

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-509017

(P2020-509017A)

(43) 公表日 令和2年3月26日(2020.3.26)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|-----------------|-------------|
| C07D 209/48 (2006.01) | C07D 209/48 CSP | 4C063 |
| C07D 401/06 (2006.01) | C07D 401/06 | 4C084 |
| A61K 31/4035 (2006.01) | A61K 31/4035 | 4C086 |
| A61K 31/44 (2006.01) | A61K 31/44 | 4C204 |
| A61P 19/02 (2006.01) | A61P 19/02 | |

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-547071 (P2019-547071)
 (86) (22) 出願日 平成30年2月27日 (2018. 2. 27)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年10月2日 (2019. 10. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/077324
 (87) 国際公開番号 W02018/157779
 (87) 国際公開日 平成30年9月7日 (2018. 9. 7)
 (31) 優先権主張番号 201710112364. 2
 (32) 優先日 平成29年2月28日 (2017. 2. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 201710725987. 7
 (32) 優先日 平成29年8月22日 (2017. 8. 22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(71) 出願人 518250771
 カンプ・バイオフーマスーティカルズ、
 リミテッド
 KANGPU BIOPHARMACEU
 TICALS, LTD
 中華人民共和国、201203 シャンハイ、
 プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・
 ハイ・テク・パーク、サイリン・ロード
 780、スイート 818
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (74) 代理人 100179062
 弁理士 井上 正

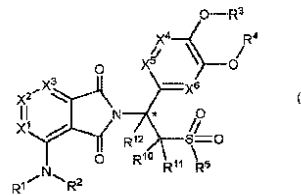
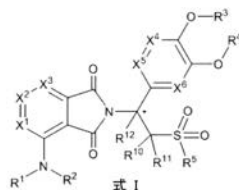
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規イソインドリン誘導体、その医薬組成物および使用

(57) 【要約】

新規イソインドリン誘導体および医薬組成物、ならびにそれらの適用が、本発明に開示される。本発明に開示される式 I により表される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形態、立体異性体、同位体化合物、代謝産物またはプロドラッグを、PDE4 または TNF- α の生成および活性を調節するために使用し、それによって癌および炎症性疾患を効果的に治療することができる。

【化 1】

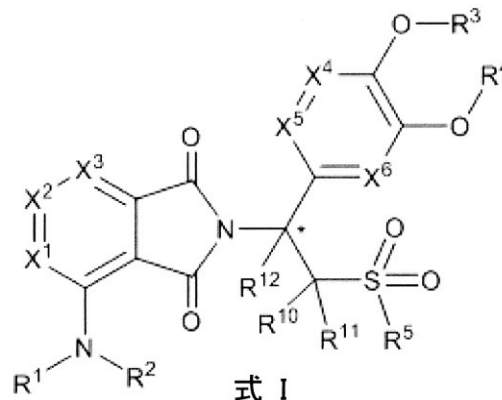


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ

【化 1】



10

[式中、* を付した炭素原子は、不斉中心であり；

R¹ および R² は、独立して、H、D、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、R⁶ - S(O)₂ - または R⁶ - C(O) - であり；あるいは、R¹ および R²、ならびにこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、N を含有する 5 ~ 7 員複素環を形成し；

20

R⁶ は、置換または無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである；または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ベンジルオキシから選択される 1 つ以上の基により任意に置換されていてもよく；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ は、独立して、CH、CD、CR⁷ または N であり；

R⁷ は、ハロゲンまたはシアノであり；

R³ および R⁴ は、独立して、H、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、または置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルであり；あるいは、R³ および R⁴、ならびにこれらが結合している酸素原子は、一緒になって、O を含有する 5 ~ 7 員複素環を形成し；

30

R⁵ は、置換または無置換の (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R¹⁰、R¹¹ および R¹² は、独立して H または D であり；

置換 (C₁ ~ C₆) アルキル、置換 (C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたは置換 (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルにおける置換基は、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される 1 つ以上であり；複数の置換基が存在する場合、置換基は、同じまたは異なっており；

40

ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの 1 つは N である；または X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの少なくとも 1 つは CR⁷ である]。

【請求項 2】

X¹ が N であり、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ が、独立して、CH、CD、または CR⁷ である；あるいは

X² が N であり、X¹、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ が、独立して、CH、CD、または CR⁷ である；

あるいは

X³ が N であり、X¹、X²、X⁴、X⁵ および X⁶ が、独立して、CH、CD、または CR⁷ である；

50

あるいは

X^4 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H、C D、または C R⁷ である；あるいは

X^5 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^6 が、独立して、C H、C D、または C R⁷ である；あるいは

X^6 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、C H、C D、または C R⁷ である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 3】

X^6 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 が、独立して、C H、C D、または C R⁷ であり、 X^4 、 X^5 が、独立して、C H、C D である；あるいは

X^6 が N であり、 X^1 が C R⁷ であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、C H または C D である；

あるいは

X^6 が N であり、 X^2 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、C H または C D である；あるいは

X^6 が N であり、 X^3 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 が、独立して、C H または C D である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

X^3 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノである；あるいは

X^2 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノである；あるいは

X^1 が C R⁷ であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノである；あるいは

X^3 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノであり；R³ および R⁴ の一方が、置換 (C₁ ~ C₆) アルキル、置換 (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、または置換 (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである；あるいは

X^2 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノであり；R³ および R⁴ の一方が、置換 (C₁ ~ C₆) アルキル、置換 (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、または置換 (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである；あるいは

X^1 が C R⁷ であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノであり；R³ および R⁴ の一方が、置換 (C₁ ~ C₆) アルキル、置換 (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、または置換 (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 5】

X^3 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノであり；R³ および R⁴ の一方が、C H₃、C D₃、C₂ H₅、C₂ D₅、C H₂ C D₃ であり、他方が、C D₃ または C H F₂ である；ならびに / あるいは

X^3 が C R⁷ であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 が、独立して、C H または C D であり；R⁷ が、フッ素、塩素またはシアノであり；R³ が、C D₃ または C H F₂ であり、R⁴ が、C H₃、C D₃、C₂ H₅、C₂ D₅、または C H₂ C D₃ である、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 6】

R^1 および R^2 の一方が、H または D であり、他方が、 $R^6 - S(O)_2 -$ または $R^6 - C(O) -$ である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 7】

R^6 が、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである；または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、および ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

好ましくは、 R^6 が、シクロプロピル、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル、イソブチル、ジメチルアミノメチル、イソプロピル、 CD_3 、 C_2D_5 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 8】

R^3 および R^4 が、独立して、H、置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

好ましくは、 R^3 および R^4 が、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

R^5 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 または CH_2CD_3 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

R^7 が、フッ素、塩素、臭素、またはシアノである、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 11】

X^6 が N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、独立して、CH または CR^7 であり；

R^7 が、ハロゲンまたはシアノである、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 12】

R^{10} および R^{11} が H である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 13】

R^{12} が H である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 14】

前記不斉中心が (S) 立体配置炭素を指す、

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

10

20

30

40

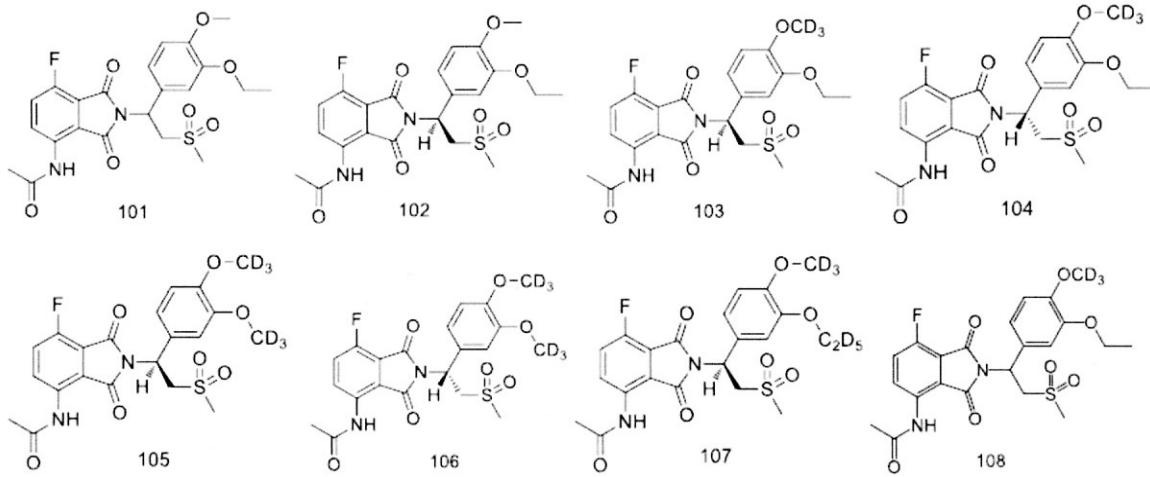
50

共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

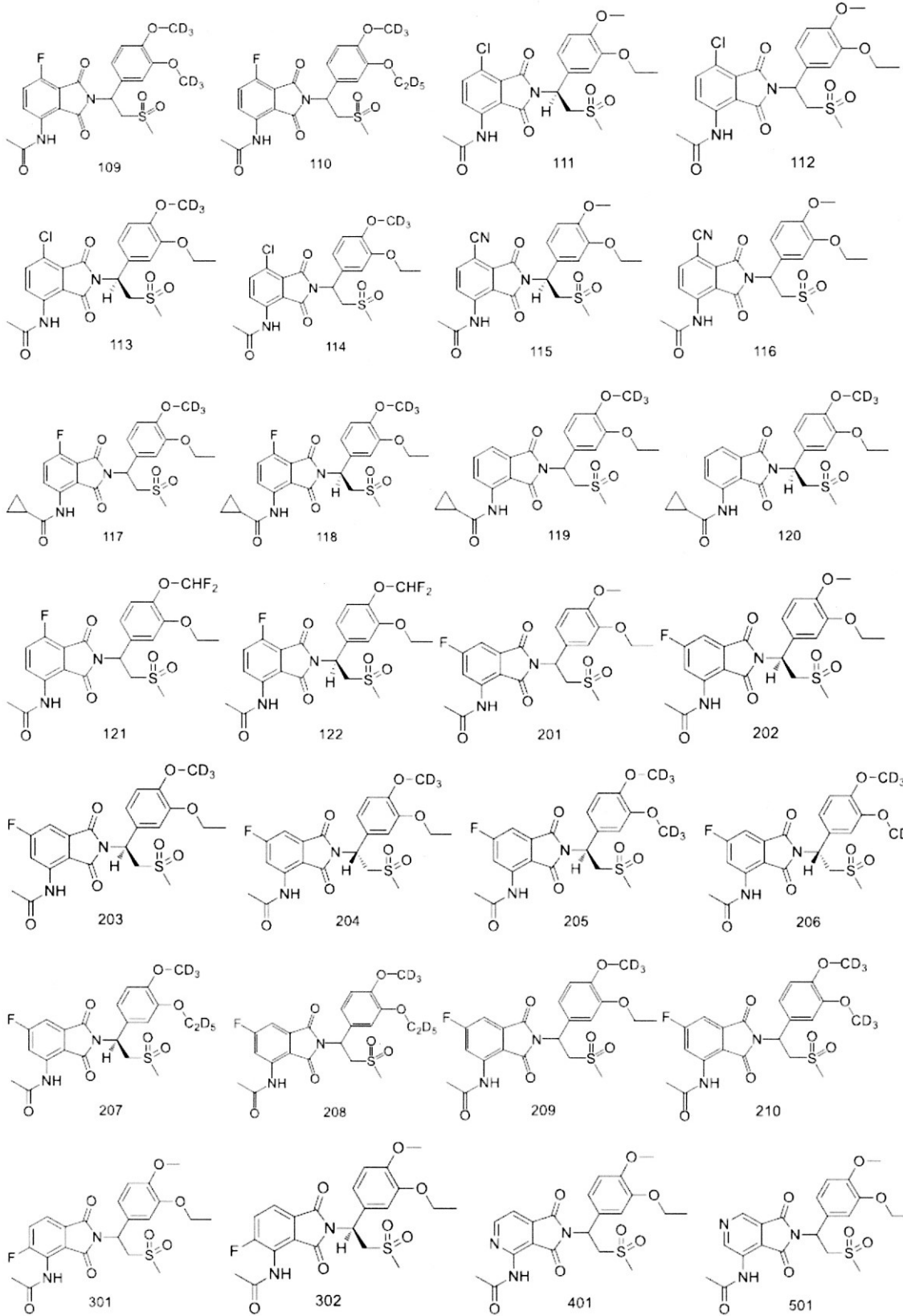
【請求項 15】

式 I の化合物が、下記の化合物：

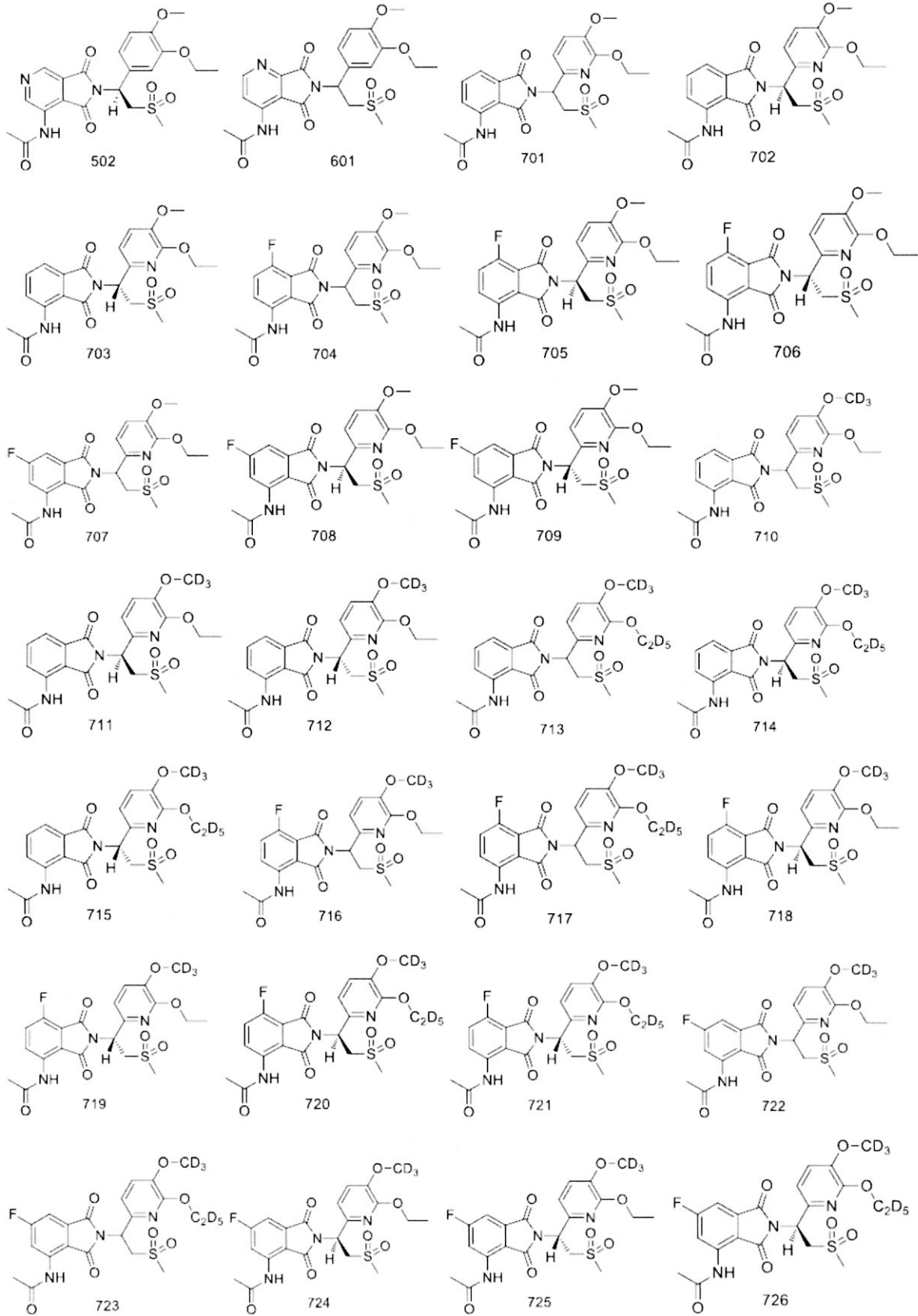
【化 2 - 1】



【化 2 - 2】



【化 2 - 3】



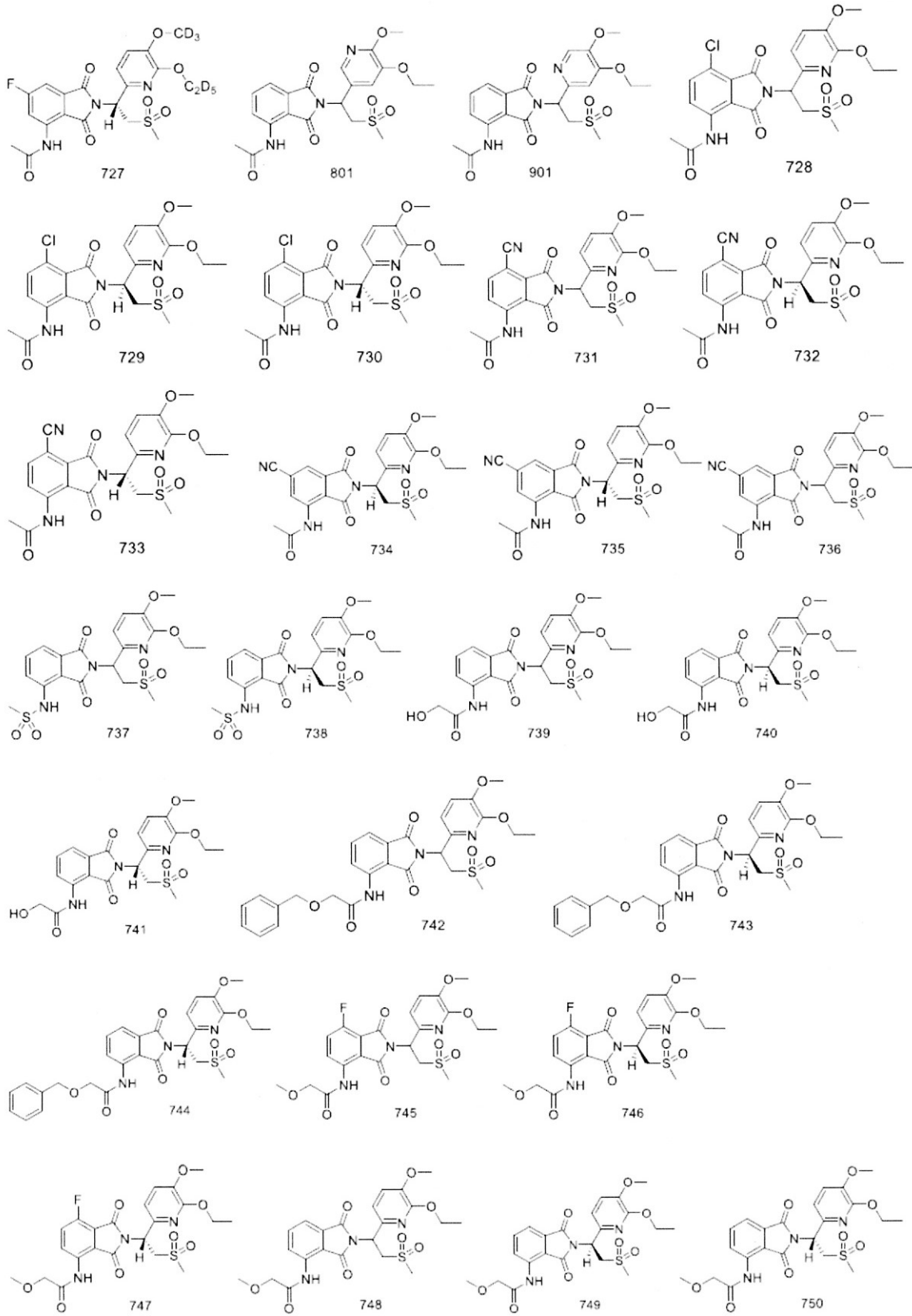
10

20

30

40

【化 2 - 4】



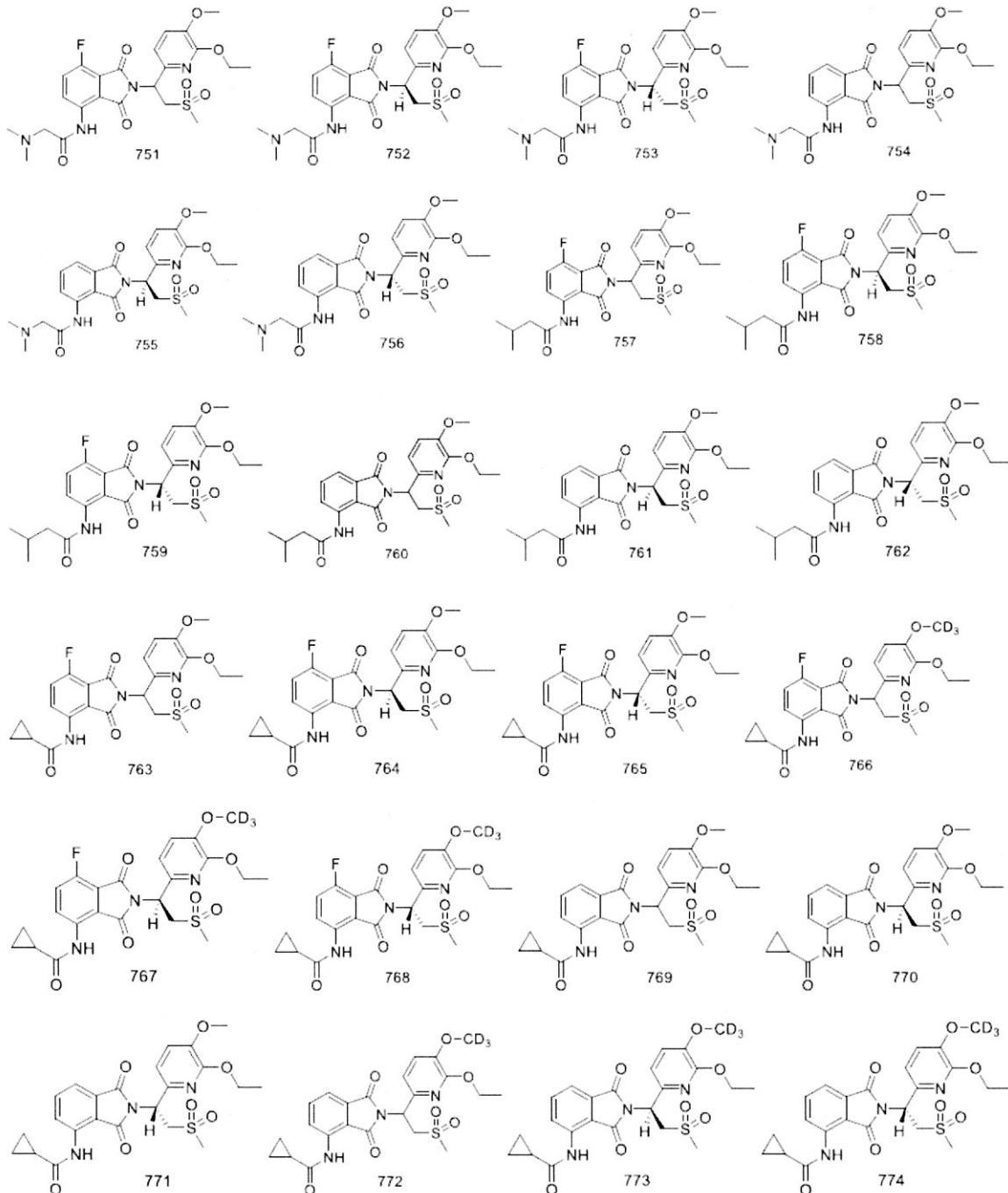
10

20

30

40

【化 2 - 5】



10

20

30

40

のうちの任意の1つである、請求項1～14の何れか1項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ。

【請求項16】

請求項1～15の何れか1項に記載の式Iの化合物を調製する方法であって、方法Aおよび方法Bから選択され、

方法Aが、

式I-Aの化合物および式I-Bの化合物を以下のように反応させて、式Iの化合物を調製する工程を含み；

は抗炎症薬である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

PDE4 および / または TNF- α の生成または活性を調整するための薬剤の製造における、あるいは PDE4 および / または TNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物およびプロドラッグの使用であって、好ましくは、前記疾患、障害、または病気が乾癬性関節炎、尋常性乾癬である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

新規イソインドリン誘導体、その医薬組成物および使用が提供される。

【背景技術】

【0002】

環状アデノシン-3',5'-モノホスフェート(cAMP)は、細胞において二次伝達物質として重要な役割を果たす。cAMPのアデノシン-5'-モノホスフェート(AMP)への細胞内加水分解は、乾癬、アレルギー性鼻炎、ショック、遺伝性アレルギー性皮膚炎、クローン病、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、好酸球性肉芽腫、アレルギー性結膜炎、変形性関節症、および潰瘍性大腸炎を含むがそれらに限定されない、多くの炎症性疾患に関連する。環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)は、cAMPのレベルを制御する重要な因子である。PDEファミリーには11のメンバーがあることが知られている。PDE1、PDE2、PDE3、PDE4、およびPDE7のすべてがcAMPを基質として使用するが、PDE4およびPDE7のみがcAMPの加水分解に対して高度に選択的である。したがって、PDE阻害剤、とりわけPDE4阻害剤は、cAMPエンハンサーとみなされる。免疫細胞は、PDE3およびPDE4を含有し、そのうちPDE4はヒト単球の中に偏在している。したがって、PDE4の阻害は多様な疾患過程における治療的介入の目的である。研究は、PDE4阻害剤の投与が、アルツハイマー病のものを含む動物モデルにおいて記憶を回復することを示している。PDE4は、気道平滑筋および炎症細胞において環状AMPの主要な調整因子であることが示されている。PDE4阻害剤を使用して、多様な疾患を治療することができ、アレルギー性および炎症性疾患、糖尿病、中枢神経系疾患、疼痛などを含む。

20

30

【0003】

腫瘍壊死因子(TNF- α)は、1種の炎症促進性サイトカインであり、免疫恒常性、炎症、および宿主防御において重要な役割を果たす。TNF- α は炎症の主要なメディエーターの1つであることが証明されている。TNF- α の制御されない活性またはTNF- α の過剰産生は、多様な疾患の病理と関連し、癌および炎症性疾患を含むが、それらに限定されない。TNF- α の調整不全は、自己免疫性疾患、毒性ショック症候群、悪液質、関節炎、乾癬、HIV感染およびAIDS、神経系疾患および中枢神経系疾患、敗血症、うっ血性心不全、移植拒絶反応、ならびにウイルス感染をもたらすこともあり得る。このように、TNF- α レベルを低減すること、またはTNF- α 活性を調整することは、多くの免疫性、炎症性および悪性疾患(たとえば、癌および炎症)を治療する有望な戦略である。

40

【0004】

このように、PDE4および/またはTNF- α を阻害することができる化合物は、多様な疾患を治療することができる。例えば、アプレミラストは、PDE4およびTNF- α を阻害する小分子PDE4阻害剤および免疫調節剤であり、乾癬性関節炎および尋常性乾癬の治療のためにFDAにより認可された。しかしながら、アプレミラストは中枢神経系の副作用および胃腸系の副作用があり、たとえば、頭痛、嘔気および嘔吐、ならびに胃液分泌である。したがって、性能最適化PDE4阻害剤を探求し続けることが臨床的に緊急である。

50

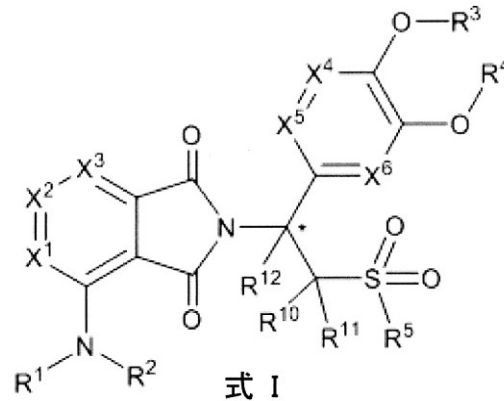
[発明の内容]

【 0 0 0 5 】

本発明は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 7 】

[式中、* を付した炭素原子は、不斉中心であり；

R¹ および R² は、独立して、H、D、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、R⁶ - S(O)₂ - または R⁶ - C(O) - であり；あるいは、R¹ および R²、ならびにこれらが結合している窒素原子は、一緒になって、N を含有する 5 ~ 7 員複素環を形成し；

20

R⁶ は、置換または無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである；または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシまたはベンジルオキシから選択される 1 つ以上の基により任意に置換されていてもよく；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ は、独立して、CH、CD、CR⁷ または N であり；

R⁷ は、ハロゲンまたはシアノであり；

30

R³ および R⁴ は、独立して、H、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは無置換の (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、または置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルであり；あるいは、R³ および R⁴、ならびにこれらが結合している酸素原子は、一緒になって、O を含有する 5 ~ 7 員複素環を形成し；

R⁵ は、置換または無置換の (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R¹⁰、R¹¹ および R¹² は、独立して H または D であり；

置換 (C₁ ~ C₆) アルキル、置換 (C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたは置換 (C₁ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキルにおける置換基は、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ベンジルオキシからなる群から選択される 1 つ以上 (たとえば、1 ~ 6 個、好ましくは 1 ~ 5 個) であり；複数の置換基が存在する場合、置換基は、同じまたは異なっており；

40

ただし、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの 1 つは N である；または X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの少なくとも 1 つは CR⁷ である] を提供する。

【 0 0 0 8 】

好ましくは、不斉中心は、(S) 立体配置炭素、(R) 立体配置炭素、またはラセミ化合物を指し、より好ましくは (S) 立体配置炭素を指す。

【 0 0 0 9 】

好ましい態様において、置換もしくは無置換の (C₁ ~ C₆) アルキル、置換もしくは

50

無置換の(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₆)シクロアルキル、または(C₁~C₆)アルキルアミノにおける(C₁~C₆)アルキルは、好ましくは(C₁~C₄)アルキルである。(C₁~C₄)アルキルは、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、またはtert-ブチルである。置換もしくは無置換の(C₁~C₆)アルキル、または置換もしくは無置換の(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₆)シクロアルキルにおける置換(C₁~C₆)アルキルは、1つ以上のハロゲンまたはDによって好ましくは置換されている。好ましい態様において、置換(C₁~C₆)アルキルは、好ましくは、CD₃、CH₂D、CHD₂、C₂D₅、CH₂CD₃、またはCHF₂である。

【0010】

10

好ましい態様において、(C₁~C₆)アルコキシは、好ましくは(C₁~C₄)アルコキシである。(C₁~C₄)アルコキシは、好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、またはtert-ブトキシである。

【0011】

好ましい態様において、置換または無置換の(C₃~C₆)シクロアルキル、および置換または無置換の(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₆)シクロアルキルにおける(C₃~C₆)シクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0012】

20

好ましい態様において、ハロゲンは、好ましくは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、より好ましくは、フッ素、塩素、または臭素である。

【0013】

好ましい態様において、(C₁~C₆)アルキルアミノは下記であり、

【0014】

【化2】



【0015】

30

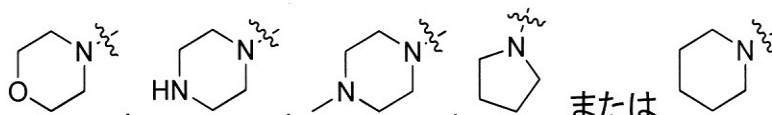
式中、R^aおよびR^bの一方はHであり、他方は(C₁~C₆)アルキルである；またはR^aおよびR^bは、独立して(C₁~C₆)アルキルである。

【0016】

好ましい態様において、R¹およびR²、ならびにこれらが結合している窒素原子が一緒になって、Nを含有する5~7員複素環を形成する場合、Nを含有する5~7員複素環は、下記から好ましく選択される。

【0017】

【化3】



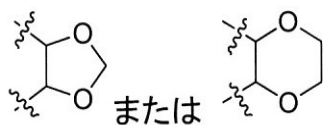
40

【0018】

好ましい態様において、R³およびR⁴、ならびにこれらが結合している酸素原子が一緒になって、Oを含有する5~7員複素環を形成する場合、Oを含有する5~7員複素環は、好ましくは下記である。

【0019】

【化4】



【0020】

好ましい態様において、 X^1 はNであり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^2 はNであり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

10

好ましい態様において、 X^3 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^4 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^5 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^6 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である；

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、独立して、CH、CD、または CR^7 である。

【0021】

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 は、独立して、CH、CD、または CR^7 であり、 X^4 、 X^5 は、独立して、CH、CDである；

20

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、独立して、CHまたはCDである。さらなる態様において、 X^6 はNであり、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 はCHである。

【0022】

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、独立して、CHまたはCDである。さらなる態様において、 X^6 はNであり、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 はCHである。

【0023】

好ましい態様において、 X^6 はNであり、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 は、独立して、CHまたはCDである。さらなる態様において、 X^6 はNであり、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 および X^5 はCHである。

30

【0024】

好ましい態様において、 R^1 および R^2 の一方は、HまたはDであり、他方は、 $R^6 - S(O)_2$ - または $R^6 - C(O) -$ である。さらなる態様において、 R^1 および R^2 の一方はHであり、他方は $R^6 - C(O) -$ である。

【0025】

好ましい態様において、 R^6 は、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルである；または($C_1 \sim C_4$)アルキルであり、これは、D、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_4$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、ベンジルオキシから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されていてもよい。好ましくは、 R^6 は、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルである；または($C_1 \sim C_4$)アルキルであり、これは、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、ベンジルオキシから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されていてもよい。さらに好ましくは、 R^6 は、シクロプロピル、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル、イソブチル、ジメチルアミノメチル、イソプロピル、 CD_3 、または C_2D_5 である。

40

【0026】

好ましい態様において、 R^7 は、フッ素、塩素、臭素、またはシアノである。

【0027】

好ましい態様において、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、置換または無置換の(C

50

$C_1 \sim C_6$) アルキルである。置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルであってもよい。好ましくは、 R^3 および R^4 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 である。

【0028】

好ましい態様において、 R^5 は、置換または無置換の ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましい態様において、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 C_2D_5 、または CH_2CD_3 である。

【0029】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノである。

10

【0030】

好ましい態様において、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノである。

【0031】

好ましい態様において、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノである。

【0032】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル - ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、 CD_3 または CHF_2 である。

20

【0033】

好ましい態様において、 X^2 は CR^7 であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル - ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、 CD_3 または CHF_2 である。

30

【0034】

好ましい態様において、 X^1 は CR^7 であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル - ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、1つ以上のハロゲンまたは D により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。より好ましくは、 R^3 および R^4 の一方は、 CD_3 または CHF_2 である。

40

【0035】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 および R^4 の一方は、 CH_3 、 CD_3 、 C_2H_5 、 C_2D_5 、 CH_2CD_3 、または CHF_2 であり、他方は、 CD_3 または CHF_2 である。

【0036】

好ましい態様において、 X^3 は CR^7 であり、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、独立して、CH または CD であり； R^7 は、フッ素、塩素またはシアノであり； R^3 は、 CD_3 または CHF_2 であり、 R^4 は、 CH_3 、 CD_3 、 C_2H_5 、 C_2D_5 、または C

50

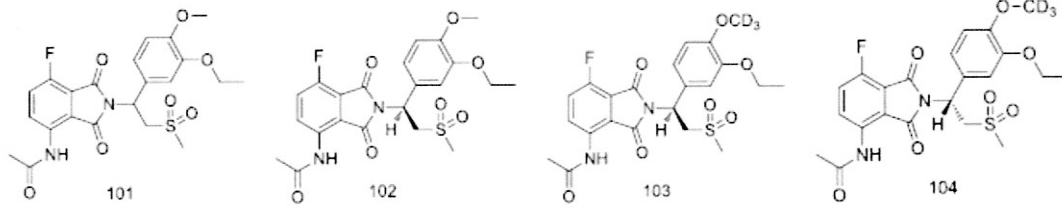
H₂CD₃である。

【0037】

好ましい態様において式 I の化合物は下記の化合物から選択される。

【0038】

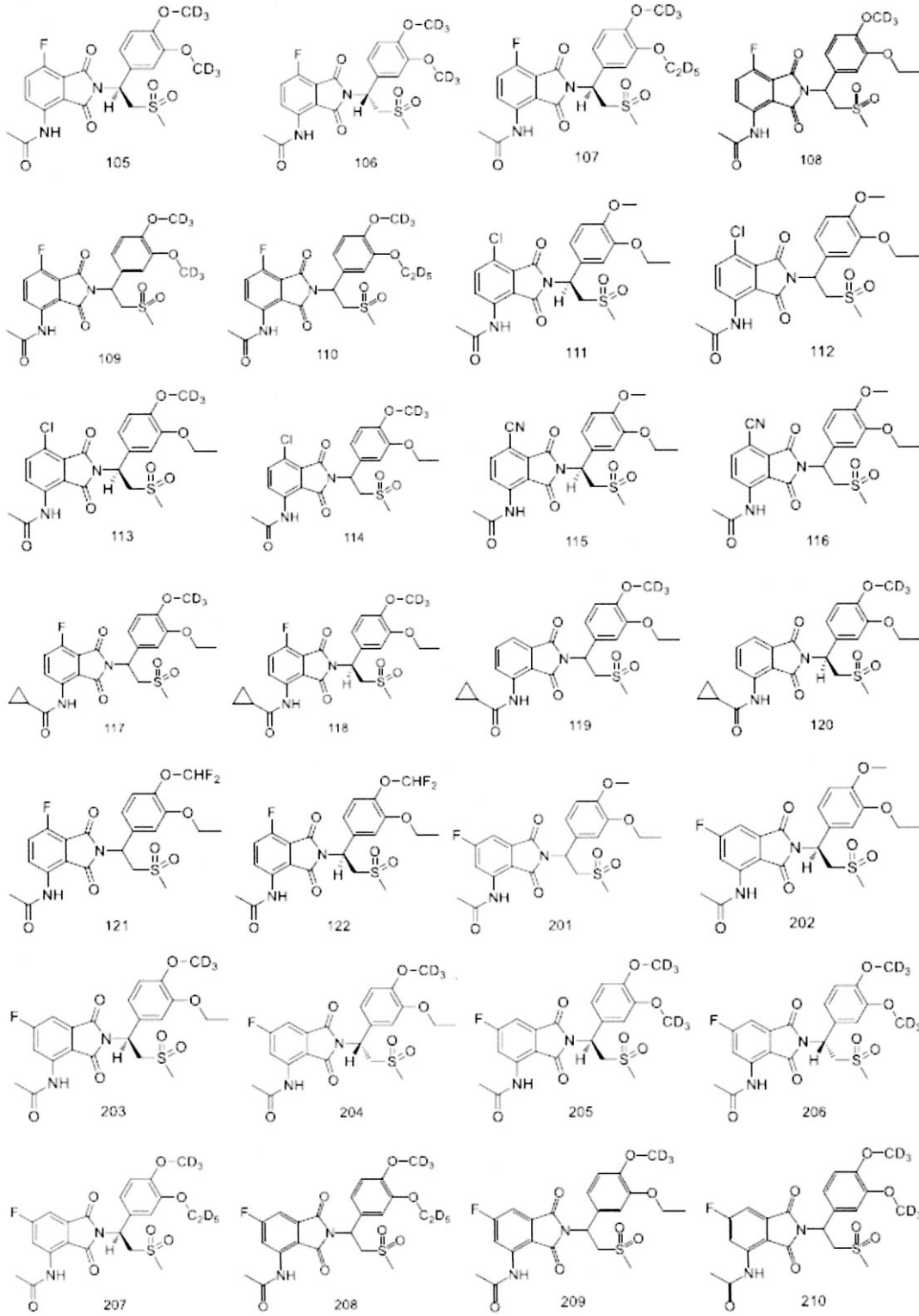
【化5-1】



10

【0039】

【化 5 - 2】



10

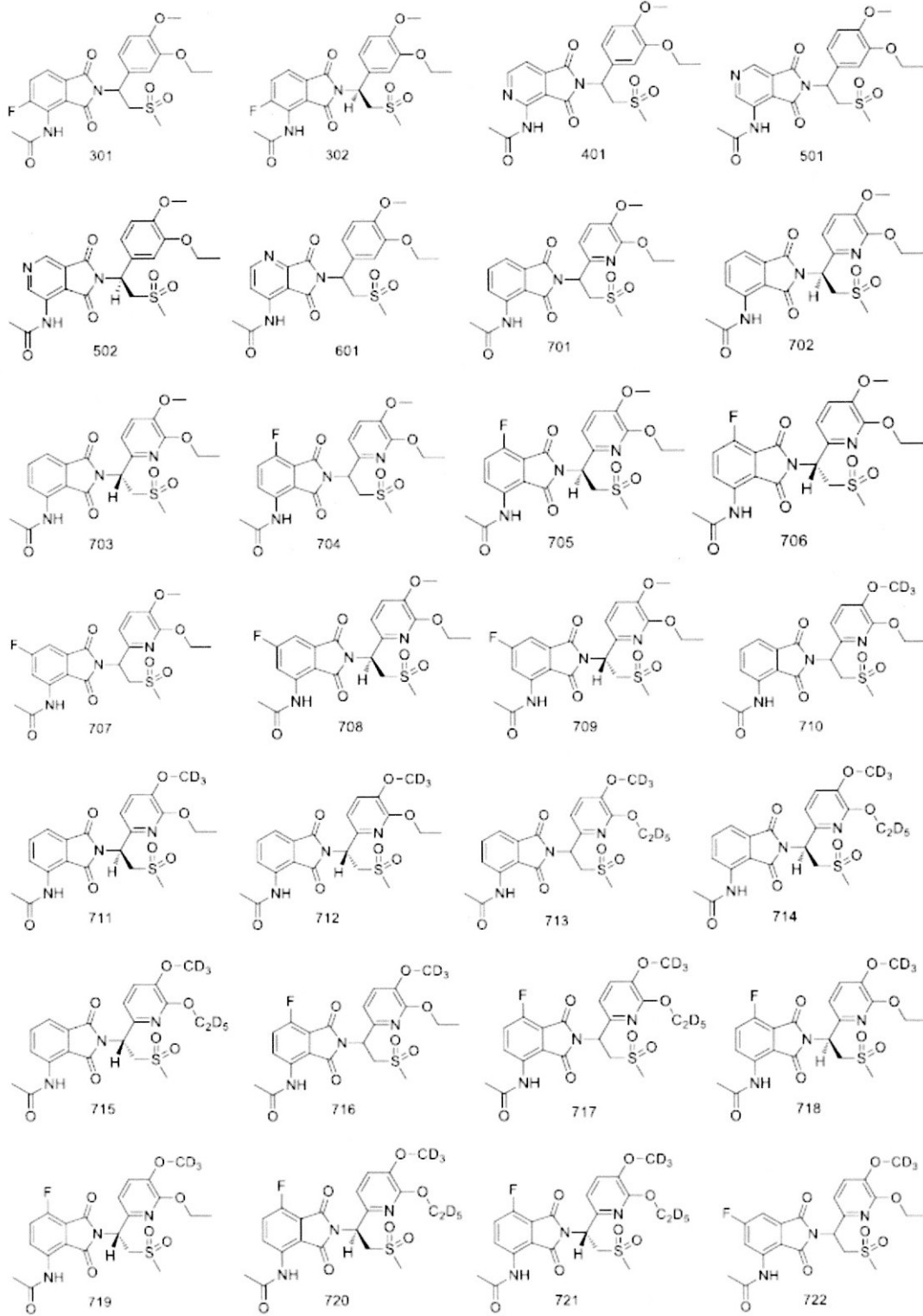
20

30

40

【 0 0 4 0 】

【化 5 - 3】



10

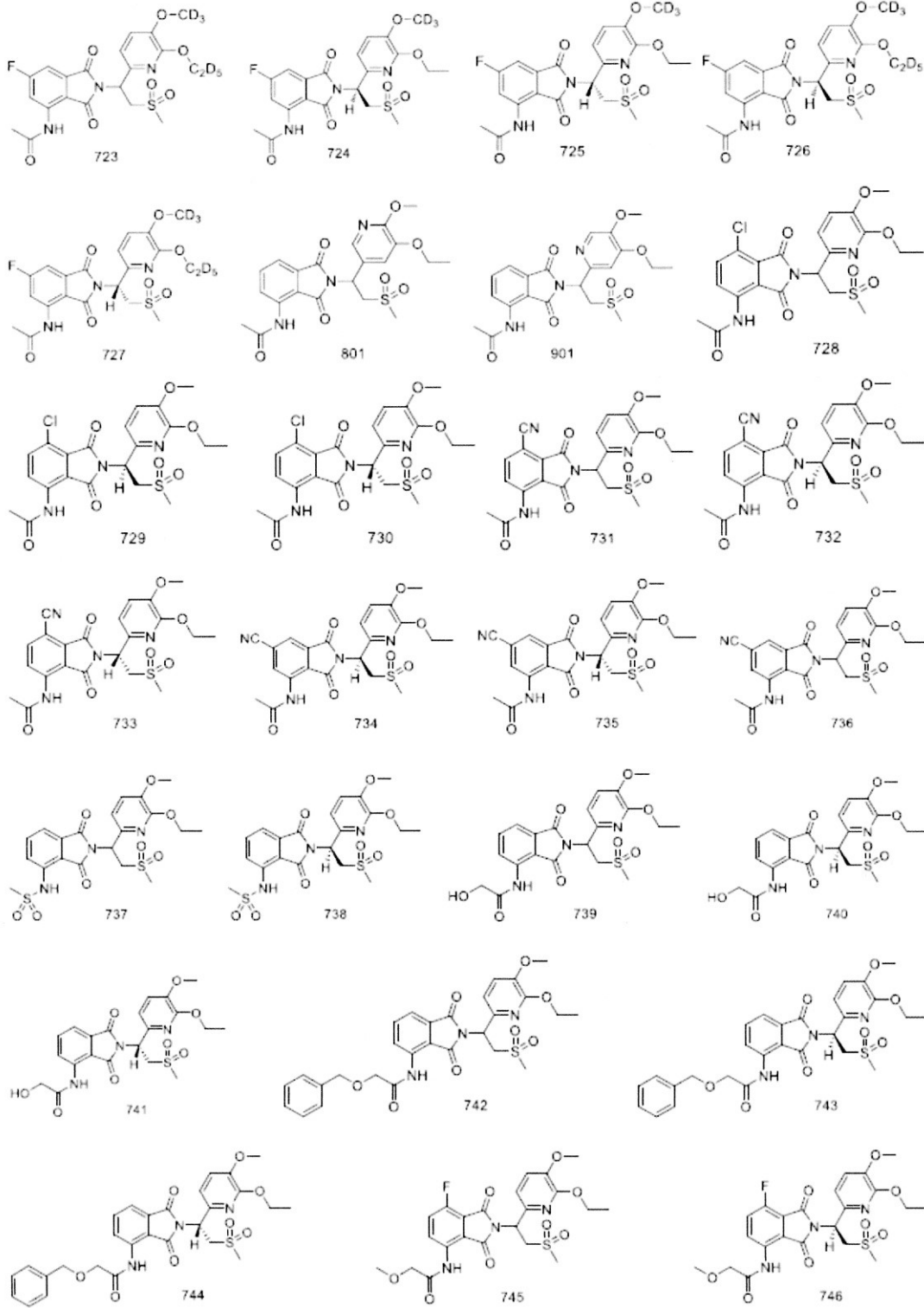
20

30

40

【 0 0 4 1 】

【化 5 - 4】



10

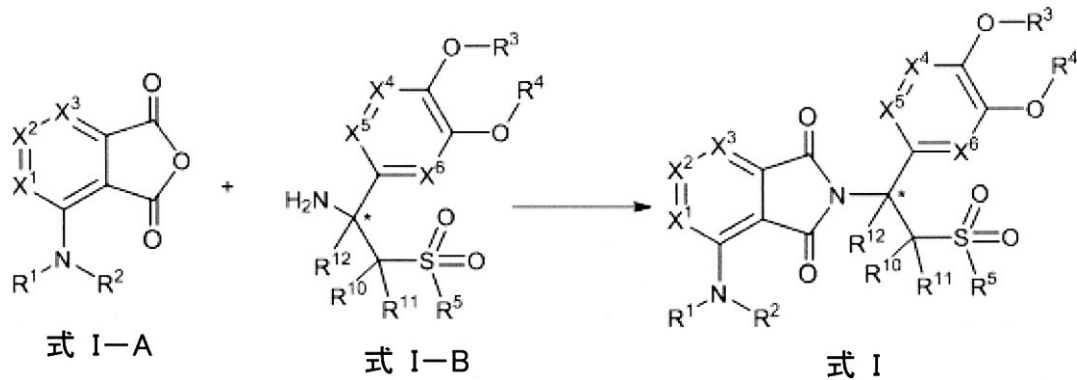
20

30

40

【 0 0 4 2 】

【化6】



10

【0045】

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、上記に定義された通りである。

【0046】

好ましくは、式 I - A の化合物および式 I - B の化合物を、酸の存在下において反応させる。酸は有機合成の分野における反応にとって慣用の酸であり、好ましくは、酢酸である。

【0047】

式 I の化合物を調製する方法において、反応条件は、有機合成の分野における反応にとって慣用の条件であり得る。反応において、酸の量は、反応に影響を与えない限り、具体的に制限されることはない。式 I - A の化合物および式 I - B の化合物の量は、有機合成の分野における反応にとって慣用の量で選択され得る。反応温度は、この分野における反応にとって慣用の温度、好ましくは、10 ~ 120 であり得る。

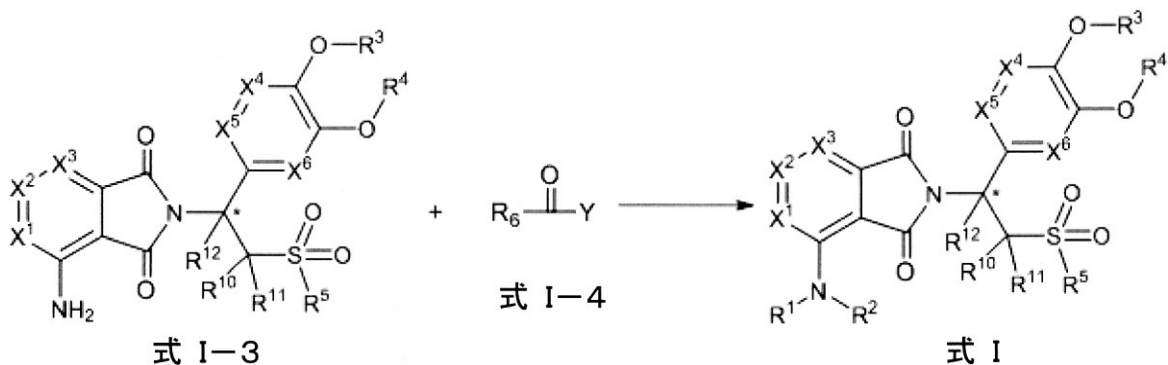
20

【0048】

方法 B は、以下の工程を含み、式 I - 3 の化合物および式 I - 4 の化合物を以下のように反応させて、式 I の化合物を調製する；

【0049】

【化7】



30

【0050】

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、上記に定義された通りであり； Y は、脱離基、例えばハロゲンである。

40

【0051】

方法 B の別の態様において、式 I - 4 の化合物を式 I - 4' ($R^6 - S(O)_2 - Y$) の化合物に置きかえて、式 I の化合物を調製することができ、式中、基は上記に定義されたとおりである。

【0052】

式 I の化合物を調製する方法は、有機合成の分野における化合物の類いにとって慣用的な方法を参照することによって得ることもできる。化学反応に関する条件および工程は

50

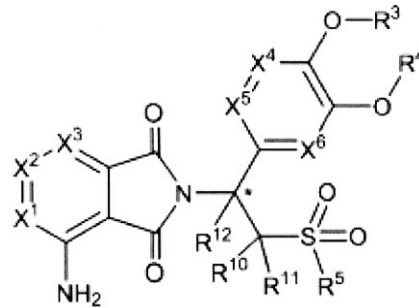
、有機合成における反応にとって慣用の条件及び工程を参照することによって実施することができ、上述の方法により得られる化合物を、その周辺位置をさらに修飾して、本発明の他の標的化合物を得ることもできる。

【0053】

本発明は、式 I の化合物の合成のための中間体化合物も提供し、例えば、式 I - 3 の化合物である。

【0054】

【化 8】



式 I-3

【0055】

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、上記に定義された通りである。

【0056】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ、および、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物も提供される。医薬組成物は、薬理的に活性な他の治療剤をさらに含むことができる。他の治療剤は、血管新生阻害薬、免疫調節剤、免疫療法薬、化学療法薬、ホルモン化合物、抗腫瘍薬、または抗炎症薬を含むことができるが、これらに限定されない。

【0057】

薬学的に許容可能な賦形剤は、製薬分野において広く使用されているものであり得る。賦形剤は、安全で安定した機能化医薬組成物を提供するために主に使用され、被験体が投与を受けた後に活性成分を所望の速度で溶解させる、または被験体に組成物が投与された後に活性成分の吸収を効果的に促進する方法を提供することもできる。賦形剤は不活性の充填剤であってもよく、または、例えば組成物の全般的な pH 値を安定化させたり、または組成物の活性成分の分解を防ぐなど、いくつかの機能を提供するものであってもよい。薬学的に許容可能な賦形剤は、結合剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、充填剤、造粒剤、付着剤、崩壊剤、滑沢剤、付着防止剤、流動促進剤、湿潤剤、ゲル化剤、吸収抑制剤、溶解阻害剤または強化剤、吸着剤、緩衝剤、キレート剤、保存剤、着色剤、矯味剤および甘味剤からなる群から選択される1つ以上の賦形剤を含んでもよい。

【0058】

本発明の医薬組成物を、本技術分野の当業者に知られた何れかの方法に従って、本明細書中に開示された内容に基づいて調製することができる。例えば医薬組成物を、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグを、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、薬剤のための一般的な調製技術に基づいて混合することにより調製することができる。その技術は、通常の混合、溶解、造粒、乳化、研和 (levigating)、包装 (wrapping)、包埋 (embedding)、または凍結乾燥の工程を含むが、それらに限定されない。

【0059】

本発明の医薬組成物は、何れかのありふれた経路で投与するために製剤化されてもよく、それは、注射 (静脈内)、経粘膜投与、経口投与 (固体および液体の調製物)、吸入、点眼投与、直腸投与、局所的または非経口 (点滴、注射、注入、皮下、静脈、動脈、筋肉

10

20

30

40

50

内) 投与を含む。本発明の医薬組成物は制御放出または遅延放出の剤形であってもよい。固体製剤の例は、粉末、カプセル、タブレット、軟カプセルまたは錠剤を含むが、それらに限定されない。経口または経粘膜投与のための液体製剤の例は、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、および液剤を含むが、それらに限定されない。局所製剤の例は、乳剤、ゲル、軟膏、クリーム、パッチ、ペースト、泡、ローション、ドロップ、または血清製剤を含むが、それらに限定されない。非経口投与のための製剤の例は、注射溶液、薬学的に許容される担体の中に溶解または懸濁することができる乾燥製剤、注射可能な懸濁剤および注射可能な乳剤を含むが、それらに限定されない。医薬組成物の他の適した製剤の例は、目薬および他の点眼薬製剤；経鼻スプレーまたは吸入薬などのエアロゾル；非経口投与のために適した液体剤形；坐薬およびトローチを含むが、それらに限定されない。

10

【0060】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ、その何れかの医薬組成物または製剤の治療的または予防的用量を、被験体に一定期間にわたって(薬物送達サイクル)投与し、その後その化合物を投与しない期間(薬物非送達サイクル)を続けることができる。必要とされる時間のあいだ、薬物送達サイクルと薬物非送達サイクルを繰り返すことができる。薬物送達サイクルと薬物非送達サイクルに必要とされる長さとは、治療または予防すべき疾患、障害または病気の型および/または重篤度、および被験体の性別、年齢、体重および他のパラメーター(例えば、被験体の生物学的、身体的、および生理学的条件など)に依る。本技術分野の当業者は、本明細書中の開示の内容に基づいて、薬物送達サイクルと薬物非送達サイクルのための適切な長さとは時間を十分に決定することができる。

20

【0061】

本発明は、PDE4またはTNF- α の生成または活性を調整する方法であって、式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグ、またはその医薬組成物のうちの1つ以上の治療有効量を、必要性のある被験体に投与することを含む方法をさらに提供した。

【0062】

本発明は、PDE4および/またはTNF- α の生成または活性を調整するための薬剤の製造における、式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグのうちの1つ以上の使用をさらに提供した。

30

【0063】

本発明は、PDE4および/またはTNF- α の生成または活性の調整に使用するための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグをさらに提供した。

【0064】

1態様において「調整(regulate)」という用語は、特定の分子の活性または生成を述べるために使用され、その分子の活性または生成を阻害することをいう。他の態様において「調整」という用語は、特定の分子の活性または生成を述べるために使用され、その分子の活性または生成を増加させることをいう。しかしながら他の態様において、「調整」という用語は、特定の分子の活性または生成を述べるために使用され、それはその分子の活性または生成を低下させることまたは増加させることをいう。

40

【0065】

別の側面において、提供されるものは、PDE4および/またはTNF- α の異常な生成または調整により引き起こされる疾患、障害、または病気を治療または予防する方法であって、式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物の治療または予防有効量を被験体に投与することを含む方法である。

【0066】

50

本発明は、PDE4および/またはTNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気を治療または予防するための薬剤の製造における、式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグのうちの1つ以上の使用をさらに提供した。

【0067】

本発明は、PDE4および/またはTNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気の治療または予防に使用するための、式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグをさらに提供した。

【0068】

本発明の方法または使用によると、PDE4および/またはTNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気の例は、癌、炎症性疾患、望ましくない血管新生に関連する疾患および障害、疼痛、黄斑変性(MD)症候群、皮膚疾患、角化症、呼吸器系疾患(例えば、喘息またはCOPD)、免疫不全疾患、中枢神経系(CNS)疾患、自己免疫性疾患、アテローム性動脈硬化症、遺伝、アレルギー、ウイルス、睡眠障害、および関連する症候群を含むが、それらに限定されない。本技術分野で良く知られた疾患、障害、または病気の例は、PCT特許公報WO2012015986、WO2006018182および米国特許公報US20100204227に述べられたものを含むが、それらに限定されない。

【0069】

ある態様において、PDE4および/またはTNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害、または病気の例は、乾癬性関節炎および尋常性乾癬である。

【0070】

本発明の疾患、障害、または病気を治療または予防するための方法は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、同位体化合物、代謝産物、およびプロドラッグを、被験体に、注射剤、経粘膜剤、経口剤、吸入剤、点眼剤、経直腸剤、長時間作用インプラント、リポソーム、乳剤または持続放出法などの何れかの適した手段によって投与することを含む。

【0071】

本技術分野の当業者は、本発明で使用される化合物の治療有効量または予防有効量は、年齢、食餌、健康などの特定の被験体の要因、治療または予防されるべき疾患、障害、または病気の重篤度、合併症、ならびに型、および使用される製剤などによって変化するであろうことを理解する。本技術分野の当業者は本発明の開示に基づいて、被験体に投与すべき化合物の治療有効量または予防有効量を容易に決定することができ、それによって被験体において望ましい生物学的または医学的応答を誘導することができる。

【0072】

本出願は、多様な公報、論文および特許を引用または記載し、これらの参考文献を引用もしくは記載する、またはこれらの参考文献の全体を組み込む、またはこれらの参考文献を論じる目的は、これらの参考文献の内容が本発明の従来技術の一部に寄与することの承認ではなく、背景技術を例証することである。

【0073】

特に定義がない限り、ここで使用される技術および科学用語は、当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。そうでなければ、ここで使用されるある用語は、本明細書において特定された意味を有する。ここで引用されている、すべての特許、公開出願および公報は、ここで詳細に述べられているように、参照によりここで組み込まれる。文脈において別段明白な指示がない限り、ここで、および添付の特許請求の範囲で使用される単数形は、複数の意味を包含することに留意すべきである。

【0074】

特に具体的に定義がない限り、ここで使用される比(百分率を含む)または部は、重量に基づく。

10

20

30

40

50

【0075】

数値変数とともに使用される場合、「約」および「およそ」という用語は、その変数の値、およびその変数の全ての値が、実験誤差の範囲内（例えば、平均の95%信頼区間の範囲内）であること、または特定の値の $\pm 10\%$ の範囲内、もしくはそれ以上であることを一般的に意味する。

【0076】

「含む (comprising)」、「含む (including)」、「有する (having)」などという表現は、開放的であることを意味し、追加の列挙されていない要素、工程、または成分を除外しない。「からなる」という表現は、特定されていない何れかの要素、工程、または成分を除外する。「から実質的になる」という表現は、範囲が、特定の要素、工程、または成分、および特許請求される主題の基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えない任意に存在する要素、工程、または成分に限定されることを意味する。「含む (comprising) 」という表現は、「から実質的になる」および「からなる」という表現を包含することが理解されるべきである。

10

【0077】

「置換された」または「置換」という用語は、特定の原子における何れか1個以上の水素原子が、特定の原子の原子価状態が正常であり、置換された化合物が安定している限り、置換基により置きかえられていることを意味する。

【0078】

ここで使用されるように、特定の塩、組成物および賦形剤などが、「薬学的に許容される」と呼ばれる場合、これは、塩、組成物または賦形剤などが、一般的に非毒性、安全であり、かつ被験体、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトへの投与に適していることを意味する。

20

【0079】

ここで使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される有機または無機塩を指す。塩の例は、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゾスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびエンボン酸塩（すなわち1-1-メチレン-ビス(2-ヒドロキシル-3-ナフトエ酸塩)）を含むが、それらに限定されない。本発明の化合物は、薬学的に許容される塩を形成するために、様々なアミノ酸と使用されていてもよい。適切なアルカリ塩は、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、ビスマス塩およびジエタノールアミン塩を含むが、それらに限定されない。

30

【0080】

ここで使用されるように、「代謝産物」という用語は、*in vivo*での化学構造の変化を起こした薬物分子により生成される活性物質を指し、活性物質は、一般的に、前述の薬物分子の誘導体であり、化学的に修飾されていてもよい。

40

【0081】

ここで使用されるように、また、別段の定めがない限り、「多形体」という用語は、結晶化の際に、格子空間における異なる分子の配置により形成される1種類以上の結晶構造を指す。

【0082】

ここで使用されるように、「共結晶」という用語は、1以上のAPI（医薬有効成分）分子および1つ以上の対象（またはリガンド）分子を含む多成分系を指す。共結晶において、API分子および対象（またはリガンド）分子は、これらが純粋な形態のみで使用される場合（溶媒和物または水和物と共結晶を区別するために）、室温にて固体として存在

50

する。この詳細な定義から、API分子とゲスト分子の間で顕著な、または完全なプロトン交換が発生する塩は、排除される。共結晶では、APIおよびリガンドは、水素結合、および他の考えられる非共有結合相互作用によって相互作用する。共結晶そのものが、水和物を含む溶媒和物を形成していてもよいことが留意される。

【0083】

ここで使用されるように、「溶媒和物」という用語は、結晶構造中に組み込まれた1つ以上の溶媒分子をさらに有する、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグの結晶形態を指す。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含んでいてもよく、溶媒中の溶媒分子は、規則または不規則配列で存在していてもよい。非化学量論量の溶媒分子を含有する溶媒和物は、溶媒和物から少なくとも1つの溶媒分子（しかしすべてではない）を失うことによって形成されていてもよい。詳細な態様では、溶媒和物は、水分子をさらに含む化合物の結晶を意味し、水が溶媒として使用される水和物を指す。

10

【0084】

ここで使用されるように、また、別段の定めがない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的に反応性の官能基を含む化合物の誘導体を指し、生物学的に反応性の官能基は、化合物から切断できる、または、生物学的条件下 (*in vivo* または *in vitro*) で、他の手法で反応させて、化合物を得ることができる。プロドラッグは、通常不活性であり、または、少なくとも化合物より低い活性を有し、これにより、化合物は、生物学的に反応性の官能基から切断された後で活性を呈する。生物学的に反応性の官能基は、生物学的条件下で加水分解または酸化して、化合物を得ることができる。たとえば、プロドラッグは、生物学的に加水分解性の基を含有していてもよい。生物学的に加水分解性の基の例は、生物学的に加水分解性のホスフェート、生物学的に加水分解性のエステル、生物学的に加水分解性のアミド、生物学的に加水分解性の炭酸エステル、生物学的に加水分解性のカルバメートおよび生物学的に加水分解性のウレイドを含むが、それらに限定されない。

20

【0085】

本発明における式Iの化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグは、1つ以上の不斉中心（「立体異性体」）を含有し得る。ここで使用されるように、「立体異性体」という用語は、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピ異性体、核-核外異性体、アトロブ異性体、位置異性体、シスおよびトランス異性体を含むすべての立体異性体を指す。ここで「立体異性体」という用語は、様々な前述の立体異性体の「純粋立体異性体」および「濃縮立体異性体」または「ラセミ異性体」も含む。これらの立体異性体は、不斉合成工程に従って調製することもでき、またはキラル分離工程（薄層クロマトグラフィー、回転クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィーなどを含むが、それらに限定されない）により分離、精製、および濃縮することもでき、他のキラル化合物との結合（化学結合など）または塩化（物理結合など）によるキラル分離で得ることもできる。ここで「純粋立体異性体」という用語は、化合物の立体異性体の質量含有率が、化合物の他の立体異性体に対して95%以上であることを指す。ここで「濃縮立体異性体」という用語は、化合物の立体異性体の質量含有率が、化合物の他の立体異性体に対して50%以上であることを指す。ここで「ラセミ異性体」という用語は、化合物の立体異性体の質量含有率が、化合物の別の立体異性体のものに等しいことを指す。

30

40

【0086】

ここで使用される「同位体化合物」という用語は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、代謝産物もしくはプロドラッグ中に含有される1つ以上の原子同位体が天然または非天然の存在量で存在することを指す。非天然の存在量の原子同位体は、重水素（ 2H もしくは D ）、三重水素（ 3H もしくは T ）、ヨウ素-125（ 125I ）、リン-32（ 32P ）、炭素-13（ 13C ）または炭素-

50

14(14C)を含むが、それらに限定されない。前述の同位体化合物は、治療もしくは診断剤(すなわち、体内現像剤)または研究ツールとしても使用され得る。本発明の化合物の同位体変異体はいずれも、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲に含まれる。

【0087】

ここで使用される「同位体濃縮」という用語は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグに含有される1つ以上の原子同位体が非天然の存在量で存在することを指す。「同位体濃縮」という用語は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグ化合物が、少なくとも1個の同位体の原子を、非天然の存在量で含有することも指す。

10

【0088】

ここで使用されるように、「患者」または「被験体」という用語は、本発明の態様による化合物または組成物で治療される、または治療された、あらゆる動物を指し、哺乳類が好ましく、ヒトが最も好ましい。ここで使用される「哺乳類」という用語は、あらゆる哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サル、ヒトなどを含むが、それらに限定されず、ヒトが最も好ましい。「被験体」および「患者」という用語は、ここで互換的に使用される。

【0089】

一態様において、「治療する」および「治療すること」という用語は、疾患もしくは障害、またはそれらの少なくとも1つの確認可能な症状の改善、予防または好転、たとえば、癌または疾患の症状を低下または安定させることによる癌の治療を指す。別の態様では、「治療する」または「治療すること」は、治療される疾患または障害の、測定可能な身体パラメータの少なくとも1つの改善、予防または好転を指し、疾患または障害は、哺乳動物で確認されていなくてもよい。しかし、別の態様では、「治療する」または「治療すること」という用語は、身体的に、たとえば確認可能な症状の安定化、または生理学的に、たとえば身体的パラメータの安定化、またはその両方で、疾患または障害の進行を遅くすることを指す。別の態様では、「治療する」または「治療すること」という用語は、疾患または障害の発症を遅延させることを指す。

20

【0090】

いくつかの態様では、化合物は、予防する目的で投与される。ここで使用されるように、「予防する」または「予防すること」は、所定の疾患または症状の危険性の低下を指す。好ましい様式の態様では、指定された化合物は、被験体、たとえば、癌または自己免疫性疾患の家族歴または傾向がある被験体に、予防する目的で投与される。

30

【0091】

ここで使用されるように、「治療有効量」は、組織系、動物またはヒトに、疾患の症状または治療される症状の緩和を含んでいてもよい、(研究者、獣医、医師または他の臨床家により求められている)生物学的または医学的応答を引き起こすことができる化合物または組成物の量を指す。好ましい態様において、治療有効量は、PDE4および/またはTNF- α の異常な生成または調整に関連する疾患、障害または病気を効果的に治療する、改善的に治療または予防するのに十分な量である。

40

【0092】

「予防的有効量」という用語は、被験体において、疾患の発症を阻害できる、(研究者、獣医、医師または他の臨床家により求められている)活性化化合物または作用剤の量を指す。化合物の予防的有効量は、単体で、または他の活性化化合物と組み合わせて使用され、これにより、疾患、障害または病気を治療または予防するための治療利益をもたらすことができる、治療剤の量を指す。

【0093】

別段の定めがない限り、ここで使用される用語の単数形、「a」または「an」は、複数の意味も含む。

【0094】

50

別段の定めがない限り、ここで使用される「または」または「および」という用語は、「および/または」を指す。

【0095】

別段の定めがない限り、ここで、特定の基における

【0096】

【化9】

“ \sim ” または “—”

【0097】

は、連結位置を指す。

【0098】

「任意の」または「任意に」という用語は、発生していてもよく、または発生していなくてもよい、それに続いて記載されている事象または状況を意味する。この用語は、事象または状況が、発生していてもよく、または発生していなくてもよいケースを包含する。たとえば、「任意の置換」または「任意に置換されている」は、無置換の、または置換されているケースを包含する。

10

【0099】

ここで使用される「 $C_m \sim C_n$ 」または「 $C_{m \sim n}$ 」という用語は、その部分における $m \sim n$ 個の炭素原子を指す。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを指す。ここでの数値範囲は、所定範囲の整数およびこれらの整数により形成される部分範囲を網羅する。例えば、「 $C_{1 \sim 6}$ 」または「 $C_1 \sim C_6$ 」は、基が1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有し得ることを意味する。したがって、「 $C_{1 \sim 6}$ アルキル」は、「 $C_{2 \sim 5}$ 」、「 $C_{1 \sim 4}$ 」、「 $C_{2 \sim 4}$ 」、および C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 などを網羅する。

20

【0100】

ここで使用される「1つ以上」または「少なくとも1つ」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9またはそれ以上を指す。

【0101】

別段の定めがない限り、「ヘテロ」という用語は、ヘテロ原子、またはヘテロ原子基（すなわち、ヘテロ原子を含有する原子基）、すなわち、炭素および水素以外の原子、またはこれらの原子を含有する原子基を指す。好ましくは、ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄などから独立して選択される。2個以上のヘテロ原子が存在する態様において、2個以上のヘテロ原子は、互いに同じであってもよい、または2個以上のヘテロ原子の一部もしくは全ては、互いに異なっていてもよい。

30

【0102】

「アルキル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用されるとき、炭素および水素原子の直鎖または分枝鎖からなる飽和脂肪族炭化水素基を指し、これは分子の残りの部分に単結合により連結している。「アルキル」は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを含む。非限定的な例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含むが、それらに限定されない。ここで述べられているアルキル基は、任意に置換されていてもよい。

40

【0103】

「アルコキシ」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用されるとき、上述の「アルキル」を指し、これは分子の残りの部分に-O-により接続しており、ここでアルキルは上記に定義された通りである。「アルコキシ」は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシを含む。ここに述べられているアルコキシは、任意に置換されていてもよい。

【0104】

「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用されるとき、3、4、5、または6個の炭素原子を含有する飽和一価炭化水素環（「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」）を指し、その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シク

50

ロペンチル、またはシクロヘキシルなどである。ここで述べられている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、任意に置換されていてもよい。

【0105】

「 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ」という用語は、下記を指し、

【0106】

【化10】



【0107】

式中、 R^a および R^b の一方は H であり、他方は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；または R^a および R^b は、独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0108】

「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、1個以上の環原子が N、O、S から選択されるヘテロ原子であり、残りが C である、飽和または不飽和の単環式または多環式系の基を指す。ここで、1個を超えるヘテロ原子が存在する場合、ヘテロ原子は互いに同じであっても、または異なってもよい。「5～7員複素環」は、5～7個の環原子を含有する複素環を指し、ここで1個以上、好ましくは1または2個の環原子は、O、N および S から独立して選択され、残りの環原子は C である。ここに述べられている複素環またはヘテロシクリルは、任意に置換されていてもよい。

10

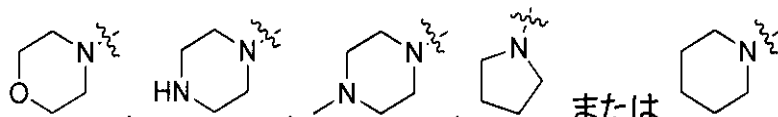
20

【0109】

したがって、「Nを含有する5～7員複素環」という用語は、上述の「5～7員複素環」を指し、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は N である。その例は、下記である。

【0110】

【化11】



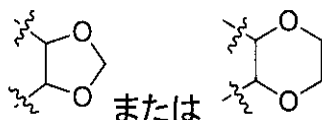
【0111】

同様に、「Oを含有する5～7員複素環」という用語は、上述の「5～7員複素環」を指し、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は O である。その例は、下記である。

30

【0112】

【化12】



【0113】

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

40

【0114】

「ヒドロキシル」という用語は、-OH を指す。

【0115】

「シアノ」という用語は、-CN を指す。

【0116】

「アミノ」という用語は、-NH₂ を指す。ここで述べられているアミノは、任意に置換されていてもよく、例えば、1つ以上の $C_1 \sim C_6$ アルキルにより置換されていてもよい。

【0117】

50

ここで使用される「置換されている」という用語は、所定の基による指定された原子の1個以上の水素の任意の置換を指すが、ただし、現状の指定された原子の正常な原子価を超えないこと、および置換が安定した化合物を形成することが条件である。置換基および/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物を形成する場合にのみ許容される。ここで、置換基の例は、重水素(D)、ベンジルオキシ、アルキルアミン、C₁~6アルキル、ハロゲン、C₁~6アルコキシ、ハロゲン化C₁~6アルキル、ハロゲン化C₁~6アルコキシ、ヘテロシクリル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、スルホニル、C₃~C₆シクロアルキルなどを含むが、それらに限定されない。

【0118】

10

重水素(Dまたは2H)は、水素の安定な非放射性同位体であり、その原子量は、2.0144である。水素は、H(水素またはプロチウム)、D(2Hまたは重水素)およびT(3Hまたは三重水素)の同位体混合物の形態で天然に存在し、重水素の存在量は0.0156%である。当分野の一般的な技術知識によれば、構造が天然の水素原子を含有する化合物はいずれも、水素原子が、実際にはH、DおよびTの混合物を表す。したがって、化合物は、重水素を、いずれかの位置で存在量が天然の存在量0.0156%を超えて含有する場合、これらの化合物は、非天然または濃縮された重水素と考えるべきであり、したがって、これらの化合物は、その非濃縮類似体と比較して新規である。

【0119】

20

本発明では、「重水素濃縮」化合物は、重水素の存在量が、何れかの関連する位置においてその天然の存在量を超える式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、共結晶、立体異性体、同位体化合物、代謝産物もしくはプロドラッグを指す。したがって、「重水素濃縮」化合物において、重水素の存在量は、何れかの関連する位置において、0.0156%超乃至100%になり得る。重水素が濃縮されている位置は、Dにより表される一方、重水素が濃縮されていない位置は、Hにより表される。当分野の一般的な技術知識によれば、記号Hは、重水素が濃縮されていない位置では省略してもよい。重水素濃縮化合物を調製するための工程の例では、水素を重水素で置きかえて、または、重水素が濃縮された開始材料を用いて化合物を合成する。

【0120】

30

本発明では、濃縮重水素における重水素の百分率、または重水素の存在量は、モル百分率を指す。

【0121】

本発明では、濃縮されていない重水素は、同位体H(水素またはプロチウム)、D(2Hまたは重水素)およびT(3Hまたは三重水素)の混合物の形態である天然の水素を指す。

【0122】

前述の好ましいそれぞれの状態は、当業界の一般知識から逸脱することなく、あらゆる手法で組み合わせることができ、それにより、本発明の様々な好ましい態様を形成する。

【0123】

40

ここで使用される試薬および開始材料は、すべて市販である。

【0124】

本発明の肯定的な効果は、式Iの化合物がPDE4および/またはTNF- α の生成および/または活性を調整して、それによって癌および炎症性疾患を効果的に治療できることである。加えて、本発明の化合物は、より低い毒性および良好な安全性を有する。

態様の詳細な説明

本発明は、以下の例によりさらに例証されるが、本発明がこの例の範囲に限定されると解釈すべきではない。以下の例で詳細に特定されない実験方法は、従来方法および状態、または生成マニュアルによるものである。

【0125】

50

以下の例において、一晚は、10~16時間、好ましくは12時間を意味する。還流は

、周囲圧力での溶媒の還流温度を指す。

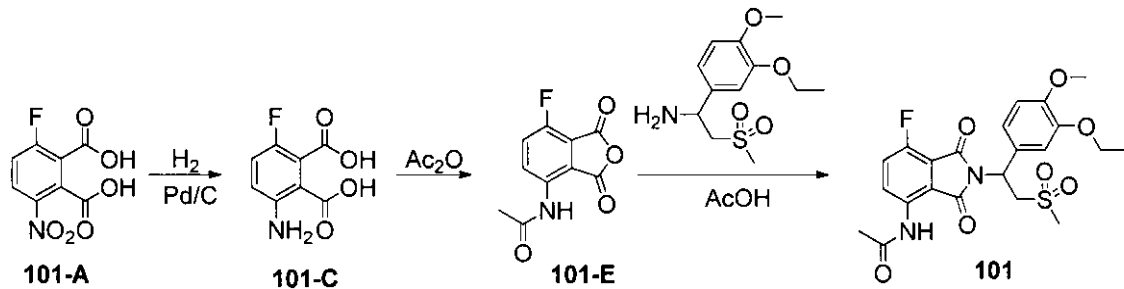
【 0 1 2 6 】

例 1

化合物 1 0 1 の合成

【 0 1 2 7 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 2 8 】

工程 1 . 化合物 1 0 1 - C の合成

MeOH (50 mL) 中の化合物 1 0 1 - A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) (1.9 g、8.3 mmol) の溶液に、Pd/C (200 mg、10%、50% 水) を加えた。混合物を H₂ (50 psi) 下において 25 °C で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して、化合物 1 0 1 - C (3 - アミノ - 6 - フルオロフタル酸) (1.6 g、収率 97%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.09 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 6.0, 5.1 Hz, 1H).

20

工程 2 . 化合物 1 0 1 - E の合成

Ac₂O (8 mL) 中の 1 0 1 - C (500 mg、2.5 mmol) の溶液を 25 °C で一晩撹拌した。次いで溶媒を蒸発させて、化合物 1 0 1 - E [N - (7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド] (320 mg、収率 57%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.94 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

工程 3 . 化合物 1 0 1 の合成

AcOH (10 mL) 中の 1 0 1 - E (380 mg、1.7 mmol)、1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン (CAS No. 253168-94-4) (465 mg、1.7 mmol) の溶液を 100 °C で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ、分取 HPLC (NH₄HCO₃ / CH₃CN 系) により精製し、次いで凍結乾燥して、1 0 1 (N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド) (412 mg、収率 51%) を黄色の固体として得た。

30

【 0 1 2 9 】

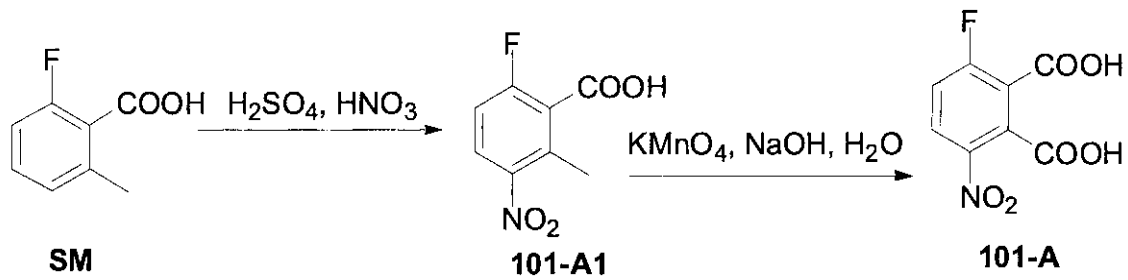
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 7.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 4.11-4.33 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.6 Hz, 3H). MS: 477 ([M-1]⁺).

40

出発材料 1 0 1 - A の合成

【 0 1 3 0 】

【化14】



【0131】

10

110 mLの濃 H_2SO_4 中の2-フルオロ-6-メチル安息香酸(CAS No. 90259-27-1)(14 g、90.9 mmol)の溶液に、20 mLの濃 H_2SO_4 中の発煙 HNO_3 (5 mL)を-15で滴加した。次いで、混合物を0で2時間撹拌した。混合物を撹拌下で砕氷(crack-ice)に注いだ。得られた固体を収集し、EtOAc(200 mL)に溶解し、水(100 mL * 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥して、化合物101-A1(6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸)(15.3 g、収率85%)を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.01 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H).

150 mLの H_2O 中の化合物101-A1(6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸)(13.6 g、68 mmol)の溶液に、 NaOH (8.2 g、205 mmol)を加え、溶液を80で3時間撹拌した。 KMnO_4 (86 g、547 mmol)を3時間かけて少量ずつ加えた。次いで、混合物を80でさらに30分間撹拌した。溶液を濾過し、熱水(80 mL * 3)で洗浄した。氷水で冷却し、2N HCl で $\text{pH} = 1$ に酸性化した。EtOAc(200 mL * 5)で抽出し、合わせたEtOAc相を、水(300 mL * 3)、ブライン(300 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、生成物101-A(3-フルオロ-6-ニトロフタル酸)(4.5 g、収率29%)を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 8.28-8.24 (m, 1H), 7.8 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H).

20

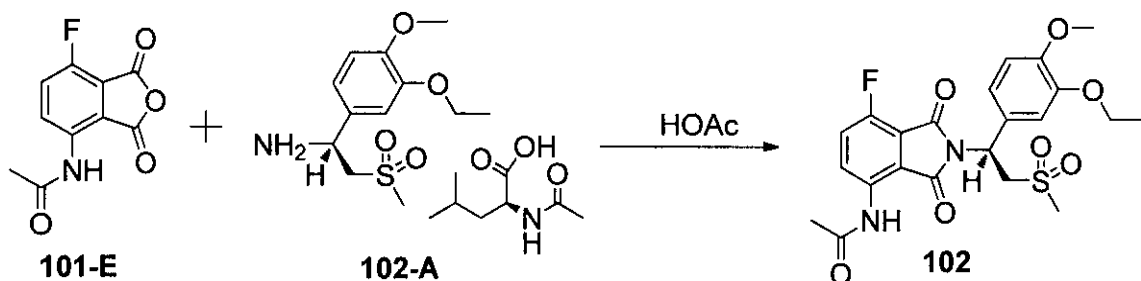
例2

化合物102の合成

30

【0132】

【化15】



40

【0133】

AcOH(15 mL)中の102-A((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン(S)-2-アセトアミド-4-メチルペンタノエート)(CAS No. 608141-43-1)(300 mg、0.67 mmol)の溶液に、101-E(N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド)(157 mg、0.7 mmol)を加え、120で一晩反応させた。反応混合物をロータリー蒸発により蒸発乾固し、分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、化合物102((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド)(197 mg、収率6

50

1%)を黄色の固体として得た。

【0134】

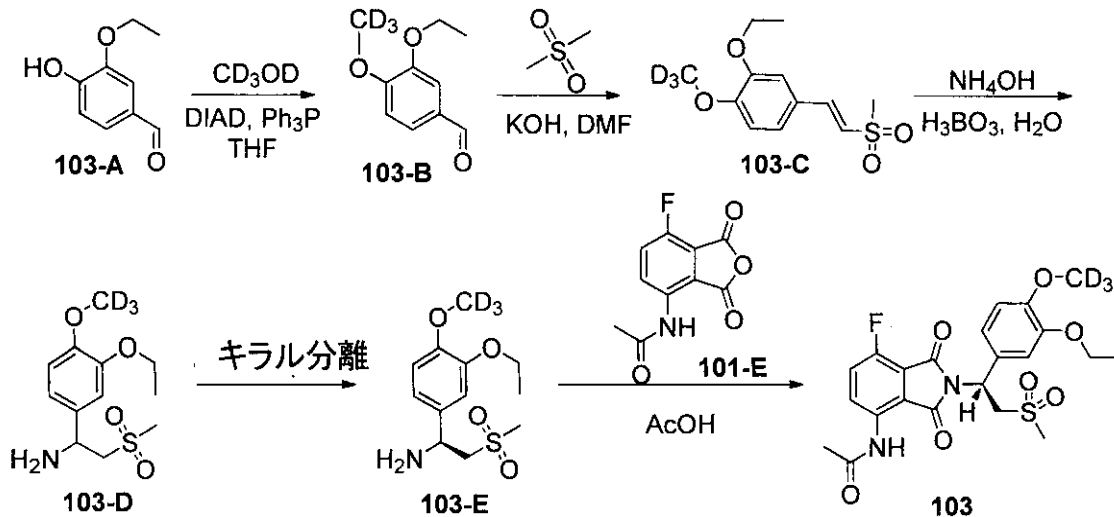
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.73 (s, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 7.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 496 ([M+18]⁺).

例3

化合物103の合成

【0135】

【化16】



10

20

【0136】

工程1. 化合物103-Bの合成

THF (250 mL)中の化合物103-A (3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、CAS No. 121-32-4) (10.1 g、60.77 mmol)、CD₃OD (2.4 g、66.9 mmol)およびPh₃P (19.12 g、73 mmol)の溶液に、DIAD (14.75 g、73 mmol)を0 でゆっくりと加えた。次いで、混合物を30 で2時間撹拌した。溶媒を蒸発により除去し、残留物を、PE:EtOAc (4:1)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物103-B (3-エトキシ-4-d₃-メトキシベンズアルデヒド)を無色の油状物 (11 g、99%)として得た。

30

【0137】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.85 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程2. 化合物103-Cの合成

DMF (150 mL)中のジメチルスルホン (14.1 g、150.3 mmol)、KOH (5.05 g、90.1 mmol)の溶液を30 で15分間撹拌した。化合物103-B (11 g、60.1 mmol)を混合物にゆっくりと加えた。混合物を60 で3時間撹拌した。混合物をNH₄Cl (300 mL)でクエンチさせ、EtOAc (200 mL * 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL * 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、PE:EtOAc (2:1)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物103-C (2-エトキシ-1-d₃-メトキシ-4-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ベンゼン)を黄色の固体 (6.5 g、42%)として得た。

40

【0138】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H)

50

, 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88-7.02 (m, 1H), 6.76 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 3 . 化合物 103 - D の合成

H₂O (25 mL) 中の H₃BO₃ (0.775 g、12.5 mmol) の溶液を 60 で 30 分間攪拌した。次いで、103 - C (6.5 g、25 mmol) および NH₄OH (250 mL) を加えた。混合物を密閉管の中で、80 で 3 日間攪拌した。混合物を DCM (150 mL * 3) で抽出し、合わせた有機相を 2N HCl (150 mL * 2) で洗浄した。合わせた水相を NaOH で pH = 10 に調節し、次いで DCM (150 mL * 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、生成物 103 - D (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) (3.5 g、51%) を得た。

10

【0139】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.83-6.93 (m, 3H), 4.60 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20-3.37 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 4 . 化合物 103 - E の合成

化合物 103 - D (3.5 g、12.68 mmol) をキラル分離して、化合物 103 - E ((S) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) (0.9 g、ee : 95.2%) を得た。

20

【0140】

分離方法 :

カラム : chiralpak IA、5 μm、4.6 * 250 mm。

【0141】

移動相 : Hex : IPA : DEA = 70 : 30 : 0.2

流速 (F) : 1.0 mL / 分

波長 (W) : 230 nm

温度 (T) : 周囲

工程 5 . 化合物 103 の合成

HOAc (5 mL) 中の化合物 101 - E (161 mg、0.72 mmol) および 103 - E (200 mg、0.72 mmol) の混合物を 110 で一晩反応させた。混合物を減圧下で濃縮乾固し、次いで残留物を分取 HPLC により精製して、化合物 103 ((S) - N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド) (160 mg、46%) を得た。

30

【0142】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 499.0.

40

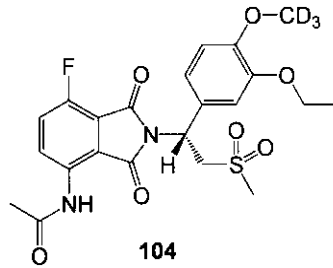
例 4

化合物 104、105、106 の合成

化合物 104、105 および 106 は、対応する基質を使用し、例 3 の化合物 103 の合成方法に従って合成した。

【0143】

【化 17】



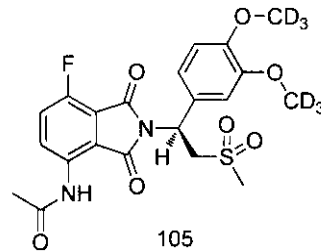
【 0 1 4 4 】

(R) - N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.15-4.34 (m, 2H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 499.0.

【 0 1 4 5 】

【化 18】



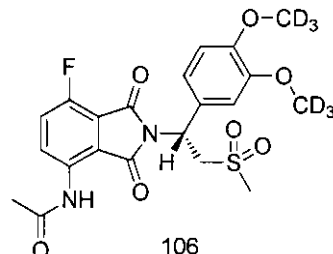
【 0 1 4 6 】

(S) - N - (2 - (1 - (3 , 4 - d₆ - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド 20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 488.0. 30

【 0 1 4 7 】

【化 19】



【 0 1 4 8 】

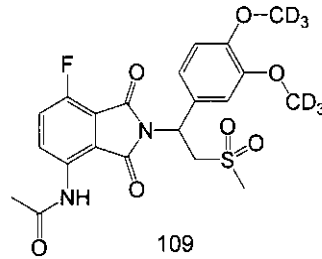
(R) - N - (2 - (1 - (3 , 4 - d₆ - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド 40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 5.75-5.79 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 488.0. 50

化合物 108 および 109 は、例 3 の化合物 103 の合成方法に従って調製することができる。

【0149】

【化20】



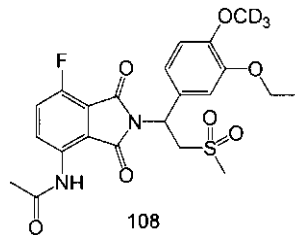
10

【0150】

N - (2 - (1 - (3 , 4 - d₆ - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

【0151】

【化21】



20

【0152】

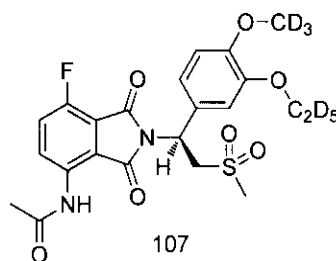
N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

例 5

化合物 107 の合成

【0153】

【化22】



30

【0154】

化合物 107 ((S) - N - (2 - (1 - (3 - d₅ - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド) は、以下の中間体化合物 107 - H を化合物 103 - B の代わりに使用した以外は、例 3 の化合物 103 の方法に従って合成した。

40

【0155】

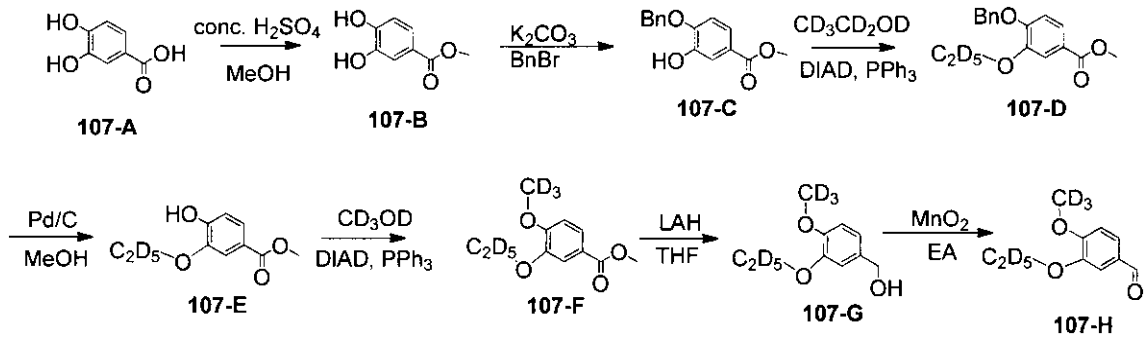
¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.76 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS: [(M+18)]⁺ = 504.0.

中間体化合物 107 - H の合成 :

【0156】

50

【化23】



10

【0157】

工程1．化合物107-Bの合成

MeOH (300 mL) 中の化合物107-A (CAS No. 99-50-3) (50 g、0.325 mol) の溶液に、濃 H₂SO₄ (50 mL) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を一晩加熱還流した。溶媒を除去した。残留物を水 (500 mL) で希釈し、EA (300 mL * 2) で抽出し、ブライン (300 mL * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、生成物107-Bを白色の固体 (54.5 g、100%) として得た。

【0158】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 9.77 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

20

工程2．化合物107-Cの合成

MeCN (1.2 L) 中の化合物107-B (54.5 g、0.32 mol) の溶液に、K₂CO₃ (63 g、0.455 mol) を加えた。次いで、混合物を30 °C で0.5時間攪拌した。MeCN (0.3 L) 中のBnBr (78 g、0.455 mol) をゆっくりと加えた。混合物を30 °C で一晩攪拌した。固体を除去した。溶媒を除去した。残留物をEA (酢酸エチル、50 mL) およびPE (石油エーテル、100 mL) で希釈し、30 °C で15分間攪拌し、濾過した。ケーキをEA (50 mL) およびPE (100 mL) で一晩粉砕することによって精製して、生成物107-Cを白色の固体 (28.8 g、35%) として得た。

【0159】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 5H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

30

工程3．化合物107-Dの合成

THF (300 mL) 中の化合物107-C (18 g、69.8 mmol)、CD₃CD₂OD (4.4 g、83.8 mmol) およびPh₃P (23.8 g、90.7 mmol) の溶液に、0 °C で、DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、18.34 g、90.7 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を30 °C で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残留物を、PE : EA = 50 : 1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物107-Dを白色の固体 (16.7 g、82%) として得た。

40

【0160】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

工程4．化合物107-Eの合成

MeOH (300 mL) 中の化合物107-D (16.7 g、57.3 mmol) の溶液に、Pd/C (1.67 g、10%) を加えた。次いで、混合物をH₂ 雰囲気 (50 psi) 下において30 °C で一晩攪拌した。混合物を濾過した。溶媒を除去して、生成物107-Eを白色の固体 (11.52 g、100%) として得た。

【0161】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.62 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz

50

, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

工程 5 . 化合物 107 - F の合成

THF (300 mL) 中の化合物 107 - E (11.52 g, 57.3 mmol)、CD₃OD (2.5 g, 69.6 mmol) および Ph₃P (19.8 g, 75.4 mmol) の溶液に、0 で、DIAD (15.3 g, 75.4 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を 30 で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残留物を、PE : EA = 10 : 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 107 - F を白色の固体 (12.5 g, 100%) として得た。

【0162】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.67 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

10

工程 6 . 化合物 107 - G の合成

THF (200 mL) 中の化合物 107 - F (12.5 g, 57.3 mmol) の溶液に、0 で、LAH (3.3 g, 86 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を 30 で 2 時間攪拌した。水 (4 mL) をゆっくりと加えて、反応をクエンチさせた。次いで、NaOH 水溶液 (8 mL, 20%) をゆっくりと加え、0.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、PE : EA = 2 : 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の油状物 107 - G (10.6 g, 97%) として得た。

【0163】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.91 - 6.81 (m, 3H), 4.59 (s, 2H).

20

工程 7 . 化合物 107 - H の合成

EA (200 mL) 中の化合物 107 - G (10.6 g, 55.7 mmol) の溶液に、MnO₂ (48.5 g, 557 mmol) を加えた。次いで、混合物を 25 で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮乾固して残留物を得、これを、PE : EA = 5 : 1 (18 mL) により 0 で 0.25 時間粉碎することによって精製して、生成物 107 - H (7.08 g, 67%) を白色の固体として得た。

【0164】

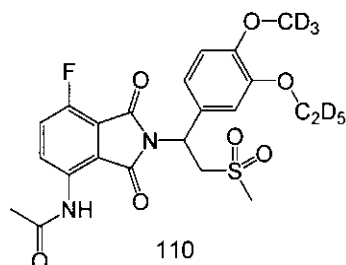
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.83 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

30

化合物 110 は、化合物 107 の合成方法に従って調製することができる。

【0165】

【化 2 4】



110

40

【0166】

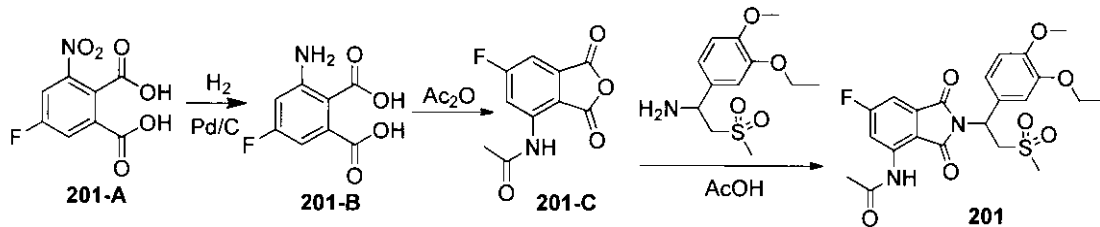
N - (2 - (1 - (3 - d₅ - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド

例 6

化合物 201 の合成

【0167】

【化 2 5】



【 0 1 6 8 】

化合物 2 0 1 - A (5 - フルオロ - 3 - ニトロフタル酸) は、対応する出発材料メチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾエートを化合物 3 0 1 - A の代わりに使用した以外は、例 1 0 の化合物 3 0 1 - E の方法に従って合成した。メチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾエートは、化合物 5 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸 (C A S 番号 3 3 1 8 4 - 1 6 - 6) を 3 0 1 - A 1 (4 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸) の代わりに使用した以外は、出発材料 3 0 1 - A の方法に従って合成した。

10

【 0 1 6 9 】

工程 1 . 化合物 2 0 1 - B の合成

M e O H (1 5 m L) 中の 2 0 1 - A (9 0 0 m g) の溶液に、1 0 % P d / C (1 8 0 m g 、 5 0 % 湿潤) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を H ₂ (5 0 p s i) 雰囲気下で一晩攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、2 0 1 - B (3 - アミノ - 5 - フルオロフタル酸、7 7 4 m g) を黄色の固体として得た。

20

【 0 1 7 0 】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6.58-6.62 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H).

工程 2 . 化合物 2 0 1 - C の合成

A c ₂ O (4 m L) 中の 2 0 1 - B (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) の溶液を 2 5 で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固して、化合物 2 0 1 - C (N - (6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド、7 0 m g 、収率 6 3 %) を黄色の固体として得た。

【 0 1 7 1 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 9.87-9.92 (m, 1H), 8.27-8.35 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

30

工程 3 . 化合物 2 0 1 の合成

A c O H (6 m L) 中の化合物 2 0 1 - C (7 0 m g 、 0 . 3 m m o l) および化合物 1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン (C A S 番号 2 5 3 1 6 8 - 9 4 - 4 、 8 6 m g 、 0 . 3 m m o l) の溶液を 7 0 で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、次いで分取 H P L C (N H ₄ H C O ₃ / アセトニトリル系) により精製し、次いで凍結乾燥して、化合物 2 0 1 (N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、4 2 m g 、収率 3 0 %) を白色の固体として得た。

【 0 1 7 2 】

40

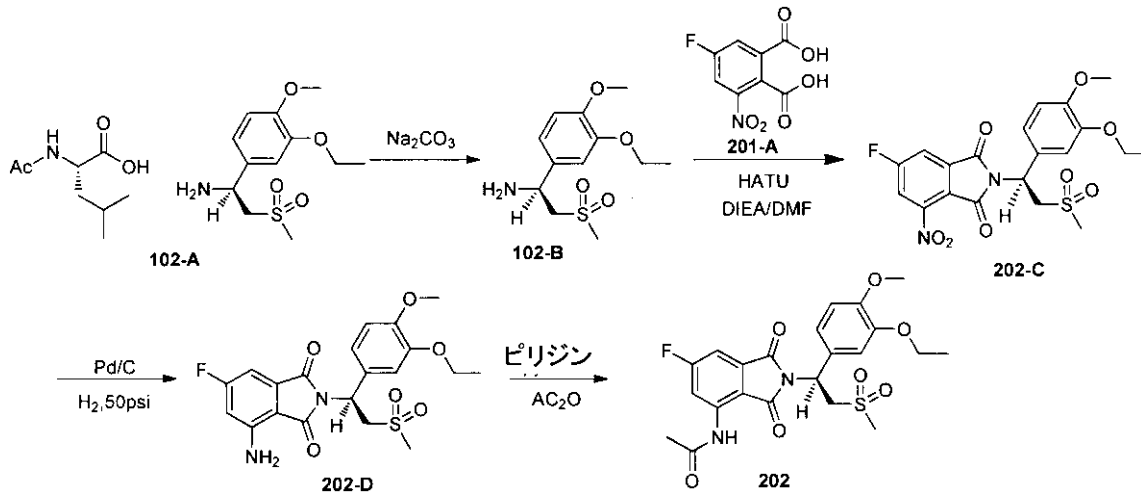
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 9.77 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 477 ([M - 1] ⁺).

例 7

化合物 2 0 2 の合成

【 0 1 7 3 】

【化26】



10

【0174】

工程1．化合物102-Bの合成

H₂O (10 mL) 中の102-A ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン(S)-2-アセトアミド-4-メチルペンタノエート、800 mg、1.79 mmol) の溶液に、Na₂CO₃ の飽和水溶液を加えてpH = 10にし、次いで混合物をEtOAc (30 mL * 2) で抽出した。合わせたEtOAc溶液を乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、460 mg、収率94%) を黄色の固体として得た。

20

【0175】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.27-1.35 (m, 3H).

工程2．化合物202-Cの合成

DMF (15 mL) 中の102-Bの溶液に、化合物201-A (3-ニトロ-5-フッ素フタル酸、386 mg、1.68 mmol)、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、1.4 g、3.7 mmol) およびDIEA (N,N-ジイソプロピルエチルアミン、760 mg、5.88 mmol) を加え、次いで混合物を25 °Cで一晩攪拌した。反応混合物に、H₂O (10 mL) を加え、次いで15分間攪拌し、EtOAc (100 mL) で抽出した。EtOAc溶液をブライン (20 mL * 2) で洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、PE : EtOAc (3 : 1 ~ 1 : 1) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、202-C ((S)-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-4-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン、330 mg、収率42%) を黄色の固体として得た。

30

40

【0176】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.18-4.31 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

工程3．化合物202-Dの合成

EtOAc (20 mL) 中の202-C (330 mg、0.704 mmol) の混合物に、Pd/C (10%、50% H₂O、40 mg) を加え、次いでH₂ (50 psi) 雰囲気下において25 °Cで4時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、202-D ((S)-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルス

50

ルホニル)エチル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン、289mg、収率94%)を黄色の固体として得た。

【0177】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.06 (s, 1H), 6.93 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.70-6.73 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 3.99-4.10 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程4. 化合物202の合成

ピリジン(30mL)中の202-D(289mg、0.66mmol)の溶液に、AC₂O(5mL)を加え、混合物を70℃に加熱し、一晚撹拌した。混合物を濃縮した。次いで、CH₃CN(10mL*2)を加え、混合物をさらに2回濃縮して、残留物を得、これを、(PE:EtOAc=1:1)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物(200mg)を得、これを分取HPLCによりさらに精製して、生成物202((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、84mg、収率26%)を黄色の固体として得た。

【0178】

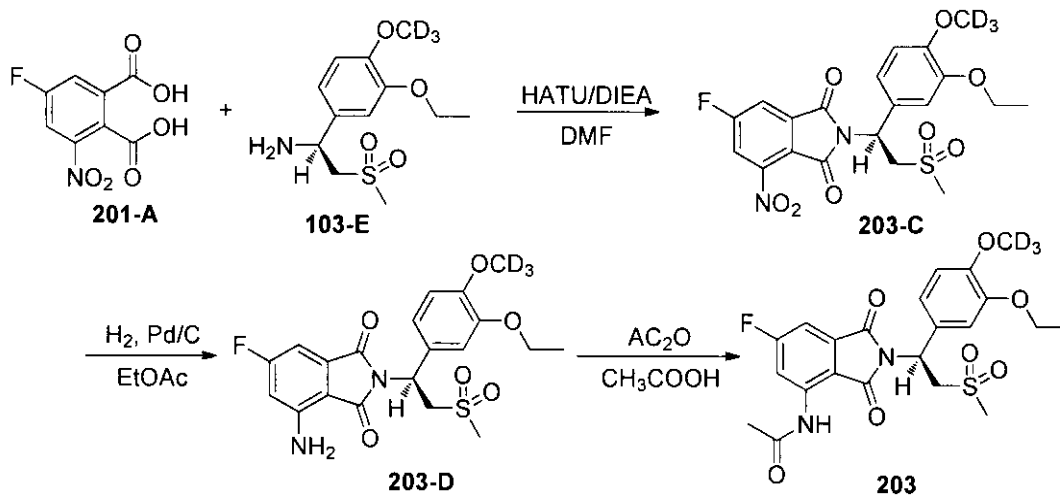
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 496.0 ([M+18]⁺).

例8

化合物203の合成

【0179】

【化27】



【0180】

工程1. 化合物203-Cの合成

DMF(30mL)中の103-E((S)-1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)(680mg、2.46mmol)の混合物に、201-A(3-ニトロ-5-フッ素フタル酸、564mg、2.46mmol)、HATU(2.06g、5.41mmol)およびDIEA(1.1g、9.61mmol)を25℃で加え、次いで、混合物を25℃で一晩撹拌した。反応混合物にH₂O(15mL)を加え、15分間撹拌し、次いでEtOAc(150mL)で抽出した。有機相をブライン(50mL*3)で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、PE:EtOAc(3:1~1:1)を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、203-C((S)-2-(1-(3-エトキシ

- 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 6 - フルオロ - 4 - ニトロイソインドリン - 1, 3 - ジオン、605 mg、収率52%)を黄色の固体として得た。

【0181】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.34-8.38 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 5.76-5.79 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 3H).

工程2. 化合物203-Dの合成

EtOAc(20 mL)中の203-C(605 mg、1.29 mmol)の混合物に、Pd/C(10%、50% H₂O、60 mg)を加え、H₂雰囲気(50 psi)下において25 で4時間反応させた。混合物を濾過し、濃縮して、203-D((S)-4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン、518 mg、収率91%)を黄色の固体として得た。

【0182】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.06 (s, 1H), 6.78-6.93 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 4H), 5.71 (dd, J = 10.48, 4.4 Hz, 1H), 4.30-4.33 (m 1H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

工程3. 化合物203の合成

CH₃COOH(6 mL)中の203-D(247 mg、0.56 mmol)の溶液に、Ac₂O(3 mL)を加えた。混合物を85 に加熱し、5時間反応させ、次いで濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を得た。ヘキサン(5 mL)を生成物に加え、混合物を2時間攪拌し、次いで濾過して、化合物203((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、123 mg、収率46%)を黄色の固体として得た。

【0183】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 499.0 ([M+18]⁺).

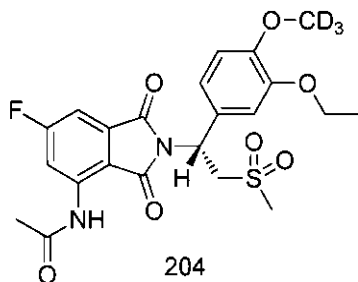
例9

化合物204、205、206、および207の合成

化合物204、205、206および207は、対応する基質を化合物103-Eに置きかえ、例8の化合物203の合成方法に従って合成した。

【0184】

【化28】



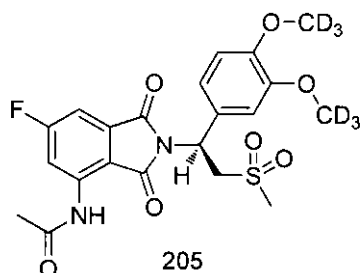
【0185】

(R)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: 499.0 ($[\text{M}+18]^+$)

【 0 1 8 6 】

【 化 2 9 】



10

【 0 1 8 7 】

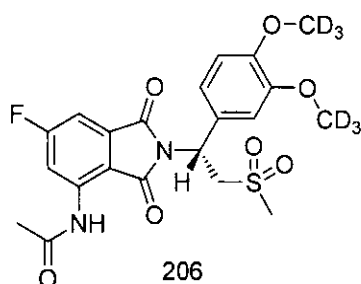
(S) - N - (2 - (1 - (3 , 4 - d_6 - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.80 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H), 4.16 ((dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 488.0 ($[\text{M}+18]^+$)

20

【 0 1 8 8 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 8 9 】

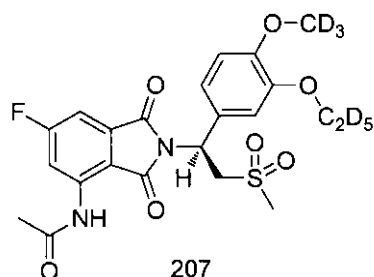
(R) - N - (2 - (1 - (3 , 4 - d_6 - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 488.0 ($[\text{M}+18]^+$)

40

【 0 1 9 0 】

【 化 3 1 】



50

【0191】

(S)-N-(2-(1-(3-d₅-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

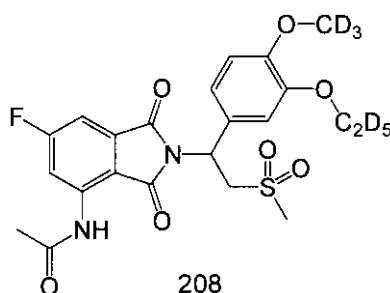
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS : 504.0 ([M+18]⁺)

化合物208、209および210は、対応する基質を化合物103-Eに置きかえ、例8の化合物203の合成方法に従って合成することができる。

10

【0192】

【化32】



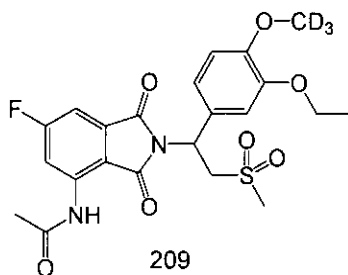
20

【0193】

N-(2-(1-(3-d₅-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0194】

【化33】



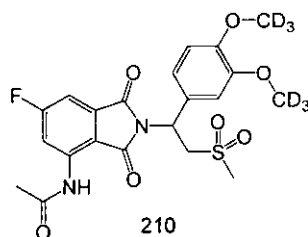
30

【0195】

N-(2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0196】

【化34】



40

【0197】

N-(2-(1-(3,4-d₆-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

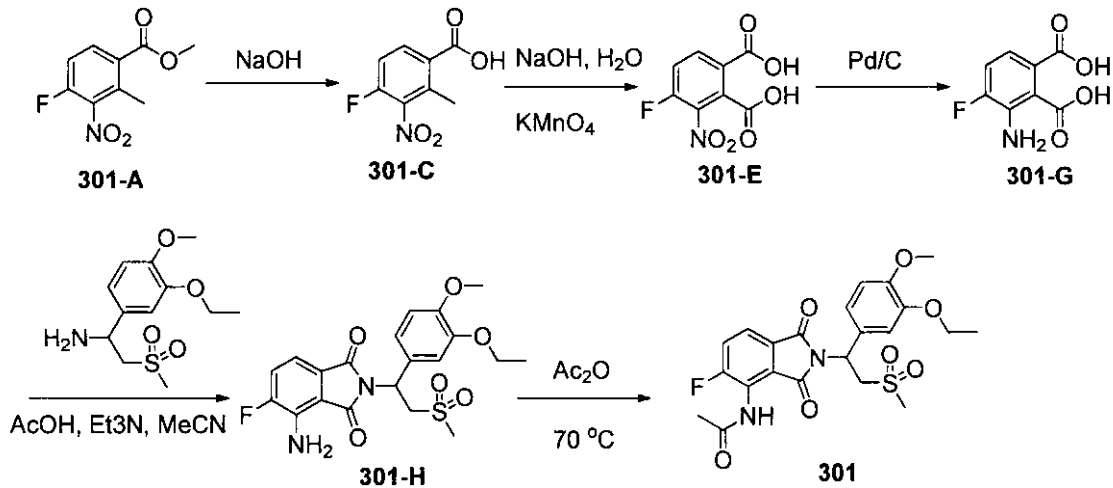
50

例 10

化合物 301 の合成

【 0 1 9 8 】

【 化 3 5 】



10

【 0 1 9 9 】

工程 1 . 化合物 301 - C の合成

H₂O / MeOH (30 mL / 30 mL) 中の化合物 301 - A (メチル 4 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾエート、3.0 g、14.1 mmol)、NaOH (1.6 g、42.3 mmol) の溶液を 25 で一晩撹拌した。次いで、混合物を pH = 5 に調節し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 301 - C (4 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸、2.8 g、収率 100%) を白色の固体として得た。

20

【 0 2 0 0 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.06-8.11 (m, 1H), 8.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

工程 2 . 化合物 301 - E の合成

H₂O (30 mL) 中の 301 - C (2.8 g、14.1 mmol)、NaOH (1.6 g、42 mmol) の溶液に、KMnO₄ (17.7 g、112 mmol) を 85 で 3 時間かけて少量ずつ加え、次いで混合物を 85 で 3 時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、ケーキを H₂O (50 mL × 3) で洗浄した。濾液を pH = 1 に調節し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、301 - E (4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸、900 mg、収率 28%) を白色の固体として得た。

30

【 0 2 0 1 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.12-8.17 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H).

工程 3 . 化合物 301 - G の合成

MeOH (30 mL) 中の 301 - E (900 mg、3.9 mmol) の溶液に、Pd/C (180 mg、10%、50%水) を加えた。混合物を H₂ (50 psi) 雰囲気下において 25 で一晩撹拌した。完了した後、混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して、301 - G (3 - アミノ - 4 - フルオロフタル酸、700 mg、粗物質) を黄色の固体として得た。

40

【 0 2 0 2 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.13-7.20 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H).

工程 4 . 化合物 301 - H の合成

CH₃CN (20 mL) 中の 301 - G (300 mg、1.5 mmol)、1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン (356 mg、1.5 mmol)、AcOH (660 mg、15 mmol)、Et₃N (758 mg、5.25 mmol) の溶液を 0 °C に冷却し、10 分間撹拌した。その後、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で抽出し、抽出液をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗物質を得た。粗物質を EtOAc (100 mL) で再抽出し、抽出液をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 301 - H (300 mg、収率 80%) を白色の固体として得た。

50

g、7.5 mmol)の溶液をN₂雰囲気下において80 で一晩攪拌した。次いで溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 2/1)により精製して、化合物301-H (4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン、150 mg、収率23%)を黄色の固体として得た。

【0203】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.37-7.44 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

工程5. 化合物301の合成

Ac₂O (6 mL)中の301-H (100 mg、0.23 mmol)の溶液を70で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、分取HPLC (NH₄HCO₃/アセトニトリル系)により精製し、次いで凍結乾燥して、化合物301 (N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、37 mg、収率34%)を白色の固体として得た。

【0204】

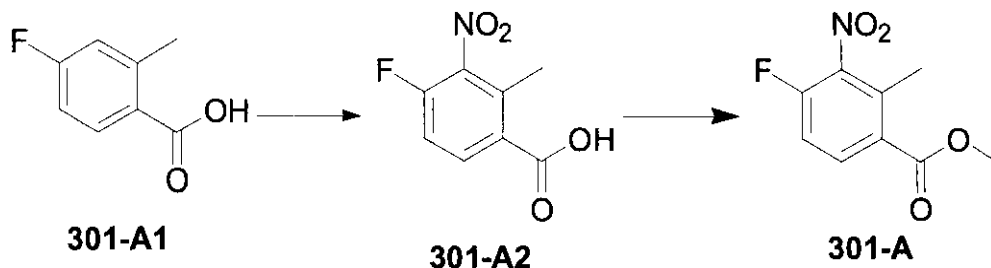
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.16 (s, 1H), 7.69-7.82 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 5.72-5.77 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 477 ([M-1]⁺).

20

出発材料301-Aの合成

【0205】

【化36】



30

【0206】

化合物301-A1 (4-フルオロ-2-メチル安息香酸、CAS番号321-21-1、100 g、649 mmol)を660 mLの発煙HNO₃に滴加して、温度を10未満に保持した。混合物を1~2時間攪拌した。混合物を氷水(2.4 L)に注ぎ30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、冷水で洗浄し、次いで1.5 LのEtOAcに溶解した。EtOAc相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濾過した。Na₂SO₄固体をEtOAc(200 mL * 3)で洗浄した。合わせたEtOAc相を濃縮して、粗生成物301-A2を得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

40

【0207】

1.5 Lのメタノール中の301-A2 (110 g、502 mmol)の溶液に、20 mLの濃H₂SO₄を加えた。混合物を一晩加熱還流した。混合物を室温に冷却し、次いで約100 mLに濃縮し、次いで500 mLの冷水で希釈した。混合物をEtOAc(500 mL * 3)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、EtOAcで洗浄し、EtOAc相を濃縮乾燥して、粗生成物を得た。粗物質をPE/EtOAc(10:1、400 mL)から再結晶化させて、大部分の主要副産物を除去し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc:100:1)により精製して、生成物301-A (メチル4-フル

50

オロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾエート、20 g、2工程の収率19%)を得た。

【0208】

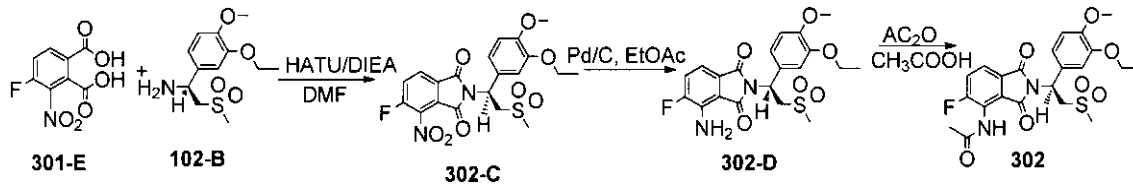
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.08 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.0 Hz, 1H), , 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

例 1 1

化合物 302 の合成

【0209】

【化37】



10

【0210】

工程 1 . 化合物 302 - C の合成

DMF (60 mL) 中の 102 - B ((S) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン、954 mg、3.49 mmol) の混合物に、301 - E (3 - ニトロ - 4 - フッ素フタル酸、800 mg、3.49 mmol)、HATU (CAS No. 148893 - 10 - 1、2.08 g、5.478 mmol) および DIEA (CAS No. 7087 - 68 - 5、1.58 g、12.2 mmol) を 5 で加えた。反応混合物を 25 で一晩撹拌した。反応混合物に、H₂O (20 mL) を加え、15 分間撹拌し、EtOAc (100 mL) で抽出した。EtOAc 溶液をブライン (50 mL * 3) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、PE : EtOAc (2 : 1 ~ 1 : 1) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、302 - C ((S) - 2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 5 - フルオロ - 4 - ニトロイソインドリン - 1, 3 - ジオン、369 mg、収率 25%) を黄色の固体として得た。

20

【0211】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

工程 2 . 化合物 302 - D の合成

EtOAc (15 mL) 中の 302 - C (396 mg、0.85 mmol) の混合物に、Pd/C (50 mg、10%、50% H₂O) を加え、反応混合物を H₂ (50 psi) 雰囲気下において 25 で 4 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、302 - D ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン、327 mg、収率 88%) を黄色の固体として得た。

【0212】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.37-7.43 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 5.70-5.73 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 3H).

40

工程 3 . 化合物 302 の合成

HOAc (4 mL) 中の 302 - D (132 mg、0.302 mmol) の溶液に、Ac₂O (2 mL) を加え、混合物を 85 に加熱し、85 で 5 時間反応させた。この混合物を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈した。EtOAc 溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 302 ((S) - N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 5 - フルオロ -

50

1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、31 mg、収率 21%) を白色の固体として得た。

【0213】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.13 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 5.75 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: 476.9 ($[\text{M}-1]^-$).

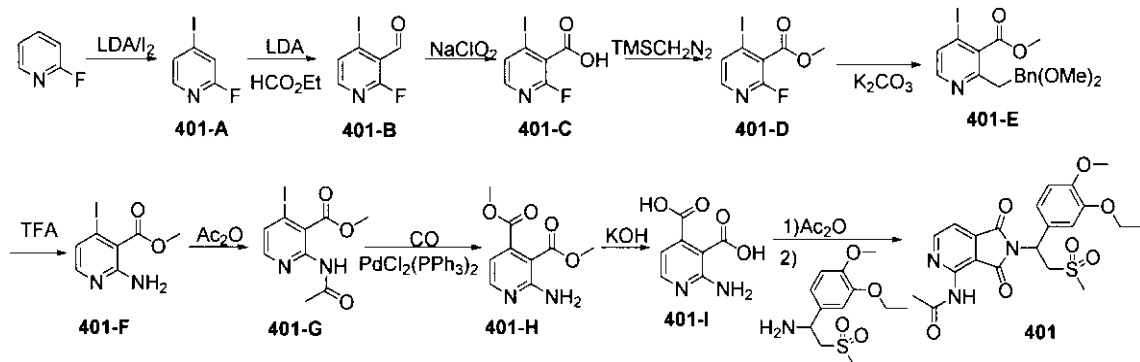
例 12

化合物 401 の合成

10

【0214】

【化38】



20

【0215】

工程 1 . 化合物 401 - A の合成

LDA (リチウムジイソプロピルアミド) 溶液の調製 :

100 mL の無水 THF 中のジイソプロピルアミン (35 mL、0.25 mol) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 N、96 mL、0.24 mol) を N_2 雰囲気下において -30 で滴加し、温度を -30 未満に保持した。反応溶液を -30 で 15 分間、次いで 0 で 30 分間攪拌した。

30

【0216】

100 mL の無水 THF 中の 2 - フルオロピリジン (CAS No. 372 - 48 - 5、19.42 g、0.2 mol) の溶液を N_2 雰囲気下で -70 に冷却した。上記の LDA 溶液をこの溶液に滴加し、その間、温度を -70 未満に保持した。次いで溶液を -70 で 1 時間攪拌した。反応混合物に、50 mL の無水 THF 中の I_2 (61 g、0.24 mol) の溶液を滴加し、次いで反応物を -75 で 1 時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl でクエンチさせ、25 で 30 分間攪拌した。THF を蒸発により除去した。残留物を EtOAc (500 mL * 2) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、濃縮乾燥して、粗生成物 401 - A (2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン、30 g、収率 67%) を得た。

40

【0217】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.37-8.43 (m, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H).

工程 2 . 化合物 401 - B の合成

LDA 溶液の調製 :

300 mL の無水 THF 中のジイソプロピルアミン (17 mL、96.9 mmol) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (46.5 mL、116 mmol) を N_2 雰囲気下において -30 で滴加し、温度を -30 未満に保持した。次に溶液を -30 で 15 分間、次いで 0 で 30 分間攪拌した。

【0218】

100 mL の無水 THF 中の 401 - A (21.6 g、96.9 mmol) の溶液を -

50

70 に冷却した。上記の LDA 溶液をこの溶液に滴加し、その間、温度を -70 未満に保持した。次いで、溶液を -70 で1時間攪拌した。ギ酸エチル (10 mL、121 mmol) をこの溶液に滴加し、1時間かけて -50 にゆっくりと温めた。反応混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチさせ、25 で30分間攪拌した。THF を蒸発により除去し、反応溶液を EtOAc (300 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。Na₂SO₄ を濾過し、有機相を濃縮乾燥し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc : 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、生成物 401-B (2-フルオロ-4-ヨードニコチンアルデヒド、13.0 g、収率 53%) を得た。

【0219】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

工程3. 化合物 401-C の合成

アイスエーター (ice-eater) で冷却した 466 mL の t-BuOH および 133 mL の水中の 401-B (13.3 g、53 mmol) の溶液に、2-メチル-2-ブテン (13.3 g、53 mmol)、Na₂HPO₄ (70 g、583 mmol) を加え、続いて NaClO₂ (24 g、265 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を 25 で、1.5時間攪拌し、次いで 800 mL の DCM で希釈し、6N / HCl で pH = 2 に酸性化した。有機相を分離し、水相を DCM / MeOH (20 : 1、1000 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮乾燥した。残留物を DCM / PE (1 : 1) から結晶化して、生成物 401-C (2-フルオロ-4-ヨードニコチン酸、11.5 g、収率 81%) を得た。

【0220】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 14.26 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 3.9, 0.6 Hz, 1H).

工程4. 401-D の合成

氷水で冷却した 40 mL の MeOH および Et₂O (40 mL) 中の 401-C (10.3 g、38.6 mmol) の溶液に、TMSCl₂N₂ (29 mL、57.9 mmol) を滴加した。混合物を 25 で一晩攪拌した。氷水を加えて、反応をクエンチさせた。溶媒を蒸発により除去し、飽和 NaHCO₃ を加え、混合物を 30分間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥して、生成物 401-D (メチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチネート、9.6 g、収率 88%) を得た。

【0221】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

工程5. 化合物 401-E の合成

50 mL の DMSO 中の 401-D (9.6 g、34.1 mmol) および 2,4-ジメトキシベンジルアミン (7.41 g、44.3 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (11.8 g、68.2 mmol) を加えた。混合物を 25 で5時間攪拌し、次いで 500 mL の EtOAc で希釈した。混合物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc : 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、生成物 401-E (メチル 2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-4-ヨードニコチネート、10.66 g、収率 73%) を得た。

【0222】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

工程6. 化合物 401-F の合成

10

20

30

40

50

氷水で冷却した80 mLのDCM中の401-E (10.66 g、24.9 mmol)の溶液に、30 mLのTFAを加えた。混合物を25 で3時間攪拌し、濃縮乾燥した。混合物を飽和NaHCO₃で塩基性化した。固体を濾過し、氷水で洗浄し、乾燥して、生成物401-F (メチル2-アミノ-4-ヨードニコチネート、5.54 g、収率80%)を得た。

【0223】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

工程7. 化合物401-Gの合成

100 mLのHOAcおよび50 mLのAc₂O中の401-F (5.54 g、0.02 mmol)の溶液を80 で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾燥し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc: 1:1~1:2) により精製して、生成物401-G (メチル2-アセトアミド-4-ヨードニコチネート、2.7 g、42%)を得た。

【0224】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.56 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

工程8. 化合物401-Hの合成

50 mLのMeOH中の401-G (3.2 g、10 mmol)の溶液に、DIEA (3.1 mL、20 mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂ (702 mg、1 mmol)を加えた。混合物を50 MPaのCO雰囲気下において100 で一晩攪拌した。25 に冷却し、濃縮乾燥し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc: 5:1~2:1) により精製して、生成物401-H (ジメチル2-アミノピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.8 g、収率86%)を得た。

【0225】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

工程9. 化合物401-Iの合成

20 mLの20% KOH溶液および20 mLのTHF中の401-H (400 mg、1.9 mmol)の溶液を25 で一晩攪拌した。TMBE (50 mL)で抽出し、有機相を分離し、水相を2 N HClでpH = 2に酸性化した。得られた固体を濾過し、氷水で洗浄し、乾燥して、生成物401-I (2-アミノピリジン-3,4-ジカルボン酸、285 mg、収率82%)を得た。

【0226】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H),

工程10. 化合物401の合成

20 mLのAc₂O中の401-I (500 mg、2.75 mmol)の溶液を3時間加熱還流した。次いで混合物を室温に冷却し、濃縮乾燥し、残留物を20 mLのHOAcに溶解し、続いて1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン (750 mg、2.75 mmol)を加えた。反応混合物を一晩還流し、次いで25 に冷却し、20 mLのAc₂Oを加え、85 でさらに5時間攪拌した。混合物を25 に冷却し、濃縮乾燥し、分取HPLCにより精製して、生成物401 (N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)アセトアミド、735 mg、収率58%)を得た。

【0227】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.51 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.

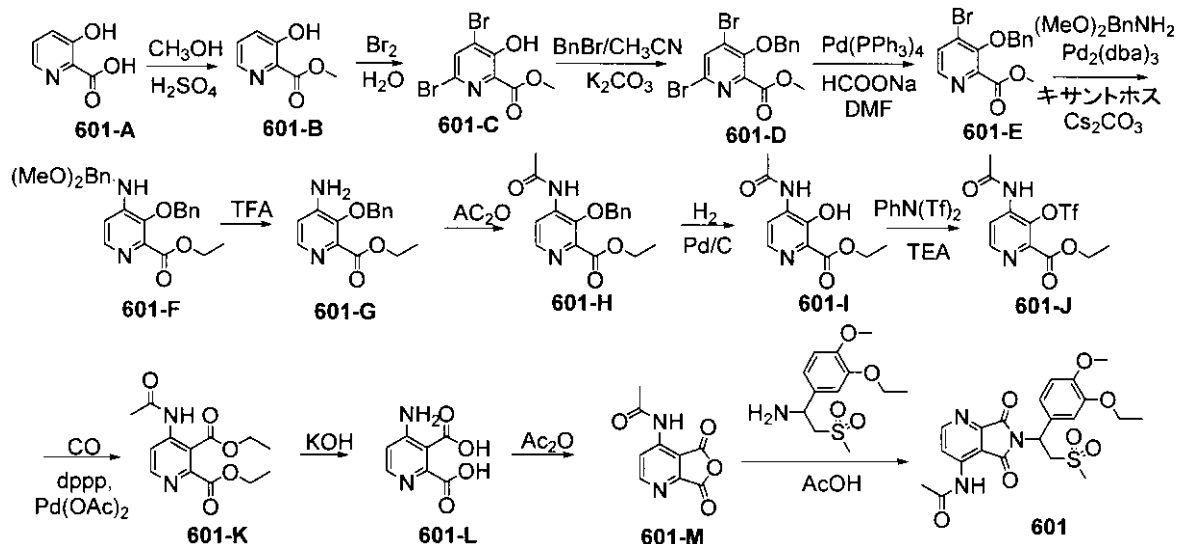
32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+)]⁺ = 461.9.

例 1 3

化合物 601 の合成

【0228】

【化39】



10

20

【0229】

工程 1 . 化合物 601 - B の合成

MeOH (600 mL) 中の 601 - A (3 - ヒドロキシピコリン酸、CAS No . 874 - 24 - 8、60 g、430 mmol) の溶液に、濃 H₂SO₄ (60 mL) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を 80 ° で一晩加熱した。固体 Na₂CO₃ で pH = 7 に調節し、混合物を濾過し、ケーキを EtOAc (500 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、601 - B (メチル 3 - ヒドロキシピコリネート、40 g、収率 61%) を白色の固体として得た。

【0230】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.60 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 4.05 (s, 3H).

30

工程 2 . 化合物 601 - C の合成

H₂O (1500 mL) 中の化合物 601 - B (30 g、196 mmol) の溶液に、Br₂ (94 g、590 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を 30 ° で一晩攪拌した。次いで混合物を DCM (500 mL * 2) で抽出し、ブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 601 - C (メチル 4,6 - ジブromo - 3 - ヒドロキシピコリネート、49 g、収率 81%) を白色の固体として得た。

【0231】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 11.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).

工程 3 . 化合物 601 - D の合成

CH₃CN (1 L) 中の化合物 601 - C (49 g、157 mmol)、BnBr (80.5 g、472 mmol) および K₂CO₃ (98 g、710 mmol) の溶液を一晩加熱還流した。混合物を 25 ° に冷却した。固体を濾過により除去し、濾液を蒸発させて、残留物を得、これを、PE : EtOAc = 10 : 1 (100 mL) により 30 ° で 1 時間粉碎することによって精製して、601 - D (メチル 3 - (ベンジルオキシ) - 4,6 - ジブromoピコリネート、43 g、収率 68%) を黄色の固体として得た。

40

【0232】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

工程 4 . 601 - E の合成

50

DMF (1 L) 中の 601-D (43 g、107 mmol)、HCOONa (8.7 g、128 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (6.2 g、5.35 mmol) を加えた。混合物を 80 で一晩攪拌した。H₂O (5 L) を加え、混合物を EtOAc (1 L * 2) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液をブライン (1 L * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc = 10 : 1 で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-E (メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-プロモピコリネート、14.8 g、43%) を黄色の固体として得た。

【0233】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.27 (dd, J = 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

10

工程 5 . 化合物 601-F の合成

トルエン (350 mL) 中の 601-E (14.7 g、45.63 mmol)、2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン (9.92 g、59.32 mmol)、キサントホス (1.58 g、2.74 mmol)、Cs₂CO₃ (22.3 g、68.5 mmol) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.84 g、0.913 mmol) を N₂ 雰囲気下に加えた。次いで混合物を 100 で 2 日間加熱した。反応溶液を濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-F (エチル 3-(ベンジルオキシ)-4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピコリネート、8.4 g、58%) を橙色の油状物として得た。

20

【0234】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.40-6.45 (m, 2H), 5.26-5.31 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 6 . 化合物 601-G の合成

DCM (ジクロロメタン、60 mL) および TFA (トリフルオロ酢酸、30 mL) 中の 601-F (7.33 g、17.4 mmol) の溶液を、30 で 4 時間攪拌した。H₂O (50 mL) を加え、DCM (50 mL * 2) で抽出した。合わせた DCM 溶液を乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-G (エチル 4-アミノ-3-(ベンジルオキシ)ピコリネート、4.0 g、85%) を褐色の油状物として得た。

30

【0235】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 5H), 6.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 7 . 化合物 601-H の合成

Ac₂O (40 mL) 中の 601-G (4.0 g、15.5 mmol) の溶液を 100 で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 601-H (エチル 4-アセトアミド-3-(ベンジルオキシ)ピコリネート、3.17 g、69%) を黄色の油状物として得た。

40

【0236】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) .38-8.438 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 8 . 化合物 601-I の合成

MeOH (30 mL) および EtOAc (30 mL) 中の 601-H (3.17 g、0.01 mmol) の混合物に、Pd/C (10%、50% H₂O、0.32 g) を加えた。次いで、混合物を H₂ (50 psi) 雰囲気下において 30 で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物 601-I (エチル 4-アセトアミド-3-ヒド

50

ロキシピコリネート、1.67 g、74%)を褐色の固体として得た。

【0237】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 10.99 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程9. 化合物601-Jの合成

DMF (30 mL)中の化合物601-I (1.53 g、6.8 mmol)の混合物に、 Et_3N (1.44 g、14.28 mmol)および N,N -ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン (3.83 g、10.7 mmol)を加え、混合物を25で3時間攪拌した。水(500 mL)を加え、混合物を EtOAc (200 mL * 2)で抽出した。合わせた EtOAc 溶液をブライン(200 mL * 2)で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、 $\text{PE}:\text{EtOAc}$ (2:1)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物601-J (エチル4-アセトアミド-3-(トリフルオロメチルスルホニル)オキシ)ピコリネート、2.0 g、83%)を無色の油状物として得た。

10

【0238】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.56-8.61 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程10. 化合物601-Kの合成

DMSO (1.84 mL)および EtOH (50 mL)中の化合物601-J (1.85 g、5.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (233 mg、1.04 mmol)、 DPPP (1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、429 mg、1.04 mmol)および Et_3N (1.16 g、11.5 mmol)の混合物を70で一晩加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを、 $\text{PE}:\text{EtOAc}$ (1:1)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物601-K (ジエチル4-アセトアミドピリジン-2,3-ジカルボキシレート、1.0 g、69%)を無色の油状物として得た。

20

【0239】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.50 (s, 1H), 8.56-8.66 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.35-1.44 (m, 6H).

30

工程11. 化合物601-Lの合成

KOH (20%、50 mL、水溶液)および THF (50 mL)中の601-K (1.0 g、3.6 mmol)の混合物を25で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を MeOH (100 mL)で希釈し、50で1時間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮して、生成物601-L (4-アミノピリジン-2,3-ジカルボン酸、0.9 g、粗物質)を白色の固体として得た。

【0240】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.52-9.26 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

工程12. 化合物601-Mの合成

Ac_2O (30 mL)中の化合物601-L (0.9 g)の混合物を80で一晩加熱した。次いで溶媒を除去して、生成物601-M (N-(5,7-ジオキソ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)アセトアミド、0.6 g)を褐色の油状物として得た。

40

【0241】

工程13. 化合物601の合成

AcOH (20 mL)中の化合物601-M (0.6 g)および[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン] (0.8 g、2.9 mmol)の混合物を120で3時間加熱した。溶媒を除去して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、標的生成物601 (N-(6-(1-(3-エトキシ

50

- 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) アセトアミド、 7 1 m g、 3 工程の収率 4 %) を得た。

【 0 2 4 2 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.17-4.33 (m, 2H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS [(M+1)]⁺ = 462.0.

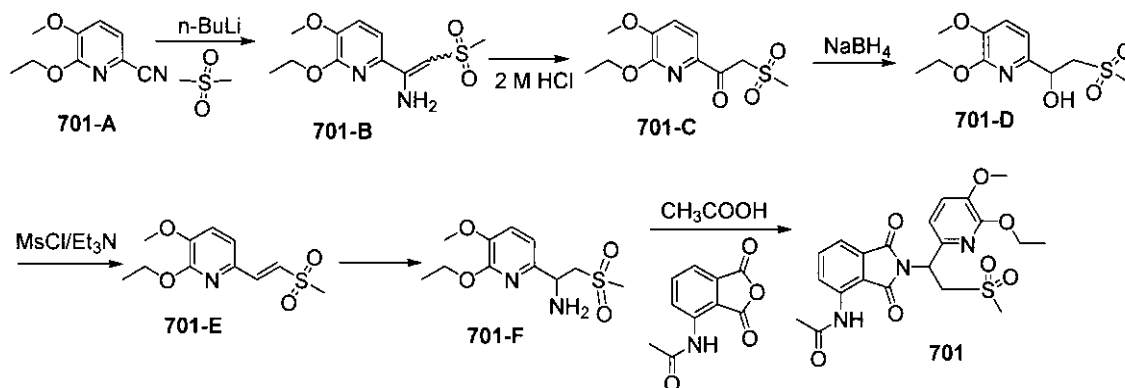
例 1 4

10

化合物 7 0 1 の合成

【 0 2 4 3 】

【 化 4 0 】



20

【 0 2 4 4 】

工程 1 . 化合物 7 0 1 - B の合成

氷水で 0 に冷却した 1 5 0 m L の無水 T H F 中の D M S O (3 . 7 9 g、 4 0 . 3 m m o l) の溶液に、 n - B u L i (2 . 5 M、 1 6 . 1 m L、 4 0 . 3 m m o l) を N₂ 雰囲気下でゆっくりと滴加した。次いで反応混合物を氷水浴において 2 時間攪拌した。 3 0 m L の無水 T H F 中の 7 0 1 - A (6 - エトキシ - 5 - メトキシピコリノニトリル、 2 . 8 7 g、 1 6 . 1 m m o l) の溶液を、この溶液に滴加した。次いで、混合物を氷水浴において 0 で 2 時間攪拌した。混合物を氷水でクエンチさせ、 T H F を蒸発により除去した。混合物を E t O A c (5 0 0 m L * 3) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥し、濃縮乾燥し、 P E / E t O A c (2 : 1) から結晶化して、生成物 7 0 1 - B (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エテンアミン、 3 . 5 g、 収率 8 0 %) を得た。

30

【 0 2 4 5 】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 2 : 化合物 7 0 1 - C の合成

40

氷水で冷却した 1 0 0 m L の T H F 中の 7 0 1 - B (4 . 2 g、 1 5 . 4 m m o l) の溶液に、 2 N H C l (5 0 m L) を加えた。混合物を 2 5 で一晩攪拌した。 T H F を蒸発させ、混合物を飽和 N a H C O₃ で塩基性化し、次いで E t O A c (2 0 0 m L * 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、生成物 7 0 1 - C (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エテノン、 4 . 0 g、 収率 9 5 %) を得た。

【 0 2 4 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

50

工程 3.701-D の合成

氷水で冷却した 100 mL の MeOH 中の 701-C (4.0 g、14.6 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.11 g、29.3 mmol) を少量ずつ加え、25 で 2 時間攪拌した。次いで混合物を 2N HCl (20 mL) でクエンチさせ、30 分間攪拌し、濃縮乾燥し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、次いで DCM/MeOH (20:1、400 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物 701-D (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタノール、4.0 g、収率 100%) を得、これを次の工程に直接使用した。

【0247】

10

工程 4. 化合物 701-E の合成

氷水で冷却した 100 mL の DCM 中の 701-D (4.0 g、14.53 mmol) の溶液に、Et₃N (4.0 mL、29.0 mmol) を加え、続いて MsCl (1.7 mL、21.8 mmol) を滴加した。混合物を 25 で一晩攪拌し、次いで氷水でクエンチさせ、30 分間攪拌し、次いで DCM で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥し、PE/EtOAc (1:1) から結晶化して、生成物 701-E (2-エトキシ-3-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、1.8 g、収率 48%) を得た。

【0248】

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 5. 化合物 701-F の合成

5 mL の水中の B(OH)₃ (70 mg、0.81 mmol) の溶液を 50 に加熱し、15 分間攪拌した。701-E (140 mg、0.54 mmol) を加え、30 分間攪拌し、次いで 20 mL の NH₃・H₂O を加えた。混合物を密閉管の中で、80 で 3 日間攪拌した。次いで混合物を 25 に冷却し、濃縮乾燥し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、30 分間攪拌し、次いで DCM/MeOH (50 mL * 3) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物 701-F (1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、110 mg) を得た。

30

【0249】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 6. 化合物 701 の合成

20 mL の HOAc 中の 701-F (110 mg、0.4 mmol) の溶液に、(N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、CAS 番号 6296-53-3、82 mg、0.4 mmol) を加えた。混合物を一晩加熱還流し、次いで 25 に冷却し、濃縮乾燥し、分取 HPLC により精製して、生成物 701 (N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、123 mg、2 工程の収率 49%) を得た。

40

【0250】

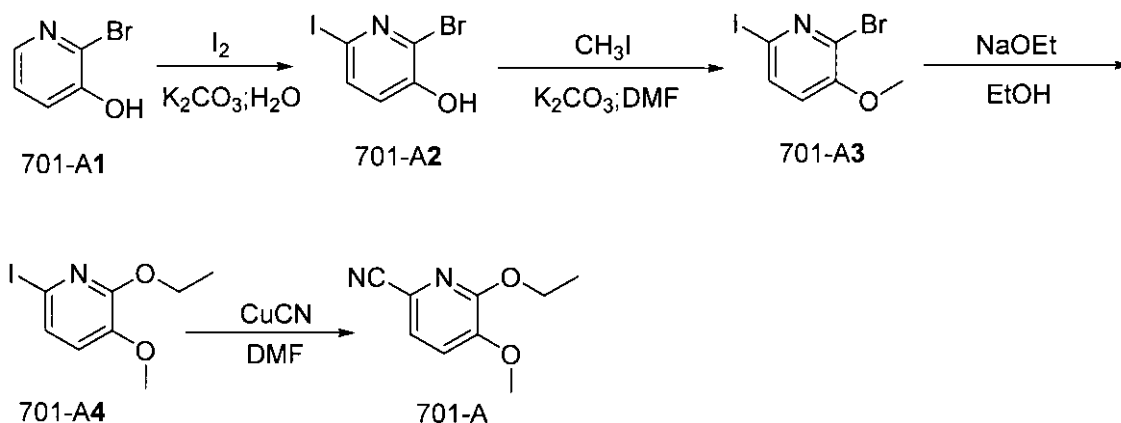
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (dd, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 462.0.

出発材料 701-A の合成:

【0251】

50

【化 4 1】



10

【 0 2 5 2】

化合物 701 - A 2 の合成 :

H₂O (600 mL) 中の 701 - A 1 (2 - ブロモ - ピリジン - 3 - オール、CAS 番号 6602 - 32 - 0、60 g、0.35 mol) の溶液に、K₂CO₃ (96.7 g、0.7 mol)、I₂ (90.7 g、0.357 mol) を加えた。反応混合物を 15 で一晩攪拌した。混合物を 3 N HCl で pH 5 に調節した。得られた固体を濾過により収集し、水 (200 mL * 3) で洗浄し、乾燥して、701 - A 2 (2 - ブロモ - 6 - ヨードピリジン - 3 - オール、101 g、収率 97%) を黄色の固体として得た。

20

【 0 2 5 3】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.11 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

化合物 701 - A 3 の合成 :

200 mL の DMF 中の 701 - A 2 (2 - ブロモ - 6 - ヨードピリジン - 3 - オール、101 g、0.337 mol) の溶液に K₂CO₃ (70 g、0.506 mol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。CH₃I (57.4 g、0.404 mol) を加え、次いで混合物を 100 で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 L の H₂O に注ぎ、1 時間攪拌し、濾過し、水 (500 mL * 2) で洗浄し、固体を収集し、それを PE : EtOAc = 2 : 1 (300 mL) により 15 で 1 時間スラリー化して、生成物 701 - A 3 (2 - ブロモ - 6 - ヨード - 3 - メトキシピリジン、74 g、収率 70%) を褐色の固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

化合物 701 - A 4 の合成 :

EtOH (1.5 L) の溶液に 27.6 g の Na を加え、次いで混合物を、固体が消滅するまで 15 で攪拌した。化合物 701 - A 3 (2 - ブロモ - 6 - ヨード - 3 - メトキシピリジン、37.7 g、0.12 mol) を加え、混合物を 100 で一晩加熱した。溶媒を除去した。残留物を EtOAc (1 L) で希釈し、溶液を水 (1 L * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、生成物 701 - A 4 (2 - エトキシ - 6 - ヨード - 3 - メトキシピリジン、31.6 g、収率 94%) を褐色の固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物 701 - A の合成

300 mL の DMF 中の 701 - A 4 [2 - エトキシ - 6 - ヨード - 3 - メトキシピリジン] (31.6 g、0.113 mol) の溶液に、CuCN (12.2 g、0.136 mol) を加えた。混合物を 150 で 2 時間加熱し、次いで水 (1 L) で希釈し、EtOAc (500 mL * 2) で抽出した。有機相をブライン (500 mL * 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固して、701 - A (6 - エトキシ - 5 - メトキシピコリノニトリル、20 g、収率 99%) を黄色の固体として得た。

50

【 0 2 5 4 】

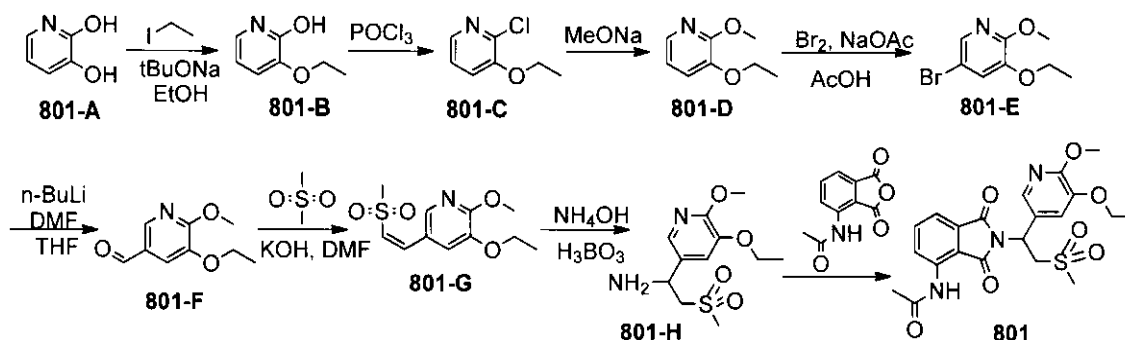
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

例 1 5

化合物 8 0 1 の合成

【 0 2 5 5 】

【 化 4 2 】



10

【 0 2 5 6 】

工程 1 . 化合物 8 0 1 - B の合成

EtOH (200 mL) 中の化合物 8 0 1 - A (ピリジン - 2 , 3 - ジオール、CAS 番号 1 6 8 6 7 - 0 4 - 2、2 4 g、2 1 6 mmol) および NaOBu^t (20.75 g、2 1 6 mmol) の溶液に、ヨード - エタン (3 7 g、2 3 7 . 6 mmol) を加えた。混合物を 8 5 で一晩撹拌した。溶媒を蒸発により除去した。残留物を、 $\text{DCM} : \text{MeOH}$ (5 0 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 8 0 1 - B (3 - エトキシピリジン - 2 - オール、1 2 . 2 g、4 0 %) を褐色の固体として得た。

20

【 0 2 5 7 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 11.52 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

工程 2 . 化合物 8 0 1 - C の合成

POCl_3 (1 6 0 mL) 中の化合物 8 0 1 - B (1 2 . 2 g、8 7 . 7 mmol) の溶液を 8 0 で一晩撹拌した。溶媒を蒸発により除去した。残留物を水 (2 0 0 mL) で希釈し、混合物を NaHCO_3 で $\text{pH} = 8$ に調節し、次いで DCM (2 0 0 mL * 2) で抽出した。合わせた有機溶液を NaSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗物質を得、これを、 $\text{PE} : \text{EtOAc}$ (4 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 8 0 1 - C (2 - クロロ - 3 - エトキシピリジン、1 2 . 1 g、8 7 %) を黄色の油状物として得た。

30

【 0 2 5 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.93 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

40

工程 3 . 化合物 8 0 1 - D の合成

Na (1 3 . 1 g、5 7 1 mmol) を MeOH (2 5 0 mL) に注意深く加え、 Na が消滅するまで 3 0 で撹拌した。次いで化合物 8 0 1 - C (9 . 0 g、5 7 . 1 4 mmol) を混合物に加え、混合物を 2 日間加熱還流した。溶媒を除去した。残留物を DCM (3 0 0 mL) で希釈し、水 (2 0 0 mL * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、組成物 8 0 1 - D (3 - エトキシ - 2 - メトキシピリジン、7 . 2 g、収率 8 3 %) を黄色の油状物として得た。

【 0 2 5 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.71 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 5H), 1.46 (t, $J = 6.9$

50

Hz, 3H).

工程 4 . 化合物 8 0 1 - E の合成

AcOH (1 2 0 m L) 中の化合物 8 0 1 - D (7 . 2 g , 4 7 m m o l) および NaOAc (4 . 6 g , 5 6 . 4 m m o l) の溶液に、AcOH (2 0 m L) 中の Br₂ (9 . 0 g , 5 6 . 4 m m o l) を 1 0 でゆっくりと加えた。混合物を 3 0 で一晩攪拌した。反応混合物を氷 (3 0 0 g) に注ぎ、MTBE (メチル tert - ブチルエーテル、1 0 0 m L * 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc (2 0 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 8 0 1 - E (5 - プロモロ - 3 - エトキシ - 2 - メトキシピリジン、8 . 4 g , 7 7 %) を黄色の油状物として得た。

10

【 0 2 6 0 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.44-1.51 (m, 3H).

工程 5 . 化合物 8 0 1 - F の合成

THF (1 5 0 m L) 中の 8 0 1 - E (8 . 4 g , 3 6 . 2 m m o l) の溶液に、n - BuLi (1 7 . 4 m L , 2 . 5 M) を - 7 0 でゆっくりと加えた。混合物を - 7 0 で 1 . 5 時間攪拌した。DMF (7 m L , 9 0 . 5 m m o l) を反応混合物に加え、- 7 0 で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (1 0 0 m L) でクエンチさせ、EtOAc (1 0 0 m L * 2) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 8 0 1 - F (5 - エトキシ - 6 - メトキシニコチンアルデヒド、6 . 5 g) を赤色の固体として得た。

20

【 0 2 6 1 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.85 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.41-1.47 (m, 3H).

工程 6 . 化合物 8 0 1 - G の合成

DMF (4 0 0 m L) 中のジメチルスルホン (3 0 . 8 g , 3 2 8 m m o l) 、 KOH (1 . 8 4 g , 3 2 . 8 m m o l) の溶液に、DMF (1 0 0 m L) 中の 8 0 1 - F (5 . 9 4 g , 3 2 . 8 m m o l) をゆっくりと加えた。混合物を 3 0 で 3 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (5 0 0 m L) でクエンチさせ、EtOAc (5 0 0 m L * 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 0 0 m L * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc (2 : 1) で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 8 0 1 - G (3 - エトキシ - 2 - メトキシ - 5 - (2 - (メチルスルホニル) ビニル) ピリジン、0 . 7 1 g , 8 . 5 %) を褐色の固体として得た。

30

【 0 2 6 2 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.52 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 7 . 化合物 8 0 1 - H の合成

H₂O (6 m L) 中の H₃BO₃ (0 . 3 6 8 g , 5 . 9 5 m m o l) の溶液を 5 0 で 1 5 分間攪拌した。化合物 8 0 1 - G (1 . 1 g , 4 . 3 m m o l) を加え、5 0 で 1 5 分間攪拌した。次いで NH₄OH (6 0 m L) を加え、反応混合物を密閉管の中で、8 0 で 3 日間攪拌した。混合物を DCM (5 0 m L * 3) で抽出し、合わせた有機相を 2 N HCl (5 0 m L * 2) で抽出した。水相を NaOH で pH = 1 0 に調節し、DCM (1 0 0 m L * 2) で抽出した。合わせた DCM 溶液を乾燥し、濃縮して、生成物 8 0 1 - H (1 - (5 - エトキシ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン、0 . 7 1 g , 6 6 %) を得た。

40

【 0 2 6 3 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.71 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.09-3.40 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.88

50

(s, 2H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 8 . 化合物 8 0 1 の合成

H O A c (5 m L) 中の化合物 (N - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド、 1 1 2 m g 、 0 . 5 5 m m o l) および 8 0 1 - H (1 5 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) の混合物を 1 1 0 で一晩加熱した。減圧下で濃縮乾燥し、残留物を分取 H P L C により精製して、8 0 1 (N - (2 - (1 - (5 - エトキシ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、 6 6 m g 、 2 6 %) を白色の固体として得た。

【 0 2 6 4 】

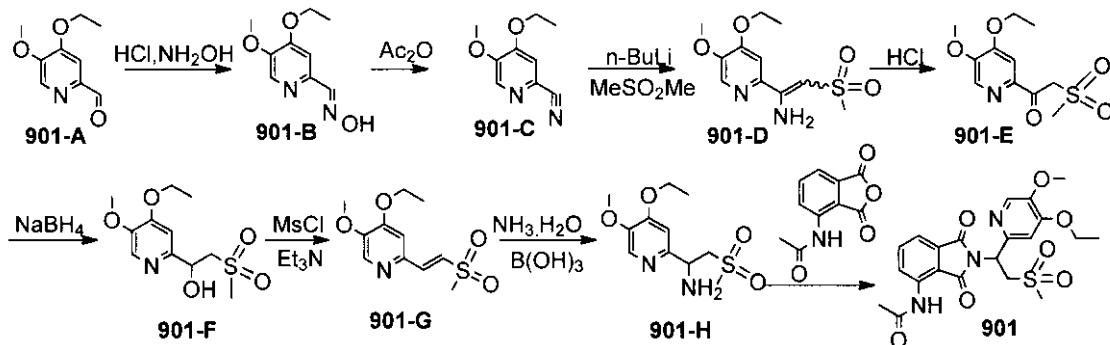
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.70 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.83 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 462.0.

例 1 6

化合物 9 0 1 の合成

【 0 2 6 5 】

【 化 4 3 】



【 0 2 6 6 】

工程 1 . 化合物 9 0 1 - B の合成

1 5 0 m L の M e O H 中の 9 0 1 - A (4 - エトキシ - 5 - メトキシピコリンアルデヒド、 8 . 4 g 、 4 6 . 3 6 m m o l) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 8 7 g 、 5 5 . 6 3 m m o l) および N a O A c (4 . 5 6 g 、 5 5 . 6 3 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 時間還流した。2 5 に冷却し、濃縮乾燥し、次いで 3 0 m L の冷水で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた E t O A c 溶液を水およびブラインで洗浄した。N a₂S O₄ で乾燥し、濃縮乾燥して、生成物 9 0 1 - B (4 - エトキシ - 5 - メトキシピコリンアルデヒドオキシム、 8 . 0 g 、 収率 8 8 %) を得た。

【 0 2 6 7 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

工程 2 . 化合物 9 0 1 - C の合成

6 0 m L の A c₂O 中の 9 0 1 - B (8 . 0 g 、 4 0 . 8 m m o l) の溶液をマイクロ波反応器の密閉管中で、1 7 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで 2 5 に冷却し、濃縮乾燥し、P E / E t O A c (1 : 1) に沈殿させて、所望の生成物 9 0 1 - C (4 - エトキシ - 5 - メトキシピコリノニトリル、 3 . 6 g 、 収率 4 0 %) を得た。

【 0 2 6 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程 3 . 化合物 9 0 1 - D の合成

2 0 0 m L の無水 T H F 中のジメチルスルホン (4 . 7 g 、 5 0 m m o l) の溶液を N₂ 雰囲気下において 0 に冷却し、これに、n - B u L i (2 0 m L 、 5 0 m m o l) を

10

20

30

40

50

ゆっくりと滴加した。次いで混合物を氷水浴において2時間攪拌した。50 mLの無水THF中の901-C (3.56 g、20 mmol)の溶液を、氷水浴中のこの溶液に滴加した。混合物を氷水浴において2時間攪拌し、次いで氷冷水でクエンチさせた。THFを蒸発させ、次いで混合物をEtOAc (500 mL * 3)で抽出し、合わせたEtOAc溶液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物901-D (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エテンアミン、5.5 g)を得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。

【0269】

工程4. 化合物901-Eの合成

氷水で冷却した140 mLのTHF中の901-D (5.0 g、18.4 mmol)の溶液に、2N HCl (60 mL)を加えた。混合物を25℃で一晩攪拌した。THFを蒸発させ、残留物を飽和NaHCO₃で塩基性化した。混合物をEtOAc (200 mL * 3)で抽出した。合わせたEtOAc溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濃縮乾燥して、生成物901-E (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エテン、6.5 g)を得た。

【0270】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.38 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

工程5. 化合物901-Fの合成

氷水で冷却した100 mLのMeOH中の901-E (6.5 g、粗物質、23.8 mmol)の溶液に、NaBH₄ (1.8 g、47.6 mmol)を少量ずつ加えた。混合物を25℃で2時間攪拌し、次いで2N HCl (30 mL)でクエンチさせ、30分間攪拌した。混合物を濃縮乾燥し、飽和NaHCO₃で塩基性化し、DCM/MeOH (20:1、400 mL * 2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物901-F (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタノール、5.5 g)を得た。

【0271】

工程6. 化合物901-Gの合成

氷水で冷却した100 mLのDCM中の901-F (5.5 g、20 mmol)の溶液に、Et₃N (5.6 mL、40 mmol)を加え、続いてMsCl (2.3 mL、30 mmol)を滴加した。混合物を25℃で一晩攪拌し、次いで氷水でクエンチさせ、30分間攪拌した。DCM (100 mL * 2)で抽出し、合わせた有機相を水およびブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥した。濃縮乾燥し、PE/EtOAc (1:1)から結晶化させて、生成物901-G (4-エトキシ-5-メトキシ-2-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、4.0 g、4工程の収率34%)を得た。

【0272】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.26 (s, 1H), 7.39-7.59 (m, 3H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

工程7. 化合物901-Hの合成

5 mLの水中のB(OH)₃ (93 mg、1.5 mmol)の溶液を50℃で15分間加熱した。901-G (515 mg、2.0 mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。次いで30 mLのNH₃・H₂Oを加えた。混合物を密閉管の中で、80℃で3日間攪拌した。25℃に冷却し、濃縮乾燥し、飽和NaHCO₃で塩基性化し、25℃で30分間攪拌した。混合物をDCM/MeOH (50 mL * 3)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾燥して、粗生成物901-H (1-(4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、470 mg、収率86%)を得た。

【0273】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H),

4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 8 . 化合物 9 0 1 の合成

20 mL の H O A c 中の 9 0 1 - H (2 2 0 m g 、 0 . 8 m m o l) の溶液に、(N - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド (1 6 4 m g 、 0 . 8 m m o l) を加え、次いで混合物を一晩還流した。次いで混合物を 2 5 に冷却し、濃縮乾燥し、分取 H P L C により精製して、生成物 9 0 1 (N - (2 - (1 - (4 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、1 0 0 m g 、収率 2 7 %) を得た。

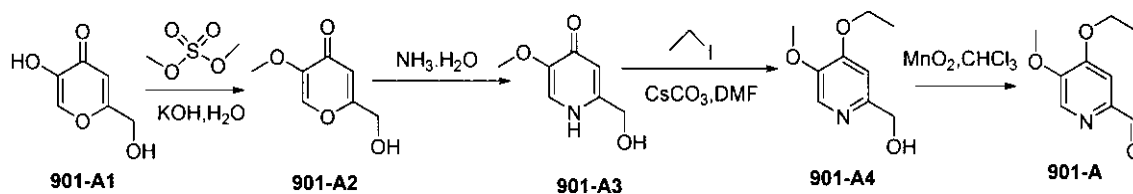
【 0 2 7 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 14.8, 3.6 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 461.9.

出発材料 9 0 1 - A の合成

【 0 2 7 5 】

【 化 4 4 】



【 0 2 7 6 】

化合物 9 0 1 - A 2 の合成

300 mL の H₂O および KOH (3 0 g) 中の 9 0 1 - A 1 (5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン、CAS 番号 5 0 1 - 3 0 - 4、6 0 g 、4 2 2 m m o l) の溶液を 1 0 に冷却した。硫酸ジメチルエステル (5 3 . 2 g 、4 2 2 m m o l) を 1 0 で滴加した。混合物を 1 0 で 1 時間攪拌し、次いで濾過し、固体を収集し、アセトン (8 4 0 m L) で洗浄し、乾燥して、生成物 9 0 1 A - 2 (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシ - 4 H - ピラン - 4 - オン、1 7 . 5 g 、収率 2 6 . 6 %) を黄色の固体として得た。

【 0 2 7 7 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8.08 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

化合物 9 0 1 - A 3 の合成

密閉管に、9 0 1 - A 2 (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシ - 4 H - ピラン - 4 - オン、3 2 g 、2 0 5 m m o l) および NH₄OH (1 6 0 m L) を加えた。管を密閉し、9 0 で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで MeOH (2 0 0 m L) および活性炭 (1 5 g) を加えた。混合物を 0 . 5 時間加熱還流した。混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮乾固して、生成物 9 0 1 - A 3 (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシピリジン - 4 (1 H) - オン、2 7 . 8 g 、収率 8 7 %) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 7.38 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

化合物 9 0 1 - A 4 の合成

DMF (2 8 0 m L) 中の 9 0 1 - A 3 (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシピリジン - 4 (1 H) - オン、2 7 . 8 g 、1 7 9 m m o l) の溶液に、Cs₂CO₃ (6 4 . 2 g 、1 9 7 m m o l) を加えた。混合物を 8 5 に加熱し、次いでヨード - エタン (2 9 . 3 g 、1 8 8 m m o l) を加えた。混合物を 8 5 で 2 時間攪拌した。混合物を

10

20

30

40

50

濾過した。濾液を水(300 mL)で希釈し、DCM:MeOH = 10:1(300 mL * 4)で抽出し、有機相を乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、EtOAcで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物901-A4((4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)メタノール、17.5 g、収率53%)を黄色の固体として得た。

【0278】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物901-Aの合成

CHCl₃(400 mL)中の901-A4((4-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)メタノール、10 g、54.6 mmol)の溶液に、MnO₂(47 g、546 mmol)を加えた。混合物を65℃に加熱し、2時間反応させた。混合物を濾過し、濃縮して、生成物901-A(4-エトキシ-5-メトキシピコリンアルデヒド、9 g、収率91%)を灰色の固体として得た。

10

【0279】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

例17

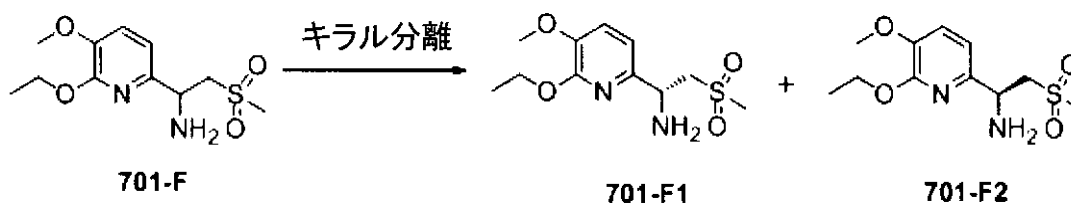
化合物702および703の合成

20

中間体化合物701-F1および701-F2の合成

【0280】

【化45】



【0281】

30

化合物701-F(6.6 g、24 mmol)をキラル分離して、生成物701-F1((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、2.5 g、ee:98.42%)および701-F2((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、1.7 g、ee:98.29%)を得た。

【0282】

分離方法:

カラム: chiralpak IA 5 μm、4.6 * 250 mm

移動相: ヘキサン(Hex): EtOH: DEA = 70:30:0.2

流速(F): 1.0 mL/分

波長(W): 230 nm

温度(T): 30

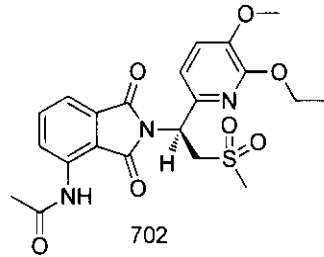
化合物702の合成

化合物702は、中間体化合物701-F2を化合物701-Fの代わりに使用した以外は、例14の化合物701の方法に従って合成した。

40

【0283】

【化 4 6】



【 0 2 8 4】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 462.2 ([M+1]⁺).

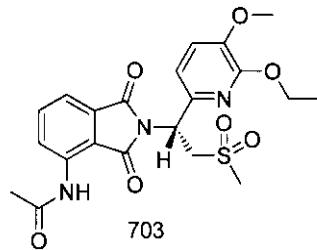
化合物 7 0 3 の合成

化合物 7 0 3 は、中間体化合物 7 0 1 - F 1 を化合物 7 0 1 - F の代わりに使用した以外は、例 1 4 の化合物 7 0 1 の方法に従って合成した。

【 0 2 8 5】

20

【化 4 7】



【 0 2 8 6】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 462.1 ([M+1]⁺).

例 1 8

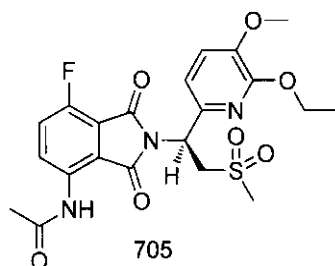
化合物 7 0 4、7 0 5 および 7 0 6 の合成

化合物 7 0 5 および 7 0 6 は、中間体化合物 7 0 1 - F 2 ((S) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) または 7 0 1 - F 1 ((R) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) を化合物 7 0 1 - F の代わりにそれぞれ使用した以外、ならびに中間体化合物 1 0 1 - E (N - (7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド) を化合物 N - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 1 4 の化合物 7 0 1 の方法に従って合成した。

40

【 0 2 8 7】

【化48】



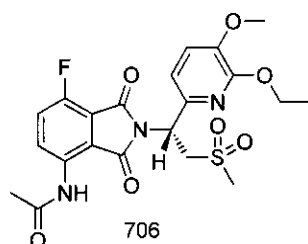
【0288】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.77 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H), 4.12-4.36 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+1)]^+ = 480.2$

【0289】

【化49】



【0290】

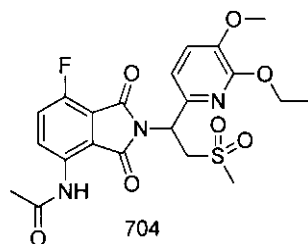
(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.78 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.12-4.35 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+1)]^+ = 480.0$

化合物704は、中間体化合物101-Eを化合物N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例14の化合物701の方法に従って合成することができる。

【0291】

【化50】



【0292】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

例19

10

20

30

40

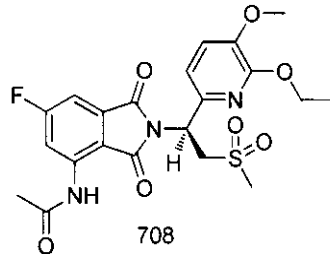
50

化合物 707、708 および 709 の合成

化合物 708 および 709 は、中間体化合物 701 - F 2 ((S) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) または 701 - F 1 ((R) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) を化合物 701 - F の代わりにそれぞれ使用した以外、ならびに中間体化合物 201 - C (N - (6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド) を化合物 N - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 14 の化合物 701 の方法に従って合成した。

【 0 2 9 3 】

【 化 5 1 】



10

【 0 2 9 4 】

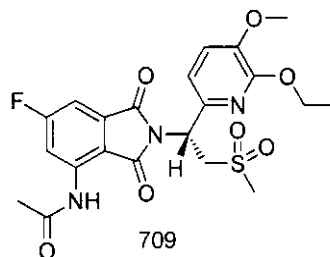
(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.81 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.13-4.36 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 479.9 ([M+1]⁺).

【 0 2 9 5 】

【 化 5 2 】



30

【 0 2 9 6 】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

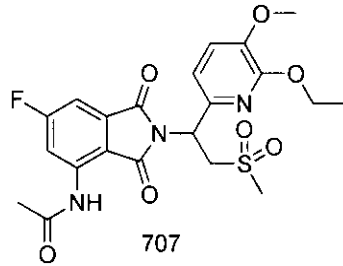
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 480.2 ([M+1]⁺).

化合物 707 は、中間体化合物 201 - C (N - (6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド) を化合物 N - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 14 の化合物 701 の方法に従って合成することができる。

【 0 2 9 7 】

【化53】



【0298】

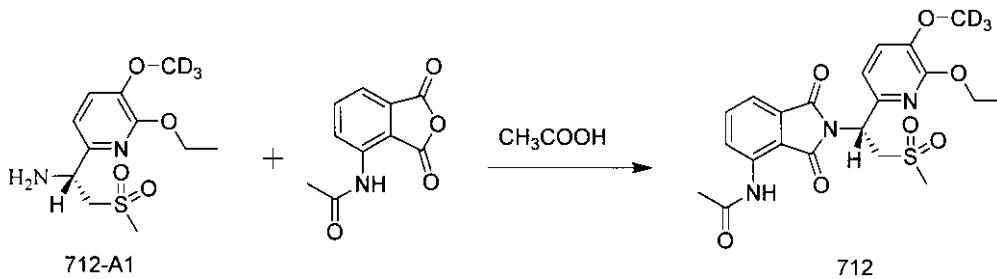
N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチル
スルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) ア
セトアミド

例 20

化合物 712 の合成

【0299】

【化54】



【0300】

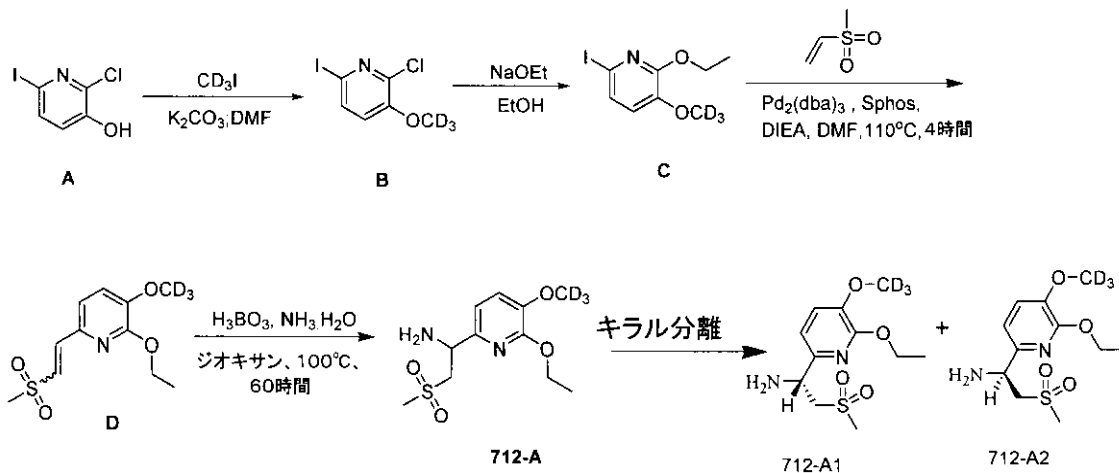
A c O H (5 m L) 中の N - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン
- 4 - イル) アセトアミド (117 m g , 0 . 568 m m o l) の溶液に、化合物 712
- A 1 (150 m g 、 0 . 54 m m o l) を加え、混合物を 80 で一晩攪拌した。反応
溶液をロータリーエポレータにより濃縮乾固し、分取 H P L C により精製し、凍結乾燥
して、化合物 712 ((R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピ
リジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインド
リン - 4 - イル) アセトアミド、 185 m g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.72 (s, 1H), 8.478 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J
= 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J =
8.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.22-4.15 (m,
3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: ([M+H]⁺). 465.
0. ee% = 100%.

中間体化合物 712 - A の合成

【0301】

【化55】



10

【0302】

工程1．化合物Bの合成

14 mLのDMF中のA (2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-オール、CAS番号185220-68-2、5 g、19.6 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (4.06 g、29.4 mmol)を加えた。混合物を30分間撹拌した。 CD_3I (3.41 g、23.5 mmol)を加えた。混合物を100 で2時間撹拌した。混合物を冷却し、100 mLの水に注ぎ、0.5時間撹拌し、濾過し、水(200 mL × 2)で洗浄し、固体を収集し、真空下で乾燥して、化合物B (2-クロロ-6-ヨード-3-d₃-メトキシピリジン、4.87 g、収率91%)を黄色の固体として得た。

20

【0303】

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

工程2．化合物Cの合成

NaOEt (8.53 g、125.3 mmol)を無水EtOH (100 mL)に10で少量ずつゆっくりと加えた。内部温度は、添加が完了したときに35 に上昇していた。次いでB (2-クロロ-6-ヨード-3-d₃-メトキシピリジン、4.87 g、17.9 mmol)を加え、混合物を100 に加熱し、2時間撹拌した。冷却し、溶媒を除去した。残留物をEtOAc (100 mL)および氷水 (100 mL)で希釈し、次いで撹拌し、層別化した。有機相を水 (100 mL)およびブライン (100 mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥して、化合物C (2-エトキシ-6-ヨード-3-d₃-メトキシピリジン、4.86 g、収率96%)を褐色の固体として得た。

30

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 3H).

工程3．化合物Dの合成

DMF (50 mL、N₂を0.5時間バブリングさせた)中のC (2-エトキシ-6-ヨード-3-d₃-メトキシピリジン、4.86 g、17.2 mmol)の溶液に、DIEA (3.33 g、25.8 mmol)、メタンスルホニル-エテン (2.19 g、20.6 mmol)、S-Phos (2-ジシクロヘキシルホスフィン-2',6'-ジメトキシ-ピフェニル、1.09 g、2.58 mmol)およびPd₂(dba)₃ (1.06 g、1.5 mmol)を加えた。混合物をN₂で4回バブリングし、N₂保護下において110 で4時間撹拌した。次いで混合物を冷却し、濾過し、濾液をロータリーエバポレーターにより濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 4 : 1 ~ 1 : 1)により精製して、D (2-エトキシ-3-d₃-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、3.6 g、80%)をオフホワイトの固体として得た。

40

50

【0304】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.43-7.31 (m, 4H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程4．化合物712-Aの合成

B(OH)_3 (2.49 g, 40.3 mmol)、ジオキサン (40 mL)、D (2-エトキシ-3- d_3 -メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)ピリジン、7.0 g, 26.9 mmol) および $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mL) を、密閉管に加え、混合物を100 で60時間攪拌した。密閉管を冷却し、空気を抜き、開放した。反応溶液を50 mLに濃縮し、次いで沈殿した固体を濾過し、 H_2O で洗浄した。濾過をロータリーエバポレータにより濃縮乾固して、粗物質を得、これをPE/EtOAc (3:1, 40 mL) でスラリー化して、712-A (1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、5.3 g、収率71%) を白色の固体として得た。

10

【0305】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

工程5．キラル分離

712-A (1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) をキラル分取HPLCにより精製して、712-A1 ((R)-1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) および712-A2 ((S)-1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を得た。

20

【0306】

キラル分離の条件：カラム：CHIRALPAK IA、粒径：5 μm ；波長：230 nm；移動相：ヘキサン/EtOH/(0.2% TEA) = 70/30 [V/V (0.2% TEA)]；温度：30。

【0307】

例21

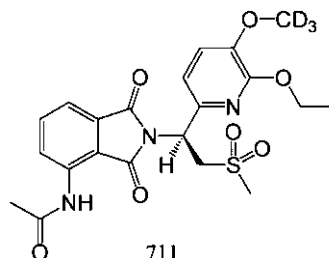
化合物710および711の合成

化合物711は、対応する基質712-A2を化合物712-A1の代わりに使用した以外は、例20の化合物712の方法に従って合成した。

30

【0308】

【化56】



40

【0309】

((S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5- d_3 -メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.72 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H), 4

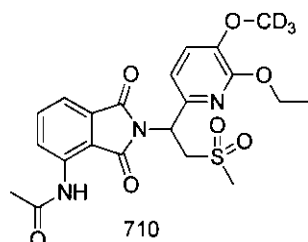
50

.22-4.15 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: ([M+H]⁺) = 465.0. ee% = 98.3%

化合物 710 は、対応する基質 712 - A を化合物 712 - A1 の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成することができる。

【0310】

【化57】



10

【0311】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド

例 22

化合物 716、718 および 719 の合成

化合物 719 は、対応する基質 101 - E (N - (7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル)アセトアミド)を N - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

20

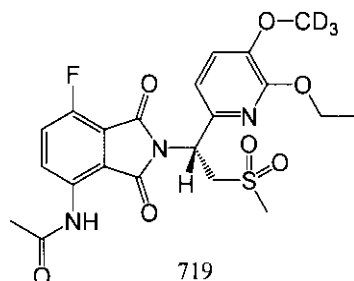
【0312】

化合物 718 は、対応する基質 101 - E を N - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質 712 - A2 ((S) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン)を 712 - A1 ((R) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例 20 の化合物 712 の方法に従って合成した。

30

【0313】

【化58】



40

【0314】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド)

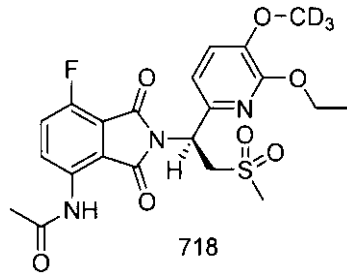
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: ([M+H]⁺) = 483.0. ee% = 99.6%

【0315】

50

【化59】



【0316】

10

(S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド)

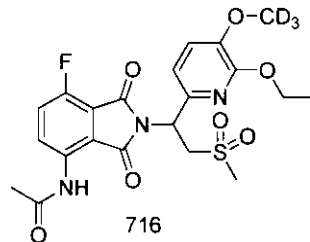
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: ([M+H]⁺) = 482.9. ee % = 98.5%

化合物716は、対応する基質101-E(N-(7-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド)をN-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質712-A(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を712-A1((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例20の化合物712の方法に従って合成することができる。

20

【0317】

【化60】



30

【0318】

N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド)

例23

40

化合物722、724および725の合成

化合物725は、対応する基質201-C(N-(6-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド)をN-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用した以外は、例20の化合物712の方法に従って合成した。

【0319】

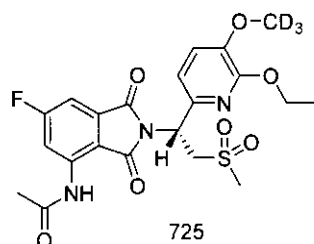
化合物724は、対応する基質201-C(N-(6-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド)をN-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質712-A2((S)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-

50

2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン)を712-A1((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例20の化合物712の方法に従って合成した。

【0320】

【化61】



10

【0321】

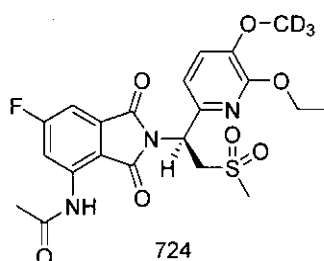
(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: ([M+H]⁺) = 483.0. ee% = 100%

20

【0322】

【化62】



30

【0323】

(S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

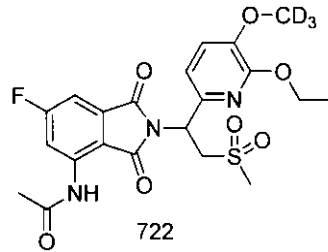
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: ([M+H]⁺) = 483.2. ee% = 98.4%

40

化合物722は、対応する基質201-C(N-(6-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド)をN-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミドの代わりに使用し、対応する基質712-A(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を712-A1((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例20の化合物712の方法に従って合成することができる。

【0324】

【化63】



【0325】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

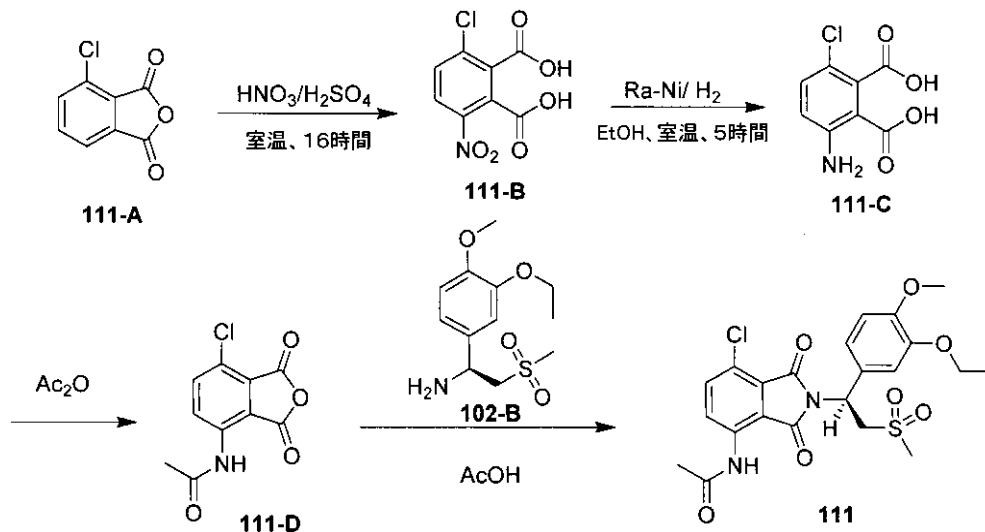
10

例24

化合物111の合成

【0326】

【化64】



20

30

【0327】

工程1. 化合物111-Bの合成

HNO₃とH₂SO₄(20 mL : 50 mL)の混合物に、化合物111-A(3-クロロフタル酸無水物、CAS番号117-21-5、25.0 g、137 mmol)を0で少量ずつ加えた。混合物を25で12時間攪拌し、次いで0に冷却し、続いて粉碎氷(crushed ice)を加えた。固体を濾過し、乾燥して、化合物111-B(3-クロロ-6-ニトロフタル酸、21.0 g、収率63%)を白色の固体として得た。

【0328】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 14.34 (br s, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

40

工程2. 化合物111-Cの合成

EtOH(130 mL)中の111-B(3-クロロ-6-ニトロフタル酸、1.0 g、4.08 mmol)の溶液に、ラネーNi(1 g)をN₂保護下に加えた。混合物をH₂でパージし、H₂バルーン圧下において25で5時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドによりN₂保護下で濾過し、ケーキをEtOHで洗浄し、濾液を濃縮して、化合物111-C(3-アミノ-6-クロロフタル酸、0.75 g、85%)を淡緑色の固体として得た。

【0329】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.35-7.14 (m, 1H), 6.86-6.67 (m, 1H).

工程3. 化合物111-Dの合成

50

Ac₂O (10 mL) 中の 111-C (3-アミノ-6-クロロフタル酸、0.75 g、3.49 mmol) の混合物を 120 で一晩撹拌した。反応溶液をロータリーエボレータにより濃縮し、次いで沈殿した固体を濾過し、石油エーテルで洗浄して、生成物 111-D (N-(7-クロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド) を淡黄色の固体として得た。

【0330】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.86 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

工程 4 . 化合物 111 の合成

AcOH (2 mL) 中の 111-D (N-(7-クロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、100 mg、0.418 mmol) および 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、115 mg、0.418 mmol) の混合物を 80 で 16 時間撹拌した。混合物を冷却すると、固体が沈殿した。固体を濾過し、EtOAc、n-ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、化合物 111 ((S)-N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、155 mg、収率 75%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M-H)]⁻ = 493.1. ee% = 100%.

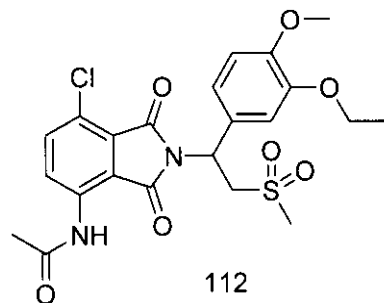
例 25

化合物 112、113 および 114 の合成

化合物 112 は、対応する基質 1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミンを 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、化合物 111 の方法に従って調製することができる。

【0331】

【化65】



【0332】

N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド
化合物 113 の合成

化合物 113 は、対応する基質 103-E ((S)-1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用した以外は、化合物 111 の方法に従って調製することができる。

【0333】

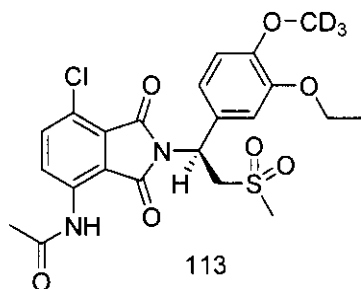
10

20

30

40

【化66】



【0334】

10

(S)-N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

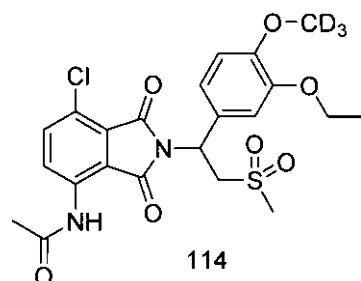
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M-H)]⁻ = 496.1. ee% = 99.5%.

化合物114は、対応する基質103-D(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を102-B((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、化合物111の方法に従って調製することができる。

20

【0335】

【化67】



30

【0336】

(N-(7-クロロ-2-(1-(3-エトキシ-4-d₃-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド)

例26

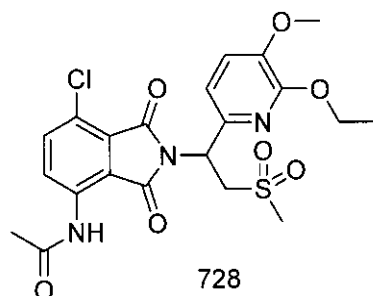
化合物728、729および730の合成

化合物728は、対応する基質701-F(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を102-B((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例24の化合物111の方法に従って合成した。

40

【0337】

【化68】



【0338】

10

N - (7 - クロロ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド)

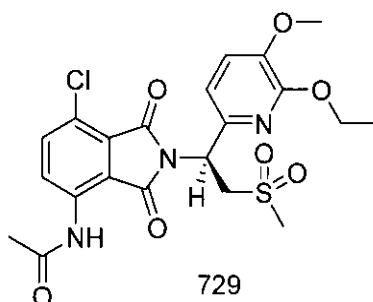
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.79 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M-H)]^- = 496.2$.

化合物729および730は、対応する基質701-F2((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)または701-F1((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を102-B((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりにそれぞれ使用した以外は、例24の化合物111の方法に従って合成した。

20

【0339】

【化69】



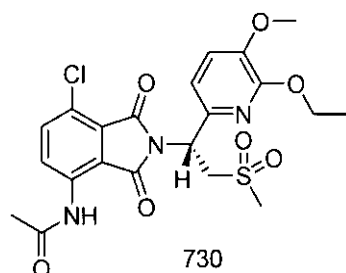
30

【0340】

(S) - N - (7 - クロロ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

【0341】

【化70】



40

【0342】

(R) - N - (7 - クロロ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

50

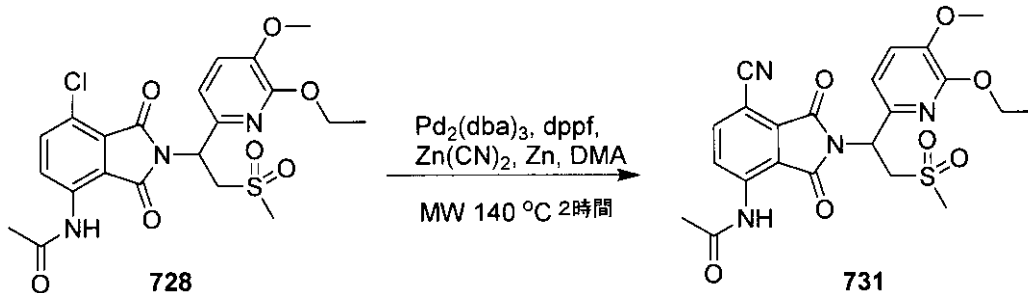
ル) アセトアミド

例 2 7

化合物 7 3 1 の合成

【 0 3 4 3 】

【 化 7 1 】



10

【 0 3 4 4 】

DMA (3 mL) 中の 7 2 8 (N-(7-クロロ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、150 mg、0.303 mmol)、Zn(CN)₂ (222 mg、1.90 mmol)、Zn 粉末 (100 mg、1.54 mmol) および dppf (76 mg、0.137 mmol) の混合物に、Pd₂(dba)₃ (105 mg、0.115 mmol) を加えた。混合物を N₂ でバージし、マイクロ波照射下において 140 で 2 時間 攪拌し、次いで冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 2 / 1) により精製して、粗化合物を得、それを分取 HPLC によりさらに精製して、化合物 7 3 1 (N-(7-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、62.0 mg、収率 42%) を得た。

20

【 0 3 4 5 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+H)]⁺ = 487.2

30

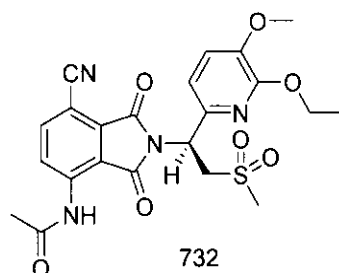
例 2 8

化合物 7 3 2 および 7 3 3 の合成

化合物 7 2 9 を例 2 7 の化合物 7 3 1 の方法に従って化合物 7 3 2 に変換した。

【 0 3 4 6 】

【 化 7 2 】



40

【 0 3 4 7 】

(S)-N-(7-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.93 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J

50

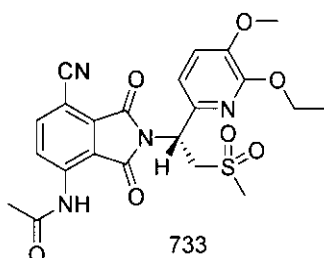
= 10.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.35-4.34 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M+H)]⁺ = 487.2.

ee%: 100%.

化合物 733 を例 27 の化合物 731 の方法に従って化合物 730 から変換した。

【0348】

【化73】



10

【0349】

(R)-N-(7-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

例 29

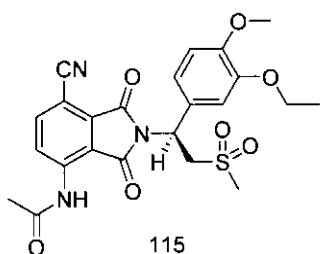
化合物 115 および 116 の合成

化合物 111 を例 27 の化合物 731 の方法に従って化合物 115 に変換した。

20

【0350】

【化74】



30

【0351】

(S)-N-(7-シアノ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

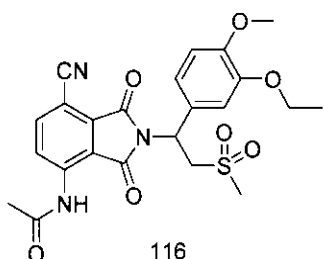
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.91 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+NH₄⁺] = 503.0. ee%: 100%.

化合物 116 を例 27 の化合物 731 の方法に従って化合物 112 から変換した。

40

【0352】

【化75】



【0353】

N-(7-シアノ-2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチ

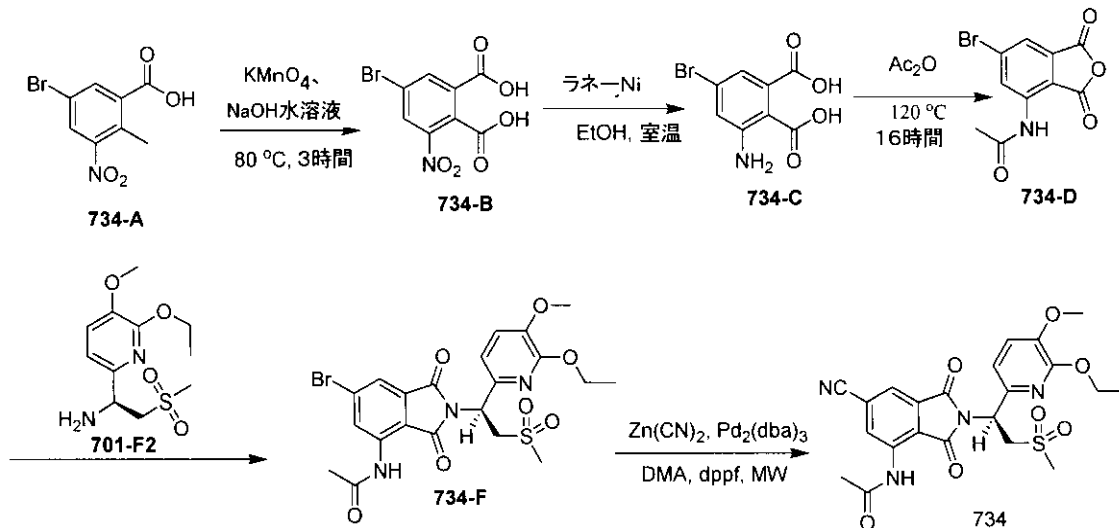
50

ルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド
例 3 0

化合物 7 3 4 の合成

【 0 3 5 4 】

【 化 7 6 】



10

【 0 3 5 5 】

20

工程 1 . 化合物 7 3 4 - B の合成

H₂O (240 mL) 中の化合物 7 3 4 - A (5 - プロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸、CAS 番号 107650-20-4、16.0 g、0.062 mol) の混合物に、NaOH (4.92 g、0.122 mol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、次いで KMnO₄ (39 g、0.123 mol) を 3 時間かけて少量ずつ加えた。次いで混合物を 30 分間攪拌した。反応溶液を濾過し、ケーキを熱水 (200 mL) で洗浄した。濾液を 2 N HCl で pH = 1 に調節し、EtOAc (300 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、化合物 7 3 4 - B (5 - プロモ - 3 - ニトロフタル酸、9.0 g、収率 51%) を黄色の固体として得た。

【 0 3 5 6 】

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 14.0 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

工程 2 . 化合物 7 3 4 - C の合成

EtOH (150 mL) 中の 7 3 4 - B (5 - プロモ - 3 - ニトロフタル酸、5.0 g、17.24 mmol) の溶液に、ラネー Ni (5 g) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を H₂ でパージし、H₂ バルーン圧下において 25 で 7 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、ケーキを EtOH で洗浄した。濾液を濃縮乾固して、化合物 7 3 4 - C (3 - アミノ - 5 - プロモフタル酸、5.0 g、粗物質) を淡緑色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.02-7.01 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 1.03 (br s, 2H).

40

工程 3 . 化合物 7 3 4 - D の合成

Ac₂O (50 mL) 中の 7 3 4 - C (3 - アミノ - 5 - プロモフタル酸、5.0 g) の混合物を 120 で一晩攪拌した。反応溶液をロータリーエボレータにより濃縮し、固体を沈殿させ、次いで濾過し、固体を EtOAc で洗浄して、生成物 7 3 4 - D (N - (6 - プロモ - 1,3-ジオキソ - 1,3-ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル)アセトアミド、2.1 g、収率 38%) を淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

工程 4 . 化合物 7 3 4 - F の合成

AcOH (5 mL) 中の化合物 7 3 4 - D (N - (6 - フルオロ - 1,3-ジオキソ -

50

1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)アセトアミド、500mg、1.767mmol)および701-F2((S)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、484mg、1.767mmol)の混合物を80℃で2時間撹拌した。次いでH₂O(30mL)を加え、混合物をEtOAc(30mL×2)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:1)により精製して、734-F((S)-N-(6-プロモ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、0.9g、収率95%)を白色の固体として得た。

10

【0357】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程5. 化合物734の合成

DMA(8mL)中の734-F((S)-N-(6-プロモ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、450mg、0.833mmol)、Zn(CN)₂(292mg、2.50mmol)およびdppf(185mg、0.333mmol)の脱ガス混合物に、Pd₂(dba)₃(305mg、0.333mmol)を加えた。混合物をN₂でパージし、マイクロ波照射下において110℃で1時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(EtOAc:石油エーテル=1:1)により精製して、粗化合物を得、それを分取HPLCによりさらに精製して、734((S)-N-(6-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、220.0mg、収率54%)を黄色の固体として得た。

20

【0358】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 486.9.

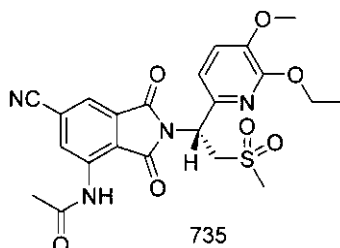
30

化合物735および736は、対応する基質701-F1((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)および701-F(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を701-F2の代わりにそれぞれ使用した以外は、化合物734の方法に従って合成することができる。

【0359】

【化77】

40



735

【0360】

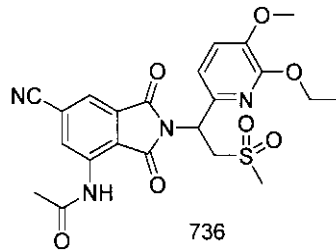
(R)-N-(6-シアノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イ

50

ル) アセトアミド

【0361】

【化78】



10

【0362】

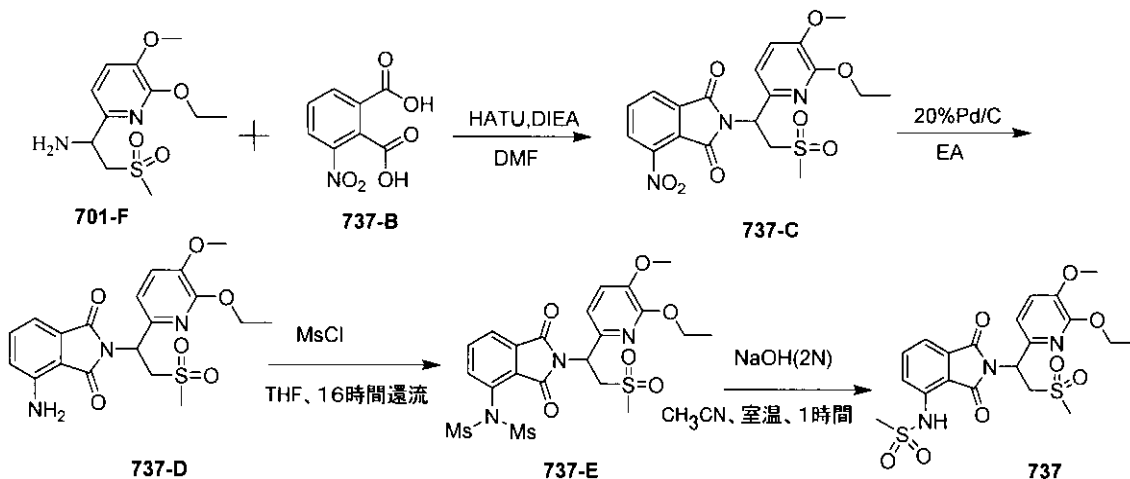
N - (6 - シアノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

例 3 1

化合物 7 3 7 の合成

【0363】

【化79】



20

30

【0364】

工程 1 . 化合物 7 3 7 - C の合成

DMF (3 0 0 m L) 中の 7 0 1 - F (5 g 、 1 8 . 2 m m o l) の混合物に、 7 3 7 - B (3 - ニトロフタル酸、 C A S 番号 6 0 3 - 1 1 - 2 、 3 . 8 5 g 、 1 8 . 2 m m o l) 、 H A T U (1 5 . 2 g 、 4 0 m m o l) および D I E A (8 . 2 3 g 、 6 3 . 7 m m o l) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物に H_2O (1 5 0 m L) を加え、 1 5 分間攪拌し、次いで E t O A c (4 0 0 m L) で抽出し、有機相をブライン (3 0 0 m L * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、 P E : E A (2 : 1 ~ 1 : 1) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、 7 3 7 - C (4 . 5 g 、 収率 5 5 %) を黄色の固体として得た。

40

【0365】

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O) 8 . 3 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 1 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 5 . 8 9 - 5 . 8 0 (m , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 4 . 2 2 - 4 . 1 2 (m , 3 H) , 3 . 7 6 (s , 3 H) , 3 . 0 9 (s , 3 H) , 1 . 1 8 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) .

工程 2 . 化合物 7 3 7 - D の合成

酢酸エチル (2 0 0 m l) 中の 7 3 7 - C (4 . 5 g 、 0 . 0 1 m m o l) の混合物に 2 0 % P d / C (8 0 0 m g) を加え、 H_2 (5 0 p s i) 雰囲気下において室温で 7 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、 7 3 7 - D (4 . 0 9 g 、 収率 9 7 %) を黄色

50

の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

工程 3 . 化合物 737 - E の合成

THF (15 mL) 中の 737 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン、500 mg、1.19 mmol) の溶液に、 Et_3N (606 mg、6 mmol)、 MsCl (187 mg、1.79 mmol) および DMAc (290 mg、2.38 mmol) を加えた。混合物を 75 で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 EtOAc (30 mL) で抽出し、1N NaCl 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、粗物質を得て、次いでシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc 1 : 1) および分取 HPLC により精製して、350 mg の 737 - E (N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド) と (N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) メタンスルホンアミド) の混合物を黄色の固体として得た。

【0366】

工程 4 . 化合物 737 の合成

CH_3CN 中の 737 - E (300 mg) の溶液に NaOH 溶液 (2N、0.6 mL) を加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を HCl (1N) で $\text{pH} = 8$ に調節し、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過を濃縮して、粗物質を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 737 (N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) メタンスルホンアミド、103 mg、2 工程の収率 20%) を得た。

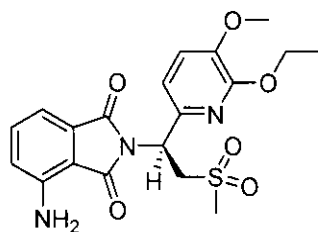
【0367】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.33 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.0$, 3.6 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498.1$.

化合物 737 - D2 は、化合物 701 - F2 ((S) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) を 701 - F の代わりに使用した以外は、化合物 737 - D の方法に従って合成した。

【0368】

【化 80】



737-D2

【0369】

(S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 7.48-7.43 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (

10

20

30

40

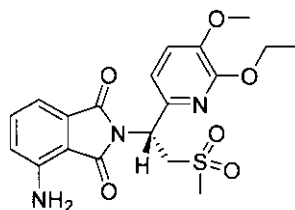
50

s, 3H), 1.23-1.17 (m, 3H).

化合物 737-D1 は、化合物 701-F1 ((R)-1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン) を 701-F の代わりに使用した以外は、化合物 737-D の方法に従って合成することができる。

【0370】

【化81】



737-D1

10

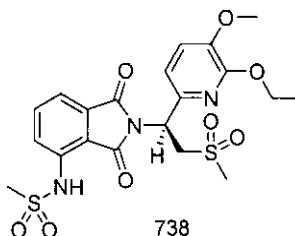
【0371】

(R)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

化合物 738 は、化合物 737-D2 を 737-D の代わりに使用した以外は、化合物 737 の方法に従って合成することができる。

【0372】

【化82】



738

20

【0373】

(S)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メタンサルホンアミド

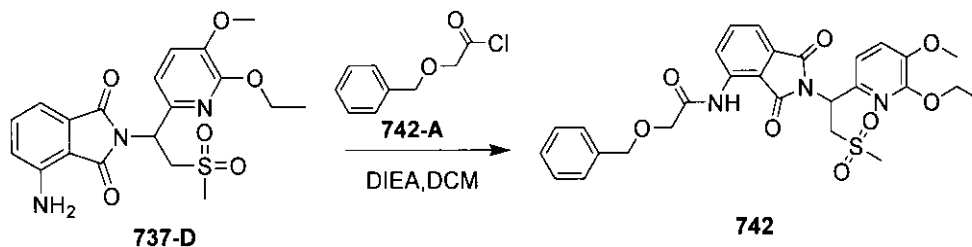
30

例 3 2

化合物 742 の合成

【0374】

【化83】



737-D

742

40

【0375】

0 に冷却した DCM (20 mL) 中の 737-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン、479 mg、1.143 mmol) の溶液に、742-A (2-(ベンジルオキシ)アセチルクロリド、CAS 番号 19810-31-2、1.26 g、6.86 mmol) および DIEA (1.28 g、9.94 mmol) を加え、次いで混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 3:1~2:1) により精製して、生成物 (625 mg

50

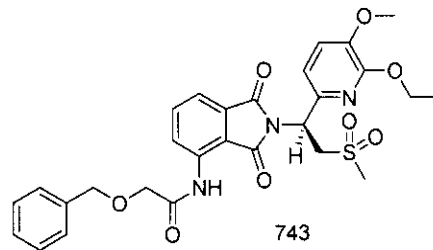
、収率 96%) を黄色の固体として得た。125 mg の生成物を分取 HPLC により精製して、742 (2-(ベンジルオキシ)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、53 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 10.42 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568.0$.

化合物 743 および 744 は、化合物 737-D2 および 737-D1 を 737-D の代わりにそれぞれ使用した以外は、化合物 742 の方法に従って合成することができる。

【0376】

【化84】

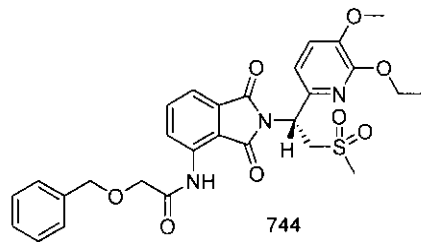


【0377】

(S)-2-(ベンジルオキシ)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0378】

【化85】



【0379】

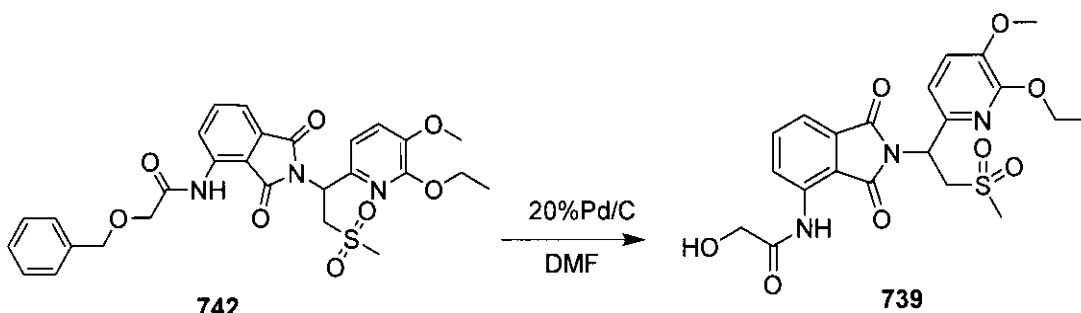
(R)-2-(ベンジルオキシ)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

例 33

化合物 739 の合成

【0380】

【化86】



【0381】

10

20

30

40

50

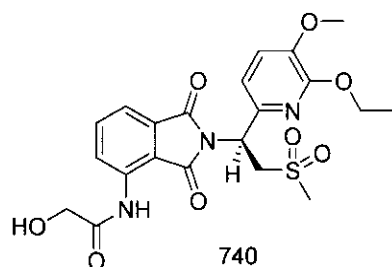
DMF (50 mL) 中の 742 (2 - (ベンジルオキシ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、500 mg、0.88 mmol) の混合物に Pd/C (20%、50% 湿潤、50 mg) を加え、H₂ (50 psi) 下において 25 °C で 12 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、739 (N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド、160 mg、収率 32%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.63 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 4.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 478.2.

化合物 740 および 741 は、化合物 739 の方法に従って、化合物 743 および 744 からそれぞれ調製することができる。

【0382】

【化87】

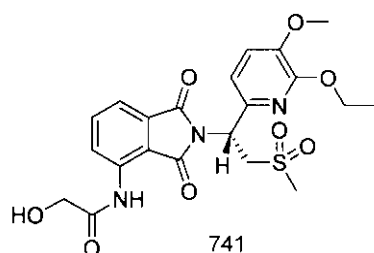


【0383】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド

【0384】

【化88】



【0385】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド

例 34

化合物 748 の合成

【0386】

10

20

30

40

【 0 3 9 1 】

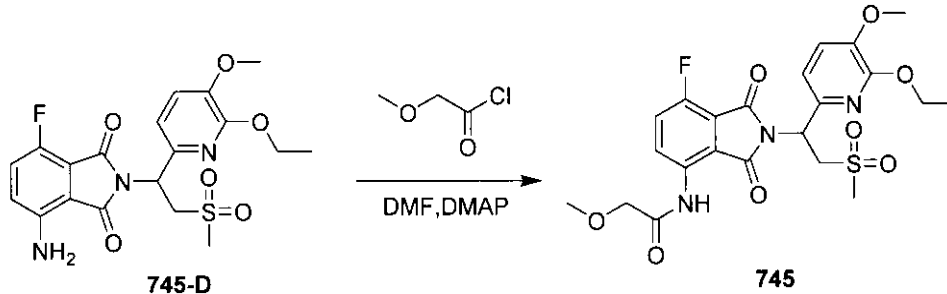
(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド

例 3 5

化合物 7 4 5 の合成

【 0 3 9 2 】

【 化 9 2 】



10

【 0 3 9 3 】

化合物 7 4 5 (N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド) は、適切な化合物 7 4 5 - D を 7 3 7 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン) の代わりに使用した以外は、例 3 4 の 7 4 8 の方法に従って合成した。

20

【 0 3 9 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.28 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, = 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H] $^+$ = 510.2.

化合物 7 4 5 - D の合成

化合物 7 4 5 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン) は、対応する出発材料 1 0 1 - A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) を化合物 7 3 7 - B (3 - ニトロフタル酸) の代わりに使用した以外は、例 3 1 の化合物 7 3 7 - D の方法に従って合成した。

30

【 0 3 9 5 】

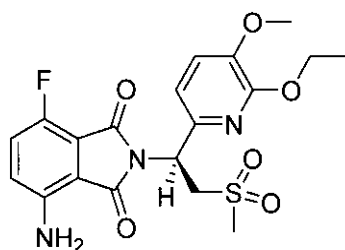
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.46 (br s, 2H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.35-1.17 (m, 3H).

化合物 7 4 5 - D 2 および 7 4 5 - D 1 は、対応する出発材料 1 0 1 - A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) を化合物 7 3 7 - B (3 - ニトロフタル酸) の代わりに使用し、化合物 7 0 1 - F 2 ((S) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) または 7 0 1 - F 1 ((R) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) を 7 0 1 - F (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 3 1 の化合物 7 3 7 - D の方法に従って合成した。

40

【 0 3 9 6 】

【化 9 3】



745-D2

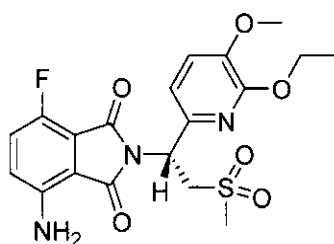
【0397】

10

(S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.35-7.25 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.46-6.44 (m, 2H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 4H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H).

【0398】

【化 9 4】



745-D1

20

【0399】

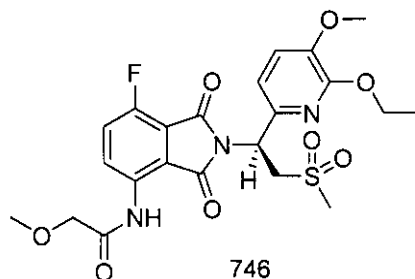
(R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン
 化合物 7 4 6 および 7 4 7 の合成

化合物 7 4 6 および 7 4 7 は、化合物 7 4 5 - D 2 または 7 4 5 - D 1 を化合物 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、化合物 7 4 5 の方法に従って合成することができる。

30

【0400】

【化 9 5】



746

40

【0401】

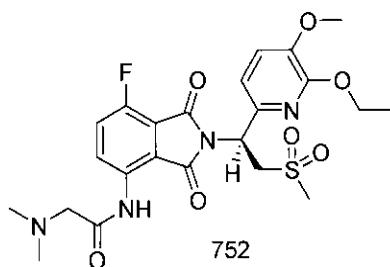
(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 -
 (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 -
 イル) - 2 - メトキシアセトアミド

【0402】

きる。

【0408】

【化98】



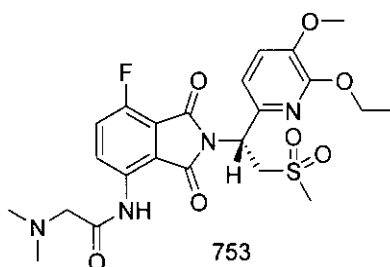
10

【0409】

(S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド

【0410】

【化99】



20

【0411】

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド

例37

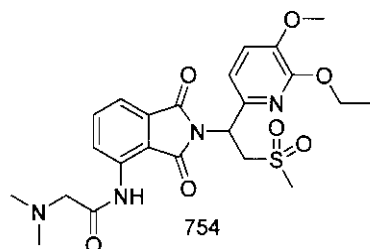
化合物754の合成

化合物754は、対応する基質737-D(4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン)を化合物745-Dの代わりに使用した以外は、例36の化合物751の方法に従って合成した。

30

【0412】

【化100】



40

【0413】

2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド)

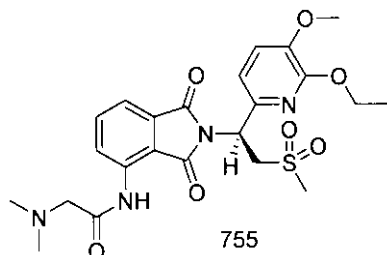
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 10.84 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505.2$.

50

化合物 755 および 756 は、対応する基質 737 - D2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) または 737 - D1 ((R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) を化合物 745 - D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成することができる。

【0414】

【化101】



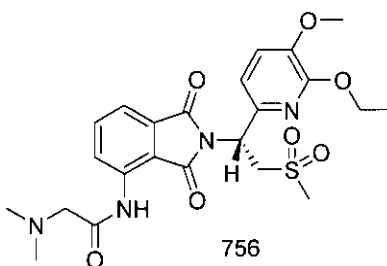
10

【0415】

(S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

【0416】

【化102】



20

【0417】

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド

30

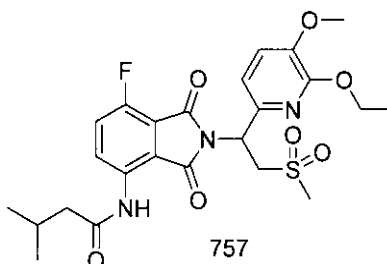
例 38

化合物 757 の合成

化合物 757 は、イソ吉草酸クロリド (CAS 番号 108 - 12 - 3) を化合物 751 - B (2 - (ジメチルアミノ) アセチルクロリド) の代わりに使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成した。

【0418】

【化103】



40

【0419】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

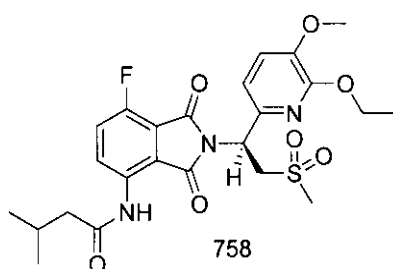
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.2$

化合物 758 および 759 は、イソ吉草酸クロリドを化合物 751 - B (2 - (ジメチルアミノ)アセチルクロリド) の代わりに使用し、7457 - D2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) または 745 - D1 ((R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) を化合物 745 - D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成することができる。

【0420】

【化104】

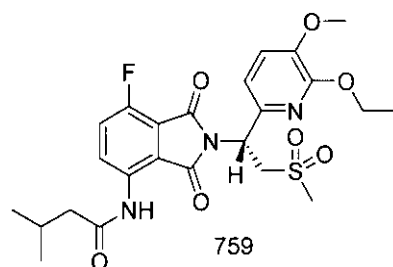


【0421】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

【0422】

【化105】



【0423】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

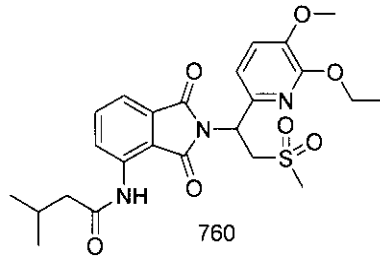
例 39

化合物 760 の合成

化合物 760 は、イソ吉草酸クロリドを化合物 751 - B (2 - (ジメチルアミノ)アセチルクロリド) の代わりに使用し、737 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン) を化合物 745 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) の代わりに使用した以外は、例 36 の化合物 751 の方法に従って合成した。

【0424】

【化106】



【0425】

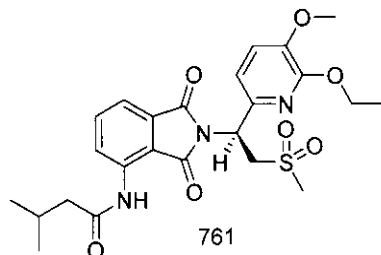
N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド 10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.68 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504.0$.

化合物761および762は、イソ吉草酸クロリドを化合物751-B(2-(ジメチルアミノ)アセチルクロリド)の代わりに使用し、737-D2((S)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン)または737-D1((R)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン)を化合物745-Dの代わりにそれぞれ使用した以外は、例36の化合物751の方法に従って合成することができる。 20

【0426】

【化107】



30

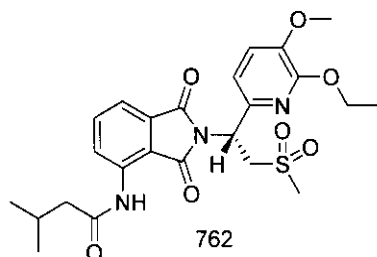
【0427】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

【0428】

【化108】

40



【0429】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - メ 50

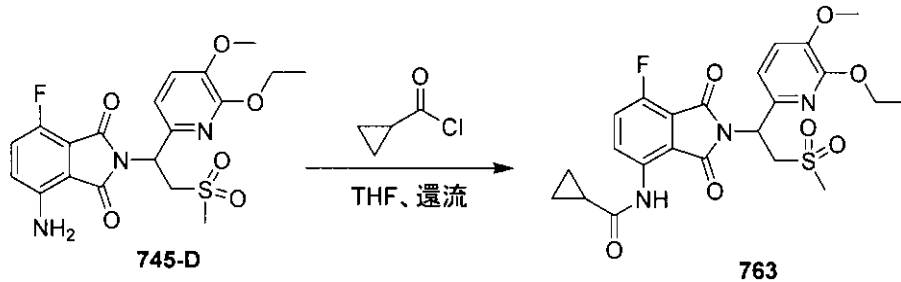
チルブタンアミド

例 4 0

化合物 7 6 3 の合成

【 0 4 3 0 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 4 3 1 】

THF (3 mL) 中の 7 4 5 - D (4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン、260 mg、0.59 mmol) の溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル (CAS 番号 4023-34-1、124 mg、1.19 mmol) を加え、75 で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、生成物 7 6 3 (119 mg、収率 40%) を得た。

20

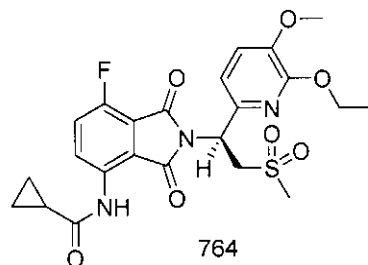
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.03 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H). LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 506.2$.

化合物 7 6 4 は、7 4 5 - D 2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン) を 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 4 0 の化合物 7 6 3 の方法に従って合成した。

30

【 0 4 3 2 】

【 化 1 1 0 】



【 0 4 3 3 】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.02 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88-0.86 (m, 4H). LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 506.2$.

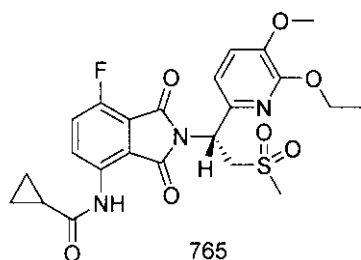
化合物 7 6 5 は、7 4 5 - D 1 ((R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) を 7 4 5 - D の代わりに使用した以外は、例 4 0 の化合物 7 6 3 の方法

50

に従って合成した。

【0434】

【化111】



10

【0435】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

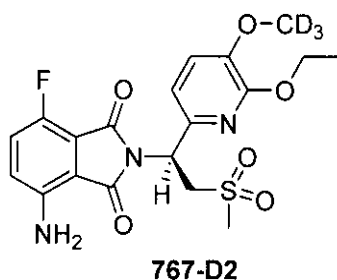
例 4 1

化合物 767 の合成

中間体化合物 767 - D 2 の合成

【0436】

【化112】



20

【0437】

化合物 767 - D 2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン) は、712 - A 2 ((S) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) を化合物 701 - F (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりに使用し、101 - A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) を 737 - B (3 - ニトロフタル酸) の代わりに使用した以外は、例 3 1 の化合物 737 - D の方法に従って合成した。

30

【0438】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H).

40

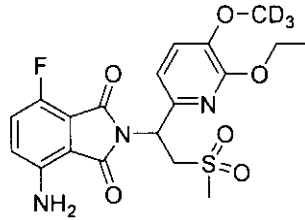
化合物 767 - D および 767 - D 1 の合成

化合物 767 - D および 767 - D 1 は、101 - A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) を化合物 737 - B (3 - ニトロフタル酸) の代わりに使用し、712 - A (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) または 712 - A 1 ((R) - 1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) を 701 - F (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)エタンアミン) の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 3 1 の化合物 737 - D の方法に従って合成することができる。

【0439】

50

【化 1 1 3】



767-D

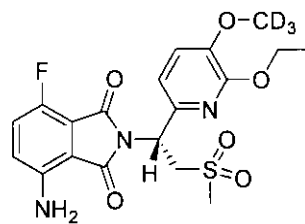
【0440】

10

4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【0441】

【化 1 1 4】



767-D1

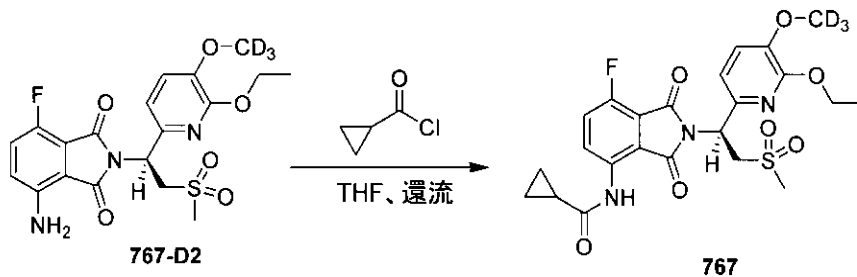
20

【0442】

(R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【0443】

【化 1 1 5】



767-D2

767

30

【0444】

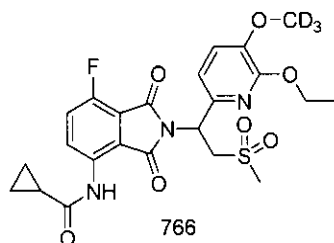
化合物 767 ((S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) は、化合物 767 - D 2 を 745 - D の代わりに使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.02 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H). LCMS: 509.2 ([M+H]⁺). ee% = 98.9%

40

化合物 766 は、化合物 767 - D を 745 - D の代わりに使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成することができる。

【0445】

【化 1 1 6】



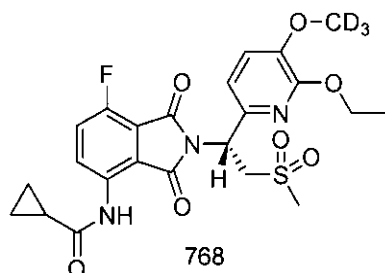
【0 4 4 6】

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

化合物 768 は、化合物 767 - D 1 を 745 - D の代わりに使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成することができる。

【0 4 4 7】

【化 1 1 7】



【0 4 4 8】

(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

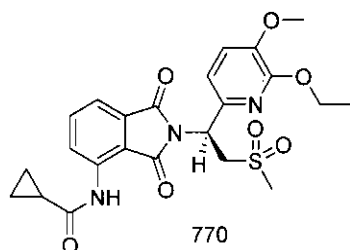
例 4 2

化合物 770 の合成

化合物 770 は、化合物 737 - D 2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン) を 745 - D の代わりに使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成した。

【0 4 4 9】

【化 1 1 8】



【0 4 5 0】

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.98 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.23-4.16 (m

10

20

30

40

50

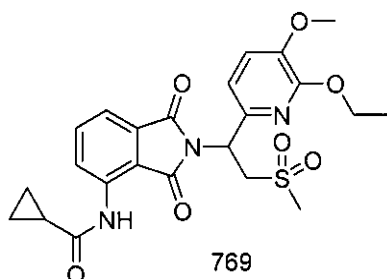
, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.87 (m, 4H). LCMS: 487.9 ([M+H]⁺).

化合物 769 および 771 は、化合物 737-D (4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) または 737-D1 ((R)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) を 745-D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成することができる。

【0451】

【化119】

10



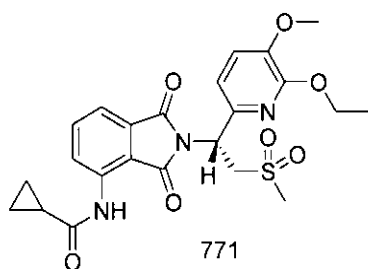
【0452】

N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

【0453】

【化120】



30

【0454】

(R)-N-(2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

例 43

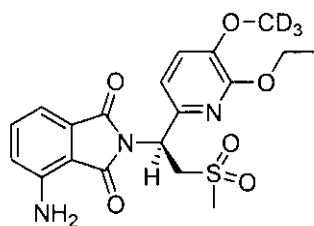
化合物 773 の合成

中間体化合物 773-D2 の合成

【0455】

【化121】

40



【0456】

化合物 773-D2 ((S)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジ

50

オン)は、化合物712-A2((S)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を701-F(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例31の化合物737-Dの方法に従って合成した。

【0457】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.48-7.43 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.49(s, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.22-1.15 (m, 3H).

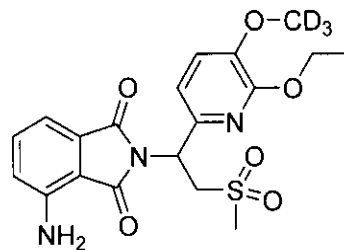
化合物773-Dおよび773-D1の合成

化合物773-Dおよび773-D1は、化合物712-A(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)または712-A1((R)-1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を701-Fの代わりにそれぞれ使用した以外は、例31の化合物737-Dの方法に従って合成することができる。

10

【0458】

【化122】



773-D

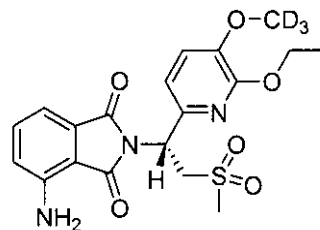
20

【0459】

4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0460】

【化123】



773-D1

30

【0461】

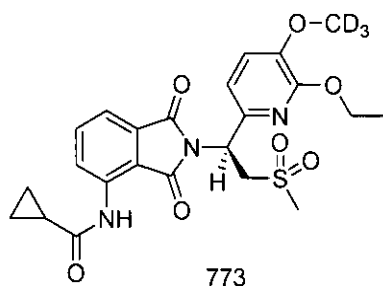
(R)-4-アミノ-2-(1-(6-エトキシ-5-d₃-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

化合物773は、化合物773-D2を745-Dの代わりに使用した以外は、例40の763の方法に従って合成した。

【0462】

【化 1 2 4】



【 0 4 6 3】

10

(S) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

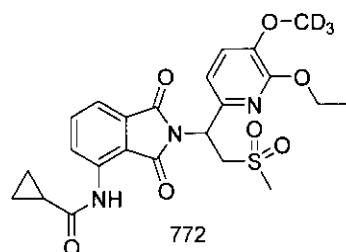
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.99 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 491.2 ee% = 99.0%

化合物 772 および 774 は、化合物 773 - D または 773 - D1 を 745 - D の代わりにそれぞれ使用した以外は、例 40 の 763 の方法に従って合成することができる。

20

【 0 4 6 4】

【化 1 2 5】



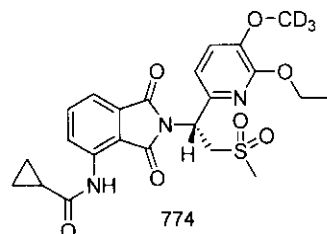
【 0 4 6 5】

30

N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【 0 4 6 6】

【化 1 2 6】



40

【 0 4 6 7】

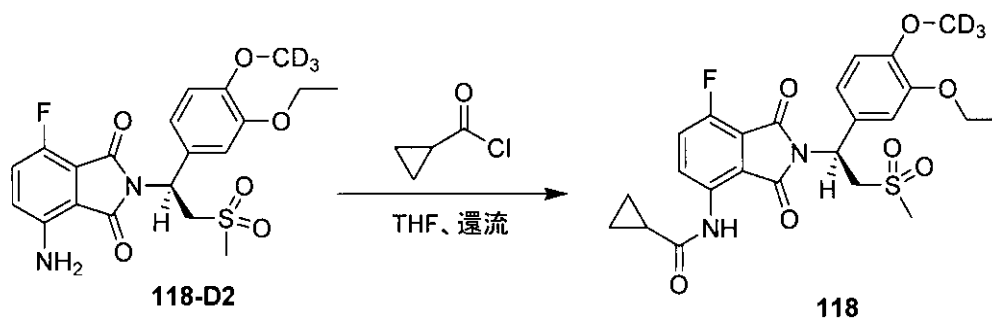
(R) - N - (2 - (1 - (6 - エトキシ - 5 - d₃ - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

例 44

化合物 118 の合成

【 0 4 6 8】

【化 1 2 7】



【 0 4 6 9 】

10

化合物 118 ((S) - N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) は、化合物 118 - D2 を 745 - D の代わりに使用した以外は、例 40 の 763 の方法に従って合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.01 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.77 (dd, J₁ = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J₁ = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89-0.87 (m, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 507.9.

化合物 118 - D2 の合成

20

化合物 118 - D2 ((S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン) は、103 - E ((S) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) を 701 - F (1 - (6 - エトキシ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン) の代わりに使用し、101 - A (3 - フルオロ - 6 - ニトロフタル酸) を 737 - B (3 - ニトロフタル酸) の代わりに使用した以外は、例 31 の 737 - D の方法に従って合成した。

【 0 4 7 0 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H).

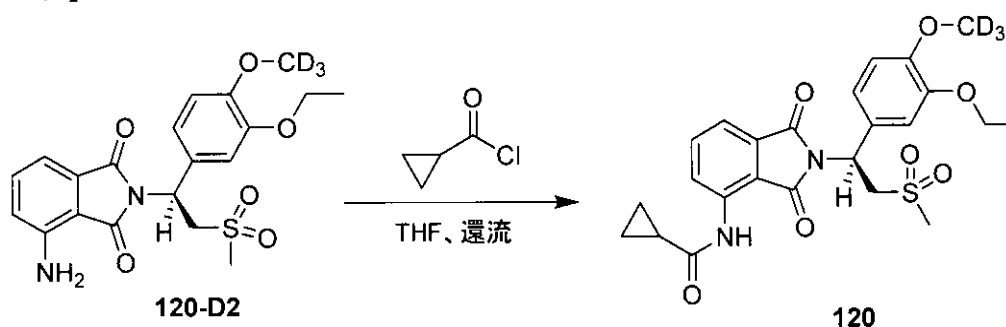
30

例 45

化合物 120 の合成

【 0 4 7 1 】

【化 1 2 8】



40

【 0 4 7 2 】

化合物 120 ((S) - N - (2 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - d₃ - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド) は、化合物 120 - D2 を 745 - D の代わりに使用した以外は、例 40 の化合物 763 の方法に従って合成した。

【 0 4 7 3 】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.98 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.79 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90-0.88 (m, 4H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 490.0.

化合物 120-D2 の合成

化合物 120-D2 ((S)-4-アミノ-2-(1-(3-エトキシ-4- d_3 -メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン)は、化合物 103-E((S)-1-(3-エトキシ-4- d_3 -メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)を 701-F(1-(6-エトキシ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン)の代わりに使用した以外は、例 31 の化合物 737-D の方法に従って合成した。

10

【0474】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.46-7.41 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 4H), 6.52-6.50 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

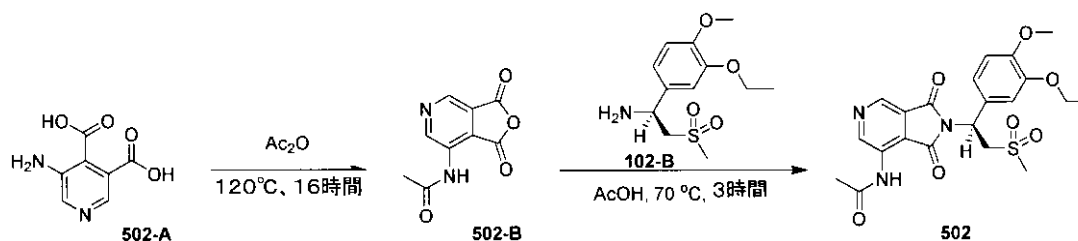
例 46

化合物 502 の合成

【0475】

【化129】

20



【0476】

工程 1 . 化合物 502-B の合成

Ac₂O (8 mL) 中の 502-A (5-アミノピリジン-3,4-ジカルボン酸、0.3 g、1.32 mmol) の混合物を 120 で一晩攪拌した。溶媒を除去して、粗生成物 502-B (N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロフuro[3,4-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド、0.35 g) を得た。

30

【0477】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.47 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

工程 2 . 化合物 502 の合成

AcOH (6 mL) 中の化合物 502-B (N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロフuro[3,4-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド、0.3 g、粗物質) および 102-B ((S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン、0.30 g、1.10 mmol) の混合物を 70 で 3 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 502 ((S)-N-(2-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド、144 mg、収率 28%) を得た。

40

【0478】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 4$

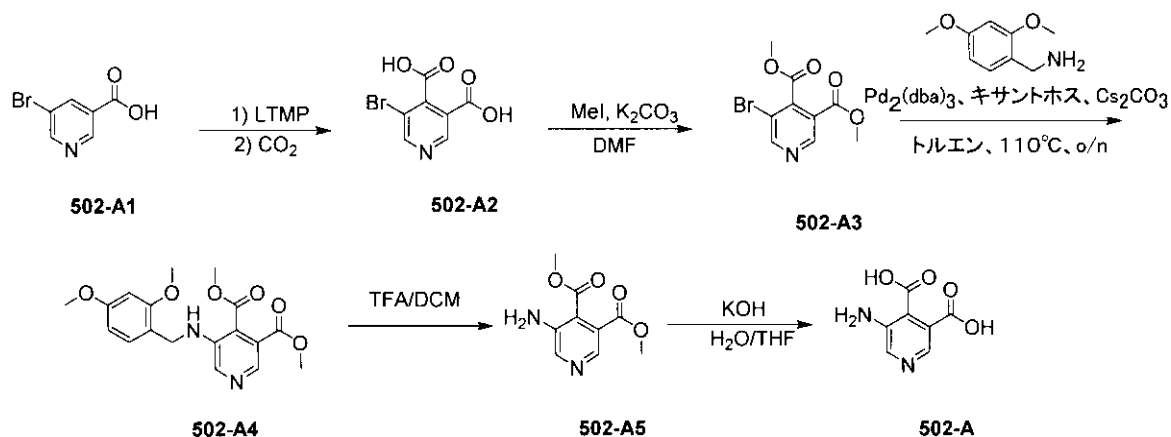
50

61.9.

出発材料 502-A の合成

【0479】

【化130】



10

【0480】

化合物 502-A2 の合成

-60 で、200 mL の THF 中の 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン (16.8 g、118.8 mmol) の溶液に n-BuLi (2.5 M、44 mL、108.9 mmol) をゆっくりと滴加し、15 分間攪拌した。次いで 502-A1 (5-プロモニコチン酸、10 g、49.5 mmol) を加え、-60 で 0.5 時間攪拌した。次いで 25 で 3 時間、乾燥 CO₂ を反応混合物中にバブリングさせた。水 (150 mL) を加えて、反応をクエンチさせた。THF を除去した。水相を 1 N HCl で pH = 3 に調節し、濃縮し、得られた沈殿固体を濾過により収集し、乾燥して、化合物 502-A2 (5-プロモピリジン-3,4-ジカルボン酸、12.5 g) を褐色固体として得た。

20

【0481】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.02-9.03 (m, 2H), 8.73 (br s, 2H).

化合物 502-A3 の合成

100 mL の DMF 中の 502-A2 (9.3 g、37.8 mmol) の溶液に K₂CO₃ (26.1 g、189 mmol) を加え、25 で 0.5 時間攪拌した。次いで CH₃I (5.9 mL、94.5 mmol) を混合物に 0 で加えた。混合物を 25 で 3 時間攪拌した。混合物を水 (600 mL) に注ぎ、EtOAc (200 mL * 2) で抽出し、ブライン (200 mL * 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc = 6 : 1 で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 502-A3 (ジメチル 5-プロモピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.59 g、15%) を黄色の固体として得た。

30

【0482】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

40

化合物 502-A4 の合成

70 mL のトルエン中の 502-A3 (1.59 g、5.8 mmol) の溶液に、2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン (1.46 g、8.75 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.532 g、0.58 mmol)、キサントホス (1.0 g、1.74 mmol)、Cs₂CO₃ (3.8 g、11.6 mmol) を加えた。次いで、混合物を 105 で一晩攪拌した。混合物を 25 に冷却し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1 で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、502-A4 (ジメチル 5-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.92 g、92%) を褐色の油状物として得た。

50

【0483】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 12H).

化合物502-A5の合成

30 mLのDCM中の化合物502-A4 (1.92 g, 5.33 mmol)の溶液に、TFA (9 mL)を0 でゆっくりと滴加した。次いで、混合物を25 で2時間撹拌した。溶媒を除去した。残留物を水 (100 mL)で希釈し、 Na_2CO_3 でpH = 8に調節し、DCM (100 mL * 2)で抽出し、乾燥し、濃縮して、生成物502-A5 (ジメチル5-アミノピリジン-3,4-ジカルボキシレート、1.15 g)を褐色の油状物として得た。

【0484】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.81 (s, 6H).

化合物502-Aの合成

60 mLのTHF中の502-A5 (0.8 g, 3.8 mmol)の混合物に、KOH (20%, 60 mL)を加えた。次いで、混合物を25 で3時間撹拌した。溶媒を除去した。残留物を水 (20 mL)で希釈し、EtOAc (20 mL * 2)で抽出した。水相を2N HClでpHを3に調節した。溶媒を除去した。残留物をEtOH (50 mL)で希釈し、25 で1時間撹拌し、濾過し、濃縮して、502-A2 (5-アミノピリジン-3,4-ジカルボン酸、1.2 g)を黄色の固体として得た。

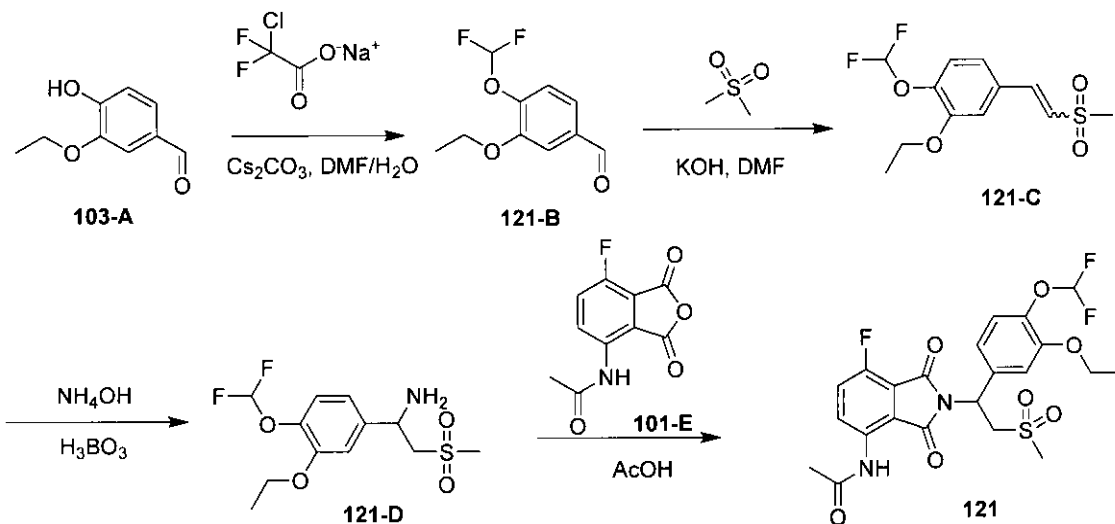
【0485】

例47

化合物121の合成

【0486】

【化131】



【0487】

工程1. 化合物121-Bの合成

DMF (70 mL)および H_2O (70 mL)中の103-A (3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、10 g, 60.2 mmol)および Cs_2CO_3 (29.43 g, 90.3 mmol)の溶液に、ナトリウム2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート (23 g, 150.5 mmol)を加えた。混合物を100で一晩撹拌した。水 (500 mL)を加え、混合物をEtOAc (100 mL * 2)で抽出した。有機相をブライン (100 mL * 2)で洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1)により精製して、121-B (4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシベンズアルデヒド、2.5 g, 19%)を黄色の油状物として得

た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.92 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.70 (td, $J = 99.6, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 3H).

工程 2 . 化合物 1 2 1 - C の合成

DMF (50 mL) 中の DMSO (2.72 g, 29 mmol)、 KOH (0.97 g、17.3 mmol) の溶液を 30 で 30 分間攪拌した。化合物 1 2 1 - B (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - エトキシベンズアルデヒド、2.5 g、11.65 mmol) を、この混合物にゆっくりと加え、30 で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl (50 mL) でクエンチさせ、 EtOAc (100 mL \times 3) で抽出し、ブライン (100 mL \times 3) で洗浄し、合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、 $\text{PE} : \text{EtOAc} = 5 : 1 \sim 1 : 1$ で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィにより精製して、1 2 1 - C (1 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - エトキシ - 4 - (2 - (メチルスルホニル) ビニル) ベンゼン、0.45 g、13%) を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 15.3\text{ Hz}$, 1H), 7.27-6.39 (m, 5H), 44.14 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.49 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H).

工程 3 . 化合物 1 2 1 - D の合成

NH_4OH (60 mL) およびジオキサン (10 mL) 中の H_3BO_3 (0.19 g、3.08 mmol) および化合物 1 2 1 - C (1 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - エトキシ - 4 - (2 - (メチルスルホニル) ビニル) ベンゼン、0.45 g、1.54 mmol) の溶液を密閉管中で、100 で 3 日間攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL \times 3) で抽出し、有機層を 1N HCl (50 mL \times 2) で洗浄し、 NaOH で pH を 12 に調節し、 EtOAc (50 mL \times 3) で抽出し、乾燥し、濃縮して、生成物 1 2 1 - D (1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン、0.29 g、61%) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.22-6.96 (m, 3H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.33 (br s, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H).

工程 4 . 化合物 1 2 1 の合成

HOAc (10 mL) 中の 1 2 1 - D (1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エタンアミン、280 mg、0.906 mmol) および 1 0 1 - E (N - (7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル) アセトアミド、202 mg、0.906 mmol) の混合物を 80 で一晩攪拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC により精製して、1 2 1 (N - (2 - (1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド、235 mg、50%) を白色の固体として得た。

【 0 4 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.76 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.67 (t, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.25-6.88 (m, 4H), 5.83 (dd, $J = 10.4, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H).

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.9$.

作用例 1 . PDE 4 の活性阻害アッセイ

PDE 4 A 1 A、PDE 4 B 1 および PDE 4 D 3 に対する化合物の阻害効果の IC_{50} 値を試験した。

【 0 4 8 9 】

実験材料:

酵素: PDE 4 A 1 A (BPS、Cat No. 60040); PDE 4 B 1 (BPS、Cat No. 60041); PDE 4 D 3 (BPS、Cat No. 60046)。

【0490】

陽性化合物：Trequinsin (Sigma, Cat. No. T2057)。

【0491】

反応プレート：384ウエルプレート (Perkin Elmer, Cat. No. 6007279)。

【0492】

機器：Wallac Victor Multiラベルカウンター (Perkin Elmer)。

【0493】

実験工程：

I. 1 × 反応液および停止液の調製；

II. PDE 酵素反応；

1) PDE を 1 × 反応溶液に溶解して、2 × 酵素溶液を形成した。

【0494】

2) FAM - cAMP を 1 × 反応溶液に溶解して、2 × 基質溶液を形成した。

【0495】

3) Echo 550 を使用して、DMSO 溶液中の化合物の対応する容量を反応プレートに移した。

【0496】

4) 2 × 酵素溶液を反応プレートの対応するウエルに加え、化合物溶液とともに室温で 15 分間インキュベートした。

【0497】

5) 2 × 基質溶液を反応プレートの対応するウエルに加えて、反応を開始させた。

【0498】

6) 反応プレートを室温で 30 分間インキュベートし、停止液の添加により終結させ、次いで室温で 60 分間インキュベートした。

【0499】

III. Victor による読み取り；

IV. 曲線あてはめ；

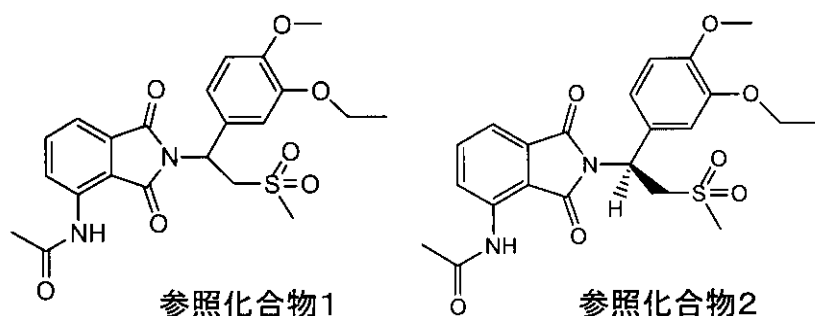
阻害率は Excel により計算し；IC₅₀ は GraphPad Prism により計算した。

【0500】

本発明の化合物コードの対応する構造は、上述された通りであり、参照化合物の構造は下記の通りである。

【0501】

【化132】



【0502】

実験結果：

【0503】

10

20

30

40

【表 1 - 1】

| 化合物 | IC ₅₀ (nM) | | |
|--------|-----------------------|--------|--------|
| | PDE4A1A | PDE4B1 | PDE4D3 |
| 参照化合物1 | 22 | 29 | 13 |
| 参照化合物2 | 9.85 | 14.5 | 6.4 |
| 101 | 17 | 27 | 12 |
| 201 | 39 | 41 | 25 |
| 301 | 102 | 116 | 65 |
| 401 | 182 | 211 | 110 |
| 601 | 273 | 390 | 201 |
| 701 | 2.5 | 3.5 | 2.1 |
| 801 | 295 | 364 | 202 |
| 901 | 411 | 484 | 248 |
| 102 | 11 | 14 | 7.4 |
| 202 | 11 | 11 | 5.4 |
| 302 | 33 | 41 | 22 |
| 103 | 7.25 | 12.75 | 3.7 |
| 203 | 22 | 31 | 18 |
| 105 | 61 | 97 | 41 |
| 106 | 340 | 493 | 300 |
| 107 | 8.3 | 12 | 4.6 |
| 205 | 123 | 165 | 79 |
| 206 | 1455 | 1347 | 997 |
| 207 | 20 | 20 | 12 |
| 104 | 53 | 70 | 31 |
| 204 | 133 | 157 | 83 |
| 703 | 30 | 55 | 20 |
| 702 | 2.2 | 4.7 | 4.0 |
| 706 | 6.5 | 18 | 4.0 |
| 705 | 0.58 | 1.6 | 0.53 |
| 709 | 17 | 32 | 11 |
| 708 | 3.1 | 5.1 | 1.6 |
| 712 | 32.6 | 82.8 | 29.0 |
| 711 | 1.1 | 5.1 | 2.0 |
| 719 | 15.3 | 57.8 | 15.4 |
| 718 | 0.9 | 3.0 | 0.7 |
| 725 | 32.1 | 93.0 | 33.5 |
| 724 | 2.3 | 5.7 | 3.1 |
| 113 | 2.1 | 5.1 | 1.3 |

10

20

30

40

【 0 5 0 4 】

【表 1 - 2】

| | | | |
|-----|-------|-------|-------|
| 111 | 1.3 | 4.3 | 1.9 |
| 728 | 0.6 | 1.6 | 0.4 |
| 115 | 6.0 | 17.3 | 5.7 |
| 732 | 0.8 | 2.4 | 1.1 |
| 734 | 5.6 | 17.8 | 13.0 |
| 737 | 51.8 | 136.0 | 35.9 |
| 739 | 14.5 | 36.3 | 10.9 |
| 742 | 2.4 | 6.2 | 2.6 |
| 745 | 1.1 | 2.6 | 1.2 |
| 748 | 2.8 | 7.9 | 3.3 |
| 757 | 2.5 | 4.5 | 1.8 |
| 760 | 3.1 | 4.7 | 1.3 |
| 121 | 3.4 | 7.0 | 0.9 |
| 751 | 5.0 | 9.9 | 3.1 |
| 754 | 10.6 | 21.9 | 8.0 |
| 502 | 205.6 | 512.7 | 107.2 |
| 764 | 1.6 | 1.9 | 1.0 |
| 767 | 1.3 | 2.2 | 1.0 |
| 770 | 1.6 | 1.8 | 1.5 |
| 773 | 1.7 | 1.7 | 1.2 |
| 118 | 5.1 | 8.7 | 2.5 |
| 120 | 7.6 | 11.0 | 4.9 |

10

20

【0505】

作用例 2 . T N F - の活性アッセイ

I . P B M C 回収および細胞平板培養工程 :

(1) 細胞回収 :

1) 37 の水浴中で撈拌を続けて、細胞を急速に解凍した。

【0506】

2) 細胞を 15 ml の遠心管に穏やかに加え、次いでそれに 10 ml の新たな予熱回収培地を穏やかに加え、次いで遠心分離を 1000 rpm で 10 分間行った。

30

【0507】

3) 上澄み培地を廃棄し、10 ml の新たな予熱 R P M I 1640 完全培地により、再懸濁を行った。

【0508】

(2) 96 ウェルでの平板培養 :

1) 実験に必要な細胞の総数を計算し、1 ml 当たりの適切な細胞濃度に調節し、100 u l および 1 ウェル当たり細胞 10⁵ 個であった。

【0509】

2) 細胞懸濁液を適切な容量の細胞培養培地で希釈した。

40

【0510】

3) 細胞懸濁液を使い捨て滅菌試料ウェルに加えた。

【0511】

4) 100 u l の細胞懸濁液を 96 ウェルプレートの各ウェルに加えた。

【0512】

5) プレートを 37 の 5% C O₂ インキュベータにより 2 時間インキュベートした。

【0513】

(3) 化合物調製工程 :

1) L P S : 1 mg / mL の貯蔵溶液を水で希釈し、アリコートし、- 80 で保管した。各試験の前に、L P S の作業溶液を貯蔵溶液から無血清 R P M I 1640 培地によ

50

り希釈した。

【0514】

2) 試験化合物

20 mMの貯蔵溶液をDMSOに溶解し、化合物を溶解性について調べ、アリコートし、-80 で保管した。

【0515】

(4) 8×化合物の勾配調製：

一連の化合物濃度勾配を、DMSOで希釈して、10 mM、2 mM、0.4 mM、80 μM、16 μM、3.2 μM、0.64 μM、0.128 μMを得て、次いで化合物を無血清RPMI 1640培地により125倍に希釈して、最終8×にした。細胞培養物におけるDMSOの最終濃度は0.1%であった。

10

【0516】

(5) 化合物プロセッシング実験手順および上澄みの収集：

1) 細胞平板培養：新たな細胞を96ウエル細胞培養プレートにおいて上記の手順に従って、100 μlおよび1ウエルあたり細胞 10^5 個で平板培養し、次いで37 の5% CO₂ インキュベータにより2時間インキュベートした。

【0517】

2) 化合物の調製：試験の前に、化合物をプレートに上述されたように加えた。8×濃度の化合物の用量は、無血清RPMI 1640培地により調製し、溶液の全ての勾配を、化合物プレートに加えた。

20

【0518】

3) 化合物の添加：16.7 μlの作業濃度の化合物溶液を細胞培養プレートの各ウエルに加えた。プレートを37 の5% CO₂ インキュベータにより1時間インキュベートした。

【0519】

4) 1ウエル当たり16.7 μlの8×LPS (LPSの最終濃度はEC80であり、決定される必要のある各PBMCの量である)を加えた。プレートを37 の5% CO₂ インキュベータにより18時間インキュベートした。

【0520】

5) 1ウエル当たり80 μlの上澄みを収集し、次いでTNF-ELISAアッセイに付した。収集した上澄みを-80 で保管することができる。実験用量を確実にするために様々な比で希釈される必要がある上澄みは、異なるドナーにおいて放出されたTNF-の量に応じたTNF-標準曲線の直線範囲を超えない。典型的には、20~1000 μlの上澄みを200 μlに希釈し、次いでELISA実験に使用した。

30

【0521】

(6) TNF-ELISA工程：

TNF-ELISA試験手順は、BDヒトTNF-ELISAキット実験手順を参照した。

【0522】

実験設計：

1プレート当たり4つの化合物。5倍希釈を10 μMから出発して、8個の勾配で実施し、平行ウエルを作製した。TNF-標準を各プレートに加えた。(第1のウエル、500 pg/mlから出発、2倍希釈、7個の勾配)

40

ZPE (0% 阻害) は15 pg/mlのLPS + 0.1% DMSOを使用し、一方、HPE (100% 阻害) は0.1% DMSOのみを使用した。

【0523】

阻害率統計を計算した。阻害率(%) = [1 - (最大 - 最小) / (試験化合物 - 最小)] * 100%。IC₅₀を使用して、50% 阻害の試験化合物の濃度(nM)を評価した。

【0524】

作用例3. PKパラメータ試験：

50

1. 試験の目的

試験化合物を単独でSDラットに静脈内または胃内投与した。血液試料を異なる時点で収集した。LC-MS/MSを使用して、試験化合物の投与後のラット血漿中の試験化合物の濃度を決定し、関連するPKパラメータを計算した。

【0525】

2. 実験設計

2.1. 試験化合物の調製

試験化合物をフリーラジカルに基づいて計算し、純度によってのみ変換する。

【0526】

2.1.1. 静脈内注射群

適切な量の試験化合物に5% DMSO + 95% HP-ベータ-CD (20%)を加えて、0.6 mg/mLの溶液を静脈内投与のために調製した。

【0527】

2.1.2. 経口投与群

適切な量の試験化合物に5% DMSO + 95% HP-ベータ-CD (20%)を加えて、1 mg/mLの溶液を胃内投与のために調製した。

【0528】

2.2. 投与用量および経路

雄Sprague-DawleyラットをShanghai Xipuer-Bikai Laboratory Animal Co., Ltd.から購入した。各群に3匹のラットがいた。1つの群は、ブランク血漿を収集するための対照として使用した。他の群には、静脈内注射(用量は3 mg/kgであった)または胃内投与(用量は10 mg/kgであった)により各試験化合物を与えた。ヘパリンナトリウムを抗凝血のために使用した。血液試料中の試験化合物の濃度を分析する。

【0529】

試験化合物の経口投与の10~14時間前に断食させ、試験化合物の経口投与の4時間後に給餌を再開する。

【0530】

2.3. 詳細な臨床観察

静脈内注射群：投与の前後において、明白に異常な状態は、血液収集の各時点で観察されなかった。

【0531】

経口投与群：軟便があらゆる群において投与の4~8時間後に観察され、全て翌日に回復した。

【0532】

2.4. 試料の収集および処理

血液試料収集の時点は、静脈内注射では、投与前、および投与の0.083時間後、0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、24時間後であり；経口投与では、投与前、および投与の0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、24時間後であった。血液試料を頸動脈穿刺により収集した。約0.25 mLの血液を各試料のために収集した。ヘパリンナトリウムを抗凝血のために使用し、試料を収集した後に氷の上に置いた。血液試料を収集した後に氷の上に置き、血漿を遠心分離(遠心分離条件：8000 rpm、6分間、2~8)により分離した。収集した血漿を、分析する前に-80で保管した。

【0533】

3. 分析方法

3.1. 薬物および試薬

試験化合物：Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd.から得た。

【0534】

10

20

30

40

50

内部標準トルエンシルホニル尿素：Test Institutionから得た。

【0535】

メタノール (Burdick & Jackson, HPLC)、アセトニトリル (Burdick & Jackson, HPLC)、ギ酸 (J&K)、水は超純水。

【0536】

3.2. 機器

超高速液体クロマトグラフィー (Waters, ACQUITY UPLC) であり、バイナリソルベントマネージャ (ACQUITY UPLC Binary Solvent Manager)、Sample Manager (ACQUITY UPLC Autosampler Mod.)、ハイスループット試料オーガナイザ (ACQUITY UPLC Sample Organizer)、高温カラムコンパートメント (ACQUITY UPLC Column Heater HT) を含む。質量分析計 (API 4000, Bio System Inc, USA)、エレクトロスプレーイオン源 (ESI)、直列四重極質量分析器。データプロセスシステムはAnalystソフトウェア (American Applied Biosystems Inc.、バージョン1.5.1) である。

10

【0537】

3.3. 分析方法

LC-MS/MSによる決定。

【0538】

試料の前処理

50 μ L の血漿試料を 1.5 mL の遠心分離管に加え、250 μ L の内部標準溶液 (同じ容量のメタノールを内部標準の代わりにブランク試料に加えた) を試料に加えた。試料を渦 (whirlpool) で混合し、14000 rpm で5分間遠心分離した。200 μ L の上澄みを LC-MS/MS 分析のために96 ウェルプレートに加えた。

20

【0539】

4. 薬物動態の結果

試験化合物の薬物動態パラメータは、血漿濃度データに基づいて、薬物動態計算用のソフトウェアである WinNonlin v5.2 のノンコンパートメントモデルを使用して計算した。実験結果を下記の表に示す。

30

【0540】

【表2】

| 化合物 | Tmax(po) | T1/2 (IV) | T1/2(po) | AUC(iv) | AUC(po) | F |
|--------|----------|-----------|----------|---------|---------|------|
| 参照化合物2 | 1 | 0.47 | 0.94 | 1048 | 785 | 22.5 |
| 103 | 2 | 1.05 | 3.83 | 1260 | 4125 | 98.2 |
| 203 | 0.5 | 0.95 | 0.87 | 1012 | 250 | 7.4 |
| 702 | 0.67 | 0.38 | 6.53 | 1328 | 1047 | 15.5 |
| 705 | 0.5 | 0.92 | 9.25 | 1343 | 3588 | 80.2 |
| 708 | 0.67 | 0.54 | 4.21 | 945 | 51 | 1.62 |

40

【 国际调查报告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/CN2018/077324 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| C07D 209/48 (2006.01) i; C07D 209/49 (2006.01) i; C07D 209/56 (2006.01) i; C07D 401/08 (2006.01) i; A61K 31/4035 (2006.01) i; A61K 31/4439 (2006.01) i; A61P 37/02 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, CNABS, SIPOABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 异喹啉, isoindoline, TNF a, PDE4, structure search | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | AU 200620033 A1 (CELGENE CORPORATION) 02 February 2006 (02.02.2006), see claims 1-70, and description, embodiment 12 | 1-20 |
| X | WO 0025777 A1 (CELGENE CORPORATION) 11 May 2000 (11.05.2000), see description, embodiments 1-17, and claims 1-18 | 1-20 |
| X | CN 1802353 A (CELGENE CORPORATION) 12 July 2006 (12.07.2006), see description, page 19, and claims 1-21 | 1-20 |
| A | CN 103402980 A (CELGENE CORPORATION) 20 November 2013 (20.11.2013), see the description | 1-20 |
| A | WO 2012097116 A2 (CELGENE CORPORATION et al.) 19 July 2012 (19.07.2012), see the description | 1-20 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 04 May 2018 | | Date of mailing of the international search report 05 June 2018 |
| Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451 | | Authorized officer FEI, Jia Telephone No. (86-10) 62084376 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/077324

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|-------------------|------------------|-------------------|
| AU 2006200033 A1 | 11 September 2008 | AU 2006200033 B2 | 14 August 2008 |
| | | AU 2006200033 A1 | 02 February 2006 |
| AU 2006200033 A1 | 02 February 2006 | AU 2006200033 B2 | 14 August 2008 |
| | | AU 2006200033 B8 | 11 September 2008 |
| WO 0025777 A1 | 11 May 2000 | EP 2305248 B1 | 08 May 2013 |
| | | DK 2305248 T3 | 29 July 2013 |
| | | CA 2348993 A1 | 11 May 2000 |
| | | AT 350033 T | 15 January 2007 |
| | | ES 2278467 T3 | 01 August 2007 |
| | | US 6020358 A | 01 February 2000 |
| | | AU 756308 B2 | 09 January 2003 |
| | | PT 2305248 E | 22 August 2013 |
| | | BR 9915201 A | 30 October 2001 |
| | | DK 1752148 T3 | 27 September 2010 |
| | | NZ 511253 A | 28 February 2003 |
| | | EP 1752148 B1 | 23 June 2010 |
| | | US 6011050 A | 04 January 2000 |
| | | JP 2002528496 A | 03 September 2002 |
| | | EP 1126839 A1 | 29 August 2001 |
| | | NO 319790 B1 | 12 September 2005 |
| | | NO 20012021 A | 26 June 2001 |
| | | ES 2343744 T3 | 09 August 2010 |
| | | CY 1107499 T1 | 13 March 2013 |
| | | DE 69934708 T2 | 18 October 2007 |
| | | EP 2305248 A1 | 06 April 2011 |
| | | CY 1114304 T1 | 31 August 2016 |
| | | PT 1752148 E | 28 September 2010 |
| | | BR 9915201 B1 | 22 February 2012 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/077324

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| | | EP 1126839 A4 | 27 October 2004 |
| | | HK 1103224 A1 | 03 December 2010 |
| | | ES 2421153 T3 | 29 August 2013 |
| | | NO 20012021 D0 | 24 April 2001 |
| | | JP 4530543 B2 | 25 August 2010 |
| | | HK 1038696 A1 | 03 August 2007 |
| | | CY 1110752 T1 | 10 June 2015 |
| | | EP 1752148 A2 | 14 February 2007 |
| | | CA 2348993 C | 29 December 2009 |
| | | AU 1447200 A | 22 May 2000 |
| | | EP 1752148 A3 | 14 March 2007 |
| | | DE 69942532 D1 | 05 August 2010 |
| | | DK 1126839 T3 | 14 May 2007 |
| | | DE 69934708 D1 | 15 February 2007 |
| | | EP 1126839 B1 | 03 January 2007 |
| | | PT 1126839 E | 30 March 2007 |
| | | AT 471718 T | 15 July 2010 |
| CN 1802353 A | 12 July 2006 | AU 2003303511 A1 | 29 July 2004 |
| | | TW 200418779 A | 01 October 2004 |
| | | US 2007072902 A1 | 29 March 2007 |
| | | WO 2004060313 A3 | 15 September 2005 |
| | | CA 2511843 C | 24 April 2012 |
| | | ZA 200505308 B | 25 October 2006 |
| | | WO 2004060313 A2 | 22 July 2004 |
| | | US 2009143382 A1 | 04 June 2009 |
| | | MX PA05006998 A | 18 August 2005 |
| | | JP 2006515310 A | 25 May 2006 |
| | | CA 2511843 A1 | 22 July 2004 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/077324

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--|------------------|------------------|-------------------|
| | | JP 2013151497 A | 08 August 2013 |
| | | ZA 200505308 A | 25 October 2006 |
| | | NZ 541487 A | 28 November 2008 |
| | | EP 1587474 A2 | 26 October 2005 |
| | | US 2011124645 A1 | 26 May 2011 |
| | | DE 60330187 D1 | 31 December 2009 |
| | | US 7504427 B2 | 17 March 2009 |
| | | US 7893102 B2 | 22 February 2011 |
| | | EP 1587474 A4 | 22 November 2006 |
| | | US 8158672 B2 | 17 April 2012 |
| | | BR 0317885 A | 06 December 2005 |
| | | US 7173058 B2 | 06 February 2007 |
| | | AT 449081 T | 15 December 2009 |
| | | KR 20050090435 A | 13 September 2005 |
| | | AU 2003303511 B2 | 04 June 2009 |
| | | ES 2333220 T3 | 18 February 2010 |
| | | IL 169439 D0 | 04 July 2007 |
| | | EP 1587474 B1 | 18 November 2009 |
| | | US 2004204448 A1 | 14 October 2004 |
| | | JP 5269281 B2 | 21 August 2013 |
| CN 103402980 A | 20 November 2013 | MX 2013007892 A | 01 November 2013 |
| | | EP 2663549 A1 | 20 November 2013 |
| | | MX 347928 B | 19 May 2017 |
| | | AU 2012205809 B2 | 10 September 2015 |
| | | CN 103402980 B | 29 June 2016 |
| | | US 2012178708 A1 | 12 July 2012 |
| | | EP 2663549 B1 | 14 March 2018 |
| | | JP 6132773 B2 | 24 May 2017 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/077324

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--|------------------|------------------|-------------------|
| | | US 8853175 B2 | 07 October 2014 |
| | | JP 2014501789 A | 23 January 2014 |
| | | AU 2012205809 A1 | 02 May 2013 |
| | | WO 2012096884 A1 | 19 July 2012 |
| WO 2012097116 A2 | 19 July 2012 | US 2015258063 A1 | 17 September 2015 |
| | | US 9045417 B2 | 02 June 2015 |
| | | US 2014194485 A1 | 10 July 2014 |
| | | WO 2012097116 A3 | 16 June 2016 |
| | | US 9642836 B2 | 09 May 2017 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/077324

| | | |
|--|--|---------|
| A. 主题的分类 | | |
| C07D 209/48(2006.01)i; C07D 209/49(2006.01)i; C07D 209/56(2006.01)i; C07D 401/08(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i | | |
| 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类 | | |
| B. 检索领域 | | |
| 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) | | |
| C07D; A61K; A61P | | |
| 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 | | |
| 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) | | |
| DWPI, CNABS, SIPOABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS:异喹啉, isoindoline, TNF α , PDE4, structure search | | |
| C. 相关文件 | | |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 |
| X | AU 2006200033 A1 (CELGENE CORP) 2006年 2月 2日 (2006 - 02 - 02) 参见权利要求1-70, 说明书实施例12 | 1-20 |
| X | WO 0025777 A1 (CELGENE CORP) 2000年 5月 11日 (2000 - 05 - 11) 参见说明书实施例1-17, 权利要求1-18 | 1-20 |
| X | CN 1802353 A (细胞基因公司) 2006年 7月 12日 (2006 - 07 - 12) 参见说明书第19页, 权利要求1-21 | 1-20 |
| A | CN 103402980 A (细胞基因公司) 2013年 11月 20日 (2013 - 11 - 20) 参见说明书全文 | 1-20 |
| A | WO 2012097116 A2 (CELGENE CORP等) 2012年 7月 19日 (2012 - 07 - 19) 参见说明书全文 | 1-20 |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。 | | |
| * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “B” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 | | |
| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 | |
| 2018年 5月 4日 | 2018年 6月 5日 | |
| ISA/CN的名称和邮寄地址 | 受权官员 | |
| 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 | 费嘉 | |
| 传真号 (86-10)62019451 | 电话号码 (86-10) 62084376 | |

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/077324

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|------------|----|----------------|
| AU | 2006200033 | A1 | 2008年 9月 11日 | AU | 2006200033 | B2 | 2008年 8月 14日 |
| | | | | AU | 2006200033 | A1 | 2006年 2月 2日 |
| AU | 2006200033 | A1 | 2006年 2月 2日 | AU | 2006200033 | B2 | 2008年 8月 14日 |
| | | | | AU | 2006200033 | B8 | 2008年 9月 11日 |
| WO | 0025777 | A1 | 2000年 5月 11日 | EP | 2305248 | B1 | 2013年 5月 8日 |
| | | | | DK | 2305248 | T3 | 2013年 7月 29日 |
| | | | | CA | 2348993 | A1 | 2000年 5月 11日 |
| | | | | AT | 350033 | T | 2007年 1月 15日 |
| | | | | ES | 2278467 | T3 | 2007年 8月 1日 |
| | | | | US | 6020358 | A | 2000年 2月 1日 |
| | | | | AU | 756308 | B2 | 2003年 1月 9日 |
| | | | | PT | 2305248 | E | 2013年 8月 22日 |
| | | | | BR | 9915201 | A | 2001年 10月 30日 |
| | | | | DK | 1752148 | T3 | 2010年 9月 27日 |
| | | | | NZ | 511253 | A | 2003年 2月 28日 |
| | | | | EP | 1752148 | B1 | 2010年 6月 23日 |
| | | | | US | 6011050 | A | 2000年 1月 4日 |
| | | | | JP | 2002528496 | A | 2002年 9月 3日 |
| | | | | EP | 1126839 | A1 | 2001年 8月 29日 |
| | | | | NO | 319790 | B1 | 2005年 9月 12日 |
| | | | | NO | 20012021 | A | 2001年 6月 26日 |
| | | | | ES | 2343744 | T3 | 2010年 8月 9日 |
| | | | | CY | 1107499 | T1 | 2013年 3月 13日 |
| | | | | DE | 69934708 | T2 | 2007年 10月 18日 |
| | | | | EP | 2305248 | A1 | 2011年 4月 6日 |
| | | | | CY | 1114304 | T1 | 2016年 8月 31日 |
| | | | | PT | 1752148 | E | 2010年 9月 28日 |
| | | | | BR | 9915201 | B1 | 2012年 2月 22日 |
| | | | | EP | 1126839 | A4 | 2004年 10月 27日 |
| | | | | HK | 1103224 | A1 | 2010年 12月 3日 |
| | | | | ES | 2421153 | T3 | 2013年 8月 29日 |
| | | | | NO | 20012021 | D0 | 2001年 4月 24日 |
| | | | | JP | 4530543 | B2 | 2010年 8月 25日 |
| | | | | HK | 1038696 | A1 | 2007年 8月 3日 |
| | | | | CY | 1110752 | T1 | 2015年 6月 10日 |
| | | | | EP | 1752148 | A2 | 2007年 2月 14日 |
| | | | | CA | 2348993 | C | 2009年 12月 29日 |
| | | | | AU | 1447200 | A | 2000年 5月 22日 |
| | | | | EP | 1752148 | A3 | 2007年 3月 14日 |
| | | | | DE | 69942532 | D1 | 2010年 8月 5日 |
| | | | | DK | 1126839 | T3 | 2007年 5月 14日 |
| | | | | DE | 69934708 | D1 | 2007年 2月 15日 |
| | | | | EP | 1126839 | B1 | 2007年 1月 3日 |
| | | | | PT | 1126839 | E | 2007年 3月 30日 |
| | | | | AT | 471718 | T | 2010年 7月 15日 |
| CN | 1802353 | A | 2006年 7月 12日 | AU | 2003303511 | A1 | 2004年 7月 29日 |
| | | | | TW | 200418779 | A | 2004年 10月 1日 |
| | | | | US | 2007072902 | A1 | 2007年 3月 29日 |
| | | | | WO | 2004060313 | A3 | 2005年 9月 15日 |
| | | | | CA | 2511843 | C | 2012年 4月 24日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

| 国际检索报告 关于同族专利的信息 | | | | 国际申请号 PCT/CN2018/077324 | |
|---------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------|
| 检索报告引用的专利文件 | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | 公布日 (年/月/日) | |
| | | ZA | 200505308 B | 2006年 10月 25日 | |
| | | WO | 2004060313 A2 | 2004年 7月 22日 | |
| | | US | 2009143382 A1 | 2009年 6月 4日 | |
| | | MX | PA05006998 A | 2005年 8月 18日 | |
| | | JP | 2006515310 A | 2006年 5月 25日 | |
| | | CA | 2511843 A1 | 2004年 7月 22日 | |
| | | JP | 2013151497 A | 2013年 8月 8日 | |
| | | ZA | 200505308 A | 2006年 10月 25日 | |
| | | NZ | 541487 A | 2008年 11月 28日 | |
| | | EP | 1587474 A2 | 2005年 10月 26日 | |
| | | US | 2011124645 A1 | 2011年 5月 26日 | |
| | | DE | 60330187 D1 | 2009年 12月 31日 | |
| | | US | 7504427 B2 | 2009年 3月 17日 | |
| | | US | 7893102 B2 | 2011年 2月 22日 | |
| | | EP | 1587474 A4 | 2006年 11月 22日 | |
| | | US | 8158672 B2 | 2012年 4月 17日 | |
| | | BR | 0317885 A | 2005年 12月 6日 | |
| | | US | 7173058 B2 | 2007年 2月 6日 | |
| | | AT | 449081 T | 2009年 12月 15日 | |
| | | KR | 20050090435 A | 2005年 9月 13日 | |
| | | AU | 2003303511 B2 | 2009年 6月 4日 | |
| | | ES | 2333220 T3 | 2010年 2月 18日 | |
| | | IL | 169439 D0 | 2007年 7月 4日 | |
| | | EP | 1587474 B1 | 2009年 11月 18日 | |
| | | US | 2004204448 A1 | 2004年 10月 14日 | |
| | | JP | 5269281 B2 | 2013年 8月 21日 | |
| CN | 103402980 A | 2013年 11月 20日 | MX | 2013007892 A | 2013年 11月 1日 |
| | | | EP | 2663549 A1 | 2013年 11月 20日 |
| | | | MX | 347928 B | 2017年 5月 19日 |
| | | | AU | 2012205809 B2 | 2015年 9月 10日 |
| | | | CN | 103402980 B | 2016年 6月 29日 |
| | | | US | 2012178708 A1 | 2012年 7月 12日 |
| | | | EP | 2663549 B1 | 2018年 3月 14日 |
| | | | JP | 6132773 B2 | 2017年 5月 24日 |
| | | | US | 8853175 B2 | 2014年 10月 7日 |
| | | | JP | 2014501789 A | 2014年 1月 23日 |
| | | | AU | 2012205809 A1 | 2013年 5月 2日 |
| | | | WO | 2012096884 A1 | 2012年 7月 19日 |
| WO | 2012097116 A2 | 2012年 7月 19日 | US | 2015258063 A1 | 2015年 9月 17日 |
| | | | US | 9045417 B2 | 2015年 6月 2日 |
| | | | US | 2014194485 A1 | 2014年 7月 10日 |
| | | | WO | 2012097116 A3 | 2016年 6月 16日 |
| | | | US | 9642836 B2 | 2017年 5月 9日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | F I | | テーマコード (参考) |
|----------------------|------------------|---------|-------|-------------|
| A 6 1 P 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 | |
| A 6 1 K 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |

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

(74) 代理人 100199565
弁理士 飯野 茂

(74) 代理人 100153051
弁理士 河野 直樹

(74) 代理人 100162570
弁理士 金子 早苗

(72) 発明者 リ、ウェン - チェン
中華人民共和国、201203 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ - テク・パーク、サイリン・ロード 780、スイート 818

(72) 発明者 リアオ、パイソン
中華人民共和国、201203 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ - テク・パーク、サイリン・ロード 780、スイート 818

(72) 発明者 ジャン、レイ
中華人民共和国、201203 シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ - テク・パーク、サイリン・ロード 780、スイート 818

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC12 DD06 EE01
4C084 AA19 NA05 ZA89 ZA96
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC11 BC17 GA07 GA08 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA89 ZA96 ZC41
4C204 BB01 CB04 DB29 EB03 FB17 GB32