

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4286134号
(P4286134)

(45) 発行日 平成21年6月24日(2009.6.24)

(24) 登録日 平成21年4月3日(2009.4.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	105 P
C07D 471/14	(2006.01)	C 07 D 471/14	102
A61K 31/4745	(2006.01)	A 61 K 31/4745	
A61P 3/10	(2006.01)	A 61 P 3/10	
A61P 5/14	(2006.01)	A 61 P 5/14	

請求項の数 8 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-516515 (P2003-516515)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月26日 (2002.7.26)
 (65) 公表番号 特表2005-504752 (P2005-504752A)
 (43) 公表日 平成17年2月17日 (2005.2.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/023876
 (87) 國際公開番号 WO2003/011285
 (87) 國際公開日 平成15年2月13日 (2003.2.13)
 審査請求日 平成17年4月15日 (2005.4.15)
 (31) 優先権主張番号 60/309,364
 (32) 優先日 平成13年8月1日 (2001.8.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 M E R C K & C O M P A N Y I N C
 O P O R A T E D
 アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

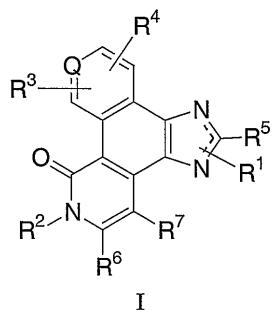
(54) 【発明の名称】ベンズイミダゾ[4,5-f]イソキノリノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



10

[式中、- - - - 結合の一方は二重結合であり、他方は単結合であり、
 Qは、N又はCであり、

R¹は、利用可能な原子価を有する窒素原子に結合しており、水素、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₃ - 6シクロアルキル、アリール - C₁ - 3アルキル及びアリール(但し、該アルキル、アルケニル、シクロアルキル及びアリールは、Xから独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい)から選択され、

20

R^2 は、 R^1 から選択された基であり、

R^3 、 R^4 、 R^6 及び R^7 は、水素、 X 、 C_{2-6} アルケニル及び C_{3-6} シクロアルキル（但し、該アルケニル及びシクロアルキルは、 X から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい）から独立に選択され、

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 Cy 及び $Cy-C_{1-3}$ アルキル（但し、該アルキル、アルケニル及び Cy は、 X から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい）から選択され、

Cy は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、

X は、

- (a) ハロ、
- (b) CN、
- (c) OR^a、
- (d) C_{1-6} ペルフルオロアルキル、
- (e) $C(O)R^a$ 、
- (f) $C(O)OR^a$ 、
- (g) $C(O)NR^bR^c$ 、
- (h) NR^bR^c 、
- (i) NHR^bNHR^b 、
- (j) $NHC(O)R^a$ 、
- (k) $NHC(O)OR^a$ 、

(l) フェニル（但し、フェニルは、 R^X から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい）、

(m) OH、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル又はヘテロシクリルによって任意に置換された C_{1-6} アルキル（但し、フェニルは、 R^X から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよく、該ヘテロシクリルは、 Ry から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい）、

(n) ヘテロシクリル（但し、該ヘテロシクリルは、 Ry から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい）、

(o) $S(O)_nR^a$ （但し、 n は 0、1 又は 2 である）及び

(p) SO_2NHR^a

から選択され、

R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 Cy 及び $Cy-C_{1-3}$ アルキル（但し、該 Cy は、 Ry から選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい）から独立に選択され、又は

R^b 及び R^c は、それらが結合している原子と一緒に、酸素、硫黄及び $N-R^e$ から独立に選択された 0 個から 2 個の追加のヘテロ原子を含有する 4 から 7 員の複素環式環を形成し、

R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 Cy 及び $Cy-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

R^X は、ハロ、フェニル、CN、 NO_2 、OH、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキルから選択され、

Ry は、 R^X 、オキソ、 C_{3-7} シクロアルキルによって置換された C_{1-6} アルキル及び $C(O)OCH_2$ - フェニルから選択された基である】の化合物又はその医薬適合性の塩。

【請求項 2】

R^1 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及びアリール - C_{1-3} アルキル（但し、アルキル、シクロアルキル及びアリールは、 X から独立に選択された 1 個又は 2 個の基によって置換されてもよい）から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

R^3 及び R^4 が、水素、ハロゲン及びトリフルオロメチルから独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q が C であり、および R^3 及び R^4 の一方が 9 位に於いてハロゲン又はトリフルオロメチルであり、他方が H 、ハロゲン又はトリフルオロメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^5 が、 C_{1-6} アルキル及び C_y (但し、それぞれは、 X から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよい) から選択される、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 6】

R^5 が、 X から独立に選択された 1 個から 3 個の基によって置換されてもよいフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q が C である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Q が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

【背景技術】

【0002】

ヤヌス (janus) プロテインチロシンキナーゼ ('Jak') は、多くのサイトカイン受容体及び成長ホルモン受容体の細胞内部分と会合する。Jak ファミリープロテインキナーゼは、配列相同性の 7 個の領域によって特徴付けられ、4 個のファミリーメンバー、即ち、Jak 1、Jak 2、Jak 3 及び Tyk 2 が、現在まで同定されている。Jak 1、Jak 2 及び Tyk 2 は殆ど遍在的に発現され、一方、Jak 3 は、基本的に造血細胞内で発現すると思われる。Jak は、リン酸化細胞質タンパク質により細胞外シグナルを伝達し、最も良く特徴付けられるものの中には、転写の信号伝達物質及び転写活性物質 (signal transducers and activators of transcription) ('STAT') がある。STAT は、リン酸化の際に二量化し、核トランスロケーションの後で転写を直接活性化する。これらのシグナル伝達 (signaling) 事象は、胸腺細胞発生及び赤血球分化のような種々の生物学的結果を媒介する。 30

【0003】

Jak 3 は、下記のインターロイキン (IL)、即ち、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 のための細胞外受容体の共通のガンマ鎖 (c) と会合する。IL-4 は、喘息及びアレルギー性炎症の病因論に於いて関係している。IL-4 シグナル伝達は、小分子阻害薬 AG490 により Jak チロシンキナーゼ活性を阻止することによって遮断することができる。Jak の遺伝子欠失を有する細胞は、同様の挙動を示す。即ち、Jak 1 欠失マウスから誘導される胸腺細胞は、IL-4 に対する減少した応答性を示し、そして Jak 3 欠失マウスからの T 細胞は、IL-4 に対して応答性でない。これらを一緒にすると、これらのデータは、Jak キナーゼ活性の調節による IL-4 シグナル伝達の調節は、アレルギー性炎症及び喘息に罹っている患者に対して有益であるという仮説を支持する。 40

【0004】

Jak 3 欠失は、げっ歯動物及びヒトの両方に於いて、免疫無防備 (SCID) 表現型を伴う。Jak 3 -/- 哺乳動物の SCID 表現型及び Jak 3 のリンパ系細胞特異発現は、免疫抑制剤のための標的の二つの有利な属性である。Jak 3 欠失マウスからの T 細胞は IL-2 に対して応答せず、Jak 1 欠失マウスから誘導された胸腺細胞は IL-2

50

に対する減少した応答を示した。IL-2はT細胞の調節に於いて中心的役割を有し、IL-2受容体の細胞外部分に結合している抗体は、移植拒絶を防止する際に効能がある。これらのデータは、一般的にJAKプロテインキナーゼ、特にJAK3プロテインキナーゼ活性の阻害薬がT細胞活性化を妨げ、そして移植手術に續く移植片の拒絶を防止できることを示唆する。これらの試薬の他の用途は、自己免疫障害に罹っている患者に治療的利点を与えることである。

【0005】

構成的に活性のJAK2が、再発急性リンパ芽球白血病患者の白血病細胞内に見出され、チロシンキナーゼ阻害薬であるAG490による白血病細胞の処理は、JAK2活性及び増殖の両方を阻止する。更に、JAKキナーゼとTELタンパク質との融合は、Ba/F3細胞内で形質転換性である。骨髄細胞中に導入されるJAK1のキナーゼ不活性突然変異体は、癌遺伝子v-Ab1の能力を阻害して、STATを活性化し、そしてサイトカイン独立増殖を誘発する。それで、JAKプロテインキナーゼ活性の阻害薬は、白血病のような腫瘍疾患を治療するために使用することができる。

10

【0006】

チロシンキナーゼ研究者は、種々の構造的種類において、阻害薬を生み出してきた。マウス疾患モデルに於ける効能で枠組みを固められたJAKファミリー阻害薬の従来の文献報告には、ベンジリデンマロニトリル（「チルホスチン（tyrophostin）」）、キナゾリン（WHI-P154及びWHI-P151）及びピロロ[2,3-d]ピリミジンが含まれた。これらの阻害薬について定常状態動力学方法によって測定された解離定数は報告されていないが、チルホスチン及びWHI-P151の両方は、マイクロモル濃度でJAK駆動生物学的事象を阻害する。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、治療薬として有用な、ヤヌスプロテインチロシンキナーゼの阻害薬、それらの製造及び使用方法並びにこのような化合物を含有する医薬組成物に関する。

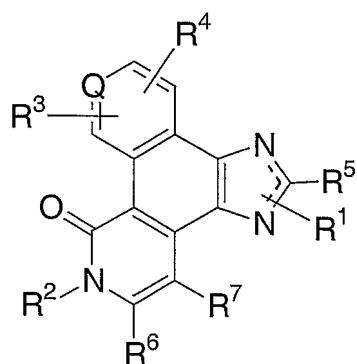
【0008】

本発明は、式I：

【0009】

30

【化1】



40

I

[式中、- - - - 結合のある結合は二重結合であり、他の結合は単結合であり、Qは、N又はCであり、

R¹は、利用可能な原子価を有する窒素原子に結合しており、水素、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₃-₆シクロアルキル、アリール-C₁-₃アルキル及びアリール（但し、該アルキル、アルケニル、シクロアルキル及びアリールは、Xから独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）から選択され、

R²は、R¹から選択された基であり、

50

R^3 、 R^4 、 R^6 及び R^7 は、水素、 X 、 C_{2-6} アルケニル及び C_{3-6} シクロアルキル（但し、該アルケニル及びシクロアルキルは、 X から独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）から独立に選択され、

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 Cy 及び $Cy-C_{1-3}$ アルキル（但し、該アルキル、アルケニル及び Cy は、 X から独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）から選択され、

Cy は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、

X は、

- (a) ハロ、
- (b) CN 、
- (c) OR^a 、
- (d) C_{1-6} ペルフルオロアルキル、
- (e) $C(O)R^a$ 、
- (f) $C(O)OR^a$ 、
- (g) $C(O)NR^bR^c$ 、
- (h) NR^bR^c 、
- (i) NHR^bNHR^b 、
- (j) $NHC(O)R^a$ 、
- (k) $NHC(O)OR^a$ 、

(l) フェニル（但し、フェニルは、 R^X から独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）、

(m) OH 、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル又はヘテロシクリルによって任意に置換された C_{1-6} アルキル（但し、フェニルは、 R^X から独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよく、そして該ヘテロシクリルは、 Ry から独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）、

(n) ヘテロシクリル（但し、該ヘテロシクリルは、 Ry から独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）、

- (o) $S(O)_nR^a$ （但し、 n は0、1又は2である）及び
- (p) SO_2NHR^a

から選択され、

R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 Cy 及び $Cy-C_{1-3}$ アルキル（但し、該 Cy は、 Ry から選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）から独立に選択され、又は

R^b 及び R^c は、それらが結合している原子と一緒に、酸素、硫黄及び $N-R^e$ から独立に選択された0個から2個の追加のヘテロ原子を含有する4から7員の複素環式環を形成し、

R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 Cy 及び $Cy-C_{1-3}$ アルキルから選択され、

R^X は、ハロ、フェニル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキルから選択され、

Ry は、 R^X 、オキソ、 C_{3-7} シクロアルキルによって置換された C_{1-6} アルキル及び $C(O)OCH_2$ -フェニルから選択された基である】の化合物又はその医薬適合性の塩を提供する。

【0010】

式Iの一つの実施形態は、 R^1 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及びアリール- C_{1-3} アルキル（但し、アルキル、シクロアルキル及びアリールは、 X から独立に選択された1個又は2個の基によって置換されてもよい）から選択される化合物である。 R^1 の例には、これらに限定されないが、水素、メチル、エチル、ジメチルア

10

20

30

40

50

ミノエチル、シクロプロピル及びベンジルが含まれる。

【0011】

式Iの他の実施形態に於いて、R³及びR⁴は、水素、ハロゲン及びトリフルオロメチルから独立に選択され、そしてQがCであり、かつR³及びR⁴の一方又は両方が水素以外であるとき、置換基の1個は9位（下記に示されるような環番号）に結合している。R³ / R⁴の例には、これらに限定されないが、水素 / 水素；水素 / フッ素、塩素、臭素又はヨウ素；塩素 / 塩素；水素 / トリフルオロメチルが含まれる。

【0012】

式Iの他の実施形態に於いて、R⁵は、C₁ - ₆アルキル及びC_y（但し、それぞれはXから独立に選択された1個から3個の基によって置換されてもよい）から選択される。これらの一つのサブセットに於いて、R⁵は、Xから独立に選択された1個から3個の基によって置換されてよいフェニルである。R⁵の例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、2-又は3-又は4-クロロフェニル、2-又は3-又は4-フルオロフェニル、2-又は3-又は4-ブロモフェニル、2-又は3-又は4-ヒドロキシフェニル、2-又は3-又は4-トリフルオロメチルフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、2-フルオロ-6-クロロフェニル、2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-又は3-又は4-ピリジル、3-クロロ-2-チエニル及びN-ベンジルオキシカルボニル-4-ペリジルが含まれる。

【0013】

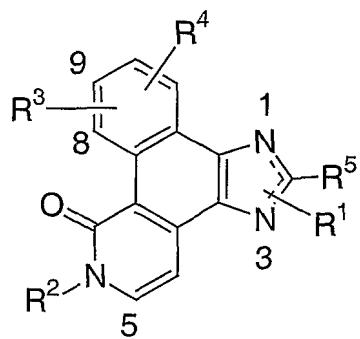
式Iの他の実施形態に於いて、QがCである。式Iの他の実施形態は、QがNである化合物である。

【0014】

式Iの代表的化合物は下記の通りである。

【0015】

【表1】



10

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	H	9-F	H	t-ブチル
H	CH ₃	9-F	H	t-ブチル
1-CH ₃	H	9-F	H	t-ブチル
3-CH ₃	H	9-F	H	t-ブチル
H	H	9-F	H	フェニル
H	H	9-F	H	4-Cl-Ph
H	CH ₃	9-F	H	4-Cl-Ph
H	H	9-F	H	4-OCH ₃ -Ph
H	H	9-F	H	メチル
H	H	9-F	H	4-CH ₃ -Ph
H	H	9-F	H	3-Cl-Ph
H	H	9-F	H	2-CH ₃ -Ph
H	H	9-F	H	2,6-ジOCH ₃ -Ph
H	H	9-F	H	2-OCH ₃ -Ph
H	H	9-F	H	2-Cl-Ph
H	H	9-F	H	2-F-Ph
H	H	9-F	H	2,6-ジCl-Ph

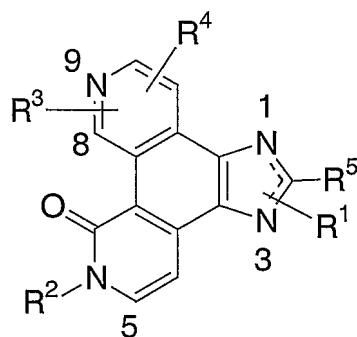
20

30

R1	R2	R3	R4	R5
H	H	9-F	H	2,6-ジF-Ph
H	H	9-F	H	c-Hex
H	H	9-F	H	2-F-6-Cl-Ph
H	H	9-F	H	2-Br-Ph
H	H	9-F	H	H
H	H	9-F	H	2-OH-Ph
H	H	9-F	H	3-OH-Ph
H	H	9-F	H	4-OH-Ph
H	H	9-F	H	2-CF ₃ -Ph
H	H	9-F	H	2-Cl-4-OH-Ph
H	H	9-F	H	c-Pen
H	H	9-F	H	n-プロピル
H	H	9-F	H	3-Cl-2-チエニル
H	H	9-F	H	3-ピリジル
1-CH ₃	H	9-F	H	フェニル
1-CH ₂ CH ₃	H	9-F	H	フェニル
1-ベンジル	H	9-F	H	フェニル
1-ジCH ₃ -N-エチル	H	9-F	H	フェニル
1-cPr	H	9-F	H	フェニル
1-CH ₃	H	9-F	H	2-CH ₃ -Ph
1-CH ₃	H	9-F	H	2,6-diCl-Ph
H	H	9-Cl	10-Cl	t-ブチル
H	H	8-Cl	9-Cl	t-ブチル
H	H	9-Cl	10-Cl	2,6-ジCl-Ph
H	H	8-Cl	9-Cl	2,6-ジCl-Ph
H	H	10-CF ₃	H	1-CBZ-4-ピペリジル*
H	H	10-CF ₃	H	4-ピペリジル
H	H	H	H	t-ブチル

*CBZは、ベンジルオキシカルボニルである。

【表2】



10

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	H	H	H	t-ブチル
H	CH ₃	H	H	t-ブチル
1-CH ₃	H	H	H	t-ブチル
3-CH ₃	H	H	H	t-ブチル
H	H	H	H	フェニル
H	H	H	H	4-Cl-Ph
H	CH ₃	H	H	4-Cl-Ph
H	H	H	H	4-OCH ₃ -Ph
H	H	H	H	メチル
H	H	H	H	4-CH ₃ -Ph
H	H	H	H	3-Cl-Ph
H	H	H	H	2-CH ₃ -Ph
H	H	H	H	2,6-ジOCH ₃ -Ph
H	H	H	H	2-OCH ₃ -Ph
H	H	H	H	2-Cl-Ph
H	H	H	H	2-F-Ph
H	H	H	H	2,6-ジCl-Ph
H	H	H	H	2,6-ジF-Ph
H	H	H	H	c-Hex
H	H	H	H	2-F-6-Cl-Ph
H	H	H	H	2-Br-Ph
H	H	H	H	H
H	H	H	H	2-OH-Ph
H	H	H	H	3-OH-Ph
H	H	H	H	4-OH-Ph

20

30

40

R1	R2	R3	R4	R5
H	H	H	H	2-CF ₃ -Ph
H	H	H	H	2-Cl-4-OH-Ph
H	H	H	H	c-Pen
H	H	H	H	n-プロピル
H	H	H	H	3-Cl-2-チエニル
H	H	H	H	3-ピリジル
1-CH ₃	H	H	H	フェニル
1-CH ₂ CH ₃	H	H	H	フェニル
1-ベンジル	H	H	H	フェニル
1-ジCH ₃ -N-エチル	H	H	H	フェニル
1-cPr	H	H	H	フェニル
1-CH ₃	H	H	H	2-CH ₃ -Ph
1-CH ₃	H	H	H	2,6-ジCl-Ph
H	H	H	10-Cl	t-ブチル
H	H	8-Cl	H	t-ブチル
H	H	H	10-Cl	2,6-ジCl-Ph
H	H	8-Cl	H	2,6-ジCl-Ph
H	H	H	10-CF ₃	4-ピペリジル

10

20

【0017】

「アルキル」は、アルコキシ(alkoxy)、アルカノイル(alkanoyl)のような接頭辞「alk」を有する他の基と同様、直鎖若しくは分枝鎖又はこれらの組合せであってよい炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル等が含まれる。

30

【0018】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有し、直鎖若しくは分枝鎖又はこれらの組合せであってよい炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-ブロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が含まれる。

【0019】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有し、直鎖若しくは分枝鎖又はこれらの組合せであってよい炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が含まれる。

40

【0020】

「シクロアルキル」は、環のそれぞれが3個から10個の炭素原子を有する、単環式又は二環式飽和炭素環式環を意味する。この用語はまた、結合の点が非芳香族部分上にある、アリール基に縮合した単環式環が含まれる。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル等が含まれる。

【0021】

「アリール」は、炭素原子のみを含有する単環式又は二環式芳香族環を意味する。この

50

用語はまた、結合の点が芳香族部分上にある、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基に縮合したアリール基が含まれる。アリールの例には、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル、1,4-ベンゾジオキサニル等が含まれる。

【0022】

「ヘテロアリール」は、それぞれの環が5個から6個の原子を含有する、N、O及びSから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、単環式又は二環式芳香族環を意味する。ヘテロアリールの例には、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ(2,3-b)ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル等が含まれる。

【0023】

「ヘテロシクリル」は、環のそれが3個から10個の原子を有し、結合の点が炭素又は窒素であってよい、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、単環式又は二環式飽和環を意味する。この用語はまた、結合の点が非芳香族部分上にある、アリール又はヘテロアリール基に縮合した単環式ヘテロシクリルが含まれる。「ヘテロシクリル」の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、2,3-ジヒドロフロ(2,3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル等が含まれる。この用語はまた、窒素を介して結合された2-若しくは4-ピリドン又はN-置換-(1H,3H)-ピリミジン-2,4-ジオン(N-置換ウラシル)のような、芳香族ではない部分的に不飽和の単環式環が含まれる。

【0024】

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

【0025】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体

式Iの化合物は、1個又は2個以上の非対称中心を含んでいてよく、したがって、ラセミ化合物及びラセミ混合物、單一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物並びに個々のジアステレオマーとして生じ得る。本発明は、式Iの化合物の全てのこのような異性体形を包含すると意味される。

【0026】

本明細書に記載した化合物の幾つかには、オレフィン性二重結合が含まれ、別に特定しない限り、E幾何異性体及びZ幾何異性体の両方を含むと意味される。

【0027】

本明細書に記載した化合物の幾つかは、互変異性体として参照される、水素が異なった結合点で存在してよい。このような例は、ケト-エノール互変異性体として知られている、ケトンとそのエノール形である。個々の互変異性体及びそれらの混合物は、式Iの化合物に包含される。

【0028】

式Iの化合物は、例えば、適切な溶媒、例えば、メタノール若しくは酢酸エチル又はこれらの混合物からの分別結晶化によって、エナンチオマーのジアステレオ異性体対に分離することができる。このようにして得られたエナンチオマーの対は、一般的な手段、例えば、分割剤として光学的活性酸の使用により、個々の立体異性体に分離することができる。

【0029】

あるいは、一般式Iの化合物の全てのエナンチオマーは、光学的に純粹の出発物質又は既知の立体配置の試薬を使用する立体特異合成によって得ることができる。

【0030】

10

20

30

40

50

塩

用語「医薬適合性の塩」は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む、医薬適合性の非毒性塩基又は酸から製造された塩を指す。無機塩基から誘導された塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛塩等が含まれる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩が特に好ましい。医薬適合性の有機非毒性塩基から誘導される塩には、第一級、第二級及び第三級アミン類、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環式アミン類並びに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の塩が含まれる。

【0031】

本発明の化合物が塩基性であるとき、塩は、無機及び有機酸を含む医薬適合性の非毒性の酸から製造することができる。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、バモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸が特に好ましい。

【0032】

本明細書で使用されるとき、式Iの化合物に対する参照は、医薬適合性の塩を含めることも意味されることが理解される。

【0033】

有用性

Jak活性、特にJak3活性を阻害するための、式Iの化合物の能力は、これらの化合物を、アレルギー性疾患、喘息、自己免疫及びその他の免疫付随障害のような、Jakの活性化によって誘発される症状、障害又は疾患を予防又は逆転するために有用であり、これらの化合物はまた、移植組織拒絶を防止するための免疫抑制薬としても有用である。アレルギー性疾患には、アレルギー性鼻炎花粉症、アレルギー性じんま疹（じんま疹）、血管浮腫、アレルギー性喘息及びアナフィラキシー（即ち「アナフィラキシーショック」）のようなI型即時型性過敏反応が含まれる。自己免疫疾患には、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、重症筋無力症、糖尿病、慢性関節リウマチ及びパセドウ病が含まれる。式Iの化合物は、白血病及びリンパ腫のような腫瘍疾患の治療のためにも有用である。

【0034】

用量範囲

式Iの化合物の予防的又は治療的用量の程度は、勿論、治療される状態の酷さ並びに式Iの特別の化合物及びその投薬経路によって変化する。これはまた、個々の患者の年齢、体重及び応答に従っても変化する。一般的に、一日用量は、1回投薬又は分割投薬で、哺乳動物の体重1kg当たり約0.001mgから約100mg、好ましくは0.01mgから約50mg/kg、最も好ましくは0.1mgから10mg/kgの範囲内にある。他方、或る場合にはこれらの限界外の用量を使用する必要があり得る。

【0035】

静脈内投薬用の組成物を使用するときの使用については、適切な用量範囲は、体重1kg当たり1日当たり式Iの化合物約0.001mgから約25mg（好ましくは0.01mgから約1mg）であり、および細胞保護の使用については、体重1kg当たり1日当たり式Iの化合物約0.1mgから約100mg（好ましくは約1mgから約100mg

10

20

30

40

50

、更に好ましくは約1mgから約10mg)である。

【0036】

経口組成物を使用する場合は、適切な用量範囲は、例えば、体重1kg当たり1日当たり式Iの化合物約0.01mgから約100mg、好ましくは0.1mgから約10mg/kgであり、および細胞保護の使用については、体重1kg当たり1日当たり式Iの化合物0.1mgから約100mg(好ましくは約1mgから約100mg、更に好ましくは約10mgから約100mg)である。

【0037】

目の疾患の治療のために、許容される眼用配合物中の式Iの化合物の0.001重量%から1重量%溶液又は懸濁液を含む目投薬用の眼用製剤を使用することができる。

10

【0038】

医薬組成物

本発明の他の面は、式Iの化合物及び医薬適合性の担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物中に於けるような、用語「組成物」は、活性成分及び担体を構成する不活性成分(医薬適合性の賦形剤)を含む生成物、並びに成分の全ての2種若しくは3種以上の組合せ、複合若しくは集合により又は成分の1種若しくは2種以上の解離により又は他の、成分の1種若しくは2種以上の反応若しくは相互作用により、直接的に又は間接的に得られる全ての生成物を包含することを意図する。従って、本発明の医薬組成物には、式Iの化合物、追加の活性成分及び医薬適合性の賦形剤を混合することによって製造された全ての組成物が包含される。

20

【0039】

哺乳動物に、特にヒトに、有効用量の本発明の化合物を与えるために、全ての適切な投薬経路を使用することができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼、肺、鼻等を使用することができる。剤形には、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、水剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアロゾル剤等が含まれる。

【0040】

本発明の医薬組成物には、活性成分として式Iの化合物又はその医薬適合性の塩が含まれ、あるいは、医薬適合性の担体及び任意にその他の治療成分がまた含まれてよい。用語「医薬適合性の塩」は、無機塩基又は酸及び有機塩基又は酸を含む、医薬適合性の非毒性塩基又は酸から製造された塩を指す。

30

【0041】

この組成物には、経口、直腸、局所、非経口(皮下、筋肉内及び静脈内を含む)、眼(眼科用)、肺(エアロゾル吸入)又は鼻投薬のために適した組成物が含まれるけれども、全ての与えられた場合に於ける最も適した経路は、治療する状態の性質及び酷さ並びに活性成分の性質に依存する。これらは便利には単位剤形で提供され、薬学の技術分野でよく知られている方法の何れによっても製造することができる。

【0042】

吸入による投薬のために、本発明の化合物は便利に、加圧パック又はネブライサーからのエアロゾルスプレー付与の形で配布される。この化合物はまた、配合することができる散剤として配布することができ、この粉末組成物は吸入剤粉末吸入器デバイスの助けを借りて吸入することができる。吸入のための好ましい送達システムは、フルオロカーボン又は炭化水素のような適切なプロペラント中の式Iの化合物の懸濁液又は溶液として配合することができる、計量用量吸入(MDI)エアロゾル及び追加の賦形剤と共に又は賦形剤無しに、式Iの化合物の乾燥粉末として配合することができる、乾燥粉末吸入(DPI)エアロゾルである。

40

【0043】

式Iの化合物の適切な局所配合物には、経皮デバイス、エアロゾル剤、クリーム剤、軟膏、ローション剤、散布剤等が含まれる。

【0044】

実際の使用に於いて、式Iの化合物は、緊密な混合物中の活性成分として、一般的な薬

50

物配合技術により医薬坦体と一緒にすることができる。この坦体は、投薬、例えば経口又は非経口(静脈内を含む)のために望ましい製剤の形に依存する広範囲の種々の形態をとり得る。経口剤形のための組成物を製剤する際に、例えば、懸濁剤、エリキシル剤及び水剤のような経口液体製剤の場合に、例えば、水、グリコール、油、アルコール、矯味・矯臭剤、保存剤、着色剤等のような有用な医薬媒体のいずれか、又は例えば、散剤、カプセル剤及び錠剤のような経口固体製剤の場合に、デンプン、糖、微結晶性セルロース、賦形剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のような坦体のいずれも使用することができ、固体経口製剤が液体製剤よりも好ましい。その投薬の容易性のために、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口単位剤形を提供し、この場合に固体の医薬坦体が明らかに使用される。所望により、錠剤を標準的な水性技術又は非水性技術によってコーティングすることができる。

10

【0045】

前記の一般的な剤形に加えて、式Iの化合物は、米国特許第3,845,770号明細書、同第3,916,899号明細書、同第3,536,809号明細書、同第3,598,123号明細書、同第3,630,200号明細書及び同第4,008,719号明細書に開示されているもののような調節した放出手段及び/又は付与デバイスによって投薬することもできる。

【0046】

経口投薬用に適した本発明の医薬組成物は、粉末若しくは顆粒として又は水性液体、非水性液体、水中油滴型エマルジョン又は油中水滴型エマルジョン中の溶液又は懸濁液として、それぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤のような別々になつた単位として提供することができる。このような組成物は、どのような薬学方法によつても製剤することができるが、全ての方法には、活性成分を1種又は2種以上の必要成分を構成する担体と関連させるようにする工程が含まれている。一般に、この組成物は、活性成分を液体坦体又は微細に分割された固体坦体又は両方と均一に且つ緊密に混合し、次いで、必要に応じて、生成物を所望の提示物に成形することによって製剤される。例えば、錠剤は任意に1種又は2種以上の補助成分と共に圧縮又は成形することによって製剤することができる。圧縮錠剤は、適切な機械で、任意に結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合した、粉末又は顆粒のような自由流動性形状に活性成分を圧縮することによって製剤することができる。成形錠剤は、適切な機械で、不活性液体賦形剤で湿らせた粉末化化合物の混合物を成形することによって作ることができる。望ましくは、各錠剤には、約1mgから約500mgの活性成分が含有されており、各カシェ剤又はカプセル剤には約1mgから約500mgの活性成分が含有されている。

20

【0047】

下記のものは、式Iの化合物についての代表的な薬物剤形の例である。

【0048】

注射性懸濁剤(I.M.)	mg / mL
式Iの化合物	1.0
メチルセルロース	5.0
ツイーン(Tween)80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンザルコニウム	1.0
1mLの全体積にするための注射用水	

30

【0049】

錠剤	mg /錠
式Iの化合物	2.5
微結晶性セルロース	4.15
ポビドン(povidone)	14.0
前ゼラチン化デンプン	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

40

50

500

【0050】

カプセル剤	mg / カプセル
式Iの化合物	25
ラクトース粉末	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	600

【0051】

エアロゾル	キャニスター当たり	
式Iの化合物	24mg	10
レシチン、NF液体コンセントレート	1.2mg	
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g	
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g	

【0052】

組合せ治療

式Iの化合物は、式Iの化合物が有用である疾患又は状態の治療／予防／抑制又は回復で使用される他の薬物と組み合わせて使用することができる。このような他の薬物は、そのために一般的に使用される経路及び量で、式Iの化合物と同時に又は逐次的に投薬することができる。式Iの化合物を1種又は2種以上の他の薬物と同時に使用するとき、式Iの化合物に加えて、このような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、式Iの化合物に加えて1種又は2種以上の他の活性成分を含有するものも含まれる。式Iの化合物と組み合せ、別々に又は同じ医薬組成物中で投薬することができる他の活性成分の例には、これらに限定されないが、下記のものが含まれる。(a) 限定されることなく、ザフィルルカスト(zafirlukast)、モンテルカスト(montelukast)、プランルカスト(pranlukast)、イラルカスト(iralukast)、ポビルカスト(pobilukast)及びSKB-106, 203のようなロイコトリエンD4受容体拮抗薬並びにアスジロイトン(aszileton)及びBAY-1005のようなロイコトリエン生合成阻害薬を含む抗ロイコトリエン薬、(b)VLA-4拮抗薬、(c)ベクロメタゾン、フルチカゾン(fluticasone)、モメタゾン、フルニソリド、ブデゾニド(budesonide)、ブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、ベタメタゾン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン及びヒドロコルチゾンのような、鼻腔内、吸入及び口ステロイド、(d)シクロスポリン及びタクロリムス(tacrolimus)のようなカルシネウリン(calcineurin)阻害薬、ラパマイシン(rapamycin)及び他のTORタンパク質阻害薬、プリン生合成阻害薬を含む免疫抑制薬、(e)プロモフェニラミン、クロロフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ビリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン(loratadine)、セチリジン(cetirizine)、フェキソフェナジン(fexofenadine)、デスカルボエトキシロラタジン(descarboethoxyloratadine)等のような抗ヒスタミン薬(H1-ヒスタミン拮抗薬)、(f)テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール、サルメテロール(salmeterol)及びピルブテロールのようなベータ作動薬、(g)テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム及び臭化チオトロピウム(tiotropium bromide)のような、喘息及び慢性閉塞性肺疾患用の他の薬物、(h)シロミラスト(cilomilast)及びロフルミラスト(rofumilast)のような、ホスホジエステラーゼIV型(PDE-IV)の阻害薬、(i)ケモキン(chemokine)受容体、特にCCR-1、CCR-2及びCCR-3の拮抗薬、(j)PGD2受容体拮抗薬並びに(k)アザチオブリ

10

20

30

40

50

ン及び6-メルカブトプリンのような代謝拮抗薬並びに細胞毒性癌化学療法薬。

【0053】

式Iの化合物の第二活性成分に対する重量比は、変化させることができ、各成分の有効用量に依存する。一般的に、それぞれの有効用量が使用される。

【0054】

本発明の化合物は、添付する反応図式に示される手順で製造することができる。

【0055】

本発明に於ける化合物の幾つかの製造方法を、下記の反応図式及び実施例に示す。出発物質は、公知の方法により又は示されるように製造される。

【0056】

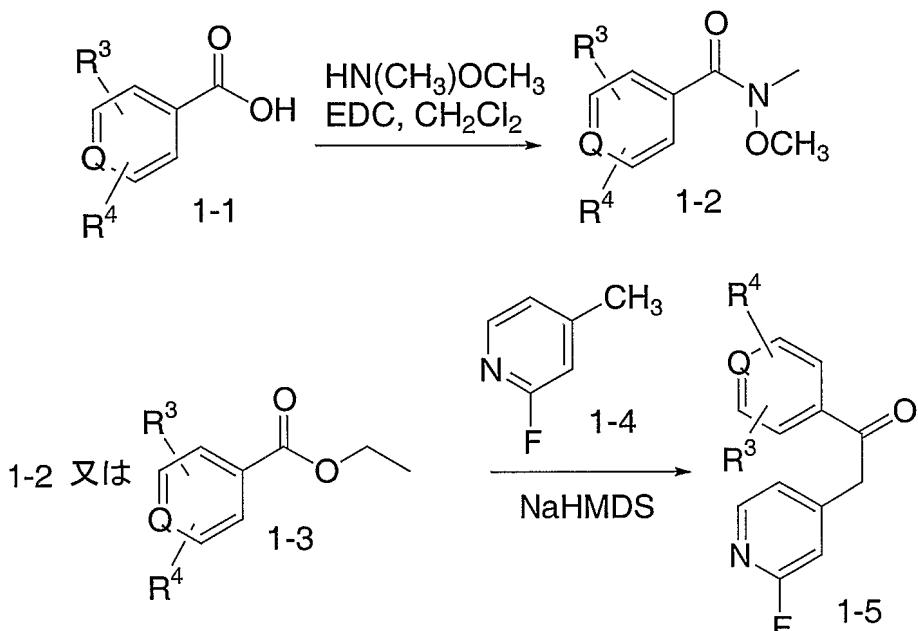
【化2】

10

20

30

反応図式1



【0057】

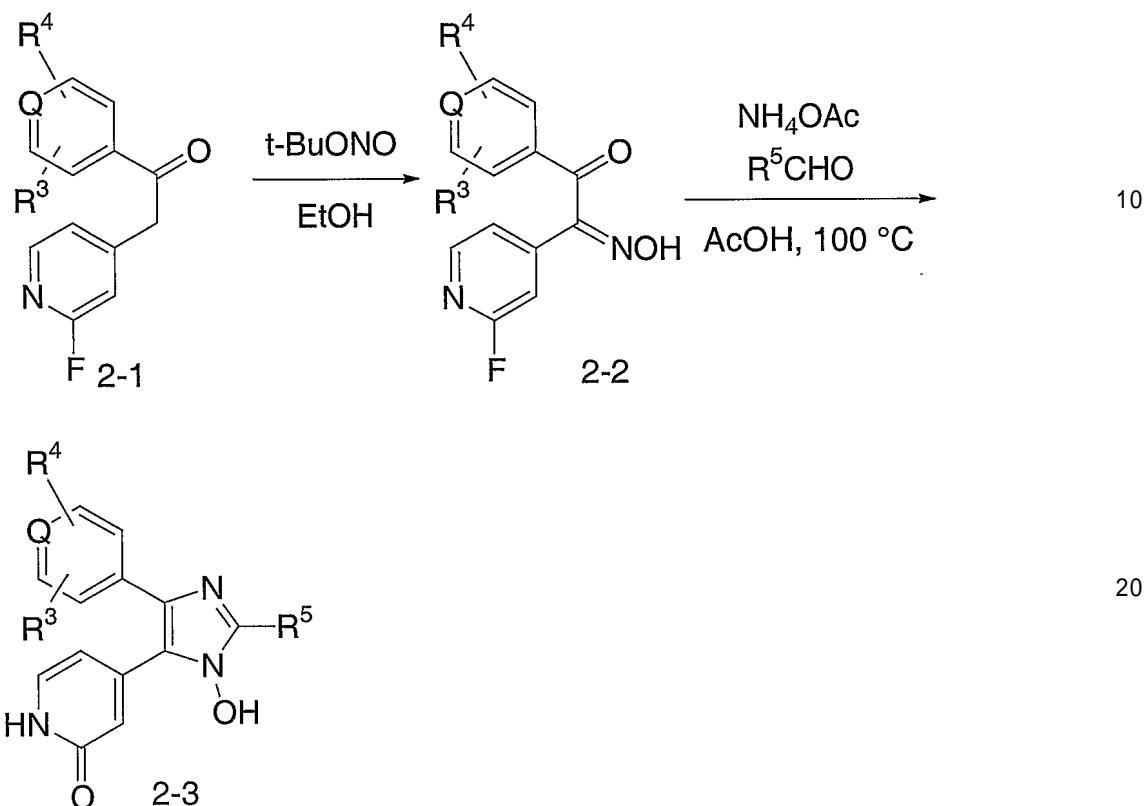
反応図式1に、式Iの化合物の合成に於ける中間体である、置換ケトン1-5の製造を詳細に示す。ケトン1-5は、適切に置換されたアミド1-2又は容易に入手できるエステル1-3を、市販されている2-フルオロ-4-メチルピリジン1-4と、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、カリウムt-ブトキシド及び他の適切な塩基のような塩基を使用して反応させることによって、合成することができる。N-メチル-N-メトキシアミド1-2は、市販されている酸1-1及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミンから、標準的カップリング反応条件下で製造することができる。

【0058】

40

【化3】

反応図式2



【0059】

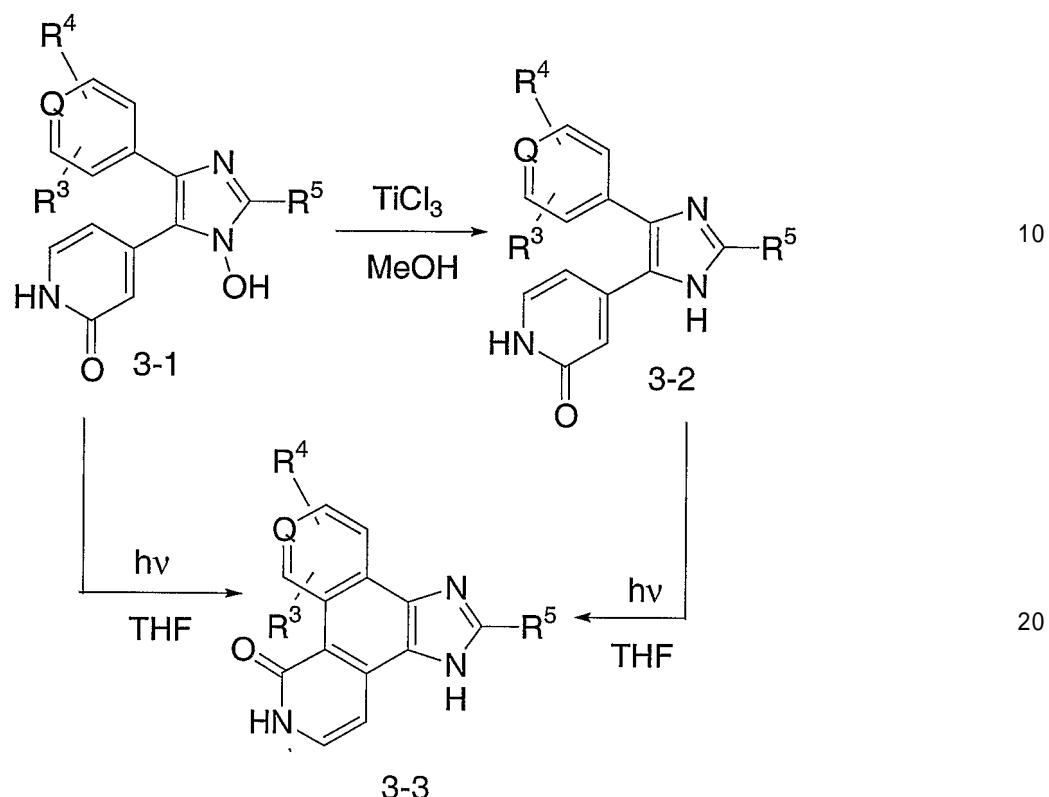
反応図式2に、式Iの化合物の合成に於ける中間体である、置換イミダゾール2-3の製造を詳細に示す。イミダゾール2-3は、2-ヒドロキシイミノ-ケトン2-2又は対応する1,2-ジオン若しくは-プロモケトンを、還流する酢酸中で、アルデヒド及び酢酸アンモニウムと縮合させることによって合成することができる。ヒドロキシイミノケトン2-2は、置換ケトン2-1を、エタノール、メタノール、イソプロパノール又は他の適切な溶媒中で、亜硝酸t e r t - ブチルで処理することによって得ることができる。

【0060】

30

【化4】

反応図式3



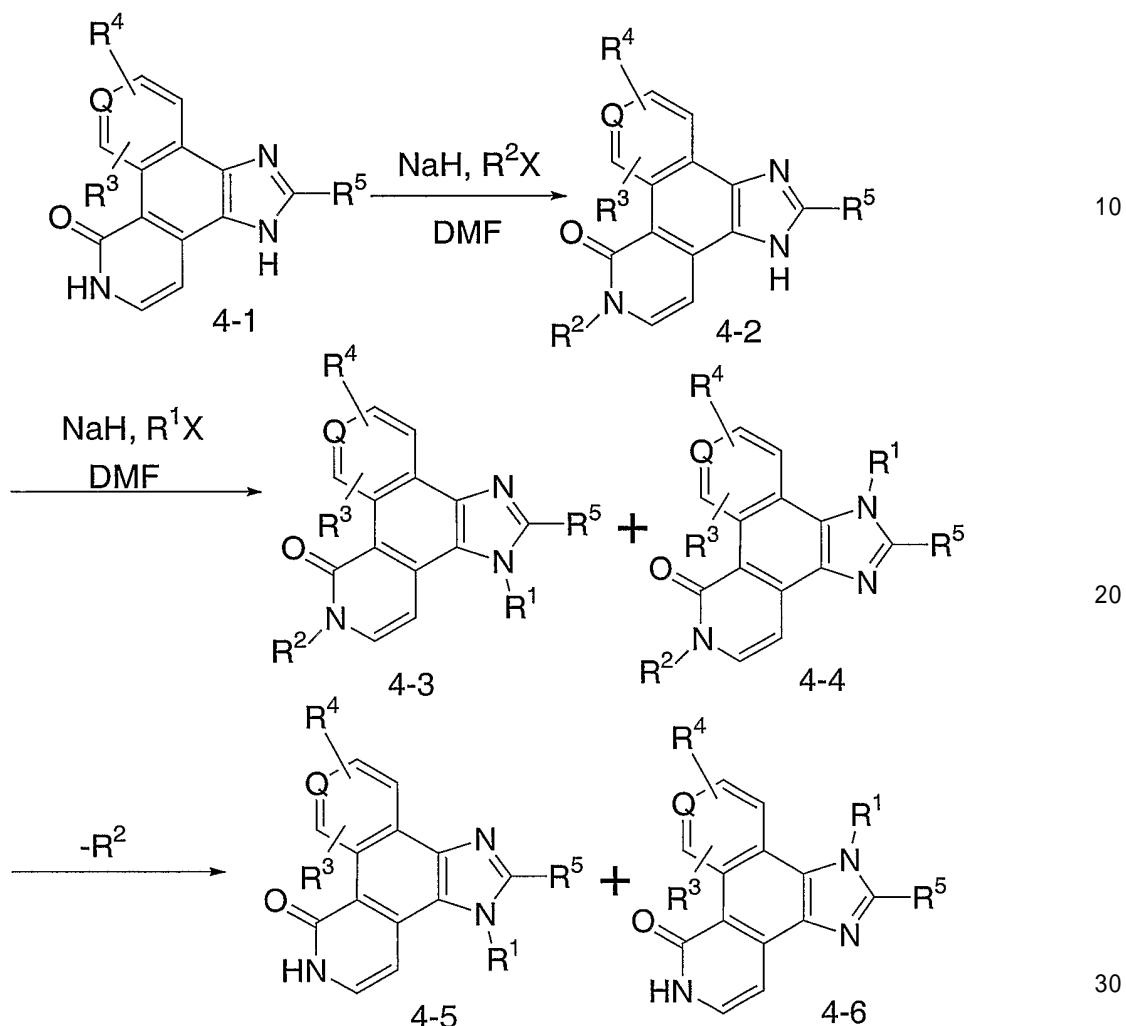
【0061】

ベンゾ - 又はピリド - 縮合イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン 3 - 3 の製造を、反応図式 3 に詳細に示す。置換 N - ヒドロキシイミダゾール 3 - 1 を、三塩化チタン又は三塩化リンのような他の還元剤で、メタノール又はクロロホルム、ジクロロメタン、エタノール、イソプロパノール若しくは *tert* - プタノールのような他の適切な溶媒中で室温で処理して、置換イミダゾール 3 - 2 を得ることができる。テトラヒドロフラン、メタノール、ジクロロメタン等のような溶媒中で、3 - 2 を UV 照射すると、置換ベンゾ - 又はピリド - 縮合イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン 3 - 3 を得ることができる。あるいは、ベンゾ - 又はピリド - 縮合イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン 3 - 3 は、置換 N - ヒドロキシイミダゾール 3 - 1 から、テトラヒドロフラン、メタノール、ジクロロメタン等のような溶媒中で 3 - 1 の UV 照射によって、直接得ることができる。

【0062】

【化5】

反応図式4



【0063】

反応図式4に、ベンゾ-又はピリド-縮合イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン4-1の種々のN-置換誘導体の製造を示す。水素化ナトリウム、リチウムジイソブロピルアミド、水素化カリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のような塩基によって4-1を脱プロトン化し、続いてハロゲン化アルキル、アルキルメシラート、アルキルトシラート、ハロゲン化アシル、酸無水物等のような求電子剤の添加によって、構造4-2の化合物が得られる。化合物4-2を、脱プロトン化と続く上記のようなアルキル化又はアシル化とによって更に置換して、分離可能な異性体の混合物として4-3及び4-4を得ることができる。更に、R²を選択的に除去して、構造4-5及び4-6の化合物を得ることができる。

【0064】

イミダゾール環の2個の窒素原子は、反応図式5及び6に示されるように、選択的に且つ別々に誘導することができる。

【0065】

10

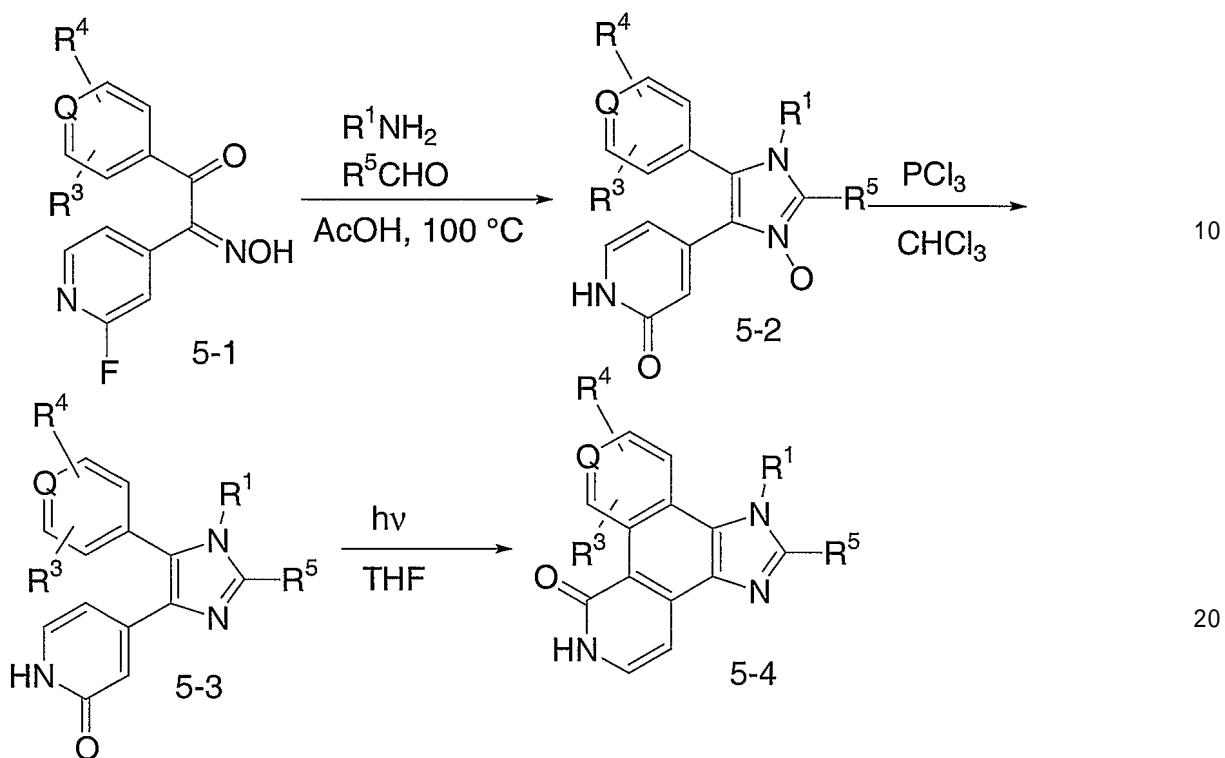
20

30

40

【化6】

反応図式5



【0066】

反応図式5に於いて、還流する酢酸中での、ヒドロキシイミノケトン5-1とアルデヒド及び第一級アミンとの縮合によって、N-オキソ-イミダゾール5-2が得られる。クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のような溶媒中で、三塩化リン又は三塩化チタンのような他の試薬によりN-オキソ-イミダゾール5-2を還元すると、N-置換イミダゾールが得られ、テトラヒドロフラン、メタノール、ジクロロメタン等のような溶媒中でUV照射すると、イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン5-4が得られる。

【0067】

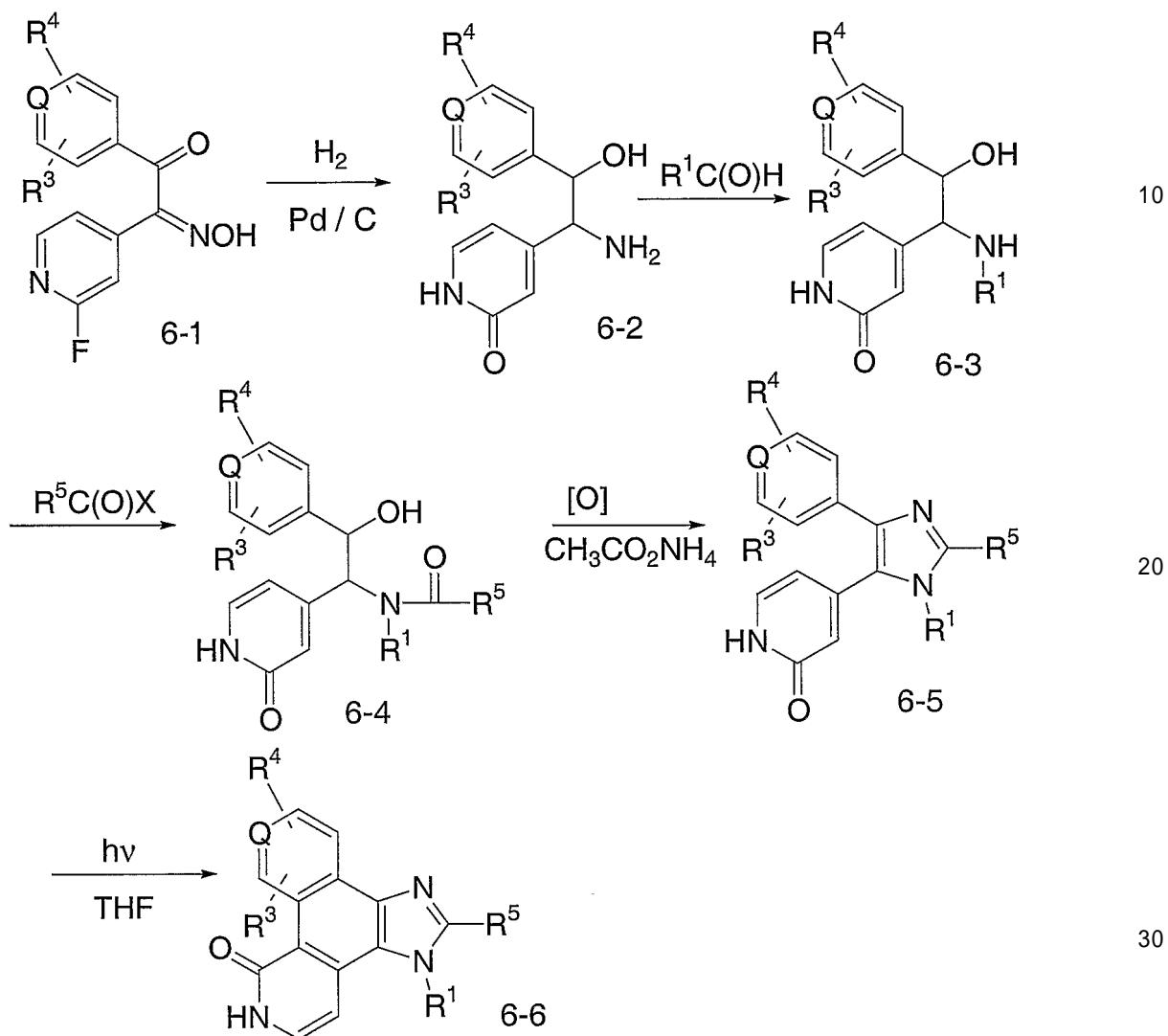
10

20

30

【化7】

反応図式6



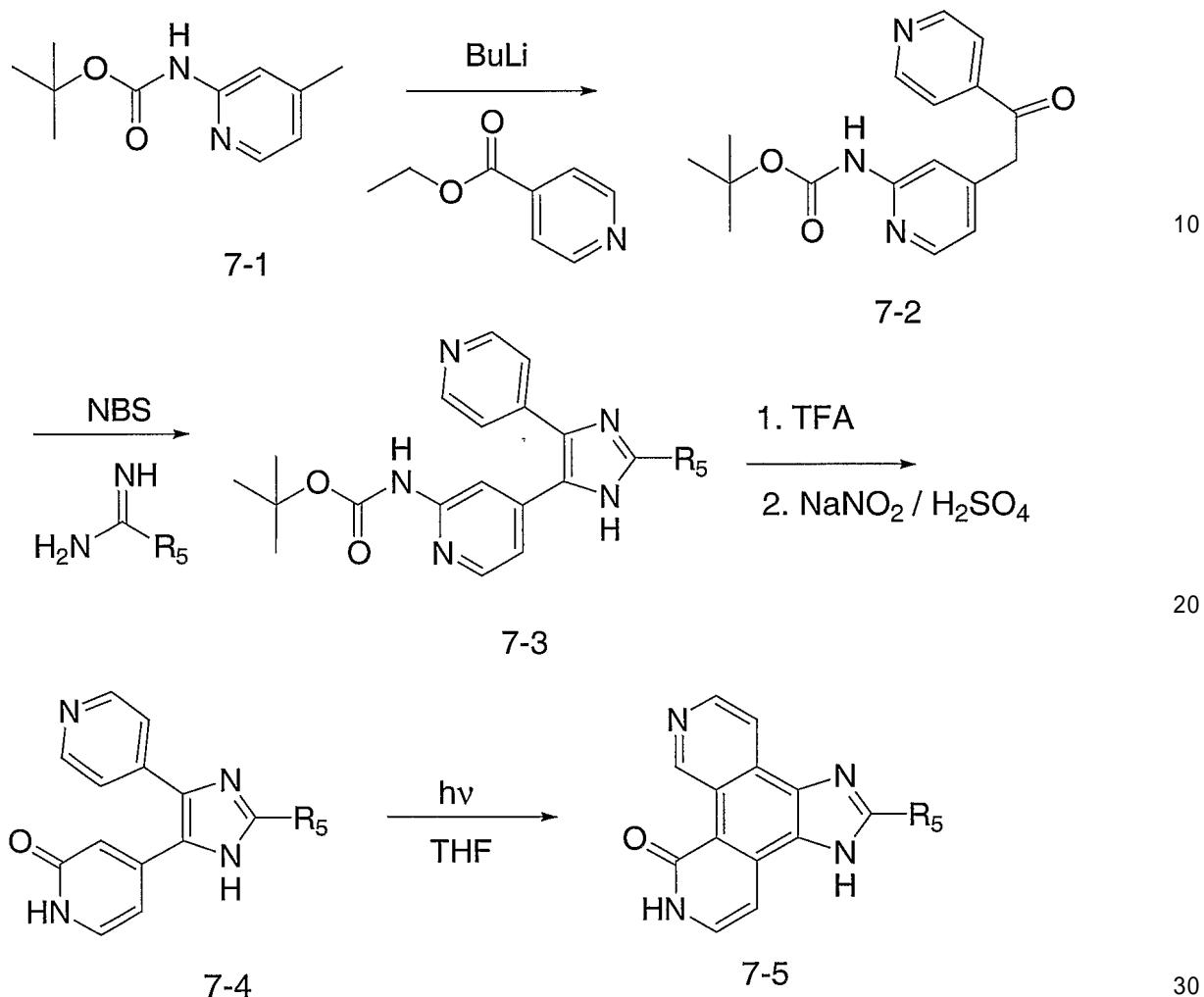
【0068】

反応図式6に於いて、構造6-1のオキシムを、メタノール、エタノール、酢酸エチル、T H F等のような適切な溶媒中で、炭素上のパラジウムのような適切な触媒上で水素化することによって、対応するアミノアルコール6-2に還元することができる。標準的還元条件下で6-2をアルデヒドと縮合させることによって、アルキルアミン6-3が得られる。あるいは、アミン6-2をアシル化し、得られるアミドを還元すると、6-3が得られる。D C C、E D C等のようなカップリング剤の存在下で、酸クロリド、酸無水物又はカルボン酸のようなアシル化剤R⁵C(O)Xにより、6-3をアシル化すると、アミド6-4が得られる。アルコールのケトンへの酸化、続く酢酸中での酢酸アンモニウムとの縮合によって、置換イミダゾール6-5が得られ、テトラヒドロフラン、メタノール、ジクロロメタン等のような溶媒中でU V照射すると、イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン6-6が得られる。

【0069】

【化 8】

反応図式 7



【0070】

反応図式 7 に、ピリド縮合イミダゾール [4,5-f] イソキノリン-7-オン 7-5 の製造を詳細に示す。tert-ブチル-4-メチル-2-ピリジニルカルバマート 7-1 (Ihle, N. C.; Krause, A. E.; J. Org. Chem., 1996 年、第 61 (14) 卷、第 4801-4811 頁) を、ブチルリチウムで脱プロトン化し、イソニコチニ酸エチルと縮合させて、ケトン 7-2 を得る。NBS による臭素化、続くアミジンとの縮合によって、イミダゾール 7-3 を得る。TFA による tert-ブチルカルバマートの開裂、続くジアゾ化及び加水分解によって、ピリドン置換イミダゾール 7-4 を得る。次いで、テトラヒドロフラン、メタノール、ジクロロメタン等のような溶媒中での 7-4 の UV 照射によって、ピリド縮合イミダゾール [4,5-f] イソキノリン-7-オン 7-5 を得ることができる。

【0071】

下記の実施例は、本発明を例示するために記載され、如何なる方法に於いても本発明の範囲を限定するとして解釈すべきではない。

【0072】

HPLC 条件

LC 1。下記の条件を使用する保持時間：カラム：YMC ODS A、5 m、4.6 × 50 mm；勾配溶離剤：10 : 90 から 95 : 5 v/v アセトニトリル / 水 + 0.05 % TFA 4.5 分間；検出：PDA、200 nm から 600 nm；流量：2.5 mL /

分。

【0073】

L C 2。下記の条件を使用する保持時間：カラム：YMC Pro-C18、5m、4.6 × 50 mm；勾配溶離剤：10:90から95:5 v/v アセトニトリル/水 + 0.05% TFA 3.0分間；検出：PDA、200-600 nm；流量：2.5 mL/分。

【実施例1】

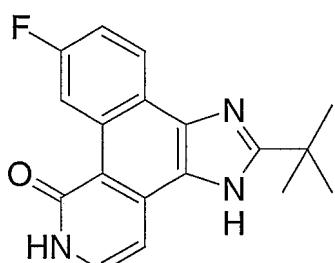
【0074】

2-tert-ブチル-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

10

【0075】

【化9】



20

【0076】

工程A：1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタノン

窒素下で2に冷却した、THF(765 mL)中のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.465 L、1 M)の溶液に、2-フルオロ-4-メチルピリジン(2.5 g、0.225 モル)を添加し、この溶液を氷浴中で45分間攪拌した。4-フルオロ安息香酸エチル(35 mL、0.239 モル)を添加し、この反応物を室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物を、過剰の2N HCl水溶液中に注ぎ、水層を5N NaOHで塩基性にし、EtOAcで抽出した。有機抽出液を一緒にし、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中に溶解させ、綿ブラグを通して濾過した。ヘキサンを添加し、標題化合物の沈殿が薄黄色固体(43.2 g)として生じるまで、CH₂Cl₂を減圧下で除去した。

30

【0077】

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz)：8.19(br s, 1H), 8.04(s, 2H), 7.19(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.86(s, 1H), 4.32(s, 2H)。MS(ES) 234.2(M+1)；LC1: 2.81分。

【0078】

工程B：1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム

-10のエタノール(800 mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタノン(43 g、0.184 モル)の溶液に、亜硝酸t-ブチル(24.1 mL、0.20 モル)を10分間かけて、続いて無水エタノール中の2.5M HCl(60 mL、0.15 モル)を滴下により添加した。これらの添加の間に、反応温度を-5で維持した。添加が完結した後、ドライアイス浴を取り除き、反応物を室温にまで加温し、一晩攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、残渣をH₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃で塩基性にした。これをEtOAcで抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製残渣をメタノール/イソプロパノール中に溶解させ、トルエンと混合した。メタノール/イソプロパノール混合物を減圧下で濃縮し、標題化合物をヘキサン/トルエンから再結晶した(47.5 g)。

40

50

【0079】

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) : 7.95 - 8.27 (m, 3H), 7.10 - 7.47 (m, 4H)。MS (ES) 263.1 (M+1)；LC1: 2.83分。

【0080】

工程C: 4-[2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

窒素下の、酢酸(1L)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(47.3g, 0.18モル)の溶液に、トリメチルアセトアルデヒド(21.6mL, 0.19モル)続いて酢酸アンモニウム(277.5g, 3.6モル)を添加し、次いでこれを還流まで3時間加熱した。酢酸を減圧下で除去し、残留する物質を水中に溶解させた。溶液のpHを、固体水酸化アンモニウムの添加によって8~10に調節し、EtOAcで抽出した。溶媒を減圧下で除去し、粗製生成物を、溶解を行うために十分なエタノールを添加して、メタノール中に溶解させた。溶媒を減圧下で除去し、生成物をエタノール中に2回溶解し、減圧下で小体積にまで濃縮して、水を共沸的に除去した。標題化合物をエタノール及びヘキサンから再結晶した(28.8g)。

【0081】

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.55 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.41 (brs, 1H), 6.02 (brs, 1H), 1.37 (s, 9H)。MS (ES) 328.1 (M+1)；LC1: 1.57分。

【0082】

工程D: 4-[2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

窒素下で0の、メタノール(1L)中の4-[2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン(28g, 0.086モル)の溶液に、反応温度を10以下に維持しながら、TiCl₃(20%w/w HCl中の10%w/w, 450mL)を45分間かけて添加した。この溶液を室温にまで加温し、一晩攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、この溶液を、飽和NaHCO₃及び5N NaOHで塩基性にした。酢酸エチルを添加し、これを4時間攪拌した。この溶液を、ソルカ(Solka)フロックパッド(floc pad)を通して濾過して、固体を除去した。濾液をEtOAcで抽出し、次いで有機層をブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、乾固まで濃縮して、粗製生成物を得た。これを、溶離剤としてCH₂Cl₂/2%-10%メタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をイミダゾール互変異性体の混合物として得た。

【0083】

主互変異性体の¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 12.05 (s, 1H) ; 11.25 (brs, 1H) ; 7.47 (m, 2H) ; 7.28 (m, 2H) ; 7.17 (m, 1H) ; 6.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H) ; 6.23 (dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H) ; 1.33 (s, 9H)。MS (ES) 312.2 (M+1)；LC1: 1.49分。

【0084】

工程E: 2-tert-ブチル-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

バイレックス容器中の4-[2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン(2.0g, 6.4ミリモル)に、THF(2L)を添加し、この溶液に、攪拌しながら、光>350nmを45分間照射した。照射の間、この溶液は一時的に赤みがかったピンク色に変わり、この色は、

照射することなく更に攪拌すると消失した。この時点で、更なる照射は反応を再開始しなかった。更に2回のバッチを同じようにして処理した。溶媒を減圧下で除去した。粗製物質を、溶離剤としてTHF/トルエン(3/7 7/3)を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。メタノールから再結晶した後、標題化合物(2.6g)を、イミダゾール互変異性体の混合物として得た。

【0085】

主互変異性体の¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz): 12.84(s, 1H); 11.59(s, 1H); 10.05(m, 1H); 8.55(m, 1H); 7.60(m, 1H); 7.51(brs, 1H); 7.25(brs, 1H); 3.32(s, 9H)。MS(ES) 310.2(M+1); LC1: 1.81分。 10

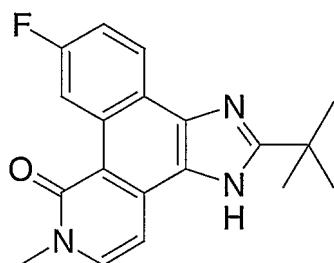
【実施例2】

【0086】

2-tert-ブチル-9-フルオロ-6-メチル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0087】

【化10】



20

【0088】

0の乾燥DMF(1.5mL)中の2-tert-ブチル-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン(40mg、0.129ミリモル)の攪拌した溶液に、NaH(60重量%)(6mg、0.15ミリモル)を添加した。5分間攪拌した後、ヨードメタン(9μL、0.142ミリモル)を添加し、この反応混合物を2時間かけて室温にまでゆっくり加温した。この混合物を氷浴中で冷却し、反応を水でクエンチした。この反応混合物をEtOAcで希釈し、水継いでブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、粗製物を分取薄層クロマトグラフィー(溶離剤として1:9 MeOH:CH₂Cl₂)により精製して、標題化合物をイミダゾール互変異性体の混合物として得た。 30

【0089】

主互変異性体の¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz): 12.9(s, 1H); 10.08(dd, J1=14.2Hz, J2=2.7Hz, 1H); 8.6(d, d, J1=8.8Hz; J2=6.6Hz, 1H); 7.89(d, J=7.1Hz, 1H); 7.6(dt, J1=8.7Hz, J2=2.8Hz, 1H); 7.28(d, J=7.1Hz, 1H); 3.64(s, 3H); 1.5(s, 9H)。MS(ES) 324(M+1); LC1: 1.46分。 40

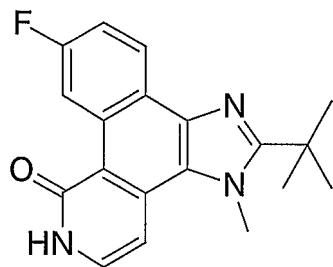
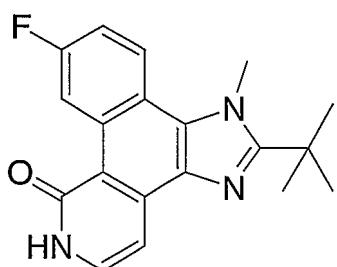
【実施例3】

【0090】

2-tert-ブチル-9-フルオロ-1-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン及び2-tert-ブチル-9-フルオロ-3-メチル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0091】

【化 1 1】



A

B

10

〔 0 0 9 2 〕

工程 A : 2 - t e r t - プチル - 9 - フルオロ - 6 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、実施例 2 に記載した手順に従って、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを使用して製造した。

〔 0 0 9 3 〕

M S (E S) 4 4 0 (M + 1) ; L C 1 : 2 . 2 6 分。

20

[0 0 9 4]

工程 B : 2 - t e r t - プチル - 9 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン (異性体 A) 、 2 - t e r t - プチル - 9 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン (異性体 B)

標題化合物を、実施例 2 に記載した手順に従って、位置異性体として製造し、分離した。
。

〔 0 0 9 5 〕

異性体 A : ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 10.29 (dd, J = 2.7, 13.7 Hz, 1H); 8.42 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H); 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.38 (m, 1H); 5.59 (s, 2H); 4.38 (s, 3H); 3.70 (dd, J₁ = J₂ = 8.2 Hz, 2H); 1.65 (s, 9H); 0.98 (dd, J₁ = J₂ = 8.2 Hz, 2H); 0.02 (s, 9H)。

30

[0 0 9 6]

異性体 B : ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 10.01 (dd, J₁ = 14.2, J₂ = 2.5 Hz, 1H); 8.73 (dd, J₁ = 8.9, J₂ = 6.5 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 5.57 (s, 2H); 4.32 (s, 3H); 3.71 (dd, J₁ = J₂ = 8.2 Hz, 2H); 1.66 (s, 9H); 0.99 (dd, J₁ = J₂ = 8.2 Hz, 2H); 0.0 (s, 9H)。

48

(0 0 9 7)

工程C : 2 - tert - プチル - 9 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ[*h*]イミダゾ[4,5-*f*]イソキノリン - 7 - オン及び2 - tert - プチル - 9 - フルオロ - 3 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ[*h*]イミダゾ[4,5-*f*]イソキノリン - 7 - オン

THF (1.0 mL) 中の 2-tert-ブチル-9-フルオロ-1-メチル-6-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[*h*]イミダゾ[4,5-*f*]イソキノリン-7-オン(異性体 A) (1.7 mg, 0.037

50

ミリモル)の溶液に、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド(75 μ L、THF中1.0 M)を添加し、次いで、これを60°で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗製残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶離剤として5%MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、標題化合物を得た。

【0098】

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz): 11.65(br s, 1H); 10.25(dd, J₁=14.2 Hz, J₂=2.9 Hz, 1H); 8.65(dd, J₁=9.0 Hz, J₂=6.0 Hz, 1H); 7.56(m, 1H); 7.54(d, J=6.6 Hz, 1H); 7.30(d, J₃=6.6 Hz, 1H); 4.38(s, 3H); 1.56(s, 9H)。MS(ES) 324(M+1); LC1: 1.55分。 10

【0099】

同様にして、工程Bの異性体Bから出発して、2-tert-ブチル-9-フルオロ-3-メチル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オンを製造した。

【0100】

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz): 11.81(br s, 1H); 10.05(dd, J₁=14.4 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H); 8.58(dd, J₁=8.9 Hz, J₂=6.6 Hz, 1H); 7.57(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.52(m, 1H); 7.37(d, J=7.4 Hz, 1H); 4.32(s, 3H); 1.58(s, 9H)。MS(ES) 324(M+1); LC1: 1.46分。 20

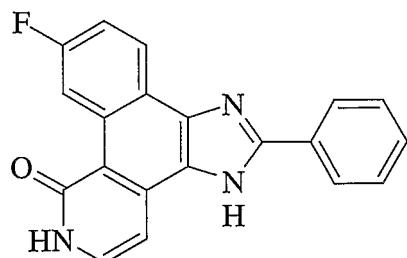
【実施例4】

【0101】

9-フルオロ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0102】

【化12】



30

【0103】

工程A: 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順に従って(トリメチルアセトアルデヒドをベンズアルデヒドで置き換えた)製造した。 40

【0104】

質量スペクトル(LC-MS, ES+): 348.1(M+1)、LC1: 1.30分。¹H NMR(CD₃OD, 500 MHz): 8.12(d, J=7.3 Hz, 2H); 7.56-7.44(芳香族H s, 5H); 7.41(d, J=6.6 Hz, 1H); 7.14(d, J=8.9 Hz, 1H); 7.13(d, J=8.7 Hz, 1H); 6.73(d, J=1.3 Hz, 1H); 6.47(dd, J₁=6.6 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H)。

【0105】

工程B: 4-[4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール- 50

5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1 、工程 D に記載した手順に従って製造した。

【 0106 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 332.1 (M+1) , LC 1 : 1 . 18 分 。 ¹H NMR (CDCl₃ , 500 MHz) : 8.00 (d , J = 7.6 Hz , 2 H) ; 7.54 - 7.35 (芳香族 Hs , 5 H) ; 7.14 (d , J = 6.8 Hz , 1 H) ; 7.09 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) ; 7.07 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) ; 6.75 (d , J = 1.6 Hz , 1 H) ; 6.36 (brs , 1 H) 。 10

【 0107 】

工程 C : 9 - フルオロ - 2 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 B の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1 、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【 0108 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 330.1 (M+1) , LC 1 : 1 . 56 分 。 ¹H NMR (DMSO - d₆ , 500 MHz) : 10.05 (brd , 1 H) ; 8.65 (dd , J₁ = 8.7 Hz , J₂ = 6.4 Hz , 1 H) ; 8.31 (d , J = 7.6 Hz , 2 H) ; 7.66 - 7.48 (芳香族 Hs , 5 H) ; 7.37 (d , J = 6.7 Hz , 1 H) 。 20

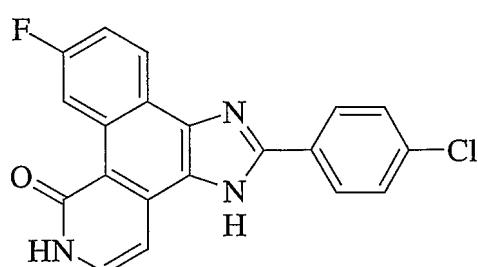
【 実施例 5 】

【 0109 】

2 - (4 - クロロフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【 0110 】

【 化 13 】



【 0111 】

工程 A : 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン 40

標題化合物を、 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1 、工程 B) から、実施例 1 、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 4 - クロロベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【 0112 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 382.1 (M+1) , LC 1 : 1 . 63 分 。 ¹H NMR (CD₃OD , 500 MHz) : 8.23 (d , J = 8.7 Hz , 2 H) ; 7.50 - 7.38 (芳香族 Hs , 4 H) ; 7.32 (d , J = 6.9 Hz , 1 H) ; 7.09 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) ; 7.07 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) ; 6.74 (s , 1 H) ; 6.58 (d , J = 6.9 Hz , 1 H) 。 50

【0113】

工程B：4-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、工程Aの4-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Dに記載した手順に従って製造した。

【0114】

質量スペクトル(LC - MS , ES+) : 366.1 (M+1) , LC 1 : 1.48分。
¹H NMR (CD₃OD , 500MHz) : 7.98 (d , J = 8.5Hz , 2H) ; 7.58 - 7.47 (m , 4H) ; 7.36 (d , J = 6.6Hz , 1H) ; 7.22 (t , 2H) ; 6.71 (s , 1H) ; 6.55 (brs , 1H) 。 10

【0115】

工程C：2-(4-クロロフェニル)-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Bの4-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0116】

質量スペクトル(LC - MS , ES+) : 364.1 (M+1) , LC 1 : 2.04分。
¹H NMR (DMSO - d₆ , 500MHz) : 10.05 (d , J = 13.7Hz , 1H) ; 8.64 (dd , J₁ = 8.9Hz , J₂ = 6.4Hz , 1H) ; 8.32 (d , J = 8.5Hz , 2H) ; 7.69 (d , J = 8.5Hz , 2H) ; 7.63 (brs , 2H) ; 7.35 (d , J = 6.8Hz , 1H) 。 20

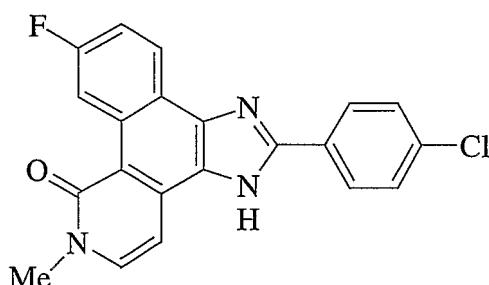
【実施例6】

【0117】

2-(4-クロロフェニル)-9-フルオロ-6-メチル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0118】

【化14】



30

【0119】

工程A：4-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-トキシ-1H-イミダゾール-5-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、4-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン(実施例5、工程A)から、実施例2に記載した手順(2.4当量のヨードメタンを使用した)に従って製造した。

【0120】

質量スペクトル(LC - MS , ES+) : 410.1 (M+1) , LC 1 : 3.19分。
¹H NMR (DMSO - d₆ , 500MHz) : 8.08 (d , J = 8.7Hz , 2H) ; 7.78 (d , J = 6.9Hz , 1H) ; 7.62 (d , J = 8.7Hz , 2H) ; 7.58 (d , J = 8.7Hz , 1H) ; 7.57 (d , J = 8.7Hz , 1H) ; 50

7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 6.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 6.22 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H)。

【0121】

工程B: 2-(4-クロロフェニル)-9-フルオロ-6-メチル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Aの4-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メトキシ-1H-イミダゾール-5-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0122】

質量スペクトル (LC-MS, ESI): 378.1 ($M + 1$), LC1: 2.24分。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 10.06 (br d, 1H); 8.65 (d, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H); 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 8.0 (br s, 1H); 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.63 (br s, 1H); 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)。

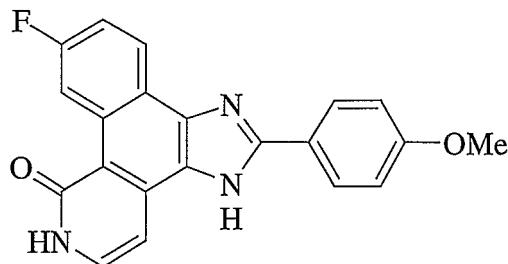
【実施例7】

【0123】

9-フルオロ-2-(4-メトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0124】

【化15】



【0125】

工程A: 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを4-メトキシベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

【0126】

質量スペクトル (LC-MS, ESI): 378.2 ($M + 1$), LC1: 1.34分。

【0127】

工程B: 9-フルオロ-2-(4-メトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Aの4-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0128】

質量スペクトル (LC-MS, ESI): 360.2 ($M + 1$), LC1: 1.55分。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 11.7 (br s, 1H); 10.05 (br s, 1H); 8.63 (dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H); 8.24 (br s, 2H); 7.60 (br d, 3H); 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)。

10

20

40

50

30

H z , 1 H) ; 7 . 1 6 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) .

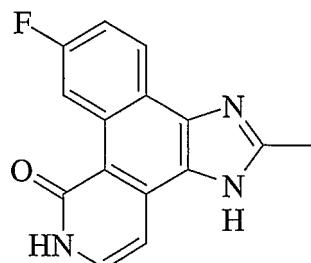
【实施例 8】

〔 0 1 2 9 〕

9 - フルオロ - 2 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

[0 1 3 0]

【化 1 6 】



10

[0 1 3 1]

工程 A : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを2-メチル-1,3-ジオキソランで置き換えた)に従って製造した。

30

[0 1 3 2]

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 286.0 (M+1), LC1: 0.86 分。
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 7.45 (m, 2H); 7.31 (d, J = 6.6 Hz, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.18 - 7.10 (m, 2H); 6.38 (s, 1H); 6.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H)。

[0 1 3 3]

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 . 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

20

標題化合物を、4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン(実施例8、工程A)から、実施例1、工程Eに記載した手順に従って、イミダゾール互変異性体の混合物として製造した。

[0 1 3 4]

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 268.1 (M+1), LC1: 1.44分
 。主互変異性体の¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 13.25 (br d, 1 H); 10.04 (br d, 1 H); 8.50 (br s, 1 H); 7.58 (br s, 2 H); 7.22 (m, 1 H); 6.65 (br s, 1 H); 2.60 (s, 3 H)

49

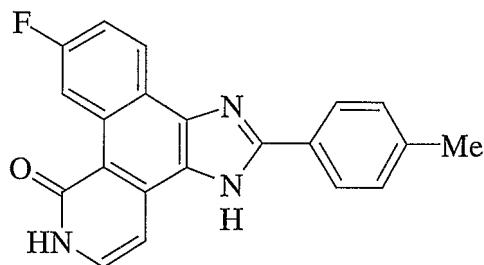
【審施例9】

[0 1 3 5 1]

9 - フルオロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 . 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

[0 1 3 6]

【化17】



10

【0137】

工程A：4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを4-メチルベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

【0138】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：362.1(M+1), LC 1:1.41分。
¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)：7.96(d, J=8.0Hz, 2H); 7.56-7.12(芳香族Hs, 7H); 6.45(s, 1H); 6.09(d, J=7.1Hz, 1H)。

20

【0139】

工程B：9-フルオロ-2-(4-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Aの4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0140】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：344.1(M+1), LC 1:1.70分。
 主互変異性体の¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)：11.7(br s, 1H); 10.02(dd, 1H); 8.63(m, 1H); 8.18(d, J=8.2Hz, 2H); 7.658(m, 2H); 7.41(d, J=8.3Hz, 2H); 7.34(s, 1H); 2.40(s, 3H)。

30

【実施例10】

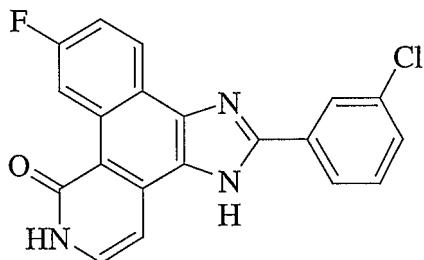
【0141】

2-(3-クロロフェニル)-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0142】

【化18】

40



【0143】

工程A：4-[2-(3-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒ

50

ドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1 、工程 B) から、実施例 1 、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 3 - クロロベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【 0 1 4 4 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 382.2 (M + 1) 、 LC 1 : 1 . 70 分

【 0 1 4 5 】

工程 B : 2 - (3 - クロロフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン 10

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン から、実施例 1 、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【 0 1 4 6 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 364.0 (M + 1) 、 LC 1 : 2 . 12 分

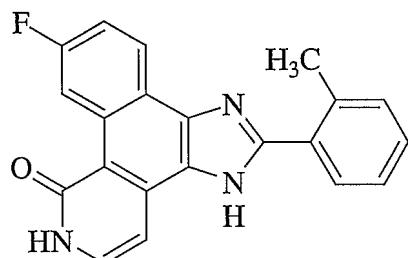
【 実施例 1 1 】

【 0 1 4 7 】

9 - フルオロ - 2 - (2 - メチルフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] 20 イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【 0 1 4 8 】

【 化 1 9 】



30

【 0 1 4 9 】

工程 A : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1 、工程 B) から、実施例 1 、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 2 - メチルベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【 0 1 5 0 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 362.1 (M + 1) 、 LC 1 : 1 . 31 分

【 0 1 5 1 】

工程 B : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン から、実施例 1 、工程 D に記載した手順に従って製造した。

【 0 1 5 2 】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 346.1 (M + 1) 、 LC 1 : 1 . 21 分 50

。

【0153】

工程C：9-フルオロ-2-(2-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Bの4-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0154】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：344.1(M+1), LC1:1.58分

10

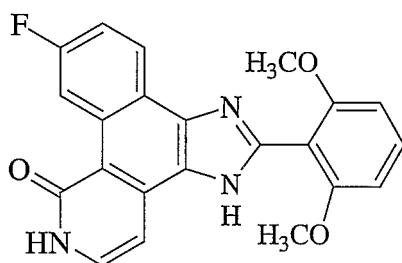
【実施例12】

【0155】

2-(2,6-ジメトキシフェニル)-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0156】

【化20】



20

【0157】

工程A：4-[2-(2,6-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを2,6-ジメトキシベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

30

【0158】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：408.2(M+1), LC1:1.24分
。¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)：11.6(br s, 1H); 7.54-7.12(芳香族H s, 6H); 6.74(d, J=8.5Hz, 2H); 6.47(s, 1H); 6.07(d, J=6.8Hz, 1H); 3.70(s, 6H)。

【0159】

工程B：2-(2,6-ジメトキシフェニル)-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

40

標題化合物を、工程Aの4-[2-(2,6-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0160】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：390.2(M+1), LC1:2.01分
。主互変異性体の¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)：13.40(s, 1H); 11.64(s, 1H); 10.08(d, J=12.4Hz, 1H); 8.38(m, 1H); 7.55(m, 3H); 7.25(d, J=6.8Hz, 1H); 6.47(s, 1H); 6.84(d, J=8.3Hz, 2H); 3.71(s, 6H)。

【実施例13】

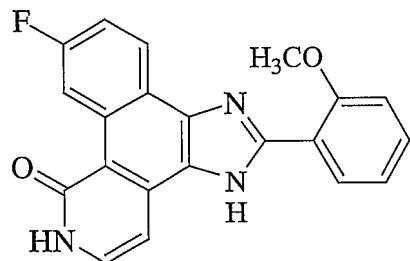
50

【0161】

9 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【0162】

【化21】



10

【0163】

工程 A : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1 、工程 B) から、実施例 1 、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 2 - メトキシベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

20

【0164】

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 378.2 (M+1) 、 LC 1 : 1 . 74 分。部分 ¹H NMR (DMSO - d₆ , 500 MHz) : 3.79 (s , 3 H) 。

【0165】

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1 、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【0166】

30

質量スペクトル (LC - MS , ES+) : 360.1 (M+1) 、 LC 1 : 1 . 62 分。主互変異性体の ¹H NMR (DMSO - d₆ , 500 MHz) : 12.98 (s , 1 H) ; 11.75 (s , 1 H) ; 10.08 (dd , J₁ = 14.4 Hz , J₂ = 2.5 Hz , 1 H) ; 8.77 (dd , J₁ = 8.5 Hz , J₂ = 6.2 Hz , 1 H) ; 7.60 (m , 3 H) ; 7.27 (d , J = 8.3 Hz , 2 H) ; 7.16 (m , 1 H) ; 4.00 (s , 3 H) 。

【実施例 14】

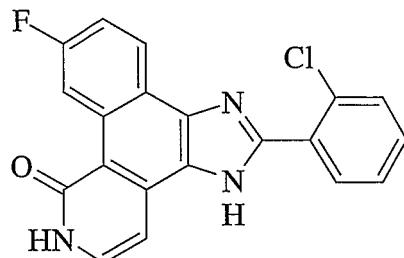
【0167】

2 - (2 - クロロフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

40

【0168】

【化 2 2】



10

[0 1 6 9]

工程 A : 2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - N - ヒドロキシ - 4 - (ピリドン - 3 - イル) イミダゾール

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを2-クロロベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

(0 1 7 0)

質量スペクトル (LC-MS, ESI) : 382.2 (M+1)、LC1:1.42分

20

[0 1 7 1]

工程 B : 2 - (2 - クロロフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ[b]イミダゾ[4 , 5 - f]イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - N - ヒドロキシ - 4 - (ピリドン - 3 - イル) イミダゾールから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【 0 1 7 2 】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 364.1 (M+1), LC 1:1.75分。
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.72 (brs, 1H); 10.06 (brd, J = 11.9 Hz, 1H); 8.56 (brs, 1H); 7.89 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.59 (m, 5H); 7.29 (brs, 1H)。

30

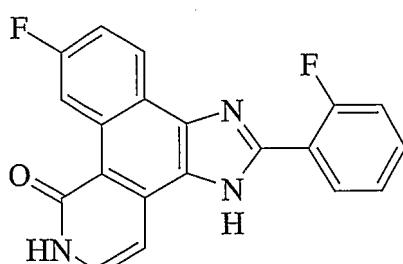
【審施例 15】

【实施例 1-1】

9 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h
1イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

[0 1 7 4]

【化 2 3】



40

〔 0 1 7 5 〕

工程 A : 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロビリジン-4-イ

50

ル) エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1、工程 B) から、実施例 1、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 2 - フルオロベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【0176】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 350.2 (M+1)。

【0177】

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ [h] イミダゾ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。 10

【0178】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 348.0 (M+1), LC 1 : 1.78 分。
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.72 (br s, 1H); 10.06 (br s, 1H); 8.70 (br s, 1H); 8.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.52 - 7.20 (m, 3H); 6.65 (br s, 2H)。

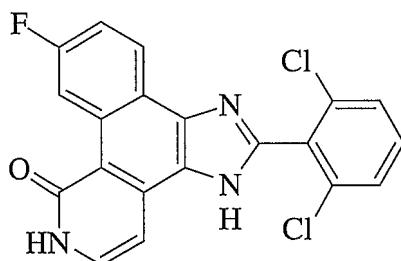
【実施例 16】

【0179】

2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ [h] イミダゾ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - オン 20

【0180】

【化 24】



30

【0181】

工程 A : 4 - [2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1、工程 B) から、実施例 1、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 2, 6 - ジクロロベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【0182】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 416.1 (M+1), LC 1 : 1.62 分 40
。

【0183】

工程 B : 2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ [h] イミダゾ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【0184】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 398.2 (M+1), LC 1 : 1.86 分
。主互変異性体の ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.72 (br s, 1H) 50

s, 1 H) ; 10.10 (br d, J = 12.1 Hz, 1 H) ; 8.58 (br s, 1 H) ; 7.76 - 7.54 (m, 5 H) ; 7.27 (br s, 1 H)。

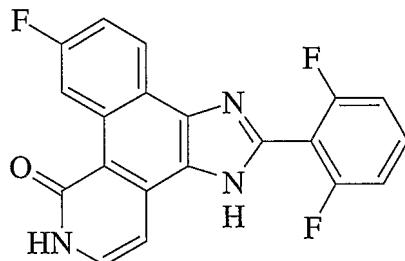
【実施例 17】

【0185】

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【0186】

【化 25】



10

【0187】

工程 A : 4 - [2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1、工程 B) から、実施例 1、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

20

【0188】

質量スペクトル (LC - MS, ES+) : 384.2 (M + 1)、LC 1 : 1.48 分。

【0189】

工程 B : 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

30

【0190】

質量スペクトル (LC - MS, ES+) : 366.1 (M + 1)、LC 1 : 1.72 分。主互変異性体の ¹H NMR (DMSO - d₆, 500 MHz) : 11.72 (br s, 1 H) ; 10.10 (br d, J = 12.4 Hz, 1 H) ; 8.50 (br s, 1 H) ; 7.70 (m, 1 H) ; 7.60 (br s, 3 H) ; 7.39 (t, J = 8.2 Hz, 2 H) ; 7.30 (br s, 1 H)。

【実施例 18】

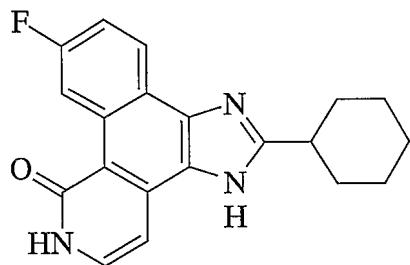
【0191】

2 - シクロヘキシル - 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【0192】

40

【化26】



10

【0193】

工程A：4-[2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドをシクロヘキサンカルボキサルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

【0194】

質量スペクトル(LC - MS , ES+) : 354.1 (M+1) , LC 1 : 1.31分。
¹H NMR (DMSO-d₆ , 500MHz) : 11.50 (brs, 1H) ; 7.45 (m, 2H) ; 7.32 (brd, J = 5.4Hz, 1H) ; 7.14 (d, J = 8.9Hz, 1H) ; 7.12 (d, J = 8.7Hz, 1H) ; 6.39 (s, 1H) ; 6.01 (d, J = 6.2Hz, 1H) ; 2.82 (brs, 1H) ; 1.88 (m, 2H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.66 (m, 1H) ; 1.53 (m, 2H) ; 1.38 - 1.20 (m, 4H)。

20

【0195】

工程B：2-シクロヘキシル-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Aの4-[2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

30

【0196】

質量スペクトル(LC - MS , ES+) : 336.1 (M+1) , LC 1 : 1.44分。
¹H NMR (DMSO-d₆ , 500MHz) : 13.08 (brs, 1H) ; 11.60 (brs, 1H) ; 10.00 (brs, 1H) ; 8.45 (brs, 1H) ; 7.55 (brs, 2H) ; 7.20 (brs, 1H) ; 2.98 (t, J = 11.2Hz, 1H) ; 2.10 (d, J = 3.9Hz, 1H) ; 1.85 (m, 2H) ; 1.72 (m, 3H) ; 1.50 - 1.16 (m, 4H)。

【実施例19】

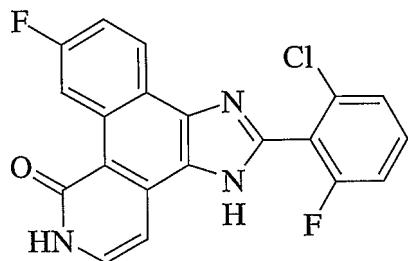
【0197】

40

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0198】

【化 2 7】



【 0 1 9 9 】

10

工程 A : 4 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

[0 2 0 0]

質量スペクトル (L C - M S , E S +) : 400.2 (M + 1) , R T : 1.56 分。

〔 0 2 0 1 〕

工程 B : 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

[0 2 0 2]

質量スペクトル (L C - M S , E S +) : 3 8 2 . 1 (M + 1) 、 L C 1 : 1 . 8 0 分

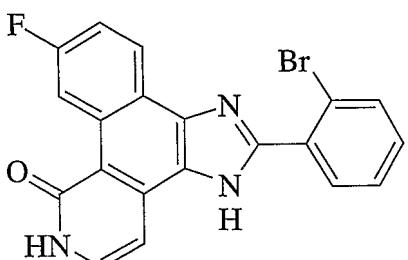
【实施例 20】

[0 2 0 3]

2 - (2 - ブロモフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

[0 2 0 4]

【化 2 8】



40

[0 2 0 5]

工程 A : 4 - [2 - (2 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを2-プロモベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

[0 2 0 6]

50

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 426.1 (M+1)、LC1: 1.45分。

【0207】

工程B : 2 - (2 - プロモフェニル) - 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ[*h*]イミダゾ[4, 5 - *f*]イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程Aの4 - [2 - (2 - プロモフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル]ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0208】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 408.1 (M+1)、LC1: 1.76分 10
。1H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : 11.72 (brs, 1H) ; 10.05 (brs, 1H) ; 8.52 (brs, 1H) ; 7.87 (dd, J1 = 8, 2Hz, J2 = 1.2Hz, 1H) ; 7.81 (dd, J1 = 7.8Hz, J2 = 1.1Hz, 1H) ; 7.60 (dt, J1 = 7.5Hz, J2 = 1.1Hz, 4H) ; 7.51 (dt, J1 = 7.5Hz, J2 = 1.6Hz, 1H) ; 7.27 (brs, 1H)。

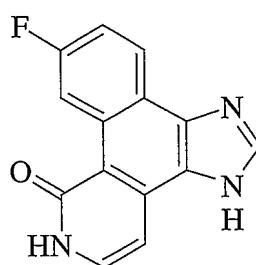
【実施例21】

【0209】

9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ[*h*]イミダゾ[4, 5 - *f*]イソキノリン - 7 - オン

【0210】

【化29】



【0211】

工程A : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル]ピリジン - 2 (1H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (フルオロピリジン - 4 - イル)エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例1、工程B) から、実施例1、工程Cに記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドをホルムアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【0212】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 255.9 (M+1)、LC1: 0.75分。

【0213】

工程B : 9 - フルオロ - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ[*h*]イミダゾ[4, 5 - *f*]イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程Aの4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル]ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0214】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 253.9 (M+1)、LC1: 1.09分 40
。1H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : 11.70 (brs, 1H) ; 10.04 (d, J = 13.0Hz, 1H) ; 8.48 (brs, 1H) ; 8.44 (s, 1H) ; 7.58 (m, 2H) ; 7.24 (brs, 1H)。

10

20

40

50

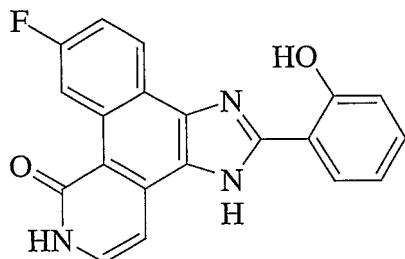
【实施例 2 2】

【 0 2 1 5 】

9 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【 0 2 1 6 】

【化 3 0】



10

【 0 2 1 7 】

工程 A : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム(実施例 1、工程 B)から、実施例 1、工程 C に記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

20

〔 0 2 1 8 〕

質量スペクトル (L C - M S , E S +) : 364.2 (M + 1) 、 L C 1 : 1.86 分。

【 0 2 1 9 】

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

30

〔 0 2 2 0 〕

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 346.1 (M+1), LC 1:3.16分。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 12.75 (brs, 1H); 11.8 (s, 1H); 10.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H); 8.66 (brs, 1H); 8.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 7.66 (brs, 2H); 7.41 (t, J = 8.5 Hz, 1H); 7.29 (brs, 1H); 7.09 (m, 2H)。

【实施例 2 3】

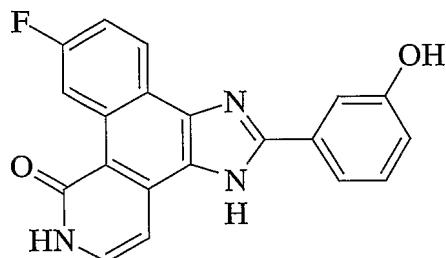
【 0 2 2 1 】

9 - フルオロ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

40

(0 2 2 2)

【化31】



10

【0223】

工程A：4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを3-ヒドロキシベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

【0224】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：364.2(M+1)、LC1:1.53分。

20

【0225】

工程B：9-フルオロ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Aの4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0226】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：346.2(M+1)、LC1:1.94分。
¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)：11.7(brs, 1H); 10.05(brs, 1H); 9.8(s, 1H); 8.63(m, 1H); 7.72(s, 2H); 7.60(brs, 2H); 7.37(t, J=8.5Hz, 1H); 7.35(brs, 1H); 6.92(d, J=7.1Hz, 1H)。

30

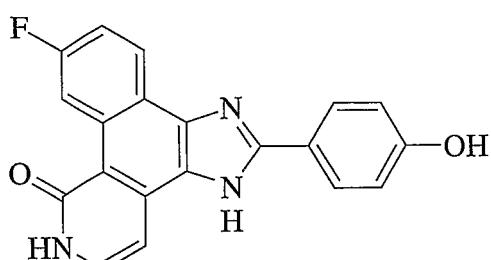
【実施例24】

【0227】

9-フルオロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0228】

【化32】



40

【0229】

工程A：4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イ

50

ル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1、工程 B) から、実施例 1、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【0230】

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - { 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【0231】

質量スペクトル (LC - MS, ES+) : 346.1 (M + 1) 、 LC1 : 1.346 分。

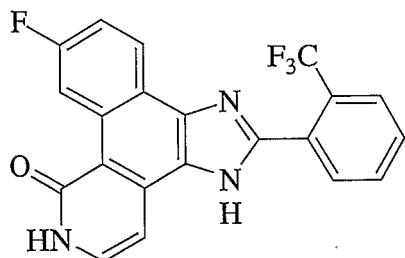
【実施例 25】

【0232】

9 - フルオロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【0233】

【化33】



【0234】

工程 A : 4 - { 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム (実施例 1、工程 B) から、実施例 1、工程 C に記載した手順 (トリメチルアセトアルデヒドを 2 - トリフルオロメチルベンズアルデヒドで置き換えた) に従って製造した。

【0235】

質量スペクトル (LC - MS, ES+) : 416.15 (M + 1) 、 LC1 : 2.15 分。

【0236】

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - { 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【0237】

(質量スペクトル (LC - MS, ES+) : 398.05 (M + 1) 、 LC1 : 1.864 分。主互変異性体の ¹H NMR (DMSO - d₆ , 500 MHz) : 11.72 (brs, 1H) ; 10.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H) ; 8.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H) ; 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H) ; 7.95 - 7.54 (m, 6H) ; 7.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H))

10

20

30

40

50

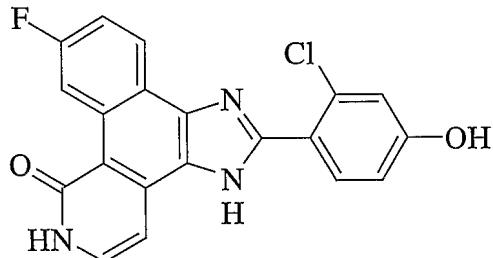
【实施例 2 6】

〔 0 2 3 8 〕

2 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7
H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【 0 2 3 9 】

【化 3 4】



10

【 0 2 4 0 】

工程 A : 4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

[0 2 4 1]

質量スペクトル (L C - M S , E S +) : 398.05 (M + 1) 、 L C 1 : 1.264 分。

[0 2 4 2]

工程 B : 2 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

[0 2 4 3]

質量スペクトル (LC-MS+) : 380 (M+1) : LC 1:1 : 876 分。

¹ H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 11.7 (br s, 1 H); 10.05 (br s, 1 H); 8.55 (s, 1 H); 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 7.59 (s, 2 H); 7.28 (br s, 1 H); 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 6.94 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H).

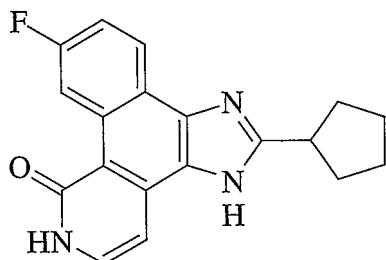
【寒施例 27】

[0 2 4 4]

2 - シクロペンチル - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

[0 2 4 5]

【化35】



【0246】

10

工程A：4-[2-シクロペンチル-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドをシクロペンチルメタナールで置き換えた)に従って製造した。

【0247】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：340.1(M+1)、LC1:1.688分。

【0248】

20

工程B：2-シクロペンチル-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

標題化合物を、工程Aの4-[2-シクロペンチル-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って製造した。

【0249】

質量スペクトル(LC-MS, ES+)：322.1(M+1)、LC1:1.348分。主互変異性体の¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)：13.1(s, 1H); 11.6(brs, 1H); 10.05(dd, J₁=14.0Hz, J₂=2.5Hz, 1H); 8.42(dd, J₁=8.7Hz, J₂=6.1Hz, 1H); 7.50(m, 2H); 7.24(d, J=6.6Hz, 1H); 3.40(m, 1H); 2.14(m, 2H); 2.00(m, 2H); 1.82(m, 2H); 1.70(m, 2H)。

30

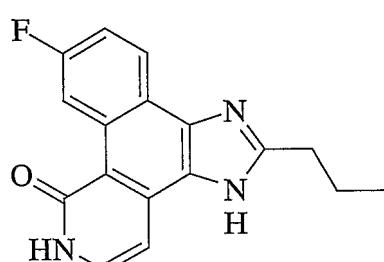
【実施例28】

【0250】

2-(プロピル)-9-フルオロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0251】

【化36】



【0252】

工程A：4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-プロピル-1H

40

50

- イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドをブチルアルデヒドで置き換えた)に従つて製造した。

〔 0 2 5 3 〕

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 314.15 (M+1)、LC1:1.08
1分。

〔 0 2 5 4 〕

工程 B : 2 - (プロピル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンズ [h] イ 10
ミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1 、工程 E に記載した手順に従って製造した。

(0 2 5 5)

質量スペクトル (LC-MS, ESI) : 296.15 (M+1), LC 1:1.23
 8分。主互変異性体の¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 13.2 (s, 1H); 11.6 (brs, 1H); 10.05 (d, J = 14.2 Hz,); 8.37 (m, 1H); 7.52 (m, 2H); 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H); 2.92 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 20

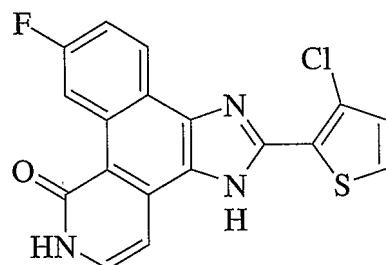
【实施例 2 9】

〔 0 2 5 6 〕

2 - (3 - クロロチエン - 2 - イル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ[h]イミダゾ[4 , 5 - f]イソキノリン - 7 - オン

〔 0 2 5 7 〕

【化 3 7】



【 0 2 5 8 】

工程 A : 4 - [2 - (3 - クロロチエン - 2 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

標題化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)から、実施例1、工程Cに記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを3-クロロチオフェン-2-カルバルデヒドで置き換えた)に従って製造した。 40

【 0 2 5 9 】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 387.95 (M+1)、LC1:1.592分。

【 0 2 6 0 】

工程 B : 2 - (3 - クロロチエン - 2 - イル) - 9 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7
H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 A の 4 - [2 - (3 - クロロチエン - 2 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

[0 2 6 1]

質量スペクトル (L C - M S , E S +) : 369.95 (M + 1) 、 L C 1 : 2.048 分。

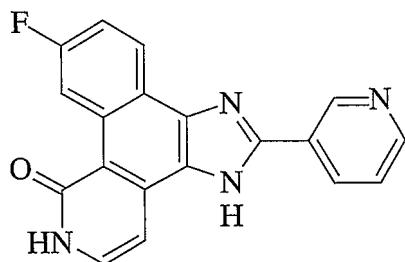
【实施例 3 0 】

【 0 2 6 2 】

9 - フルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

【 0 2 6 3 】

【化 3 8】



10

【 0 2 6 4 】

工程 A : 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

20

標題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム(実施例 1、工程 B)から、実施例 1、工程 C に記載した手順(トリメチルアセトアルデヒドを 3 - ピリジンカルボキサルデヒドで置き換えた)に従って製造した。

【 0 2 6 5 】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 349.1 (M+1)、LC1: 1.13 分。

【 0 2 6 6 】

工程 B : 9 - フルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

30

標題化合物を、工程 A の 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1、工程 E に記載した手順に従って製造した。

【 0 2 6 7 】

質量スペクトル (LC-MS, ES+) : 331.1 (M+1), LC 1:1.29分。
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.75 (brs, 1H); 11.05 (d, J = 13.8 Hz, 1H); 9.46 (s, 1H); 8.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H); 8.60 (m, 2H); 7.63 (m, 3H); 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H)。

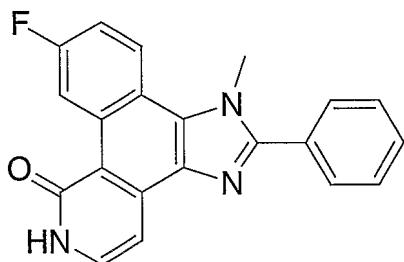
【寒施例 3-1】

〔 0 2 6 8 〕

9 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンズ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

[0 2 6 9]

【化 3 9】



【 0 2 7 0 】

工程 A : 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - オキシド - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

酢酸(7.6mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシム(実施例1、工程B)の懸濁液に、ベンズアルデヒド(170μL、1.68ミリモル)続いてメチルアミン(144μL、H₂O中40重量%、1.68ミリモル)を添加し、この混合物を100℃で41時間加熱した。これを冷却し、酢酸を真空中で除去した。残渣をH₂O中に溶解させ、真空中で2回濃縮した。これをトルエンで繰り返して、粗製残渣を得た。この粗製残渣をCH₂Cl₂/MeOHの混合物中に溶解させ、固体(未反応、加水分解イミダゾール)を濾別し、溶媒を真空中で除去した。粗製生成物をシリカ上に予備吸収させ、5%MeOH/CH₂Cl₂、続いてMeOH中の10%2M NH₃/CH₂Cl₂で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、270mgの標題化合物を得た。

〔 0 2 7 1 〕

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.60 - 7.52 (芳香族H's, 5H); 7.40 (t, J = 8.9 Hz, 2H); 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H); 6.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 6.22 (dd, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1H); 3.39 (s, 3H)。MS (ES) 362 (M+1)；LC 1:1.33分。

[0 2 7 2]

工程 B : 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

CHCl_3 (2 mL) 中の、工程 A の 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - オキシド - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン (56 mg, 0.155 ミリモル) の溶液に、三塩化リン (16 μ L, 0.186 ミリモル) を室温で滴下により添加した。この反応混合物を 60 度で 2 時間加熱し、冷却し、そして 1 N NaOH / 氷溶液の中に注いだ。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、一緒にした有機抽出液を、 H_2O 続いてブラインで洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を真空中で除去した。この粗製物質を、分取薄層クロマトグラフィー (溶離剤として 1 : 10 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、21.8 mg の標題化合物を得た。

[0 2 7 3]

¹ H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 11.26 (s, NH); 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2 H); 7.50 (m, 5 H); 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 2 H); 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 6.26 (m, 2 H); 3.42 (s, 3 H)。MS (ES) 346.1 (M+1)；LC 1:1.38 分。

[0 2 7 4]

工程 C : 9 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンズ
[h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

標題化合物を、工程 B の 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オンから、実施例 1、T

程 E に記載した手順に従って製造した。

【0275】

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.73 (brs, NH) ; 10.26 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H) 8.68 (dd, J₁ = 9.1 Hz, J₂ = 6.1 Hz, 1H) ; 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H) ; 7.61 (m, 5H) ; 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H) ; 4.27 (s, 3H)。MS (ES) 344.1 (M+1) ; LC 1 : 1.73 分。

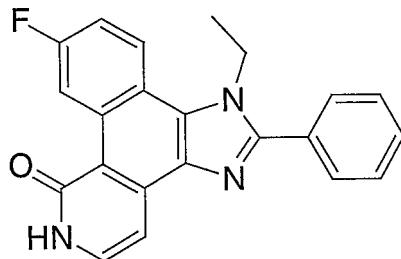
【実施例32】

【0276】

1 - エチル - 9 - フルオロ - 2 - フェニル - 1,6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ [h] イミダゾ [4,5-f] イソキノリン - 7 - オン 10

【0277】

【化40】



20

【0278】

標題化合物を、エチルアミン (H₂O 中 70 重量%) から、実施例31に記載した手順に従って製造した。

【0279】

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.74 (brs, NH) ; 10.30 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 2.5 Hz, 1H) ; 8.53 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 1H) ; 7.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H) ; 7.62 (m, 5H) ; 7.35 (d, J = 6.6 Hz, 1H) ; 4.66 (q, J = 7.1 Hz, 3H) ; 1.44 (t, J = 7.1 Hz)。MS (ES) 358.1 (M+1) ; LC 1 : 1.86 分。

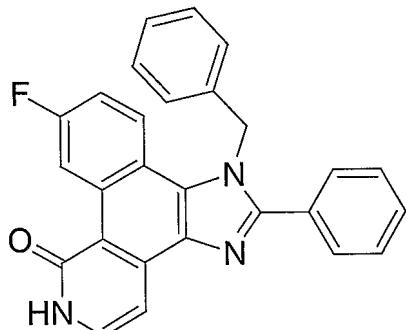
【実施例33】

【0280】

1 - ベンジル - 9 - フルオロ - 2 - フェニル - 1,6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ [h] イミダゾ [4,5-f] イソキノリン - 7 - オン

【0281】

【化41】



40

【0282】

標題化合物を、ベンジルアミンから、実施例31に記載した手順に従って製造した。

【0283】

50

¹ H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.78 (br s, NH) ; 10.23 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H) ; 8.16 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 6.3 Hz, 1H) ; 7.71 - 7.25 (11芳香族H's) ; 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H) ; 5.94 (s, 2H)。MS (ES) 420.1 (M+1) ; LC 1 : 2.32分。

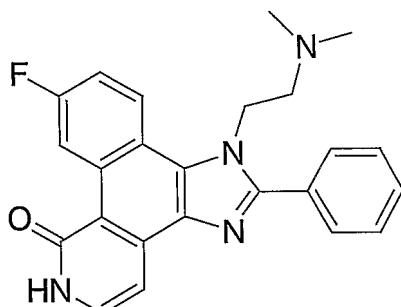
【実施例34】

【0284】

1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 9 - フルオロ - 2 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ[h]イミダゾ[4, 5 - f]イソキノリン - 7 - オン

【0285】

【化42】



10

20

【0286】

標題化合物を、N, N - デミチルエチレンジアミンから、実施例31に記載した手順に従って製造した。

【0287】

¹ H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 10.21 (d, J = 13.5 Hz, 1H) ; 8.32 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 1H) ; 7.69 (m, 2H) ; 7.55 (m, 4H) ; 7.45 (m, 2H) ; 4.66 (m, 2H) ; 2.74 (m, 2H) ; 2.12 (s, 6H)。MS (ES) 401.2 (M+1) ; LC 1 : 1.22分。

30

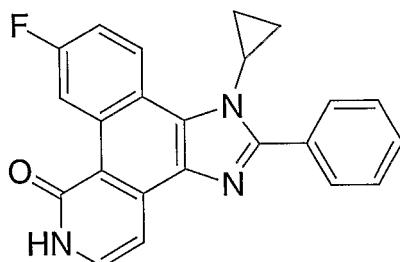
【実施例35】

【0288】

1 - シクロプロピル - 9 - フルオロ - 2 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ[h]イミダゾ[4, 5 - f]イソキノリン - 7 - オン

【0289】

【化43】



40

標題化合物を、シクロプロピルアミンから、実施例31に記載した手順に従って製造した。

【0290】

¹ H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.73 (br s, NH) ; 10.23 (dd, J₁ = 14.1 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H) ; 9.04 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 1H) ; 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H) ;

50

7.6 (5芳香族H's) ; 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H) ; 4.32 (m, 1H) ; 1.26 (m, 2H) ; 0.6 (m, 2H)。MS (ES) 370.1 (M+1) ; LC 1:1.97分。

【実施例36】

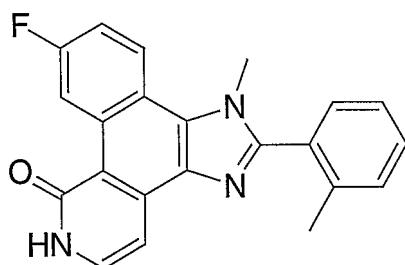
【0291】

9-フルオロ-1-メチル-2-(2-メチルフェニル)-1,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0292】

【化44】

10



【0293】

標題化合物を、メチルアミン (H₂O中40重量%) 及び2-メチルベンズアルデヒドから、実施例31に記載した手順に従って製造した。

【0294】

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.72 (brs, NH) ; 10.27 (dd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H) ; 8.67 (dd, J₁ = 9.1 Hz, J₂ = 6.3 Hz, 1H) ; 7.63 - 7.33 (7芳香族H's) ; 4.06 (s, 3H) ; 2.22 (s, 3H)。MS (ES) 358.1 (M+1) ; LC 1:1.80分。

【実施例37】

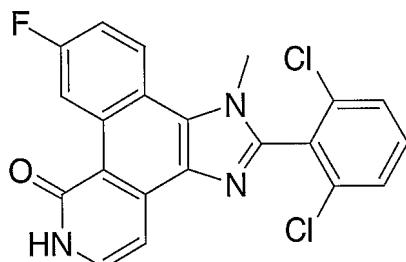
【0295】

2-(2,6-ジクロロフェニル)-9-フルオロ-1-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0296】

【化45】

20



30

【0297】

標題化合物を、メチルアミン (H₂O中40重量%) 及び2,6-ジクロロベンズアルデヒドから、実施例31に記載した手順に従って製造した。

【0298】

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.78 (brs, NH) ; 10.28 (dd, J₁ = 14.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H) ; 8.69 (dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 1H) ; 7.78 - 7.59 (5芳香族H's) ; 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H) ; 4.07 (s, 3H)。MS (ES) 412.0 (M+1) ; LC 1:2.85分。

40

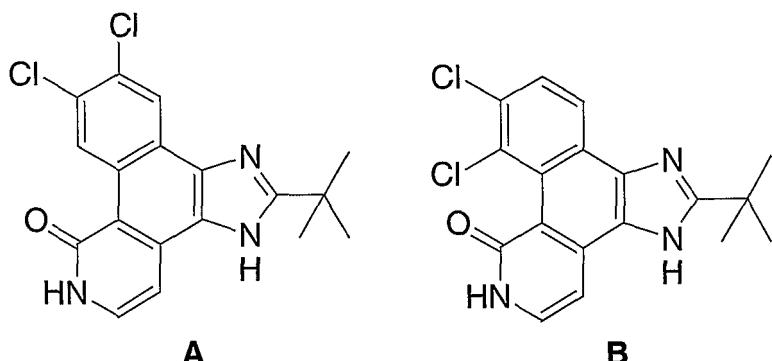
【実施例 38】

【0299】

2 - tert - ブチル - 9 , 10 - ジクロロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン (異性体 A) 及び 2 - tert - ブチル - 8 , 9 - ジクロロ - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン (異性体 B)

【0300】

【化46】



10

【0301】

20

工程 A : N - メトキシ - N - メチル - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド

CH_2Cl_2 (25 mL) 中の 3 , 4 - ジクロロ安息香酸 (1.0 g, 5.24 ミリモル) の懸濁液に、N , O - ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (613 mg, 6.28 ミリモル) 続いて反応混合物が均一になった時点で、N - メチルモルホリン (865 μL , 7.85 ミリモル) 及び 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 (1.2 g, 6.28 ミリモル) を添加した。2 時間後に、この反応混合物を EtOAc で希釈し、1 N HCl 、 H_2O 、飽和 NaHCO_3 溶液及びブラインで、逐次的に洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で溶媒を除去して、更なる精製を必要としない標題化合物 (1.16 g) を得た。

【0302】

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : 7.82 (d , $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H) ; 7.56 (dd , $J_1 = 6.4\text{ Hz}$, $J_2 = 2.0\text{ Hz}$, 1 H) ; 7.48 (d , $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H) ; 3.54 (s , 3 H) ; 3.36 (s , 3 H) 。

【0303】

工程 B : 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタノン

標題化合物を、工程 A の N - メトキシ - N - メチル - 3 , 4 - ジクロロベンズアミドから、実施例 1、工程 A に記載した手順に従って製造した。

【0304】

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : 8.20 (d , $J = 5.1\text{ Hz}$, 1 H) ; 8.07 (d , $J = 2.1\text{ Hz}$, 1 H) ; 7.81 (dd , $J_1 = 8.5\text{ Hz}$, $J_2 = 2.1\text{ Hz}$, 1 H) ; 7.59 (d , $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H) ; 6.84 (s , 1 H) ; 4.29 (s , 2 H) 。 MS (ESI) 283.9 ($M + 1$) ; LC 1 : 2.52 分。

【0305】

工程 C : 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオン 2 - オキシム

標題化合物を、工程 B の 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタノンから、実施例 1、工程 B に記載した手順に従って、シス及びトランス異性体の混合物として製造した。

【0306】

50

主異性体の ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 13.31 (brs, 1H) ; 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H) ; 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ; 7.83 (m, 2H) ; 7.42 (m, 1H) ; 7.30 (s, 1H)。MS (ES) 313.1 ($M+1$) ; LC 1 : 3.15 及び 3.20 分。

【0307】

工程D : 4-[2-tert-ブチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

標題化合物を、工程Cの1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン2-オキシムから、実施例1、工程Cに記載した手順に従って製造した。

10

【0308】

^1H NMR (CDC13, 500 MHz) : 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ; 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ; 7.21 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H) ; 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H) ; 6.63 (d, J = 1.1 Hz, 1H) ; 6.14 (dd, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H) ; 1.42 (s, 9H)。

【0309】

工程E : 2-tert-ブチル-9,10-ジクロロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン(異性体A)及び2-tert-ブチル-8,9-ジクロロ-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン(異性体B)

20

標題化合物を、工程Dの4-[2-tert-ブチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-イル]ピリジン-2(1H)-オンから、実施例1、工程Eに記載した手順に従って、位置異性体として製造した。

【0310】

Aの主互変異性体の ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 12.98 (s, 1H) ; 11.75 (brd, J = 6.2 Hz, 1H) ; 10.55 (s, 1H) ; 8.84 (s, 1H) ; 7.56 (m, 1H) ; 7.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H) ; 1.5 (s, 9H)。MS (ES) 360.2 ($M+1$) ; LC 1 : 2.48 分。

【0311】

30

Bの ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 11.57 (brd, J = 4.8 Hz, 1H) ; 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ; 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H) ; 7.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H) ; 1.5 (s, 9H)。MS (ES) 360.1 ($M+1$) ; LC 1 : 2.13 分。

【実施例39】

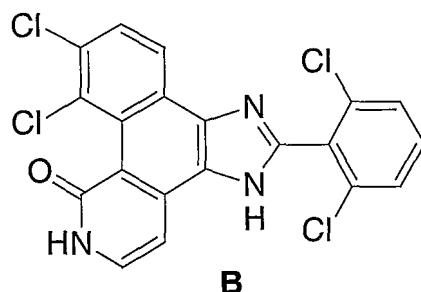
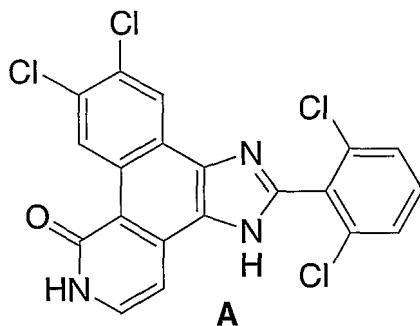
【0312】

9,10-ジクロロ-2-(2,6-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン(異性体A)及び8,9-ジクロロ-2-(2,6-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン(異性体B)

40

【0313】

【化47】



10

【0314】

標題化合物を、工程Dに於いて2,6-ジクロロベンズアルデヒドを使用して実施例38に記載した手順に従って製造した。

【0315】

Aの主互変異性体の¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.89 (br d, J = 4.2 Hz, 1H) ; 10.61 (s, 1H) ; 8.61 (s, 1H) ; 7.78 - 7.62 (m, 4H) ; 7.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H)。MS (ES) 450 (M+1) ; LC 1 : 3.0分。

【0316】

20

Bの主互変異性体の¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 11.62 (br s, 1H) ; 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ; 7.76 - 7.60 (m, 4H) ; 7.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H)。MS (ES) 450 (M+1) ; LC 1 : 2.6分。

【実施例40】

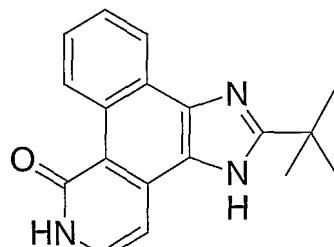
【0317】

2-tert-ブチル-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

【0318】

【化48】

30



【0319】

標題化合物を、安息香酸から実施例38に記載した手順に従って製造した。

40

【0320】

主互変異性体の¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : 12.82 (s, 1H) ; 11.50 (br s, 1H) ; 10.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ; 8.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ; 7.68 - 7.47 (m, 3H) ; 7.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H) ; 1.51 (s, 9H)。MS (ES) 292.2 (M+1) ; LC 1 : 1.79分。

【実施例41】

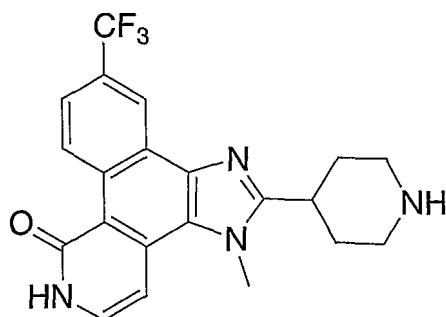
【0321】

3-メチル-2-ピペリジン-4-イル-10-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-7H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-7-オン

50

【0322】

【化49】



10

【0323】

工程A：N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸

水酸化ナトリウム(23.4g、0.58モル)を含有する水(100mL)及びTHF(200mL)中のピペリジン-4-カルボン酸(68.64g、0.53モル)の冷却し(-5)攪拌した溶液に、クロロギ酸ベンジル(100g、0.58モル)及び100mLの水中の水酸化ナトリウム(23.4、0.58モル)の溶液を、20分間かけて同時に滴下により添加した。次いで、この反応混合物を30分間攪拌し、酢酸エチル(250mL)で希釈し、振盪させ、有機層を廃棄した。水相のpHを、3M HClで1に調節し、塩化メチレン(3×200mL)で抽出した。一緒にした抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。エーテル(50mL)及びヘキサン(50mL)を添加し、溶媒を真空中でゆっくり蒸発させて固体を得、これを20%エーテル/ヘキサンと共に粉碎し、濾過して、白色固体136.5g、98%を得た。

20

【0324】

M.P. 73~74。

【0325】

NMR(300MHz, CDCl₃) : 7.2~7.4(m, 5H); 5.12(s, 2H); 4.09(brd, 2H); 2.96(brt, 2H); 2.52(m, 1H); 1.93(m, 2H); 1.69(m, 2H)。

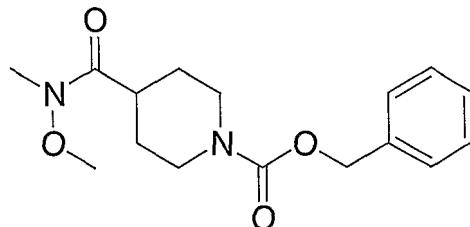
30

【0326】

工程B：N-メチル-N-メトキシ-1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサミド

【0327】

【化50】



40

【0328】

塩化メチレン(1000mL)中のN-ベンジルオキシカルボニル4-ピペリジンカルボン酸(133.4g、0.51モル)の攪拌し、冷却した(-5)溶液に、DMF(0.5mL、触媒量)続いて滴下添加により塩化オキサリル(50mL、0.57モル)を30分間かけて添加した。次いで、この反応混合物を、3時間かけて室温にまで加温し、揮発物を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン(2×)と共に共沸蒸留させた。このようにして得られた粗製酸クロリドを塩化メチレン(1300mL)中に溶解し、この溶

50

液を0℃に冷却し、その後N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(59.7g、0.61モル)を添加した。トリエチルアミン(180mL、1.29モル)を1時間かけて滴下により添加し、この反応物を2時間かけて室温にまで加温した。この混合物を10%クエン酸溶液(750mL)及びエーテル(2000mL)の中に注ぎ、相を分離させた。有機相を水、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄し、水相をエーテルで戻し抽出し、一緒にした有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物を薄黄色油として得、157.5g(定量的収率)生成した。得られた物質を、更に精製することなく次の工程で使用した。

【0329】

工程C:N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサルデヒド
N-メチル-N-メトキシ-1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサミド(79.9g、261ミリモル)を、トルエン(2×200mL)と共に共沸蒸留して、全ての水を除去し、THF(700mL)中に溶解させた。この溶液を-60℃に冷却し、その後、THF中の水素化アルミニウムリチウムの溶液(1M、100mL、100ミリモル)を添加した。この反応混合物の温度を、約1時間かけて-30℃までゆっくり上昇させた。この混合物を、カニューレによって、0℃に冷却した酢酸エチル(200mL)及び10%クエン酸水溶液(500mL)の急速に攪拌した混合物の中に移した。添加が完結した後、エーテル(500mL)を添加し、相を分離させた。有機層を、1M HCl、水、重炭酸ナトリウム飽和溶液及びブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を真空中で蒸発させて粗製生成物を得、これを更に精製することなく使用した(59g)。

【0330】

NMR(300MHz, CDCl₃) : 9.66(s, 1H); 7.2-7.4(m, 5H); 5.13(s, 2H); 4.0-4.15(m, 2H); 3.0(m, 2H); 2.4(m, 1H); 1.9(m, 2H); 1.6(m, 2H)。

【0331】

工程D:N-メチル-N-メトキシ(3-トリフルオロメチル)フェニルカルボキサミド

アルゴン下で0℃のジクロロメタン(1L)中の、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(58.2g、0.60モル)の懸濁液に、塩化3-トリフルオロメチルベンゾイル(104.0g、0.50モル)を添加し、続いてトリエチルアミン(152.3mL、1.09モル)をゆっくり添加した(+5℃)。この反応物を+5℃で30分間熟成させ、次いで室温にまで加温した。TLC(1:1、酢酸エチル/ヘキサン)により、反応が完結したことが示された。次いでこの反応物を5%クエン酸水溶液(500mL)及び5%重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性抽出液を塩化メチレン(100mL)で戻し抽出し、一緒にした塩化メチレン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして油にまで濃縮した。この油をトルエン(2×100mL)中に再溶解させ、真空中で蒸発させて、標題アミド(114.7g、98%)を得た。

【0332】

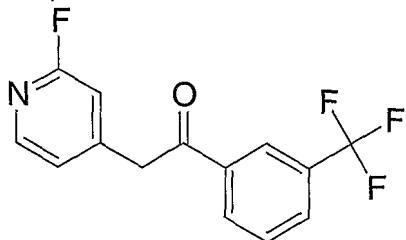
NMR(300MHz, CDCl₃) : 7.98(s, 1H); 7.89(d, J=7.8Hz, 1H); 7.72(d, J=7.8Hz, 1H); 7.55(t, J=7.8Hz, 1H); 3.55(s, 3H); 3.39(s, 3H)。

【0333】

工程E:2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン

【0334】

【化51】



【0335】

10
アルゴン下で -78 の無水 THF (200 mL) 中のジイソプロピルアミン (17.69 mL, 0.135 モル) の攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム (54.0 mL, ヘキサン中 2.5 M, 0.135 モル) を添加し、続いて 5 分後に、無水 THF (20 mL) 中の 2-フルオロ-4-メチルピリジン (10 g, 0.090 モル) の溶液を添加した。-78 で 15 分間攪拌した後、無水 THF (10 mL) 中の N-メトキシ-N-メチル-3-トリフルオロメチルベンズアミド (23.08 g, 0.099 モル) の溶液を、この反応混合物に添加し、次いでこれを 5 分間攪拌し、0 に加温させた。この反応物を水 (400 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、油にまで濃縮し、この油を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルで溶離するシリカゲル (1 kg) 上でクロマトグラフィー処理して、21.6 g (85%) の標題化合物を得た。

【0336】

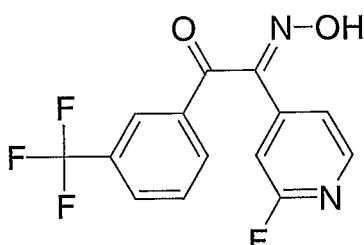
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.25 (1H, s) ; 8.20 (1H, d, J 5.1 Hz) ; 8.18 (1H, d, J 9.3 Hz) ; 7.88 (1H, d, J 7.8 Hz) ; 7.67 (1H, t, J 7.8 Hz) ; 7.09 (1H, d, J 5.1 Hz) ; 6.86 (1H, s) ; 4.37 (2H, s)。

【0337】

工程 F : 1 - (2-フルオロピリジン-4-イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エタン-1,2-ジオン 1-オキシム

【0338】

【化52】



【0339】

40
アルゴン下で -10 のエタノール (200 mL) 中の 2 - (2 - フルオロピリジン-4-イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エタノン (10.80 g, 0.038 モル) の混合物に、亜硝酸 tert-ブチル (5.0 mL, 0.042 モル) 及び塩酸 (12.2 mL, エタノール中 2.5 M, 0.031 モル) を、温度を -5 以下に維持しながら滴下により添加した。添加が完結して、この反応物を室温にまで 2 時間加温した。この反応物を真空中で濃縮し、水 (100 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (200 mL) で塩基性にした。次いでこの混合物を酢酸エチル (3 × 400 mL) で抽出した。有機層を一緒にし、水 (300 mL) で洗浄し、ブライン (300 mL) 及び無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、油にまで濃縮し、この油は 11.4 g (96%)

)の重量であった。

【0340】

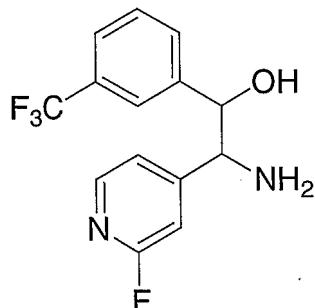
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.31 (1H, s) ; 8.29 (1H, d, J 5.3 Hz) ; 8.24 (1H, d, J, 7.8 Hz) ; 7.92 (1H, d, J 8.1 Hz) ; 7.71 (1H, t, J 7.8 Hz) ; 7.40 (1H, d, J 5.1 Hz) ; 7.23 (1H, s)。

【0341】

工程G : 2 - アミノ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール

【0342】

【化53】



10

20

【0343】

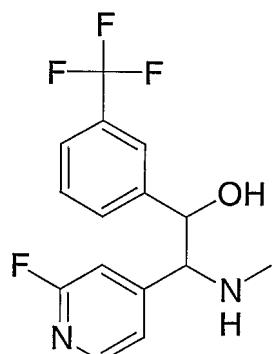
炭素上10%パラジウム(3.0 g)を、周辺温度でエタノール(400 mL)中の1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタン - 1, 2 - ジオン 1 - オキシム(8.0 g, 27ミリモル)の溶液に添加した。この容器を水素で真空バージし、10時間激しく攪拌した。反応が完結した後、溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濃縮して、黄色固体を得た。この残渣は、塩化メチレン及びヘキサンから再結晶することによって精製できた。あるいは、塩化メチレン中5%メタノールで出発して、塩化メチレン中5%メタノール、0.5%水酸化アンモニウムにする、シリカゲルを通して濾過によって、非極性不純物を除去することができた。無色固体(91%) : mp 128 ~ 129。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 7.53 (m, 1H, Ar), 7.49 (m, 2H, Ar), 7.43 (s, 1H, Ar), 7.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 6.86 (s, 1H, Ar), 4.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H, CH), 4.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H, CH)。

【0344】

工程H : 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メチルアミノ) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール

【0345】

【化54】



30

40

50

【 0 3 4 6 】

2 - アミノ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール (6 g, 20 ミリモル) を、ギ酸エチル (80 mL) 中に溶解させ、アルゴン雰囲気下で 10 時間還流まで加熱した。この反応混合物を周辺温度まで冷却し、濃縮して、ホルムアミド (HPLC により 99 % 純度) を得た。無色油 : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.06 (m, 2H, Ar), 7.55 (m, 3H, Ar), 7.05 (m, 1H, Ar), 5.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH), 5.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH)。このホルムアミドを、トルエン (2 × 100 mL) と共に共沸蒸留して、微量のギ酸エチル及び水を除去した。所望の化合物への還元は、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (THF 中の 1.0 M 溶液 60 mL, 60 ミリモル) を、THF (60 mL) 中のホルミル化生成物 (20 ミリモル) の溶液に滴下により添加することによって実施した。1 時間後に、この反応物を、塩酸水溶液 (2.0 M, 500 mL) の激しく攪拌した溶液に、この有機混合物をゆっくり添加することによってクエンチした。攪拌を 3 時間継続して、ホウ素と生成物との完全な解離を確実にした。次いで、水酸化ナトリウム水溶液 (10 M) を、11 の pH が達成されるまで添加した。得られた混合物を酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルのパッドを通した濾過 (塩化メチレン中の 5 % メタノール及び 0.5 % 水酸化アンモニウム混合物を使用) によって精製した。無色固体 (89 %) : mp 99 ~ 102 °C 。

〔 0 3 4 7 〕

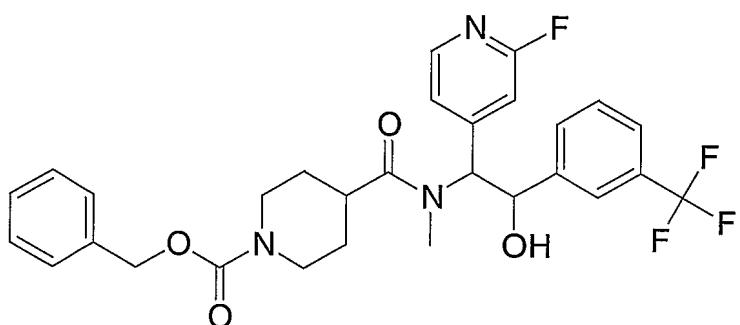
¹ H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, Ar), 7.50 (m, 1 H, Ar), 7.45 (m, 2 H, Ar), 7.38 (s, 1 H, Ar), 7.02 (m, 1 H, Ar), 6.83 (s, 1 H, Ar), 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, CH), 3.85 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, CH), 2.22 (s, 3 H, CH₃)。

〔 0 3 4 8 〕

工程 I : ベンジル 4 - { [{ 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } (メチル) アミノ] カルボニル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

(0 3 4 9)

【化 5 5】



【 0 3 5 0 】

1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 . 4 7 g 、 5 . 1 ミリモル) を、周辺温度でジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中の、 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メチルアミノ) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール (1 . 6 0 g 、 5 . 1 ミリモル) 、 N - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 . 3 7 g 、 5 . 2 ミリモル) 、トリエチルアミン (3 . 5 m L 、 2 5 ミリモル) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (7 1 7 m g 、 5 . 4 ミリモル) の溶液に添加した。周辺温度で 1 時間攪拌した後、酢酸エチル (2 0 0 m L) を添加し、続いてクエン酸水溶液 (1 0 % 溶液 5 0 m L) を添加した。次い

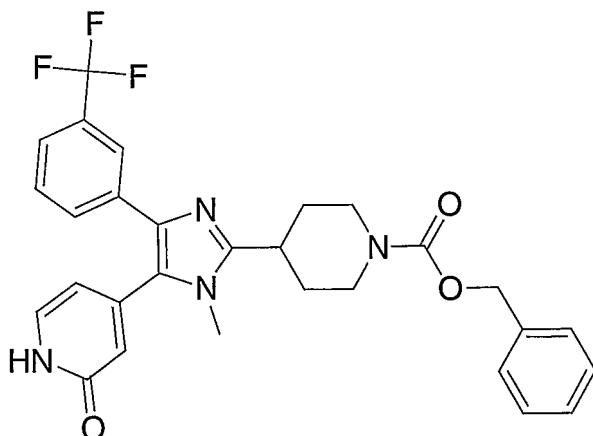
で、有機層を、重炭酸ナトリウム水溶液（飽和溶液 100 mL）及び水（3 × 50 mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過しそして濃縮した。この粗製残渣を、シリカゲルのパッドに通して（ヘキサン中 50% 酢酸エチル）、少量の不純物を除去し、次の工程に向けた。無色油（90%）：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar), 7.75 (m, 2H, Ar), 7.56 (m, 2H, Ar), 7.40 (m, 1H, Ar), 7.33 (m, 6H, Ar), 5.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CH), 5.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CH), 5.08 (s, 2H, CH₂), 4.06 (m, 1H, CH₂), 3.88 (m, 1H, CH₂), 2.77 (s, 3H, CH₃), 2.69 (m, 1H, CH₂), 2.51 (m, 1H, CH₂), 1.47 (m, 2H, CH₂), 0.93 (m, 2H, CH₂）。 10

【0351】

工程J：ベンジル4-{1-メチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート

【0352】

【化56】



20

【0353】

30

塩化オキサリル（0.97 mL、11ミリモル）を、-78で塩化メチレン（50 mL）中のジメチルスルホキシド（0.98 mL、14ミリモル）の溶液に添加した。-78で20分後に、塩化メチレン（10 mL）中の工程Iの生成物（前の反応から約5.1ミリモル）を添加し、この反応溶液を-78で2時間攪拌した。トリエチルアミン（2.3 mL、17ミリモル）を添加し、冷却浴を取り除いた。この溶液を酢酸エチル（150 mL）で希釈し、塩化アンモニウム水溶液（1 × 75 mL）及びブライン（1 × 75 mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）そして濃縮した。この残渣を、ヘキサン中の50%酢酸エチルで溶離する、シリカゲルに通すことによって、幾つかの非極性不純物を除去した。次いで、0.298 g（0.554ミリモル）のケトンを、酢酸（5 mL）中に溶解させ、酢酸アンモニウム（854 mg、11.1ミリモル）を添加し、この混合物を還流まで1.5時間加熱した。この反応混合物を冷却し、氷/NH₄OHの中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗製生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（95:5:0.5 DCM:MeOH:NH₄OH）によって精製して、ピリドン（250 mg）を得た。 40

【0354】

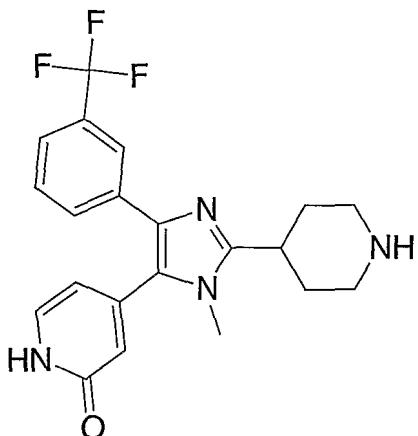
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.37-7.55 (m, 8H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.00 (m, 3H), 1.99 (m, 4H, CH₂）。 50

〔 0 3 5 5 〕

工程 K : 4 - { 1 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 (1 H) - オン

〔 0 3 5 6 〕

【化 5 7】



10

〔 0 3 5 7 〕

イソプロパノール (10 mL) 中のベンジル 4- { 1-メチル - 5- (2-オキソ - 1,2-ジヒドロピリジン - 4-イル) - 4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - イミダゾール - 2-イル} ピペリジン - 1-カルボキシラート (250 mg, 0.466 ミリモル) を、1 atm の水素下で 10% Pd / C (100 mg) 上で 18 時間水素化し、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (90 : 10 : 1 DCM : MeOH : NH₄OH) によって精製して、標題化合物 (40 mg) を得た。

20

[0 3 5 8]

M S (M + 1) 4 0 3 . 2 6 .

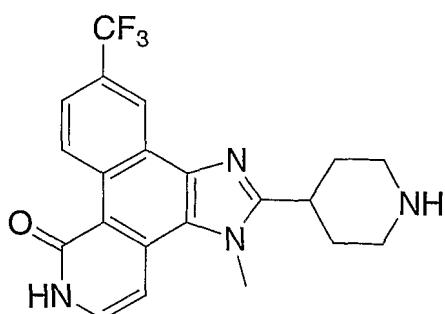
〔 0 3 5 9 〕

工程 L : 3 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 10 - (トリフルオロメチル) - 3 - 6 - ジヒドロ - 7H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - オン

30

[0 3 6 0]

【化 5.8】



40

【 0 3 6 1 】

D M S O 中の 4 - { 1 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 (1 H) - オンの 1 mM の貯蔵溶液を、ホウケイ酸塩ガラスバイアルの中に入れ、4 個の 350 nm バルブを装着したラヨネット (Rayonet) 光化学反応器内で、周辺温度及び雰囲気下で 40 分間光分解させた。 R P H P L C により評価したとき、この時点で反応が完結したことが見出された。 M S (M + 1) 401, 1 。

50

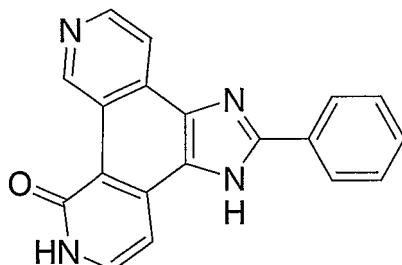
【実施例 4 2】

【0362】

2 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [4 , 5 - f] - 2 , 9 - フェナントロリン - 7 - オン

【0363】

【化59】



10

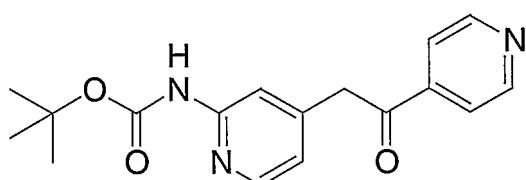
【0364】

工程 A : t e r t - ブチル 4 - [2 - オキソ - 2 - (4 - ピリジニル) エチル] - 2 - ピリジニルカルバマート

【0365】

【化60】

20



【0366】

t e r t - ブチル 4 - メチル - 2 - ピリジニルカルバマート (I h l e , N . C . ; Krause , A . E . ; J . Org . Chem . 、 1996 年、第 61 (14) 卷、第 4810 - 4811 頁 ; 10 g 、 48.0 ミリモル) を、 100 mL の THF 中に溶解させ、アルゴン下で -78 ℃ まで冷却し、内部温度が -50 ℃ を越えないようにして n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M 、 48.0 mL 、 120 ミリモル) で処理した。この反応物を 20 ℃ に 20 分間加温し、次いで -78 ℃ に再冷却し、イソニコチン酸エチル (10.79 mL 、 72.0 ミリモル) をそのまま添加し、反応物を再び 20 ℃ に加温し、 45 分間攪拌した。この反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、赤橙色油を得、この油をヘキサン中 50 % �酢酸エチルから 100 % �酢酸エチルに溶離する、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、 7.56 g (50 %) の標題化合物を黄色油として得た。

30

【0367】

¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 8.84 (dd , J = 3.90 , 1.46 Hz , 2H , Pyr - H) , 8.22 - 8.18 (m , 1H , Pyr - H) , 7.91 (brs , 1H , Pyr - H) , 7.76 (dd , J = 3.90 , 1.46 Hz , 2H , Pyr - H) , 6.85 (d , J = 5.13 Hz , 1H , Pyr - H) , 4.28 (s , 2H , CH₂) , 1.52 (s , 9H , (CH₃)₃) 。

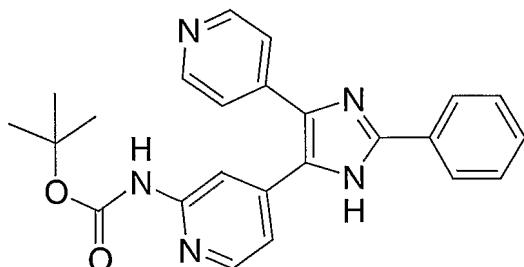
40

【0368】

工程 B : t e r t - ブチル 4 - [2 - フェニル - 4 - (4 - ピリジニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジニルカルバマート

【0369】

【化61】



10

【0370】

tert-ブチル4-[2-オキソ-2-(4-ピリジニル)エチル]-2-ピリジニルカルバマート(2.40g、7.66ミリモル)を、アルゴン下で乾燥DMSO(20mL)中に懸濁させ、N-プロモスクシンイミド(NBS、1.50g、8.42ミリモル)で処理した。NBSを添加して40秒から60秒後に、反応物の色は黄色から黒褐色になり、次いでベンズアミジン(3.68g、30.66ミリモル)を一度に添加した。90分後に、反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和K₂CO₃、水及びブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、~20gのシリカゲルと共に減圧下で濃縮し、次いで、酢酸エチル中の0.1%トリエチルアミンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。クロマトグラフィーからの最も純粋な画分を熱エーテル中で粉碎して、88mg(3%)の標題化合物を黄色固体として得た。

20

【0371】

MS(EI)M/Z=414。¹H MMR(300MHz, CD₃OD): 8.53(d, J=5.86Hz, 2H, Pyr-H), 8.23(d, J=5.38Hz, 1H, Pyr-H), 8.05(s, 2H, Pyr-H), 8.02(s, 1H, Pyr-H), 7.62(d, J=5.62Hz, 2H, Ph-H), 7.54-7.44(m, 3H, Ph-H), 7.17(brs, 1H, Pyr-H), 1.50(s, 9H, (CH₃)₃)。

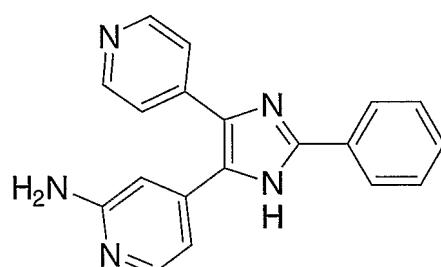
【0372】

工程C: 4-[2-フェニル-4-(4-ピリジニル)-1H-イミダゾール-5-イル]-2-ピリジナミン

30

【0373】

【化62】



40

【0374】

トリフルオロ酢酸(8mL)を、ジクロロメタン(10mL)中のtert-ブチル4-[2-フェニル-4-(4-ピリジニル)-1H-イミダゾール-5-イル]-2-ピリジニルカルバマートに添加し、42時間後に、揮発物質を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和K₂CO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体を得、これを95CH₂Cl₂:5CH₃OH:0.5NH₄OHで溶離する、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、258mg(50%)の標題化合物を黄色固体として得た。

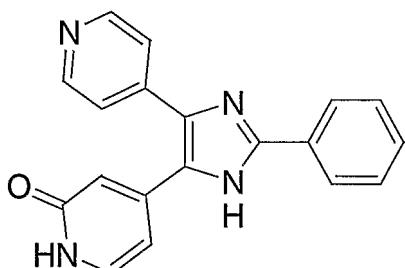
50

【0375】

工程D: 4 - (2 - フェニル - 4 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン

【0376】

【化63】



10

【0377】

4 - [2 - フェニル - 4 - (4 - ピリジニル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジナミン (86 mg、0.27ミリモル) を、0.1 mL の濃硫酸を含有する 1.5 mL の水中に溶解させ、NaNO₂ (24 mg、0.38ミリモル) で処理し、60 分間攪拌した。他のNaNO₂ 7 mg (0.01ミリモル) を添加し、この反応物をスチーム浴上で 5 分間加熱し、次いで室温に冷却した。この反応物を、飽和NaHCO₃ で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、薄黄色固体を得、これをエーテル中で粉碎して、27 mg (31%) の標題化合物を薄黄色固体として得た。

20

【0378】

MS (EI) M/Z = 315。¹H NMR (300 MHz, , DMSO-d₆) : 13.03 (brs, 1H, Pyr - H), 11.61 (brs, 1H, イミダゾール - H), 8.66 (d, J = 5.13 Hz, 1H, Pyr - H), 8.55 (d, J = 5.19 Hz, 1H, Pyr - H), 8.08 (t, J = 7.33 Hz, 2H, Pyr - H), 7.57 - 7.32 (m, 6H, Pyr - H, Ar - H), 6.56 (s) 6.44 (s) 1H total, Pyr - H), 6.32 - 6.30 (m) 6.16 - 6.00 (m) (1H total, Pyr - H)。

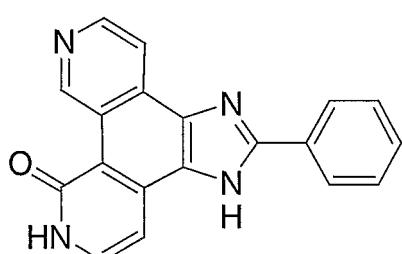
30

【0379】

工程E: 2 - フェニル - 3, 6 - ジヒドロ - 7H - イミダゾ [4, 5 - f] - 2, 9 - フェナントロリン - 7 - オン

【0380】

【化64】



40

【0381】

4 - (2 - フェニル - 4 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンの 9.4 mM DMSO 貯蔵液の 10.6 μL のサンプルを、8.9.4 μL の DMSO を添加することによって 100 μL に希釈して、1 mM 化合物貯蔵液を得た。次いで、この物質を、ホウケイ酸塩ガラスバイアルの中に入れ、4 個の 350 nm バルブを装着したラヨネット光化学反応器内で、周辺温度及び雰囲気下で 40 分間光

50

分解させた。R P H P L Cにより評価したとき、この時点で反応が完結したことが見出された。UV/Vは($1\text{ max} = 309\text{ nm}$ 、 350 nm でショルダー)である。MS(M+H)₃₁₃。

【实施例 4 3】

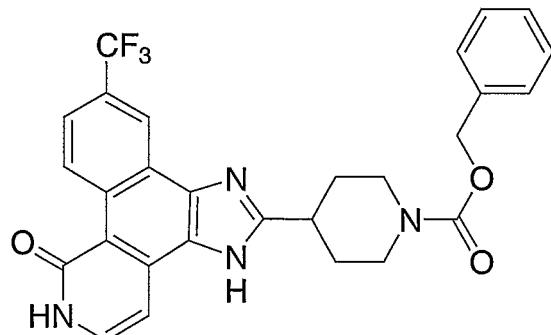
(0 3 8 2)

ベンジル 4 - [7 - オキソ - 1 0 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [h] イミダゾ [4 , 5 - f] イソキノリン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 8 3 】

【化 6 5】

10



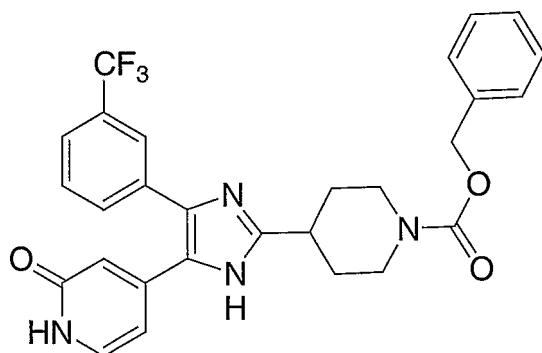
20

[0 3 8 4]

工程 A : ベンジル 4 - { 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

〔 0 3 8 5 〕

【化 6 6 】



30

〔 0 3 8 6 〕

酢酸(100mL)中の、1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタン-1,2-ジオン1-オキシム(実施例41、工程F)(7.3g、23.3ミリモル)、N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサルデヒド(6.36g、25.7ミリモル)及び酢酸アンモニウム(27g、350ミリモル)の混合物を、還流まで6時間加熱した。この反応混合物を冷却し、氷/NH₄OHの中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗製生成物を得た。この粗製生成物の400mgを、メタノール(5mL)中に溶解させ、Ticl₃(20%HCl中の10%溶液3mL)を添加した。この反応混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで重炭酸ナトリウム飽和水溶液を注意深く添加し、この混合物を白色沈殿物が形成されるまで激しく攪拌した。次いで、この溶液をEtOAcで分配し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナ

40

50

トリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗製生成物をシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー（33%から50% EtOAcヘキサン）によって精製して、標題化合物（210mg）を得た。

【0387】

CHN計算値 C 64.36%、H 4.82%、N 10.72%；実測値 C 64.29%、H 4.82%、N 10.57%。

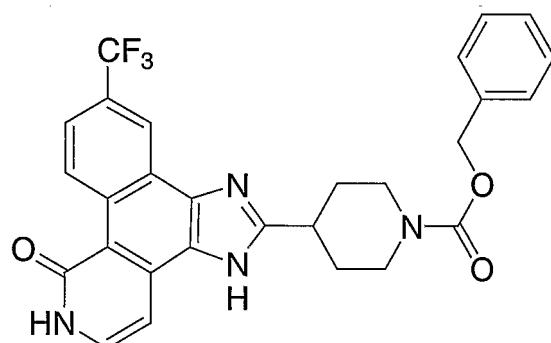
【0388】

工程B：ベンジル4-[7-オキソ-10-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-3H-ベンゾ[h]イミダゾ[4,5-f]イソキノリン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート

10

【0389】

【化67】



20

【0390】

DMSO中のベンジル4-[5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートの1mM貯蔵溶液を、ホウケイ酸塩ガラスバイアルの中に入れ、4個の350nmバルブを装着したラヨネット光化学反応器内で、周辺温度及び雰囲気下で40分間光分解させた。RPHPLCにより評価したとき、この時点で反応が完結したことが見出された。

30

【実施例44】

【0391】

Jakkファミリープロテインキナーゼ活性についてのアッセイ

材料。ストレプトアビシン・アロフィコシアニンコンジュゲート（SA・APC）及びユーロピウム・クリプテート（Europium-cryptate）（Eu・K）を、パッカード・インスツルメント社（Packard Instrument Company）から得た。Eu・KコンジュゲートpY20は、Cummings, R. T.; McGovern, H. M.; Zheng, S.; Park, Y. W. 及びHermes, J. D.、ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼに対する均一時間分解蛍光適用に於ける一般的検出方法としてのホスホチロシン抗体対の使用（Use of A Phosphotyrosine-Antibody Pair As A General Detection Method In Homogeneous Time Resolved Fluorescence-Application To Human Immunodeficiency Viral Protease）、Analytical Biochemistry、1999年、第33巻、第79-93頁に記載されているようにして製造した。均一時間分解蛍光（HTRF）測定は、パッカード社（Packard）からのディスカバリー（Discovery）機器を使用して行った。T-スティム（T-stim）培養補充液は、コラボレイティブ・バイオメディカル・リサーチ社（Collaborative Biomedical Research）から得た。組換えマウスIL2は、ファルミングン社（Pharmingen）又はR&Dから得た。

40

50

【0392】

Jakファミリーキナーゼ発現。N-末端「フラッグ」アフィニティタグを有するJak3、Tyk2及びJak2キナーゼドメインは、標準バキュロウイルス法を使用してSf9細胞内で発現された。ヒトJak3遺伝子は、John J. O'Shea博士(NIH)によって提供された。ヒトTyk2遺伝子は、Sandra Pellegrini博士(パストール研究所(Institut Pasteur))によって提供された。ヒトJak2キナーゼドメインは、MOLT4 cDNAライブラリー(クローンテック(CloneTech))からクローン化された。

【0393】

Jakファミリープロテインキナーゼ活性についてのアッセイ。チロシンキナーゼ活性は、ユーロピウム標識化したホスホチロシン(pY20)に対する抗体を使用して、均一時間分解蛍光(HTRF)により検出された、チロシンリン酸化ペプチドアミノヘキサノイルビオチン-EQEDEPEGDYF EWLE-NH₂(以下、S)の検出によって測定した。Jak3(JH1)触媒作用リン酸化反応は、キナーゼ反応緩衝液(KB)(50mMペースpH7.0、0.01M MgCl₂、1mM DTT、1mg/mL BSA)、1μM S及び200pM Jak3(JH1)中で実施した。反応は周辺温度で行い、等体積のクエンチ緩衝液(QB)(50mMペースpH7.0、50mM EDTA、100mM KF)でクエンチした。クエンチした反応物を、等体積の0.5μM SA-APC抱合体及び0.6nM Eu-K抱合pY20と混合した。この混合物を周辺温度で少なくとも60分間インキュベーションし、その後HTRFの検出を行った。

【0394】

細胞増殖アッセイ。CTL-L-2細胞(ATCC)を、10%ウシ胎仔血清、1mMピルビン酸ナトリウム、50μM -メルカプトエタノール、1.4mM L-グルタミン、10mMペース、1mg/mLデキストロース、0.04mM必須アミノ酸、0.02mM非必須アミノ酸、ペニシリン及びストレプトマイシン(H10)を補充したRPMI-1640中の6%T-スティム培養補充液(IL2の源泉)中に維持した。

【0395】

増殖アッセイで使用する前の日に、細胞を洗浄し、5×10⁵/mLの細胞濃度で0.2%Tスティム中に再懸濁させた。次の日に、細胞を洗浄し、96ウエル組織培養プレート(コスター(CoStar))内に0.2-1×10⁵細胞/ウエルでプレートした。0.05ng/mLのマウス組換えIL2(ファルミングン)を試験化合物と共に若しくは無しに又は20ng/mLのPMA(シグマ社(Sigma))及び1μCi/ウエル[³H]-チミジンを添加した。一晩培養した後、細胞を、ガラス纖維フィルターマット(Filtramat)(ヴァラック社(Wallac))及びトムテック(Tomtek)細胞回収機で回収した。トリチウム含有量は、トップカウント(Topcount)シンチレーションカウンター(パッカード社)で液体シンチレーションカウントすることによって測定した。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 グーレ, ジヨン・エル

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ホン, シンファン

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シンクレア, ピーター・ジエイ

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 トンプソン, ジエイムズ・イー

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 クツボン, ローズ・エム

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 カミングス, リチャード・ティ

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 畠麻 博文

(56)参考文献 特表2001-504490 (JP, A)

THOMPSON, J.E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002年, Vol.12, p.1219-1223

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

C07D 471/14

A61K 31/33~33/44

A61P 3/10

A61P 5/14

A61P 7/10
A61P 11/02
A61P 11/06
A61P 17/04
A61P 21/04
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/02
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)