7.90 - 7.94 ( m, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H ), 3.16 - 3.23 ( m, 2 H ), 1.70 - 1.81 ( m, 3 H ), 1.04 ( d, J=6.3 Hz, 6 H ); LCMS ( ESI ) m/e 303.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C <sub>15</sub>H <sub>16</sub>BrN <sub>2</sub>についての理論値 303.0].

## 【 0 1 4 5 】

## パート B .

## 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボニトリル

ジオキサン ( 8 m L ) および水 ( 1 m L ) 中の 6 - プロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 3 - カルボニトリル ( 324 m g , 1.069 m m o l ) の溶液に、ピリジン - 4 - イルボロン酸 ( 197 m g , 1.603 m m o l ) および炭酸セシウム ( 696 m g , 2.137 m m o l ) を加えた。該溶液を、N <sub>2</sub> 下における超音波処理により 5 分間脱気した。続いて P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 123 m g , 0.107 m m o l ) を加え、該混合物を 95 で 2.5 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 20 m L ) を含有する分液漏斗に移した。水層を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した ( 3 × 25 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 20 m L ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 2 % 5 % メタノール) 、2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 3 - カルボニトリル ( 246 m g , 収率 76 % ) を無色の固体として得た : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.74 - 8.81 ( m, 2 H ), 8.58 ( s, 1 H ), 8.20 - 8.25 ( m, J=8.5 Hz, 1 H ), 8.09 - 8.15 ( m, 2 H ), 7.65 ( dd, J=4.5, 1.8 Hz, 2 H ), 3.20 - 3.28 ( m, 2 H ), 1.75 - 1.85 ( m, 3 H ), 1.05 ( d, J=6.3 Hz, 6 H ); LCMS ( ESI ) m/e 302.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C <sub>20</sub>H <sub>20</sub>N <sub>3</sub>についての理論値 302.2].

## 【 0 1 4 6 】

10

20

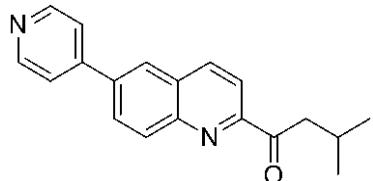
30

40

50

## 実施例 19

3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オン  
【化 4 1】



パート A.

6 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルキノリン - 2 - カルボキサミド

10

D M F ( 体積 : 2 . 4 4 m L ) 中の 6 - ブロモキノリン - 2 - カルボン酸 ( 3 0 8 m g , 1 . 2 2 2 m m o l ) 、 N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 4 3 m g , 1 . 4 6 6 m m o l ) 、 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート ( V ) ( 6 0 2 m g , 1 . 5 8 8 m m o l ) および D I E A ( 5 1 2  $\mu$  L , 2 . 9 3 m m o l ) の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した ( 3  $\times$  1 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し ( 1  $\times$  1 0 m L ) 、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 1 5 % - 2 0 % E t O A c ) 、 6 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルキノリン - 2 - カルボキサミド ( 3 4 7 m g , 1 . 1 5 m m o l , 収率 9 4 % ) を淡黄色の油状物として得た : <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, クロロホルム - d ) 8.18 ( d , J=8.5 Hz , 1H ) , 8.05 ( d , J=2.3 Hz , 1H ) , 8.02 ( d , J=9.0 Hz , 1H ) , 7.84 ( dd , J=9.0, 2.3 Hz , 1H ) , 7.72 ( br. s. , 1H ) , 3.79 ( br. s. , 3H ) , 3.47 ( br. s. , 3H ) ; LCMS ( ESI ) m/e 295.0, 297.0 Br パターン [ ( M+H )<sup>+</sup> , C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> についての理論値 2 95.0 ].

【 0 1 4 7 】

パート B.

1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オン

0 に冷却した T H F ( 体積 : 3 . 8 1 m L ) 中の 6 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルキノリン - 2 - カルボキサミド ( 1 6 3 m g , 0 . 5 5 2 m m o l ) の溶液に、塩化イソブチルマグネシウム ( T H F 中で 2 M ) ( 3 1 8  $\mu$  L , 0 . 6 3 5 m m o l ) を滴下して加えた。該溶液を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合液を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、 E t O A c で抽出した ( 3  $\times$  1 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し ( 1  $\times$  1 0 m L ) 、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 1 5 % - 2 5 % E t O A c ) 、 1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オン ( 2 0 m g , 0 . 0 6 5 m m o l , 収率 1 2 % ) を無色の固体として得た : LCMS ( ESI ) m/e 292.1, 294.1 Br パターン [ ( M+H )<sup>+</sup> , C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrNO についての理論値 292.0 ].

【 0 1 4 8 】

パート C.

3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オン バイアルに、 4 - ( 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 ( 1 2 6 m g , 0 . 6 1 6 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 2 1 3 m g , 1 . 5 4 0 m m o l ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 2 9 . 7 m g , 0 . 0 2 6 m m o l ) を加えた。該バイアルを密封し、 N<sub>2</sub> で 5 分間ページした。ジオキサン ( 2 5 8 0  $\mu$  L ) および水 ( 4 3 0  $\mu$  L ) 中の 1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オン ( 1 5 0 m g , 0 . 5 1 3 m m o l ) の溶液を加え、該バイアルを脱気し、 N<sub>2</sub> で 5 分間ページした。続いて、反応混合液を 1 0 0 に終夜加熱した。反応混合液を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 1 0 % - 6 0 % E t O A c ) 、 3 -

40

50

メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オン ( 100 mg, 0.327 mmol, 収率 64 % ) を淡黄色の固体物として得た :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.92 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 8.63 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 8.39 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.26 - 2.46 (sept,  $J=6.8$  Hz, 1H), 1.05 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 291.1 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ についての理論値 291.2].

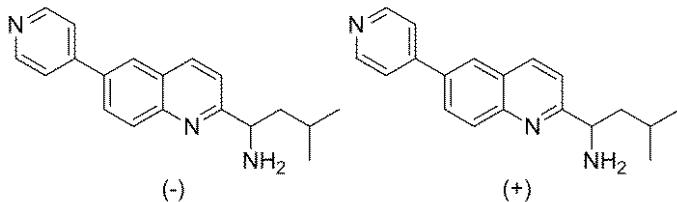
## 【0149】

実施例 20 および実施例 21

( - ) - 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン ( 実施例 20 )

( + ) - 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン ( 実施例 21 )

## 【化42】



10

20

パート A.

1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

メタノール ( 1.11 mL ) 中の 1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オン ( 120 mg, 0.411 mmol ) および水素化ホウ素ナトリウム ( 10.88 mg, 0.288 mmol ) の溶液を、室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を逆相 HPLC により精製した ( 20 % - 100 % MeOH / H<sub>2</sub>O / 0.1 % TFA )。濃縮したフラクションを、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出することにより ( 3 × 5 mL ) 遊離塩基化した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 × 5 mL ) および食塩水 ( 1 × 5 mL ) で洗浄し、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮した。1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール ( 65 mg, 0.217 mmol, 収率 53 % ) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI) m/e 294.1, 296.1 Brパターン [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ についての理論値 294.1].

30

## 【0150】

パート B.

2 - ( 1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

0 で乾燥テトラヒドロフラン ( 3.84 mL ) 中の 1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール ( 130 mg, 0.442 mmol ) の溶液に、フタルイミド ( 195 mg, 1.326 mmol )、トリフェニルホスフィン ( 174 mg, 0.663 mmol ) および DIAAD ( 129  $\mu$ l, 0.663 mmol ) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した ( 3 × 5 mL )。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し ( 1 × 5 mL )、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 10 % - 100 % EtOAc )、2 - ( 1 - ( 6 - ブロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 185 mg, 0.415 mmol, 収率 94 % ) を淡黄色のアモルファス固体物として得た。LCMS (ESI) m/e 423.0, 425.0 Brパターン [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2$ についての理論値 423.1].

40

## 【0151】

50

パートC.

2-(3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン

マイクロ波バイアルに、2-(1-(6-ブロモキノリン-2-イル)-3-メチルブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(176mg, 0.415mmol)、4-(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(102mg, 0.498mmol)、炭酸カリウム(172mg, 1.245mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23.98mg, 0.021mmol)を加えた。該バイアルを密封し、N<sub>2</sub>で5分間パージした。ジオキサン(2.58mL)および水(0.43mL)を加え、該混合物をN<sub>2</sub>で5分間パージした。続いて、該混合物をマイクロ波で100に16時間加熱した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中の10%-60% EtOAc)、2-(3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(111mg, 0.250mmol, 収率60%)を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI) m/e 422.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>についての理論値 422.2].

【0152】

パートD.

2-(3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン

室温でEtOH(2mL)中の2-(3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.111g, 0.263mmol)の溶液に、ヒドラジン(0.012mL, 0.395mmol)を加えた。反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、該残渣を逆相プレパラティブHPLCにより精製した(水/メタノール/0.1% TFA)。3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブタン-1-アミン(0.0549g, 0.185mmol, 収率70%)をラセミ混合物として得た。該混合物をキラルSCFにより分割した(カラム: Chiralcel AD-H(4.6×250mm, 5μm); 移動相: 15% MeOH(w/0.1% DEA)/85% CO<sub>2</sub>; 150bar, 35, 25mL/分, = 254nm)。2つのピークを得た; 各異性体の絶対立体化学は調べなかった:

【0153】

実施例20(ピーク1):

[ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> -1.90 (c 17.85, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.99 - 8.93 (m, 2H), 8.70 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 3H), 8.39 - 8.33 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.70 (dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 292.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>についての理論値 292.2].

【0154】

実施例21(ピーク2):

[ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> +4.05 (c 4.65, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.99 - 8.93 (m, 2H), 8.70 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 3H), 8.39 - 8.33 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.70 (dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 292.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>についての理論値 292.2].

【0155】

実施例22および実施例23

(+)-1-(6-(3-メトキシピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(実施例22)

(-)-1-(6-(3-メトキシピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(実施例23)

10

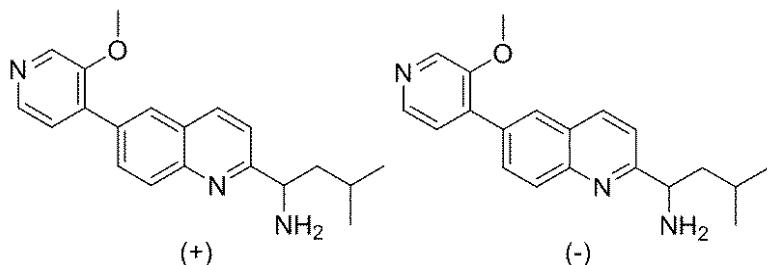
20

30

40

50

## 【化43】



パートA.

10

2 - ( 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

マイクロ波バイアルに、3 - メトキシピリジン - 4 - イルボロン酸 ( 8.2 mg , 0.5 3.9 mmol ) 、 2 - ( 1 - ( 6 - プロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 1.90 mg , 0.449 mmol ) ( 実施例 20 および 21 , パート B と同様に調製 ) 、 テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 25.9 mg , 0.022 mmol ) 、 および炭酸カリウム ( 1.86 mg , 1.347 mmol ) を加えた。該バイアルを密封し、N<sub>2</sub> で 5 分間パージした。ジオキサン ( 3.85 mL ) および水 ( 6.41 μL ) を加え、該バイアルを脱気し、N<sub>2</sub> で 5 分間パージした。続いて、該混合物を 100 に終夜加熱した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した ( ヘキサン中の 10% - 100% EtOAc ) 。 2 - ( 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 8.5 mg , 0.179 mmol , 収率 40% ) を淡黄色のアモルファス固体として得た。LCMS (ESI) m/e 452.2 [(M+H)<sup>+</sup> , C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>についての理論値 452.2] .

20

## 【0156】

パートB.

2 - ( 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

エタノール ( 1.88 mL ) 中の 2 - ( 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 8.5 mg , 0.188 mmol ) およびヒドラジン ( 6.89 μL , 2.194 mmol ) の溶液を、40 に 2 時間加熱した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中の 10% - 60% EtOAc ) 、 1 - ( 6 - ( 3 - メトキシピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ( 1.4 mg , 0.043 mmol , 収率 23% ) を褐色の油状物のラセミ混合物として得た。該混合物をキラル S C F により分離した ( カラム : Chiralcel AD - H ( 30 × 250 mm , 5 μm ) ; 移動相 : 15% EtOH ( w / 0.1% DEA ) / 85% CO<sub>2</sub> ; 150 bar 、 35 、 70 mL / 分、 = 254 nm ) 。 2 つのピークを得た ; 各異性体の絶対立体化学は調べなかった :

30

## 【0157】

実施例 22 ( ピーク 1 ) :

[ ]<sup>22D</sup> + 1.90 ( c 2.95, MeOH ); <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) ppm 8.43 ( s , 1 H ) , 8.37 ( d , J = 4.8 Hz , 1 H ) , 8.16 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 8.12 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 7.99 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 7.90 ( dd , J = 8.7 , 1.9 Hz , 1 H ) , 7.47 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 7.34 ( d , J = 4.8 Hz , 1 H ) , 4.39 ( t , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 4.21 ( br. s. , 2 H ) , 3.95 ( s , 3 H ) , 1.62 - 1.85 ( m , 3 H ) , 0.99 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) , 0.97 ( d , J = 6.3 Hz , 3 H ) ; LCMS (ESI) m/e 322.2 [(M+H)<sup>+</sup> , C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>Oについての理論値 322.2] .

40

## 【0158】

実施例 23 ( ピーク 2 ) :

50

[ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> -0.94 (c 2.55, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.43 (s, 1 H), 8.37 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 4.39 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 4.21 (br. s., 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.62 - 1.85 (m, 3 H), 0.99 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 0.97 (d, J=6.3 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 322.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>Oについての理論値 322.2].

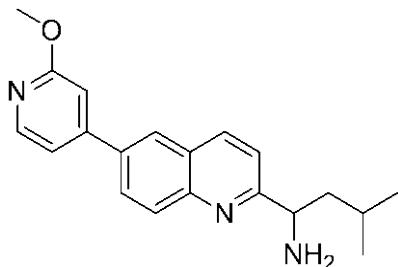
## 【0159】

## 実施例 24

1 - (6 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン

10

## 【化44】



表題化合物は、パートCにおける2 - メトキシピリジン - 4 - イルボロン酸 (21.6 20 mg, 0.142 mmol) を用いて、実施例20および21に記載されるとおりに調製した。1 - (6 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン (10 mg, 0.030 mmol, 最終工程で38%収率) を褐色のアモルファス固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.28 (1 H, d, J=6.0 Hz), 8.19 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.15 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.95 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1 H, dd, J=5.4, 1.6 Hz), 7.09 (1 H, s), 4.27 (1 H, br. s.), 4.02 (3 H, s), 2.09 - 2.30 (2 H, m), 1.62 - 1.81 (3 H, m), 0.99 (6 H, t, J=5.8 Hz); LCMS (ESI) m/e 322.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>Oについての理論値 322.2].

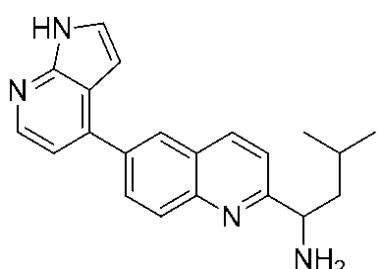
## 【0160】

30

## 実施例 25

1 - (6 - (1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン

## 【化45】



## パートA.

## 6 - プロモキノリン - 2 - カルバルデヒド

窒素下にて室温で1,4 - ジオキサン (100 mL) 中の6 - プロモ - 2 - メチルキノリン (10 g, 45.0 mmol) の溶液に、二酸化セレン (6.00 g, 54.0 mmol) を加えた。反応混合液を75℃に5時間加熱した。反応混合液を珪藻土 (セライト (登録商標)) に通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサンでトリチュレートして、該生成物を生じさせた。該固体を真空濾過により収集し、高減圧下で終夜乾燥させて、6 - プロモキノリン - 2 - カルバルデヒド (8.86 g, 37.50

5 mmol, 収率 83%) をオフホワイト色の固体物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.11 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H); LCMS (ESI) m/e 235.9, 237.9 Brパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrNOについての理論値 236.0].

【0161】

パート B.

N - ((6 - ブロモキノリン - 2 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

窒素下にて室温で THF (175 mL) 中の 6 - ブロモキノリン - 2 - カルバルデヒド (8.86 g, 37.5 mmol) の溶液に、オルトチタン酸エチル (7.73 mL, 37.5 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 10 分間攪拌し、続いて 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.55 g, 37.5 mmol) を加えた。反応混合液を 3 時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷まし、食塩水でクエンチした。反応混合液を珪藻土 (セライト (登録商標)) に通して濾過し、該濾液を酢酸エチルで抽出した (4 × 200 mL)。有機層を合わせて、水 (1 × 200 mL)、食塩水 (1 × 200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、N - ((6 - ブロモキノリン - 2 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (11.98 g, 35.3 mmol, 収率 94%) を黄色の固体物として得た。該生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.83 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.82 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); LCMS (ESI) m/e 339.0, 341.0 Brパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>OSについての理論値 339.0].

【0162】

パート C.

N - (1 - (6 - ブロモキノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

窒素下にて -45 で THF (240 mL) 中の N - ((6 - ブロモキノリン - 2 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (11.98 g, 35.3 mmol) の攪拌溶液に、塩化イソブチルマグネシウム (17.66 mL, 35.3 mmol) を滴下して加えた。反応混合液を -45 で 3 時間攪拌した。反応混合液を -45 で飽和塩化アンモニウムを加えることによりクエンチし、酢酸エチルで抽出した (4 × 200 mL)。有機層を合わせて、水 (1 × 200 mL)、食塩水 (1 × 200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、N - (1 - (6 - ブロモキノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (8.5 g, 21.39 mmol, 収率 61%) を厚い油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J=9.2, 7.3, 4.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.99 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 397.0, 399.0 Brパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub>OSについての理論値 397.1].

【0163】

パート D.

2 - メチル - N - (3 - メチル - 1 - (6 - (トリメチルスタンニル) キノリン - 2 - イル) ブチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド

窒素下にて室温でジオキサン (250 mL) 中の N - (1 - (6 - ブロモキノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (8.5 g, 21.39 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサメチルジチン (6.65 mL, 32.1 mmol)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1.501 g, 2.139 mmol) を加えた。反応混合液を 5 分間脱気し、続いて 100 で 14 時間加熱した。反応混合液を酢酸エチル (500 mL) および水 (300 mL) で希釈した。層

10

20

30

40

50

を分離し、該水層を酢酸エチルで抽出した（ $3 \times 400 \text{ mL}$ ）。有機層を合わせて、水（ $1 \times 300 \text{ mL}$ ）、食塩水（ $1 \times 300 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥させ（ $\text{MgSO}_4$ ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中の $\text{EtOAc}$ ）、2-メチル-N-（3-メチル-1-（6-（トリメチルスタンニル）キノリン-2-イル）ブチル）プロパン-2-スルフィンアミド（ $4.3 \text{ g}$ , 8.93 mmol, 収率42%）を油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.08 (d,  $J=8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J=8.2, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.47 (d,  $J=6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.63 (ddd,  $J=8.9, 6.9, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.00 (d,  $J=6.5 \text{ Hz}$ , 3H), 0.92 (d,  $J=6.5 \text{ Hz}$ , 3H), 0.36 (s, 9H); LCMS (ESI) m/e 483.0 [(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OSSn}$ についての理論値 483.2]. 10

## 【0164】

パートE.

N-（1-（6-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）キノリン-2-イル）-3-メチルブチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

圧力管内のDMF（2mL）中の2-メチル-N-（3-メチル-1-（6-（トリメチルスタンニル）キノリン-2-イル）ブチル）プロパン-2-スルフィンアミド（0.05g, 0.104mmol）の溶液に、4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（0.020g, 0.104mmol）、ビス-トリフェニルホスフィンジクロロバラジウム（7.29mg, 10.39μmol）、炭酸カリウム（0.043g, 0.312mmol）および臭化テトラブチルアンモニウム（0.067g, 0.208mmol）を加えた。反応混合液を窒素ガスで5分間バージし、蓋をした。反応混合液を95で16時間加熱した。反応混合液を周囲温度に冷まし、水（15mL）でクエンチした。該溶液を酢酸エチルで抽出した（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）。有機層を合わせて、水（ $1 \times 10 \text{ mL}$ ）、食塩水（ $1 \times 10 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相プレパラティブHPLCにより精製して（水/メタノール/0.1% TFA）、N-（1-（6-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）キノリン-2-イル）-3-メチルブチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（0.031g, 0.071mmol, 収率69%）を得た。LCMS (ESI) m/e 435.1 [(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{OS}$ についての理論値 435.2]. 30

## 【0165】

パートF.

1-（6-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）キノリン-2-イル）-3-メチルブタン-1-アミン

窒素下にて室温でメタノール（10mL）中のN-（1-（6-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）キノリン-2-イル）-3-メチルブチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（0.031g, 0.071mmol）の溶液に、HC1（メタノール中で1.25M）（0.571mL, 0.713mmol）を加えた。反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、逆相プレパラティブHPLCにより精製して（水/メタノール/0.1% TFA）、1-（6-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）キノリン-2-イル）-3-メチルブタン-1-アミン, 2TFA（0.0162g, 0.028mmol, 収率39%）を無色のフィルム状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.59 (d,  $J=8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J=3.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.76 (t,  $J=7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.71 (dquin,  $J=13.4, 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.05 (dd,  $J=11.0, 6.5 \text{ Hz}$ , 6H); LCMS (ESI) m/e 331.0 [(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4$ についての理論値 331.2]. 40

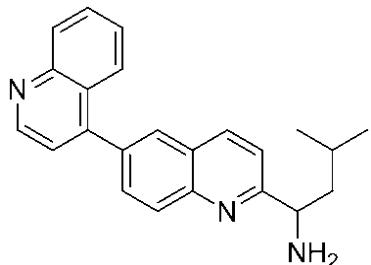
## 【0166】

実施例26

1-（[4,6'-ビキノリン]-2'-イル）-3-メチルブタン-1-アミン

50

## 【化46】



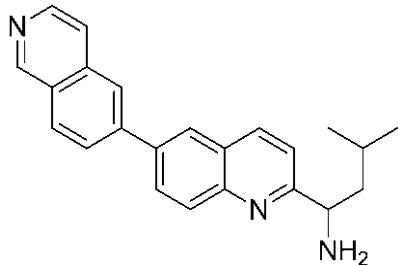
表題化合物は、パートEにおける4-ブロモキノリン(0.022g, 0.104mmol)を用いて、実施例25に記載されるとおりに調製して、1-(4-(4-(2-aminobutyl)-6-isopropyl-2-methyl-3-pyridyl)phenyl)-4-methyl-2-pyridylamine, 2TFA(0.0182g, 0.031mmol, 2工程で30%収率)を無色のフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 9.27 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 3H), 8.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J=8.6, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.96 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.79 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.72 (dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 342.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>についての理論値 342.2].

## 【0167】

## 実施例27

1-(6-(イソキノリン6-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

## 【化47】



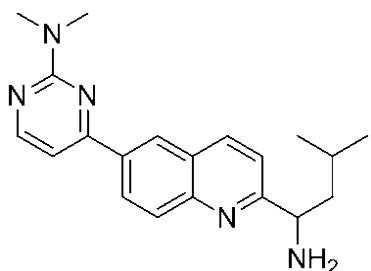
表題化合物は、パートEにおける6-ブロモイソキノリン(0.022g, 0.104mmol)を用いて、実施例25に記載されるとおりに調製して、1-(6-(イソキノリン6-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン, 2TFA(0.0256g, 0.044mmol, 2工程で42%収率)を淡黄色のフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 9.81 (s, 1H), 8.75 (d, J=0.5 Hz, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.61 - 8.53 (m, 4H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.71 (dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.06 (dd, J=11.8, 6.5 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 342.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>についての理論値 342.2].

## 【0168】

## 実施例28

4-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)キノリン-6-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン

## 【化48】



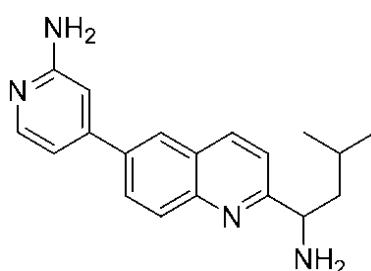
表題化合物は、パートEにおける4-ブロモ-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン(0.021g, 0.104mmol)を用いて、実施例25に記載されるとおりに調製して、4-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)キノリン-6-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン, 2TFA(0.016g, 0.028mmol, 2工程で28%収率)を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.70 (dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.05 (dd, J=10.2, 6.7 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 336.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>についての理論値 336.2].

## 【0169】

## 実施例29

4-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)キノリン-6-イル)ピリジン-2-アミン

## 【化49】



## パートA.

N-(1-(6-(2-アミノピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

圧力管内のDMF(2mL)中の2-メチル-N-(3-メチル-1-(6-(トリメチルスタンニル)キノリン-2-イル)ブチル)プロパン-2-スルフィンアミド(0.05g, 0.104mmol)の溶液に、4-ブロモピリジン-2-アミン(0.018g, 0.104mmol)、ビス-トリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(7.29mg, 10.39μmol)、炭酸カリウム(0.043g, 0.312mmol)および臭化テトラブチルアンモニウム(0.067g, 0.208mmol)を加えた。反応混合液を窒素ガスで5分間バージし、スクリューキャップの蓋をした。反応混合液を95度で16時間加熱した。反応混合液を周囲温度に冷まし、水(15mL)でクエンチした。該混合物を酢酸エチルで抽出した(2×10mL)。有機層を合わせて、水(1×10mL)、食塩水(1×10mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相プレパラティブHPLCにより精製して(水/メタノール/0.1%TFA)、N-(1-(6-(2-アミノピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.031g, 0.076mmol, 収率73%)を得た。LCMS (ESI) m/e 411.1 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OSについての理論値 411.2].

10

20

30

40

50

## 【0170】

パートB.

4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - アミン , 2 T F A ( 0 . 0 2 2 4 g , 0 . 0 4 1 m m o l , 収率 5 4 % )

窒素下にて室温でメタノール ( 1 0 m L ) 中の N - ( 1 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 0 3 1 g , 0 . 0 7 6 m m o l ) の溶液に、 H C 1 ( メタノール ) ( 0 . 6 0 4 m L , 0 . 7 5 5 m m o l ) ( 1 . 2 5 M ) を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した。反応混合液を濃縮し、該残渣を逆相プレパラティブ H P L C により精製して ( 水 / メタノール / 0 . 1 % T F A ) 、 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - アミン , 2 T F A ( 0 . 0 2 2 4 g , 0 . 0 4 1 m m o l , 収率 5 4 % ) を淡黄色の固体物として得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , メタノール - d <sub>4</sub> )

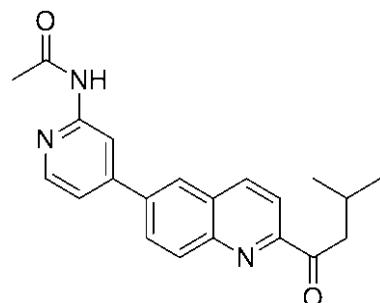
8.55 ( d , J = 8.3 H z , 1 H ) , 8.46 ( d , J = 2.0 H z , 1 H ) , 8.29 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 8.18 ( dd , J = 8.9 , 2.1 H z , 1 H ) , 7.97 ( dd , J = 6.8 , 0.8 H z , 1 H ) , 7.67 ( d , J = 8.5 H z , 1 H ) , 7.42 - 7.35 ( m , 2 H ) , 4.75 ( t , J = 7.3 H z , 1 H ) , 2.02 - 1.84 ( m , 2 H ) , 1.69 ( dquin , J = 13.5 , 6.7 H z , 1 H ) , 1.04 ( dd , J = 10.5 , 6.5 H z , 6 H ) ; LCMS ( E S I ) m / e 307.0 [ ( M + H ) <sup>+</sup> , C <sub>19</sub>H <sub>23</sub>N <sub>4</sub> についての理論値 307.2 ] .

## 【0171】

実施例 3 0

N - ( 4 - ( 2 - ( 3 - メチルブタノイル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

## 【化 5 0】



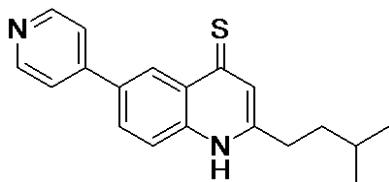
窒素下にて室温で C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m L ) 中の N - ( 1 - ( 6 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 0 5 9 g , 0 . 1 4 4 m m o l ) ( 実施例 2 9 , パート A と同様に調製 ) の溶液に、塩化アセチル ( 1 0 . 2 2 μ L , 0 . 1 4 4 m m o l ) および D I E A ( 0 . 0 6 3 m L , 0 . 3 5 9 m m o l ) を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した。反応混合液を濃縮し、逆相プレパラティブ H P L C により精製して ( 水 / メタノール / 0 . 1 % T F A ) 、 N - ( 4 - ( 2 - ( 3 - メチルブタノイル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 0 . 0 1 7 g , 0 . 0 4 8 m m o l , 収率 3 3 % ) を褐色のフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , メタノール - d <sub>4</sub> ) 8.55 ( d , J = 8.3 H z , 1 H ) , 8.47 - 8.40 ( m , 2 H ) , 8.33 ( d , J = 8.8 H z , 1 H ) , 8.23 - 8.12 ( m , 2 H ) , 8.07 ( d , J = 1.3 H z , 1 H ) , 7.86 ( dd , J = 6.0 , 1.8 H z , 1 H ) , 3.26 ( d , J = 6.8 H z , 2 H ) , 2.42 - 2.26 ( m , 4 H ) , 1.05 ( d , J = 6.8 H z , 6 H ) ; LCMS ( E S I ) m / e 348.0 [ ( M + H ) <sup>+</sup> , C <sub>21</sub>H <sub>22</sub>N <sub>3</sub>O <sub>2</sub> についての理論値 348.2 ] .

## 【0172】

実施例 3 1

2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - チオン

## 【化51】



パートA.

## エチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート

乾燥 THF (500 mL) 中の水素化ナトリウム (5.4 g, 225 mmol) の溶液に、窒素をゆっくり流入し、続いて氷浴内で冷却した。エチル - 3 - オキソヘプタノエート (13 g, 100 mmol) を滴下して加え、無色の溶液を 0 で 10 分間攪拌した。n-BuLi (ヘキサン中で 1.6 M) (65.6 mL, 105 mmol) を滴下して加え、該橙色の溶液を 0 で 10 分間攪拌した。該反応混合物に、乾燥 THF (20 mL) 中のヨウ化イソブチル溶液 (12.73 mL, 110 mmol) を加え、該反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。ヨウ化イソブチルを加えると該ジアニオンの色がすぐに消えた。反応混合液を濃 HCl (20 mL)、水 (50 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (150 mL) で希釈した。有機相は、抽出溶液が中性 pH を示すまで水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中の 15 - 30 % 酢酸エチル)、エチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート (13.2 g, 0.035 mmol, 収率 35 %) を淡黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 4.04 - 4.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.51 - 2.55 (m, 2H), 1.35 - 1.54 (m, 3H), 1.15 - 1.25 (m, 3H), 0.8 - 0.98 (m, 6H).

## 【0173】

パートB.

## (E) - エチル 3 - (4 - ブロモフェニルアミノ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート

トルエン (60 mL) 中の 4 - ブロモアニリン (9.8 g, 57.0 mmol) およびエチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート (10.61 g, 57.0 mmol) の溶液に、酢酸 (1.631 mL, 28.5 mmol) および 4 モレキュラ・シーブス (2 g) を加えた。該混合物を 85 で 24 時間加熱した。続いて、該混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中の 10 % - 50 % 酢酸エチル)、(E) - エチル 3 - ((4 - ブロモフェニル)アミノ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート (7 g, 18.93 mmol, 収率 28 %) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 340.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>2</sub>について理論値, 340.08]; LC/MS 保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 2.73 分。

## 【0174】

パートC.

## 6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 4 (1H) - オン

100 mL の丸底フラスコ中のジフェニルエーテル (100 mL, 629 mmol) および (E) - エチル 3 - ((4 - ブロモフェニル)アミノ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - エノエート (5.00 g, 14.69 mmol) の混合物を 250 で 1 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、40 に予め加熱したヘキサン (200 mL) を含有する大きなフラスコに移した。得られた固体を濾過し、ヘキサン (200 mL) で洗浄して、6 - ブロモ - 2 - イソペンチルキノリン - 4 (1H) - オン (3.48 g, 11.61 mmol, 収率 79 %) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 1.63 - 1.71 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

## 【0175】

パートD.

2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン  
 トルエン ( 81.6 mL ) およびエタノール ( 21 mL ) 中の 6 - プロモ - 2 - イソペ  
 ンチルキノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 3.8 g , 12.92 mmol ) の溶液に、ピリジ  
 ン - 4 - ボロン酸 ( 2.38 g , 19.38 mmol ) 、続いて 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液  
 ( 15.5 mL , 15.5 mmol ) を加えた。窒素ガスを攪拌した懸濁液に通して 5 分  
 間泡立てた。  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 1.49 g , 1.29 mmol ) を加え、窒素ガスを  
 、攪拌した懸濁液に通して再び 5 分間泡立てた。続いて、反応混合液を 95 で 3 時間加  
 热した。反応混合液を室温に冷まし、炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 50 mL ) で希釈した  
 。該水溶液を酢酸エチルで抽出した ( 2 × 50 mL ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 10  
 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - イソペンチ  
 ル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 2.78 g , 0.17  
 9.49 mmol , 収率 73 % ) を淡褐色の固体物として得た。LCMS (ESI) m/e 293.2 [  
 (M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ についての理論値, 293.16]; LC/MS保持時間 (方法A):  $t_R$  = 1.44分。  
 【0176】

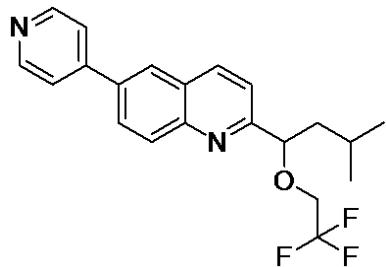
パート E.

2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - チオン  
 ピリジン ( 0.5 mL ) 中の 2 - イソペンチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン  
 - 4 ( 1 H ) - オン ( 51 mg , 0.17 mmol ) の溶液に、五硫化ニリン ( 51 mg  
 , 0.23 mmol ) を加え、生じた混合物を 1 時間還流させた。反応混合液を室温に冷  
 まし、水 ( 0.05 mL ) を加えた。続いて、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該溶媒  
 を減圧下で留去し、飽和塩化アンモニウム ( 2 mL ) を加えた。水層を酢酸エチルで抽出  
 した ( 3 × 10 mL ) 。該有機層を合わせて、食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精  
 製して ( 水およびアセトニトリル中の 0.1% TFA ) 、2 - イソペンチル - 6 - ( ピ  
 リジン - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - チオン , TFA ( 17 mg , 0.055 mm  
 o1 , 収率 32 % ) を得て、淡褐色の固体物として単離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  
 ppm 9.36 (s, 1H), 8.84 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 8.34 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.28 (d  
 d,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.76- 2.81 (m, 2  
 H), 1.69 - 1.72 (m, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 309.2 [(M+H)<sup>+</sup>,  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$ についての理論値, 309.1]; LC/MS保持時間 (方法B):  $t_R$  = 1.51分; HPLC保持  
 時間 (方法E):  $t_R$  = 8.78分。  
 【0177】

実施例 3 2

2 - ( 3 - メチル - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ブチル ) - 6 - ( ピリジ  
 ン - 4 - イル ) キノリン

【化 5 2】



パート A.

6 - プロモ - 2 - メチルキノリン

トルエン ( 15 mL ) 中の 4 - プロモアニリン ( 1.5 g , 8.72 mmol ) の溶液  
 に、濃 HCl ( 15 mL ) を加えた。該溶液を 100 に加熱し、次いでクロトンアルデ  
 ヒド ( 1.44 mL , 17.44 mmol ) を滴下して加え、該混合物を 100 で 3 時  
 間攪拌した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、pH が中性になるまで飽和  $\text{NaOH}$  水  
 【40】

溶液で塩基性にした。水層を酢酸エチルで抽出した(3×50mL)。有機層を合わせて、食塩水(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチルのグラジエントを用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製して、6-ブロモ-2-メチルキノリン(1.0g, 4.5mmol, 収率51%)を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H).

## 【0178】

パートB.

## 2-メチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン

10

ジオキサン(2mL)および水(2mL)中の6-ブロモ-2-メチルキノリン(1g, 4.50mmol)の溶液に、ピリジン-4-ボロン酸(0.83g, 6.75mmol)、続いてCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.85g, 18.01mmol)を加えた。窒素ガスを、攪拌した懸濁液に通して5分間泡立て、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.260g, 0.22mmol)を加えた。窒素ガスを、再度攪拌した懸濁液に通して5分間泡立て、該反応混合物を95℃で6時間加熱した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、水(30mL)で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出した(3×100mL)。有機層を合わせて、食塩水(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して(石油エーテル：エチル/アセテート移動相を使用)、2-メチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(500mg, 2.26mmol, 収率50%)を褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 221.2[(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>についての理論値, 221.10]; LC/MS保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 1.46分.

20

## 【0179】

パートC.

## 6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-カルバルデヒド

ジオキサン(20mL)中の2-メチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(1g, 4.50mmol)の溶液に、二酸化セレン(0.59g, 6.75mmol)を加え、該反応混合物を70℃で終夜加熱した。次いで、反応混合液を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、石油エーテル(20mL)でトリチュレートして、6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-カルバルデヒド(800mg, 3.41mmol, 収率76%)をガム状物として得た。LCMS (ESI) m/e 235.2[(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Oについての理論値, 235.1]; LC/MS保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 1.55分.

30

## 【0180】

パートD.

## 3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブタン-1-オール

-78℃でTHF(20mL)中の6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-カルバルデヒド(1.4g, 5.98mmol)の溶液に、臭化イソブチルマグネシウム(THF中で2M)(5.98mL, 11.96mmol)を加え、該反応混合物を-78℃で3時間攪拌した。続いて、反応混合液をNH<sub>4</sub>Cl溶液(20mL)でクエンチした。該混合物を酢酸エチルで抽出した(3×50mL)。有機層を合わせて、食塩水(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して(石油エーテル：酢酸エチルで溶出)、3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)ブタン-1-オール(1.0g, 3.42mmol, 収率57%)を得た。LCMS (ESI) m/e 293.2[(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>Oについての理論値, 293.2]; LC/MS保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 1.74分.

40

## 【0181】

パートE.

## 2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン

50

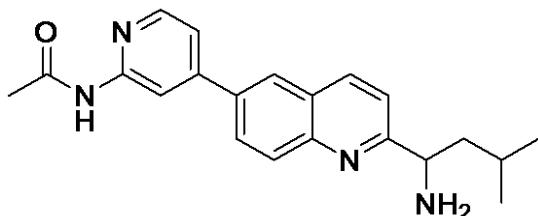
0 に冷却した T H F ( 2 m L ) 中の 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) プタン - 1 - オール ( 5 0 m g , 0 . 1 7 m m o l ) の攪拌溶液に、 N a H ( 2 6 m g , 0 . 6 8 m m o l ) を加え、 続いて 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート ( 7 8 . 9 m g , 0 . 3 4 m m o l ) を加えた。反応混合液を室温に温め、室温で終夜攪拌させた。反応混合液を氷でクエンチした。該混合物を酢酸エチルで抽出した ( 3 × 2 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をプレパラティブ H P L C により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0 . 1 % T F A ) 、 2 - ( 3 - メチル - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) プチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン、 T F A ( 1 2 m g , 0 . 0 3 2 m m o l , 収率 1 9 % ) を黄色の固体として得た。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) ppm 8.90 ( s , 2 H ) , 8.36 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 8.29 ( d , J = 8.8 H z , 1 H ) , 8.22 ( s , 1 H ) , 8.05 ( d , J = 8.4 H z , 3 H ) , 7.71 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 4.84 - 4.86 ( m , 1 H ) , 3.76 - 3.84 ( m , 2 H ) , 1.89 - 1.95 ( m , 2 H ) , 1.6 1 - 1.65 ( m , 1 H ) , 1.00 - 1.03 ( m , 6 H ) ; L C M S ( E S I ) m / e 3 7 5 . 0 [ ( M + H ) <sup>+</sup> , C 2 1 H 2 2 F 3 N 2 O についての理論値, 375.2] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 C ) : t <sub>R</sub> = 2.14 分 ; H P L C 保持時間 ( 方法 D ) : t <sub>R</sub> = 8.90 分 ; H P L C 保持時間 ( 方法 C ) : t <sub>R</sub> = 8.02 分 .

## 【 0 1 8 2 】

## 実施例 3 3

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

## 【 化 5 3 】



## パート A .

## N - ( 4 - ブロモピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

0 に冷却した D C M ( 4 0 m L ) 中の 4 - ブロモピリジン - 2 - アミン ( 4 g , 2 3 . 1 2 m m o l ) の溶液に、ピリジン ( 2 . 8 0 m L , 3 4 . 7 m m o l ) を 1 0 分間かけて滴下して加えた。反応混合液を 0 で 1 0 分間攪拌し、続いて塩化アセチル ( 2 . 1 3 7 m L , 3 0 . 1 m m o l ) をゆっくり加えた。反応混合液を 0 で 1 時間攪拌し、室温にした。室温で 4 時間攪拌し、該反応混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、 D C M で抽出した ( 2 × 2 0 m L ) 。有機層を合わせて、減圧下で濃縮して、 N - ( 4 - ブロモピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 3 . 6 g , 1 6 . 7 4 m m o l , 収率 7 2 . 4 % ) を淡褐色の固体として得た。 L C M S ( E S I ) m / e 2 1 5 . 0 , 2 1 7 . 0 B r パターン [ ( M + H ) <sup>+</sup> , C 7 H 8 Br N 2 O についての理論値, 215.0] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 E ) : t <sub>R</sub> = 1.55 分 .

## 【 0 1 8 3 】

## パート B .

## N - ( 4 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

1 , 4 - ジオキサン ( 2 5 m L ) および水 ( 1 4 m L ) の溶媒混合物中の 2 - メチル - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キノリン ( 2 . 5 g , 9 . 2 9 m m o l ) の溶液に、 C s 2 C O 3 ( 9 . 0 8 g , 2 7 . 9 m m o l ) 、続いて N - ( 4 - ブロモピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 2 . 5 4 g , 1 1 . 1 5 m m o l ) を加えた。窒素ガスを、攪拌した懸濁液に通して 1 0 分間泡立て、 P d ( P P h 3 ) <sub>4</sub> ( 0 . 8 5 9 g , 0 . 7 4 3 m m o l ) を加え、再度、窒素ガスを攪拌した懸濁液に通してさらに 1 0 分間泡立てた。続いて、反応混合液を 1 0 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、水 ( 1 5 m L ) で希釈した。該混合物を酢酸エチルで抽出した ( 3 × 1 5 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、

10

20

40

50

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッショカラムクロマトグラフィーで精製して(移動相:石油エーテル中の酢酸エチル)、N-(4-(2-メチルキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(1.7g, 6.13mmol, 収率66%)を得た。LCMS (ESI) m/e 278.2[(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ についての理論値, 278.1]; LC/MS保持時間(方法E):  $t_R = 1.68$ 分。

## 【0184】

パートC.

N-(4-(2-ホルミルキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 1, 4-ジオキサン(36mL)中のN-(4-(2-メチルキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(1.8g, 6.49mmol)の溶液に、二酸化セレン(0.864g, 7.79mmol)を加え、該反応混合物を75で4時間加熱した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、珪藻土(セライト(登録商標))に通して濾過した。該ベッドを酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせて、減圧下で濃縮して、固体を得て、ヘキサン(15mL)で洗浄し、N-(4-(2-ホルミルキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(1.2g, 4.12mmol, 収率64%)を得た。LCMS (ESI) m/e 292.2[(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ についての理論値, 292.10]; LC/MS保持時間(方法E):  $t_R = 1.67$ 分。

## 【0185】

パートD.

(E)-N-(4-(2-((tert-ブチルスルフィニルイミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド  
テトラヒドロフラン(24mL)中のN-(4-(2-ホルミルキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(1.2g, 4.12mmol)の溶液に、オルトチタン酸エチル(2.55mL, 12.36mmol)を加えた。室温で10分間攪拌し、該反応混合物を(R)-(+)-tert-ブタンスルフィンアミド(0.599g, 4.94mmol)で処理し、75で4時間加熱した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、食塩水(20mL)で希釈した。生じた混合物を珪藻土(セライト(登録商標))ベッドに通過させた(酢酸エチルで溶出)。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッショカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを使用)、(E)-N-(4-(2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(950mg, 2.408mmol, 収率59%)を得た。LCMS (ESI) m/e 395.2 [(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての理論値, 395.2]; LC/MS保持時間(方法E):  $t_R = 1.79$ 分。

## 【0186】

パートE.

N-(4-(2-(1-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-メチルブチル)キノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

(E)-N-(4-(2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(660mg, 1.673mmol)をテトラヒドロフラン(13mL)中に入れ、-78に冷却し、10分間攪拌した。続いて、臭化イソブチルマグネシウム(ジエチルエーテル中で2M, 1.673mL, 3.35mmol)を滴下して加えた。反応混合液を-78で2時間攪拌し、続いて該混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合液を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (15mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(2×10mL)。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製表題化合物(560mg, 1.24mmol, 収率74%)をジアステレオマー混合物として得た。LCMS (ESI) m/e 453.2 [(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ についての理論値, 453.22]; LC/MS保持時間(方法E):  $t_R = 1.78$ 分および1.91分。ジアステレオマーをプレパラティブHPLCにより分離して(水およびアセトニトリル中の10mM 酢酸アンモニウム)、2種類のジアステレオマーを得た: 異性体1:

10

20

30

40

50

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 異性体 - 1 ) ( 10 mg , 0.022 mmol ) および異性体 2 : N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 異性体 - 2 ) ( 20 mg , 0.044 mmol ) 。

【 0187 】

パート F .

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 異性体 - 1 ) ( 10 mg , 0.022 mmol ) を DCM ( 1 mL ) 中に入れ、 0 に冷却し、 続いて 10 分間攪拌した。該溶液に、 塩酸 ( ジエチルエーテル中で 2 M , 10  $\mu$ L , 0.022 mmol ) をゆっくり加え、 該反応混合物を 0 で 10 分間攪拌した。氷浴を取り外し、 該反応物を室温にし、 2 時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、 残渣をプレパラティブ HPLC により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0.1% TFA ) 、 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド , TFA ( 6 mg , 0.017 mmol , 収率 78% ) を褐色の固体として得た。

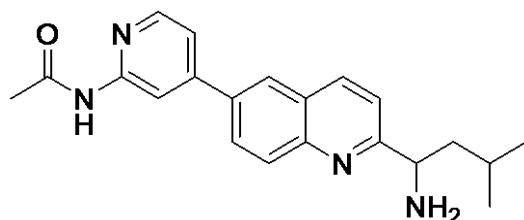
$^1$ H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44 - 8.48 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 2H), 7.8 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.74 (m, 1H), 1.04 - 1.09 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 349.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 349.2]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.39分; HPLC保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 10.42分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 9.76分; キラルSFC (方法A1): t<sub>R</sub> = 4.21分.

【 0188 】

実施例 34

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

【 化 54 】



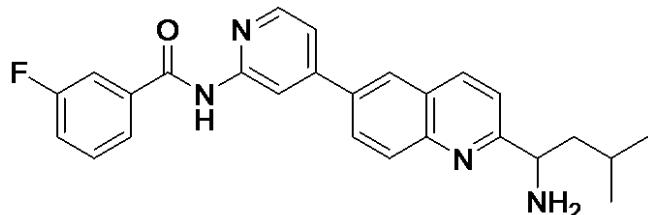
N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 異性体 - 2 ) ( 20 mg , 0.044 mmol ) を用いて、 実施例 33 , パート F に上記で記載される方法と同様の方法で調製して、 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド , HCl ( 6 mg , 0.017 mmol , 収率 39% ) をオフホワイト色の固体として得た。  $^1$ H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.63 (s, 2H) 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.36 (m, 2H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.90 - 2.02 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.05 - 1.07 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 349.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 349.2]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.28分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 9.57分; HPLC保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 10.14分; キラルSFC (方法A2): t<sub>R</sub> = 3.84分.

【 0189 】

実施例 35

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド

【化 5 5】



## パート A.

10

N - ( 4 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド

二塩化硫黄 (255 mg, 2.141 mmol) 中の 3-フルオロ安息香酸 (100 mg, 0.714 mmol) の溶液を 65 度で 1 時間加熱し、続いて N<sub>2</sub> 霧囲気中にて減圧下で濃縮して、3-フルオロ塩化ベンゾイルを油状物として得、必要とされるまで N<sub>2</sub> 下に保った。別の一口丸底フラスコにおいて、4-プロモピリジン-2-アミン (149 mg, 0.864 mmol) を DCM (4 mL) 中に入れた。室温でこの攪拌溶液に、DEA (0.125 mL, 0.714 mmol) を加えた。続いて、該溶液を 0 度に冷却し、DCM (1 mL) 中の 3-フルオロ塩化ベンゾイルの溶液を滴下して加えた。続いて、反応混合液を室温で 7 時間攪拌させた。反応混合液を氷水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 × 3 mL)。有機層を合わせて、水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、N-(3-プロモフェニル)-3-フルオロベンズアミド (30 mg, 0.078 mmol, 収率 11%) を得た。粗生成物を精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI) m/e 295.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFN<sub>2</sub>O] についての理論値, 294.98]; LC/MS 保持時間 (方法 E): t<sub>R</sub> = 1.94 分。

20

【 0 1 9 0 】

## パート B.

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド

2 - メチル - N - ( 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( トリメチルスタンニル ) キノリン - 2 - イル ) プチル ) プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 実施例 25 , パート D に記載されるとおりに調製 ) ( 100 mg , 0.208 mmol ) および N - ( 4 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド ( 73.6 mg , 0.249 mmol ) を用いて、実施例 25 , パート E に記載の方法と同様の方法で調製して、 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - デメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド ( 120 mg , 0.034 mmol , 収率 16 % ) を得た。粗生成物を精製することなく次に使用した。LCMS (ESI) m/e 533.2 [ (M+H)<sup>+</sup> , C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについての理論値 , 533.23] ; LC/MS 保持時間 (方法 E) : t<sub>R</sub> = 2.25 分。

30

[ 0 1 9 1 ]

パートC

48

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド ( 120 mg , 0.225 mmol ) を用いて、実施例 25 , パート E に記載の方法と同様の方法で調製した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0.1% TFA ) 、 N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド , TFA ( 10 mg , 0.022 mmol , 収率 10% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 7.89 ( s , 1H ) , 7.70 - 7.76 ( m , 2H ) , 7.64 ( s , 1H ) , 7.42 - 7.50 ( m , 2H ) , 7.08 ( d , J = 7.2

50

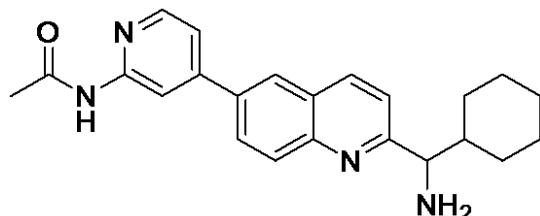
Hz, 1H), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 3H), 6.58 - 6.61 (m, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 1.09 - 1.23 (m, 2H), 0.89 - 1.93 (m, 1H), 0.23 - 0.28 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 429.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>Oについての理論値, 429.20]; LC/MS保持時間 (方法C): t<sub>R</sub> = 1.85分; HPLC保持時間 (方法D): t<sub>R</sub> = 8.04分; HPLC保持時間 (方法C): t<sub>R</sub> = 6.68分.

## 【0192】

## 実施例 36

4 - (2 - (アミノ(シクロヘキシル)メチル)キノリン - 6 - イル) - N - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン

## 【化56】



## パート A.

N - (4 - (2 - (シクロヘキシル(1,1 -ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)キノリン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N - メチルアセトアミド

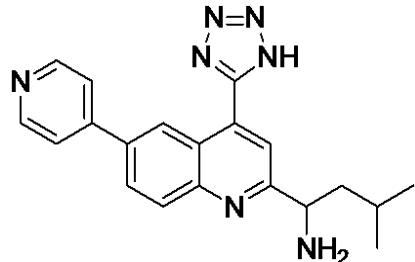
実施例 33, パート E および F に記載されるとおりに製造して、4 - (2 - (アミノ(シクロヘキシル)メチル)キノリン - 6 - イル) - N - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン, TFA (160 mg, 0.334 mmol, 2ステップで5%収率)を淡く薄い黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.44 - 8.54 (m, 3H) 8.27 - 8.31 (m, 2H) 8.22 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H) 7.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H) 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H) 2.32 (s, 3H) 2.07 - 2.11 (m, 1H) 1.63 - 1.87 (m, 5H) 1.13 - 1.41 (m, 5H); LCMS (ESI) m/e 375.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 375.2]; LC/MS保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 1.59分; HPLC保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 11.70分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 10.83分.

## 【0193】

## 実施例 37

3 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)キノリン - 2 - イル)ブタン - 1 - アミン

## 【化57】



## パート A.

4 - プロモ - 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン

室温で DMF (40 mL) 中の 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン (2.2 g, 7.52 mmol) (実施例 31, パート D に記載されるとおりに製造) の懸濁液に、PBr<sub>3</sub> (0.710 mL, 7.52 mmol) を、反応物が泡立ってこぼれないように保てる速度で注意深く滴下して加えた。反応完了後、該反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、続いて氷水でクエンチした。生じた混合物を室温で 30 分間攪拌した。該混合物の pH を、1 N NaOH を加えて pH = 8 に調整した。該混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (45 mL) 水溶液を含有する分液漏斗に移し、水層を、1

10

20

30

40

50

0 % MeOHを含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(2×50mL)。有機層を合わせて、食塩水(50mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2%7%メタノール)、4-ブロモ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(1.87g, 4.48mmol, 収率60%)を橙色の油状物として得て、静置して凝固させた。LCMS (ESI) m/e 355.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>についての理論値, 355.07]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.34分。

## 【0194】

パートB.

4-ブロモ-2-(1-ブロモ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン 10

CCl<sub>4</sub>(15mL)中の4-ブロモ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(0.567g, 1.596mmol)およびAIBN(0.052g, 0.318mmol)の溶液に、NBS(0.312g, 1.754mmol)を加えた。続いて、反応混合液を75で3.5時間加熱した。さらなる量のNBS(340mg)およびAIBN(99mg)を加え、さらに2.5時間攪拌し続けた。次いで、該混合物を室温に冷まし、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を含有する分液漏斗に移した。水層をDCM(15mL)で抽出した。有機層を合わせて、食塩水(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2%7%メタノール; 12gカラム)、4-ブロモ-2-(1-ブロモ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(0.277g, 0.268mmol, 収率17%)を褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 433.0, 435.0 ジブロモパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>についての理論値, 433.0]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.44分。 20

## 【0195】

パートC.

2-(1-アジド-3-メチルブチル)-4-ブロモ-6-(ピリジン-4-イル)キノリン

アセトン(2.5mL)中の4-ブロモ-2-(1-ブロモ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(0.277g, 0.638mmol)の溶液をアジ化ナトリウム(0.166g, 2.55mmol)で処理し、該混合物を70で2.75時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、水を含有する分液漏斗に移した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し(2×10mL)、有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(1-アジド-3-メチルブチル)-4-ブロモ-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(0.130g, 0.233mmol, 収率37%)を油状物として得た。粗製物質をさらに精製することなく使用した。LCMS (ESI) m/e 396.0, 398.0 Brパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>5</sub>についての理論値, 396.1]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.39分。 30

## 【0196】

パートD.

1-(4-ブロモ-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

THF(2mL)中の2-(1-アジド-3-メチルブチル)-4-ブロモ-6-(ピリジン-4-イル)キノリン(0.130g, 0.328mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(0.172g, 0.656mmol)を加えた。該混合物を室温で3時間攪拌した。水(0.1mL, 5.55mmol)を加え、該混合物を50で24時間加熱した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、減圧下で濃縮して、1-(4-ブロモ-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(0.15g, 0.158mmol, 収率48%)を得た。粗生成物を精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI) m/e 370.0, 372.0 Brパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>] 50

についての理論値, 370.1]; LC/MS保持時間 (方法E):  $t_R = 1.78$ 分.

【0197】

パートE.

tert-ブチル 1 - (4 - ブロモ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチルカルバメート

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン (0.150 g, 0.405 mmol) の溶液を、0 に冷却し、DIEA (0.354 mL, 2.025 mmol) で処理した。反応混合液を 10 分間攪拌し、続いて (BOC)<sub>2</sub>O (0.103 mL, 0.446 mmol) で処理した。生じた溶液を窒素下にて室温で 14 時間攪拌した。次いで、反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した (2 × 10 mL)。有機層を合わせて、水、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (1 - (4 - ブロモ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバメート (0.171 g, 0.364 mmol, 収率 90%) を得た。該粗生成物を精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI) m/e 470.2, 472.2 Brパターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>についての理論値, 470.1]; LC/MS保持時間 (方法E):  $t_R = 2.25$ 分.

【0198】

パートF.

tert-ブチル 1 - (4 - シアノ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチルカルバメート

tert-ブチル (1 - (4 - ブロモ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバメート (0.15 g, 0.319 mmol) を、DMF (5 mL) および水 (0.25 mL, 13.88 mmol) 中に溶解させた。該混合物を超音波処理により 5 分間脱気した。生じた溶液をシアノ化亜鉛 (0.039 g, 0.332 mmol)、トリスジベンジリデンアセトン (0.330 g, 0.319 mmol) および DPPF (0.177 g, 0.319 mmol) で順次処理し、該反応混合物を N<sub>2</sub> 下にて 120 で 1.25 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、ジエチルエーテル (10 mL) を含有する分液漏斗に移した。有機層を分離し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を合わせて、食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でプレパラティブ TLC により精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 5% メタノールの移動相を使用)、tert-ブチル (1 - (4 - シアノ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバメート (0.080 g, 0.192 mmol, 収率 60%) を得た。LCMS (ESI) m/e 417.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>についての理論値, 417.2]; LC/MS保持時間 (方法E):  $t_R = 2.10$  分.

【0199】

パートG.

tert-ブチル 3 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) キノリン - 2 - イル) ブチルカルバメート

DMF (1 mL) 中の tert-ブチル (1 - (4 - シアノ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバメート (0.080 g, 0.192 mmol) の溶液に、塩化アンモニウム (0.062 g, 1.152 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.075 g, 1.152 mmol) を加えた。反応混合液を 100 で 2 時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、水 (10 mL) で希釈した。水層を酢酸エチルで洗浄し (2 × 10 mL)、続いて該水層を減圧下で濃縮して、固体物を得た。該固体物をメタノール中に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (3 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) キノリン - 2 - イル) ブチル) カルバメート (0.045 g, 0.098 mmol, 収率 51%) を得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI) m/e 460.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>についての理論値, 460.2]; LC/MS保持時間 (方法E):  $t_R = 2.10$  分.

460.2]; LC/MS保持時間 (方法E):  $t_R = 1.65$ 分.

【0200】

パートH.

3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン

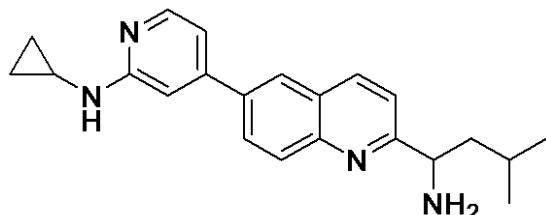
メタノール ( 1 mL ) 中の *tert* - ブチル ( 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブチル ) カルバメート ( 0.04 g, 0.087 mmol ) の溶液を窒素下で 0 に冷却し、10 分間攪拌した。次いで、塩化水素 ( ジエチルエーテル中で 2 M 溶液 ) ( 5 mL, 0.00 mmol ) を滴下して加えた。該溶液を室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合液を減圧で濃縮した。水 ( 10 mL ) を該残渣に加え、生じた溶液をジエチルエーテル ( 5 mL ) および酢酸エチル ( 5 mL ) で洗浄した。水層を減圧下で濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製して ( 水 / AcCN 中の 0.1% TFA )、3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - アミン、TFA ( 0.006 g, 0.017 mmol, 収率 19% ) を赤みがかった固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 9.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 8.36 - 8.44 (m, 2H), 8.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 4.80 - 4.82 (m, 1H), 1.92 - 2.10 (m, 2H), 1.73 - 1.80 (m, 1H), 1.07 - 1.11 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 360.2 [(M+H)<sup>+</sup>,  $C_{22}H_{22}N_7$ についての理論値, 360.19]; LC/MS 保持時間 (方法E):  $t_R = 1.46$ 分; HPLC 保持時間 (方法B):  $t_R = 8.11$ 分; HPLC 保持時間 (方法A):  $t_R = 7.90$ 分.

【0201】

実施例 3 8

4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) - N - シクロプロピルピリジン - 2 - アミン

【化58】



30

パートA.

4 - ブロモ - N - シクロプロピルピリジン - 2 - アミン

DMF ( 2 mL ) 中の 4 - ブロモ - 2 - フルオロピリジン ( 100 mg, 0.568 mmol ) の溶液に、炭酸セシウム ( 185 mg, 0.568 mmol )、続いてシクロプロパンアミン ( 97 mg, 1.705 mmol ) を加えた。反応混合液を 100 で 8 時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、水 ( 5 mL ) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した ( 3 x 5 mL )。有機層を合わせて、水 ( 10 mL )、続いて食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、4 - ブロモ - N - シクロプロピルピリジン - 2 - アミンを得た ( 10 mg, 10.33  $\mu$ mol, 2% 収率 )。LCMS (ESI) m/e 213.0, 215.0 ブロミドパターン [(M+H)<sup>+</sup>,  $C_8H_{10}BrN_2$ についての理論値, 213.0]; LC/MS 保持時間 (方法B):  $t_R = 0.84$ 分.

【0202】

パートB.

N - ( 1 - ( 6 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

2 - メチル - N - ( 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( トリメチルスタンニル ) キノリン - 2 - イル ) ブチル ) プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 90 mg, 0.19 mmol ) および 4 - ブロモ - N - シクロプロピルピリジン - 2 - アミン ( 47.8 mg, 0.22 mmol )

40

50

1) を用いて、実施例 25, パート E に記載の方法と同様の方法で調製して、N-(1-(6-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (15 mg, 0.019 mmol, 収率 10%)を得た。LCMS (ESI) m/e 451.2[(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>OSについての理論値, 451.2]; LC/MS 保持時間 (方法C): t<sub>R</sub> = 2.06 分。

【 0 2 0 3 】

## パートC.

4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) - N - シクロプロピルピリジン - 2 - アミン

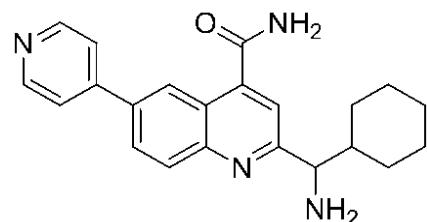
N - ( 1 - ( 6 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 75 mg, 0.166 mmol ) を用いて、実施例 25, パート F と同様の方法で調製した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0.1% TFA ) 、 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) - N - シクロプロピルピリジン - 2 - アミン, TFA ( 13 mg, 0.036 mmol, 収率 22% ) を淡黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.55-8.60 (m, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 6.8, 0.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 4.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.78-2.80 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.70-1.72 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 8H), 0.79-0.82 (m, 2H); LCMS (ESI) m/e 347.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>についての理論値, 347.2]; LC/MS 保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 1.40分; HPLC 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 9.11分; HPLC 保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 10.31分; キラルHPLC (方法B1): t<sub>R</sub> = 10.93分.

【 0 2 0 4 】

### 実施例 3 9

2 - (アミノ(シクロヘキシル)メチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン - 4 - カルボキサミド

【化 5 9】



## パート A.

## 6 - ブロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸

丸底フラスコ内の 5 - ブロモインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 8 0 0 m g , 3 . 5 4 m m o l ) に、水 ( 3 . 2 m L ) 中の KOH ( 1 5 8 9 m g , 2 8 . 3 m m o l ) を加え、生じた溶液を 1 0 分間攪拌した。この溶液に、アセトン ( 5 . 9 8 m L , 8 1 m m o l ) を加え、該反応混合物を 7 5 °C で 5 時間加熱した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、1 0 % HCl を用いて pH 5 - 6 まで中和した。形成された沈殿物を真空濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、6 - ブロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g , 1 . 8 7 9 m m o l , 収率 5 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 14.04 (s, 1H) 8.93 (s, 1H) 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 3H) 2.72 (s, 3H).

[ 0 2 0 5 ]

## パート B

## 6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - カルボキサミド

0 で D M F ( 2 m L ) 中の 6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - カルボン酸 ( 9 . 7 g , 36 . 5 mmol ) の溶液に、 E D C ( 10 . 48 g , 54 . 7 mmol ) 、 H O B T ( 11 . 16 g , 72 . 9 mmol ) および塩化アンモニウム ( 4 . 87 g , 91 m

m o l ) を加え、該混合物を 10 分間攪拌した。続いて、D I E A ( 1 9 . 1 0 m L , 1 0 9 m m o l ) を加え、該溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を氷でクエンチし、該固体物を真空濾過により収集して、6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - カルボキサミド ( 8 . 1 g , 3 0 . 6 m m o l , 収率 8 4 % ) を固体物として得た。LCMS (ESI) m /e 265.0, 267.0 Br パターン [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>Oについての理論値, 265.0]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.21分.

## 【0206】

パート C.

2 - メチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド

1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) 中の 6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - カルボキサミド ( 2 g , 7 . 5 4 m m o l ) の溶液に、4 - ピリジルボロン酸 ( 1 . 8 5 5 g , 1 5 . 0 9 m m o l ) および炭酸セシウム ( 7 . 3 7 g , 2 2 . 6 3 m m o l ) を加えた。窒素ガスを、攪拌した懸濁液に通して 10 分間泡立てた。Pd ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 6 9 7 g , 0 . 6 0 4 m m o l ) を加え、再度、窒素ガスを攪拌した懸濁液に通して 10 分間泡立てた。次いで反応混合液を 9 5 で 12 時間加熱した。反応混合液を氷でクエンチし、10 分間攪拌した。得られた固体物を真空濾過により回収し、石油エーテル ( 2 0 m L ) および酢酸エチル ( 2 0 m L ) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、2 - メチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド ( 1 . 6 g , 6 . 0 8 m m o l , 収率 8 1 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 262.0 [(M-H)<sup>-</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>Oについての理論値, 262.1]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.03分. 20

## 【0207】

パート D.

2 - ホルミル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド

1 , 4 - ジオキサン ( 3 2 m L ) 中の 2 - メチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド ( 1 . 6 g , 6 . 0 8 m m o l ) の溶液に、二酸化セレン ( 0 . 8 0 9 g , 7 . 2 9 m m o l ) を加え、該混合物を 7 5 に加熱し、12 時間攪拌した。反応混合液を珪藻土 ( セライト ( 登録商標 ) ) ベッドに通して濾過し、該ベッドを D C M ( 3 0 m L ) およびメタノール ( 2 0 m L ) で洗浄した。有機層を合わせて、減圧下で濃縮して、2 - ホルミル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド ( 1 . 4 g , 5 . 0 5 m m o l , 収率 8 3 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 276.0 [(M-H)<sup>-</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>についての理論値, 276.09]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.12分. 30

## 【0208】

パート E.

( E ) - 2 - ( ( t e r t - プチルスルフィニルイミノ ) メチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド

2 - ホルミル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド ( 1 . 4 g , 5 . 0 5 m m o l ) を用いて、実施例 3 3 , パート D に記載の方法と同様の方法で調製して、( E ) - 2 - ( ( t e r t - プチルスルフィニルイミノ ) メチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド ( 1 . 5 g , 3 . 9 4 m m o l , 収率 7 8 % ) を得た。粗生成物を精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI) m/e 381.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについての理論値, 381.1]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.3 2分. 40

## 【0209】

パート F.

2 - ( シクロヘキシル ( 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) メチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド

( E ) - 2 - ( ( ( t e r t - プチルスルフィニル ) イミノ ) メチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボキサミド ( 1 g , 2 . 6 3 m m o l ) を用いて、実施例 3 6 , パート A に記載の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) m/e 465.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについての理論値, 465.22]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.48分, 1. 50

75分(2種類のジアステレオマー)。ジアステレオマーをプレパラティブHPLCにより分離して(水およびアセトニトリル中の10mM酢酸アンモニウム)、異性体1:2-(シクロヘキシル(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド(30mg, 0.065mmol, 2%収率)および異性体2:2-(シクロヘキシル(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド(300mg, 0.646mmol, 収率25%)を得た。

## 【0210】

パートG.

2-(アミノ(シクロヘキシル)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド 10

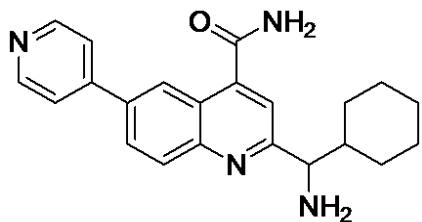
2-(シクロヘキシル(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド(異性体-1)(30mg, 0.065mmol)を用いて、実施例33, パートFに記載の方法と同様の方法で調製した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより分離して(水およびアセトニトリル中の0.1%TFA)、光学的に純粋な2-(アミノ(シクロヘキシル)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド, TFA(12mg, 0.033mmol, 収率51.6%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.95(d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.88(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49(d, J = 6.8, Hz, 2H), 8.38-8.43(m, 2H), 7.79(s, 1H), 4.59(d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.14-2.17(m, 1H), 1.70-1.88(m, 5H), 1.19-1.37(m, 5H); LCMS(ESI) m/e 361.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 361.2]; LC/MS保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 1.18分; HPLC保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 7.27分; HPLC保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 8.11分; キラルSFC(方法B1): t<sub>R</sub> = 6.59分。該異性体の絶対立体化学は調べなかった。 20

## 【0211】

実施例40

2-(アミノ(シクロヘキシル)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド

## 【化60】



2-(シクロヘキシル(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド(異性体-2, 実施例39, パートFに記載されるとおりに製造)(30mg, 0.065mmol)を用いて実施例33, パートFに記載の方法と同様に調製して、光学的に純粋な2-(アミノ(シクロヘキシル)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド, TFA(12mg, 0.033mmol, 収率52%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.96(d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.90(s, 1H), 8.53(d, J = 6.8, Hz, 2H), 8.41(d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.80(s, 1H), 4.60(d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.15-2.19(m, 1H), 1.80-1.87(m, 3H), 1.70-1.72(m, 2H), 1.19-1.36(m, 5H); LCMS(ESI) m/e 361.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 361.2]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 1.09分; HPLC保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 7.14分; HPLC保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 8.04分; キラルSFC(方法B1): t<sub>R</sub> = 4.83分。前記異性体の絶対立体化学は調べなかった。 40

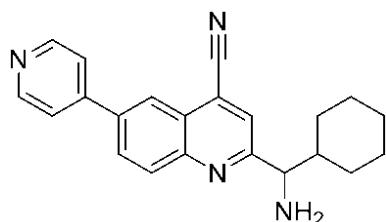
## 【0212】

実施例41

2-(アミノ(シクロヘキシル)メチル)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4- 50

## カルボニトリル

## 【化 6 1】



## パート A.

2 - (アミノ(シクロヘキシル)メチル) - 6 - (ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル 10

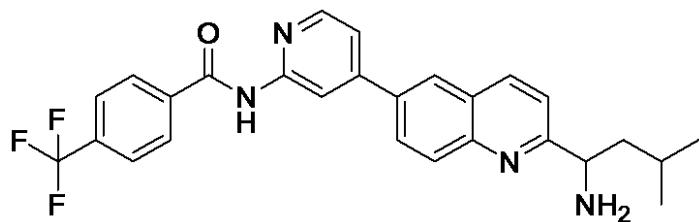
2 - (シクロヘキシル(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 6 - (ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド(20mg, 0.043mmol)(実施例39, パートFに記載されるようにラセミ体で調製)を、二塩化メチレン(1mL)に入れ、0°Cに冷却した。これに、ジエチルエーテル(0.1mL, 0.2mmol)中の2M HClを加え、該反応混合物をこの温度で10分間攪拌した。反応混合液を室温に加温し、2時間攪拌し続けた。該混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、プレパラティブHPLC(水およびアセトニトリル中の0.1% TFA)により精製して、2 - (アミノ(シクロヘキシル)メチル) - 6 - (ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル, TFA(8mg, 0.023mmol, 収率54%)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.91(d, J = 6.4Hz, 2H), 8.67(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.55 - 8.58(m, 2H), 8.35 - 8.50(m, 1H), 8.34(d, J = 6.4Hz, 2H), 4.10 - 4.15(m, 1H), 2.02 - 2.04(m, 2H), 1.90 - 1.93(m, 2H), 1.81 - 1.84(m, 1H), 1.48 - 1.62(m, 4H), 1.30 - 1.40(m, 2H); LCMS(ESI) m/e 341.2 [(M-H)<sup>-</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>についての理論値, 341.2]; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 2.25分; HPLC保持時間(方法C): t<sub>R</sub> = 9.99分; HPLC保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 9.70分.

[ 0 2 1 3 ]

## 実施例 4 2

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド

## 【化 6 2】



## パートA.

N - ( 4 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド

DCM (4 mL) 中の 4 - (トリフルオロメチル) 塩化ベンゾイル (214 mg, 1.028 mmol) の攪拌溶液に、DIEA (0.748 mL, 4.29 mmol) および DMAp (20.94 mg, 0.171 mmol) を加えた。反応混合液を 0 °C に冷却し、4 - プロモピリジン - 2 - アミン (150 mg, 0.87 mmol) で処理した。反応混合液を 12 時間攪拌させ、水 (3 mL) でクエンチした。有機層を分離し、10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (5 mL)、水 (3 × 5 mL) および食塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブシリカゲル TLC (ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) で精製して、N - (4 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (70 mg, 0.187 mmol, 収率 22%) を得た。LCMS (ESI) m/e 345.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O] についての理論値, 345.0]; LC/MS 保持時間 (方法 E): t<sub>R</sub> = 2.04 分。

## 【0214】

パートB.

N - (4 - (2 - (1 - (1, 1 -ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 -メチルブチル)キノリン - 6 -イル)ピリジン - 2 -イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

10 mLの圧力管内のDMF (3 mL)中の2 -メチル - N - (3 -メチル - 1 - (6 - (トリメチルスタンニル)キノリン - 2 -イル)ブチル)プロパン - 2 -スルフィンアミド (100 mg, 0.208 mmol)の溶液を、N - (4 - ブロモピリジン - 2 -イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (86 mg, 0.249 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (100 mg, 0.312 mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0.623 mmol)で処理した。窒素ガスを、攪拌した懸濁液に通して10分間泡立たせ、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (146 mg, 0.208 mmol)を入れた。再度、窒素ガスを、攪拌した懸濁液に通して10分間泡立たせ、該反応混合物を95 °Cで加熱し、12時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、水 (10 mL)で希釈し、続いてEtOAcで抽出した (3 × 5 mL)。有機層を合わせて、水 (10 mL)、次いで食塩水 (10 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中の0 - 18% 酢酸エチルを使用)、N - (4 - (2 - (1 - (1, 1 -ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 -メチルブチル)キノリン - 6 -イル)ピリジン - 2 -イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (70 mg, 0.077 mmol, 収率37%)を得た。LCMS (ESI) m/e 583.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについての理論値, 583.23]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.40分.

## 【0215】

パートC.

N - (4 - (2 - (1 - アミノ - 3 -メチルブチル)キノリン - 6 -イル)ピリジン - 2 -イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

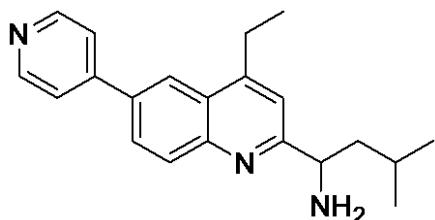
0 °Cでエーテル (3 mL)中のN - (4 - (2 - (1 - (1, 1 -ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 -メチルブチル)キノリン - 6 -イル)ピリジン - 2 -イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (70 mg, 0.120 mmol)の溶液に、ジエチルエーテル (60 μL, 0.120 mmol)中の2 M 塩化水素を滴下して加えた。該冷却槽を取り外し、該反応混合物を室温にし、2時間攪拌した。該揮発物を減圧下で留去した。残渣を水 (15 mL)で希釈し、酢酸エチル (10 mL)で洗浄した。水層を10% NaHCO<sub>3</sub>溶液 (20 mL)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した (3 × 10 mL)。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製して(水およびアセトニトリル中の0.1% TFA)、N - (4 - (2 - (1 - アミノ - 3 -メチルブチル)キノリン - 6 -イル)ピリジン - 2 -イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド, TFA (12 mg, 0.025 mmol, 収率20%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.72 (s, 1H) 8.52 - 8.58 (m, 2H) 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 8.21 - 8.31 (m, 4H) 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 7.64 - 7.69 (m, 2H) 4.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H) 1.88 - 2.03 (m, 2H) 1.69 - 1.76 (m, 1H) 1.05 - 1.09 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 479.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 479.2]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.87分; HPLC保持時間 (方法D): t<sub>R</sub> = 8.89分; HPLC保持時間 (方法C): t<sub>R</sub> = 7.85分; キラルHPLC (方法A2): t<sub>R</sub> = 6.97分.

## 【0216】

実施例43

1 - (4 - エチル - 6 - (ピリジン - 4 -イル)キノリン - 2 -イル) - 3 -メチルブタン - 1 -アミン

## 【化63】



パートA.

## 6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - オール

4 - プロモアニリン (10 g, 58.1 mmol)、PPA (14.30 mL, 58.1 mmol) およびエチル 3 - オキソブタノエート (15.13 g, 116 mmol) を、窒素雰囲気下において 170 °C に 12 時間加熱した。該反応物を室温まで冷まし、pH = 7 となるように 20% NaOH 溶液でクエンチした。沈殿した固体物を真空濾過により収集した。水 (100 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させた。該固体物をフラスコに移し、酢酸エチル (100 mL) 中に入れた。得られた混合物を 30 分間攪拌し、微量の 4 - プロモアニリンを溶解させた。該固体物を真空濾過により再度収集し、水 (100 mL) で洗浄し、減圧下で終夜乾燥させて、6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - オール (8.1 g, 32.1 mmol, 収率 55%) を得た。LCMS (ESI) m/e 238.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrNOについての理論値, 238.0]; LC/MS 保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 1.37 分。

## 【0217】

パートB.

## 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール

6 - プロモ - 2 - メチルキノリン - 4 - オール (2 g, 8.40 mmol)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (1.239 g, 10.08 mmol) および炭酸ナトリウム (1.157 g, 10.92 mmol) を、トルエン (50 mL) および EtOH (15 mL) の溶媒混合液中に入れた。得られた混合物を窒素で 5 分間バージし、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.971 g, 0.840 mmol) を加えた。続いて、反応混合液を 95 °C で 14 時間加熱した。次いで、反応混合液を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。残渣を水で処理し、沈殿した固体物を真空濾過により収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、2 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール (0.91 g, 3.27 mmol, 収率 39%) を得た。LCMS (ESI) m/e 237.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Oについての理論値, 237.1]; LC/MS 保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 0.81 分。

## 【0218】

パートC.

## 4 - プロモ - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン

DMF (15 mL) 中の 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - オール (0.8 g, 3.39 mmol) の攪拌溶液に、PBr<sub>3</sub> (0.383 mL, 4.06 mmol) をシリングにより滴下して加え、該反応物を室温で 45 分間攪拌した。氷水を加え、該混合物を室温で 30 分間攪拌した。該反応混合物の pH は、10% NaOH 溶液を加えることにより 8 に調整した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) を含有する分液漏斗に移し、ジクロロメタンで抽出した (2 × 25 mL)。有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (DCM 中の 3% MeOH)、4 - プロモ - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン (0.85 g, 1.954 mmol, 収率 58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H).

## 【0219】

パートD.

## 4 - プロモ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - カルバルデヒド

10

20

30

40

50

4 - プロモ - 2 - メチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン ( 0 . 8 g , 2 . 67 mmol ) を用いて、実施例 33 , パート C に記載される方法と同様の方法で調製して、4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 65 g , 1 . 827 mmol , 収率 68 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 313.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>Oについての理論値, 313.0]; LC/MS保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 1.18分. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.12 (s, 1H), 8.78 (m, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (m, 2H).

## 【 0220 】

パート E .

N - ( ( 4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) メチレン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド 10

4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 65 g , 2 . 076 mmol ) および 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 252 g , 2 . 076 mmol ) を用いて、実施例 33 , パート D に記載される方法と同様の方法で調製して、N - ( ( 4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) メチレン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 45 g , 0 . 928 mmol , 収率 45 % ) を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に用いた。LCMS (ESI) m/e 416.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>OSについての理論値, 416.0]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 2.21分.

## 【 0221 】 20

パート F .

N - ( 1 - ( 4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

- 45 で乾燥トルエン ( 25 mL ) 中の N - ( ( 4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) メチレン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 3 g , 0 . 721 mmol ) の攪拌溶液に、臭化イソブチルマグネシウム ( ジエチルエーテル中で 2 M ) ( 4 . 0 mL , 2 . 88 mmol ) を滴下して加え、該反応物をこの温度で 1 時間攪拌した。該反応物を室温まで加温し、飽和塩化アンモニウム ( 10 mL ) で注意深くクエンチした。該溶液を酢酸エチルで抽出した ( 2 × 20 mL )。有機層を水 ( 10 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して ( 溶離液として DCM 中の 15 % MeOH ) 、N - ( 1 - ( 4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 35 g , 0 . 634 mmol , 収率 88 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 474.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>OSについての理論値, 474.1]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 2.12分, 2.23分 (ジアステレオマー混合物).

## 【 0222 】

パート G .

2 - メチル - N - ( 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ビニルキノリン - 2 - イル ) ブチル ) プロパン - 2 - スルフィンアミド 40

トルエン ( 15 mL ) 中の N - ( 1 - ( 4 - プロモ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0 . 2 g , 0 . 422 mmol ) およびトリブチルエテニルスタンナン ( 0 . 148 mL , 0 . 506 mmol ) の攪拌溶液に、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 024 g , 0 . 021 mmol ) を加え、該反応混合物を窒素で 5 分間バージした。続いて、反応混合液を 110 で 20 時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、EtOAc ( 20 mL ) および水 ( 20 mL ) で希釈した。有機層を分離し、食塩水 ( 20 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2 - メチル - N - ( 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ビニルキノリン - 2 - イル ) ブチル ) プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 90 mg , 0 . 160 mmol , 収率 38 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 422.2 [(M+H) 50

)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>OSについての理論値, 422.2]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.94分, 2.13分 (ジアステレオマー混合物).

[ 0 2 2 3 ]

## パートH.

N - ( 1 - ( 4 - エチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニアミド

MeOH (10mL) 中の 2-メチル-N-(3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-4-ビニルキノリン-2-イル)ブチル)プロパン-2-スルフィンアミド (65mg, 0.154mmol) の攪拌溶液に、パラジウム炭素 (12mg, 0.113mmol) を加え、該反応物を、1 atm の水素圧力下で 48 時間攪拌した。反応混合液を珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドに通して濾過し、該パッドを MeOH で洗浄した。該溶液を濃縮して、N-(1-(4-エチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (65mg, 0.112mmol, 収率 73%) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI)  $m/e$  424.2 [ $(M+H)^+$ ,  $C_{25}H_{34}N_3OS$  についての理論値, 424.2]; LC/MS 保持時間 (方法A):  $t_R = 1.94$  分, 2.13 分 (ジアステレオマー混合物).

[ 0 2 2 4 ]

## パート I.

1 - ( 4 - エチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン

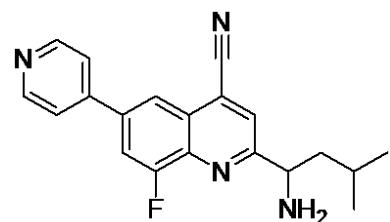
M e O H ( 5 mL ) 中の N - ( 1 - ( 4 - エチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリ  
ン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 0  
. 07 g , 0 . 165 mmol ) の攪拌溶液に、室温でジエチルエーテル中の H C 1 ( 2  
M ) ( 5 mL ) を加え、4 時間攪拌した。該溶媒を留去し、残渣をプレパラティブ H P L  
C により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0 . 1 % H C 1 ) 、ラセミ体 1 - ( 4  
- エチル - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 -  
アミン塩酸塩 ( 11 mg , 0 . 030 mmol , 収率 18 % ) を黄色の固体として得た。  
1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.67 (s, 1H), 8.29 - 8.50 (m, 5H), 8.20 (d, J  
= 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.34 (m, 2H), 1.8  
1 - 1.85 (m, 2H), 1.59 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.91 - 0.9  
6 (m, 6H) ; LCMS (ESI) m/e 320.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>についての理論値, 320.2] ; LC/M  
S保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 1.35分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 8.85分; HPLC保持時間  
(方法B): t<sub>R</sub> = 9.79分。

〔 0 2 2 5 〕

### 寒施例 4 4

2 - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) - 8 - フルオロ - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - カルボニトリル

【化 6 4】



## パートA

エチル 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - 6 - メチルヘプタ - 2 - イノエート

トルエン (200 mL) 中の 4 - プロモ - 2 - フルオロアニリン (9.22 g, 48.5 mmol) およびエチル 6 - メチル - 3 - オキソヘプタノエート (9.037 g, 48.5 mmol) の溶液に、酢酸 (1.389 mL, 24.26 mmol) および 4 モル

レキュラ・シーブス (9 g) を加えた。該混合物を 85 °C で 24 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中の 10% - 50% 酢酸エチル)、エチル 3-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-メチルヘプタ-2-エノエート (9 g, 25.1 mmol, 収率 52%) を淡黄色の油状物として得た。LCMS (ESI) m/e 358.00 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrFNO<sub>2</sub>についての理論値, 358.07]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 2.34分, 2.63分 (EおよびZ異性体)。

## 【0226】

パートB.

6-ブロモ-8-フルオロ-2-イソペンチルキノリン-4 (1 H) - オン 10  
 500 mL の丸底フラスコ内のフェニルエーテル (40 mL) およびエチル 3-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-メチルヘプタ-2-エノエート (9 g, 25.1 mmol) の混合物を 250 °C で 1 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、40 °C に予め加熱したヘキサン (200 mL) を含有する大きなフラスコに移した。該混合物を 30 分間攪拌し、続いて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (石油エーテル中の 0-30% 酢酸エチル)、6-ブロモ-8-フルオロ-2-イソペンチルキノリン-4 (1 H) - オン (9.99 g, 20.47 mmol, 収率 81%) を油状物として得た。LCMS (ESI) m/e 312.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrFNOについての理論値, 312.0]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.69分. 20

## 【0227】

パートC.

8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4 (1 H) - オン 10  
 6-ブロモ-8-フルオロ-2-イソペンチルキノリン-4 (1 H) - オン (0.660 g, 2.114 mmol) および 4-ピリジルボロン酸 (0.390 g, 3.17 mmol) を用いて、実施例 31, パートD に記載の方法と同様の方法で調製して、8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4 (1 H) - オン (0.370 g, 1.192 mmol, 収率 56%) を固体として得た。LCMS (ESI) m/e 311.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>Oについての理論値, 311.2]; LC/MS 保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.51分. 30

## 【0228】

パートD.

4-ブロモ-8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン 10  
 8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4 (1 H) - オン (1.162 g, 3.74 mmol) を用いて、実施例 37, パートA と同様の方法で調製した。残渣をシリカゲル上のプレパラティブ TLC により精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 2% メタノール)、4-ブロモ-8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン (0.441 g, 1.181 mmol, 収率 32%) を橙色の油状物として得た。LCMS (ESI) m/e 373.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>2</sub>についての理論値, 373.1]; LC/MS 保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.32分. 40

## 【0229】

パートE.

8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル

4-ブロモ-8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン (0.441 g, 1.181 mmol) を用いて、実施例 37, パートF に記載の方法と同様の方法で調製した。粗生成物をシリカゲル上のプレパラティブ TLC により精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 3% メタノール)、8-フルオロ-2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル (0.179 g, 0.560 mmol, 50

収率 47% ) を固体物として得た。LCMS (ESI) m/e 320.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>についての理論値, 320.2]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.12分.

【0230】

パートF.

2 - (1 - プロモ - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル

8 - フルオロ - 2 - イソペンチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (0.179g, 0.560mmol) を用いて、実施例37, パートBに記載の方法と同様の方法で調製した。該粗生成物をプレパラティブ TLC により精製して (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>3</sub>についての理論値, 398.1); LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.20分.

【0231】

パートG.

2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル

2 - (1 - プロモ - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (0.082g, 0.206mmol) を用いて、実施例37, パートCに記載の方法と同様の方法で調製して、2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (0.093g, 0.145mmol, 収率70%) を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/e 361.5 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>6</sub>についての理論値, 361.2]; LC/MS保持時間 (方法D): t<sub>R</sub> = 0.88分.

【0232】

パートH.

2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル

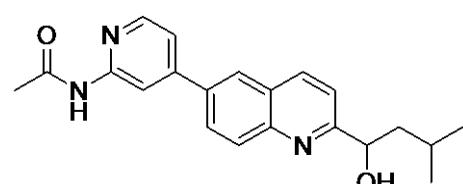
2 - (1 - アジド - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (0.093g, 0.258mmol) を用いて、実施例37, パートDに記載の方法と同様の方法で調製した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製して (水およびアセトニトリル中の 10 mM 酢酸アンモニウム)、2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 8 - フルオロ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - カルボニトリル (6mg, 0.018mmol, 7% 収率) を淡褐色の固体物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.73 - 8.74 (m, 2H) 8.32 - 8.33 (m, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.13 - 8.16 (m, 1H) 7.93 - 7.94 (m, 2H) 4.45 - 4.49 (m, 1H) 1.67 - 1.84 (m, 3H) 1.01 - 1.05 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 335.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>についての理論値, 335.2]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.58分; HPLC保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 8.71分; HPLC保持時間 (方法F): t<sub>R</sub> = 9.24分.

【0233】

実施例45

N - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【化65】



パートA.

10

20

30

40

50

1 - ( 6 - プロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール - 40 で無水トルエン ( 20 mL ) 中の 6 - プロモキノリン - 2 - カルバルデヒド ( 実施例 25 , パート A に記載されるように調製 ) ( 1 g , 4.24 mmol ) の攪拌溶液に、臭化イソブチルマグネシウム ( ジエチルエーテル中で 2 M ) ( 4.23 mL , 8.47 mmol ) を滴下して加えた。続いて、該混合物を - 40 で 3 時間攪拌した。反応混合液を塩化アンモニウム溶液 ( 10 mL ) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した ( 2 × 2.5 mL )。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - ( 6 - プロモキノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール ( 300 mg , 1.04 mmol , 収率 24 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 294.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNOについての理論値, 294.1]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 2.08分. 10

## 【 0234 】

パート B .

3 - メチル - 1 - ( 6 - ( トリメチルスタンニル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オール

1 - ( 6 - プロモナフタレン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール ( 0.2 g , 0.682 mmol ) を用いて、実施例 25 , パート D に記載されるように調製して、3 - メチル - 1 - ( 6 - ( トリメチルスタンニル ) キノリン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オール ( 160 mg , 0.424 mmol , 収率 62 % ) を得た。LCMS (ESI) m/e 380.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NOSnについての理論値, 380.1]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 2.49分. 20

## 【 0235 】

パート C .

N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

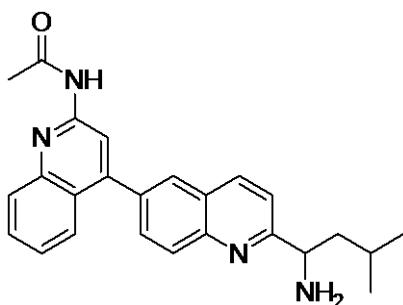
無水 DMF ( 2 mL ) 中の 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( トリメチルスタンニル ) ナフタレン - 2 - イル ) ブタン - 1 - オール ( 0.080 g , 0.212 mmol ) および ( 4 - プロモピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 0.046 g , 0.212 mmol ) の攪拌溶液に、臭化テトラブチルアンモニウム ( 0.103 g , 0.318 mmol ) 、塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 0.019 g , 0.021 mmol ) 、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.088 g , 0.636 mmol ) を加え、該混合物を窒素で 5 分間 30 パージし、続いて 95 で 14 時間加熱した。反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で留去した。残渣をプレパラティブ HPLC により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0.1% TFA ) 、N - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) キノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド , TFA ( 9 mg , 0.026 mmol , 収率 12 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 8.40 - 8.49 (m, 3H) 8.30 (s, 1H) 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 7.77 - 7.79 (m, 1H) 5.21 - 5.24 (m, 1H) 2.31 (s, 3H) 2.01 - 2.04 (m, 1H) 1.80 - 1.87 (m, 1H) 1.69 - 1.75 (m, 1H) 1.00 - 1.12 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>についての理論値, 350.2]; LC/MS保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 1.62分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 40 11.25分.

## 【 0236 】

実施例 4 6

N - ( 2 ' - ( 1 - アミノ - 3 - メチルブチル ) - 4 , 6 ' - ビキノリン 2 - イル ) アセトアミド

## 【化66】



パートA.

10

## 2-アミノキノリン-4-オール

酢酸エチル(20mL)中のアニリン(1g, 10.74mmol)の攪拌溶液に、室温で4-メチルベンゼンスルフィン酸(1.677g, 10.74mmol)を加えた。該混合物を10分間攪拌し、その間に白色の固体物が形成した。該固体物を真空濾過により収集し、高減圧下で乾燥させて、揮発物を留去した。次いで、該固体物を260で5分間加熱し、2-シアノ酢酸エチル(0.607g, 5.37mmol)を同一温度で滴下して加えた。260による加熱をさらに90分間続け、その間に該反応混合物は橙色に変化した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、CHCl<sub>3</sub>(20mL)で処理した。得られた混合物を50で12時間還流させて残渣を溶解させた。水(30mL)、エタノール(10mL)、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mL)溶液を順次加え、該反応混合物を1時間激しく攪拌した。得られた固体物を真空濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、2-アミノキノリン-4-オール(1g, 5.49mmol, 収率51%)を得た。LCMS(ESI) m/e 159.2 [(M-H)<sup>-</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Oについての理論値, 159.1]; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 0.89分。

20

## 【0237】

パートB.

## 4-プロモキノリン-2-アミン

2-アミノキノリン-4-オール(0.7g, 4.37mmol)を圧力管内に入れ、オキシ臭化リン(2.51g, 8.74mmol)および三臭化リン(3mL, 31.8mmol)で処理した。該管をN<sub>2</sub>下で蓋をし、150で19時間加熱した。続いて、反応混合液を室温に冷まし、NaOH溶液(2M, 10mL)を用いて塩基性化し、酢酸エチルで抽出した(3×25mL)。有機層を合わせて、水(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた固体物をヘキサン(20mL)で洗浄して、非極性不純物を除去し、減圧下で乾燥させて、暗褐色の残渣を得、これをシリカ上でカラムクロマトグラフィーにより精製して(メタノールおよびクロロホルムのグラジエントを使用)、4-プロモキノリン-2-アミン(160mg, 0.71mmol, 収率16%)を得た。LCMS(ESI) m/e 223.0(実測されたプロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>についての理論値, 223.0]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 1.14分。

30

## 【0238】

パートC.

40

## N-(4-プロモキノリン-2-イル)アセトアミド

0に冷却したDCM(4mL)中の4-プロモキノリン-2-アミン(400mg, 1.793mmol)の溶液に、塩化アセチル(211mg, 2.69mmol)を滴下して加えた。続いて、該反応混合物を室温で1時間攪拌させた。該反応物を水(10mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(5×3mL)。有機層を合わせて、10%NaHCO<sub>3</sub>(10mL)、続いて食塩水(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(4-プロモキノリン-2-イル)アセトアミド(550mg, 1.556mmol, 収率87%)を油状物として得た。LCMS(ESI) m/e 265.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>Oについての理論値, 265.0]; LC/MS保持時間(方法A): t<sub>R</sub> = 1.70分。

50

## 【0239】

パートD.

N - (2' - (1 - (1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - メチルブチル) - 4, 6' - ビキノリン2 - イル) アセトアミド

ジアステレオマー混合物を中性アルミナカラムクロマトグラフィーによって分割した(酢酸エチルおよび石油エーテルのグラジエントを移動相として使用(酢酸エチルおよび石油エーテル 8 : 9 2 ~ 1 0 : 9 0 の比))。分割したジアステレオマーをさらにプレパラティブHPLCによりさらに精製して(水およびアセトニトリル中の10 mM 酢酸アンモニウム)、2種類のジアステレオマー:異性体1:2 - メチル - N - (3 - メチル - 1 - (6 - (トリメチルスタンニル)キノリン - 2 - イル)ブチル)プロパン - 2 - スルフィンアミドおよび異性体2:2 - メチル - N - (3 - メチル - 1 - (6 - (トリメチルスタンニル)キノリン - 2 - イル)ブチル)プロパン - 2 - スルフィンアミドを得た。当該異性体の絶対立体化学は調べなかった。  
10

## 【0240】

パートE.

N - (2' - (1 - (1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - メチルブチル) - 4, 6' - ビキノリン2 - イル) アセトアミド

DMF (4 mL) 中の2 - メチル - N - (3 - メチル - 1 - (6 - (トリメチルスタンニル)キノリン - 2 - イル)ブチル)プロパン - 2 - スルフィンアミド(異性体 - 1) (100 mg, 0.208 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0.623 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (100 mg, 0.312 mmol)、およびN - (4 - ブロモキノリン - 2 - イル)アセトアミド (66.1 mg, 0.249 mmol) を加えた。窒素ガスを懸濁液に通して5分間泡立てた。塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (14.58 mg, 0.021 mmol) を加え、窒素ガスを該溶液に通してさらに10分間泡立てた。次いで、反応混合液を95 °C で加熱し、12時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、水 (3 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 4 mL)。有機層を分離し、水 (10 mL)、続いて食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、光学的に純粋なN - (2' - (1 - (1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - メチルブチル) - [4, 6' - ビキノリン] - 2 - イル)アセトアミド (95 mg, 0.068 mmol, 収率33%) を油状物として得た。該粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/e 503.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについての理論値, 503.24]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 2.08分。絶対化学立体化学は調べなかった。  
20  
30

## 【0241】

パートF.

N - (2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4, 6' - ビキノリン2 - イル) アセトアミド

光学的に純粋なN - (2' - (1 - (1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - メチルブチル) - [4, 6' - ビキノリン] - 2 - イル)アセトアミド (70 mg, 0.139 mmol) から、実施例25, パートFに記載されるように調製した。粗生成物を、プレパラティブHPLCにより精製して(水およびアセトニトリル中の0.1% TFA)、N - (2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - [4, 6' - ビキノリン] - 2 - イル)アセトアミド, TFA (15 mg, 0.034 mmol, 収率24%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.50 - 8.55 (m, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 4.74 - 4.78 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.93 - 2.04 (m, 2H), 1.72 - 1.75 (m, 1H), 1.06 - 1.10 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 399.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Oについての理論値, 399.2]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 1.70分; HPLC保持時間 (方法D): t<sub>R</sub> = 6.60分; HPLC保持時間 (方法C): t<sub>R</sub> = 5.80分; キラルHPLC (方法C1): t<sub>R</sub> = 8.34分。絶対立体化学  
40  
50

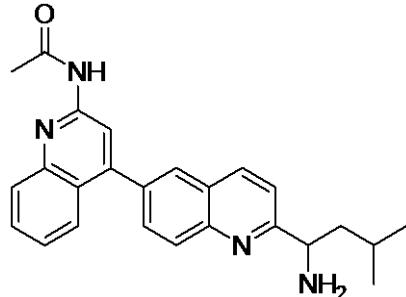
は調べなかった。

【0242】

実施例47

N - (2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - イル) アセトアミド

【化67】



10

2 - メチル - N - (3 - メチル - 1 - (6 - (トリメチルスタンニル) キノリン - 2 - イル) ブチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 - 2) (100mg, 0.208mmol) を用いて、実施例46, パートD~Fに記載の方法と同様の方法で調製した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製して (水およびアセトニトリル中の0.1% TFA)、光学的に純粋なN - (2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - [4 , 6' - ピキノリン] - 2 - イル) アセトアミド, TFA (12mg, 0.028mmol 1, 2工程で9%の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.50 - 8.60 (m, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 2H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 4.76 - 4.79 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 - 2.04 (m, 2H), 1.72 - 1.76 (m, 1H), 1.06 - 1.10 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 399.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O]についての理論値, 399.2]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 1.69分; HPLC保持時間 (方法D): t<sub>R</sub> = 6.66分; HPLC保持時間 (方法C): t<sub>R</sub> = 5.60分; キラルHPLC (方法B2): t<sub>R</sub> = 6.71分。絶対立体化学は調べなかった。

20

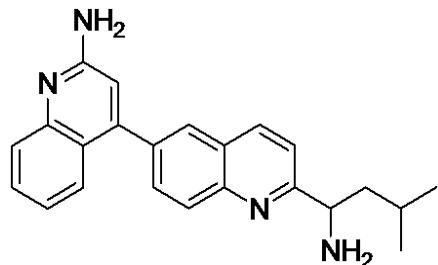
【0243】

実施例48

30

2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - アミン

【化68】



40

ステップCから最初に溶出する異性体を用いて、実施例46に記載の方法と同様の方法で調製して、光学的に純粋な2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - [4 , 6' - ピキノリン] - 2 - アミン, TFA (15mg, 0.042mmol, 最終工程において収率29%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.54 - 8.57 (m, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.91 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.74 (m, 1H), 1.05 - 1.09 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 357.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>]についての理論値, 357.20]; LC/MS保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 1.66分; HPLC保持時間 (方法D): t<sub>R</sub> = 5.79分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 9.91分; キラルHPLC (方法D1): t<sub>R</sub> = 10.50

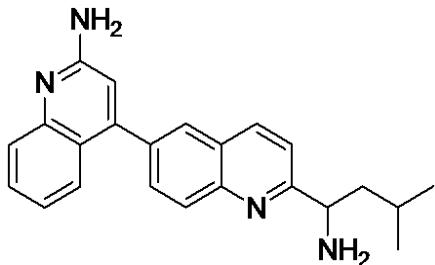
85分. 絶対立体化学は調べなかった。

【0244】

実施例49

2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 4 , 6' - ピキノリン 2 - アミン

【化69】



10

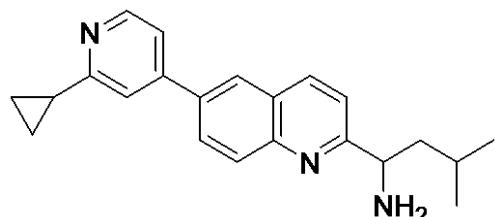
ステップCから2番目に溶出する異性体を用いて、実施例46に記載の方法と同様の方法で調製して、光学的な純粋な2' - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - [4 , 6' - ピキノリン] - 2 - アミン, TFA (15mg, 0.040mmol, 採取工程において収率15%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.55 - 8.60 (m, 1H) 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.99 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H) 7.85 - 7.90 (m, 1H) 7.70 - 7.80 (m, 3H) 7.51 - 7.55 (m, 1H) 7.13 (s, 1H) 4.77 - 4.81 (m, 1H) 1.90 - 2.03 (m, 2H) 1.69 - 1.76 (m, 1H) 1.05 - 1.10 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 357.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>についての理論値, 357.20]; LC/MS保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 1.64分; HPLC保持時間 (方法A): t<sub>R</sub> = 9.61分; HPLC保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 11.28分; キラルHPLC (方法B1): t<sub>R</sub> = 8.26分.

【0245】

実施例50

1 - (6 - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン

【化70】



30

パートA.

4 - ブロモ - 2 - シクロプロピルピリジン

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 2 , 4 - ジブロモピリジン (0.500 g, 2.11 mmol) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.073 g, 0.063 mmol) を加えた。反応混合液を 0 に冷まし、続いて、臭化シクロプロピル亜鉛 (THF 中で 0.5 M) (12.66 mL, 6.33 mmol) を 10 分かけて滴下して加えた。反応混合液を 20 で 16 時間攪拌した。反応混合液を 10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 × 50 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィーにより精製して (移動相 - 酢酸エチル : 石油エーテル) 、4 - ブロモ - 2 - シクロプロピルピリジン (100 mg, 0.51 mmol, 収率 24%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 1.10 - 1.15 (m, 2H), 0.75 - 0.85 (m, 2H).

【0246】

パートB.

50

N - ( 1 - ( 6 - ( 2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

D M F ( 4 m L ) 中の 4 - ブロモ - 2 - シクロプロピルピリジン ( 1 0 0 m g , 0 . 5 0 5 m m o l ) の溶液に、 2 - メチル - N - ( 3 - メチル - 1 - ( 6 - ( トリメチルスタンニル ) キノリン - 2 - イル ) ブチル ) プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 2 1 9 m g , 0 . 4 5 4 m m o l ) を加えた。臭化テトラブチルアンモニウム ( 2 4 4 m g , 0 . 7 5 7 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 0 9 m g , 1 . 5 1 5 m m o l ) を加え、窒素ガスを該溶液に通して 5 分間泡立てた。塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 3 5 . 4 m g , 0 . 0 5 0 m m o l ) を加え、窒素ガスを、該溶液に通して 5 分間泡立てた。次いで、反応混合液を 9 5 で 1 6 時間加熱した。反応混合液を室温に冷まし、水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出した ( 3 × 5 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 N - ( 1 - ( 6 - ( 2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 8 0 m g , 0 . 1 8 m m o l , 収率 4 0 % ) を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。LCMS ( E S I ) m / e 4 36.2 [ ( M + H ) + , C 2 6 H 3 4 N 3 O S についての理論値, 436.23 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 A ) : t R = 2.23 方法 .

#### 【 0 2 4 7 】

パート C .

1 - ( 6 - ( 2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン 20

0 に冷却したジクロロメタン ( 2 m L ) 中の N - ( 1 - ( 6 - ( 2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブチル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 8 0 m g , 0 . 1 8 4 m m o l ) の溶液に、ジオキサン ( 2 m L , 8 . 0 0 m m o l ) 中の 4 M H C l を滴下して加えた。反応混合液を 0 で 5 分間攪拌し、続いて室温に加温し、2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残渣に水 ( 5 m L ) を加えた。水層を酢酸エチルで洗浄した ( 3 × 1 5 m L ) 。該水層を減圧下で濃縮した。粗生成物をプレパラティブ H P L C により精製して ( 水およびアセトニトリル中の 0 . 1 % T F A ) 、 1 - ( 6 - ( 2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル ) キノリン - 2 - イル ) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン , T F A ( 1 0 m g , 0 . 0 2 9 m m o l , 収率 1 6 % ) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D 3 O D ) 30 ppm 8.56 - 8.59 ( m , 3 H ) , 8.33 - 8.34 ( m , 2 H ) , 8.03 ( d , J = 1.2 H z , 1 H ) , 7.69 ( d , J = 8.8 H z , 1 H ) , 7.49 ( d , J = 6.0 , 1.6 H z , 1 H ) , 4.76 ( t , J = 7.6 H z , 1 H ) , 2.27 - 2.32 ( m , 1 H ) , 1.89 - 2.00 ( m , 2 H ) , 1.69 - 1.73 ( m , 1 H ) , 1.40 - 1.45 ( m , 2 H ) , 1.16 - 1.21 ( m , 2 H ) , 0.04 - 0.08 ( m , 6 H ) ; LCMS ( E S I ) m / e 3 3 2.2 [ ( M + H ) + , C 2 2 H 2 6 N 3 についての理論値, 332.20 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 A ) : t R = 1.64 分 ; H P L C 保持時間 ( 方法 C ) : t R = 4.74 分 ; H P L C 保持時間 ( 方法 D ) : t R = 5.84 分 .

#### 【 0 2 4 8 】

方法

A A K 1 キナーゼアッセイ

前記アッセイは U 字型底の 3 8 4 ウェルプレートで行った。最終アッセイ体積は 3 0  $\mu$  l であり、アッセイ緩衝液 ( 1 0 m M トリス - H C L p H 7 . 4 、 1 0 m M M g C l 2 、 0 . 0 1 % T w e e n 2 0 および 1 . 0 m M D T T ) に 1 5  $\mu$  l の酵素と基質 ( 蛍光標識されたペプチド ( 5 - F A M ) - A h a - K E E Q S Q I T S Q V T G Q I G W R - N H 2 および A T P ) および試験化合物を加えて調製した。反応は、細菌を用いて発現させた G S T - X a - h A A K 1 を基質および試験化合物と合わせることにより開始させた。反応物を室温で 3 時間インキュベートし、 6 0  $\mu$  l の 3 5 m M E D T A 緩衝液を各サンプルに添加することで反応を終了させた。反応物は、蛍光基質およびリン酸化された生成物の電気泳動による分離により C a l i p e r L a b C h i p 3 0 0 0 ( マサチューセッツ州 , ホプキンソンの C a l i p e r ) を用いて分析した。阻害データは、 1 0 0 50

%阻害についてはEDTAでクエンチさせた対照反応物と、0%阻害についてはビヒクルのみの反応物とを比較することにより算出した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP, 22 μM; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub>, 1.5 μM; GST-Xa-hAAK1, 3.5 nM; およびDMSO, 1.6%である。用量応答曲線を作製することにより、キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な濃度(IC<sub>50</sub>)を決定した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10 mMで溶解させ、11種類の濃度で評価した。IC<sub>50</sub>値は非線形回帰分析により算出した。

#### 【0249】

HEK281細胞に基づくアッセイ

10

HEK293F細胞は、DMEM(Gibco, cat # 11965)、10% FBS(SAFC Biosciences, cat # 12103C)、1X GPS(グルタミン、ペニシリンおよびストレプトマイシン)を含む培地で培養した。第1日目に、細胞を、トランスフェクション時に~80%のコンフルエントとなるように10cmのディッシュに播種した。トランスフェクション時の10cmのディッシュには約1200万個の細胞が存在した。第2日目に、各ディッシュを48 μgのDNAおよび144 μlのLipofectamine 2000(Invitrogen, cat # 11668-019)でトランスフェクトした。該DNAは、3 μgのAAK1/HA/pIRES(全長ヒト, NCBI受入番号NP\_055726.2)、45 μgのFlag/AP2MI/pcDNA(全長ヒト)、および1.5 mlのOPTI-MEMを含む混合物(10cmディッシュ当たり)から構成された。Lipofectamine 2000は、144 μlのLipofectamine 2000および1.5 mlのOPTI-MEMを含む混合物(10cmディッシュ当たり)で構成される。各混合物を、各15 mlチューブに移し、室温で5分間インキュベートし、2つの混合物を合わせ、室温で20分間インキュベートした。その後、各10 cmプレートから増殖培地を吸引し、10 mlのDMEM+10% FBS(GPSを含まない)で置き換えた。最後に、3 ml DNA/Lipofectamine mixを各10 cmディッシュに加え、穏やかに混合し、プレートを37 および5%CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートした。

20

#### 【0250】

第3日目、化合物を1000倍の最終濃度で100% DMSO中に希釈し、全部で5種類の試験濃度に3倍で連続希釈した。4つの化合物を1つの10cmディッシュにつき試験した。続いて、1 μlの各化合物希釈物をピペットで取り、ディープウェルの96ウェルプレートに入れ、次いで500 μl DMEM+0.5% FBSを各ウェルに加えて、各化合物を2倍の最終濃度にした。細胞を10cmディッシュ中で軽いピッティングにより再懸濁し(HEK293細胞はこの時点では容易にプレートからはがれる)、50 mlのコニカルチューブに移し、1000 rpmで5分間遠心分離を行い、ペレットにした。次に、細胞ペレットを2.75 ml DMEM+0.5% FBS(10cmディッシュ当たり)に再懸濁させ、100 μlの細胞懸濁液を96ウェルTCプレートの各ウェルに移した。最後に、DMEM+0.5% FBSに希釈した2X化合物100 μlを、細胞懸濁液を含むウェルに加え、1X最終濃度にした。次いで、プレートを37 および5%CO<sub>2</sub>で3時間インキュベートし、細胞懸濁液を各ウェルから12チューブのPCRストリップに移した。該PCRストリップをチップラック内にて1000 rpmで5分間回転させ、細胞をペレットにし、細胞ペレットを乱すことなくピッティングにより培地を除去した。

40

#### 【0251】

ウエスタンプロット解析用に調製するため、細胞ペレットを、40 μl 1X LDS-PAGEサンプル緩衝液(Invitrogen, cat # NP0008)+2XHaltホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル(Thermo Scientific inc, cat # 1861284)に再懸濁させ、マイクロチップ超音波処理器を5に設定し、各々、8~10秒間超音波処理して調製した。5 μlの10XNuPage Sam

50

ple Reducing Agent (50 mM DTT含有)を各サンプルに加え、PCR装置上にて70℃で10分間熱変性させた。ホスホ-mu2プロットについては、1サンプル当たり合計10μlを、4~20% Tris-グリシン Criterion 26ウェルゲル (Biolog, cat # 345-0034)の各レーンにロードし、mu2プロットについては、1レーン当たり10μlを、4~12% Bis-Tris (+MES緩衝液) NuPAGE 26ウェルゲル (Invitrogen, cat # WG1403 BX10)にロードした。対照として、2ngのホスホ-mu2または20ng mu2/F1agタンパク質を、各ゲルの最後のウェルにロードした。SDS-PAGE後、各ゲルのサンプルを、iBlotを用いてPVDF膜に移し、膜をTBST+5%ミルク中で1時間ブロッキングし、続いてTBSTで5~10分間3回洗浄した。Criterionゲルを、TBST+5% BSA中でウサギ抗ホスホ-mu2 (1:500; New England Peptideが製造し、Lexiconでアフィニティー精製されたウサギポリクローナル抗体)をプローブとし、一方、NuPAGEゲルをTBST+5%ミルク中でマウス抗F1ag (1:500; Sigma, cat # F1804)をプローブとし、これらの第1抗体をロッカー(rocker)上にて4℃で終夜インキュベートした。

#### 【0252】

第4日目、ウエスタンプロットをTBSTで5~10分間3回洗浄し、TBST+5%ミルク中にて室温で1時間、抗ウサギHRP (1:2000; Biolog, cat # 170-6515)または抗マウスHRP (1:2000; Biolog, cat # 170-6516)をプローブとし、TBSTで10分間3回洗浄し、VersadocにおいてECL試薬 (GE Healthcare, cat # RPN2132)で検出した。最後に、カメラをセットし、30秒毎に10分間写真を撮り、シグナルが飽和していない各プロットについて最良の画像を保存した(シグナルが飽和している場合、バンドは赤色が強調される)。各バンドについて体積分析により密度値を得た。パーセント阻害は、初めに総Mu2発現レベルに標準化し、続いて0%および100%対照と比較することにより各サンプルについて算出した。次いで、IC<sub>50</sub>値は、Excel適合ソフトウェアを用いて算出した。選択された化合物の機能的な能力は、表2中にIC<sub>50</sub>値の範囲(ここで、a = 1 - 10 nM; b = 11 - 100 nM; およびc = 101 - 2500 nM)として記載する。

10

20

30

【表2】

実施例化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
1	b
2	c
3	b
4	c
5	b
6	b
7	12
8	a
9	b
10	b
11	b
12	b
13	4.1
14	c
15	c
16	b
17	c
18	c
19	c
20	b
21	b
22	c
23	c
24	c

10

20

30

25	a
26	b
27	c
28	b
29	a
30	c
31	b
32	c
33	a
34	a
35	b
36	a
37	a
38	b
39	54
40	c
41	c
42	b
43	b
44	b
45	b
46	c
47	1200
48	c
49	c
50	c

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/02
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04

- (72)発明者 リチャード・エイ・ハーツ  
アメリカ合衆国0 6 4 5 7 コネチカット州ミドルタウン、ローリング・グリーン4 0番
- (72)発明者 ビジャイ・ティ・アフジャ  
アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョン・イー・マロー  
アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョアン・ジェイ・ブロンソン  
アメリカ合衆国0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ビレシュワル・ダスグプタ  
アメリカ合衆国0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 キャロリン・ダイアン・ジアーバ  
アメリカ合衆国0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 スシール・ジェタナンド・ナラ  
インド5 6 0 0 9 9 カルナータカ、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 マヘスワラン・シバサンバン・カラトルブ  
インド5 6 0 0 6 4 カルナータカ、バンガロール、イエラハンカ、アナンタプラ・ロード・ニア・ラマナシュリー・カリフォルニア・リゾート、デュオ・マーベル・レイアウト、マニト・ビルディング、コマンダーズ・マーベル・アパートメント、フラット・ナンバー3 0 8

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2 0 0 3 - 5 3 1 2 0 5 (JP, A)  
国際公開第2 0 1 3 / 1 3 4 2 2 8 (WO, A1)  
国際公開第2 0 1 3 / 1 3 4 2 1 9 (WO, A1)  
米国特許出願公開第2 0 1 3 / 0 2 3 7 5 5 5 (US, A1)  
SCOTT H WATTERSON, NOVEL INHIBITORS OF IMPDH :A HIGHLY POTENT AND SELECTIVE QUINOLONE-BASED SERIES, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, 2 0 0 3年 2月 1日, VOL:13, NR:3, , PAGE(S):543 - 546, U R L , [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00944-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00944-7)  
DATABASE PubChem Compound[online] NCBI; 20 August 2012, Database accession no.CID60028

612

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D

A 61 K

C A P L U S / R E G I S T R Y ( S T N )