

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6959250号  
(P6959250)

(45) 発行日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月11日(2021.10.11)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07D 209/44 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/44
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1
<b>A61P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/02
<b>A61K 31/4035 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4035

請求項の数 20 (全 246 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-548744 (P2018-548744)	(73) 特許権者	517299582
(86) (22) 出願日	平成29年3月17日 (2017. 3. 17)		ミッション セラピューティクス リミテ
(65) 公表番号	特表2019-508467 (P2019-508467A)		イド
(43) 公表日	平成31年3月28日 (2019. 3. 28)		イギリス国, ケンブリッジ シービー2 2
(86) 国際出願番号	PCT/GB2017/050763		3 エーティ, バブラハム, バブラハム
(87) 国際公開番号	W02017/158388		ホール
(87) 国際公開日	平成29年9月21日 (2017. 9. 21)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	令和2年1月20日 (2020. 1. 20)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	1604647.6	(74) 代理人	100123582
(32) 優先日	平成28年3月18日 (2016. 3. 18)		弁理士 三橋 真二
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)	(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝

最終頁に続く

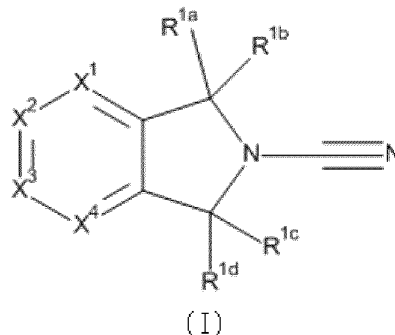
(54) 【発明の名称】 癌治療用の2-シアノイソインドリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[ 式中、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、及びR<sup>1d</sup>は、それぞれ独立して、水素；又は、ハロゲン、ヒドロキシル又はシアノにより場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；

X<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、及びX<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、N、C-Q<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>又はC-Q<sup>2</sup>-(R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>を表し、X<sup>2</sup>はN又はCHを表し、ここで、X<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、及びX<sup>4</sup>の1つはC-Q<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、及びX<sup>4</sup>の2つ以下はNを表し；

Q<sup>1</sup>は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、-OR<sup>5</sup>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-C(O)NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>3</sup>CO-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>4</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>-、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、-NR<sup>3</sup>C(O)O-、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>5</sup>-、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表し、Q<sup>1</sup>において、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを置換する置換基は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ及びSF<sub>5</sub>から選択され；

R<sup>2</sup>は、場合により置換された3~10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリアル、アリアル、又はヘテロシクリル環を表し；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>5</sup>は、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンを表し、

nは、0又は1であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>において、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン及びC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンのための任意の置換基は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ及びSF<sub>5</sub>から選択され；

R<sup>2</sup>は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-CF<sub>3</sub>、-SR<sup>10</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、-Q<sup>3a</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-O-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-S-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>11a</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-COR<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>COR<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)O-Q<sup>3a</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CONR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO<sub>2</sub>-Q<sup>3c</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11a</sup>、及び-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>で置換されており；ここで、

Q<sup>3a</sup>及びQ<sup>3b</sup>は、独立して、共有結合、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表し；

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及びR<sup>11a</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；及び

R<sup>12</sup>は、3~10員の、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリアル、場合により置換されたアリアル、又は場合により置換されたシクロアルキルを表し；

Q<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、-COR<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup>、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、共有結合、酸素原子、硫黄原子、-OR<sup>9</sup>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CO-、-C(O)O-、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-C(O)NR<sup>7</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>7</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>7</sup>CO-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-NR<sup>7</sup>C(O)O-、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>9</sup>-、場合により場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表し；

Q<sup>2</sup>について、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

~ C<sub>3</sub>アルキレン及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンのための任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、SF<sub>5</sub>、-NHC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、及び-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択され；

R<sup>6</sup>は、場合により置換された3~10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、又はシクロアルキル環を表し；

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>8a</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>9</sup>は、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンを表し；

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>について、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンのための任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、SF<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル及び-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシから選択され；

R<sup>6</sup>は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR<sup>13</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、-Q<sup>4a</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-O-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-S-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>14b</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>CONR<sup>14</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-COR<sup>13</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CO-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>CO-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>C(O)O-Q<sup>4b</sup>-R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CONR<sup>13</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CO<sub>2</sub>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>14b</sup>、及び-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>から選択される1つ以上の置換基で置換されており；ここで、

Q<sup>4a</sup>及びQ<sup>4b</sup>は、独立して、共有結合、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表し；

R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、及びR<sup>14a</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；及び

R<sup>15</sup>は、3~10員の、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表し；

Q<sup>3a</sup>、Q<sup>3b</sup>、Q<sup>4a</sup>、Q<sup>4b</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>及びR<sup>14a</sup>について、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンのための任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及びSF<sub>5</sub>から選択され；

R<sup>12</sup>及びR<sup>15</sup>の定義内の、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール及びシクロアルキルのための任意の置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、アミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、及びC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシから選択される。ただし、アルキレンは介在するヘテロ原子を含まない。]

の化合物もしくはその互変異性体、又は当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬的に許容し得る塩。

#### 【請求項2】

X<sup>4</sup>はN又はCHである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

X<sup>1</sup>は、C-Q<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>はC-Q<sup>2</sup>-(R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>、X<sup>2</sup>及びX<sup>4</sup>はいずれもNであるか又はいずれもCHである、請求項1又は2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

Q<sup>1</sup>は、共有結合、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-CONR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>3</sup>C(O)-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、及び-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-N

10

20

30

40

50

$R^3$  -  $C_0 \sim C_3$ アルキレンから選択され、ここで、 $R^3$ は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

$Q^1$ は共有結合である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$Q^2$ の各存在は、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OR^7$ 、 $NR^7COR^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、共有結合、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン -  $NR^7 - C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン -  $NR^7CO - C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン -  $NR^7CONR^8R^{8a}$ 、及び $-C_0 \sim C_3$ アルキレン -  $NR^7C(O)OR^{8a}$ から独立して選択され、ここで、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して水素又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 7】

$R^2$ は、場合により置換された、ピロリジニル、フェニル、キナゾリニル、ピラゾリル、キノリニル、ピロピリジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ジヒドロナフチリジニル、チオフェニル、ピペラジニル、イソインドリル、テトラヒドロナフタレニル、ベンゾオキサゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、イミダゾリル、ペリジニル、インドリニル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロナフチリジニルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 8】

$R^{12}$ は、場合により置換された、フェニル、ピラジニル、ピリジニル、シクロプロピル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、及びイミダゾリジニルから選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^6$ の各存在は、場合により置換された、フェニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロナフチリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、ピリミジニル、テトラヒドロナフタレニル、チアゾリル、シクロヘキシル、フラニル、イミダゾリル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、及びジヒドロピリジニルから独立して選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 10】

$R^6$ は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-Q^{4a} - CONR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - COR^{13}$ 、及び $-Q^{4a} - R^{15}$ から選ばれる 1 つ以上の置換基で場合により置換されてよく、

ここで、 $Q^{4a}$ は共有結合であり； $R^{13}$ 及び $R^{14}$ はそれぞれ独立して水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキルを表し； $R^{15}$ はフェニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ は、それぞれ独立して、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 12】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ水素を表す、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

$X^1$ は $C - Q^1 - R^2$ を表し、ここで、 $Q^1$ は共有結合を表し、かつ $R^2$ は場合により置換されたフェニルであり、ここで $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ はNではない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

以下：

50

- 5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 5 - クロロ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - メチルベンズアミド ;  
 4 - ( 2 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 4 - シアノフェニル ) イソインドリン -  
 2 - カルボニトリル ;  
 6 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - フェニルイソイン  
 ドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリ  
 ル ; 10  
 4 - ( キノリン - 3 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボ  
 ニトリル ;  
 4 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) イソインドリ  
 ン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニト  
 リル ;  
 4 - ( o - トリル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ; 20  
 N - ベンジル - 3 - ( 6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピ  
 リジン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジ  
 ン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリ  
 ジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジ  
 ン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 2 - カルボ  
 ニトリル ; 30  
 6 - ( 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソイ  
 ンドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( キナゾリン - 2 - イルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 3 - ( ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - N - メチルイソキノリン -  
 6 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ニコチンアミド ;  
 2 - ( 6 - アセトアミド - 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 5 - イル  
 ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) 40  
 - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル )  
 - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 5 - イル  
 ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) イソインド  
 リン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) イソインド  
 リン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - イル 50

- ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - イル )
- ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル )
- 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル )
- 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル )  
 イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン  
 - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピ  
 ペリジン - 3 - カルボキサミド ;
- ( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピ  
 ペリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピ  
 ラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 4 - ベンジル - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) モルホリ  
 ン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 3 - ( ピリジン - 3 -  
 イル ) プロパンアミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 5 - オキサピロリジン  
 - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピロリジン  
 - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 6 - オキ  
 ソピペリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - アセチル - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジ  
 ン - 3 - カルボキサミド ;
- N 1 - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N 4 , N 4 - ジメチ  
 ルスクシンアミド ;
- 1 - アセチル - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジ  
 ン - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン  
 - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 2 - ( ジメチルアミノ )  
 ) アセトアミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピ  
 ラン - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - チ  
 オピラン - 4 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 5 - オキ  
 ソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - メチルモルホリン  
 - 2 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - エチルモルホリン  
 - 2 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - イソプロピルモル  
 ホリン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ( 7 - ( 2 - カルバモイルフェニル ) - 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル ) -

10

20

30

40

50

- 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) アセトアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N - メチルアセトアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;  
 6 - ( ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 2 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 ;  
 3 - オキソ - [ 4 , 4' - ビイソインドリン ] - 2' - カルボニトリル ;  
 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 ( R ) - 4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 ( S ) - 4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) イソフタロニトリル ;  
 N - ベンジル - 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - ( 1 - フェニルエチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - フェニルベンズアミド ;  
 ( R ) - 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - ( 1 - フェニルエチル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 2 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 N - ベンジル - 4 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ピコリンアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - ( シクロプロパンカルボキサミド ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - ( o - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- N - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 5 - (ピラジン - 2 - イル) - 1 H -  
 ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ベンジル - N - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1 , 6 -  
 ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ベンズアミド  
 ;
- (3 - ((2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) カルバモイル) フェニル) カルバミ  
 ン酸メチル ;
- 3 - ベンズアミド - N - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- (4 - ((2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) カルバモイル) ベンジル) カルバミ  
 ン酸ベンジル ;
- N - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 4 - (N - フェニルスルファモイル)  
 ベンズアミド ;
- N - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 5 - モルホリノチオフエン - 2 - カル  
 ボキサミド ;
- N - (2 - シアノイソインドリン - 5 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボキ  
 サミド ;
- N - ベンジル - 2 - シアノイソインドリン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (2 - シアノ - 4 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) アセトアミド ;
- 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ  
 - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル ;
- 4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒド  
 ロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (イソインドリン - 2 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]  
 ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ  
 - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - (3 - メトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ -  
 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ((1 - (6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジ  
 ン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) ベンズアミド ;
- N - (6 - シアノ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピ  
 リミジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- N - (6 - シアノ - 4 - (3 - シアノフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]  
 ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- N - (6 - シアノ - 4 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 6 , 7 - ジヒド  
 ロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- N - (6 - シアノ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒ  
 ドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- N - (3 - (2 - アセトアミド - 6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 ,  
 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (6 - シアノ - 4 - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) - 6 , 7 - ジヒド  
 ロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- 2 - ((1r , 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) - 4 - フェニル - 5  
 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - フェニル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ)  
 - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 4 - フェニル - 5 , 7  
 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;



- 4 - フェニル - 2 - ( (ピリミジン - 2 - イルメチル) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - フェニル - 2 - ( ( 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - フェニル - 2 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - フェニル - 2 - ( フェニルアミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - フェニル - 2 - ( (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 10
- 4 - フェニル - 2 - ( (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - フェニル - 2 - ( (チアゾール - 5 - イルメチル) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( (フラン - 2 - イルメチル) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ( 3 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 20
- 2 - ( 6 - シアノ - 2 - (エチルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ( ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 30
- N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;
- N - ( 6 - シアノ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 1 - ( 6 - シアノ - 2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 2 - ( ( 6 - シアノ - 2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) アセトアミド ; 40
- 1 - ( 6 - シアノ - 2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - N - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 50

- 2 - (6 - シアノ - 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - (3 - シアノフェニル) - 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 1 - (6 - シアノ - 2 - (o - トリル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 1 - (6 - シアノ - 2 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (5, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 (6H) - イル) - 2 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- N - (6 - シアノ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- 2 - クロロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- (R) - 2 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 4 - フェニル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- (S) - 2 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 4 - フェニル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - クロロ - 6 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 5 - シアノ - 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンズアミド ;
- 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 5 - フルオロベンズアミド ;
- 4 - (2 - アセチルフェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

- 4 - (2 - (メチルスルホニル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 (R) - N - (2 - シアノ - 7 - (ピリジン - 4 - イル)イソインドリン - 5 - イル)  
 - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 (R) - N - (2 - シアノ - 7 - (ピリジン - 3 - イル)イソインドリン - 5 - イル)  
 - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 4 - (2 - オキソインドリン - 7 - イル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - シアノフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - シアノ - 3 - メトキシフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - シアノ - 4 - メトキシフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (3 - シアノ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;  
 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;  
 4 - (7 - シアノ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ - 4 - ニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イルスルホニル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;  
 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - N - (2 - (6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル)エチル)ベンズアミド ;  
 4 - (2 - シアノ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - (4 - (o - トリルオキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - (4 - (ベンジルオキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - (4 - (2 - メトキシフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 N - (6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル)アセトアミド ;  
 2 - ((2 - (メチルスルホニル)エチル)アミノ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - (メチル((4 - メチルモルホリン - 2 - イル)メチル)アミノ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

- 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- N - ( 3 - ( 6 - シアノ - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) アセトアミド ; 10
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 20
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( トランス ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 30
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( メチル ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( メチルアミノ ) - 4 - ( 4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ジメチルアミノ ) - 4 - ( 4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 40
- 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 4 - ( 4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- N - ( 3 - ( 6 - シアノ - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 6 , 7 - ジヒド 50

- ロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) アセトアミド ;  
 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 , 7 -  
 ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 -  
 イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カ  
 ルボニトリル ;  
 6 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリ  
 ル ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド  
 ; 10  
 6 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( メチルスルホニル ) メチル ) イソインドリン -  
 2 - カルボニトリル ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) アセトアミド ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) - N - メチルアセトアミド ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル 20  
 ) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド - 1 , 1 - ジオキシド ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) メタンスルホンアミド ;  
 3 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) - 1 , 1 - ジメチル尿素 ;  
 ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) カ  
 ルバミン酸イソプロピル ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル 30  
 ) アセトアミド ;  
 N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル )  
 メチル ) アセトアミド ;  
 1 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) - 3 - メチル尿素 ;  
 1 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル )  
 メチル ) - 3 - メチル尿素 ;  
 1 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル  
 ) - 3 - メチル尿素 ;  
 6 - ( ( ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ) メチル ) - 4 - ( 4 - シアノフェニ 40  
 ル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 2 - ( 2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) - N , N - ジメチルイソインドリン - 5 - カ  
 ルボキサミド ;  
 2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボキサミド  
 ;  
 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボ  
 キキサミド ;  
 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 4 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボ  
 キキサミド ; 50

- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - カルボニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソインドリン - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - シアノ - 7 - (2, 4 - ジシアノフェニル) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - シアノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド ; 10
- 2 - シアノ - 7 - (2 - シアノフェニル) イソインドリン - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - シアノ - 7 - (2 - シアノフェニル) イソインドリン - 5 - イル) メタンスルホンアミド ;
- N - (2 - シアノ - 7 - (2, 4 - ジシアノフェニル) イソインドリン - 5 - イル) メタンスルホンアミド ;
- N - (2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 5 - イル) メタンスルホンアミド ;
- N - (2 - シアノ - 7 - (2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) イソインドリン - 5 - イル) メタンスルホンアミド ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ( ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル ; 20
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ( (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ( ( (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;
- N - (6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;
- 2 - ( (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル ; 30
- 2 - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ;
- 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - ( (メチルスルホニル) メチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (2 - メトキシエチル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 2 - (2 - シアノ - 6 - (2 - メトキシエチル) イソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ; 40
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) エチル) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - (2 - シアノ - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 5 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 5 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 5 - フルオロイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ; 50

- ド ;
- 5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 7 - フルオロイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ; 10
- N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド ;
- 4 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 1 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( メチルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ジメチルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ; 20
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( イソプロピルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ; 30
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( エチルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( 1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ジエチルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ; 40
- 5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- ( S ) - 6 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- ( S ) - 4 - ( 2 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 6 - ( ジメチルアミノ ) イソインドリン - 4 - イル ) 50

ベンズアミド；

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 - ヒドロキシプロピル) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル；

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル；

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル；

2 - メチル - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

2 - ( (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ ) - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

2 - ( (2 - ヒドロキシエチル) アミノ ) - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

2 - ( (2 - ヒドロキシエチル) アミノ ) - 4 - (3 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

2 - シアノ - 7 - (2 - シアノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド；

4 - (2 - シアノ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル；

4 - (5, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 (6 H) - イル) - 2 - (メチル (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) アミノ ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

2 - (2, 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル) - 5 - フルオロベンズアミド；

5 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンズアミド；

4 - (2 - シアノ - 5 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル；

4 - (2 - シアノ - 5 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル；

4 - (3 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；及び

5 - シアノ - 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンズアミド

から成る群より選択される請求項 1 で定義される式 I の化合物もしくはその互変異性体、又は当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬的に許容し得る塩。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその互変異性体、又は当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 16】

癌を治療するための、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

癌が、胸部、卵巣、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、精巣、頭部および頸部、脾臓、脳、黒色腫、骨、組織臓器の癌、血液細胞の癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、マンデル細胞リンパ腫、神経芽腫、結腸直腸癌、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、線維芽肉腫、平滑筋肉腫、肝細胞癌、骨肉腫、食道癌、および非小細胞肺癌から選ばれる、請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

10

20

30

40

50



神経変性疾患；多発性硬化症（MS）、ミトコンドリアミオパシー、脳症、乳酸アシドーシスおよび脳卒中様発作（MELAS）症候群；Leber遺伝性視神経症（LHON）；癌；神経障害、運動失調、色素性網膜炎 - 母体遺伝Leigh症候群（NARP-MILS）；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心臓病；精神医学疾患、統合失調症；多発性スルファターゼ欠損症（MSD）；ムコ脂質症II型（ML II）、ムコ脂質症III型（ML III）、ムコ脂質症IV型（ML IV）；GMI-ガングリオシド蓄積症（GMI）；神経セロイドリポフスチン症（NCL1）；アルパーズ（Alpers）病；Barth症候群； - 酸化欠損症；カルニチン - アシル - カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチン欠損症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症、複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）；CPT 1欠損症；CPT II欠損症；グルタル酸尿症II型；カーンズ・セイヤー（Kearns-Sayre）症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症（LCHAD）；リー（Leigh）病または症候群；致死的小児心筋症（LIC）；Luft病；グルタル酸尿症II型；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；ミオクロニー性てんかんおよび赤色ぼろ線維症（MERRF）症候群；ミトコンドリア細胞症；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリアDNA枯渇症候群；筋神経胃腸障害および脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；POLG突然変異；中鎖/単鎖3 - ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ（M/SCHAD）欠損症；および、長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ（VLCAD）欠損症から選ばれる、ミトコンドリア機能障害を伴う状態を治療するための、請求項15に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項19】

神経変性疾患が、パーキンソン病；アルツハイマー病；筋委縮性側索硬化症（ALS）；ハンチントン病；虚血；発作；レビー小体を有する認知症；および、前頭側頭型認知症から選ばれる、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項20】

1つ以上の医薬的に許容し得る賦形剤を更に含む、請求項15に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脱ユビキチン化酵素（DUB）及び/又は脱SUMO化酵素の阻害剤の新規化合物と製造方法とに関する。特に本発明は、ユビキチンC末端加水分解酵素7又はユビキチン特異的ペプチダーゼ7（USP7）の阻害に関する。本発明はさらに、癌の治療におけるDUB又は脱SUMO化酵素阻害剤の使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

本明細書における先行技術文献のリスト又は議論は、必ずしも、その文書が最先端技術の一部であることを又は一般的な知識であることを認めるものではない。

【0003】

ユビキチンは、76個のアミノ酸からなる小さなタンパク質であり、細胞内のタンパク質機能の調節に重要である（Lill J R et al., Pharmacological Sciences 2014 April; 35(4): 187-207）。ユビキチンに加えて、平行しているが異なる細胞経路で基質を修飾する構造的に関連するユビキチン様分子（UBL）の数が増えている。これらのタンパク質には、特に限定されるものではないが、小ユビキチン様修飾物質（SUMO）、インターフェロン刺激遺伝子15（ISG15）、ユビキチン関連修飾物質1（URM1）、ニューロン前駆細胞に発現された発生的にダウンレギュレートされたタンパク質8（NEDD8）、ヒト白血球抗原F結合体（FAT10）、オートファジー - 8（ATG8）及び - 12（ATG12）、fewユビキチン様タンパク質（FUB1）、膜アンカー型UBL（MUB）、ユビキチン折り畳み修飾因子 - 1（UFM1）、及びユビキチン様タンパク質 - 5（UBL5）が含まれる。ユビキチン及びUBLのユビキチン化及び脱ユビキチン

40

50

化は、ユビキチン又はU B Lが、ユビキチン化酵素及び脱ユビキチン化酵素（D U B）によって標的タンパク質に共有結合されるか又は切断される酵素的に媒介されるプロセスである。セントリン（Sentrin）特異的プロテアーゼ（S E N P）を含めると、約95のD U Bがヒト細胞に存在し、これらは配列相同性に基づいてサブファミリーに分類され、これらのうち最大のものは、D U B活性にとって重要なC y s及びH i s残基を含む共通のC y s及びH i sボックスを特徴とするU S Pファミリーである。ユビキチン化及び脱ユビキチン化プロセスは、細胞周期の進行、アポトーシス、細胞表面受容体の修飾、DNA転写及びDNA修復の調節を含む多くの細胞機能の調節に関与している。したがって、ユビキチン系は、炎症、ウイルス感染、代謝機能不全、C N S障害、及び発癌を含む多数の病状の病因に関与している。

10

#### 【0004】

U S P 7は、腫瘍への強い関連を有するD U Bであり、確立された抗癌標的である。U S P 7を標的とすることの理論的根拠は、主に、複数の癌遺伝子、腫瘍抑制因子、ウイルスタンパク質、及びエピジェネティック制御因子[ホスファターゼ及びテンシンホモログ（P T E N）、フォークヘッドボックスタンパク質O 4（F O X O 4）、p 5 3：H D M 2軸、及びDNA（シトシン - 5） - メチルトランスフェラーゼ1（D N M T 1）を含む]の調節において、その役割が実証されていることである（Nicholson B et al., Cell Biochem. Biophys. 2011; 60:61-68）。U S P 7の阻害は、ヒト2重微小2ホモログ（Human double minute 2 homolog）（H D M 2）の分解、p 5 3の安定化、及び腫瘍細胞におけるアポトーシスの活性化を引き起こし、これは、調節解除されたH D M 2発現（すべての癌の約7%）及び/又は野生型p 5 3（すべての癌の約50%）がある場合、癌の標的候補であることを意味する。さらにU S P 7阻害はまた、調節性T細胞の免疫抑制能力を低下させることも示されている（Van Loosdregt J et al., Immunity 2013 Aug 22; 39:259-271, Laurence A et al., Immunity 2013 Aug 22; 39:201-203）。したがって、U S P 7阻害剤は、宿主免疫系による癌細胞の監視及び死滅を増強することによって、相乗的な抗癌効果を有する可能性がある。

20

#### 【0005】

ユビキチン - プロテアソーム系は、多発性骨髄腫の治療のためのプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ（bortezomib）の承認後に、癌治療の標的として関心を集めている。ボルテゾミブによる長期治療は、付随する毒性及び薬剤耐性によって制限される。しかしながら、D U Bなどのプロテアソームの上流のユビキチン - プロテアソーム経路の特定の局面を標的とする治療戦略は、良好に許容されると予測される（Ndubaku C et al., J. Med. Chem. 2015 Feb 26; 59(4):1581-95）。この分野において強い関心をもたれているが、D U B阻害剤はまだ市販されていない（Kemp M, Progress in Medicinal Chemistry 2016; 55:140-192）。したがって、特に限定されるものではないが癌を含む、D U B活性が認められる適応症の治療のための、U S P 7などのD U Bを阻害する化合物及び医薬組成物に対してニーズが存在する。

30

#### 【発明の概要】

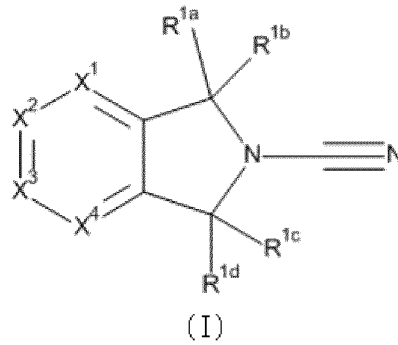
#### 【0006】

（発明の要約）

本発明の第1の態様において、式Iの化合物、

40

## 【化1】



10

## 【0007】

又はその医薬的に許容し得る塩が提供され、ここで

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ は、それぞれ独立して、水素若しくは場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、又は $R^{1a}$ と $R^{1b}$ は一緒に、場合により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成するか、又は $R^{1c}$ と $R^{1d}$ は一緒に、場合により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成し；

$X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ は、それぞれ独立して、N、 $C - Q^1 - R^2$ 、又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ はN又はCHを表し、ここで、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の2つ以下はNを表し；

20

$Q^1$ は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^5-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $C(O)NR^3$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^3$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^3CO$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-NR^3C(O)NR^4-$ 、 $-SO_2NR^3-$ 、 $NR^3SO_2-$ 、 $-NR^3SO_2NR^4-$ 、 $-NR^3C(O)O-$ 、 $-NR^3C(O)OR^5-$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

$R^2$ は、場合により置換された3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリーール、アリーール、又はヘテロシクリル環を表し；

$R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

30

$R^5$ は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン又は場合により置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンを表し；

$n$ は、0又は1であり；

## 【0008】

$Q^2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7CONR^8R^{8a}$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^9$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $C(O)NR^7$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^7$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^7CO$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-NR^7SO_2NR^8-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-NR^7C(O)OR^9-$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

40

$R^6$ は、場合により置換された3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリーール、アリーール、ヘテロシクリル、又はシクロアルキル環を表し；

$R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^{8a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

50

$R^9$ は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表す。

【0009】

1つの実施態様において、 $X^4$ はN又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ であり、ここで、 $n$ は0であり、 $Q^2$ は水素である。

【0010】

$R^2$ は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ  
 ル、 $-SR^{10}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、  
 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{3a} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - O - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - S - Q^{3b} - R^{12}$   
 、 $-Q^{3a} - SO - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} CONR^{11} R^{11a}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} CON$   
 $R^{11} - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} R^{11}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - COR$  10  
 $^{10}$ 、 $-Q^{3a} - CO - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} COR^{11}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} CO - Q^{3b} -$   
 $R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} C(O)OR^{11}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} C(O)O - Q^{3a} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a}$   
 $- SO_2 R^{10}$ 、 $-Q^{3a} - SO_2 - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - CONR^{10} R^{11}$ 、 $-Q^{3a} - CONR$   
 $^{10} - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - CO_2 R^{10}$ 、 $-Q^{3a} - CO_2 - Q^{3c} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - SO_2 NR^{10}$   
 $R^{11}$ 、 $-Q^{3a} - SO_2 NR^{10} - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} SO_2 R^{11}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10}$   
 $SO_2 - Q^{3b} - R^{12}$ 、 $-Q^{3a} - NR^{10} SO_2 NR^{11} R^{11a}$ 、及び $-Q^{3a} - NR^{10} SO_2 NR^{11}$   
 $- Q^{3b} - R^{12}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；ここで、

【0011】

$Q^{3a}$ 及び $Q^{3b}$ は、独立して、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は  
 場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し； 20

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{11a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim$   
 $C_6$ アルキルを表し；及び

$R^{12}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリー  
 ル、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0012】

$R^6$ は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ  
 ル、 $-SR^{13}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C$   
 $2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{4a} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - O - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - S - Q^{4b} - R^{15}$ 、  
 $-Q^{4a} - SO - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} CONR^{14} R^{14b}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} CONR^{14}$   
 $4 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - COR^{14}$  30  
 $3$ 、 $-Q^{4a} - CO - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} COR^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} CO - Q^{4b}$   
 $- R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} C(O)OR^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} C(O)O - Q^{4b} - R^{14}$ 、 $-Q^{4a}$   
 $- SO_2 R^{13}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - CONR^{13} R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - CO$   
 $NR^{13} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - CO_2 R^{13}$ 、 $-Q^{4a} - CO_2 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2$   
 $NR^{13} R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2 NR^{13} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} SO_2 R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - N$   
 $R^{13} SO_2 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} SO_2 NR^{14} R^{14b}$ 、及び $-Q^{4a} - NR^{13} SO_2 N$   
 $R^{14} - Q^{4b} - R^{15}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されてもよく；ここで、

【0013】

$Q^{4a}$ 及び $Q^{4b}$ は、独立して、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は  
 場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し； 40

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{14a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim$   
 $C_6$ アルキルを表し；及び

$R^{15}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリー  
 ル、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0014】

1つの態様において本発明はまた、本発明の化合物と、1種以上の医薬的に許容し得る  
 賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。

【0015】

別の態様において、本発明の化合物は、癌の治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 1 6 】

【図1】哺乳動物細胞から精製されたFLAG-USP7の画像を提供する。FLAG精製したタンパク質又は示した濃度のBSAをSDS-PAGEで分離し、インペリアル(Imperial)タンパク質染色法(Pierce Biotechnology)で染色した。

【図2】蛍光偏光アッセイを用いて測定した精製FLAG-USP7のタンパク質分解活性を示すグラフである。記載された種々の量の精製USP7を、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合したTAMRA標識ペプチドと共にインキュベートした。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 1 7 】

(発明の詳細な説明)

以下の定義及び説明は、本明細書及び請求項の両方を含む全文書を通じて使用される用語に関するものである。本明細書に記載された化合物(例えば式Iの化合物)への参照は、その下位グループの実施態様を含む式Iへの参照を含む。

## 【 0 0 1 8 】

式Iの化合物のいずれかの基が場合により置換されるとして言及されている場合、その基は置換されていてもされていなくてもよい。置換は、同一であっても異なってもよい1つ以上の特定の置換基によるものでもよい。置換基の数及び性質が、立体的に望ましくない組み合わせを避けるように選択されることは理解されるであろう。

## 【 0 0 1 9 】

本明細書の文脈において、特に別の指定がなければ、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルケニル、若しくはアルキニル置換基(又はリンカー基)、又はある置換基内のアルキル、アルケニル部分(moiety)は直鎖状でも分岐していてもよい。アルキル、アルキレン、アルケニル、及びアルケニレン鎖はまた、酸素などの介在ヘテロ原子含むこともできる。

## 【 0 0 2 0 】

$C_x \sim C_y$ アルキルは、直鎖又は分枝鎖であってもよい $x \sim y$ 個の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1~6個の炭素原子を含み、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、及び $C_6$ を含む。「分岐した」とは、基内に少なくとも1つの炭素分岐点が存在することを意味する。例えば、tert-ブチル及びイソプロピルは両方とも分岐基である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチルペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びn-ヘキシルが含まれる。 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14a}$ 、 $Q^2$ の定義内の、及び $R^2$ 及び $R^6$ の置換基の定義内の、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルは、置換されていなくても、又は本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。従って置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの例には、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2CN$ 、 $CH_2OH$ 、及び $CH_2CH_2OH$ が含まれる。

## 【 0 0 2 1 】

$C_x \sim C_y$ アルキレン基又は部分は、直鎖又は分枝鎖であってもよく、上記で定義した $C_x \sim C_y$ アルキルから1個少ない水素原子を有する二価の炭化水素基を指す。 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは酸素などの介在するヘテロ原子を含むことができ、従ってアルキレンオキシ基を含む。本明細書で使用されるアルキレンオキシはまた、その又は1つの酸素原子(例えば、単一酸素原子)がアルキレン鎖(例えば $CH_2CH_2OCH_2$ 又は $CH_2OCH_2$ )内に位置する実施態様も包含する。 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基の例には、メチレン、メチレンオキシ、エチレン、エチレンオキシ、n-プロピレン、n-プロピレンオキシ、n-ブチレン、

10

20

30

40

50

n - ブチレンオキシ、メチルメチレン、及びジメチルが含まれる。特に別の指定がなければ、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{3a}$ 、 $Q^{3b}$ 、 $Q^{4a}$ 、及び $Q^{4b}$ の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

【0022】

$C_2 \sim C_6$ アルケニルは、少なくとも2つの炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖基を指し、 $C_2 \sim C_4$ アルケニルを含む。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、1 - ヘキセニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1, 2 - ブタジエニル、1, 3 - ペンタジエニル、1, 4 - ペンタジエニル、及び1 - ヘキサジエニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 $Q^2$ の定義内及び $R^2$ 及び $R^6$ の置換基の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルケニル及び $C_2 \sim C_4$ アルケニルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

10

【0023】

$C_2 \sim C_6$ アルケニレンは、上記で定義した $C_2 \sim C_6$ アルケニルから1個少ない水素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンの例には、エテニレン、プロペニレン、及びブテニレンが含まれる。特に別の指定がなければ、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{3a}$ 、 $Q^{3b}$ 、及び $Q^{4a}$ 、 $Q^{4c}$ の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルケニレン及び $C_2 \sim C_4$ アルケニレンは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

20

【0024】

$C_2 \sim C_6$ アルキニルは、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1個の三重結合を含む直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖基を指す。アルケニル基の例には、エチニル、プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、及び1 - ヘキシニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 $R^2$ 及び $R^6$ の置換基の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

【0025】

$C_1 \sim C_6$ アルコキシは、上記の $C_x \sim C_y$ アルキルの定義による $-O-C_x \sim C_y$ アルキル基を有する基又は基の一部をいう。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、1 ~ 6個の炭素原子を含み、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、及び $C_6$ を含む。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシが含まれる。本明細書で使用されるアルコキシはまた、その又は1つの酸素原子（例えば、単一の酸素原子）がアルキル鎖内に位置する実施態様（例えば $CH_2CH_2OCH_3$ 又は $CH_2OCH_3$ ）を包含する。従ってアルコキシは、炭素を介して分子の残部に結合していてもよく（例えば $-CH_2CH_2OCH_3$ ）、又は代替的にアルコキシは、酸素を介して分子の残部に結合していてもよい（例えば $-OC_{1-6}$ アルキル）。ある例では、アルコキシは酸素を介して分子の残部に結合しているが、このアルコキシ基は別の酸素原子をさらに含む（例えば $-OCH_2CH_2OCH_3$ ）。特に別の指定がなければ、 $Q^2$ の定義内及び $R^2$ 及び $R^6$ の置換基の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシの例には、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、及び $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ が含まれる。

30

40

【0026】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、又はヨウ素原子、特に塩素又はフッ素原子を指す。

【0027】

用語「オキソ」は、 $=O$ を意味する。

【0028】

疑義を回避するために、本明細書に開示され、かつ $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ の定義内のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリー

50

ル環は、不安定な環構造を含まず、ヘテロアリール及びヘテロ環系の場合には、O - O、O - S、又はS - S結合を含まないことを理解されたい。この環系は、単環式でも二環式でもよい。二環式環系には、架橋、縮合、及びスピロ環系が含まれる。置換基は存在する場合、炭素原子であってもよい任意の適切な環原子に結合していてもよく、又はヘテロアリール及びヘテロ環式環系の場合、ヘテロ原子に結合してもよい。環上の置換は、置換の位置で変化を含み得る。例えばフェニル環上の置換は、置換位置で炭素から窒素への環原子の変化を含んで、ピリジン環をもたらしてもよい。

【0029】

「シクロアルキル」は、単環式飽和の又は部分的に不飽和の非芳香環を指し、ここで環のすべては炭素原子であり、示されている数の環原子を有する。例えばC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキルは、3 ~ 10個の炭素原子を含む単環式若しくは二環式炭化水素環を指す。C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びデカヒドロナフタレニルである。二環式シクロアルキル基は、ビスシクロヘプタン及びビスシクロオクタンなどの架橋環系を含む。特に別の指定がなければ、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>15</sup>の定義内のシクロアルキルは、置換されていないなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されているともよい。

【0030】

「アリール」基ノ部分は、少なくとも1つの芳香族基を含み、5から10個の炭素原子の環員を有する単環式若しくは二環式炭化水素基を指す。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、及びテトラヒドロナフタレニルが含まれる。両方の環が芳香族、例えばナフタレニルである場合、又は1つのみの環が芳香族、例えばテトラヒドロナフタレニルである場合、二環式環は縮合芳香環でもよい。好適なアリール基は、フェニル、ナフチル、及びテトラヒドロナフタレニルであり、より好ましくはフェニル及びテトラヒドロナフタレニルであり、さらに好ましくはフェニルである。特に別の指定がなければ、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>15</sup>の定義内のアリールは、置換されていないなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されているともよい。

【0031】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、少なくとも1個~最大5個のヘテロ原子、特にN、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子は当業者に公知の安定した組み合わせの炭素原子である多価不飽和の、単環式若しくは二環式の5 ~ 10員の芳香族部分を意味する。ヘテロアリール環の窒素及び硫黄原子は場合により酸化され、窒素原子は場合により四級化されている。ヘテロアリール環は、単一の芳香環であるか又は縮合二環式環であることができ、ここで二環式環系は芳香族であることができ、又は縮合環の1つが芳香族であり他方が少なくとも部分的に飽和されているともよい、ある例において、二環式ヘテロアリールは、全体縮合環系が芳香族であるものである。二環式ヘテロアリールは、縮合環のいずれかで少なくとも1つのヘテロ原子を有することができる。例えば部分飽和環に縮合した芳香環を有する二環式環は、芳香環内又は部分飽和環内にその又は少なくとも1個のヘテロ原子を含み得る。置換基である基への二環式環の結合は、ヘテロ原子含有環又は炭素のみを含有する環を介してもよい。置換基である基へのヘテロアリールの結合点は、炭素原子又はヘテロ原子(例えば窒素)を介してもよい。ヘテロアリール環の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、ジヒドロピロ

10

20

30

40

50

ロピリジニル、キノキサリニル、及びジヒドロベンゾキサジニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ の定義内のヘテロアリアルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

#### 【0032】

環を説明するときに本明細書中で使用される「ヘテロシクリル (heterocyclyl)」又は「ヘテロ環 (heterocyclic)」は、特に別の指定がなければ、単環式の飽和しているか又は部分的に不飽和の非芳香環、又は二環式の飽和しているか又は部分的に不飽和の環（ここで、この二環式環系は非芳香族である）、例えば3～10員を有する単環式若しくは二環式環を意味し、ここで、環の少なくとも1員～最大5員、特に1、2、又は3員は、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、当業者に公知の安定な組み合わせの炭素原子である。ヘテロ環窒素及び硫黄原子は場合により酸化され、窒素原子は場合により四級化される。本明細書で使用されるヘテロ環は、別の系に縮合して二環を形成する環でもよく、すなわちヘテロ環炭素の1つ又は2つは追加の環系と共通である。ヘテロシクリルが二環式環である例では、第2の環は芳香族、例えば縮合フェニル、ピリジル、ピラゾリル等であってもよい。ヘテロシクリルは、炭素又はヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合されてもよく、ヘテロシクリルが二環式環である場合、結合は、ヘテロ原子含有環又は縮合環を介してもよい。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピロピリジニル、ジヒドロベンゾキサジニル、ピロピリジニル、ジヒドロナルチリジニル、ジヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ の定義内の及び $R^2$ 及び $R^6$ の定義内のヘテロシクリルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。置換されたヘテロシクリル環の例には、例えば4,5-ジヒドロ-1H-マレイミド、テトラメチレンスルホキシド、及びヒダントイニルが含まれる。

#### 【0033】

任意の基に適用される「場合により置換された(optionally substituted)」は、所望であれば、その基が、同じか又は異なり得る1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、又は4個の置換基）で置換されていてもよいことを意味する。

#### 【0034】

例えば $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^6$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14a}$ 、 $Q^2$ の定義内の、及び $R^2$ 及び $R^6$ の置換基の定義内の、「置換された」及び「場合により置換された」 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル（ $C_1$ ～ $C_4$ アルキル、 $C_1$ ～ $C_3$ アルキル、及び $C_1$ ～ $C_2$ アルキルを含む）、及び $C_2$ ～ $C_6$ アルコキシ（ $C_1$ ～ $C_4$ アルコキシ、 $C_1$ ～ $C_3$ アルコキシ、及び $C_1$ ～ $C_2$ アルコキシを含む）、及び $C_2$ ～ $C_6$ アルケニル（ $C_2$ ～ $C_4$ アルケニルを含む）、及び $C_2$ ～ $C_6$ アルキニル（ $C_2$ ～ $C_4$ アルキニルを含む）、及び例えば $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{3a}$ 、 $Q^{3b}$ 、 $Q^{4a}$ 、 $Q^{4b}$ 、の定義内の $C_1$ ～ $C_6$ アルキレン（ $C_1$ ～ $C_3$ アルキレンを含む）及び $C_2$ ～ $C_6$ アルケニレンには、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アミド (amido)、ヒドロキシ、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル若しくは $C_1$ ～ $C_3$ アルキル、 $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシ若しくは $C_1$ ～ $C_3$ アルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 $C_3$ ～ $C_6$ シクロアルキル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ アルケニルアミノ、ジ $C_1$ ～ $C_3$ アルキルアミノ、 $C_1$ ～ $C_3$ アシルアミノ、ジ $C_1$ ～ $C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1$ ～ $C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ $C_{1-3}$ カルバモイル、ジ $C_{1-3}$ カルバモイル、が含まれ、又はヒドロカルビル部分それ自体が



ハロゲン、例えばフッ素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、又は $SF_5$ （ニトロの既知の模倣物 (mimetic)）により置換された上記の任意の置換基が含まれる。特に、適切な置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド(amido)、ニトロ、及び $SF_5$ （ニトロの既知の模倣物）、特にハロゲン（好ましくはフッ素又は塩素）、ヒドロキシル、及びシアノから選択されてよい。

【0035】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ の定義内の全ての残りの「置換された」及び「場合により置換された」部分（シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール環を含む）の適切な置換基の例には、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ アルケニルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ $C_{1-3}$ カルバモイル、ジ $C_{1-3}$ カルバモイルが含まれ、又はヒドロカルビル部分それ自体がハロゲン、例えばフッ素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アミド (amido)、ニトロ、又は $SF_5$ （ニトロの既知の模倣物）により置換された上記の任意の置換基が含まれる。

【0036】

「置換された」及び「場合により置換された」環の適切な置換基の例には、特にフッ素、塩素、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はアリールが含まれ、ここで、アルキル又はアルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択される1個以上（例えば、1、2、又は3個）の置換基で場合により置換される。

【0037】

従って置換された基は、例えばBr、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、t-Bu、OMe、OEt、OPr、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、シクロプロピル、フェニル等を含む。アリール基の場合、置換基は、アリール環中の環炭素原子からの環の形態、例えばO- $CH_2$ -Oなどの環状アセタールであってもよい。

【0038】

酸素原子を含む置換基、例えばヒドロキシ及びアルコキシでは、酸素原子は硫黄で置換されて、チオ(SH)及びチオアルキル(S-アルキル)などの基を生成することができる。従って任意の置換基は、S-メチルなどの基を含み得る。チオアルキル基内では、硫黄原子はさらに酸化されてスルホキシド又はスルホンを生成することができ、従って任意の置換基は、S(O)-アルキル及びS(O)<sub>2</sub>-アルキルなどの基を含み得る。

【0039】

用語「治療する」又は「治療している」又は「治療」は、一時的な又は永久的に症状を改善、緩和するための、症状の原因を排除するための、又は記載の障害又は状態の症状の出現を予防するか又は遅らせるための、予防及び手段を含む。本発明の化合物は、ヒト及びヒト以外の動物の治療に有用である。

【0040】

化合物の用量は、障害の症状の発生を予防するのに有効な量、又は患者が患う障害のいくつかの症状を治療するのに有効な量である。「有効量」又は「治療有効量」又は「有効用量」は、所望の薬理的又は治療的效果を誘発するのに十分な量、従って障害の有効な予防又は治療をもたらすのに十分な量を意味する。障害の予防は、障害の症状の出現を医学的に有意な程度まで遅らせることによって明らかになる。障害の治療は、障害に伴う症状の低下により、又は障害の症状の再発の改善によって明らかにされる。

【0041】

本発明の化合物の医薬的に許容し得る塩には、特に限定されるものではないが、付加塩

10

20

30

40

50

(例えば、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、及びハロゲン化水素酸塩)、有機塩基(例えば、リチウム、カリウム、及びナトリウム)から誘導される塩、アミノ酸(例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、及びプロリン)の塩、無機塩基(トリエチルアミン、水酸化物、コリン、チアミン、及びN-N'-ジアセチルエチレンジアミン)の塩が含まれる。他の医薬的に許容し得る塩には、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、及びアルミニウム塩が含まれる。さらなる医薬的に許容し得る塩には、本発明の化合物の4級アンモニウム塩が含まれる。

#### 【0042】

塩の一般的な製造方法は、当業者に公知である。このような塩は、従来法により、例えば、ある化合物の遊離酸又は遊離塩基形態と、場合により溶媒中の又はその塩が不溶性である媒体中で、適切な酸又は塩基の1つ以上の同等物との反応により、次に標準的方法(例えば、真空中、凍結乾燥、又は濾過)を使用する前記溶媒又は前記媒体の除去により、生成することができる。塩はまた、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製することができる。

#### 【0043】

本発明の化合物が異なる鏡像異性体及び/又はジアステレオ異性体形態で存在する場合、本発明は、光学的に純粋な形態で又は他の異性体との混合物で存在する場合でも、異性体混合物又はラセミ体で調製されるこれらの化合物に関する。鏡像異性体は、平面偏光を反対方向に等しい量だけ回転させる能力のみが異なり、それぞれ(+)/(S)又は(-)/(R)形態として示される。個々の鏡像異性体又は異性体は、例えば生成物又は中間体の光学分割のような当該技術分野で公知の方法(例えば、キラルクロマトグラフィー分離、例えばキラルHPLC、又は不斉合成アプローチ)によって調製することができる。同様に、本発明の化合物が別の互変異性体(例えばケト/エノール、アミド/イミド酸)として存在する場合、本発明は、単離されている個々の互変異性体、及びあらゆる割合の互変異性体の混合物に関する。

#### 【0044】

##### 同位体

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の同位体置換を含んでよく、特定の元素への言及は、その範囲内の元素の全ての同位体を含む。例えば水素への言及は、その範囲内で $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (D)、及び $^3\text{H}$ (T)を含む。同様に、炭素及び酸素への言及は、それらの範囲内で、それぞれ $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、及び $^{14}\text{C}$ 、及び $^{16}\text{O}$ 、及び $^{18}\text{O}$ を含む。同位体の例は、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、及び $^{35}\text{S}$ を含む。

#### 【0045】

同様に、特定の官能基への言及はまた、その範囲内で、その文脈が他の意味を示さない限り、同位体変種を含む。例えば、エチル基などのアルキル基への言及は、例えば全ての5つの水素原子が重水素同位体形態であるエチル基(ペルデューテロエチル基)のように、その基内の1つ以上の水素原子が重水素又はトリチウム同位体の形態である変種を包含する。重水素は、本明細書を通して「デューテロ(deutero)」と呼ばれる。

#### 【0046】

同位体は、放射性又は非放射性であり得る。1つの実施態様において、化合物は放射性同位体を含まない。そのような化合物は治療的使用に好ましい。しかし他の実施態様では、化合物は1つ以上の放射性同位体を含むことがある。そのような放射性同位体を含む化合物は、診断的用途において有用であり得る。

#### 【0047】

式(I)のいくつかの同位体標識化合物、例えば放射性同位体を取り込んだものは、薬物及び/又は基質の組織分布試験において有用である。放射性同位体、すなわち $^3\text{H}$ 及び $^{14}\text{C}$ は、その取り込みやすさと容易な検出手段の観点から、この目的のために特に有用で

10

20

30

40

50

ある。より重い同位体、すなわち<sup>2</sup>Hによる置換は、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の減少などの向上した代謝安定性から生じるいくつかの治療上の利点を提供し、従って、いくつかの状況では好適となり得る。<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O、及び<sup>13</sup>Nなどの陽電子放出同位体による置換は、受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）試験に有用であり得る。同位体標識された式（I）の化合物は、一般に当業者に公知の従来法の教示により、又は従来使用されている非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する付随する実施例及び調製法に記載されたものと同様のプロセスにより、調製することができる。

【0048】

#### 結晶及び非晶質形態

式（I）の化合物は、結晶又は非晶質形態で存在することができ、結晶形態の一部は多形として存在することができ、これは本発明の範囲に含まれる。式（I）の化合物の多形形態は、特に限定されるものではないが、赤外線スペクトル、ラマンスペクトル、X線粉末回折、示差走査熱量測定、熱重量分析、及び固体核磁気共鳴を含む多くの従来分析技術を使用して、特性決定し識別することができる。

【0049】

従って、更なる実施態様において本発明は、結晶形態に記載した任意の実施態様の化合物を提供する。この化合物は、50%～100%結晶性であり、より詳しくは少なくとも50%結晶性、又は少なくとも60%結晶性、又は少なくとも70%結晶性、又は少なくとも80%結晶性、又は少なくとも90%結晶性、又は少なくとも95%結晶性、又は少なくとも98%結晶性、又は少なくとも99%結晶性、又は少なくとも99.5%結晶性、又は少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であり得る。あるいは、この化合物は非晶質形態であってもよい。

【0050】

本明細書に記載の本発明は、どのように調製されたものでも開示された任意の化合物の結晶形態、溶媒和物、及び水和物に関する。本明細書に開示されたいずれかの化合物が、カルボン酸塩又はアミノ基のような酸性又は塩基性中心を有する程度に、前記化合物の全ての塩形態は本発明に含まれる。医薬的用途の場合、塩は医薬的に許容し得る塩とみなされるべきである。

【0051】

本発明は、前記化合物及びその塩の任意の溶媒和物に関する。好適な溶媒和物は、非毒性の医薬的に許容し得る溶媒分子（以下、溶媒和性溶媒と呼ぶ）を、本発明の化合物の固体構造（例えば結晶構造）に取り込むことによって形成される溶媒和物である。そのような溶媒の例には、水、アルコール（例えば、エタノール、イソプロパノール、ブタノール）、及びジメチルスルホキシドが含まれる。溶媒和物は、本発明の化合物を、溶媒又は溶媒和性溶媒を含む溶媒混合物で再結晶することによって調製することができる。ある例で溶媒和物が形成されているどうかは、化合物の結晶を、熱重量分析（TGE）、示差走査熱量測定（DSC）、及びX線結晶解析などの公知の標準的技術を使用する分析に供することにより決定決定することができる。

【0052】

溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的溶媒和物であり得る。具体的な溶媒和物は水和物であってもよく、水和物の例には、半水和物、一水和物、及び二水和物が含まれる。これらを製造し性状解析するための溶媒和物及び方法のより詳細な議論については、Brynet al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3を参照されたい。

【0053】

本発明は、エステル誘導体、及び/又は本発明の関連化合物と同じ生物学的機能及び活性を有するか又は提供する誘導体を含む、本明細書に記載の化合物の薬学的に機能的な誘導体に関する。すなわち本発明の目的のために、この用語は、本明細書で定義される化合物のプロドラッグも含む。

10

20

30

40

50

## 【0054】

関連化合物の用語「プロドラッグ」は、経口投与又は非経口投与後に、インビボで代謝されて、実験的に検出可能な量で、所定の時間範囲内（6～24時間の投与間隔内、すなわち1日1回から4回）で、その化合物を生成する任意の化合物を含む。

## 【0055】

化合物のプロドラッグは、そのようなプロドラッグが哺乳動物被験体に投与される場合、インビボで修飾が切断されるように、その化合物上に存在する官能基を修飾することにより調製することができる。修飾は、典型的には親化合物をプロドラッグ置換基で合成することによって達成される。プロドラッグは、化合物中のそれぞれヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシル、又はカルボニル基が任意の基に結合されて、その基がインビボで切断されて遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシル、又はカルボニル基を再生する化合物を含む。

10

## 【0056】

プロドラッグの例には、特に限定されるものではないが、ヒドロキシル官能基のエステル及びカルバミン酸塩、カルボキシル官能基のエステル基、N-アシル誘導体、及びN-マンニヒ塩基が含まれる。プロドラッグに関する一般的な情報は、例えば Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)中に見いだされる。

## 【0057】

本発明の化合物は、インビボで代謝され得る。式(I)の化合物の代謝物も本発明の範囲内である。用語「代謝物」は、細胞又は生物、好ましくは哺乳動物における本発明の化合物のいずれかから誘導される全ての分子を指す。好ましくはこの用語は、生理学的条件下で、そのような細胞又は生物体に存在する任意の分子とは異なる分子に関する。

20

## 【0058】

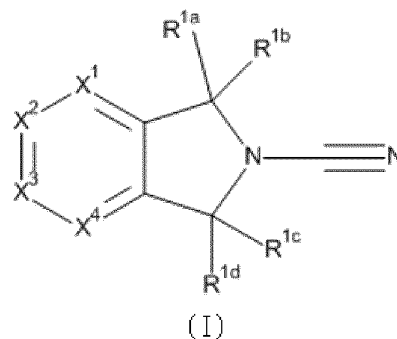
本発明に記載の治療は、単一の治療法として適用できるか、又は本発明の化合物以外に、従来の外科的治療法又は放射線療法又は化学療法を含み得る。さらに、式(I)の化合物はまた、小分子治療薬又は抗体に基づく治療薬を含む、癌に関連する状態の治療のための既存の治療薬と組み合わせて使用することができる。

## 【0059】

本発明の第1の態様によれば、式Iの化合物：

30

## 【化2】



40

## 【0060】

又はその医薬的に許容し得る塩が提供され、ここで：

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、又は $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は一緒に、場合により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成するか、又は $R^{1c}$ 及び $R^{1d}$ は一緒に、場合により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成し；

$X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ は、それぞれ独立して、N、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ はN又はCHを表し、及び $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、及び $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の2つ以下は、Nを表し；

50

## 【0061】

Q<sup>1</sup>は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、-OR<sup>5</sup>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CO-、-C(O)O-、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-CO NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>3</sup>CO-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>-、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、-NR<sup>3</sup>C(O)O-、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>5</sup>-、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表し；

## 【0062】

R<sup>2</sup>は、場合により置換された3~10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、アリール、又はヘテロシクリル環であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>5</sup>は、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>シクロアルキレンを表し；

nは、0又は1であり；

## 【0063】

Q<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、-COR<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup>、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>-1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、-OR<sup>9</sup>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CO-、-C(O)O-、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-CO NR<sup>7</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>7</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>7</sup>CO-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-NR<sup>7</sup>C(O)O-、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>9</sup>-、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表し；

## 【0064】

R<sup>6</sup>は、場合により置換された3~10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、又はシクロアルキル環であり；

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>8a</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>9</sup>は、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンを表す。

## 【0065】

本発明の化合物は、芳香環に縮合したシアノピロリジン核から形成される9員の二環式環構造を特徴とし、ここで前記芳香環は、最大2個、すなわち0、1、又は2個の窒素環原子を含むことができる。

## 【0066】

本明細書に記載の全ての場合に、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、及びR<sup>1d</sup>は、それぞれ独立して、水素、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表し得るか、又はR<sup>1a</sup>はR<sup>1b</sup>と一緒に、場合により置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルを形成するか、又はR<sup>1c</sup>はR<sup>1d</sup>と一緒に、場合により置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルを形成する。特に、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、及びR<sup>1d</sup>は、それぞれ独立して、水素、又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル（例えばメチル又はエチル）を表し得る。R<sup>1a</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルでもよく、及びR<sup>1b</sup>は、水素でもよい。R<sup>1c</sup>は、水素、又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルでもよく、及びR<sup>1d</sup>は、水素でもよい。特に、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、及びR<sup>1d</sup>は、それぞれ独立して、水素を表す。R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、及びR<sup>1d</sup>の定義内のアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及びSF<sub>5</sub>から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に、アルキルはフッ素で置換されていてもよい。

## 【0067】

10

20

30

40

50

$R^{1a}$ は水素を表し得る。 $R^{1a}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 $R^{1a}$ は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 $R^{1a}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す場合、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ水素を表し得る。 $R^{1a}$ の定義内のアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に、アルキルはフッ素で置換することができる。

【0068】

$R^{1b}$ は水素を表し得る。 $R^{1b}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 $R^{1b}$ は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 $R^{1b}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す場合、 $R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ水素を表し得る。 $R^{1b}$ の定義内のアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に、アルキルはフッ素で置換することができる。

10

【0069】

$R^{1c}$ は水素を表し得る。 $R^{1c}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 $R^{1c}$ は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 $R^{1c}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す場合、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ水素を表し得る。 $R^{1c}$ の定義内のアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に、アルキルはフッ素で置換することができる。

20

【0070】

$R^{1d}$ は水素を表し得る。 $R^{1d}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 $R^{1d}$ は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 $R^{1d}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す場合、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及び $R^{1c}$ はそれぞれ水素を表し得る。 $R^{1d}$ の定義内のアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に、アルキルはフッ素で置換することができる。

【0071】

代替的に、 $R^{1a}$ 及び $R^{1c}$ は一緒にシクロアルキル環を形成し得る。さらに又は代替的に、 $R^{1c}$ 及び $R^{1d}$ は一緒にシクロアルキル環を形成し得る。 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が一緒にシクロアルキル環を形成する場合、 $R^{1c}$ 及び $R^{1d}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 $R^{1c}$ 及び $R^{1d}$ が一緒にシクロアルキル環を形成する場合、 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ の定義内のシクロアルキル環は、3、4、5、又は6個の炭素環原子、特に3又は4個の炭素環原子を含み得る。シクロアルキル環は、スピロ環としてシアノピロリジン核に結合しており、すなわち、それらは1個の環原子を共有している。シクロアルキル環は、置換されていないか、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択される置換基で置換されていてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロゲンにより場合により置換されていてもよい。

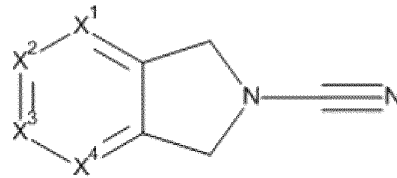
30

【0072】

化合物は、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ がそれぞれ水素である形態でもよい。そのような場合、化合物は、式：

40

## 【化3】



(IA)

## 【0073】

又はその医薬的に許容し得る塩でもよく、ここで、

$X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $N$ 、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ は $N$ 又は $CH$ を表し、ここで、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の2つ以下は $N$ を表し；

10

## 【0074】

$Q^1$ は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^5-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $CONR^3$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン-、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^3$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン-、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^3CO$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン-、 $-NR^3CONR^4-$ 、 $-SO_2NR^3-$ 、 $NR^3SO_2-$ 、 $-NR^3SO_2N$ 、 $R^4-$ 、 $-NR^3C(O)O-$ 、 $-NR^3C(O)OR^5-$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

20

$R^2$ は、場合により置換された3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、アリール、又はヘテロシクリル環であり；

$R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

$R^5$ は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンを表し；

$n$ は0又は1であり；

## 【0075】

$Q^2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7CONR^8R^{8a}$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^9-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $CONR^7$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン-、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^7$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン-、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^7CO$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン-、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $NR^7SO_2-$ 、 $-NR^7SO_2NR^8-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-NR^7C(O)OR^9-$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

30

## 【0076】

$R^6$ は、場合により置換された3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、又はシクロアルキル環であり；

$R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^{8a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

$R^9$ は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表す。

40

## 【0077】

本明細書に記載の全ての場合に、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $N$ 、 $C - Q^1 - R^2$ 、又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ は、 $N$ 又は $CH$ を表し、ここで、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の2個以下は、 $N$ を表す。シアノピロリジン核に縮合した芳香環は、2個以下の窒素環原子を含有する。

50

## 【0078】

1つの実施態様において、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ は $CH$ を表し、ここで、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合芳香環は置換されたフェニルである。

## 【0079】

1つの実施態様において、 $X^1$ は窒素であり、 $X^3$ 及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、及び $X^2$ は $CH$ を表し、ここで、 $X^3$ 及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合環は置換されたピリジニルである。

## 【0080】

1つの実施態様において、 $X^2$ は窒素であり、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、ここで、 $X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合環は置換されたピリジニルである。

10

## 【0081】

1つの実施態様において、 $X^1$ 及び $X^2$ はそれぞれ窒素を表し、 $X^3$ 及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、ここで、 $X^3$ 及び $X^4$ の1つは、 $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合環は置換されたピリダジニルである。

## 【0082】

1つの実施態様において、 $X^2$ 及び $X^3$ はそれぞれ窒素を表し、 $X^1$ 及び $X^4$ は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、ここで、 $X^1$ 及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合環は置換されたピリダジニルである。

20

## 【0083】

1つの実施態様において、 $X^1$ 及び $X^3$ はそれぞれ窒素を表し、 $X^2$ は $CH$ を表し、 $X^4$ は $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合環は置換されたピリミジニルである。

## 【0084】

1つの実施態様において、 $X^1$ 及び $X^4$ はそれぞれ窒素を表し、 $X^2$ は $CH$ を表し、 $X^3$ は $C - Q^1 - R^2$ を表し、すなわち、縮合環は置換されたピラジニルである。

## 【0085】

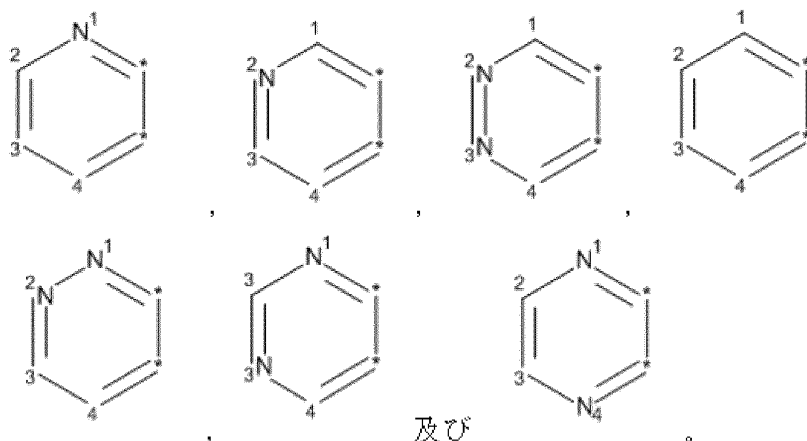
1つの実施態様において、 $X^1$ 及び $X^3$ は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ 及び $X^4$ は、いずれも $N$ であるか又はいずれも $CH$ （すなわち $X^4$ は $N$ 又は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、ここで $n$ は0であり、 $Q^2$ は水素である）であり、ここで、 $X^1$ 及び $X^3$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表す。さらなる実施態様において、 $X^1$ は $C - Q^1 - R^2$ を表し、 $X^3$ は $C - Q^2 - (R^6)_n$ を表し、 $X^2$ 及び $X^4$ はいずれも $N$ であるか又はいずれも $CH$ である。

30

## 【0086】

従って縮合された芳香環は、以下から選択することができる：

## 【化4】



40

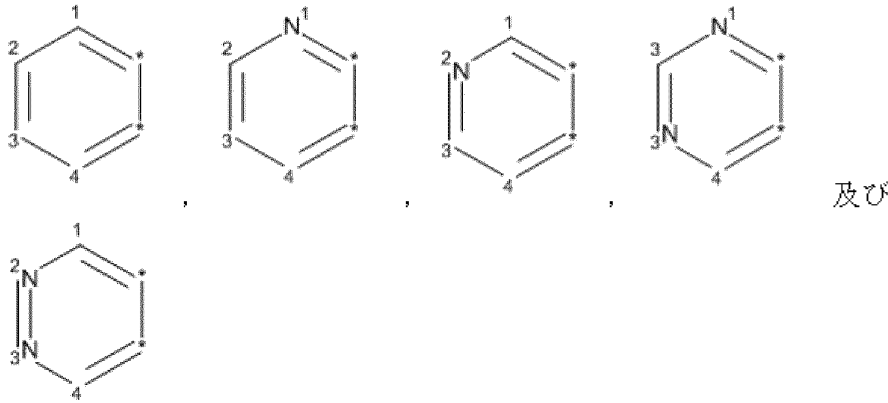
## 【0087】

特に、縮合された芳香環は、以下から選択される：

50



## 【化5】

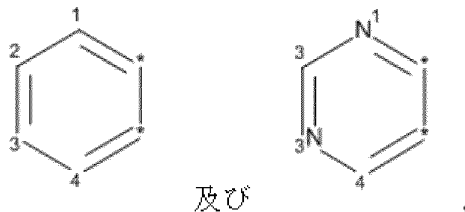


10

## 【0088】

さらに詳しくは、縮合された芳香環は、以下から選択される：

## 【化6】



20

## 【0089】

ここで、\* は、シアノピロリジン核と共有されて9員の二環式環を形成する環原子を表し、ここで環は、上記 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ の定義に従って置換される。芳香環上の番号付けは、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ の配置に対応し、すなわち番号1、2、3、及び4は、それぞれ $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ に関連し、ここで窒素又は炭素環原子は、本明細書で提供される $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の定義に従って置換される。

## 【0090】

$X^1$ 、 $X^3$ 、及び $X^4$ の1つは $C - Q^1 - R^2$ を表さなければならず、すなわち縮合芳香環は、炭素環原子において、少なくとも1つのヘテロアリアル、アリアル、又はヘテロシクリル環で置換されなければならない。特定の実施態様において、 $X^1$ は $C - Q^1 - R^2$ を表す。

30

## 【0091】

本明細書に記載の全ての場合に、 $Q^1$ は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^5-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-CONR^3-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^3-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^3C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキレン（例えばメチルアミノ）、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^3C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-NR^3C(O)NR^4-$ 、 $-SO_2NR^3-$ 、 $NR^3SO_2-$ 、 $-NR^3SO_2NR^4-$ 、 $-NR^3C(O)O-$ 、 $-NR^3C(O)OR^5-$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン（例えばメチレン又はエチレン）、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン（例えばビニル）から選択し得る。

40

## 【0092】

$R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す。例えば $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ アルキルを表してもよい。アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ で場合により置換されてよい。

## 【0093】

$R^5$ は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンを表す。例えば $R^5$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C$

50

$C_1 \sim C_2$ アルキレン、又は $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンを表し得る。アルキル及びシクロアルキレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ で場合により置換されてよい。

【0094】

特に $Q^1$ は、共有結合、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $CONR^3$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^3C(O)$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^3$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-NR^3C(O)R^5$ - から選択れてよく、ここで $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、及び $R^5$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルを表す。アルキル、アルキレン、及びシクロアルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ で置換されていてよい。1つの実施態様において、 $Q^1$ は共有結合を表す。さらに詳しくは、 $Q^1$ は共有結合を表す。

10

【0095】

本明細書に記載の全ての場合に、 $R^2$ は、場合により置換された単環式若しくは二環式の5～10員(例えば5、6、7、8、9、又は10員)のヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表す。

【0096】

$R^2$ は、場合により置換された5員又は6員の単環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表し得る。

【0097】

代替的に $R^2$ は、場合により置換された9若しくは10員の二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表し得る。

20

【0098】

$R^2$ は、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロピロロピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル(例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル)、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル(例えば3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル)、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロナフチリジニルから選択され得る。

30

40

【0099】

特に $R^2$ は、ピロリジニル、フェニル、キナゾリニル、ピラゾリル、キノリニル、ピロロピリジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ジヒドロナフチリジニル、ピペラジニル、イソインドリル、テトラヒドロナフタ

50

レニル、ベンゾオキサゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、フラニル、イミダゾリル、ピペリジニル、インドリニル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロナフチリジニルから選択される。さらに詳しくはR<sup>2</sup>は、フェニル、ベンゾオキサゾリル、又はベンゾピペリジニルである。さらにより詳しくは、R<sup>2</sup>はフェニルであり得る。

【0100】

本明細書に記載の全ての場合に、R<sup>2</sup>は、置換されていないか、又は1つ以上の非環置換基及び/又は環置換基で置換されていてもよい。

【0101】

従ってR<sup>2</sup>は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-CF<sub>3</sub>、-SR<sup>10</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、-Q<sup>3a</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-O-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-S-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>11a</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-COR<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>COR<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)O-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CONR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO<sub>2</sub>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11a</sup>、及び-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0102】

Q<sup>3a</sup>、及びQ<sup>3b</sup>は、それぞれ独立して、共有結合、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンを表す。例えば、Q<sup>3a</sup>及びQ<sup>3b</sup>は、それぞれ独立して、共有結合、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレン、又はC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニレンを表し得る。アルキレン及びアルケニレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及びSF<sub>5</sub>で場合により置換されていてもよい。

【0103】

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及びR<sup>11a</sup>は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを表す。例えばR<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及びR<sup>11a</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキルを表し得る。アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及びSF<sub>5</sub>で場合により置換されていてもよい。

【0104】

R<sup>12</sup>は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリアル、場合により置換されたアリアル、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0105】

非環置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR<sup>10</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>11a</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-COR<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>COR<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、及び-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11a</sup>、から選択してもよく、ここで、Q<sup>3a</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>11a</sup>、及びR<sup>12</sup>は上記で定義した通りである。

【0106】

非環置換基に加えて、又は代替的に、R<sup>2</sup>は、1つ以上の、特に1つのみの環置換基で置換されてもよく、この環置換基は、-Q<sup>3a</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-O-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-S-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-SO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-CO-Q<sup>3b</sup>-R<sup>12</sup>、-Q<sup>3a</sup>-NR<sup>10</sup>CO-Q<sup>3b</sup>-

10

20

30

40

50

$R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、及び $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$ から選択されてもよく、ここで、 $Q^{3a}$ 、 $Q^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{12}$ は上記で定義した通りである。

## 【0107】

$R^2$ は、ハロゲン（例えば塩素又はフッ素）、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ アルキル（例えばプロピル、イソブチル、又はtert-ブチル）、又は $C_1\sim C_2$ アルキル（例えばメチル又はエチル）、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ（例えばプロポキシ）、又は $C_1\sim C_2$ アルコキシ（例えばメトキシ又はエトキシ）、 $-Q^{3a}-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-Q^{3a}-COR^{10}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、及び $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されてもよく、ここで、 $Q^{3a}$ 、 $Q^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{12}$ は本明細書で定義される通りである。

## 【0108】

特に $Q^{3a}$ は、共有結合又は場合により置換された $C_1\sim C_3$ アルキレンから選択される。

特に $Q^{3b}$ は、共有結合又は場合により置換された $C_1\sim C_3$ アルキレンから選択される。例えば $Q^{3b}$ は、共有結合、 $C_1\sim C_3$ アルキレン、又は $C_1\sim C_2$ アルキレン（例えばメチレン又はエチレン）から選択される。アルキレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ で場合により置換されてよい。

## 【0109】

特に $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{11a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1\sim C_3$ アルキル（例えばメチレン又はエチレン）を表す。アルキルの任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択されてよい。特に、任意の置換基は、フッ素及びヒドロキシルから選択される。

## 【0110】

さらに詳しくは、 $R^2$ は置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、アミド、 $C_1\sim C_6$ アルキル、又は $C_1\sim C_6$ アルコキシで置換されており、ここで、アルキル又はアルコキシは、フッ素で場合により置換される。

## 【0111】

$R^{12}$ は、場合により置換された3～10員（例えば3、4、5、6、7、8、9、又は10員）の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、又はアリアル環でもよい。 $R^{12}$ は、3～6員環でもよい。代替的に $R^{12}$ は、9又は10員環でもよい。

## 【0112】

任意の置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アミド、 $C_1\sim C_6$ アルキル、又は $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、又は $C_1\sim C_3$ アルコキシから選択され得る。特に $R^{12}$ は、置換されていないか、又はハロゲン、アミド、 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は $C_1\sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよく、ここで、アルキル又はアルコキシは、ハロゲンで場合により置換される。

## 【0113】

特に $R^{12}$ は、場合により置換された3～6員の単環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、又はアリアル環でもよい。

## 【0114】

$R^{12}$ は、フェニル、ピラジニル、ピリジニル、シクロプロピル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリル、及びイミダゾリジニル（全て、場合により置換される）から選択され得る。

## 【0115】

10

20

30

40

50

1つの実施態様において、 $R^2$ は置換されていないか、一置換されているか、二置換されているか、又は三置換されている。特に $R^2$ は、置換されていないか、一置換されているか、又は二置換されている。

【0116】

いくつかの場合に、 $R^2$ は、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロピロロピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルから選択され、これは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^{10}$ 、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-C_2\sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{3a}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-COR^{10}$ 、 $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$ 、 $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$ 、及び $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されており、ここで、 $Q^{3a}$ 及び $Q^{3b}$ は独立して、共有結合、場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2\sim C_6$ アルケニレンを表し； $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{11a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルを表し；及び $R^{12}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0117】

$R^2$ は、ピロリジニル、フェニル、キナゾリニル、ピラゾリル、キノリニル、ピロロピリジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ジヒドロナフチリジニル、ピペラジニル、イソインドリル、テトラヒドロナフタレニル、ベンゾオキサゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、フラニル、イミダゾリル、及びピペリジニルから選択される環を表してもよく、これは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^{10}$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{3a}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-COR^{10}$ 、 $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$ 、 $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$ 、及び $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；ここで、 $Q^{3a}$ 及び $Q^{3b}$ は独立して、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し； $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{11a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；及び $R^{12}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は、場合により置換されたシクロアルキルを表す。

10

## 【0118】

$R^2$ は、ピロリジニル、フェニル、キナゾリニル、ピラゾリル、キノリニル、ピロピリジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ジヒドロナフチリジニル、チオフェニル、ピペラジニル、イソインドリル、テトラヒドロナフタレニル、ベンゾオキサゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、イミダゾリル、及びピペリジニルから選択される環を表してもよく、これは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-Q^{3a}-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-Q^{3a}-COR^{10}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-Q^{3a}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$ 、 $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 、及び $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$ から選択される1つ以上（例えば1、2、又は3個）の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $Q^{3a}$ 、 $Q^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{12}$ は本明細書で定義される通りである。

20

30

## 【0119】

本明細書に記載の全ての場合に、 $Q^2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7CONR^8R^{8a}$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^9$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-CONR^7$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^7$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^7CO$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-NR^7CONR^8$ 、 $-SO_2NR^7$ 、 $-NR^7SO_2$ 、 $-NR^7SO_2NR^8$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し、ここで、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^{8a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、 $R^9$ は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表す。

40

## 【0120】

特に $Q^2$ は、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、共有結合、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^7$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、及び $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^7CO$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレンを表し、ここで、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す。

50

## 【0121】

特に $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して、水素、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルを表す。アルキルの任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ から選択され得る。特に、任意の置換基は、ヒドロキシル及びアミドから選択され得る。

## 【0122】

$N$ が1である場合、 $R^6$ は、場合により置換された3～10員(例えば3、4、5、6、7、8、9、又は10員)の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、又はアリアル環( $n$ が0である場合、 $Q^2$ は存在し、 $R^6$ は存在しない)を表す。

10

## 【0123】

$R^6$ は、場合により置換された5員又は6員の単環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表し得る。

代替的に $R^6$ は、場合により置換された9員又は10員の二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表してもよい。

## 【0124】

$R^6$ は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカヒドロナフタレニル、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロピロロピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル(例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル)、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル(例えば3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル)、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルから選択され得る。

20

30

## 【0125】

特に $R^6$ は、フェニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロナフチリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、ピリミジニル、テトラヒドロナフタレニル、チアゾリル、シクロヘキシル、フラニル、及びイミダゾリルから選択される。

40

## 【0126】

$R^2$ がフェニルであり、 $n$ が1である場合、 $R^6$ は、5員又は6員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環であり得る。

## 【0127】

特に $R^2$ がフェニルであり、 $n$ が1である場合、 $R^6$ は、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チ

50

オフエニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピペラジニル、ピリミジニル、フェニル、チアゾリル、シクロヘキシル、フラニル、及びイミダゾリルから選択され得る。

【0128】

本明細書に記載の全ての場合に、 $R^6$ は、5員又は6員のヘテロシクリル又はヘテロアリール環であり得る。 $R^6$ は、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、及びピペラジニルから選択され得る。

【0129】

本明細書に記載の全ての場合に、 $R^6$ は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^{13}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{4a} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - O - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - S - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - SO - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}CONR^{14}R^{14b}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}CONR^{14} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - COR^{13}$ 、 $-Q^{4a} - CO - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}COR^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}CO - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}C(O)O - Q^{4b} - R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2R^{13}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - CONR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - CONR^{13} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - CO_2R^{13}$ 、 $-Q^{4a} - CO_2 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - SO_2NR^{13} - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}SO_2 - Q^{4b} - R^{15}$ 、 $-Q^{4a} - NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 、及び $-Q^{4a} - NR^{13}SO_2NR^{14} - Q^{4b} - R^{15}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0130】

$Q^{4a}$ 及び $Q^{4b}$ は、独立して、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表す。例えば、 $Q^{4a}$ 及び $Q^{4b}$ は、独立して共有結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、又は $C_2 - C_4$ アルケニレンを表してもよい。アルキレン及びアルケニレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ で置換されてもよい。

【0131】

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{14a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す。例えば、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{14a}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ アルキルを表し得る。アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、及び $SF_5$ で場合により置換されてもよい。

【0132】

$R^{15}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は、場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0133】

特に、 $R^6$ は、ハロゲン（例えば塩素又はフッ素）、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばプロピル、イソブチル、又はtert-ブチル）、又は $C_1 \sim C_2$ アルキル（例えばメチル又はエチル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えばプロポキシ）、又は $C_1 \sim C_2$ アルコキシ（例えばメトキシ又はエトキシ）、 $-Q^{4a} - CONR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a} - COR^{13}$ 、及び $-Q^{4a} - R^{15}$ 、から選択される1つ以上の置換基で置換されてもよく、ここで、 $Q^{4a}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{15}$ は本明細書で定義される通りである。

特に、 $Q^{4a}$ は共有結合である。

【0134】

特に $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{14a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルを表す。アルキルの任意の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び $SF_5$ から選択され得る。

【0135】

$R^{15}$ は、場合により置換された3～10員（例えば3、4、5、6、7、8、9、又は

10

20

30

40

50



10員)の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環でもよい。R<sup>15</sup>は3~6員環でもよい。代替的にR<sup>15</sup>は、9又は10員環でもよい。

【0136】

任意の置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシから選択され得る。特にR<sup>12</sup>は、置換されていないか、又はハロゲン、アミド、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシで置換されていてもよく、ここで、アルキル又はアルコキシはハロゲンで場合により置換される。

【0137】

特にR<sup>15</sup>は、場合により置換された3~6員の単環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はアリール環でもよい。

【0138】

R<sup>12</sup>は、置換されていないか又は置換されたフェニルでもよい。

【0139】

1つの実施態様において、R<sup>6</sup>は、置換されていないか、一置換されているか、二置換されているか、又は三置換されている。特にR<sup>6</sup>は、置換されていないか、一置換されているか、又は二置換されている。

【0140】

いくつかの場合にR<sup>6</sup>は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカヒドロナフタレニル、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロピロロピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル(例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル)、ジオキサラニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル(例えば3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル)、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルから選択され、これは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR<sup>13</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、-Q<sup>4a</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-O-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-S-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>14b</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>CONR<sup>14</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-COR<sup>13</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CO-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>CO-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-NR<sup>13</sup>C(O)O-Q<sup>4b</sup>-R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CONR<sup>13</sup>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-Q<sup>4a</sup>-CO<sub>2</sub>-Q<sup>4b</sup>-R<sup>15</sup>、-Q<sup>4a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>

10

20

30

40

50

、 $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 、及び $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されており、ここで、 $Q^{4a}$ 及び $Q^{4b}$ は、独立して、共有結合、場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2\sim C_6$ アルケニレンを表し； $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{14a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルを表し；及び $R^{15}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0141】

$R^6$ は、フェニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロナフチリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、ピリミジニル、テトラヒドロナフタレニル、チアゾリル、シクロヘキシル、フラニル、及びイミダゾリルから選択される環を表すことができ、これは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^{13}$ 、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-C_2\sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{4a}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-O-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-S-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-SO-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}R^{14b}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-COR^{13}$ 、 $-Q^{4a}-CO-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}CO-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)O-Q^{4b}-R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-SO_2R^{13}$ 、 $-Q^{4a}-SO_2-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-CONR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-CO_2R^{13}$ 、 $-Q^{4a}-CO_2-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2-Q^{4b}-R^{15}$ 、 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 、及び $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；ここで、 $Q^{4a}$ 及び $Q^{4b}$ は、独立して、共有結合、場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2\sim C_6$ アルケニレンを表し； $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{14a}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルを表し；及び $R^{15}$ は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0142】

$R^6$ は、フェニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロナフチリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、ピリミジニル、テトラヒドロナフタレニル、チアゾリル、シクロヘキシル、フラニル、及びイミダゾリルから選択される環を表すことができ、これは、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-Q^{4a}-COR^{13}$ 、及び $-Q^{4a}-R^{15}$ から選択される1つ以上（例えば1、2、又は3個）の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $Q^{4a}$ は、共有結合を表す。 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は、それぞれ独立して、水素、及び場合により置換された $C_1\sim C_3$ アルキルから選択され、 $R^{15}$ は、場合により置換された3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はアリール環を表す。

【0143】

本発明はさらに、式Iの化合物又はその医薬的に許容し得る塩に関し、ここで：

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルを表し；

$X^1$ 及び $X^3$ は、それぞれ独立して、 $C-Q^1-R^2$ 又は $C-Q^2-(R^6)_n$ を表し、 $X^2$ 及び $X^4$ は、いずれもNであるか又はいずれもCHであり、ここで、 $X^1$ 及び $X^3$ の1つは、 $C-Q^1-R^2$ を表し；

10

20

30

40

50

n は 0 又は 1 であり ; そして

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $R^2$ 、及び  $R^6$  は本明細書で定義される通りである。

【 0 1 4 4 】

特に、 $X^1$  は  $C - Q^1 - R^2$  を表し、 $X^3$  は  $C - Q^2 - (R^6)_n$  を表し、及び  $X^2$  及び  $X^4$  は、いずれも N であるか又はいずれも CH である。

【 0 1 4 5 】

本発明はさらに、式 I の化合物又はその医薬的に許容し得る塩に関し、ここで :

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び  $R^{1d}$  は、それぞれ独立して水素を表し ;

$X^1$  及び  $X^3$  は、それぞれ独立して、 $C - Q^1 - R^2$  又は  $C - Q^2 - (R^6)_n$  を表し、 $X^2$  及び  $X^4$  は、いずれも N であるか又はいずれも CH であり、ここで、 $X^1$  及び  $X^3$  の 1 つは、 $C - Q^1 - R^2$  を表し ;

$Q^1$  は共有結合を表し ;

$R^2$  は、場合により置換された 5 ~ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環であり ;

n は 0 又は 1 であり ; そして

$Q^2$ 、及び  $R^6$  は本明細書で定義される通りである。

【 0 1 4 6 】

特に、 $X^1$  は  $C - Q^1 - R^2$  を表し、 $X^3$  は  $C - Q^2 - (R^6)_n$  を表し、 $X^2$  及び  $X^4$  は、いずれも N であるか又はいずれも CH である。

【 0 1 4 7 】

$R^2$  は、置換されていなくても、又は非環置換基で置換されていてもよい。

【 0 1 4 8 】

本発明はさらに、式 I の化合物又はその医薬的に許容し得る塩に関し、ここで :

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び  $R^{1d}$  は、それぞれ独立して水素を表し ;

$X^1$  は  $C - Q^1 - R^2$  を表し、 $X^3$  は  $C - Q^2 - (R^6)_n$  を表し、 $X^2$  及び  $X^4$  は、いずれも N であるか又はいずれも CH であり ;

$Q^1$  は共有結合を表し ;

$R^2$  は、フェニル、ベンゾオキサゾリル、及びピペリジニルから選択される、場合により置換された 5 ~ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はアリアル環であり ;

n は 0 又は 1 であり ;

$Q^2$ 、及び  $R^6$  は本明細書で定義される通りである。

【 0 1 4 9 】

$R^2$  は、置換されていなくても、又は非環置換基で置換されていてもよい。

【 0 1 5 0 】

特に  $Q^2$  は、水素、ハロゲン、 $-NRC(O)R^7$ 、共有結合、 $-C_0 \sim C_3 - NH -$ 、又は  $-NHC(O) -$  を表し、ここで、R は、水素、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、又は  $SF_5$ 、特にアミノで場合により置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルを表す。

【 0 1 5 1 】

特に  $R^6$  は、5 員又は 6 員のヘテロシクリル又はヘテロアリアル環を表す。 $R^6$  は、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、及びピペラジニルから選択されてよい。

【 0 1 5 2 】

式 I の新規化合物には以下が含まれる :

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

5 - クロロ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - メチルベンズアミド ;

4 - ( 2 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

6 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( キノリン - 3 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( o - トリル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

【 0 1 5 3 】

N - ベンジル - 3 - ( 6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - フェニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 2 - カルボニトリル ;

6 - ( 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( キナゾリン - 2 - イルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

3 - ( ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ニコチンアミド ;

2 - ( 6 - アセトアミド - 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

【 0 1 5 4 】

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 3 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

( R ) - N - ( 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル )  
- 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 7 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル )  
- 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル )  
イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン  
- 3 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピ  
ペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピ  
ペリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 1 5 5 】

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピ  
ラゾール - 5 - カルボキサミド ;

4 - ベンジル - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) モルホリ  
ン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 3 - ( ピリジン - 3 -  
イル ) プロパンアミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 5 - オキソピロリジン  
- 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピロリジン  
- 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 6 - オキ  
ソピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - アセチル - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジ  
ン - 3 - カルボキサミド ;

N 1 - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N 4 , N 4 - ジメチ  
ルスクシンアミド ;

1 - アセチル - N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジ  
ン - 4 - カルボキサミド ;

【 0 1 5 6 】

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン  
- 4 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 2 - ( ジメチルアミノ  
) アセトアミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピ  
ラン - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - チ  
オピラン - 4 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチル - 5 - オキ  
ソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - メチルモルホリン  
- 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - エチルモルホリン  
- 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - イソプロピルモル  
ホリン - 2 - カルボキサミド ;

【 0 1 5 7 】

N - ( 7 - ( 2 - カルバモイルフェニル ) - 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル ) -

10

20

30

40

50

- 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) アセトアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N - メチルアセトアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;  
**【 0 1 5 8 】**  
 6 - ( ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 2 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 ;  
 3 - オキソ - [ 4 , 4 ' - ビイソインドリン ] - 2 ' - カルボニトリル ;  
 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 ( R ) - 4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 ( S ) - 4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) イソフタロニトリル ;  
 N - ベンジル - 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - ( 1 - フェニルエチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - フェニルベンズアミド ;  
 ( R ) - 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - ( 1 - フェニルエチル ) ベンズアミド ;  
**【 0 1 5 9 】**  
 N - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 2 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;  
 N - ベンジル - 4 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ピコリンアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - ( シクロプロパンカルボキサミド ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - ( o - トリル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - ( ピラジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ベンジル - N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - ( メトキシメチル ) ベンズアミド ;

【 0 1 6 0 】

( 3 - ( ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) カルバモイル ) フェニル ) カルバミン酸メチル ; 10

3 - ベンズアミド - N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

( 4 - ( ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) カルバモイル ) ベンジル ) カルバミン酸ベンジル ;

N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - ( N - フェニルスルファモイル ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - モルホリノチオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノイソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド ; 20

N - ベンジル - 2 - シアノイソインドリン - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - シアノ - 4 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) アセトアミド ;

1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル ;

【 0 1 6 1 】

4 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( イソインドリン - 2 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 30

4 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イルオキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - ( ( 1 - ( 6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ;

N - ( 6 - シアノ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 - シアノフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ; 40

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - アセトアミド - 6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) アセトアミド ;

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

【 0 1 6 2 】

2 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 50

- , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ )  
 - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7  
 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( ピリミジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ -  
 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒ  
 ドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アミノ ) 10  
 ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( フェニルアミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 -  
 d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6  
 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( ピリジン - 3 - イルメチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6  
 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ( チアゾール - 5 - イルメチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ -  
 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 【 0 1 6 3 】 20  
 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H -  
 ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ( フラン - 2 - イルメチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H  
 - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ( 3 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 4 - フェニル -  
 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( 6 - シアノ - 2 - ( エチルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4  
 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 ,  
 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 30  
 2 - ( ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 ,  
 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェ  
 ニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ( ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 ,  
 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 ,  
 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;  
 N - ( 6 - シアノ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピ  
 リミジン - 2 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ; 40  
 【 0 1 6 4 】  
 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ -  
 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 1 - ( 6 - シアノ - 2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピ  
 リミジン - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;  
 2 - ( ( 6 - シアノ - 2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]  
 ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) アセトアミド ;  
 1 - ( 6 - シアノ - 2 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピ  
 リミジン - 4 - イル ) - N - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 50



5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ -  
 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ -  
 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6  
 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;  
 2 - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6,  
 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンズアミド ;

## 【 0 1 6 5 】

4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 5 - メチル - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン  
 - 6 - カルボニトリル ;  
 4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 2 - メトキシフェ  
 ニル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリ  
 ル ;  
 2 - ( 3 - シアノフェニル ) - 4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イ  
 ル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル  
 ;

4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 1 - メチル - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン  
 - 6 - カルボニトリル ;

1 - ( 6 - シアノ - 2 - ( o - トリル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - d  
 ] ピリミジン - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

1 - ( 6 - シアノ - 2 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 6, 7 - ジヒ  
 ドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボキサ  
 ミド ;

4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール  
 - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボ  
 ニトリル ;

4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキ  
 シエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4  
 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 5, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 ( 6 H ) - イル ) - 2 - ( 5 - メ  
 チル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ]  
 ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

## 【 0 1 6 6 】

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ  
 [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

2 - クロロ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3,  
 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - クロロ - 4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3,  
 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3,  
 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

( R ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェ  
 ニル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

( S ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェ  
 ニル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - クロロ - 6 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

4 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 4 - メチルベンズアミド ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - フルオロベンズアミド ;

4 - ( 2 - アセチルフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

10

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( ピリジン - 4 - イル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - シアノ - 7 - ( ピリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 1 6 7 】

4 - ( 2 - オキソインドリン - 7 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノ - 4 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノ - 6 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

20

4 - ( 4 - クロロ - 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノ - 3 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノ - 4 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 - シアノ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;

4 - ( 7 - シアノ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ - 4 - ニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

30

4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イルスルホニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

【 0 1 6 8 】

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ( 6 - オキソピリミジン - 1 ( 6 H ) - イル ) エチル ) ベンズアミド ;

4 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

40

1 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - ( o - トリルオキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ -

50

6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

【 0 1 6 9 】

2 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - フェニル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - ( メチル ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

N - ( 3 - ( 6 - シアノ - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) アセトアミド ;

【 0 1 7 0 】

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチルペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( トランス ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( メチル ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;

【 0 1 7 1 】

10

20

30

40

50

2 - (メチルアミノ) - 4 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

2 - (ジメチルアミノ) - 4 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 4 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

4 - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

N - (3 - (6 - シアノ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)フェニル)アセトアミド;

2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 4 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル;

6 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル;

N - ((2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル)メチル)アセトアミド;

6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル;

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((メチルスルホニル)メチル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

【0172】

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)アセトアミド;

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル) - N - メチルアセトアミド;

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド;

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド - 1, 1 - ジオキシド;

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)メタンスルホンアミド;

3 - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル) - 1, 1 - ジメチル尿素;

((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)カルバミン酸イソプロピル;

N - ((2 - シアノ - 7 - (2 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)アセトアミド;

N - ((2 - シアノ - 7 - (2, 4 - ジシアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル)アセトアミド;

1 - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル) - 3 - メチル尿素;

10

20

30

40

50

1 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル )  
メチル ) - 3 - メチル尿素 ;

1 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル )  
- 3 - メチル尿素 ;

【 0 1 7 3 】

6 - ( ( ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ) メチル ) - 4 - ( 4 - シアノフェニル )  
イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

2 - ( 2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) - N , N - ジメチルイソインドリン - 5 - カル  
ボキサミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボキサミド  
;

2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボ  
キサミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 4 - フルオロフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボ  
キサミド ;

4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( 1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - カルボ  
ニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキ  
サミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -  
イル ) イソインドリン - 5 - カルボキサミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) - N - メチルイソインドリン - 5 - カ  
ルボキサミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボ  
キサミド ;

2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボキサミド ;

【 0 1 7 4 】

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メタン  
スルホンアミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メ  
タンスルホンアミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メタン  
スルホンアミド ;

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 -  
イル ) メタンスルホンアミド ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル )  
メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カル  
ボニトリル ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) - 5 ,  
7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル )  
メチル ) アミノ ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カ  
ルボニトリル ;

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ  
[ 3 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) -  
5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル ;

2 - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) - N , N - ジメチルアセ  
トアミド ;

10

20

30

40

50

6 - ( 2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル;

6 - ( (メチルスルホニル)メチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - ( 2 - メトキシエチル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

2 - ( 2 - シアノ - 6 - ( 2 - メトキシエチル)イソインドリン - 4 - イル)ベンズアミド;

【 0 1 7 5 】

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - ( 2 - (ピリジン - 3 - イル)エチル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

10

6 - ( 2 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル)エチル) - 4 - ( 4 - シアノフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

5 - クロロ - 2 - ( 2 - シアノ - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル)ベンズアミド;

;

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル)ベンズアミド;

;

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 5 - フルオロイソインドリン - 4 - イル)ベンズアミド;

;

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 7 - フルオロイソインドリン - 4 - イル)ベンズアミド;

20

;

6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル;

6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル;

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド;

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル) - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド;

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - カルボキサミド;

30

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド;

【 0 1 7 6 】

4 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 1 - イル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - (メチルアミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - (ジメチルアミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

40

;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - (イソプロピルアミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - ( ( 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル)アミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

4 - ( 4 - シアノフェニル) - 6 - ( ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)アミノ)イソインドリン - 2 - カルボニトリル;

50

- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( ( (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (エチルアミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (ジエチルアミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 【 0 1 7 7 】
- 5 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 6 - ( ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- (S) - 6 - ( (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- (S) - 4 - (2 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 5 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 6 - (ジメチルアミノ) イソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 2 - メチル - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( ( (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 【 0 1 7 8 】
- 2 - ( (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - ( (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 4 - (3 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - シアノ - 7 - (2 - シアノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - シアノ - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - (5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 (6 H) - イル) - 2 - (メチル ( (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- 2 - (2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル) - 5 - フルオロベンズアミド ;
- 5 - シアノ - 2 - (2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンズアミド ;
- 4 - (2 - シアノ - 5 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) イソイン

10

20

30

40

50

ドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 2 - シアノ - 5 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ; 及び

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド。

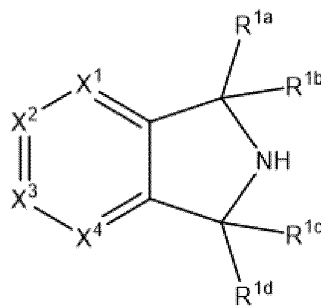
【 0 1 7 9 】

上に列記した化学化合物の各々は、本発明の特定の独立した態様を表すことに留意すべきである。

【 0 1 8 0 】

本発明のさらなる態様によれば、式 I の化合物又はその医薬的に許容し得る塩、又は式 II の化合物又はその医薬的に許容し得る塩の調製方法であって、式 ( II ) のアミンに臭化シアンと反応させて、N - CN 化合物を形成する工程を含む方法が提供される :

【 化 7 】



(II)

【 0 1 8 1 】

ここで、R<sup>1a</sup> ~ R<sup>1d</sup>、及び X<sup>1</sup> ~ X<sup>4</sup>は、別の場所で定義されたとおりである。

【 0 1 8 2 】

本発明の更なる態様において、本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

本発明の化合物は、DUB又は脱SUMO化阻害、特にUSP7に関連する障害及び疾患の治療に使用することができる。

【 0 1 8 3 】

本発明の更なる態様において、治療に使用される式 ( I ) の化合物又はその医薬組成物が提供される。特に本発明の化合物は、癌の治療に、より詳しくはDUB又は脱SUMO化活性に関連する癌の治療に使用される。本発明の化合物は、特に限定されるものではないが、USP7、USP30、USP47、SENP2、及びSENP6を含む任意のDUB又は脱SUMO化酵素に対して有用であり得る。

【 0 1 8 4 】

本明細書に記載の化合物は、DUB又は脱SUMO化活性に関連する癌の治療のための医薬の製造に使用することができる。

【 0 1 8 5 】

本発明の更なる態様において、USP7活性に関連する癌の治療又は予防法であって、医薬的に有効な量の本発明の化合物又はその医薬組成物を、癌を患っている個体に投与することを含む方法が提供される。

【 0 1 8 6 】

本明細書に開示される化合物又は組成物は、癌を治療するために使用され得る。「癌」又は「腫瘍」への言及は、特に限定されるものではないが、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳腫瘍、黒色腫、骨癌、肝臓癌、軟部組織又は組織器官の他の癌、及び血液細胞の癌、例えばリンパ腫及び白血病を含む。具体的な癌には、リンパ腫、多発性骨髄腫、CML、AML、マントル細胞リンパ腫、神経芽腫、結腸直腸癌、黒色腫、軟部組織肉腫、例えば脂肪肉腫、線維芽肉腫、及び平滑

10

20

30

40

50



筋肉腫、肝細胞癌、骨肉腫、食道癌、及び非小細胞肺癌が含まれる。

【 0 1 8 7 】

本明細書に開示される化合物又は組成物は、U S P 7 活性に関連する追加の疾患を治療するために使用され得る。

【 0 1 8 8 】

本明細書に記載の本発明の化合物又はその医薬組成物は、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせることができる。本化合物は、1つ以上の追加の抗腫瘍治療薬、例えば化学療法剤、免疫チェックポイント阻害剤、又は他の調節タンパク質の阻害剤と組み合わせることができる。1つの実施態様において、1つ以上の抗腫瘍剤は化学療法剤である。化学療法剤は、オラパリブ、マイトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、電離放射線 ( I R )、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、テモゾロミド、タキサン、5 - フルオロピリミジン、ゲムシタビン、及びドキシソルピシンから選択することができる。さらなる実施態様において、追加の抗腫瘍治療薬は、B H - 3 模倣物である。さらなる実施態様において、B H - 3 模倣物は、特に限定されるものではないが、A B T - 7 3 7、A B T - 1 9 9、A B T - 2 6 3、及びオバトクラックス ( Obatoclax ) のうちの1つ以上から選択され得る。

10

【 0 1 8 9 】

上記のように、本発明の化合物は、U S P 3 0 阻害に関連する障害及び疾患の治療に有用であり得る。したがって本発明の化合物は、ミトコンドリア機能障害に関連する成分を有する障害又は疾患の治療に有用であり得る。

20

【 0 1 9 0 】

ミトコンドリアは、A T P の形でエネルギーを産生するために必要とされる特殊な細胞小器官である。ミトコンドリア機能障害の場合、細胞は十分なA T P を産生することができず、細胞の障害又は死滅をもたらす。ミトコンドリアの疾患は、脳、心臓、肝臓、骨格筋、腎臓、及び内分泌系と呼吸器系のようなエネルギー要求性の高い臓器において最も頻繁に現れる。

【 0 1 9 1 】

ミトコンドリア機能障害を伴う状態は、マイトファジー欠損を伴う状態、ミトコンドリアD N A の変異を伴う状態、ミトコンドリア酸化ストレスを伴う状態、ミトコンドリア膜電位の欠陥を伴う状態、ミトコンドリア生合成、ミトコンドリアの形又は形態の欠陥、及びリソソーム蓄積欠陥を伴う状態から選択することができる。

30

【 0 1 9 2 】

特に、ミトコンドリア機能障害を伴う状態は、神経変性疾患、多発性硬化症 ( M S )、ミトコンドリアミオパチー、脳症、乳酸アシドーシス、及び脳卒中様症状 ( M E L A S ) 症候群；レーベル遺伝性視神経症 ( L H O N )；癌；神経障害、運動失調、色素性網膜炎 - 母系遺伝性ライ症候群 ( N A R P - M I L S )；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神医学的疾患、例えば統合失調症；複数のスルファターゼ欠損 ( M S D )；ムコリピドーシスI I ( M L I I )；ムコリピドーシスI I I ( M L I I I )；ムコリピドーシスI V ( M L I V )；G M 1 - ガングリオシドーシス ( G M 1 )；ニューロンセロイド - リポフシノーゼ ( N C L 1 )；アルパー病；パース症候群；ベータ酸化酵素欠陥；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチン欠乏症候群；補酵素Q 1 0 欠損；複合体I 欠乏症；複合体I I 欠乏症；複合体I I I 欠乏症；複合体I V 欠乏症；複合体V 欠乏症；C O X 欠損；慢性進行性外眼筋麻痺症候群 ( C P E O )；C P T I 欠損；C P T I I 欠損；グルタル酸性尿症I I 型；ケーンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシル - C o A デヒドロゲナーゼ欠損 ( L C H A D )；リー疾患又は症候群；致死的幼児心筋症 ( L I C )；ルフト病；グルタル酸性尿症I I 型；中鎖アシル - C o A デヒドロゲナーゼ欠損 ( M C A D )；ミオクロニー性てんかん及びぼろ赤色線維症 ( M E R R F ) 症候群；ミトコンドリア細胞病；ミトコンドリア性劣性運動失調症候群；ミトコンドリアD N A 枯渇症候群；筋神経胃腸管障害及び脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損；ピルビン酸カ

40

50

ルボキシラーゼ欠損；POLG突然変異；中鎖鎖3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ(M/SCHAD)欠損；及び非常に長鎖のアシル-CoAデヒドロゲナーゼ(VLCAD)欠損から選択され得る。

【0193】

ミトコンドリア機能障害を伴う状態は、CNS障害、例えば神経変性疾患であり得る。神経変性疾患には、特に限定されるものではないが、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、虚血、脳卒中、レビー小体型認知症、及び前頭側頭型認知症が含まれる。

【0194】

剤形

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、又は粘膜経路投与用に設計することができ、組成物の選択又は具体的な形態は投与経路に依存する。従って経口投与のために組成物は、例えば、錠剤、トローチ、糖衣錠、フィルム、粉末、エリキシル、シロップ、分散液を含む液体調製物、懸濁液、エマルジョン、溶液、噴霧剤、カシェ剤、顆粒剤、カプセル剤などの形態であってもよい。粘膜への投与のために組成物は、噴霧剤、吸入剤、分散液、懸濁液、エマルジョン、溶液、ゲル、パッチ、フィルム、軟膏、クリーム、ローション、坐薬などの形態であってもよい。非経口投与のために組成物は、溶液、分散液、エマルジョン、又はリポソーム組成物を含む懸濁液などの液体調製物の形態である。

【0195】

非経口投与のための本発明の調製物には、滅菌水性溶液、水性有機溶液、及び有機溶液、懸濁液、及びエマルジョンが含まれる。

【0196】

このような剤形は、医薬製剤分野で公知の技術に従って調製される。噴霧剤又は吸入剤の形態である場合、医薬組成物は鼻内投与されてもよい。この目的のための適切な製剤は、当業者に知られている。

【0197】

本発明の医薬組成物は、注射によって投与することができ、リポソーム調製物を含む注射用の滅菌液体製剤の形態であり得る。本発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態であってもよい。これらは、医薬組成物が室温で固体であり、体温で液体であって、活性化化合物の放出を可能にするように処方される。

【0198】

剤形は、患者の要求、治療される状態の重篤度、及び使用される化合物に依存して変わり得る。特定の状況のための適切な投与量の決定は、当業者の技術範囲内である。一般に治療は、化合物の最適用量より少ない用量で開始される。その後、その状況で最適効果に達するまで投与量を少しずつ増加させる。

【0199】

もちろん、化合物の有効用量の大きさは、治療される症状の重症度、及び具体的な化合物、そして投与経路の性質によって変化する。適切な投与量の選択は、過度の負担なしに、当業者の範囲内にある。1日の用量範囲は、ヒト及びヒト以外の動物の体重1kgあたり約10µg～約100mgであり、用量当たり約10µg～30mg/kg体重であり得る。上記の用量は、1日当たり1～3回で投与することができる。

【実施例】

【0200】

合成方法

本発明の化合物は、種々の合成経路によって調製することができる。本発明の特定の化合物への例示的経路を以下に示す。本発明の代表的な化合物は、以下に記載され以下のスキームでより詳しく例示される一般的な合成方法に従って合成することができる。スキームは例示であり、本発明は、示される化学反応及び条件によって制限されると解釈されるべきではない。スキームで使用される種々の出発物質の調製は、当業者の技術の範囲内である。当業者であれば、適切な場合には、スキーム内の個々の変換を異なる順序で完了する

10

20

30

40

50

ことができることを理解する。以下のスキームは、本発明の中間体や標的化合物が調製される一般的な合成法を記載する。追加の代表的な化合物、及びその立体異性体、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体及びその鏡像異性体は、一般的なスキームで調製された中間体、及び当業者に公知の他の物質、化合物、及び試薬を使用して合成することができる。全てのそのような化合物、立体異性体、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体、及び鏡像異性体は、本発明の範囲に包含されることが意図される。

## 【0201】

すべての化合物は、液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)又は<sup>1</sup>H NMRに、又はこれらの両方によって性状解析された。

## 【0202】

合成スキーム

略語：

A c O H	酢酸	
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル	
A r	アリール	
B E H	エチレン架橋ハイブリッド	
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル	
b r	ブロード(NMRシグナル)	
d	二重項(NMRシグナル)	
d b a	ジベンジリデンアセトン	20
D C E	1, 2 - ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S	ジメチルスルフィド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D p p f	1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E D C	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
E S	エレクトロスプレー	30
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
F m o c	フルオレニルメチルオキシカルボニル	
g	グラム	
h	時間	
H A T U	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	
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
I P A	イソプロパノール	
m	多重項(NMRシグナル)	40
M	モル	
m - C P H A	メタ - クロロペルオキシ安息香酸	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
N B S	N - プロットスクシンイミド	
N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン	
P E	石油エーテル	
R T	保持時間	
r t	室温	50

s	一重項 (NMRシグナル)
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー
t	三重項 (NMRシグナル)
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	トリフルオロ無水酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
キサントホス ン	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサント ン

10

【0203】

分析方法

【表1】

方法 A		
カラム	BEH C18, 50×2.1 mm, 1.7 μm 又は同等物	
移動相	(A) 5mM 酢酸アンモニウム + 水中0.1%蟻酸 (B) MeCN中0.1%蟻酸	
流速	0.55 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
4.00	5	

20

30

【表2】

方法 B		
カラム	X-bridge C18, 150×4.6 mm, 5 μm 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%アンモニア (B) MeCN中0.1%アンモニア	
流速	1.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	10
	5.00	90
	7.00	100
	11.00	100
	11.01	10
	12.00	10

40

【表 3】

方法 C		
カラム	YMC Triart C18 150×4.6 mm, 5 μm 又は同等物	
移動相	(A) 水中10mM 酢酸アンモニウム (B) 100% MeCN	
流速	1.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	10
	5.00	90
	7.00	100
	11.00	100
	11.01	10
	12.00	10

10

【表 4】

方法 D		
カラム	X-bridge C18, 50×4.6 mm, 3.5 μm 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%アンモニア (B) MeCN中0.1%アンモニア	
流速	1.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95
	7.21	5
	10.00	5

20

30

【表 5】

方法 E		
カラム	BEH C18, 50×2.1 mm, 1.7 μm 又は同等物	
移動相	(A) 5mM 酢酸アンモニウム + 水中0.1%蟻酸 (B) MeCN中0.1%蟻酸	
流速	0.45 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

40

【表 6】

方法 F		
カラム	Agilent TC-C18, 2.1×50 mm, 5 μm 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.04% TFA (B) MeCN中0.02% TFA	
流速	0.60 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	0
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	0
	4.50	0

10

【表 7】

方法 G		
カラム	Agilent TC-C18, 2.1×50 mm, 5 μm 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.04% TFA (B) MeCN中0.02% TFA	
流速	0.80 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	1
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	1
	4.50	1

20

30

【表 8】

方法 H		
カラム	XBridge Shield RP18, 2.1×50 mm, 5 μm 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.05% アンモニア (B) MeCN	
流速	0.80 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	5
	4.50	5

40

【表 9】

方法 I		
カラム	Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6 mm×30 mm, 2.7 μm) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	2.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.5	5
	1.5	100
	4.0	100
	4.3	5
	4.5	5

10

【表 10】

方法 J		
カラム	Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6 mm×30 mm, 2.7 μm) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	2.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.5	5
	3.0	100
	5.0	100
	5.5	5
	6.5	5

20

30

【表 11】

方法 K		
カラム	Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0 mm×50 mm, 2.7 μm) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	0.8 ml/分	
勾配	時間	%B
	1.0	5
	5.0	95
	7.0	95
	7.25	5
	8.0	5

40

【表 1 2】

方法 L		
カラム	Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0 mm×50 mm, 2.7 μm) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	0.8 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.2	5
	2.0	95
	3.0	95
	3.25	5
	3.5	5

10

【表 1 3】

方法 M		
カラム	Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6 mm×30 mm, 2.7 μm) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	2.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.5	5
	3.0	100
	5.0	100
	8.0	5
	9.0	5

20

30

【表 1 4】

方法 N		
カラム	Agilent TC-C18, 2.1×50mm, 5 μm又は同等物	
移動相	(A) 水中0.04% TFA (B) MeCN中0.02% TFA	
流速	0.8 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	10
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	10
	4.50	10

40



【表 15】

方法 O		
カラム	CHIRALCEL OJ-H 250×4.6mm, 5 $\mu$ m又は同等物	
移動相	(A) 水中0.04% TFA (B) MeCN中0.02% TFA	
流速	0.8 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	10
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	10
	4.50	10

10

【表 16】

方法 P		
カラム	Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mm×30mm, 2.7 $\mu$ m) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	2.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.5	5
	1.5	100
	5.0	100
	5.3	5
	5.5	5

20

30

【表 17】

方法 Q		
カラム	Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mm×30mm, 2.7 $\mu$ m) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	2.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.5	5
	1.5	100
	4.5	100
	4.8	5
	5.0	5

40

【表 18】

方法 R		
カラム	A Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0mm×50mm, 2.7 $\mu$ m) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	0.8 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	1.25	95
	3.5	95
	3.75	5
	4.0	5

10

【表 19】

方法 S		
カラム	Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mm×30mm, 2.7 $\mu$ m) 又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸 (B) MeCN中0.1%v/v 蟻酸	
流速	2.0 ml/分	
勾配	時間	%B
	0.5	5
	1.5	100
	3.0	100
	3.3	5
	3.5	5

20

30

【表 20】

方法 T		
カラム	Chiralcel OJ-H (250×4.6 mm, 5 $\mu$ m)	
移動相	(A) 液体CO <sub>2</sub> ; (B) IPA中0.1% NH <sub>3</sub>	
流速	4.0 ml/分, ABPR 150 bar	
勾配	時間	%B
	0	5
	5.0	50
	10.0	50

40

【表 2 1】

方法 U		
カラム	Chiralcel OX-H (250×4.6 mm, 5 μm)	
移動相	(A) 液体 CO <sub>2</sub> ; (B) IPA	
流速	4.0 ml/分, ABPR 150 bar	
勾配	時間	%B
	0	5
	5.0	50
	10.0	50

10

【表 2 2】

方法 V		
カラム	YMC Triart C18 E×RS 250×4.6 mm, 5 μm又は同等物	
移動相	(A) 水中0.1%v/v 蟻酸; (B) MeCN	
流速	1.0 mL/分	
勾配	時間	%B
	0	0
	25	40
	30	100
	35	100
	35.01	0
	40	0

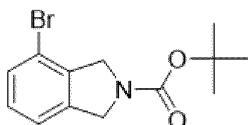
20

## 【0204】

中間体 1

4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 8】



## 【0205】

THF (30 ml) 中の 4 - プロモイソインドリン塩酸塩 (CAS 番号 923590 - 95 - 8、Ark Pharma から入手可能) (2.5 g、10.6 mmol) の溶液に、0 で TEA (2.97 ml、21.3 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 0 で 15 分間攪拌した。Boc 無水物 (3.02 g、13.859 mmol) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2×100 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (70 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (3.1 g、10.436 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.888 分、MS: ES+ 242.0 (M-56); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26 - 7.49 (m, 3H), 4.69 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 4.52 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9H)。

40

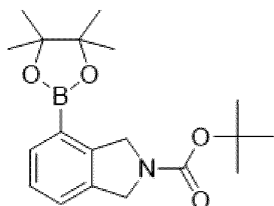
## 【0206】

50

## 中間体 2

4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 9】



10

## 【 0 2 0 7 】

1 , 4 - ジオキサソ ( 1 0 m l ) 中の 4 - ブロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 中間体 1 、 5 0 0 m g 、 1 . 6 8 m m o l ) 、 ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 5 1 2 m g 、 2 . 0 2 m m o l ) 、 及び酢酸カリウム ( 4 9 5 m g 、 5 . 0 4 m m o l ) の混合液を、窒素パブリックにより 1 0 分間脱気した。次に Pd ( d p p f ) C l <sub>2</sub> · D C M ( 1 4 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を加えた。混合液を 1 8 時間加熱還流し、次に室温まで冷却した。混合液をシリカパッドを通して濾過し、ジエチルエーテル ( 1 5 0 m l ) で洗浄した。濾液を減圧下で溶媒を留去し、残留物 ( 9 0 0 m g ) を D C M に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 1 0 % E t O A c ) により精製して、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 4 3 5 m g 、 7 5 % ) を白色固体として得た。L C M S : 方法 I 、 3 . 8 7 分、MS: ES+ 346; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) ppm 7.71 ( d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.25-7.37 ( m, 2 H), 4.79-4.88 ( m, 2 H), 4.65-4.69 ( m, 2 H), 1.54 ( m, 9 H), 1.33 ( m, 12 H)。

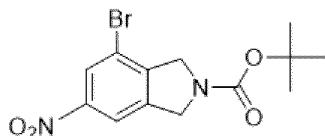
20

## 【 0 2 0 8 】

## 中間体 3

4 - ブロモ - 6 - ニトロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 1 0】



30

## 【 0 2 0 9 】

## 工程 a

D C M ( 3 0 0 m l ) 中の 1 , 2 - ジメチル - 4 - ニトロベンゼン ( C A S 番号 9 9 - 5 1 - 4 、 T C I chemicals から入手可能 ) ( 2 5 g 、 1 6 5 . 4 m m o l ) の攪拌溶液に、A l C l <sub>3</sub> ( 5 5 . 1 3 g 、 4 1 3 . 4 m m o l ) を 0 ° で少しずつ加えた。反応混合液を 0 ° で 5 0 分間攪拌した。臭素 ( 3 1 . 7 2 g 、 1 9 8 . 4 m m o l ) を 0 ° で反応混合液に滴加した。反応混合液を 4 0 ° で 4 8 時間攪拌した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を、中和されるまで飽和 N a S <sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 5 H<sub>2</sub>O 溶液を注意深くゆっくり加えてクエンチし、D C M ( 3 × 5 0 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 5 0 0 m l ) で洗浄した。有機相を分離し、N a <sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 % ヘキサン ) により精製して、1 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロベンゼン ( 5 6 . 0 g 、 2 4 3 . 4 m m o l ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 8.23 ( d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.99 ( d, J=1.6 Hz, 1 H), 2.44 ( s, 3 H), 2.42 ( s, 3 H)。

40

## 【 0 2 1 0 】

## 工程 b

C C l <sub>4</sub> ( 2 7 0 m l ) 中の 1 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロベンゼン ( 2

50

7 g、117.4 mmol)の攪拌溶液に、室温でAIBN(0.674 g、4.11 mmol)を加えた。反応混合液を室温で10分間攪拌した。NBS(52.22 g、293.4 mmol)を、室温で反応混合液に少しずつ加えた。反応混合液を75 で18時間攪拌した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。反応混合液を濾過し、残留物をCCl<sub>4</sub>(3×100 ml)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、1-プロモ-2,3-ビス(プロモメチル)-5-ニトロベンゼン(100.5 g、定量的)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。

## 【0211】

## 工程 c

THF(500 ml)中のベンジルアミン(13.81 g、128.9 mmol)の攪拌溶液に、KHCO<sub>3</sub>(32.26 g、322.3 mmol)を室温に加えた。反応混合液を室温で15分間攪拌した。THF中の1-プロモ-2,3-ビス(プロモメチル)-5-ニトロベンゼン(50 g、128.9 mmol)の溶液を、室温で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を室温で18時間攪拌した。反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した別のバッチと合わせた。得られた反応混合液を水(500 ml)に注ぎ、EtOAc(3×500 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(200 ml)で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の2.5% EtOAc)により精製して、得られた残留物を別のクロマトグラフィー処理で再精製して、これにより、カラムに100% DCMを充填し、同じ移動相で好ましくない不純物を溶出し、次に必要な生成物をDCM中5% MeOHで溶出した。このプロセスにより、2-ベンジル-4-プロモ-6-ニトロイソインドリン(17.5 g、52.5 mmol)が得られた。LCMS: 方法A、2.007分、MS: ES+ 333.2, 335.2; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.27(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.38(s, 4H), 7.27-7.31(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.91(s, 2H)。

## 【0212】

## 工程 d

クロロベンゼン(42.5 ml)中の2-ベンジル-4-プロモ-6-ニトロイソインドリン(8.5 g、25.5 mmol)の攪拌溶液に、室温で4 のモレキュラーシーブ(オープン乾燥)(4.25 g、0.5 w/w)を加えた。反応混合液を室温で45分間攪拌した。反応混合液に、クロロ蟻酸1-クロロエチル(CAS番号50893-53-3、Alfa Aesarから入手可能)(7.29 g、51.02 mmol)を室温で滴加した。得られた反応混合液を90 で6時間攪拌した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、濾過した。残留物をMeOH(34 ml)及びクロロベンゼン(10 ml)で洗浄した。得られた濾液を70 で2時間攪拌し、次に室温まで冷却し、さらに18時間攪拌した。反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。得られた固体を濾過して回収し、ヘキサン(3×100 ml)で洗浄した。得られた固体を真空乾燥して、4-プロモ-6-ニトロイソインドリン塩酸塩(10.1 g、36.1 mmol)を得た。LCMS: 方法A、1.507分、MS: ES+ 243.03, 245.03; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.32(s, 2H), 8.42(s, 1H), 8.34(s, 1H), 4.72(2, H), 4.59(s, 2H)。

## 【0213】

## 工程 e

THF(100 ml)中の4-プロモ-6-ニトロイソインドリン塩酸塩(5.0 g、17.89 mmol)の攪拌溶液に、TEA(3.62 g、35.77 mmol)を室温に加えた。反応混合液を室温で10分間攪拌した。Boc無水物(5.86 g、26.83 mmol)を室温で反応混合液に少しずつ加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した別のバッチと合わせた。得られた反応混合液を水(100 ml)に注ぎ、EtOAc(3×100 ml)で抽出した。合

10

20

30

40

50

わせた有機相を食塩水(100ml)で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5%EtOAc)により精製して、4-ブromo-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(12.1g、35.38mmol)を得た。LCMS:方法E、5.256分、MS:ES+ 286.99(M-56);  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.34(d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.27(d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.78(d, J=10.0 Hz, 2 H), 4.62(d, J=8.8 Hz, 2 H), 1.47(s, 9 H)。

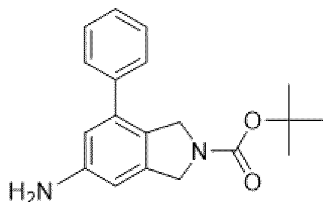
## 【0214】

中間体4

6-アミノ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

10

## 【化11】



## 【0215】

工程a

1,4-ジオキサン:水(8:2、10ml)中の4-ブromo-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(中間体3、0.4g、1.165mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.76g、2.331mmol)の溶液を、室温で撹拌した。反応混合液を窒素を使用して20分間脱気した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.13g、0.116mmol)、及びフェニルボロン酸(0.21g、1.748mmol)を加えた。得られた反応混合液を90(外部温度)で3時間加熱した。得られた混合液を室温まで冷却し、水(50ml)に注ぎ、EtOAc(3x50ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(20ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5.5%EtOAc)により精製して、6-ニトロ-4-フェニル-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.385g、1.13)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.26(d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.10(d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.47-7.63(m, 5 H), 7.74-7.76(m, 4 H), 1.44(d, J=4.8 Hz, 9 H)。

20

30

## 【0216】

工程b

THF:水(1:1、10ml)中の6-ニトロ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.38g、1.116mmol)の撹拌溶液に、Fe粉末(0.31g、5.58mmol)及び $\text{NH}_4\text{Cl}$ (0.29g、5.58mmol)を室温に加えた。反応混合液を60で18時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却した。反応混合液を濾過し、真空下で蒸発乾固した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中25%EtOAc)により精製して、6-アミノ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.21g、0.767mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS:方法A、2.314分、MS:ES+ 311.52;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.34-7.44(m, 5 H), 6.49-6.53(m, 2 H), 5.20(s, 2 H), 4.46-4.51(m, 4 H), 1.25(d, J=11.2 Hz, 9 H)。

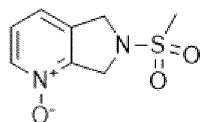
40

## 【0217】

中間体5

6-(メチルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン1-オキシド

## 【化12】



## 【0218】

## 工程 a

DCM (20 ml) 中の 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン二塩酸塩 (CAS 番号 147739 - 88 - 6、Tyger Scientific から入手可能) (2.0 g、10.38 mmol) の溶液を -10 で攪拌した。DIPEA (4.02 g、31.15 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (1.43 g、12.46 mmol) を、-10 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 18 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン (2 g、10.07 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、1.479 分、MS: ES+ 199.24; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.48 (dd, J=0.8 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=1.2 Hz, 2 H), 4.63 (d, J=1.2 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H)。

10

20

## 【0219】

## 工程 b

DCM (20 ml) 中の 6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン (2 g、10.07 mmol) の攪拌溶液に、メタ - クロロペルオキシ安息香酸 (2.6 g、15.10 mmol) を 0 で少しずつ加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。過剰の溶媒を真空下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテル (3 × 50 ml) で洗浄した。得られた残留物を真空下で乾燥して、6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 1 - オキシド (1.9 g、8.87 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、0.581 分、MS: ES+ 214.9; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.21 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.383 - 7.419 (m, 1 H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H)。

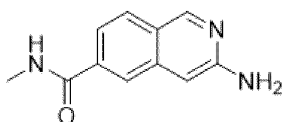
30

## 【0220】

## 中間体 6

3 - アミノ - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

## 【化13】



40

## 【0221】

## 工程 a

LiHMDS (ヘキサン中 1 M) (18 ml、18 mmol) を、THF (40 ml) 中の 6 - プロモイソキノリン - 3 - アミン (2.00 g、9.01 mmol) の攪拌溶液に -40 で滴加した。得られた反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。THF (10 ml) 中の Boc 無水物 (1.96 g、9.01 mmol) の溶液を、0 で反応混合液に滴加した。反応混合液を室温で 1 時間攪拌し、次に NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (80 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機相を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、(6 - プロモイソキノリン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (2.87 g、8.91 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.64 分、

50

MS: ES+ 323.19。

【0222】

工程 b

MeOH (60 ml) 中の (6 - プロモイソキノリン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (2.80 g、8.69 mmol)、酢酸ナトリウム (3.56 g、43.48 mmol)、及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM 錯体 (3.55 g、4.35 mmol) の混合液を、圧力容器に入れた。得られた反応混合液を CO (25 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力下で、85 で 48 時間攪拌した。得られた反応混合液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を DCM に懸濁し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー (DCM 中 1% MeOH) により精製して、3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) イソキノリン - 6 - カルボン酸メチル (2.40 g、7.95 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.43 分、MS: ES+ 303。

10

【0223】

工程 c

50 ml の水中の NaOH (0.70 g、17.38 mmol) の溶液を、MeOH (50 ml) 中の 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) イソキノリン - 6 - カルボン酸メチル (1.75 g、5.79 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合液を 70 で 4 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、連続的に攪拌しながらクエン酸溶液をゆっくり加えて酸性化した。得られた混合液を EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - イソキノリン - 6 - カルボン酸 (1.80 g、定量的) を得た。LCMS: 方法 A、2.12 分、MS: ES+ 289.33。

20

【0224】

工程 d

THF (50 ml) 中の 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) イソキノリン - 6 - カルボン酸 (1.80 g、6.25 mmol)、HATU (3.56 g、9.37 mmol)、及び DIPEA (2.15 ml、12.5 mmol) の混合液を 0 で調製した。反応混合液を室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合液に室温でメチルアミン (THF 中 2 M) (6.25 ml、12.5 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 18 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 3% MeOH) により精製して、(6 - (メチルカルバモイル) イソキノリン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (1.35 g、4.48 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.01 分、MS: ES+ 302.38。

30

【0225】

工程 e

DCM (50 ml) 中の (6 - (メチルカルバモイル) イソキノリン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (1.30 g、4.32 mmol) の溶液に、0 で TFA (13 ml) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮して、3 - アミノ - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド TFA 塩 (2.0 g、定量的) を得た。LCMS: 方法 A、0.89 分、MS: ES+ 202.13。

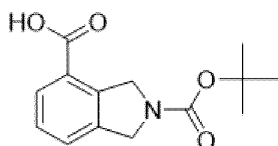
40

【0226】

中間体 7

2 - (tert - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 4 - カルボン酸

【化 14】



50



## 【0227】

## 工程 a

CCl<sub>4</sub> (40 ml) 中の 2, 3 - ジメチル安息香酸メチル (CAS 番号 15012 - 36 - 9、Accela Chembio から入手可能) (5 g、30.48 mmol) の溶液に、NBS (10.8 g、61 mmol) 及び AIBN (0.2 g、0.91 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合液を濾過し、溶媒を留去して、2, 3 - ビス(プロモメチル)安息香酸メチル (10.1 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

## 【0228】

## 工程 b

THF (30 ml) 中の 2, 3 - ビス(プロモメチル)安息香酸メチル (5 g、15.6 mmol) の溶液に、0 °C で TEA (4.57 ml、32.9 mmol) 及び ベンジルアミン (1.67 g、15.6 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。得られた混合液を水 (200 ml) に注ぎ、50% HCl 水溶液で酸性化した。得られた混合液を EtOAc (150 ml) で抽出した。水層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でさらに塩基性化し、EtOAc (2 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (100 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - ベンジルイソインドリン - 4 - カルボン酸メチル (2.1 g、7.86 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.693 分、MS: ES+ 268.48。

## 【0229】

## 工程 c

EtOH (20 ml) 中の 2 - ベンジルイソインドリン - 4 - カルボン酸メチル (2.1 g、7.86 mmol) の溶液に、0 °C でポリメチルヒドロキシシラン (7 ml) 及び Boc 無水物 (9 ml、43 mmol) を加えた。20% Pd(OH)<sub>2</sub> 担持活性炭 (0.5 g) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合液を濾過し、減圧下で溶媒を留去して、4 - メチルイソインドリン - 2, 4 - ジカルボン酸 2 - (tert - ブチル) (2.6 g、9.38 mmol) を得た。LCMS: 方法 B、7.038 分、MS: ES+ 222.03(M-56)。

## 【0230】

## 工程 d

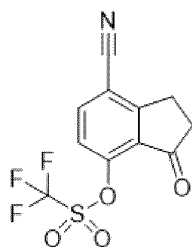
THF : 水 (1 : 1、20 ml) 中の 4 - メチルイソインドリン - 2, 4 - ジカルボン酸 2 - (tert - ブチル) (2.5 g、9.02 mmol) の溶液に、室温で NaOH (0.9 g、22.56 mmol) を加えた。反応混合液を 4 時間還流した。反応混合液を室温まで冷却し、氷水 (50 ml) に注いだ。得られた混合液を 50% HCl 水溶液で酸性化した。得られた混合液を EtOAc (2 × 300 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (tert - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 4 - カルボン酸 (1.67 g、6.34 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.036 分、MS: ES+ 262.43。

## 【0231】

## 中間体 8

7 - シアノ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イルトリフルオロオメタンスルホネート

## 【化 15】



10

20

30

40

50

## 【0232】

## 工程 a

DMF (8 ml) 中の 4 - ブロモ - 7 - ヒドロキシインダノン (0.95 g、4 mmol) 及びシアン化銅 (I) (0.47 g、5.2 mmol) の溶液を、150 で 5 時間加熱した。さらにシアン化銅 (I) (0.5 g、5.5 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.1 g、0.5 mmol) を加え、150 で一晩加熱を続けた。反応混合液を室温まで冷却し、水及び EtOAc を加えた。混合液を濾過し、相を分離した。水相を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、7 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリルを褐色固体 (246 mg、35%) として得た。LCMS (方法 P) : 保持時間 2.3 ~ 3.0 分、m/z 172 [M-H]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9.47 (brs, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H)。

10

## 【0233】

## 工程 b

DCM (7 ml) 中の 7 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル (246 mg、1.42 mmol) 及び DIPEA (0.37 ml、2.13 mmol) の 0 °C の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.29 ml、1.70 mmol) を滴加した。得られた混合液を 0 で 30 分間攪拌した後、室温に温めた。反応混合液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水及び食塩水で順次洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して油状物とした。ヘキサン中 0 ~ 20% EtOAc で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、7 - シアノ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネートを褐色固体として得た (283 mg、65%)。LCMS (方法 P) : 保持時間 3.58 分、m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H)。

20

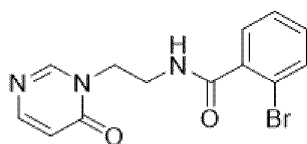
## 【0234】

## 中間体 9

2 - ブロモ - N - (2 - (6 - オキソピリミジン - 1 (6H) - イル) エチル) ベンズアミド

30

## 【化 16】



## 【0235】

3 - (2 - アミノエチル)ピリミジン - 4 (3H) - オンビス HCl 塩 (200 mg、0.91 mmol)、DIPEA (0.2 ml、1.37 mmol)、及び塩化 2 - ブロモベンゾイル (219 mg、1.0 mmol) を、DCM (5 ml) 中で合わせた。2 時間後、反応混合液から溶媒を留去して残留物を得て、これを予備充填したシリカカラム (12 g) で、ヘキサン中の 0 ~ 100% EtOAc、続いて DCM 中の 0 ~ 20% MeOH で溶出することにより精製して、2 - ブロモ - N - (2 - (6 - オキソピリミジン - 1 (6H) - イル) エチル) ベンズアミドを黄色ガラス状物質 (130 mg) として得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS (方法 R) : 保持時間 2.09 分、m/z 322/324 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9.77 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.40-7.50 (3H, m), 7.31 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.90 (br s, 2H)。

40

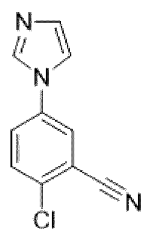
## 【0236】

## 中間体 10

50

## 2 - クロロ - 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ベンゾニトリル

## 【化 17】



## 【0237】

(4-クロロ-3-シアノフェニル) ボロン酸 (287 mg、1.58 mmol)、1 H - イミダゾール (215 mg、3.16 mmol)、酢酸銅 (II) (632 mg、3.48 mmol)、及びピリジン (0.64 ml、7.90 mmol) を、DCM (16 ml) 中で合わせ、開放容器中で 40 で 18 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、セライトパッドに通して濾過し、DCM で洗浄した。濾液から溶媒を留去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、2 - クロロ - 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ベンゾニトリル (64 mg、20%) を得た。LCMS (方法 R) : 保持時間 2.00 分、m/z 204 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.88 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H)。

10

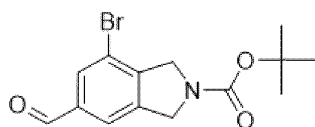
20

## 【0238】

中間体 11

4 - プロモ - 6 - ホルミルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 18】



## 【0239】

DCM (15 ml) 中の 4 - プロモ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 216 の工程 a と同様にして調製、0.700 g、2.140 mmol) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (1.180 g、2.78 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 2 時間撹拌した。得られた混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (25 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - プロモ - 6 - ホルミルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.600 g、1.846 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 A、2.400 分、MS: ES+ 311.28, 313.28 [M-15]。

30

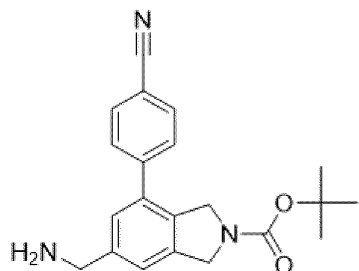
## 【0240】

中間体 12

6 - ( アミノメチル ) - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

40

## 【化19】



## 【0241】

10

## 工程 a

1,4-ジオキサン：水（9：1、10 ml）中の中間体 11（4.600 g、14.153 mmol）の攪拌溶液に、 $K_3PO_4$ （9.000 g、6.462 mmol）及び 4-シアノフェニルボロン酸（2.479 g、16.98 mmol）を室温で加えた。反応混合液を  $N_2$  ガスで 30 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ （0.220 g、0.305 mmol）を加えた。得られた反応混合液を 90 で 5 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水（250 ml）に注ぎ、EtOAc（3 × 70 ml）で抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液（2 × 100 ml）で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 25% EtOAc）により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-ホルミルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（4.700 g、13.505 mmol）を得た。LCMS：方法 C、6.930 分、MS：ES- 347.10。

20

## 【0242】

## 工程 b

MeOH（25 ml）中の 4-(4-シアノフェニル)-6-ホルミルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.600 g、1.724 mmol）の攪拌溶液に、室温で  $NH_2OH \cdot HCl$ （1.198 g、17.24 mmol）を室温で加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。減圧下で反応混合液から溶媒を留去し、飽和  $NaHCO_3$  溶液（50 ml）に注ぎ、EtOAc（3 × 50 ml）で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、得られた残留物を AcOH（25 ml）に溶解し、0 に冷却した。0 で亜鉛粉末（0.788 g、12.060 mmol）を反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 40 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和  $NaHCO_3$  溶液（150 ml）に注ぎ、EtOAc（3 × 25 ml）で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-(アミノメチル)-4-(4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.400 g、定量的）を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS：方法 A、1.627 分、MS：ES+ 350.49。

30

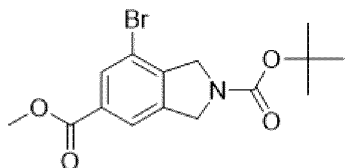
## 【0243】

## 中間体 13

7-ブロモイソインドリン-2,5-ジカルボン酸 2-(tert-ブチル)5-メチル

40

## 【化20】



## 【0244】

## 工程 a

DMF（200 ml）中の 7-ブロモイソインドリン-5-カルボン酸メチル HCl 塩

50

(実施例 98 の工程 e と同様にして調製、20.00 g、68.4 mmol) の溶液に、0 で TEA (28.6 ml、205 mmol) を加えた。Boc 無水物 (17.39 g、82.05 mmol) を、0 で混合液に加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。得られた反応混合液を氷冷水 (200 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を n-ヘキサン (2 × 5 ml) で粉碎して、7-プロモイソインドリン-2,5-ジカルボン酸 2-(tert-ブチル)5-メチル (21.00 g、58.95 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、2.647 分、MS: ES+ 341.36, 343.36 (M-15); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.99 (s, 1 H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 4.58 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H)。

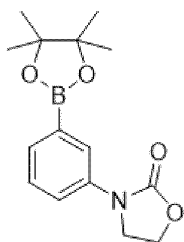
10

## 【0245】

中間体 14

3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)オキサゾリジン-2-オン

## 【化 21】



20

## 【0246】

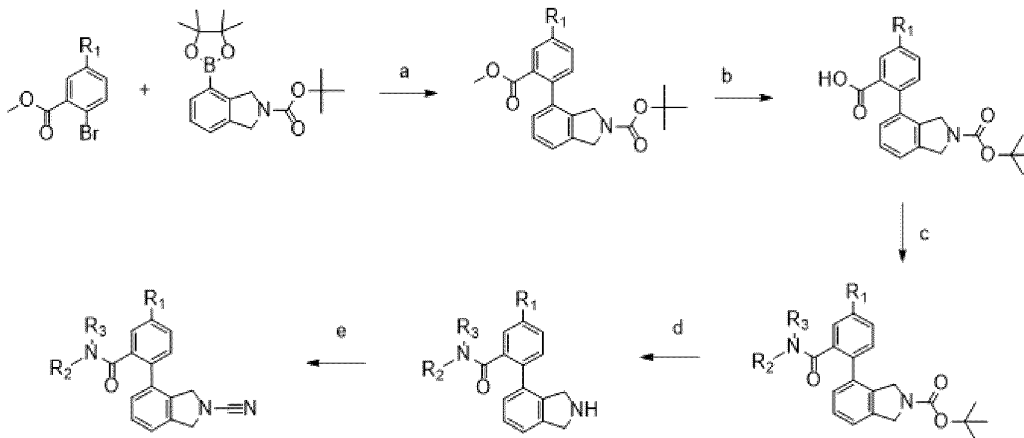
1,4-ジオキササン (10 ml) 中の 3-(3-ブロモフェニル)オキサゾリジン-2-オン (CAS 番号 1086221-37-5; 0.600 g、2.49 mmol) の攪拌溶液に、KOAc (0.488 g、4.98 mmol) 及びビスピナコラトジボロン (0.948 g、3.73 mmol) を室温に加えた。反応混合液を 15 分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.181 g、0.248 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 100 で 2 時間加熱した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を室温まで冷却し、水 (70 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)オキサゾリジン-2-オン (1.500 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

30

## 【0247】

スキーム A

## 【化22】



10

## 【0248】

試薬及び条件：a)  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、DMF；b)  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、水、THF；c) EDC、HOBT、 $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$ 、DIPEA、THF；d) TFA、DCM；e)  $\text{BrCN}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、THF。

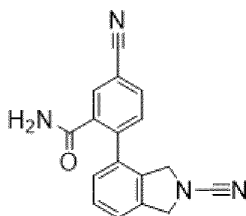
## 【0249】

## 実施例1

5-シアノ-2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド  
(スキームAに従って調製した)

20

## 【化23】



## 【0250】

## 工程a

DMF：水(8.5：1.5)(3.5ml)中の2-ブromo-5-シアノ安息香酸メチル(CAS番号1031927-03-3、Combi blocksから入手可能)(0.30g、1.250mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(中間体2、0.86g、2.500mmol)、及び $\text{NaHCO}_3$ (0.21g、2.500mmol)の溶液を、窒素を使用して室温で20分間脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.091g、0.125mmol)を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を100で5時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した3つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を水(100ml)に注ぎ、EtOAc(2×100ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(50ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10%EtOAc)により精製して、4-(4-シアノ-2-(メトキシカルボニル)フェニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.80g、2.115mmol)を得た。LCMS：方法A、2.583分、MS：ES+323.18(M-56)； $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.31(s, 1H), 8.12(d, J=8 Hz, 1H), 7.65(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.052(t, J=8 Hz, 1H), 4.67(d, J=9.2 Hz, 2H), 4.33(d, J=17.2 Hz, 2H), 3.60(s, 3H)1.42(d, J=18 Hz, 9H)。

30

40

## 【0251】

## 工程b

THF(5ml)中の4-(4-シアノ-2-(メトキシカルボニル)フェニル)イソ

50

インドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (0.8 g、2.115 mmol) の溶液に、水 (5 ml) 中の LiOH · H<sub>2</sub>O (0.36 g、8.462 mmol) の溶液を室温で加えた。反応混合液を室温で15時間攪拌した。得られた反応混合液を水で希釈し、EtOAc (3 × 30 ml) で抽出して、望ましくない不純物を分離した。得られた水層を1 M HCl (40 ml) で酸性化し、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (2 - (*tert* - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 4 - イル) - 5 - シアノ安息香酸 (0.65 g、1.785 mmol) を得た。LCMS: 方法A、2.279分、MS: ES- 363.23; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.27 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=8 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8 Hz, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 2H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 4.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.34 (d, J=18 Hz, 2H), 1.41 (d, J=18 Hz, 9H)。

10

## 【0252】

## 工程 c

THF (8 ml) 中の2 - (2 - (*tert* - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 4 - イル) - 5 - シアノ安息香酸 (0.65 g、1.785 mmol) の溶液に、EDC · HCl (0.68 g、3.571 mmol)、HOBT (0.27 g、1.785 mmol)、及びDIPEA (0.91 ml、5.357 mmol) を室温で加えた。反応混合液を15分間攪拌し、次にNH<sub>4</sub>Cl (0.48 g、8.928 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で15時間攪拌した。得られた反応混合液をNaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM中2% MeOH) により精製して、4 - (2 - カルバモイル - 4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (0.51 g、1.404 mmol) を得た。LCMS: 方法A、2.131分、MS: ES- 362.13; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.94 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 4.65 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.46 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J=14 Hz, 9H)。

20

## 【0253】

## 工程 d

DCM (10 ml) 中の4 - (2 - カルバモイル - 4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (0.51 g、1.404 mmol) の溶液に、室温でTFA (3.0 ml) を加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をDCM (5 ml) で共沸蒸留し、ジエチルエーテル (3 ml) で粉碎し、最後に高真空下で乾燥して、5 - シアノ - 2 - (イソインドリン - 4 - イル) ベンズアミドTFA塩 (0.46 g、1.22ミリモル) を得た。LCMS: 方法A、1.390分、MS: ES+ 264.13。

30

## 【0254】

## 工程 e

THF (8 ml) 中の5 - シアノ - 2 - (イソインドリン - 4 - イル) ベンズアミドTFA塩 (0.46 g、1.22 mmol) の溶液に、室温でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.42 g、3.050 mmol) を加えた。臭化シアン (0.13 g、1.220 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌した。得られた反応混合液を水 (75 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM中1.5% MeOH) により精製して、標題化合物 (0.32 g、1.111 mmol) を得た。LCMS: 方法D、3.432分、MS: ES+ 288.97; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.98 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.17 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4

40

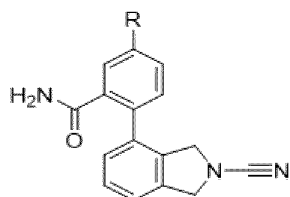
50

.85 (s, 2H), 4.66 (s, 2H)。

【0255】

表1の化合物は、実施例1に記載された手順と同様の手順を使用して、工程cで使用されたハロゲン化アリールを変えて合成した。

【化24】



10

【表23】

表1

実施例	R	名前	ハロゲン化アリール CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 2	Cl	5-クロロ-2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド	27007-53-0	D	3.838	298.02
実施例 3	Me	2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-5-メチルベンズアミド	90971-88-3	E	3.536	278.45

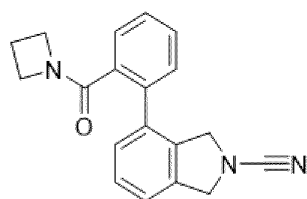
20

【0256】

実施例4

4-(2-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル

【化25】



30

【0257】

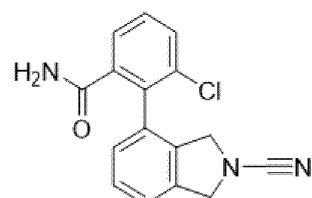
これは、実施例1について記載された手順と同様の手順を使用して、工程cにおいてアゼチジンを使用して合成した。LCMS：方法J、4.6分、MS：ES+ 329。

【0258】

実施例154

2-クロロ-6-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド

【化26】



40

【0259】

50



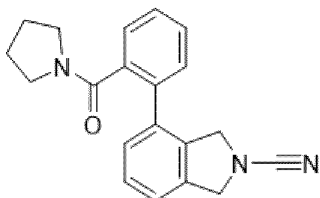
これは、実施例 1 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において 2 - プロモ - 6 - クロロ安息香酸メチル (CAS 番号 6 8 5 8 9 2 - 2 3 - 3) を使用して合成した。LCMS: 方法 J、3.56 分、MS: ES+ 298。

【0260】

実施例 155

4 - (2 - (ピロリジン - 1 - カルボニル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル

【化27】



10

【0261】

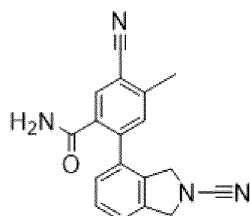
これは、実施例 1 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 c においてピロリジン (CAS 番号 1 2 3 - 7 5 - 1) を使用して合成した。LCMS: 方法 J、3.95 分、MS: ES+ 318。

【0262】

実施例 156

5 - シアノ - 2 - (2 - シアノイソインドリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンズアミド

【化28】



20

【0263】

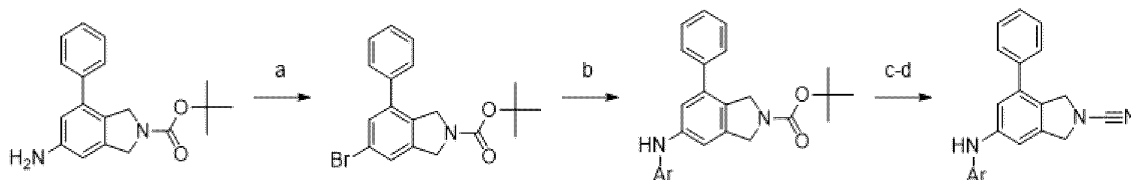
これは、実施例 1 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において 2 - プロモ - 4 - メチル - 5 - シアノ安息香酸メチル (CAS 番号 1 3 9 9 1 8 2 - 2 3 - 0) を使用して合成した。LCMS: 方法 J、2.72 分、MS: ES+ 302。

30

【0264】

スキーム B

【化29】



40

【0265】

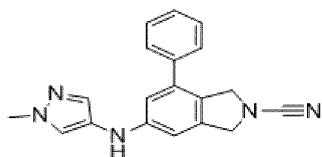
試薬及び条件: a) 亜硝酸イソアミル、Cu(II)Br、MeCN; b) ArNH<sub>2</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、キサントホス、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、1,4-ジオキサン; c) TFA、DCM; d) BrCN、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF。

【0266】

実施例 5

6 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル  
(スキーム B に従って調製した)

## 【化30】



## 【0267】

## 工程 a

MeCN (10 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 4、0.25 g、0.806 mmol) の溶液に、臭化銅 (I) (0.27 g、1.200 mmol) を室温で加えた。亜硝酸イソアミル (0.142 g、1.200 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 50 で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を 2 M HCl (15 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 2% EtOAc) により精製して、6 - ブロモ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.26 g、0.696 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、3.012 分、MS: ES+ 318.1 (M-56)。

10

## 【0268】

## 工程 b

1,4 - ジオキサン (10 ml) 中の 6 - ブロモ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.25 g、0.670 mmol) の溶液に、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (CAS 番号 69843 - 13 - 6、Combi blocks から入手可能) (0.20 g、2.010 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.44 g、1.34 mmol) を室温で加えた。反応混合液を、窒素を用いて室温で 10 分間脱気した。反応混合液にキサントホス (0.02 g、0.033 mmol) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.03 g、0.033 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 95 で 6 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 70% EtOAc) により精製して、6 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.085 g、0.217 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.417 分、MS: ES+ 391.5。

20

30

## 【0269】

## 工程 c、d

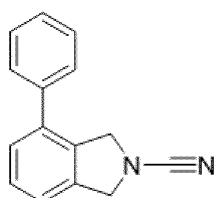
標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法 D 4.190 分、MS: ES+ 316.05; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 6H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.80 (s, 3H)。

## 【0270】

## 実施例 6

4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

## 【化31】



## 【0271】

40

50

## 工程 a

1, 4 - ジオキサン : 水 ( 5 : 1、6 ml ) 中の 4 - プロモイソインドリン塩酸塩 ( CAS 番号 9 2 3 5 9 0 - 9 5 - 8 ; 0 . 1 g、0 . 4 2 6 mmol ) の攪拌溶液に、フェニルボロン酸 ( 0 . 0 7 8 g、0 . 6 4 mmol ) 及び  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 7 6 g、1 . 2 7 9 mmol ) を室温で加えた。反応混合液を、窒素を用いて 1 0 分間脱気した。Pd ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 0 . 0 2 4 g、0 . 0 2 1 mmol ) を混合液に加え、反応混合液を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した 2 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を水 ( 1 0 0 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 2 × 2 0 ml ) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物を EtOAc ( 2 ml ) に再溶解し、0 で 1, 4 - ジオキサン ( 0 . 3 ml ) 中の 4 M HCl を加えた。混合液を室温で 3 0 分間攪拌した。過剰の溶媒を真空下で蒸留し、残留物をジエチルエーテル ( 1 0 ml ) 及び EtOAc ( 1 0 ml ) で粉砕して、4 - フェニルイソインドリン塩酸塩 ( 0 . 1 g、0 . 5 1 2 mmol ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS : 方法 A、1 . 7 3 1 分、MS: ES+ 196.44; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.84 (br, s, 1 H), 7.42 - 7.60 (m, 8 H), 4.49 - 4.63 (m, 4 H)。

10

## 【 0 2 7 2 】

## 工程 b

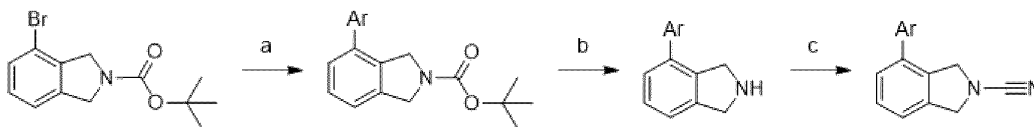
THF ( 5 ml ) 中の 4 - フェニルイソインドリン塩酸塩 ( 0 . 0 9 g、0 . 4 6 1 mmol ) の攪拌溶液に、室温で  $K_2CO_3$  ( 0 . 2 5 4 g、1 . 8 4 4 mmol ) 及び臭化シアン ( 0 . 0 5 8 g、0 . 5 5 3 mmol ) を加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合液をセライト床に通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 2 0 % EtOAc ) により精製して、4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル ( 0 . 0 2 g、0 . 0 9 1 mmol ) を得た。LCMS : 方法 C 7 . 0 8 3 分、MS: ES+ 221.10; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.41 - 7.55 (m, 6 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 4.86 (d, J=12.8 Hz, 4 H)。

20

## 【 0 2 7 3 】

## スキーム C

## 【 化 3 2 】



30

## 【 0 2 7 4 】

試薬及び条件 : a ) ArB(OH)<sub>2</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、1, 4 - ジオキサン、水 ; b ) TFA、DCM ; c ) BrCN、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF。

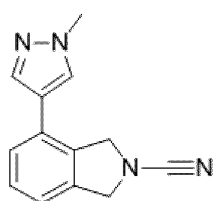
## 【 0 2 7 5 】

## 実施例 7

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

40

## 【 化 3 3 】



## 【 0 2 7 6 】

## 工程 a

1, 4 - ジオキサン : 水 ( 4 : 1、5 ml ) 中の 4 - プロモイソインドリン - 2 - カル

50

ボン酸 *tert*-ブチル (中間体 1、0.2 g、0.671 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.44 g、1.342 mmol) 及び 1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (CAS 番号 761446-44-0; Combi Blocks から入手可能) (0.17 g、0.805 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 20 分間脱気した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.077 g、0.067 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を 85 °C で 30 分間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (3 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 30%  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.121 g、0.404 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.335 分、MS: ES+ 300.53;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 8.03 (d,  $J=11.2$  Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J=20.4$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.62 (d,  $J=11.2$  Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)。

【0277】

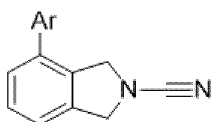
工程 b、c

標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法 B、5.102 分、MS: ES+ 225.05;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 8.06 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.50 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.15 (J=7.6 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.79 (2 H), 3.86 (s, 3 H)。

【0278】

表 2 の化合物は、実施例 7 について記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

【化 3 4】



【表 2 4】

表 2

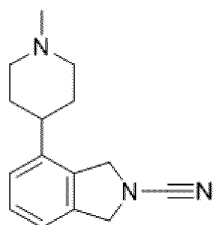
実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸/ エステル CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT	MS ES+
実施例 8		4-(キノリン-3-イル)イソインドリン-2-カルボニトリル	191162-39-7	E	3.821	272.23
実施例 9		4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イソインドリン-2-カルボニトリル	754214-56-7	E	3.529	261.18
実施例 10		4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボニトリル	454482-11-2	D	3.961	240.07
実施例 11		4-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)イソインドリン-2-カルボニトリル	952319-71-0	G	2.644	275
実施例 12		4-(o-トリル)イソインドリン-2-カルボニトリル	16419-60-6	G	3.199	235
実施例 13		4-(4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	126747-14-6	G	2.797	246
実施例 157		2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド	380430-54-6	D	3.346	263.97
実施例 158		2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-5-フルオロベンズアミド	1217500-90-7	D	3.512	281.99
実施例 159		4-(2-アセチルフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	308103-40-4	D	4.406	263.04
実施例 160		2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	956283-09-3	A	2.084	ES- 31 2.33
実施例 161		2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	193753-37-6	J	3.63	300
実施例 162		4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	330804-03-0	Q	3.42	299

【 0 2 7 9 】

実施例 1 4

4 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

## 【化35】



## 【0280】

## 工程 a

実施例7の工程aについて記載された手順と同様の手順を使用して実施して、4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを得た。

10

## 【0281】

## 工程 b

MeOH(20ml)中の4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.35g、1.11mmol)の溶液に、10%乾燥Pd/C(0.18g)を室温で加えた。反応混合液を室温で7時間、水素ガスでパージした。得られた反応混合液をセライトハイフローで注意深く濾過し、セライト床をMeOH(20ml)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH)により精製して、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.29g、0.917mmol)を得た。LCMS:方法A、1.816分、MS:ES+ 317.37。

20

## 【0282】

## 工程 c、d

標題化合物を、実施例1の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS:方法D、3.883分、MS:ES+ 242.06。

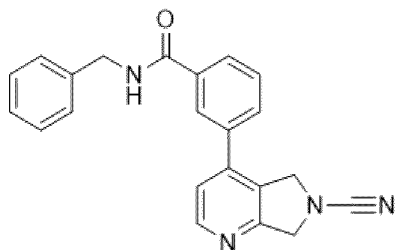
## 【0283】

## 実施例 15

N-ベンジル-3-(6-シアノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

30

## 【化36】



40

## 【0284】

## 工程 a

DMF(80ml)中の6-(メチルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン1-オキシド(中間体5、0.9g、4.2mmol)の攪拌溶液に、塩化オキサリル(1.06g、8.399mmol)を0で滴加した。反応混合液を室温で48時間攪拌した。反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を水(50ml)に注ぎ、DCM(3x100ml)で抽出した。合わせた有機相を冷水(3x100ml)で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-6-(メチルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン及び2-クロロ

50

- 6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジンの位置異性体混合液を得た。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 16.5% EtOAc) により精製して、所望の 4 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン (0.6 g、2.586 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.664 分、MS: ES+ 233.18; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.45 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.81 (s, 4 H), 2.98 (s, 3 H)。

## 【 0 2 8 5 】

## 工程 b

1, 4 - ジオキサン: 水 (4:1、5 ml) 中の 4 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン (0.15 g、0.646 mmol) の攪拌溶液に、室温で Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.42 g、1.292 mmol) を加えた。反応混合液を窒素で 10 分間脱気した。反応混合液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.07 g、0.064 mmol) 及び 3 - (N - ベンジルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 (CAS 番号 625470-96-4; Combi Blocks から入手可能) (0.25 g、0.969 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 90 ° で 18 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (5 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 1.8% MeOH) により精製して、N - ベンジル - 3 - (6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド (0.13 g、0.319 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.893 分、MS: ES+ 408.28; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.21 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.34 - 7.35 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 4.877 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.53 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 3.08 (s, 3 H)。

## 【 0 2 8 6 】

## 工程 c

AcOH (1 ml) 中の N - ベンジル - 3 - (6 - (メチルスルホニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド (0.12 g、0.295 mmol) の攪拌溶液に、室温で AcOH (1 ml) 中の HBr をゆっくり加えた。反応混合液を 90 ° で 18 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (10 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。水相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で塩基性化し、EtOAc (3 × 50 ml) で再抽出した。合わせた有機相を食塩水 (20 ml) で洗浄し、分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過した。濾液に 1, 4 - ジオキサン中の 4 M HCl (1 ml) を室温で加え、10 分間攪拌した。濾液を減圧下で濃縮して、N - ベンジル - 3 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド塩酸塩 (0.07 g、0.192 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.560 分、MS: ES+ 330.6; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.07 (br s, 1 H), 9.30 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 3 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 4.78 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 4.57 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 4.53 (d, J=6.0 Hz, 2 H)。

## 【 0 2 8 7 】

## 工程 d

THF: DMF (5:1、6 ml) 中の N - ベンジル - 3 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド塩酸塩 (0.06 g、0.016 mmol) の攪拌溶液に、室温で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.068 g、0.049 mmol) を加えた。臭化シアン (0.026 g、0.0246 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (5 ml) に注ぎ、E

10

20

30

40

50

t O A c ( 3 × 1 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を冷水 ( 2 × 1 0 m l ) 及び食塩水 ( 1 0 m l ) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( D C M 中 1 . 5 % M e O H ) により精製して、N - ベンジル - 3 - ( 6 - シアノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンズアミド ( 0 . 0 2 g 、 0 . 0 5 6 m m o l ) を得た。L C M S : 方法 D 、 3 . 4 0 5 分、MS: ES+ 355.49;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 9.20 ( t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.60 ( d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.09 ( s, 1 H), 8.02 ( d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.79 ( d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.65 ( t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.53 ( d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.34 - 7.35 ( m, 4 H), 7.23 - 7.30 ( m, 1 H), 5.06 ( s, 2 H), 4.85 ( s, 2 H), 4.53 ( d, J=5.6 Hz, 2 H)。

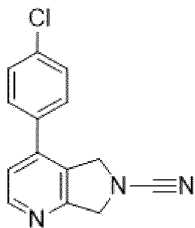
10

## 【 0 2 8 8 】

## 実施例 1 6

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル

## 【 化 3 7 】



20

## 【 0 2 8 9 】

## 工程 a

D M F ( 7 m l ) 中の 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 1 - オキシド ( 中間体 5 、 0 . 5 g 、 2 . 3 3 6 m m o l ) の攪拌溶液に、塩化オキサリル ( 1 m l ) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 5 時間攪拌した。反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 4 つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を冷飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 ( 1 0 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 5 × 2 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 × 4 0 m l ) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンと 2 - クロロ - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 1 . 6 g 、 6 . 8 9 6 m m o l ) を得た。L C M S : 方法 A 、 1 . 7 8 6 分、MS: ES+ 233.35; 1 . 8 2 5 分、MS: ES+ 233.35。この物質を、精製することなく次の工程に直接使用した。

30

## 【 0 2 9 0 】

## 工程 b

1 , 4 - ジオキサソ : 水 ( 9 : 1 、 1 8 m l ) 中の 4 - クロロ - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン及び 2 - クロロ - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンの混合液 ( 0 . 4 g 、 1 . 7 2 4 m m o l ) ンの攪拌溶液に、4 - クロロフェニル硼酸 ( 0 . 3 5 g 、 2 . 5 8 6 m m o l ) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 7 1 3 g 、 5 . 1 7 2 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を、窒素を用いて 3 0 分間脱気した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 0 . 1 9 9 g 、 0 . 1 7 2 m m o l ) を加えた。反応混合液を 1 0 0 ° で 6 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 4 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 3 × 1 5 m l ) で抽出した。合わせた有機相を分離し、食塩水 ( 2 × 2 0 m l ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( D C M 中 2 % M e O H ) により精製して、4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 0 . 1 g 、 0

40

50



. 324 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.173 分、MS: ES+ 309.58;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.58 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 4H), 7.46 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.08 (s, 3H)。

【0291】

工程 c

AcOH (5 ml) 中の 4-(4-クロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン (0.1 g, 0.324 mmol) の溶液に、室温で AcOH (3 ml) 中の HBr をゆっくり加えた。反応混合液を 90 で 4 時間加熱した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を MeOH (4 x 30 ml) で共沸蒸留し、高真空下で乾燥して、4-(4-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン HBr 塩 (0.12 g、定量的) を得た。LCMS: 方法 A、1.678 分、MS: ES+ 231.3。

10

【0292】

工程 d

THF (15 ml) 中の 4-(4-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン HBr 塩 (0.12 g, 0.387 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.16 g, 1.161 mmol) を室温に加えた。臭化シアン (0.049 g, 0.464 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。得られた反応混合液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 x 20 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘキサン中 55 ~ 60% EtOAc) により精製して、4-(4-クロロフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリルを得た。LCMS: 方法 D、4.288 分、MS: ES+ 255.99;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.57 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 4H), 7.46 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H)。

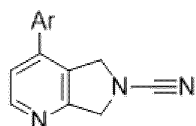
20

【0293】

表 3 の化合物は、実施例 16 について記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

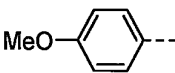
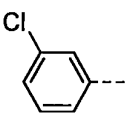
【化 38】

30



【表 25】

表 3

実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸/ エステル CAS 番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 17		4-(4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリル	5720-07-0	D	3.904	252.00
実施例 18		4-(3-クロロフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリル	63503-60-6	D	4.238	255.92

10

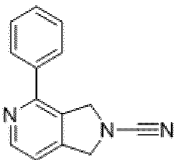
## 【0294】

## 実施例 19

4-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボニトリル

20

## 【化39】



## 【0295】

## 工程 a

DCM (10 ml) 中の 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸 (CAS 番号 87600-98-4; Combi Blocks から入手可能) (2.0 g, 10.36 mmol) の  
 30 攪拌溶液に、DMF (0.2 ml) を室温で加えた。反応混合液に塩化オキサリル (2.63 g, 20.72 mmol) を、窒素下で 0 で滴加した。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を、DCM (10 ml) 中のあらかじめ攪拌したプロパルギルアミン (0.57 g, 10.362 mmol) 及び TEA (5.23 g, 51.813 mmol) の溶液に、-78 で窒素下で滴加した。反応混合液を -78 で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (50 ml) に注ぎ、DCM (4 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、4,6-ジクロロ-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド (1.55 g, 6.768 mmol) を得た。LCMS: 方法 A, 1.689 分、MS: ES+  
 40 229.98; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.31 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 4.11 (dd, J=2.8 Hz, 5.6 Hz, 2 H), 3.27 (t, J=2.4 Hz, 1 H)。

## 【0296】

## 工程 b

ニトロベンゼン (5 ml) 中の 4,6-ジクロロ-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド (0.5 g, 2.183 mmol) の溶液を室温で 30 分間脱気した。反応混合液を 250 でマイクロ波で 2.5 分間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法で調製した同じスケールの 2 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を中性シリカに注ぎ、フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 3% MeOH) に付して、4-クロロ-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジ  
 50

ン - 3 - オン ( 0 . 4 g、 2 . 3 8 1 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A、 1 . 0 8 6 分、 MS: ES+ 169.03。

【 0 2 9 7 】

工程 c

D M F : 水 ( 2 : 1、 1 2 m l ) 中の 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オン ( 0 . 3 9 g、 2 . 3 2 1 m m o l ) の攪拌溶液に、フェニルボロン酸 ( 0 . 3 4 g、 2 . 7 8 6 m m o l ) 及び  $N a_2 C O_3$  ( 0 . 6 2 g、 5 . 8 0 3 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を 3 0 分間脱気した。  $P d ( d p p f ) C l_2$  ( 0 . 1 7 g、 0 . 2 3 2 m m o l ) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を 1 2 0 ° で 3 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 : E t O A c ( 1 : 1、 6 0 m l ) の混合液に注ぎ、セライト床を通して濾過した。濾液を E t O A c ( 3 × 3 0 m l )、次に D C M ( 1 0 m l × 2 ) 中の 1 0 % M e O H で抽出した。合わせた有機相を分離し、  $N a_2 S O_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 中性シリカ ; D C M 中 1 % M e O H ) により精製して、 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オン ( 0 . 2 7 g、 1 . 2 8 6 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A、 1 . 5 6 4 分、 MS: ES+ 211.13。

10

【 0 2 9 8 】

工程 d

T H F ( 5 m l ) 中の 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オン ( 0 . 0 8 6 g、 0 . 4 0 9 m m o l ) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 1 6 g、 4 . 2 7 9 m m o l ) を室温で少しずつ加えた。三フッ化ホウ素エーテル化合物 ( 0 . 6 8 g、 4 . 7 7 5 m m o l ) を、 - 1 0 ° で反応混合液に滴加した。反応混合液を 7 0 ° で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法で 0 . 0 5 g のスケールで調製した別のバッチと合わせた。反応混合液を M e O H ( 5 m l ) 中でクエンチし、真空下で蒸発乾固した。残留物を水 ( 2 0 m l ) で希釈し、 E t O A c ( 2 × 2 0 m l ) で抽出した。水相を  $N a O H$  水溶液で処理して pH 1 0 に調整し、 E t O A c ( 2 × 2 0 m l ) で再抽出した。合わせた有機相を分離し、  $N a_2 S O_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、 4 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン ( 0 . 0 7 5 g、 0 . 3 8 3 m m o l ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。 L C M S : 方法 D、 3 . 5 4 9 分、 MS: ES+ 19 7.03;  $^1 H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.50 (s, 1 H), 7.78 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 7.45 - 7.50 (m, 3 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.11 (m, 2 H)。

20

30

【 0 2 9 9 】

工程 e

T H F ( 3 m l ) 中の 4 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン ( 0 . 0 7 3 g、 0 . 3 7 2 m m o l ) の攪拌溶液に、  $K_2 C O_3$  ( 0 . 2 6 g、 1 . 8 6 2 m m o l ) を室温で加えた。臭化シアン ( 0 . 0 4 g、 0 . 3 7 2 m m o l ) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 5 分間攪拌した。得られた反応混合液を水 ( 1 0 m l ) に注ぎ、 E t O A c ( 2 × 1 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を分離し、  $N a_2 S O_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 1 8 ~ 2 0 % E t O A c ) により精製して、 4 - フェニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 2 - カルボニトリル ( 0 . 0 0 8 g、 0 . 0 3 6 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 E、 3 . 1 2 9 分、 MS: ES+ 22 2.30;  $^1 H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.64 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 3 H), 7.40 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.88 (s, 2 H)。

40

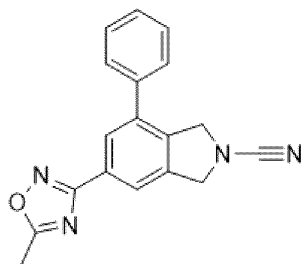
【 0 3 0 0 】

実施例 2 0

6 - ( 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

50

## 【化40】



## 【0301】

10

## 工程 a

DCM (90 ml) 中の 3, 4 - ジメチル安息香酸 (5.0 g, 33.29 mmol) 及び  $AlCl_3$  (11.1 g, 83.23 mmol) の混合液を、0 で 30 分間撹拌した。DCM (10 ml) 中の臭素 (5.85 g, 36.623 mmol) の溶液を、0 で反応混合液に 10 分間かけてゆっくりと加えた。反応混合液を室温で 4 時間撹拌した。得られた反応混合液を慎重に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (500 ml) でクエンチし、DCM (2 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - プロモ - 4, 5 - ジメチル安息香酸 (9.0 g, 定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、2.259 分、MS: ES+ 227.1, 229.0。

20

## 【0302】

## 工程 b

DMF (70 ml) 中の 3 - プロモ - 4, 5 - ジメチル安息香酸 (9.0 g, 39.30 mmol) の撹拌溶液に、室温で EDC HCl (8.26 g, 43.23 mmol) 及び HOBt (3.0 g, 19.65 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 20 分間撹拌した。反応混合液に塩化アンモニウム (4.24 g, 78.602 mmol) を室温で加え、5 時間撹拌した。得られた反応混合液を飽和  $NaHCO_3$  溶液 (500 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 400 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40% EtOAc) により精製して、3 - プロモ - 4, 5 - ジメチルベンズアミド (2.6 g, 11.45 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.982 分、MS: ES+ 228.1, 230.1;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.98 (br s, 1 H), 7.93 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.39 (br s, 1 H), 2.35 (s, 6 H)。

30

## 【0303】

## 工程 c

1, 4 - ジオキサン: 水 (4:1, 25 ml) 中の 3 - プロモ - 4, 5 - ジメチルベンズアミド (2.5 g, 11.013 mmol) の撹拌溶液に、 $Cs_2CO_3$  (7.18 g, 22.026 mmol) 及びフェニルボロン酸 (1.61 g, 13.216 mmol) を室温で加えた。反応混合液を窒素を用いて 10 分間脱気した。 $Pd(PPh_3)_4$  (0.63 g, 0.551 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を 80 で 16 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (500 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、5, 6 - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (2.5 g, 定量的) を得た。LCMS: 方法 A、2.031 分、MS: ES+ 226.19。

40

## 【0304】

## 工程 d

THF (30 ml) 中の 5, 6 - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (2.5 g, 11.11 mmol) の撹拌溶液に、0 で塩化チオニル (1.98

50

g、16.67 mmol)を加えた。反応混合液を80 で16時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水(500 ml)に注ぎ、固体NaHCO<sub>3</sub>で塩基性にし、EtOAc(2×300 ml)で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5,6-ジメチル-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボニトリル(2.9 g、定量的)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS: ES+ 208.3。

## 【0305】

## 工程 e

CCl<sub>4</sub>(6 ml)中の5,6-ジメチル-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボニトリル(0.5 g、2.40 mmol)、AIBN(0.02 g、0.12 mmol)、及びNBS(1.7 g、9.61 mmol)の混合液を、80 で16時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、濾過した。濾液を蒸発乾固して、5,6-ビス(プロモメチル)-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボニトリル(0.77 g、2.13 mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。

10

## 【0306】

## 工程 f

THF(6 ml)中の5,6-ビス(プロモメチル)-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボニトリル(0.77 g、2.13 mmol)の攪拌溶液に、TEA(0.47 g、4.68 mmol)を0 で加えた。反応混合液を0 で5分間攪拌した。ベンジルアミン(0.25 g、2.34 mmol)を0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を水(170 ml)に注ぎ、EtOAc(2×100 ml)で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ベンジル-7-フェニルイソインドリン-5-カルボニトリル(0.7 g、定量的)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法A、1.974分、MS: ES+ 311.3。

20

## 【0307】

## 工程 g

MeOH(7 ml)中の2-ベンジル-7-フェニルイソインドリン-5-カルボニトリル(0.5 g、1.61 mmol)の攪拌溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(0.13 g、1.93 mmol)及びDIPEA(0.31 g、2.42 mmol)を室温で加えた。反応混合液を80 で16時間加熱した。得られた混合液を水(150 ml)に注ぎ、固体クエン酸で酸性化し、EtOAc(100 ml)で抽出した。水相を分離し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を使用して塩基性化し、EtOAc(2×100 ml)で再抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ベンジル-N'-ヒドロキシ-7-フェニルイソインドリン-5-カルボキシミドアミド(0.36 g、1.06 mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法A、1.635分、1.645分、MS: ES+ 344.3。

30

## 【0308】

## 工程 h

AcOH(2 ml)中の2-ベンジル-N'-ヒドロキシ-7-フェニルイソインドリン-5-カルボキシミドアミド(0.05 g、0.145 mmol)及び無水酢酸(1 ml)の混合液を、80 で12時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した3つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を水(70 ml)に注ぎ、固体NaHCO<sub>3</sub>を使用して塩基性化し、EtOAc(2×70 ml)で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20% EtOAc)により精製して、3-(2-ベンジル-7-フェニルイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(0.04 g、0.109 mmol)を得た。LCMS: 方法A、1.948分、MS: ES+ 368.35; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.88 (s, 2 H), 7.48 (d, J=4.4 Hz, 4 H), 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.

40

50

98 (d, J=2.0 Hz, 4 H), 3.91 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H)。

【0309】

工程 i

THF (5 ml) 中の 3 - (2 - ベンジル - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (0.04 g, 0.109 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.022 g, 0.163 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で5分間攪拌した。反応混合液に、THF中の臭化シアン (0.014 g, 0.131 mmol) を 0 で滴加した。反応混合液を室温で4時間攪拌した。得られた反応混合液を濾過し、蒸発乾固した。得られた残留物を分取 TLC (ヘキサン中30% EtOAc) により精製して、6 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル (0.014 g, 0.046 mmol) を得た。LCMS: 方法 C、7.242分、MS: ES+ 303.15; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.97 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 5 H), 4.94 (d, J=10.8 Hz, 4 H), 2.68 (s, 3 H)。

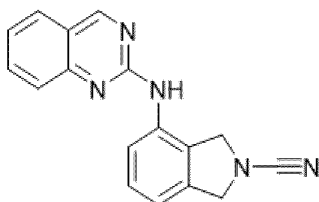
10

【0310】

実施例 21

4 - (キナゾリン - 2 - イルアミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

【化41】



20

【0311】

工程 a

n - ブタノール (5 ml) 中の 4 - アミノイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (CAS 番号 871013-98-8, 0.1 g, 0.427 mmol) の攪拌溶液に、触媒性 TFA 及び 2 - クロロキナゾリン (CAS 番号 6141-13-5; 0.07 g, 0.427 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 120 で4時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、過剰の溶媒を留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中15~18% EtOAc) により精製して、4 - (キナゾリン - 2 - イルアミノ) - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.108 g, 0.298 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.699分、MS: ES+ 363.60; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.76 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.26 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 3 H), 7.00 (d, J=5.2 Hz, 2 H), 6.94 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=8.4 Hz, 4 H), 1.48 (s, 9 H)。

30

【0312】

工程 b

DCM (5 ml) 中の 4 - (キナゾリン - 2 - イルアミノ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.1 g, 0.276 mmol) の攪拌溶液に、0 で TFA (2 ml) を加えた。反応混合液を 40 で30分間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、真空下で蒸発乾固した。得られた残留物を DCM (3 x 10 ml) と共沸させて、N - (イソインドリン - 4 - イル) キナゾリン - 2 - アミン TFA 塩 (0.115 g, 0.306 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.647分、MS: ES+ 263.36。

40

【0313】

工程 c

THF (5 ml) 中の N - (イソインドリン - 4 - イル) キナゾリン - 2 - アミン TFA 塩 (0.11 g, 0.292 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.12 g, 1.17 mmol)、及び臭化シアン (0.031 g, 0.292 mmol) を -78 で加えた

50

。反応混合液を - 78 で 0.5 時間攪拌した。得られた反応混合液を EtOAc : 水 ( 1 : 3、40 ml ) の混合液で希釈し、EtOAc ( 3 × 20 ml ) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取 HPLC 精製に付した：( A ) 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 ( B ) 100% MeCN、カラム：Phenomenex Luna C8 ( 250 × 21.2 ) mm、5 ミクロン、流速 15.0 ml / 分。これは、4 - ( キナゾリン - 2 - イルアミノ ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ( 0.017 g、0.059 mmol ) を与えた。LCMS：方法 E、4.051 分、MS：ES+ 288.44；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.45 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 2 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.83 (s, 4 H)。

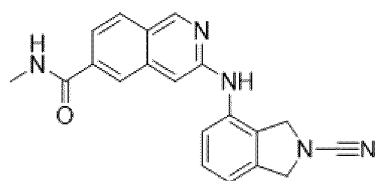
10

## 【 0314 】

## 実施例 22

3 - ( ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド

## 【 化 4 2 】



20

## 【 0315 】

## 工程 a

トルエン ( 10 ml ) 中の 3 - アミノ - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド TFA 塩 ( 中間体 6、0.40 g、1.262 mmol )、4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 中間体 1、0.15 g、0.505 mmol )、及びカリウム tert - ブトキシド ( 0.28 g、2.525 mmol ) の懸濁液を、窒素を用いて室温で 10 分間脱気した。反応混合液に BINAP ( 0.047 g、0.050 mmol ) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 0.032 g、0.050 mmol ) を室温で加えた。反応混合液を 105 で 2 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 20 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 2 × 40 ml ) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( DCM 中 4% MeOH ) により精製して、4 - ( ( 6 - ( メチルカルバモイル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.135 g、0.322 mmol ) を得た。LCMS：方法 A、2.278 分、MS：ES+ 419.5。

30

## 【 0316 】

## 工程 b、c

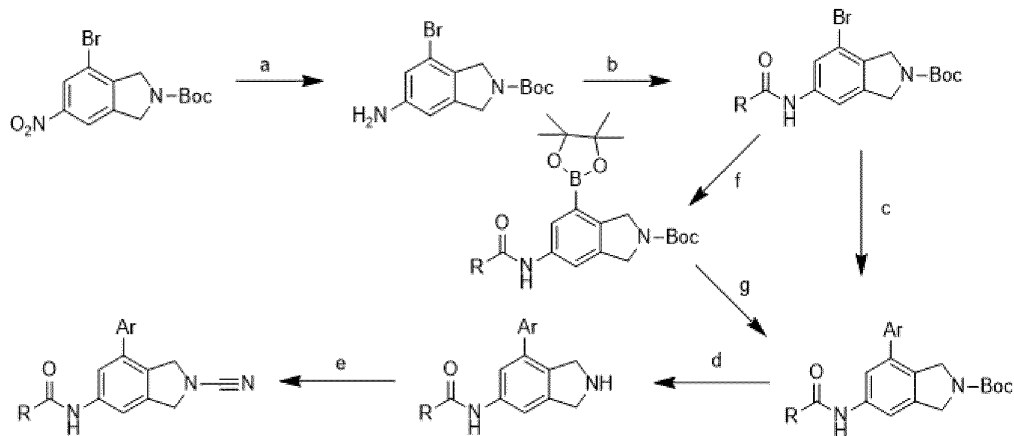
標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS：方法 E、3.469 分、MS：ES+ 344.43。

## 【 0317 】

## スキーム D

40

## 【化43】



10

## 【0318】

試薬及び条件：a) Fe、NH<sub>4</sub>Cl、THF/水；b) HATU、DIPEA、DMF、RCO<sub>2</sub>H；c) ArB(OH)<sub>2</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、1,4-ジオキサン、水；d) TFA、DCM；e) BrCN、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF；f) ビス(ピナコラト)ジボロン、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>；g) Ar-Br、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、1,4-ジオキサン、水。

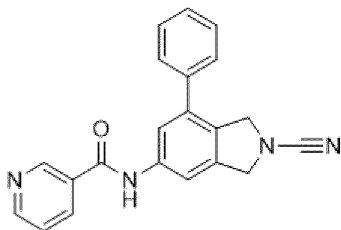
## 【0319】

## 実施例23

N-(2-シアノ-7-フェニルイソインドリン-5-イル)ニコチンアミド

20

## 【化44】



30

## 【0320】

## 工程a

THFと水(1:1、4ml)中の4-ブromo-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(中間体3、0.15g、0.437mmol)の攪拌溶液に、Fe粉末(0.12g、2.185mmol)及び塩化アンモニウム(0.12g、2.185mmol)を室温に加えた。反応混合液を90℃で18時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、セライトハイフローを通して濾過し、EtOAc(15ml)で洗浄し、蒸発乾固した。得られた残留物をEtOAc(100ml)に再溶解し、水(20ml)、食塩水(20ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-アミノ-4-ブromoイソインドリン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.15g、定量的)を得た。LCMS：方法A、2.351分、MS：ES+ 313.2, 315.2。

40

## 【0321】

## 工程b

DMF(3ml)中のピリジン-3-カルボン酸(0.07g、0.574)の攪拌溶液に、室温でDIPEA(0.1g、0.766mmol)及びHATU(0.22g、0.574mmol)を加えた。反応混合液を室温で10分間攪拌した。反応混合液に、DMF中の6-アミノ-4-ブromoイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.12g、0.383mmol)の溶液を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。得られた反応混合液を水(10ml)に注ぎ、EtOAc(3×30ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(50ml)で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥

50



し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中1.5% MeOH）により精製して、4 - プロモ - 6 - （ニコチンアミド）イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル（0.135 g、0.322 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.375分、MS：ES+ 418.6, 420.6; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.62 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 9.10 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J=2.0 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 8.28 - 8.32 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.75 (d, J=18.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 4.72 (d, 8.8 Hz, 2 H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

## 【0322】

## 工程 c

1, 4 - ジオキサン：水（4：1、10 ml）中の4 - プロモ - 6 - （ニコチンアミド）イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル（0.12 g、0.787 mmol）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.14 g、0.43 mmol）を、室温で撹拌した。反応混合液を窒素を使用して15分間脱気した後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（0.033 g、0.029 mmol）及びフェニルボロン酸（0.052 g、0.43 mmol）を加えた。得られた反応混合液を90 °で8時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水（20 ml）に注ぎ、EtOAc（3 × 20 ml）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（20 ml）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中2% MeOH）により精製して、6 - （ニコチンアミド） - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル（0.11 g、0.265 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.785分、ES- 414.5; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.56 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 9.13 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 7.82 (d, J=18.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.50 - 7.52 (m, 4 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 4.63 - 4.69 (m, 4 H), 1.45 (d, J=13.6 Hz, 9 H)。

## 【0323】

## 工程 d

DCM（5 ml）中の6 - （ニコチンアミド） - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル（0.1 g、0.241 mmol）の撹拌溶液に、室温でTFA（0.2 ml）を加えた。反応混合液を室温で4時間撹拌した。反応混合液を蒸発乾固した。残留物をDCM（2 × 10 ml）、ジエチルエーテル（20 ml）で共沸蒸留し、真空下で乾燥して、N - （7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル）ニコチンアミドTFA塩（0.165 g、定量的）を得た。LCMS：方法A、1.453分、MS：ES+ 336.59。

## 【0324】

## 工程 e

THF（5 ml）中のN - （7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル）ニコチンアミドTFA塩（0.15 g、0.349 mmol）の撹拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.14 g、1.048 mmol）及び臭化シアン（0.05 g、0.524 mmol）を室温に加えた。反応混合液を室温で30分間撹拌した。得られた反応混合液を濾過し、蒸発乾固した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中2.1% MeOH）により精製して、N - （2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル）ニコチンアミド（g、mmol）を得た。LCMS：方法D、4.028分、ES+ 340.99; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.77 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.59 (dd, J=4.8 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 4 H), 7.43 - 7.44 (m, 1 H), 4.87 (s, 4 H)。

## 【0325】

## 実施例 24

2 - （6 - アセトアミド - 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル）ベンズアミド

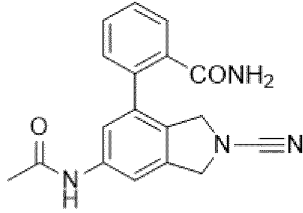
10

20

30

40

## 【化45】



## 【0326】

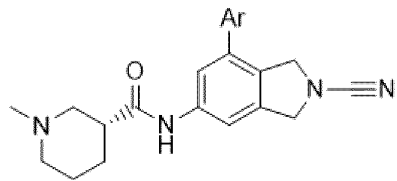
これは、実施例23について記載された手順と同様の手順を使用して、2-(アミノカルボニル)フェニルボロン酸(CAS番号380430-54-6)を使用して合成した。LCMS:方法D、2.916分、MS:ES+ 320.97。

10

## 【0327】

工程bにおいて、実施例23について記載された手順と同様の手順を使用して、工程bにおいて(R)-1-メチルピペリジン-3-カルボン酸(CAS番号952480-19-2)を使用して、表4の化合物を合成した。

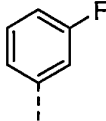
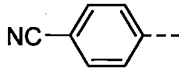
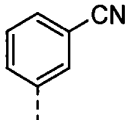
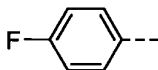
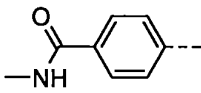
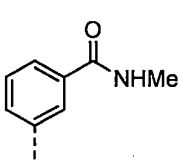
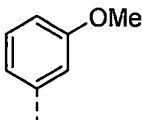
## 【化46】



20

【表 26 - 1】

表 4

実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 25		(R)-N-(2-シアノ-7-(3-フルオロフェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	768-35-4	I	3.2	379
実施例 26		(R)-N-(2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	126747-14-6	I	3.29	386
実施例 27		(R)-N-(2-シアノ-7-(3-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	150255-96-2	I	3.32	386
実施例 28		(R)-N-(2-シアノ-7-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	1765-93-1	I	3.29	379
実施例 29		(R)-N-(2-シアノ-7-(4-(メチルカルボニル)フェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	121177-82-0	K	3.44	418
実施例 30		(R)-N-(2-シアノ-7-(3-(メチルカルボニル)フェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	1197171-76-8	K	3.51	418
実施例 31		(R)-N-(2-シアノ-7-(3-メトキシフェニル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	10365-98-7	K	4.06	391

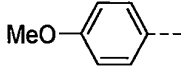
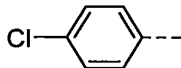
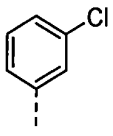
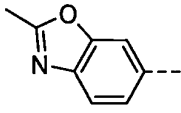
10

20

30

40

【表 2 6 - 2】

実施例	Ar-	名前	アリアルボロン酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 32		(R)-N-(2-シアノ-7-(4- -メトキシフェニル)イ ソインドリン-5-イル) -1-メチルピペリジン- 3-カルボキサミド	5720-07-0	I	3.38	391
実施例 33		(R)-N-(7-(4-クロロフ ェニル)-2-シアノイソ インドリン-5-イル)-1 -メチルピペリジン-3- カルボキサミド	1679-18-1	M	3.85	395, 397
実施例 34		(R)-N-(7-(3-クロロフ ェニル)-2-シアノイソ インドリン-5-イル)-1 -メチルピペリジン-3- カルボキサミド	63503-60-6	I	3.64	395, 397
実施例 35		(R)-N-(2-シアノ-7-(2 -メチルベンゾ[d]オキ サゾール-6-イル)イソ インドリン-5-イル)-1 -メチルピペリジン-3- カルボキサミド	866332-15-2	L	2.13	416

10

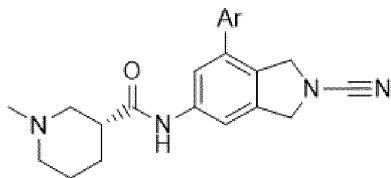
20

## 【0328】

表 4 a の化合物は、スキーム D に従って、実施例 2 3 について記載された手順と同様の  
手順を使用して、工程 b において (R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 ( C A  
S 番号 9 5 2 4 8 0 - 1 9 - 2 ) を使用して合成した。工程 c の代わりに、中間体 2 につ  
いて記載した方法と同様の方法により、ビス ( ピナコラト ) ジボロンとの反応を行った後  
、実施例 1 の工程 a と同様の方法により、臭化アリアルとの反応を行った。

30

## 【化 4 7】



【表 27】

表 4 a

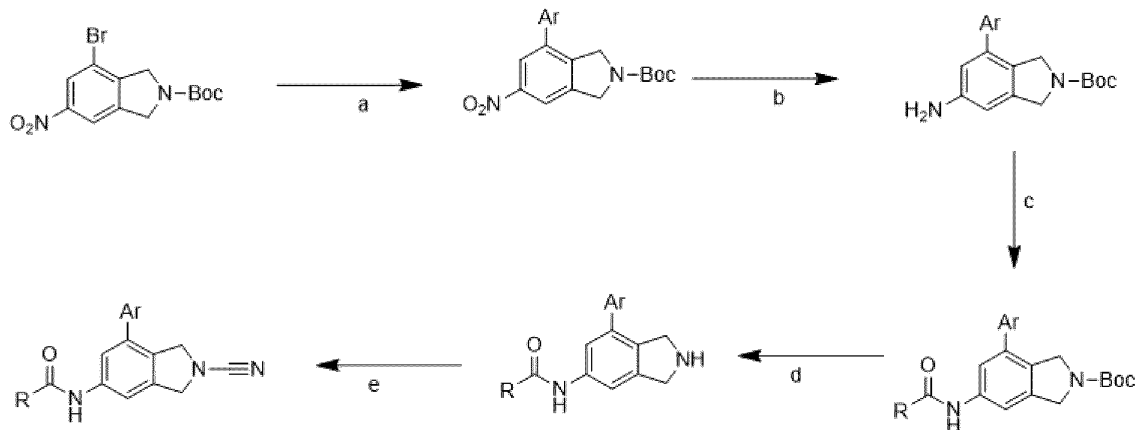
実施例	Ar-	名前	臭化アール CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 163		(R)-N-(2-シアノ-7-(ピリジン-4-イル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	19524-06-2	M	0.6	362
実施例 164		(R)-N-(2-シアノ-7-(ピリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	626-55-1	M	0.55	362

10

【0329】

スキーム E

【化 48】



20

30

【0330】

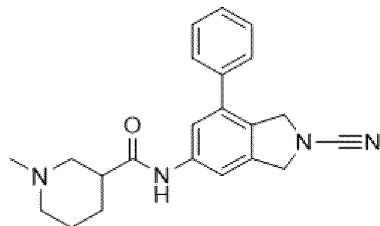
試薬及び条件：a)  $ArB(OH)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Cs_2CO_3$ 、1,4-ジオキサン、水；b)  $Fe$ 、 $NH_4Cl$ 、THF、水；c)  $RCO_2H$ 、HATU、DIP EA、THF；又は  $RCOCl$ 、TEA、DCM；d) TFA、DCM；e)  $BrCN$ 、 $K_2CO_3$ 、THF。

【0331】

実施例 36

N-(2-シアノ-7-フェニルイソインドリン-5-イル)-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド

【化 49】



40

【0332】

工程 a、b

中間体 4 の工程 a ~ b に記載のように行った。

50

## 【0333】

## 工程 c

THF (5 ml) 中の 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 (CAS 番号 5657 - 70 - 5; Apollo Scientific から入手可能) (0.069 g, 0.483 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (0.083 g, 0.644 mmol) 及び HATU (0.18 g, 0.0483 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。反応混合液に 6 - アミノ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 4, 0.1 g, 0.322 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 18 時間攪拌し、次に 80 °C で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を水 (20 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (20 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、6 - (1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.11 g, 0.252 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.024 分、MS: ES+ 436.8; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.31 (s, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.39 - 7.49 (m, 5 H), 4.63 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.38 - 3.41 (m, 4 H), 2.79 - 2.85 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H), 1.62 - 1.75 (m, 1 H), 1.43 (d, J=14.4 Hz, 9 H)。

10

20

## 【0334】

## 工程 d

DCM (5 ml) 中の 6 - (1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.09 g, 0.206 mmol) の攪拌溶液に、室温で TFA (0.45 ml) を加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合液を蒸発乾固し、残留物を DCM (3 × 10 ml) で共沸蒸留した。得られた残留物をジエチルエーテル (20 ml) で粉碎し、真空下で乾燥して、1 - メチル - N - (7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド TFA 塩 (0.13 g, 定量的) を得た。LCMS: 方法 A、1.453 分、MS: ES+ 336.59。

30

## 【0335】

## 工程 e

THF : DMF (1 : 0.1, 5.5 ml) 中の 1 - メチル - N - (7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド TFA 塩 (0.1 g, 0.222 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.07 g, 0.668 mmol) 及び臭化シアン (0.026 g, 0.244 mmol) を -78 °C で加えた。反応混合液を -78 °C で 10 分間攪拌した。反応混合液を水 (10 ml) を用いて -78 °C でクエンチし、室温に温めた。反応混合液を EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (20 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (中性シリカ; DCM 中 2% MeOH) により精製して、N - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド (0.03 g, 0.083 mmol) を得た。LCMS: 方法 D、4.282 分、MS: ES+ 361.09; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.14 (s, 1 H), 7.64 (d, 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 4 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 4.81 (s, 4 H), 2.84 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.68 - 2.71 (m, 1 H), 2.56 - 2.61 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.01 (t, J=10.8 Hz, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 2 H), 1.65 - 1.68 (m, 1 H), 1.36 - 1.51 (m, 2 H)。

40

## 【0336】

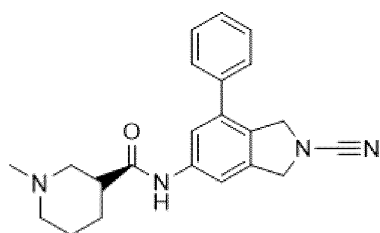
## 実施例 37

(S) - N - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - 1 - メチルピペ

50

## リジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 0】



【 0 3 3 7 】

10

ラセミ体の実施例 3 6 を、SFC を介した鏡像異性体分離に付した；移動相（A）液体二酸化炭素、及び（B）IPA 中の 0.1% アンモニア、カラム：CHIRALCELOJ-H 250 × 21.0 mm、5 ミクロン、カラム流速は 70.0 ml / 分であった。生成物画分から溶媒を留去した後、標題化合物を実施例 3 9 と共に得た。立体構造を X 線結晶分析によって確認した。LCMS：方法 D、4.260 分、MS：ES+ 361.09；キラル HPLC 方法 T 保持時間 3.92 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.15 (s, 1 H), 7.64 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 4 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 4.81 (s, 4 H), 2.87 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 2.72 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 2.60 - 2.63 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 1.85 - 1.89 (m, 1 H), 1.79 - 1.83 (m, 1 H), 1.67 - 1.70 (m, 1 H), 1.49 - 1.53 (m, 1 H), 1.41 - 1.44 (m, 1 H)。

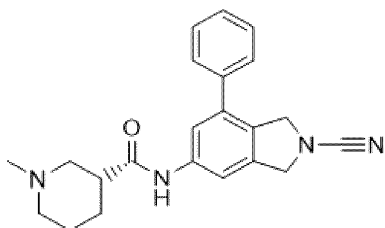
20

【 0 3 3 8 】

実施例 3 8

(R) - N - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 1】



30

【 0 3 3 9 】

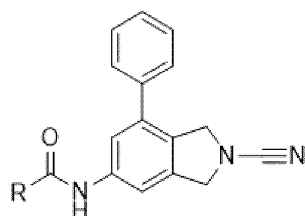
これは、実施例 3 7 について記載のように調製した。LCMS：方法 D、4.241 分、MS：ES+ 361.09；キラル HPLC 方法 T 保持時間 4.37 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.18 (s, 1 H), 7.64 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 4 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 4.81 (s, 4 H), 2.78 - 2.79 (m, 1 H), 2.67 - 2.68 (m, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 1 H), 2.70 (br s, 3 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 1.65 - 1.73 (m, 1 H), 1.49 - 1.55 (m, 2 H), 1.40 - 1.43 (m, 1 H)。

40

【 0 3 4 0 】

表 5 の化合物は、実施例 3 6 に記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

【化 5 2】



【表 28 - 1】

表 5

実施例	R-	名前	酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 39		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 1-メチル-1H-ピラゾール- 5-カルボキサミド	16034-46-1	E	4.020	344.98
実施例 40		4-ベンジル-N-(2-シアノ- 7-フェニルイソインドリ ン-5-イル)モルホリノ-2- カルボキサミド	769087-80-1	E	3.882	439.38
実施例 41		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 3-(ピリジン-3-イル)プロ パンアミド	3724-19-4	A	1.807	369.70
実施例 42		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 5-オキソピロリジン-3-カ ルボキサミド	7268-43-1	E	3.434	347.67
実施例 43		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 1-メチルピロリジン-3-カ ルボキサミド	412281-11-9	A	1.749	347.69
実施例 44		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 1-メチル-6-オキソペリ ジン-3-カルボキサミド	22540-51-8	D	3.734	375.06
実施例 45		1-アセチル-N-(2-シアノ- 7-フェニルイソインドリ ン-5-イル)ピペリジン-3- カルボキサミド	2637-76-5	D	3.903	389.10
実施例 46		N1-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- N4, N4-diメチルスクシ ン アミド	2564-95-6	I	3.22	363
実施例 47		1-アセチル-N-(2-シアノ- 7-フェニルイソインドリ ン-5-イル)ピペリジン-4- カルボキサミド	25503-90-6	I	3.28	389
実施例 48		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 1-メチルピペリジン-4-カ ルボキサミド	68947-43-3	I	3.26	361

10

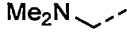
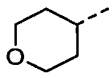
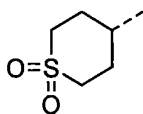
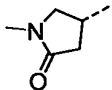
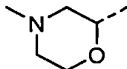
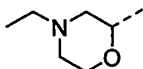
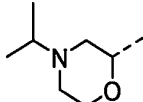
20

30

40



【表 28 - 2】

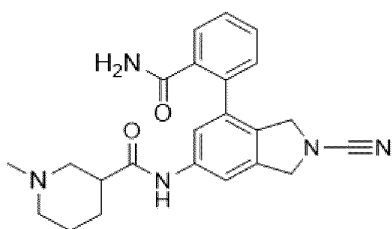
実施例	R-	名前	酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 49		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 2-(diメチルアミノ)アセ トアミド	1118-68-9	I	2.94	321
実施例 50		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン- 4-カルボキサミド	5337-03-1	I	3.89	348
実施例 51		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル) テトラヒドロ-2H-チオピ ラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	55112-42-0	I	3.89	348
実施例 52		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 1-メチル-5-オキサピロリ ジン-3-カルボキサミド	42346-68-9	D	3.658	361.09
実施例 53		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 4-メチルモルホリノ-2-カ ルボキサミド	42949-48-8	E	3.152	363.30
実施例 54		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 4-エチルモルホリノ-2-カ ルボキサミド	939979-52-9	D	4.351	376.98
実施例 55		N-(2-シアノ-7-フェニル イソインドリン-5-イル)- 4-イソプロピルモルホリ ノ-2-カルボキサミド	1250219-33-0	D	4.608	390.95

【0341】

実施例 56

N-(7-(2-カルバモイルフェニル)-2-シアノイソインドリン-5-イル)-  
1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド

【化53】



【0342】

これは、実施例 36 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において  
2-(アミノカルボニル)フェニルボロン酸(CAS番号 380430-54-6)を使用  
して合成した。LCMS: 方法 E、2.520 分、MS: ES+ 404.45。

10

20

30

40

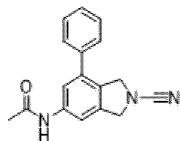
50

## 【0343】

## 実施例 57

2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル

## 【化54】



## 【0344】

## 工程 a

DCM (2 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 4、0.055 g、0.177 mmol) の溶液に、0 で TEA (0.049 ml、0.354 mmol) を加えた。反応混合液に 0 で塩化アセチル (0.016 ml、0.224 mmol) を加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。得られた反応混合液を水 (5 ml) に注ぎ、DCM (2 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - アセトアミド - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.040 g、0.113 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 A、2.307 分、MS: ES+ 297.33 (M-56)。

10

20

## 【0345】

## 工程 b、c

これは、実施例 36 の工程 d と e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS : 方法 C、6.498 分、MS: ES- 276.15; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.13 (s, 1 H), 7.18 - 7.47 (m, 7 H), 4.81 (s, 4 H), 2.06 (s, 3 H)。

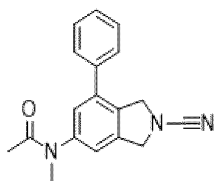
## 【0346】

## 実施例 58

N - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - N - メチルアセトアミド

30

## 【化55】



## 【0347】

## 工程 a

6 - アセトアミド - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを、実施例 57 の工程 a に記載のように調製した。

40

## 【0348】

## 工程 b

NaH (鉱油中 60% 分散液、17 mg、0.43 mmol) を、無水 THF (5 ml) 中の 6 - アセトアミド - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、0.28 mmol) の溶液に、0 で N<sub>2</sub> 下に加え、混合液をこの温度で 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (20 μl、0.31 mmol) を滴加し、室温に加熱した。反応混合液を室温で 18 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合液を水 (10 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 ml) で抽出した。有機層を集め、食塩水 (20 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物 (145 mg) を DC

50

Mに溶解し、1.2 gのTelosシリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより、DCM/MeOH(100:0)~(94:6)の勾配で精製して、6-(N-メチルアセトアミド)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(95 mg、92%)を黄色固体として得た。LCMS:方法I、3.5分、MS:ES+ 367; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.39-7.48 (m, 5H), 7.04-7.12 (m, 2H), 4.70-4.76 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

## 【0349】

工程 c、d

標題化合物を、実施例36の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS:方法I、3.29分、ES+292。

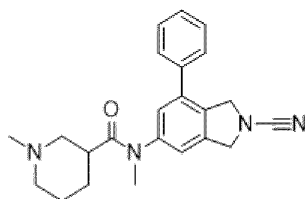
10

## 【0350】

実施例59

N-(2-シアノ-7-フェニルイソインドリン-5-イル)-N,1-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド

## 【化56】



20

## 【0351】

工程 a

これは、実施例36と同様の方法で、1-メチルピペリジン-3-カルボン酸(CAS番号5657-70-5)を使用して行った。

工程 b~d

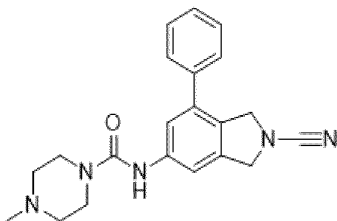
これは、実施例58の工程b~dと同様の方法を使用して行った。LCMS:方法I、2.97分、MS:ES+ 375。

## 【0352】

実施例60

N-(2-シアノ-7-フェニルイソインドリン-5-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

## 【化57】



40

## 【0353】

工程 a

ピリジン(5 ml)中の6-アミノ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(中間体4、65 mg、0.21 mmol)の攪拌溶液に、塩化4-メチルピペラジン-1-カルボニル(CAS番号55112-42-0、42 mg、0.21 mmol)を加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した後、塩化4-メチルピペラジン-1-カルボニル(84 mg、0.42 mmol)を反応液に加え、室温で18時間攪拌した。次に、DMA P(26 mg、0.21 mmol)及び塩化4-メチルピペラジン-1-カルボニル(84 mg、0.42 mmol)を反応液に加え、これを室温で48時間攪拌した。次に溶媒を除去し、残留物に水(20 ml)を加え、次に混合液をDCM(3

50

× 20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 (30 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物を DCM に溶解し、12 g の Telos シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより DCM / MeOH (100 : 0) ~ (80 : 20) の勾配を使用して精製して、6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (45 mg、50%) を黄色の油状物として得た。LCMS : 方法 I、3.67 分、MS: ES+ 437。

## 【0354】

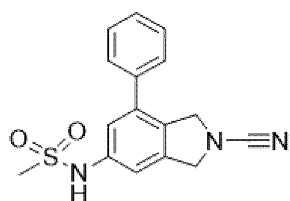
工程 b、c

実施例 36 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS : 方法 I、3.52 分、MS : ES+ 362。

## 【0355】

実施例 61

N - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) メタンスルホンアミド  
【化 58】



## 【0356】

工程 a

DCM (5 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 4、100 mg、0.323 mmol) 及びピリジン (39 μl、0.484 mmol) の攪拌溶液に、0、窒素下で塩化メタンスルホニル (25 μl、0.323 mmol) をゆっくり加えた。反応溶液を 0 で 1 時間攪拌し、次に室温まで加温した。反応液を水 (10 ml) に注ぎ、DCM (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 (10 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残留物 (132 mg) を DCM に溶解し、12 g の Telos シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより DCM / MeOH (100 : 0) ~ (95 : 5) の勾配を使用して精製して、6 - (メチルスルホンアミド) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (106 mg、85%) を黄色油状物として得た。LCMS : 方法 I、3.42 分、MS: ES+ 389。

## 【0357】

工程 b、c

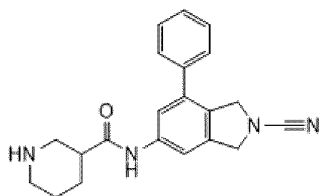
標題化合物を、実施例 36 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS : 方法 I、3.66 分、MS: ES+ 314。

## 【0358】

実施例 62

N - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド

## 【化 59】



## 【0359】

工程 a ~ c

10

20

30

40

50

これらは、スキーム E に従って、実施例 36 に記載された手順と同様の手順を使用して、工程 c で 1 - ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( C A S 番号 1 5 8 9 2 2 - 0 7 - 7 ; Combi Block から入手可能 ) を使用して、3 - ( ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) カルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 9 - フルオレン - 9 - イル ) メチルを得た。

【 0 3 6 0 】

工程 d

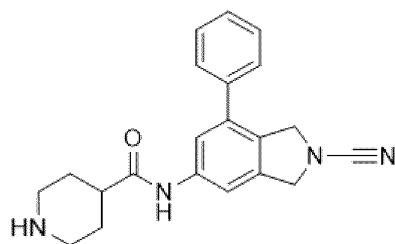
D M F ( 1 0 m l ) 中の 3 - ( ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) カルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( 0 . 2 1 g 、 0 . 3 6 9 m m o l ) の攪拌溶液に、0 でピペリジン ( 0 . 0 9 4 g 、 1 . 1 0 7 m m o l ) を加えた。反応混合液を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合液を氷冷水 ( 1 5 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 3 × 7 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を分離し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー ( D C M 中 1 3 % M e O H ) により精製した。得られた物質を分取 H P L C 精製に付した ; 移動相 : ( A ) 水中 0 . 1 % 蟻酸、( B ) M e C N : M e O H ( 1 : 1 、 v / v )、カラム : Phenomenex Luna C8 ( 2 5 0 × 2 1 . 2 ) m m 、5 μ m、流速 1 0 . 0 m l / 分。これは、N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 0 . 0 2 g 、 0 . 0 5 8 m m o l ) を与えた。L C M S : 方法 D、4 . 2 5 2 分、MS: ES+ 347.11; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.27 ( s, 1 H), 7.64 ( s, 1 H), 7.56 ( d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.46 - 7.50 ( m, 4 H), 7.40 - 7.43 ( m, 1 H), 4.81 ( s, 4 H), 3.45 - 3.50 ( m, 1 H), 3.16 ( d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.01 ( d, J=12.4, 1 H), 2.77 - 2.83 ( m, 1 H), 2.64 - 2.67 ( m, 2 H), 1.95 ( d, J=12.0 Hz, 1 H), 1.70 - 1.73 ( m, 1 H), 1.51 - 1.65 ( m, 2 H)。

【 0 3 6 1 】

実施例 6 3

N - ( 2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 6 0 】



【 0 3 6 2 】

これは、実施例 6 2 について記載された手順と同様の手順を使用して、1 - F m o c - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( C A S 番号 1 4 8 9 2 8 - 1 5 - 8 ) を使用して合成した。L C M S : 方法 I、3 . 0 9 分、MS: ES+ 347。

【 0 3 6 3 】

実施例 6 4

6 - ( ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

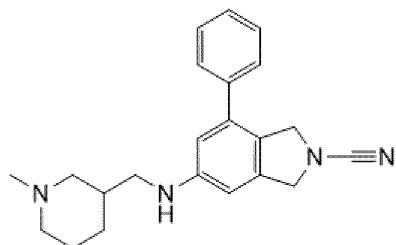
10

20

30

40

## 【化61】



## 【0364】

## 工程 a

DCM (10 ml) 中の (1-メチルピペリジン-3-イル)メタノール (CAS 番号 7583-53-1; Ark Pharm から入手可能) (0.5 g, 3.876 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.78 g, 7.752 mmol) 及び塩化メタンスルホン (0.66 g, 5.804 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で5時間攪拌した。反応混合液を水 (20 ml) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液 (20 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 5% MeOH) により精製して、メタンスルホン酸 (1-メチルピペリジン-3-イル)メチル (0.65 g, 3.136 mmol) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 4.04 - 4.13 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 2.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 2.57 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.87 - 1.92 (m, 2 H), 1.76 (t, J=10 Hz, 1 H), 1.59 - 1.63 (m, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 1 H), 0.97 - 1.05 (m, 1 H)。

10

20

## 【0365】

## 工程 b

トルエン (3 ml) 中の 6-アミノ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 4, 0.18 g, 0.58 mmol) の攪拌溶液に、メタンスルホン酸 (1-メチルピペリジン-3-イル)メチル (0.42 g, 2.029 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 160 で48時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、蒸発乾固した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 5.5% MeOH) により精製して、6-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)アミノ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.05 g, 0.118 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.146 分、ES+ 422.63。

30

## 【0366】

## 工程 c

DCM (3 ml) 中の 6-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)アミノ-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.045 g, 0.107 mmol) の攪拌溶液に、0 で 1,4-ジオキサン (0.23 ml) 中の 4 M HCl を滴加した。反応混合液を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸留し、得られた残留物を n-ペンタン (10 ml) で洗浄し、最後に真空下で乾燥して、N-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-7-フェニルイソインドリン-5-アミン HCl (0.037 g, 0.103 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.444 分、ES+ 322.5。

40

## 【0367】

## 工程 d

THF:DMF (2:0.5, 2.5 ml) 中の N-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-7-フェニルイソインドリン-5-アミン塩酸塩 (0.035 g, 0.097 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.029 g, 0.29 mmol) を -40 で加えた。反応混合液を -40 で10分間攪拌した。臭化シアン (0.012 g, 0.117 mmol) を -40 で反応混合液に加え、30分間攪拌した。得られた反応混合液を水 (20 ml) に注ぎ、10% DCM/MeOH (3 × 30 ml) で抽出した。合わ

50

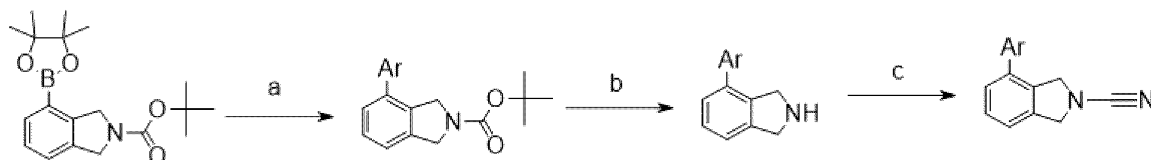
せた有機相を食塩水(10 ml)で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM中5% MeOH)により精製した。得られた物質を、分取TLCにより移動相としてDCM中の13% MeOHを使用して再精製して、6-(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)アミノ)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボニトリル(0.0024 g, mmol)を得た。LCMS:方法E、3.444分、ES+ 347.31,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.35 - 7.47 (m, 5 H), 6.55 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.93 - 5.96 (m, 1 H), 4.69 (d,  $J=5.6$  Hz, 4 H), 2.88 - 2.93 (m, 3 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.18 - 2.28 (m, 3 H), 1.94 - 2.13 (m, 1 H), 1.80 - 1.94 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.48 - 1.55 (m, 1 H), 0.96 - 0.98 (m, 1 H)。

10

【0368】

スキームF

【化62】



【0369】

試薬及び条件: a)  $\text{ArBr}$  又は  $\text{ArOTf}$ ;  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、1,4-ジオキサン、水; b) TFA、DCM; c)  $\text{BrCN}$ 、TEA、THF。

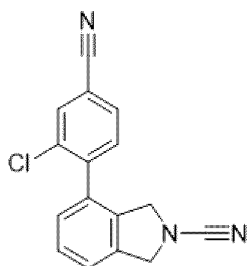
20

【0370】

実施例65

4-(2-クロロ-4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル  
スキームFに従って調製した。

【化63】



30

【0371】

工程a

1,4-ジオキサン(5.4 ml)及び水(0.6 ml)中の4-ブromo-3-クロロベンゾニトリル(150 mg, 0.69 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(中間体2, 287 mg, 0.83 mmol)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (238 mg, 1.73 mmol)の混合液を、窒素バブリングにより5分間脱気した。次に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (79 mg, 0.069 mmol)を加えた。混合液を18時間加熱還流し、次に室温まで冷却した。混合液をシリカパッドを通して濾過し、EtOAc(200 ml)で洗浄した。濾液から減圧下で溶媒を留去した。残留物(500 mg)をDCMに溶解し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン/EtOAc(90:10)を用いて精製して、4-(2-クロロ-4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(242 mg, 99%)を明るい黄色の固体として得た。LCMS:方法I、3.66分、MS: ES+ 355, 357;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.80 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.33-7.41 (m, 3 H), 7.14 (m, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 1.49 (m, 9 H)。

40

50

## 【 0 3 7 2 】

## 工程 b

DCM (9 ml) 中の 4 - ( 2 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 232 mg、0.65 mmol ) の溶液に TFA ( 1 ml ) を加え、得られた溶液を室温 18 時間撹拌した。混合液から減圧下で溶媒を留去し、トルエン ( 20 ml ) 及び MeCN ( 2 × 20 ml ) と連続的に共沸させて 3 - クロロ - 4 - ( イソインドリン - 4 - イル ) ベンゾニトリル TFA 塩 ( 260 mg、0.40 mmol、定量的 ) を暗い黄色のガム状物として得た。LCMS : 方法 I、2.81 分、MS: ES + 255, 257; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.53-7.58 (m, 3 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H)。

10

## 【 0 3 7 3 】

## 工程 c

THF (7 ml) 中の 3 - クロロ - 4 - ( イソインドリン - 4 - イル ) ベンゾニトリル TFA 塩 ( 252 mg、0.65 mmol ) 及び TEA ( 0.30 ml、2.13 mmol ) の溶液を、窒素雰囲気下で 0 ° に冷却し、次に臭化シアン ( MeCN 中 5 M、0.19 ml、0.93 mmol ) を加えた。混合液を 0 ° で 2 時間撹拌した。混合液を水 ( 40 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 40 ml ) で抽出した。合わせた有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残留物を DCM に溶解し、12 g の TeloSil シリカカラムでフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン / EtOAc ( 90 : 10 ) ~ ( 60 : 40 ) の勾配を使用して精製して、4 - ( 2 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル ( 140 mg、2 工程で 77% ) を白色固体として得た。LCMS : 方法 J、4.17 分、MS: ES+ 280, 282; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.38 (J = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1 H) 4.88 (s, 2 H), 4.60 (br s, 2 H)。

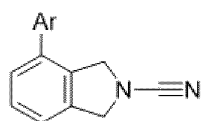
20

## 【 0 3 7 4 】

表 6 の化合物は、スキーム F に従って、実施例 65 に記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

## 【化 6 4】

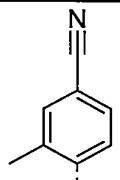
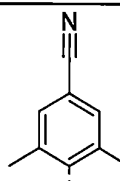
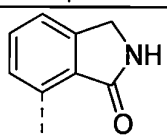
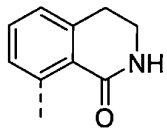
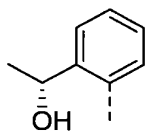
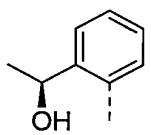
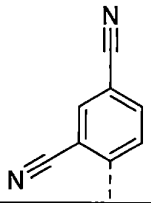
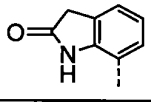
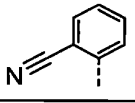
30





【表 29 - 1】

表 6

実施例	Ar-	名前	ハロゲン化 アリール又は トリフレート CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 66		4-(4-シアノ-2-メチルフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	41963-20-6	J	4.09	260
実施例 67		4-(4-シアノ-2,6-diメチルフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	75344-77-3	D	5.030	273.97
実施例 68		3-オキソ-[4,4'-ベンゾインドリン]-2'-カルボニトリル	200049-46-3	J	3.5	276
実施例 69		4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)イソインドリン-2-カルボニトリル	1159811-99-0	J	3.82	290
実施例 70		(R)-4-(2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	76116-20-6	J	4.23	247 (-H <sub>2</sub> O)
実施例 71		(S)-4-(2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	114446-55-8	J	4.76	247 (-H <sub>2</sub> O)
実施例 72		4-(2-シアノイソインドリン-4-イル)イソフタロニトリル	22433-89-2 (WO 2013/142266に記載された手順に従って調製)	J	4.38	271
実施例 165		4-(2-オキソインドリン-7-イル)イソインドリン-2-カルボニトリル	320734-35-8	D	3.773	276.07
実施例 166		4-(2-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	2042-37-7	D	4.294	245.99

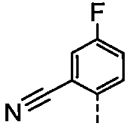
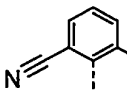
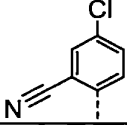
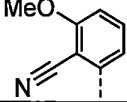
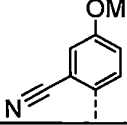
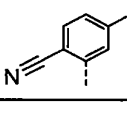
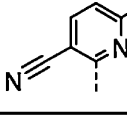
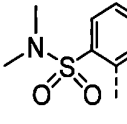
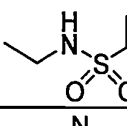
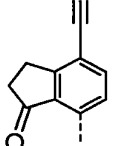
10

20

30

40

【表 29 - 2】

実施例	Ar-	名前	ハロゲン化 アリール又は トリフレート CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 167		4-(2-シアノ-4-フルオロ フェニル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	57381-39-2	E	4.134	264.38
実施例 168		4-(2-シアノ-6-フルオロ フェニル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	425379-16-4	D	4.34	264
実施例 169		4-(4-クロロ-2-シアノ フェニル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	57381-37-0	D	4.74	280.02
実施例 170		4-(2-シアノ-3-メトキシ フェニル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	1245647-50-0	D	4.62	276.03
実施例 171		4-(2-シアノ-4-メトキシ フェニル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	138642-47-4	D	4.75	275.96
実施例 172		4-(2-シアノ-5-メトキシ フェニル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	140860-51-1	D	4.681	275.96
実施例 173		4-(3-シアノ-6-メトキシ ピリジン-2-イル)イソ インドリン-2-カルボニ トリル	121643-47-8	I	2.32	277
実施例 174		2-(2-シアノイソインド リン-4-イル)-N,N-diメ チルベンゼンスルホンア ミド	65000-13-7	Q	3.51	328
実施例 175		2-(2-シアノイソインド リン-4-イル)-N-エチル ベンゼンスルホンアミド	169189-80-4	Q	3.47	328
実施例 176		4-(7-シアノ-3-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-インデ ン-4-イル)イソインドリ ン-2-カルボニトリル	中間体8	J	4.22	300

10

20

30

40

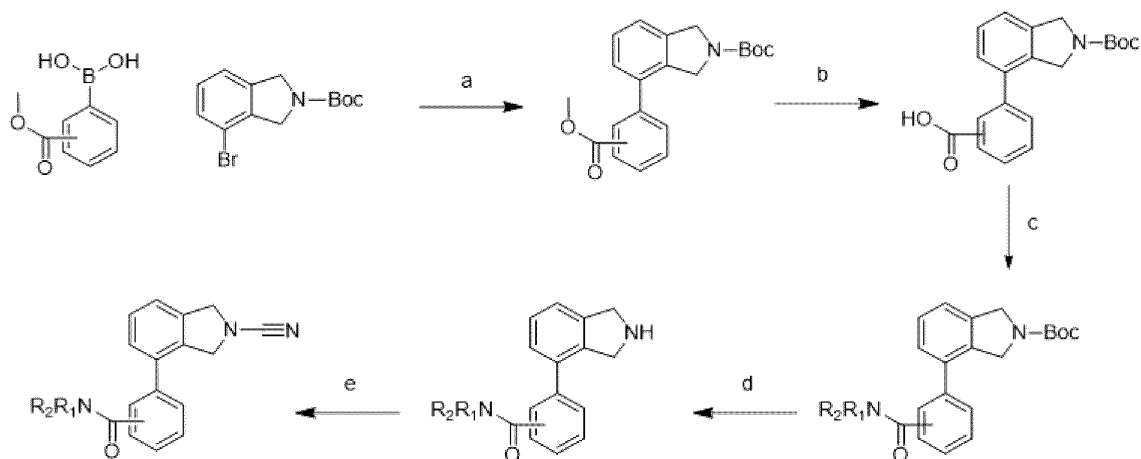
【表 29 - 3】

実施例	Ar-	名前	ハロゲン化 アリール又は トリフレート CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 177		4-(4-シアノ-2-(トリフル オロメチル)フェニル)イ ソインドリン-2-カルボ ニトリル	1735-53-1	Q	3.64	314
実施例 178		4-(2-(アセチジン-1-イ ルスルホニル)フェニル) イソインドリン-2-カル ボニトリル	1359705-87-5	Q	3.52	340
実施例 179		2-(2-シアノイソインド リン-4-イル)-N-(2-ヒド ロキシエチル)ベンゼン スルホンアミド	1156254-91-9	Q	3.34	344
実施例 180		2-(2-シアノイソインド リン-4-イル)-N-(2-(6- オキソピリミジン-1(6H) -イル)エチル)ベンズア ミド	中間体9	K	4.18	386
実施例 181		4-(2-シアノ-4-(1H-イミ ダゾール-1-イル)フェニ ル)イソインドリン-2-カ ルボニトリル	中間体10	R	2.14	312

【0375】

スキーム G

【化65】



【0376】

試薬及び条件：a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、1,4-ジオキサン、水；b)  $\text{NaOH}$ 、THF、水；c)  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、EDC、HOBt、THF；d) TFA、DCM；e)  $\text{BrCN}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、THF。

10

20

30

40

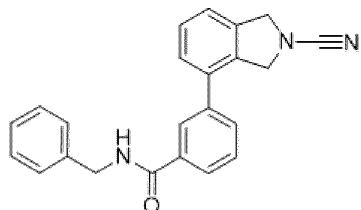
50

## 【0377】

## 実施例 73

N - ベンジル - 3 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド

## 【化66】



10

## 【0378】

## 工程 a

1, 4 - ジオキサン : 水 ( 4 : 1、20 ml ) 中の 4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 中間体 1、0.35 g、1.185 mmol ) の攪拌溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 0.77 g、2.371 mmol ) を窒素下で室温で加えた。混合液を窒素を用いて 15 分間パージした。Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0.14 g、0.118 mmol ) を反応混合液に加え、窒素を用いて 10 分間パージした。反応混合液に 3 - (メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 ( CAS 番号 99769 - 19 - 4 ; Combi Blocks から入手可能 ) ( 0.26 g、1.422 mmol ) を加えた。反応混合液を 80 ° で 24 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 20 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 50 ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 80 ml ) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 5 % EtOAc ) により精製して、4 - ( 3 - (メトキシカルボニル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.33 g、0.932 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、2.782 分、MS: ES+ 298.4 (M-56); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.04 - 8.11 (m, 2 H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.40 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 4.69 - 4.79 (m, 4 H), 3.95 (s, 3 H), 1.53 (s, 9 H)。

20

## 【0379】

## 工程 b

THF : 水 ( 4 : 1、10 ml ) 中の 4 - ( 3 - (メトキシカルボニル)フェニル)イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.32 g、0.903 mmol ) の攪拌溶液に、NaOH ( 0.072 g、1.806 mmol ) を室温で加えた。反応混合液を 80 ° で 18 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、EtOAc ( 50 ml ) で抽出した。水相を 1 M HCl を使用して酸性化し、EtOAc ( 3 × 50 ml ) で再抽出した。合わせた有機相を分離し、食塩水 ( 20 ml ) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - ( 2 - (tert - ブトキシカルボニル)イソインドリン - 4 - イル ) 安息香酸 ( 0.25 g、0.737 mmol ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS : 方法 A、2.413 分、MS: ES- 338.58; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.09 (br s 1 H), 7.98 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 7.77 - 7.64 (m, 1 H), 7.62 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 3 H), 4.66 (d, J=10.8 Hz, 4 H), 1.43 (d, J=15.2 Hz, 9 H)。

30

40

## 【0380】

## 工程 c

THF ( 5 ml ) 中の 3 - ( 2 - (tert - ブトキシカルボニル)イソインドリン - 4 - イル ) 安息香酸 ( 0.1 g、0.295 mmol ) の攪拌溶液に、EDC · HCl ( 0.113 g、0.589 mmol )、HOBT ( 0.054 g、0.353 mmol )、及びベンジルアミン ( 0.038 g、0.353 mmol ) を室温で加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 ( 10 ml ) に注ぎ、EtOAc (

50

3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を分離し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (5 ml) 及び食塩水 (5 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 35% EtOAc) により精製して、4-(3-(ベンジルカルバモイル)フェニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.11 g, 0.257 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.664 分、MS: ES+ 373.58 (M-56); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.13 - 9.18 (m, 1 H), 8.01 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.69 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 3 H), 7.33 - 7.34 (m, 4 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 4.67 (d, J=8.0 Hz, 4 H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 1.43 (d, J=18.0 Hz, 9 H)。

10

## 【0381】

工程 d、e

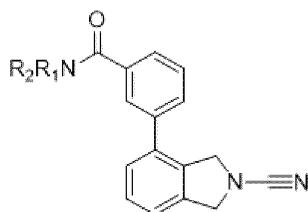
標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法 A、3.977 分、MS: ES+ 354.53; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.15 (t, 4.8 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 5 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 4.88 (d, J=18.0 Hz, 4 H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2 H)。

## 【0382】

表 7 の化合物は、実施例 73 について記載された手順と同様の手順を使用して合成した

20

## 【化 67】



## 【表 30】

30

表 7

実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 74		3-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド	618-36-0	B	6.382	368.00
実施例 75		3-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-N-フェニルベンズアミド	62-53-3	B	6.352	339.98
実施例 76		(R)-3-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド	3886-69-9	D	4.750	368.00

40

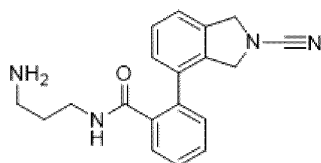
## 【0383】

実施例 77

N-(2-アミノエチル)-2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド

ド

## 【化68】



## 【0384】

## 工程 a ~ f

実施例73について記載された手順と同様の手順を使用して、工程aにおいて2-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(CAS番号380430-53-5)及び工程d  
10  
においてN-[(9-フルオレニル)-メトキシカルボニル]-1,2-エチレンジアミン(CAS番号166410-32-8)を使用して行った。

## 【0385】

## 工程 g

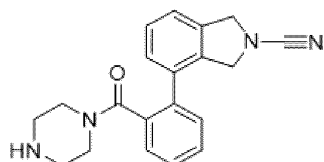
THF(6ml)中の(2-(2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-ベンズアミド)エチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(0.08g、0.515mmol)の攪拌溶液に、ピペリジン(0.039g、0.454mmol)を0で加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。得られた反応混合液を水(70ml)に注ぎ、DCM(2×50ml)で抽出した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィ(中性の酸化アルミニウム; DCM中15% MeOH)により精製して、粗N  
20  
-(2-アミノエチル)-2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド(0.04g、0.131mmol)を得た。得られた物質を分取HPLC[移動相:(A)10mM重炭酸アンモニウム(B)100% MeCN、カラム:Phenomenex Gemini C18l(250×21.2)mm、15.0µm、流速15.0ml/分]によりさらに精製して、N-(2-アミノエチル)-2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド(0.02g、0.065mmol)を得た。得られた物質をDCM(5ml)に懸濁し、DCM層を注意深くデカントし、このプロセスを2回繰り返した。合わせたDCM相を濾過し、真空下で溶媒を留去して、N-(2-アミノエチル)-2-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド(0.0018g、0.0058mmol)を得た。LCMS:方法D、3.225分、MS:ES+ 307.03。  
30

## 【0386】

## 実施例78

4-(2-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル

## 【化69】



## 【0387】

これは、実施例77について記載された手順と同様の手順を使用して、1-Fmoc-ピペラジン(CAS番号219312-89-7)を使用して合成した。LCMS:方法D、3.240、MS:ES+ 333.14。

## 【0388】

## 実施例79

N-ベンジル-4-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ピコリンアミド

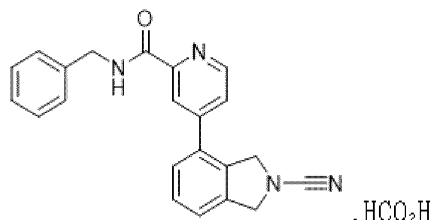
10

20

30

40

## 【化70】



## 【0389】

## 工程 a

DMF (3 ml) 中の 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 2、0.3 g、0.804 mmol) の攪拌溶液に、室温で Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.52 g、1.608 mmol) を加えた。反応混合液を 10 分間脱気した。反応混合液に Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.018 g、0.016 mmol) 及び 4-プロモピコリン酸メチル (CAS 番号 29681-42-3; 0.17 g、0.804 mmol) を室温で加えた。反応混合液をさらに 5 分間脱気した。反応混合液を 120 °C で 8 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) で希釈し、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(2-(メトキシカルボニル)ピリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.45 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、2.234 分、MS: ES+ 355.28。

10

20

## 【0390】

## 工程 b

THF (2 ml) 中の 4-(2-(メトキシカルボニル)ピリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.43 g、1.215 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (0.08 g、0.607 mmol) 及びトリメチルアルミニウム溶液 (トルエン中 2 M) (3.03 ml、6.073 mmol) を室温で加えた。ベンジルアミン (0.16 g、1.458 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を 80 °C で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) で希釈し、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(2-(ベンジルカルバモイル)ピリジン-4-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.47 g、1.095 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、2.600 分、MS: ES+ 430.33。

30

## 【0391】

## 工程 c、d

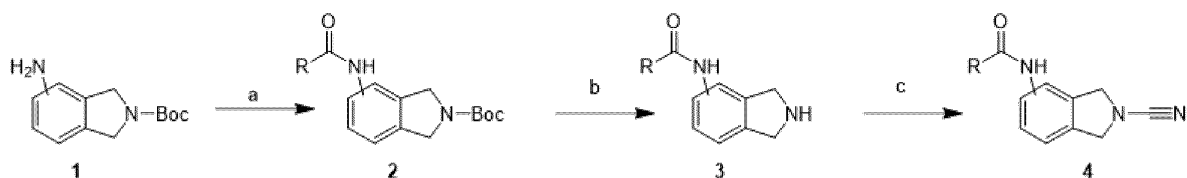
標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。得られた粗製物質を分取 HPLC 精製 [移動相: (A) 水中の 0.1% 蟻酸 (B) MeCN 中の 0.1% 蟻酸、カラム: Phenomenex Luna C8 (250 × 21.2) mm、5 μm、流速 20.0 ml/分] に付して、N-ベンジル-4-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ピコリンアミドを得た。LCMS: 方法 E、4.307 分、MS: ES+ 355.28; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.46 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 2 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 4 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 4.52 (d, J=6.4 Hz, 2 H)。

40

## 【0392】

## スキーム H

## 【化71】



## 【0393】

試薬及び条件：a) HATU、DIPEA、DCM；b) HCl/EtOAc；c) 臭化シアン、 $\text{NaHCO}_3$ 、EtOH。

## 【0394】

## 工程 a

DCM (1 ml) 中の化合物 1 (0.2 mmol) の溶液に、HATU (0.2 mmol) を加えた。反応混合液を 0 で 20 分間攪拌した。反応混合液に、4 - アミノイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (CAS 番号 871013 - 98 - 8) (0.2 mmol) 及び DIPEA (0.6 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (PE/EtOAc = 1 : 1) により精製して、化合物 2 を得た。

## 【0395】

## 工程 b

EtOAc (1 ml) 中の化合物 2 の溶液に、HCl/EtOAc (4 M、1 ml) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。残留物 3 をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

## 【0396】

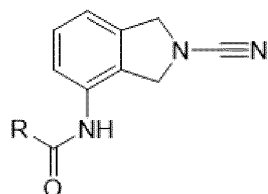
## 工程 c

EtOH (2 ml) 中の化合物 3 の溶液に、臭化シアン (0.2 mmol) 及び  $\text{NaHCO}_3$  (0.6 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。粗製物を分取逆相 HPLC (A : 水中 0.078%  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 、B : MeCN) により精製して、化合物 4 を得た。

## 【0397】

スキーム H に従って、工程 a において 4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (CAS 番号 871013 - 98 - 8) を使用して、表 8 の化合物を合成した。

## 【化72】



10

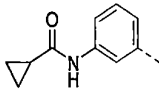
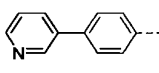
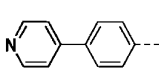
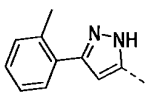
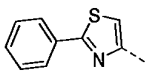
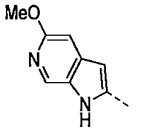
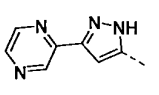
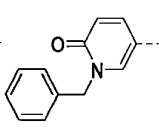
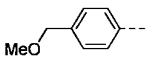
20

30



【表 3 1 - 1】

表 8

実施例	R-	名前	Acid CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 80		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-3-(シ クロプロパンカルボキ サミド)ベンズアミド	54057-68-0	H	2.388	347
実施例 81		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-4-(ピ リジン-3-イル)ベンズ アミド	4385-75-5	F	3.148	341
実施例 82		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-4-(ピ リジン-4-イル)ベンズ アミド	4385-76-6	F	3.116	341
実施例 83		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-3-(o- トリル)-1H-ピラゾー ル-5-カルボキサミド	1140528-29-5	G	3.212	344
実施例 84		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-2-フ ェニルチアゾール-4- カルボキサミド	1904-28-5	G	3.438	347
実施例 85		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-5-メ トキシ-1H-ピロロ[2,3 -c]ピリジン-2-カルボ キサミド	17288-36-7	G	1.976	334
実施例 86		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-5-(ピ ラジン-2-イル)-1H-ピ ラゾール-3-カルボキ サミド	1029108-75-5	G	2.311	332
実施例 87		1-ベンジル-N-(2-シア ノイソインドリン-4- イル)-6-オキソ-1,6- ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド	4332-79-0	F	3.086	371
実施例 88		N-(2-シアノイソイン ドリン-4-イル)-4-(メ トキシメチル)ベンズ アミド	67003-50-3	F	3.077	308

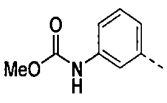
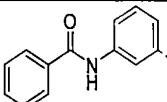
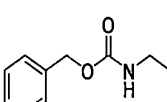
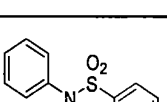
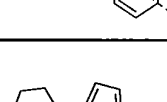
10

20

30

40

【表 3 1 - 2】

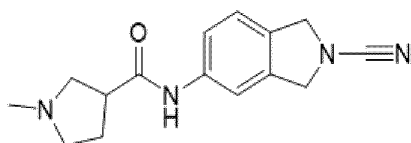
実施例	R-	名前	Acid CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 89		(3-((2-シアノイソインドリン-4-イル)カルボニル)フェニル)カルバミン酸メチル	209551-66-6	H	2.328	337
実施例 90		3-ベンズアミド-N-(2-シアノイソインドリン-4-イル)ベンズアミド	587-54-2	G	2.714	383
実施例 91		(4-((2-シアノイソインドリン-4-イル)カルボニル)ベンジル)カルバミン酸ベンジル	58933-52-1	G	2.858	427
実施例 92		N-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-4-(N-フェニルスルファモイル)ベンズアミド	6314-72-3	H	1.982	419
実施例 93		N-(2-シアノイソインドリン-4-イル)-5-モルホリノチオフェン-2-カルボキサミド	332345-27-4	F	3.087	355

【0398】

実施例 94

N-(2-シアノイソインドリン-5-イル)-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド

【化73】



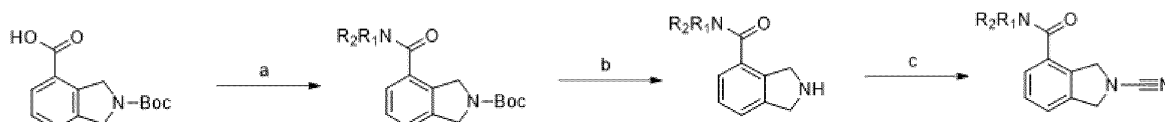
【0399】

これは、スキームHに従って、工程aにおいて、4-アミノ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS番号 871013-98-8) 及び 1-メチル-2-オキソ-4-ピロリジンカルボン酸 (CAS番号 42346-68-9) を使用して合成した。LCMS: 方法D、3.022分、MS: ES+ 270.98。

【0400】

スキームI

【化74】



【0401】

試薬及び条件: a)  $R_1R_2NH$ 、EDC、HOBt、THF; b) TFA、EtOAc; c) CNBr、 $K_2CO_3$ 、THF。

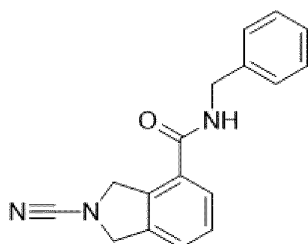
## 【0402】

## 実施例 95

N - ベンジル - 2 - シアノイソインドリン - 4 - カルボキサミド

スキーム I に従って調製した。

## 【化75】



10

## 【0403】

## 工程 a

THF (3 ml) 中の 2 - (tert - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 4 - カルボン酸 (中間体 7、0.3 g、1.14 mmol) の溶液に、EDC (0.12 g、1.254 mmol) 及び HOBt (0.088 g、0.57 mmol) を室温で窒素雰囲気下に加えた。ベンジルアミン (0.11 g、1.02 mmol) を加え、反応混合液を室温で 40 分間攪拌した。得られた反応混合液を水 (100 ml) に注ぎ、固体 NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化した。得られた混合液を EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (ベンジルカルバモイル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.4 g、1.13 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.340 分、MS: ES+ 370.48 (M+18)。

20

## 【0404】

## 工程 b

EtOAc (5 ml) 中の 4 - (ベンジルカルバモイル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.4 g、1.13 mmol) の溶液に、0 で TFA (1 ml、11.36 mmol) を加えた。反応混合液を 80 で 3 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、N - ベンジルイソインドリン - 4 - カルボキサミド TFA 塩 (0.513 g、1.40 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.583 分、MS: ES+ 253.43。

30

## 【0405】

## 工程 c

THF (3 ml) 中の N - ベンジルイソインドリン - 4 - カルボキサミド TFA 塩 (0.513 g、1.39 mmol) の溶液に、室温で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.55 g、4.02 mmol) を加え、5 分間攪拌した。臭化シアン (0.23 g、2.21 mmol) を加え、反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を真空下で濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 70% EtOAc) により精製して、N - ベンジル - 2 - シアノイソインドリン - 4 - カルボキサミド (0.114 g、0.41 mmol) を得た。LCMS: 方法 B、5.531 分、MS: ES+ 278.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.12 (t, J = 4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.30 - 7.40 (m, 4 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 4.47 (d, J = 6 Hz, 2 H)。

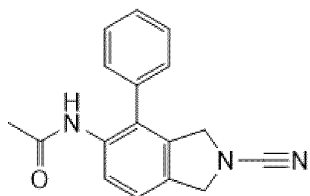
40

## 【0406】

## 実施例 96

N - (2 - シアノ - 4 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) アセトアミド

## 【化76】



## 【0407】

## 工程 a

MeCN (120 ml) 中の 2,3-ジメチル-6-ニトロアニリン (CAS 番号 59146-96-2, Alfa aesar から入手可能) (4.5 g, 27.1 mmol) の溶液に、亜硝酸 tert-ブチル (4.96 ml, 40.6 mmol) を 0 で滴加した。反応混合液を 0 で 45 分間攪拌した。臭化銅 (II) (4.23 g, 10.83 mmol) を 0 で反応混合液に少しずつ加えた。反応混合液を室温に温め、20 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (250 ml) に注いだ。得られた反応混合液を EtOAc (3 × 70 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 × 50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 2.4% EtOAc) により精製して、2-ブロモ-3,4-ジメチル-1-ニトロベンゼン (10.5 g, 45.857 mmol) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 6H)。

## 【0408】

## 工程 b

水 (132 ml) 及びピリジン (52.5 ml) の混合液に、2-ブロモ-3,4-ジメチル-1-ニトロベンゼン (5.25 g, 22.83 mmol) を室温に加えた。反応混合液を 60 で加熱した。KMnO<sub>4</sub> (56.49 g, 376.6 mmol) を、60 で反応混合液に 15 分かけて少しずつ加えた。反応混合液を 90 で 4 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。反応混合液をセライト床を通して濾過し、熱水 (50 ml) で洗浄した。得られた濾液を 0 に冷却し、1 M HCl を使用して pH 4 に酸性化した。得られた混合液をジエチルエーテル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 × 50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-4-ニトロフタル酸 (7.2 g, 24.920 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.577 分、MS: ES- 288。

## 【0409】

## 工程 c

o-キシレン (50 ml) 中の 3-ブロモ-5-ニトロフタル酸 (7.2 g, 24.920 mmol) の溶液に、室温で尿素 (4.48 g, 74.76 mmol) を加えた。反応混合液を 150 で 8 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却した。得られた反応混合液を水 (70 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 35 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 × 40 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20~25% EtOAc) により精製して、4-ブロモ-5-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン (3.5 g, 12.962 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.832 分、MS: ES- 269; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.88 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H)。

## 【0410】

## 工程 d

THF (5 ml) 中の 4-ブロモ-6-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン (0. 50

15 g、0.555 mmol)の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (0.314 g、8.332 mmol)を室温に加えた。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.03 ml、8.332 mmol)を、0 で反応混合液に滴加した。反応混合液を0 で20分間攪拌した。次に、反応混合液を70 で70時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却した。追加の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.35 ml、2.775 mmol)を、0 で反応混合液に加えた。次に、反応混合液を70 で16時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した19個の他のバッチと合わせた。反応混合液を1M  $\text{HCl}$  (40 ml)に注ぎ、100 で30分間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、飽和 $\text{NaOH}$ 溶液(250 ml)を使用して塩基性化した。合わせた有機相を食塩水(2×70 ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-プロモイソインドリン-5-アミン(1.0 g、4.716 mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS:方法I、3.240分、MS:ES+ 212.85, 214.8;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 6.93 (d, J=8.63 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8 Hz, 1H), 5.18 (br s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (s, 2H)。

## 【0411】

## 工程 e

THF (20 ml)中の4-プロモイソインドリン-5-アミン(1.0 g、4.716 mmol)の溶液に、0 でTEA (1.9 ml、14.148 mmol)を加えた。Boc無水物(0.82 g、3.772 mmol)を0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を水(50 ml)に注ぎ、EtOAc (3×30 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(2×50 ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中30% EtOAc)により精製して、5-アミノ-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.5 g、1.602 mmol)を得た。LCMS:方法A、2.337分、MS:ES+ 313.1, 315.1;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.00 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.53 (d, J=10.4 Hz, 2H), 4.43 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J=4 Hz, 9H)。

## 【0412】

## 工程 f

THF (15 ml)中の5-アミノ-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.2 g、0.641 mmol)の溶液に、0 で $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.26 g、1.923 mmol)を加えた。反応混合液に0 で塩化アセチル(0.05 ml、0.769 mmol)を滴加した。反応混合液を室温で2時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(30 ml)に注ぎ、EtOAc (3×10 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(2×15 ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-アセトアミド-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.14 g、0.395 mmol)を得た。LCMS:方法A、2.132分、MS ES- 353.09。

## 【0413】

## 工程 g

1,4-ジオキサン:水(8:2)(15 ml)中の5-アセトアミド-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.14 g、0.395 mmol)、フェニルボロン酸(0.096 g、0.790 mmol)、及び $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.083 g、0.790 mmol)を、室温で30分間脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.029 g、0.039 mmol)を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を80 で4時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却した。得られた反応混合液を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(30 ml)に注ぎ、EtOAc (3×10 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(2×15 ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中25~30% EtOAc)により精製して、5-アセトアミド-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

tert - ブチル ( 0 . 1 1 g、 0 . 3 1 2 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A、 2 . 2 7 5 分、 MS: ES+ 353.3。

【 0 4 1 4 】

工程 h

D C M ( 2 0 m l ) 中の 5 - アセトアミド - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 1 g、 0 . 2 7 3 m m o l ) の溶液に、室温で T F A ( 0 . 7 m l ) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を D C M ( 3 × 2 5 m l ) で共沸蒸留し、最後に高真空下で乾燥して、 N - ( 4 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) アセトアミド T F A 塩 ( 0 . 1 2 g、 0 . 3 2 7 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 I、 2 . 5 5 0 分、 MS: ES+ 252.96。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

10

【 0 4 1 5 】

工程 i

T H F ( 2 0 m l ) 中の N - ( 4 - フェニルイソインドリン - 5 - イル ) アセトアミド T F A 塩 ( 0 . 1 2 g、 0 . 3 2 7 m m o l ) の溶液に、室温で  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 4 5 g、 0 . 9 8 3 m m o l ) を加えた。臭化シアン ( 0 . 0 4 g、 0 . 3 9 3 m m o l ) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 1 0 分間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 3 0 m l ) に注ぎ、 E t O A c ( 3 × 1 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 × 5 0 m l ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( D C M 中 2 % M e O H ) により精製して、標題化合物 ( 0 . 0 5 g、 0 . 1 8 0 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 D、 3 . 5 8 5 分、 MS: ES+ 277.89; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.10 (s, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 4H), 7.27 - 7.29 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.80 (s, 3H)。

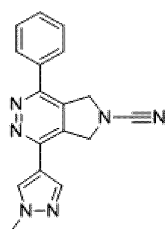
20

【 0 4 1 6 】

実施例 9 7

1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 6 - カルボニトリル

【 化 7 7 】



30

【 0 4 1 7 】

工程 a

C C l <sub>4</sub> ( 1 5 0 m l ) 中の 3 , 6 - ジクロロ - 4 , 5 - ジメチルピリダジン ( C A S 番号 3 4 5 8 4 - 6 9 - 5、 Accela chembio から入手可能 ) ( 6 g、 3 3 . 9 m m o l ) の溶液に、 N B S ( 1 8 . 0 8 g、 1 0 1 . 6 m m o l ) 及び A I B N ( 0 . 0 5 5 g、 0 . 3 3 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を 8 0 ° で 1 6 時間加熱した。得られた反応混合液を濾過し、溶媒を留去して、 4 , 5 - ビス ( プロモメチル ) - 3 , 6 - ジクロロピリダジン ( 1 1 g、 3 2 . 8 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A、 2 . 1 0 2 分、 MS: ES+ 335.18。

40

【 0 4 1 8 】

工程 b

D M F 中のトリチルアミン ( C A S 番号 5 8 2 4 - 4 0 - 8 ; 8 . 5 g、 3 2 . 9 3 m m o l ) の溶液に、室温で D I P E A ( 1 7 . 6 m l、 9 8 . 8 m m o l ) を加えた。反応混合液に 4 , 5 - ビス ( プロモメチル ) - 3 , 6 - ジクロロピリダジン ( 1 1 g、 3 2

50

． 85 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 60 で 2 時間攪拌した。得られた混合液を水 (300 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 2% EtOAc) により精製して、1, 4 - ジクロロ - 6 - トリチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン (1.5 g、3.46 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、3.023 分、MS: ES+ 243.33。

## 【0419】

## 工程 c

1, 4 - ジオキサン (14 ml) 中の 1, 4 - ジクロロ - 6 - トリチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン (1.4 g、3.24 mmol) の溶液に、フェニルボロン酸 (0.395 g、3.24 mmol) を室温で加えた。水 (0.5 ml) 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.05 g、9.721 mmol) の溶液を、室温で反応混合液に加えた。反応混合液を N<sub>2</sub> で 15 分間脱気した。Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.375 g、0.324 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を 80 で 4 時間加熱した。得られた混合液を室温まで冷却し、水 (25 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (3 × 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% EtOAc) により精製して、1 - クロロ - 4 - フェニル - 6 - トリチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン (0.38 g、0.80 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、3.076 分、MS: ES+ 474.5。

## 【0420】

## 工程 d

DMF (8 ml) 中の 1 - クロロ - 4 - フェニル - 6 - トリチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン (0.3 g、0.63 mmol) の溶液に、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (CAS 番号 761446 - 44 - 0) (0.131 g、0.634 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.262 g、1.902 mmol) を室温で加えた。反応混合液を N<sub>2</sub> で 15 分間脱気した。Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.073 g、0.063 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液をマイクロ波中 110 で 30 分間加熱した。得られた混合液を水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 6 - トリチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [[3, 4 - d] ピリダジン (0.4 g、0.77 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.742 分、MS: ES+ 520.58。

## 【0421】

## 工程 e

DCM (5 ml) 中の 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 6 - トリチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン (0.35 g、0.674 mmol) に、0 で TFA (0.153 g、1.34 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮して、1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン TFA 塩 (0.3 g、0.562 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.401 分、MS: ES+ 278.53。

## 【0422】

## 工程 f

THF (6 ml) 中の 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリダジン TFA 塩 (0.3 g、0.562 mmol) の溶液に、室温で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.44 g、3.18 mmol) を加え、10 分間攪拌した。臭化シアン (0.11 g、1.08 mmol) を室温で反応混合液に加え、1 時間攪拌した。得られた混合液を水 (10 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。

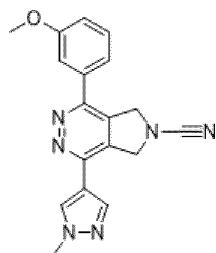
得られた粗物質を、分取HPLCによりWaters Sunfire C18 (250 × 19) mm、5 μmカラムを使用し、移動相として35 ~ 100% MeCN / 水を流速16.0 ml / mで使用して、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボニトリル(0.016 g、0.052 mmol)を得た。LCMS: 方法E、3.302分、MS: ES+ 373.53; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.45 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H)。

## 【0423】

## 実施例182

1-(3-メトキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボニトリル

## 【化78】



## 【0424】

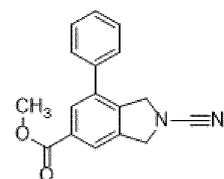
実施例97について記載された手順と同様の手順を使用して、工程cにおいて3-メトキシフェニルボロン酸を使用して合成した。LCMS: 方法H、保持時間2.331分、MS: ES+ 333.1。

## 【0425】

## 実施例98

2-シアノ-7-フェニルイソインドリン-5-カルボン酸メチル

## 【化79】



## 【0426】

## 工程a

DCM (30 ml) 中の3,4-ジメチル安息香酸 (5.000 g、33.3 mmol) の溶液に、0 で AlCl<sub>3</sub> (6.6 g、49.624 mmol) を加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌した。DCM (10 ml) 中の臭素 (3.500 g、22.01 mmol) の溶液を加え、反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した2つの他のバッチと合わせ、減圧下で溶媒を留去した。得られた混合液を氷冷水 (120 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-プロモ-4,5-ジメチル安息香酸 (22.00 g、96.49 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法E、4.151分、MS: ES+ 229.03。

## 【0427】

## 工程b

MeOH (200 ml) 中の3-プロモ-4,5-ジメチル安息香酸 (22.00 g、



96.49 mmol) の溶液に、室温で濃  $H_2SO_4$  (5 ml) を加えた。反応混合液を 12 時間還流した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた混合液を水 (300 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - プロモ - 4, 5 - ジメチル安息香酸メチル (15.00 g、61.73 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.37 (s, 6 H)。

## 【0428】

## 工程 c

$CCl_4$  (250 ml) 中の安息香酸 3 - プロモ - 4, 5 - ジメチル (25.00 g、102.88 mmol) の溶液に、室温で NBS (36.6 g、205.62 mmol) を加えた。得られた反応混合液を UV 光源に暴露して温度を上げ、このようにして反応混合液を 80 °C で 15 分間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却した。得られた反応混合液をセライト床を通して濾過し、 $CCl_4$  (2 × 50 ml) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、3 - プロモ - 4, 5 - ビス (プロモメチル) 安息香酸メチル (46.0 g、定量的) を得た。LCMS: 方法 E、5.174 分;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.83 - 8.11 (m, 2 H), 4.79 - 4.95 (m, 2 H), 3.86 - 3.88 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H)。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

## 【0429】

## 工程 d

THF (200 ml) 中の 3 - プロモ - 4, 5 - ビス (プロモメチル) 安息香酸メチル (46.00 g、114.71 mmol) の溶液に、0 °C で TEA (24.2 ml、174.2 mmol) を加えた。ベンジルアミン (12.40 g、115.9 mmol) を 0 °C で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を室温で 5 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (200 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 300 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、2 - ベンジル - 7 - プロモイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル (6.00 g、17.34 mmol) を得た。LCMS: 方法 E、3.337 分、MS: ES+ 346.02。

## 【0430】

## 工程 e

クロロベンゼン (12.4 ml) 中の 2 - ベンジル - 7 - プロモイソインドリン - 5 - カルボキシレート (2.000 g、5.797 mmol) の溶液に、4 °C のモレキュラーシーブ (1.1 g) を室温で加えた。得られた反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。クロロ蟻酸 1 - クロロエチル (1.650 g、11.546 mmol) を室温で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を 90 °C で 2 時間加熱した。得られた反応混合液をセライト床を通して濾過し、クロロベンゼン: MeOH (1:1, 10 ml) で洗浄した。合わせた濾液を 70 °C で 2 時間加熱した。得られた反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。得られた沈殿物を真空下で濾別し、n - ヘキサン (30 ml) で洗浄し、真空下で乾燥して、7 - プロモイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル HCl 塩 (1.500 g、5.128 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.432 分、MS: ES+ 256.18。

## 【0431】

## 工程 f

DMF (30 ml) 中の 7 - プロモイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル HCl 塩 (1.500 g、5.128 mmol) の溶液に、0 °C で TEA (0.710 g、7.029 mmol) を加えた。Boc 無水物 (1.270 g、5.825 mmol) を 0 °C で反応液に加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。得られた反応混合液を氷冷水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を n - ヘキサン (2 × 5 ml) で粉砕して、7 - プロモイソインドリン - 2, 5 - ジカルボン酸 2 - (tert - ブチル)

10

20

30

40

50

5 - メチル ( 1 . 7 0 0 g、 4 . 7 7 5 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 C、 8 . 4 2 1 分、 MS: ES+ 300 (M-56);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.99 (s, 1 H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 4.58 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H)。

**【 0 4 3 2 】**

## 工程 g

マイクロ波管中で調製した、 1 , 4 - ジオキサン : 水 ( 2 : 1、 1 0 m l ) 中の 7 - ブロモイソインドリン - 2 , 5 - ジカルボン酸 2 - ( t e r t - ブチル ) 5 - メチル ( 0 . 2 5 0 g、 0 . 7 0 2 m m o l ) の溶液に、フェニルボロン酸 ( 0 . 1 0 1 g、 0 . 8 4 3 m m o l ) を室温で加えた。得られた反応混合液を 1 5 分間脱気した。反応混合液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 2 2 1 g、 2 . 1 0 0 m m o l ) 及び  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 0 . 0 4 0 g、 0 . 0 3 4 m m o l ) を加えた。反応混合液を密閉し、マイクロ波中 8 0 で 3 時間加熱した。得られた混合液を水 ( 3 0 m l ) に注ぎ、EtOAc ( 3 x 2 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 5 % EtOAc) により精製して、7 - フェニルイソインドリン - 2 , 5 - ジカルボン酸 2 - ( t e r t - ブチル ) 5 - メチル ( 0 . 1 9 0 g、 0 . 5 3 8 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 E、 5 . 3 7 1 分、 MS: ES + 339.28 (M-15);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.95 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 5 H), 4.70 - 4.72 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 1.44 (d, J=15.2 Hz, 9 H)。

10

20

**【 0 4 3 3 】**

## 工程 h

DCM ( 1 0 m l ) 中の 7 - フェニルイソインドリン - 2 , 5 - ジカルボン酸 2 - ( t e r t - ブチル ) 5 - メチル ( 0 . 1 8 5 g、 0 . 5 2 4 m m o l ) の溶液に、 0 で T F A ( 1 m l ) を加えた。反応混合液を 4 0 で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を D C M ( 2 x 1 0 m l ) と共溶媒を留去した。得られた残留物をジエチルエーテル ( 2 x 1 0 m l ) で粉碎し、真空下で乾燥して、7 - フェニルイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル T F A 塩 ( 0 . 1 4 8 g、 定量的 ) を得た。 L C M S : 方法 E、 2 . 9 4 4 分、 MS: ES+ 254.17;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 9.49 (br s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 5 H), 4.64 - 4.67 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H)。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

30

**【 0 4 3 4 】**

## 工程 i

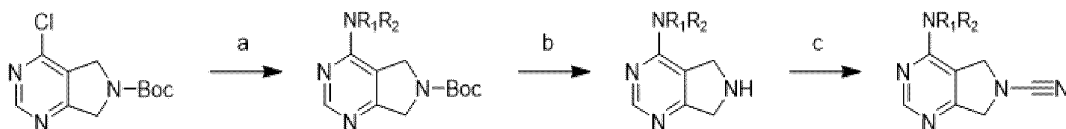
T H F ( 1 0 m l ) 中の 7 - フェニルイソインドリン - 5 - カルボン酸メチル T F A 塩 ( 0 . 1 4 0 g、 0 . 5 5 0 m m o l ) の溶液に、 0 で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 2 2 9 g、 1 . 6 5 9 m m o l ) を加えた。臭化シアン ( 0 . 0 7 0 g、 0 . 6 6 3 m m o l ) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を 0 で 1 時間撪拌した。得られた反応混合液を水 ( 2 0 m l ) に注ぎ、EtOAc ( 2 x 2 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー ( D C M 中 1 % M e O H ) により精製して、標題化合物 ( 0 . 0 5 2 g、 0 . 1 8 7 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 E、 4 . 3 8 4 分、 MS: ES+ 279.33;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.93 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.43-7.55 (m, 5 H), 4.95 (s, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H)。

40

**【 0 4 3 5 】**

## スキーム J

## 【化80】



## 【0436】

試薬及び条件：a) DIPEA、IPA、又はTEA、MeCN；b) HCl/EtOAc又はTFA、DCM、2時間；c) BrCN、NaHCO<sub>3</sub>、EtOH、又はBrCN、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF。

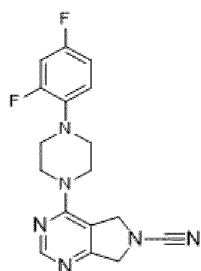
10

## 【0437】

## 実施例99

4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボニトリル

## 【化81】



20

## 【0438】

## 工程a

IPA(1ml)中の4-クロロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチル(0.2mmol)及び1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン(0.6mmol)の溶液に、DIPEA(0.6mmol)を加えた。反応混合液を100で16時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取TLC(PE/EtOAc=1:2)により精製して、4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチルを得た。MS: ES+ 418.4。

30

## 【0439】

## 工程b

EtOAc(1ml)中の4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチルの溶液に、HCl/EtOAc(4M、1ml)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。残留物4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジンを、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS: ES+ 318.3。

40

## 【0440】

## 工程c

EtOH(2ml)中の4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジンの溶液に、臭化シアン(0.2mmol)及びNaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol)を加えた。反応混合液を室温で16時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。粗製物を分取逆相HPLC(A:水中0.078%CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>、B:MeCN)により精製して(17.3mg、0.050mmol)を得た。LCMS:方法G、2.307分、MS: ES+ 343.0。

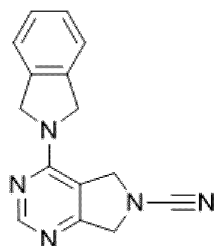
## 【0441】

## 実施例100

50

4 - (イソインドリン - 2 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]  
 プリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 8 2】



10

【 0 4 4 2】

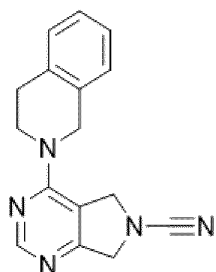
実施例 9 9 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a においてイソイン  
 ドリン塩酸塩を使用して合成した。LCMS：方法 D、3.718 分、MS：ES+ 264.57。

【 0 4 4 3】

実施例 1 8 3

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H  
 - ピロロ [ 3 , 4 - d ] プリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 8 3】



20

【 0 4 4 4】

実施例 9 9 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において 1 , 2 ,  
 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンを使用して合成した。LCMS：方法 D、4.058 分、MS：ES+ 278.1。

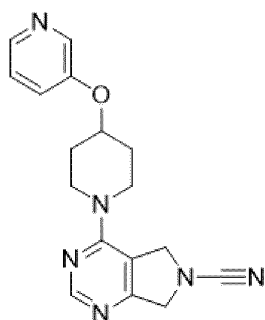
30

【 0 4 4 5】

実施例 1 0 1

4 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イルオキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 7 - ジヒドロ  
 - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] プリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 8 4】



40

【 0 4 4 6】

工程 a

DCM ( 6 ml ) 中の 6 - Boc - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3  
 , 4 - d ] プリミジン ( CAS 番号 1 0 5 3 6 5 7 - 1 5 - 0 、 Advanced ChemBlocks か  
 ら入手可能 ) ( 0 . 3 0 0 g 、 1 . 1 7 3 mmol ) の溶液に、室温で TFA ( 1 . 5 m

50

1)を加えた。得られた反応混合液を室温で4時間攪拌した。得られた反応混合液から減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をジエチルエーテル(2×5ml)と共に溶媒を留去し、真空下で乾燥して、4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジンTFA塩(0.330g、定量的)を得た。LCMS:方法I、2.211分、MS:ES+ 155.90。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。

## 【0447】

## 工程b

THF(10ml)中の4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジンTFA塩(0.330g、1.226mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.680g、4.927mmol)を室温に加えた。臭化シアン(0.160g、1.510mmol)を室温で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を室温で30分間攪拌した。得られた反応混合液を水(50ml)に注ぎ、EtOAc(3×25ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液(25ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、4-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル(0.180g、0.001mmol)を得た。LCMS:方法A、1.579分、MS:ES+ 180.80; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.01 (s, 1 H), 4.91 (s, 4 H)。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。

## 【0448】

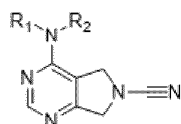
## 工程c

MeCN(2ml)中の4-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル(0.050g、0.277mmol)の溶液に、TEA(0.2ml、1.437mmol)を0で加えた。反応混合液を室温で5分間攪拌した。3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン二塩酸塩(CAS番号310880-81-0、Chembridgeから入手可能)(0.049g、0.197mmol)を加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を水(10ml)に注ぎ、EtOAc(3×10ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液(25ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中40~50%EtOAc)により精製して、4-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル(0.025g、0.077mmol)を得た。LCMS:方法D、3.981分、MS:ES+ 322.96; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.44 (s, 1 H), 8.33 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.46 - 7.48 (m, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.77 - 4.80 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.94 - 3.97 (m, 2 H), 3.47 - 3.51 (m, 2 H), 2.01 - 2.04 (m, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 2 H)。

## 【0449】

表9の化合物は、実施例101と同様の方法で調製した。

## 【化85】



10

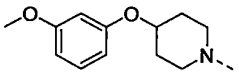
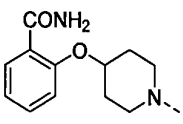
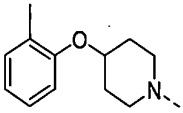
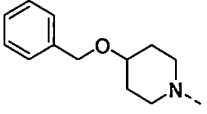
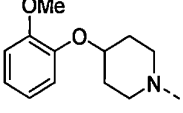
20

30

40

【表 3 2】

表 9

実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 102		4-(4-(3-メトキシフ エノキシ)ピペリジン -1-イル)-5,7-ジヒド ロ-6H-ピロロ[3,4-d] ピリミジン-6-カルボ ニトリル	162402-37-1	D	4.340	352.10
実施例 103		2-((1-(6-シアノ-6,7 -ジヒドロ-5H-ピロロ [3,4-d]ピリミジン-4 -イル)ピペリジン-4- イル)オキシ)ベンズ アミド	907159-01-7	D	3.294	365.01
実施例 184		4-(4-(o-トリルオキ シ)ピペリジン-1-イ ル)-5,7-ジヒドロ-6H -ピロロ[3,4-d]ピリ ミジン-6-カルボニト リル	63843-42-5	D	4.729	336.07
実施例 185		4-(4-(ベンジルオキ シ)ピペリジン-1-イ ル)-5,7-ジヒドロ-6H -ピロロ[3,4-d]ピリ ミジン-6-カルボニト リル	76716-51-3	D	5.117	336
実施例 186		4-(4-(2-メトキシフ エノキシ)ピペリジン -1-イル)-5,7-ジヒド ロ-6H-ピロロ[3,4-d] ピリミジン-6-カルボ ニトリル	28033-32-1	D	4.094	352.1

10

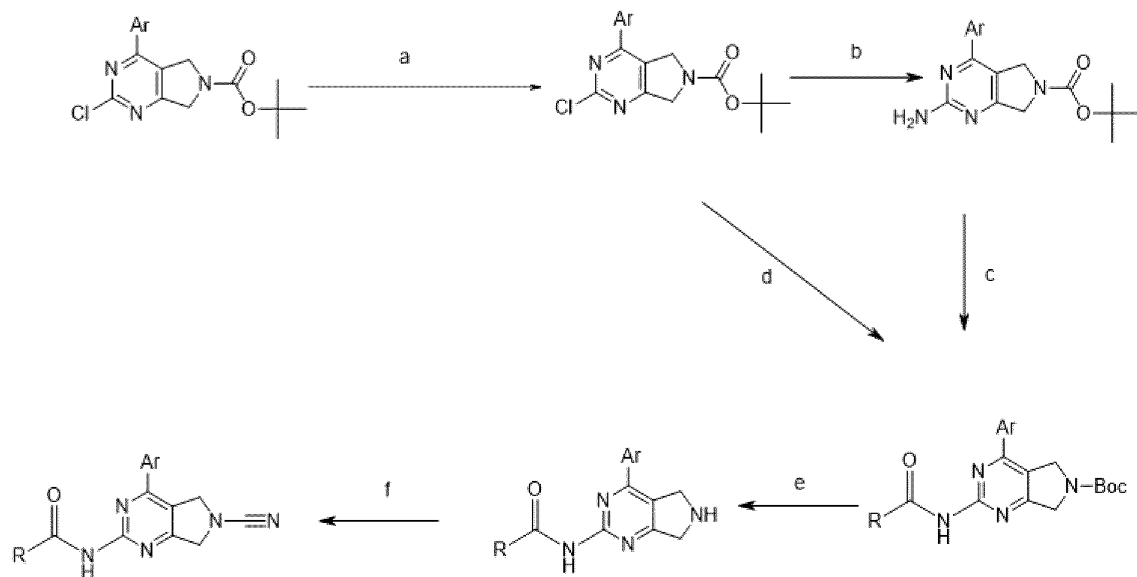
20

30

【0450】

スキーム K

## 【化86】



## 【0451】

試薬及び条件：a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 、1,4-ジオキサン、水；b) アンモニア、100psi、THF；c)  $(\text{RCO})_2\text{O}$ 、DMA P、TEA；d)  $\text{RCONH}_2$ 、キサントホス、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、1,4-ジオキサン；e) TFA、DCM；f)  $\text{BrCN}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、THF。

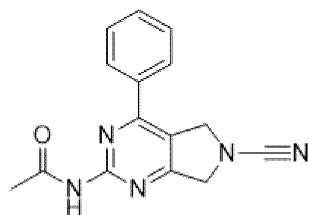
20

## 【0452】

## 実施例104

N-(6-シアノ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド  
(スキームKに従って調製した)

## 【化87】



## 【0453】

## 工程a

1,4-ジオキサン(13.5ml)中の2,4-ジクロロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチル(CAS番号903129-71-5、Advance chem blockから入手可能)(0.4g、1.378mmol)及びフェニルボロン酸(0.17g、1.378mmol)の溶液を、室温で調製した。水(1.5ml)中の $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.29g、2.757mmol)の溶液を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を窒素を用いて室温で15分間脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.10g、0.137mmol)を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を90で2時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水(30ml)に注ぎ、DCM(3x30ml)で抽出した。合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10%EtOAc)により精製して、2-クロロ-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.35g、1.057mmol)を得た。LCMS：方法A、2.767分、MS：ES+ 332.59； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz

40

50

z, DMSO-d6) ppm 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.64 (d, J=8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

## 【0454】

## 工程 b

オートクレーブ中のTHF (20 ml) 中の2-クロロ-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.35 g, 1.057 mmol)の溶液を、アンモニアガスで-78で5分間パージした。反応混合液を密閉し、100 psiのアンモニアガス圧を加え、反応混合液を50で15時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、注意深く圧力を解放した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン中20~40% EtOAc)により精製して、2-アミノ-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.091 g, 0.292 mmol)を得た。LCMS: 方法A、2.168分、MS: ES+ 313.58。

10

## 【0455】

## 工程 c

Ac<sub>2</sub>O (2 ml) 中の2-アミノ-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.08 g, 0.256 mmol)の溶液に、室温でTEA (0.05 g, 0.512 mmol)及びDMAP (0.015 g, 0.128 mmol)を加えた。反応混合液を70で1時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、冷水(30 ml)で希釈した。得られた混合液のpHを、連続的に攪拌しながら、固体Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をゆっくりと添加して9に調整した。得られた混合液をEtOAc (2 x 30 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中72% EtOAc)により精製して、2-アセトアミド-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.07 g, 0.197 mmol)を得た。LCMS: 方法A、2.218分、MS: ES+ 355.65; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 10.67 (d, J=6 Hz, 1H), 7.93 - 7.99 (m, 2H), 7.57 - 7.59 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

20

30

## 【0456】

## 工程 e、f

標題化合物を、実施例1の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法D、3.322分、MS: ES+ 280.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 10.72 (s, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

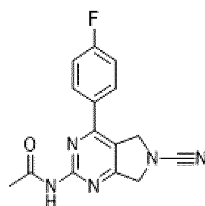
## 【0457】

## 実施例 187

N-(6-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド

40

## 【化88】



## 【0458】

実施例104について記載された手順と同様の手順を使用して、工程aにおいて(4-フルオロフェニル)ボロン酸(CAS番号1765-93-1)を使用して、合成した。

50

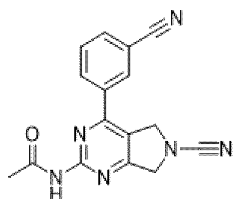


L C M S : 方法 I、2.36分、MS: ES+ 298。

【0459】

実施例105

N - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 - シアノフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アセトアミド  
( スキーム K の工程 a、d、e、f に従って調製した )  
【化89】



10

【0460】

工程 a

実施例104の工程 a に記載のように行った。

【0461】

工程 d

1,4-ジオキササン(5ml)中の2-クロロ-4-(3-シアノフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル(0.350g、0.983mmol)の溶液に、室温でアセトアミド(0.069g、1.169mmol)を加えた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.271g、1.963mmol)を室温で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を15分間脱気した。キサントホス(0.056g、0.096mmol)を室温で反応混合液に加えた。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.089g、0.098mmol)を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を100℃で1時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、氷冷水(50ml)に注いだ。得られた混合液をEtOAc(3×40ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5%EtOAc)により精製して、2-アセトアミド-4-(3-シアノフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル(0.300g、0.791mmol)を得た。L C M S : 方法 A、2.036分、MS: ES+ 380.44; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.76 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=8.0, 3.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.90 - 7.83 (m, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.58 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.47 (s, 9 H)。

20

30

【0462】

工程 e、f

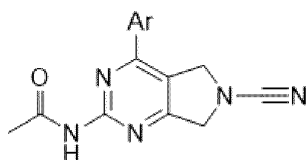
実施例1の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して行った。L C M S : 方法 D、3.261分、MS: ES+ 305.00; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.82 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H)。

40

【0463】

表10の化合物は、実施例105について記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

【化90】



50

【表 3 3】

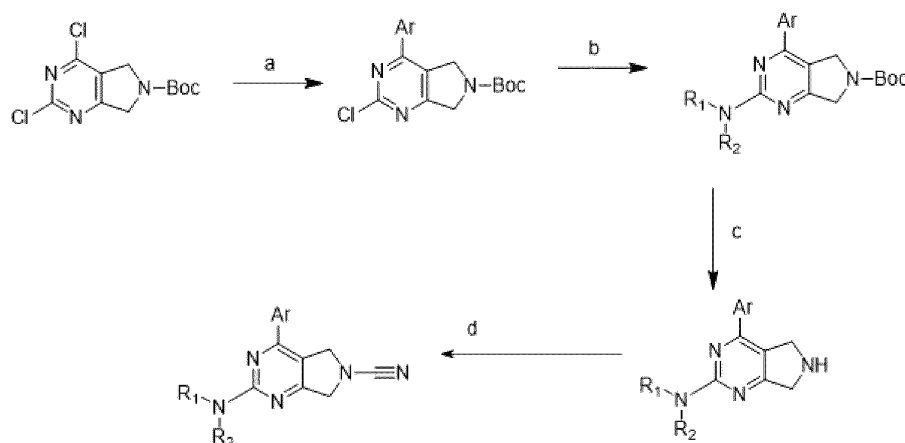
表 1 0

実施例	Ar-	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 106		N-(6-シアノ-4-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド	179113-90-7	D	4.150	363.95
実施例 107		N-(6-シアノ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド	761446-44-0	D	2.527	283.99
実施例 108		N-(3-(2-アセトアミド-6-シアノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミド	78887-39-5	D	2.851	336.94
実施例 109		N-(6-シアノ-4-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド	148355-75-3	D	2.078	372.92

【 0 4 6 4 】

スキーム L

【化 9 1】



【 0 4 6 5 】

試薬及び条件：a)  $ArB(OH)_2$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、1,4-ジオキサン、水；又は $K_2CO_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、1,4-ジオキサン、水；b)  $R_1R_2NH$ 、THF、又は $R_1R_2NH$ 、DIPEA、IPA；c) TFA、DCM、又はHCl/EtOAc；d) BrCN、 $K_2CO_3$ 、又はBrCN、NaHCO<sub>3</sub>、EtOH。

【 0 4 6 6 】

実施例 1 1 0

2 - ( ( ( 1 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) - 4 - フェニル -

10

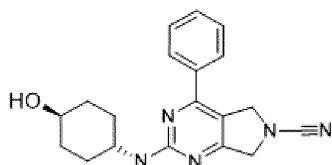
20

30

40

50

5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボニトリル  
(スキームLに従って調製した)  
【化92】



【0467】

10

工程 a

1,4-ジオキサソ(250 ml)及び水(50 ml)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル(20 g、68.9 mmol)、フェニルボロン酸(8.40 g、68.9 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(28.58 g、206.8 mmol)、及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7.97 g、6.89 mmol)の混合液を脱気し、N<sub>2</sub>で3回パージし、次に混合液を、N<sub>2</sub>雰囲気下で105で16時間撹拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、1,4-ジオキサソを除去した。残留物を水(400 ml)で希釈し、DCM(300 ml × 3)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(600 ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 14/1 ~ 12/1)により精製した。2-クロロ-4-フェニル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル(14 g、純度80%)を無色の油として得て、これを次の工程で直接使用した。

20

【0468】

工程 b

IPA(1 ml)中の2-クロロ-4-フェニル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.2 mmol)及び(1R,4R)-4-アミノシクロヘキサノール(0.6 mmol)の溶液に、DIPEA(0.6 mmol)を加えた。反応混合液を100で16時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(PE/EtOAc = 1:2)により精製して、2-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-4-フェニル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチルを得た。MS: ES+ 411.5。

30

【0469】

工程 c

EtOAc(1 ml)中の2-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-4-フェニル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチルの溶液に、HCl/EtOAc(4 M、1 ml)を加えた。反応混合液を室温で2時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。残留物(1R,4R)-4-((4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサノールを得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した、MS: ES+ 311.3。

40

【0470】

工程 d

EtOH(2 ml)中の(1R,4R)-4-((4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサノールの溶液に、臭化シアン(0.2 mmol)及びNaHCO<sub>3</sub>(0.6 mmol)を加えた。反応混合液を室温で16時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。粗製物を分取逆相HPLC(A:水中0.078%CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>、B:MeCN)により精製して、(49.4 mg、0.146 mmol)を得た。LCMS:方法G、2.786分、MS:

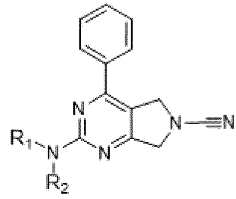
50

ES+ 336.1。

【 0 4 7 1 】

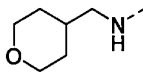
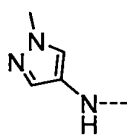
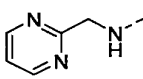
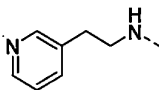
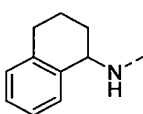
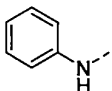
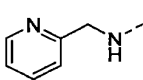
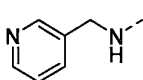
スキーム L に従い、実施例 1 1 0 と同様の方法で表 1 1 の化合物を調製した。

【 化 9 3 】



【表 3 4 - 1】

表 1 1

実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 111		4-フェニル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	130290-79-8	G	2.61	336
実施例 112		2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1063734-49-5	G	2.823	318
実施例 113		4-フェニル-2-((ピリミジン-2-イルメチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	60348-81-4	H	2.607	330
実施例 114		4-フェニル-2-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	2706-56-1	G	2.509	343
実施例 115		4-フェニル-2-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	2217-40-5	N	3.174	368
実施例 116		4-フェニル-2-(フェニルアミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	62-53-3	N	2.969	314
実施例 117		4-フェニル-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	3731-51-9	G	2.494	329
実施例 118		4-フェニル-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	3731-52-0	G	2.51	329

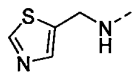
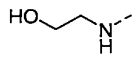
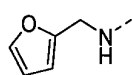
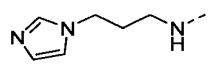
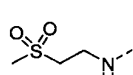
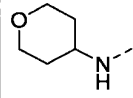
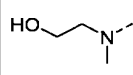
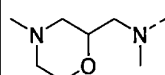
10

20

30

40

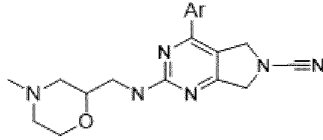
【表 3 4 - 2】

実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 119		4-フェニル-2-((チアゾール-5-イルメチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	131052-46-5	G	2.825	335
実施例 120		2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	141-43-5	H	2.521	282
実施例 121		2-((フラン-2-イルメチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	617-89-0	G	3.011	318
実施例 122		2-((3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5036-48-6	G	2.272	346
実施例 188		2-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	104458-24-4	I	2.43	344
実施例 189		4-フェニル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	38041-19-9	I	2.54	322
実施例 190		2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	109-83-1	D	3.96	296.04
実施例 191		2-(メチル((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	933752-31-9	D	4.453	365.08

【0472】

表 1 1 a の化合物は、スキーム L に従って、実施例 1 1 0 と同様の方法で工程 b において 4-メチル-2-モルホリンメタンアミンを使用して調製した。

【化94】



【表35】

表11a

実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 192		2-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-4-(ピリジン-3-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1692-25-7	J	1.13	352
実施例 193		4-(3-フルオロフェニル)-2-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	768-35-4	J	2.61	369
実施例 194		4-(4-フルオロフェニル)-2-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1765-93-1	J	2.63	369
実施例 195		N-(3-(6-シアノ-2-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミド	78887-39-5	E	3.219	408

【0473】

実施例123

2-(6-シアノ-2-(エチルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンズアミド

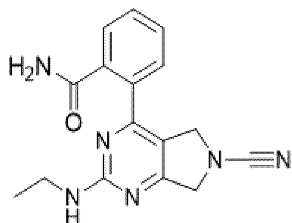
10

20

30

40

## 【化 9 5】



## 【 0 4 7 4】

実施例 1 1 0 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において 2 - (アミノカルボニル) フェニルボロン酸 (CAS 番号 3 8 0 4 3 0 - 5 4 - 6) 及び工程 b においてエチルアミン (THF 中 2 M) を使用して、合成した。LCMS: 方法 A、1 . 5 9 2 分、MS: ES+ 309.39。

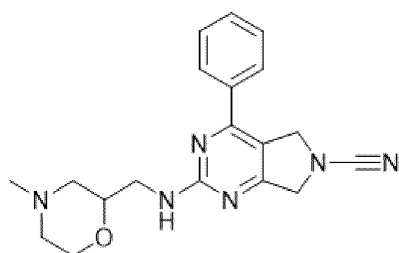
10

## 【 0 4 7 5】

実施例 1 2 4

2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル (スキーム L に従って調製した)

## 【化 9 6】



20

## 【 0 4 7 6】

工程 a

THF (10 ml) 中の 2 - クロロ - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 1 0 4 の工程 a に記載) (0 . 3 g、0 . 9 0 6 mmol) の溶液に、(4 - メチルモルホリン - 2 - イル)メタンアミン (CAS 番号 1 4 1 8 1 4 - 5 7 - 5、Enamine から入手可能) (0 . 1 6 g、1 . 1 7 7 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 100 °C で 15 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 7 % MeOH) により精製して、2 - ( ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 2 9 g、0 . 6 9 8 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1 . 8 9 0 分、MS : ES+ 426.67; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.83 - 7.92 (m, 2H), 7.52 - 7.55 (m, 3H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.40 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.66 (m, 1H), 3.41 - 3.50 (m, 3H), 2.74 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.57 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.93 - 1.99 (m, 1H), 1.74 (t, J=10 Hz, 1H), 1 . 46 (s, 9H)。

30

40

## 【 0 4 7 7】

工程 b、c

標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して上記中間体から合成した。LCMS: 方法 D、3 . 7 6 4 分、MS: ES+ 352.10。

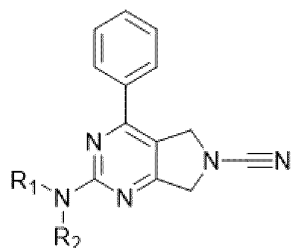
## 【 0 4 7 8】

50



表 1 2 の化合物を、スキーム L に従って、実施例 1 2 4 について記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

【化 9 7】



【表 3 6】

表 1 2

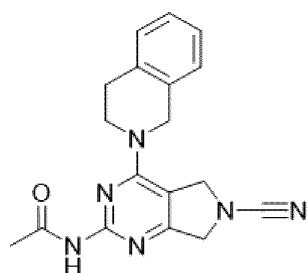
実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	名前	ハロゲン化 アリアル CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 125		2-(((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	14613-37-7	D	4.646	349.11
実施例 126		2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	863548-52-1	D	3.868	332.14
実施例 127		2-(((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)アミノ)-4-フェニル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	13005-11-3	D	4.328	335.47

【0479】

実施例 1 2 8

N-(6-シアノ-4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド

【化 9 8】



【0480】

工程 a

MeCN (20 ml) 中の 2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (CAS 番号 903129-71

10

20

30

40

50

- 5、Advanced Chem-blocksから入手可能) (2.000 g、6.896 mmol) の溶液に、0 で 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (CAS 番号 91 - 21 - 4、Alfa Aesar から入手可能) (0.917 g、6.895 mmol) を加えた。TEA (2.94 ml、21.25 mmol) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (4 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、2 - クロロ - 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (2.300 g、5.96 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.674 分、MS: ES+ 387.54; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.21 - 7.28 (m, 4 H), 4.82 - 4.86 (m, 4 H), 4.36 - 4.38 (m, 2 H), 3.82 - 3.87 (m, 2 H), 2.92 - 2.95 (m, 2 H), 1.46 - 1.47 (m, 9 H)。

10

## 【0481】

工程 b ~ d

これらは、実施例 105 の工程 d ~ f について記載された手順と同様の手順を使用して行った。LCMS: 方法 E、3.315 分、ES+ 335.17。

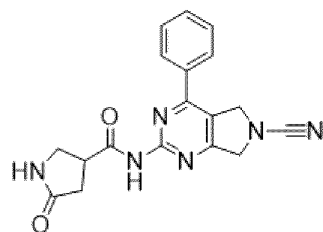
## 【0482】

実施例 129

N - (6 - シアノ - 4 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

20

## 【化99】



## 【0483】

工程 a

DCM (5 ml) 中の 2 - アミノ - 4 - フェニル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 104 の工程 a 及び b と同様にして調製、0.05 g、0.160 mmol) 及び 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 (CAS 番号 7268 - 43 - 1、Enamine から入手可能) (0.022 g、0.176 mmol) の溶液に、ピリジン (0.14 g、1.762 mmol) を 0 で加えた。オキシ塩化リン (0.24 g、1.602 mmol) を 0 で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。得られた反応混合液を水 (20 ml) に注ぎ、得られた混合液の pH を、固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> をゆっくりと添加することによって、ほぼ 7 に調整した。得られた混合液を EtOAc (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 3% MeOH) により精製して、2 - (5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - フェニル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (0.095 g、0.224 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.009 分、MS: ES+ 424.7。

30

40

## 【0484】

工程 b、c

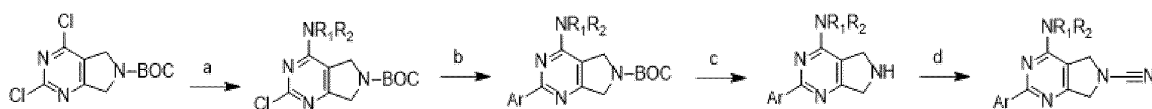
標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法 E、2.993 分、MS: ES+ 349.52。

## 【0485】

50

## スキーム M

## 【化100】



## 【0486】

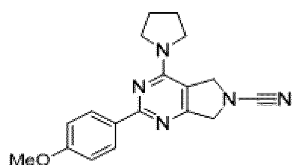
試薬及び条件：a)  $R_1R_2NH$ 、TEA、MeCN、b)  $ArB(OH)_2$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、1,4-ジオキサン、水；c) TFA、DCM；d)  $BrCN$ 、 $K_2CO_3$ 、THF。

## 【0487】

## 実施例130

2-(4-メトキシフェニル)-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

## 【化101】



## 【0488】

## 工程 a

MeCN (15 ml) 中の 2,4-ジクロロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル (CAS 番号 903129-71-5、Advance chem block から入手可能) (0.5 g、1.723 mmol) の溶液に、0 で TEA (0.36 ml、2.58 mmol) を加えた。ピロリジン (0.11 g、1.55 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水 (70 ml) に注いだ。残留物を EtOAc (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (30 ml) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (0.6 g、1.851 mmol) を得た。LCMS：方法 A、2.346 分、MS：ES+ 325.59。

## 【0489】

## 工程 b

1,4-ジオキサン：水 (9：1、10 ml) 中の 2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (0.100 g、0.308 mmol) の溶液に、4-メトキシフェニルボロン酸 (0.056 g、0.368 mmol) を室温で加えた。炭酸ナトリウム (0.065 g、0.613 mmol) を室温で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を 15 分間脱気した。 $Pd(PPh_3)_4$  (0.035 g、0.026 mmol) を室温で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を 130 で 16 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (3 × 10 ml) を使用して抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液 (2 × 10 ml) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、2-(4-メトキシフェニル)-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (0.048 g、0.121 mmol) を得た。LCMS：方法 A、2.446 分、MS：ES+ 397.38。

## 【0490】

10

20

30

40

50

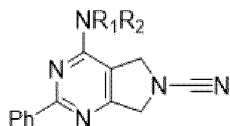
工程 c、d

標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS：方法 D、2.202 分、MS：ES+ 322.00；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.31 - 8.35(m, 2 H), 6.95 - 6.98 (m, 2 H), 5.05 (t, J=2.8 Hz, 2 H), 4.66 (t, J=2.4 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 4 H), 2.03 - 2.06 (m, 4 H)。

【0491】

表 13 の化合物は、実施例 130 について記載された手順と同様の手順を使用して合成した。

【化 102】



【表 37】

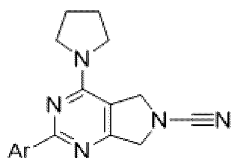
表 13

実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 131		1-(6-シアノ-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	115630-49-4	E	3.159	335.54
実施例 132		2-((6-シアノ-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド	1668-10-6	D	3.132	295.03
実施例 133		1-(6-シアノ-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド	137693-34-6	D	3.502	349.51

【0492】

表 14 の化合物は、実施例 130 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a においてピロリジンを使用して合成した。

【化 103】



10



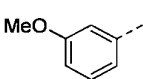

20

30

40

## 【表 3 8】

表 1 4

実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸/ エステル CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 134		2-(5-メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)-4-(ピ ロリジン-1-イル)-5, 7 -ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d]ピリミジン-6- カルボニトリル	936250-20-3	B	3.422	295.96
実施例 135		2-(2-メトキシフェニ ル)-4-(ピロリジン-1- イル)-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [3, 4-d]ピリ ミジン-6-カルボニト リル	5720-06-9	A	1.844	322.23
実施例 136		2-(3-メトキシフェニ ル)-4-(ピロリジン-1- イル)-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [3, 4-d]ピリ ミジン-6-カルボニト リル	10365-98-7	A	2.361	322.00
実施例 137		2-(ピリジン-3-イル)- 4-(ピロリジン-1-イ ル)-5, 7-ジヒドロ-6H- ピロロ [3, 4-d]ピリミ ジン-6-カルボニトリ ル	1692-25-7	D	3.783	293.03

10

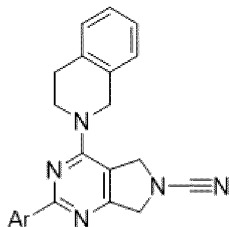
20

30

## 【0493】

表 1 5 の化合物は、実施例 1 3 0 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (CAS 番号 9 1 - 2 1 - 4) を使用して合成した。




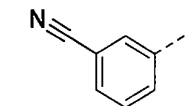

## 【化 1 0 4】



40

【表 39】

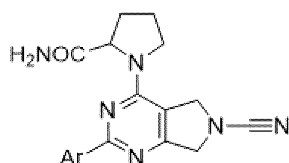
表 15

実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸/ エステル CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 138		2-(6-シアノ-4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	380430-54-6	A	2.008	397.23
実施例 139		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	936250-20-3	D	4.016	358.16
実施例 140		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5720-06-9	D	4.958	384.11
実施例 141		2-(3-シアノフェニル)-4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	150255-96-2	D	5.313	379.12
実施例 142		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	847818-55-7	D	4.151	358.09

【0494】

表 16 の化合物は、実施例 130 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 a において 2-ピロリジニカルボキサミド塩酸塩 (CAS 番号 115630-49-4) を使用して合成した。

【化 105】



10

20

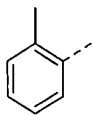
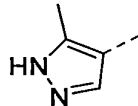
30

40

50

【表 40】

表 16

実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸/ エステル CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 143		1-(6-シアノ-2-(o-トリル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	16419-60-6	D	3.328	348.98
実施例 144		1-(6-シアノ-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	936250-20-3	D	2.552	339.20

10

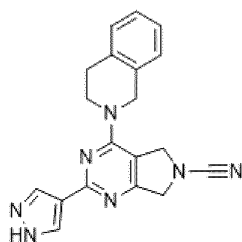
20

## 【0495】

## 実施例 145

4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

## 【化106】



30

## 【0496】

## 工程 a

MeCN (20 ml) 中の 2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (CAS 番号 903129-71-5、Advanced Chem-blocks から入手可能) の溶液に、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (CAS 番号 91-21-4、Alfa Aesar から入手可能) (0.917 g、6.895 mmol) 及び TEA (2.94 ml、21.25 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (4 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、2-クロロ-4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (2.300 g、5.958 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.674 分、MS: ES+ 387.54; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.21 - 7.28 (m, 4 H), 4.82 - 4.86 (m, 4 H), 4.36 - 4.38 (m, 2 H), 3.82 - 3.87 (m, 2 H), 2.92 - 2.95 (m, 2 H), 1.46 - 1.47 (m, 9 H)。

40

50

## 【0497】

## 工程 b

マイクロ波管中で調製したDMF：水（9：1、5 ml）中の2 - クロロ - 4 - （3，4 - ジヒドロイソキノリン - 2（1H） - イル） - 5，7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3，4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル（0.300 g、0.777 mmol）の溶液に、ピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル（CAS番号269410 - 08 - 4；0.176 g、0.926 mmol）及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.164 g、1.547 mmol）を室温で加えた。得られた反応混合液を15分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>（dppf）DCM錯体（0.063 g、0.077 mmol）を加えた。反応混合液を密閉し、マイクロ波中140 °Cで40分間加熱した。反応混合液を室温まで冷却した。得られた反応混合液を水（20 ml）に注ぎ、EtOAc（3 × 10 ml）で抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液（10 ml）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中8% MeOH）により精製して、4 - （3，4 - ジヒドロイソキノリン - 2（1H） - イル） - 2 - （1H - ピラゾール - 4 - イル） - 5，7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3，4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル（0.182 g、0.434 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.220分、MS：ES+ 419.38；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） ppm 13.07（s，1H），8.32（s，1H），8.04（s，1H），7.19 - 7.24（m，4H），4.93（s，2H），4.85（s，2H），4.38 - 4.41（m，2H），3.90 - 3.94（m，2H），2.93 - 2.96（m，2H），1.47 - 1.49（m，9H）。

10

20

## 【0498】

## 工程 c

DCM（10 ml）中の4 - （3，4 - ジヒドロイソキノリン - 2（1H） - イル） - 2 - （1H - ピラゾール - 4 - イル） - 5，7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [3，4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル（0.122 g、0.291 mmol）の溶液に、0 °CでTFA（1.0 ml）を加えた。得られた反応混合液を0 °Cで0.5時間、次に室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液から減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をn - ペンタン（2 × 2 ml）、ジエチルエーテル（2 × 2 ml）で粉碎し、真空下で乾燥して、2 - （2 - （1H - ピラゾール - 4 - イル） - 6，7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3，4 - d] ピリミジン - 4 - イル） - 1，2，3，4 - テトラヒドロイソキノリンTFA塩（0.125 g、定量的）を得た。LCMS：方法A、1.680分、MS：ES+ 319.18。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

30

## 【0499】

## 工程 d

THF（2 ml）中の2 - （2 - （1H - ピラゾール - 4 - イル） - 6，7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3，4 - d] ピリミジン - 4 - イル） - 1，2，3，4 - テトラヒドロ - テトラヒドロイソキノリンTFA塩（0.125 g、0.300 mmol）の溶液に、0 °CでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.083 g、0.601 mmol）を加えた。臭化シアン（0.035 g、0.331 mmol）を0 °Cで反応混合液に加えた。得られた反応混合液を0 °Cで0.5時間攪拌した。得られた反応混合液を水（20 ml）に注ぎ、EtOAc（3 × 10 ml）で抽出した。合わせた有機相を食塩水溶液（20 ml）で洗浄した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取TLC（DCM中5% MeOH）により精製して、標題化合物（0.021 g、0.061 mmol）を得た。LCMS：方法A、1.989分、MS：ES+ 344.13；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） ppm 13.12（s，1H），8.33（s，1H），8.06（s，1H），7.33（d，J= 5.6 Hz，1H），7.20 - 7.24（m，3H），5.11（s，2H），4.90（s，2H），4.62（s，2H），3.90（t，J= 6 Hz，2H）2.93（t，J= 5.6 Hz，2H）。

40

## 【0500】

## 実施例 146

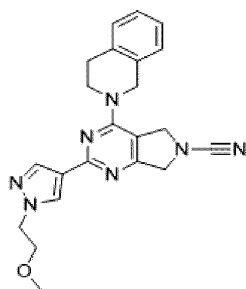
4 - （3，4 - ジヒドロイソキノリン - 2（1H） - イル） - 2 - （1H - ピラゾール

50



- 4 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボ  
ニトリル

【化 1 0 7】



10

【 0 5 0 1】

工程 a、b

実施例 1 4 5 の工程 a、b に記載のように行った。

【 0 5 0 2】

工程 c

DMF ( 2 m l ) 中の 4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 1 0 0 g, 0 . 2 3 8 m m o l ) の溶液に、室温で  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 3 1 g, 0 . 9 4 9 m m o l ) を加えた。反応混合液を室温で 1 5 分間攪拌した後、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( C A S 番号 6 4 8 2 - 2 4 - 2 ; 0 . 0 6 6 g, 0 . 4 7 4 m m o l ) を加えた。反応混合液を 8 0 で 1 6 時間加熱した。得られた反応混合液を水 ( 2 0 m l ) に注ぎ、EtOAc ( 2 x 1 0 m l ) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 ( 1 0 m l ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( D C M 中 1 0 % M e O H ) により精製して、4 - ( 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエチル ( 0 . 0 5 8 g, 0 . 1 2 1 m m o l ) を得た。LCMS : 方法 A、2 . 4 4 4 分、MS: ES+ 477. 23。

20

30

【 0 5 0 3】

工程 d、e

標題化合物を、実施例 1 4 5 の工程 c 及び d について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS : 方法 A、2 . 1 3 1 分、MS: ES+ 402.23;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.32 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.32 (d, J= 5.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.23 (m, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.31 (t, J= 5.6 Hz, 2 H), 3.90 (t, J= 5.6 Hz, 2 H), 3.72 (t, J= 5.2 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.93 (t, J= 6 Hz, 2 H)。

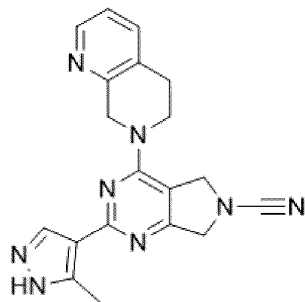
【 0 5 0 4】

実施例 1 4 7

4 - ( 5, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 ( 6 H ) - イル ) - 2 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

40

## 【化108】



10

## 【0505】

実施例130について記載された手順と同様の手順を使用して、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン塩酸塩(CAS番号1338707-67-7)及び(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ポロン酸ピナコールエステル(CAS番号936250-20-3)を使用して、合成した。LCMS:方法A、1.656分、MS: ES+ 359.28。

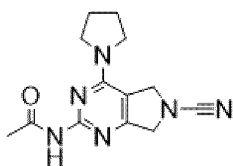
## 【0506】

## 実施例148

N-(6-シアノ-4-(ピロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド

20

## 【化109】



## 【0507】

## 工程a

2,4-ジメチルベンジルアミン(2ml)中の2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(実施例130の工程aに記載のように調製した)(0.2g、0.616mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.17g、1.233mmol)、及びDMAP(0.15g、1.233mmol)の懸濁液を、130で2時間、マイクロ波で加熱した。得られた混合液を室温まで冷却し、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を10%クエン酸溶液(50ml)に注ぎ、EtOAc(3×40ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(30ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中4%MeOH)により精製した。得られた物質をジエチルエーテル(5ml)次にn-ペンタン(10ml)で粉碎し、充分乾燥して、標題化合物2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.35g、0.768mmol)を得た。LCMS:方法A、2.190分、MS: ES+ 456.95; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.65(br s, 1H), 7.12(d, J=6.8 Hz, 1H), 6.54(d, J=2 Hz, 1H), 6.47(dd, J=2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.67(s, 2H), 4.38(s, 2H), 4.32(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.51(s, 4H), 1.87(s, 4H), 1.44(s, 9H)。

30

40

## 【0508】

## 工程b

2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.19g、0.417mmol)にTFA(1ml)を0で加えた。得られた

50

反応混合液を室温で30分間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をDCM(2×10ml)で共沸蒸留し、ジエチルエーテル(2×7ml)で粉碎して、4-(ピロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-アミンTFA塩(0.17g、0.392mmol)を得た。LCMS:方法D、2.564分、MS:ES+ 206.07。

## 【0509】

## 工程c

DCM(5ml)中の4-(ピロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-アミンTFA塩(0.18g、0.415mmol)の溶液に、0でTEA(0.11ml、0.830mmol)を加えた。得られた反応混合液を0で5分間攪拌した。Boc無水物(0.1g、0.456mmol)を0で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により0.07gのスケールで調製した別のバッチと合わせた。得られた反応混合液を水(30ml)に注ぎ、EtOAc(3×20ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(5ml)で粉碎し、真空下で乾燥して、2-アミノ-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.14g、0.458mmol)を得た。LCMS:方法A、1.772分、MS:ES+ 306.68; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.87 (br s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 4H), 1.91 (s, 4H), 1.47 (s, 9H)。

## 【0510】

## 工程d

Ac<sub>2</sub>O(1ml)中の2-アミノ-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.13g、0.425mmol)の溶液に、DMAP(0.0025g、0.021mmol)及びTEA(0.12ml、0.850mmol)を0で加えた。反応混合液を50で2時間加熱した。得られた反応混合液を水(20ml)に注ぎ、固体Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の添加により塩基性化した。得られた塩基性混合液をEtOAc(3×20ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(30ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中3.6%MeOH)により精製した。得られた物質をジエチルエーテル(3ml)で粉碎し、充分充分乾燥して、2-アセトアミド-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-カルボン酸tert-ブチル(0.06g、0.172mmol)を得た。LCMS:方法A、1.681分、MS:ES+ 348.45。

## 【0511】

## 工程e

DCM(3ml)中の2-アセトアミド-4-(ピロリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.06g、0.172mmol)の溶液に、0でTFA(0.6ml)を加えた。反応混合液を40で3時間加熱した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をDCM(2×10ml)で共沸蒸留し、最後に高真空下で乾燥して、N-(4-(ピロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミドTFA塩(0.06g、0.165mmol)を加えた。MS:ES+ 248.27。

## 【0512】

## 工程f

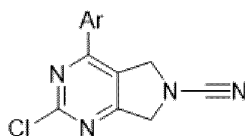
THF(3ml)中のN-(4-(ピロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミドTFA塩(0.06g、0.165mmol)の溶液に、0でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.09g、0.663mmol)を加えた。反応混合液を5分間攪拌した。臭化シアン(0.021g、0.199mmol)

を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (20 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 4 % MeOH) により精製した。得られた物質をジエチルエーテル (2 ml) で粉碎し、充分乾燥して、標題化合物 (0.012 g、0.044 mmol) を得た。LCMS: 方法 D、2.930 分、MS: ES+ 273.01; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.96 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (s, 4H)。

【0513】

表 17 の化合物は、実施例 105 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 d を省略して、合成した。

【化 110】



【表 41】

表 17

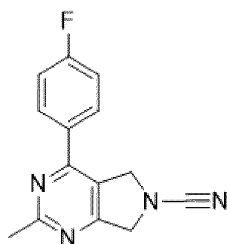
実施例	Ar-	名前	アリールボロン酸/ エステル CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 149		2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1765-93-1	C	6.679	ES- 27 3.10
実施例 150		2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1993-03-9	D	4.263	275.01

【0514】

実施例 151

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

【化 111】



【0515】

工程 a

EtOH (150 ml) 中の 3-シアノ-4-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (CAS 番号 175463-32-8; 10.0 g、47.59 mmol) の溶液に、蟻酸アンモニウム (4.42 g、71.29 mmol) を室温に加えた。反応

混合液を70℃で16時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc(3×150ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(100ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を溶媒n-ヘキサンを使用して粉碎することにより精製して、3-アミノ-4-シアノ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(9.0g、43.06mmol)を得た。LCMS:方法E、3.464分、MS:ES-208.3。

## 【0516】

## 工程b

1-ブタノール(15ml)中の3-アミノ-4-シアノ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(1.3g、7.17mmol)の溶液に、アセトアミドHCl(5.00g、52.88mmol)を室温に加えた。反応混合液を100℃で96時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(40ml)に注ぎ、EtOAc(3×40ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー(DCM中6%MeOH)により精製して、4-アミノ-2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(1.30g、5.20mmol)を加えた。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

## 【0517】

## 工程c

MeCN(20ml)中の4-アミノ-2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(1.3g、5.20mmol)の溶液に、臭化銅(II)(2.32g、10.4mmol)を0℃に加え、15分間撹拌した。反応混合液に0℃で亜硝酸tert-ブチル(0.804g、7.8mmol)を加えた。反応混合液を室温で16時間撹拌した。得られた反応混合液を水(100ml)に注ぎ、EtOAc(3×50ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM中3%MeOH)により精製して、4-ブromo-2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.088g、0.28mmol)を得た。LCMS:方法A、2.146分、MS:ES+314,316。

## 【0518】

## 工程d

トルエン:EtOH(9:1、20ml)中の4-ブromo-2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.08g、0.254mmol)中の溶液に、4-フルオロフェニル硼酸(0.042g、0.305mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.087g、0.636mmol)を室温に加えた。反応混合液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.029g、0.025mmol)を反応混合液に加え、110℃で2時間撹拌した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水(50ml)に注いだ。得られた混合液をEtOAc(2×50ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン中の20%EtOAc)により精製して、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(1.67g、6.34mmol)を加えた。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

## 【0519】

## 工程e、f

実施例97の工程e及びfについて記載された手順と同様の手順を使用して、標題化合物を合成した。LCMS:方法E、3.662分、MS:ES+255.28, <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.00-8.036(m, 2H), 7.383-7.427(m, 2H), 5.164(s, 2H), 4.815(s, 2H), 2.69(s, 3H)。

10

20

30

40

50

## 【0520】

## 実施例152

2 - ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル : 鏡像異性体 1

## 実施例153

2 - ( ( 4 - メチルモルホリン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル : 鏡像異性体 2

## 【化112】

10



## 【0521】

実施例124を、キラルHPLCによるさらなる鏡像異性体分離に付した；移動相：( A ) ヘキサン中0.3%ジエチルアミン、( B ) IPA中の0.3%ジエチルアミン、カラム：CHIRALPAK AD-H 250 x 21.0 mm、5 μm、カラム流速は15.0 ml / 分であり、両方の鏡像異性体が得られた。絶対立体構造は決定されなかった。

20

## 【0522】

実施例152：LCMS：方法D、3.769分、MS：ES+ 351.11；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 3H), 7.41 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.38 - 3.50 (m, 3H), 2.75 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 - 2.06 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 1H)。

## 【0523】

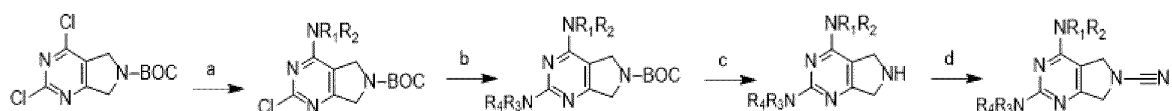
実施例153：LCMS：方法D、3.761分、MS：ES+ 351.11；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 3H), 7.41 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.38 - 3.50 (m, 3H), 2.74 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.94 - 2.06 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 1H)。

30

## 【0524】

## スキームN

## 【化113】



40

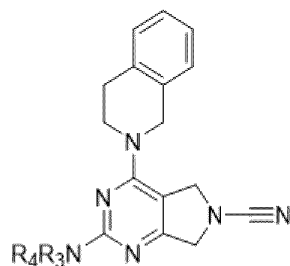
## 【0525】

試薬及び条件：a) R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH、TEA、MeCN；b) R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH THF；c) TFA、DCM；d) BrCN、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF。

## 【0526】

表18の化合物は、スキームNに従って調製した。工程aは、実施例145の工程aと同様の方法により実施し、工程b～dは、実施例124の工程a～cと同様の方法により行った。

## 【化 1 1 4】



## 【表 4 2 - 1】

10

表 1 8

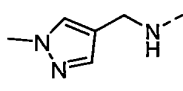
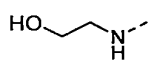
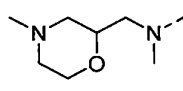
実施例	R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> N-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 196		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	14613-37-7	I	2.23	404
実施例 197		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	141814-57-5	I	2.21	406
実施例 198		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	863548-52-1	I	2.29	387
実施例 199		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	50910-54-8	I	2.37	391
実施例 200		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	130290-79-8	S	2.44	391

20

30

40

【表 4 2 - 2】

実施例	R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> N-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 201		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	400877-05-6	I	2.4	387
実施例 202		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	141-43-5	I	2.32	337
実施例 203		4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(メチル((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	933752-31-9	D	4.78	420.16

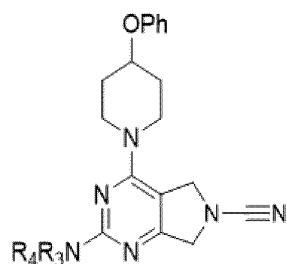
10

20

## 【0527】

表 19 中の化合物は、スキーム N に従って調製した。工程 a は、実施例 145 の工程 a と同様の方法により実施し、工程 b ~ d は、実施例 124 の工程 a ~ c と同様の方法によって、工程 a で 4-フェノキシピペリジンを使用して行った。

## 【化 115】



30



【表 4 3】

表 1 9

実施例	R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> N-	名前	アミン name又は CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 204		2-(メチルアミノ)-4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	メチルアミン	D	4.709	351.04
実施例 205		2-(diメチルアミノ)-4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	Diメチル-ア ミン	D	5.393	365.01
実施例 206		2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	141-43-5	D	4.174	381.04
実施例 207		2-アミノ-4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	アンモニア	D	3.912	337.2

10

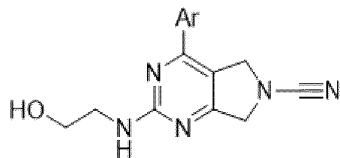
20

## 【0528】

表 20 の化合物は、スキーム L に従って、実施例 110 と同様の方法により、工程 b において 2-エタノールアミンを使用して調製した。

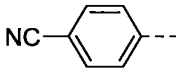
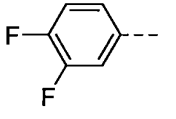
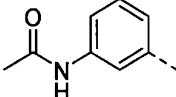
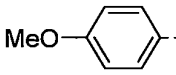
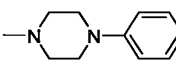
30

## 【化 116】



【表 4 4】

表 2 0

実施例	Ar-	名前	アールポロン酸 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 208		4-(4-シアノフェニル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	126747-14-6	I	2.34	307
実施例 209		4-(3,4-diフルオロフェニル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	168267-41-2	J	2.95	318
実施例 210		N-(3-(6-シアノ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミド	78887-39-5	J	2.58	339
実施例 211		2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-(4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5720-07-0	I	2.4	312
実施例 212		2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	229009-40-9	D	3.228	380.1

10

20

30

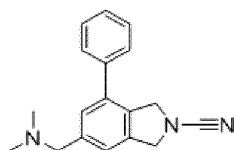
【0529】

実施例 213

6-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボニトリル

40

【化117】



【0530】

工程 a

1,4-ジオキサン(150ml)中の7-プロモイソインドリン-5-カルボン酸メチルHCl塩(実施例98の工程eと同様にして調製、4.200g、14.35mmo

50

1) の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$  (5.600 g、40.539 mmol) を 0 で加えた。反応混合液にクロロ蟻酸ベンジル (3.60 g、21.2 mmol) を 0 で滴加した。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合液から減圧下で溶媒を留去し、氷冷水 (150 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル：ヘキサン (7 : 3, 4 × 50 ml) で粉砕し、得られた固体物質を高真空下で乾燥して、7 - プロモイソインドリン - 2, 5 - ジカルボン酸 2 - ベンジル 5 - メチル (4.80 g、12.31 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 A、2.753 分、MS: ES+ 390.00; 392.00。

## 【0531】

## 工程 b

THF (100 ml) 中の 7 - プロモイソインドリン - 2, 5 - ジカルボン酸 2 - ベンジル 5 - メチル (4.000 g、10.28 mmol) の攪拌溶液に、水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1 M) (24 ml、24 mmol) を -78 で加えた。反応混合液を -78 で 4 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和  $NH_4Cl$  溶液 (100 ml) でクエンチし、EtOAc (3 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を n - ヘキサン (2 × 15 ml) を使用して粉砕し、高真空下で乾燥して、4 - プロモ - 6 - (ヒドロキシメチル) イソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (3.600 g、9.972 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 A、2.205 分、MS: ES+ 362.25; 364.25。

## 【0532】

## 工程 c

DCM (60 ml) 中の 4 - プロモ - 6 - (ヒドロキシメチル) イソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (3.600 g、9.972 mmol) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (5.500 g、12.94 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を 0 ~ 10 で 60 分間攪拌した。得られた混合液を飽和  $NaHCO_3$  溶液 (150 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 15% EtOAc) により精製して、4 - プロモ - 6 - ホルミル - イソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (3.150 g、8.750 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、2.38 分、MS: ES+ 360.13; 362.00。

## 【0533】

## 工程 d

1, 4 - ジオキサン：水 (9 : 1、50 ml) 中の 4 - プロモ - 6 - ホルミルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (3.100 g、8.635 mmol) の攪拌溶液に、 $K_3PO_4$  (3.66 g、17.26 mmol) 及びフェニルボロン酸 (1.580 g、12.95 mmol) を室温で加えた。反応混合液を  $N_2$  ガスで 15 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$  (0.630 g、0.864 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 75 で 6 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 15% EtOAc) により精製して、標題化合物 6 - ホルミル - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (2.600 g、7.262 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、2.54 分、MS: ES+ 358.34。

## 【0534】

## 工程 e

MeOH (10 ml) 中の 6 - ホルミル - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.200 g、0.560 mmol) の攪拌溶液に、ジメチルアミン (40% 水溶液) (2 ml、3.36 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪

10

20

30

40

50

拌した。次に、反応混合液を0℃に冷却し、AcOH(0.4ml、5.60mmol)を加えた。反応混合液を0℃で5分間攪拌した。NaCNBH<sub>3</sub>(0.065g、0.840mmol)を0℃で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を0℃で2時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。反応混合液から減圧下で溶媒を留去し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(60ml)に注ぎ、EtOAc(3×60ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中3%MeOH)により精製して、6-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.4g、1.033mmol)を得た。LCMS:方法A、1.982分、MS:ES+ 387.51。

10

## 【0535】

## 工程 f

AcOH(10ml)中の6-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.400g、1.033mmol)の溶液に、10%乾燥Pd/C(0.2g)を室温に加えた。反応混合液を大気圧の水素ガスで4時間バージした。得られた反応混合液をセライトパッドを通して濾過し、AcOH(2×10ml)及びDCM(20ml)で洗浄した。合わせた濾液から高真空下で溶媒を留去し、ヘキサン:ジエチルエーテル(1:1、2×10ml)で粉碎した。得られた残留物を高真空下で乾燥し、N,N-ジメチル-1-(7-フェニルイソインドリン-5-イル)メタンアミン酢酸塩(0.300g)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS:方法D、4.192分、MS:ES+ 253.10。

20

## 【0536】

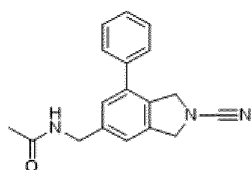
工程gは、実施例1の工程eと同様の方法で行った。LCMS:方法D、4.683分、MS:ES+ 278.09; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.40 - 7.48 (m, 5 H), 7.26 (s, 2 H), 4.82 - 4.85 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 2.16 (s, 6 H)。

## 【0537】

## 実施例 2 1 4

N-((2-シアノ-7-フェニルイソインドリン-5-イル)メチル)アセトアミド  
【化118】

30



## 【0538】

## 工程 a

MeOH(10ml)中の6-ホルミル-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(実施例213の工程dと同様にして調製、0.500g、1.400mmol)の攪拌溶液に、NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.485g、7.00mmol)を室温に加えた。反応混合液を室温で4時間攪拌した。反応混合液から減圧下で溶媒を留去し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(70ml)に注ぎ、EtOAc(3×70ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、得られた残留物をAcOH(5ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応混合液に0℃で亜鉛粉末(0.448g、7.00mmol)を加えた。反応混合液を室温で40時間攪拌した。得られた混合液をセライトパッドを通して濾過し、AcOH(2×10ml)及びDCM(20ml)で洗浄した。合わせた濾液から高真空下で溶媒を留去し、ジエチルエーテル(2×15ml)で粉碎して、6-(アミノメチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.400g)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS:方法A、1.925分、MS:ES+ 359.23。

40

## 【0539】

50

## 工程 b

THF (10 ml) 中の 6 - (アミノメチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.400 g、1.12 mmol) の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$  (0.463 g、3.356 mmol)、続いて塩化アセチル (0.17 ml、2.24 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。得られた混合液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2% MeOH) により精製して、6 - (アセトアミドメチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.160 g、0.400 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.236 分、MS: ES+ 401.32。

10

## 【0540】

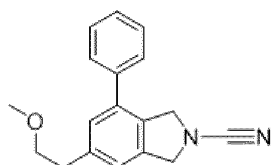
工程 c 及び d は、実施例 213 の工程 f 及び g と同様の方法で行った。LCMS: 方法 D、3.769 分、MS: ES+ 291.99;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.39 (s, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 5 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 4.82 - 4.84 (m, 4 H), 4.30 - 4.31 (d, J= 6.0 Hz, 2 H), 1.87 (s, 3 H)。

## 【0541】

## 実施例 215

6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

## 【化119】



20

## 【0542】

## 工程 a

THF (30 ml) 中の塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム (9.592 g、27.98 mmol) の溶液に、-78 で  $NaHMDS$  (THF 中 1 M) (28 ml、28 mmol) を滴加した。反応混合液を -78 で 45 分間攪拌した。THF (20 ml) 中の 6 - ホルミル - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (実施例 213 の工程 d と同様にして調製、2.5 g、7.0 mmol) の溶液を、-78 で反応混合液に滴加した。得られた反応混合液を 0 で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。得られた混合液を水 (250 ml) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (40 ml) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 18% EtOAc) により精製して、6 - (2 - メトキシビニル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.750 g、1.948 mmol) を得た。LCMS: 方法 E、5.657 + 5.694 分、MS: ES+ 386.31。

30

## 【0543】

工程 b 及び c は、実施例 214 の工程 c 及び d と同様の方法で行った。LCMS: 方法 D、4.960 分、MS: ES+ 278.96;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.37 - 7.49 (m, 5 H), 7.19 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.80 - 4.83 (m, 4 H), 3.56 (t, J= 6.4 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.87 (t, J= 6.0 Hz, 2 H)。

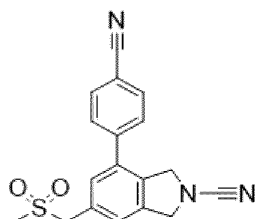
40

## 【0544】

## 実施例 216

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((メチルスルホニル)メチル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル

## 【化120】



## 【0545】

## 工程 a

THF (30 ml) 中の中間体 13 (2.000 g、5.633 mmol) の攪拌溶液に、-78 °C で水素化アルミニウムリチウム (THF 中 1 M) (16.9 ml、16.9 mmol) を加えた。反応混合液を -78 °C で 4 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (50 ml) でクエンチし、EtOAc (3 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を n-ヘキサン (2 × 15 ml) で粉砕し、高真空下で乾燥して、4-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (1.700 g、5.197 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、2.058 分、MS: ES+ 272.29, 274.29 [M-56]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>) ppm 7.42 (s, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 5.34 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.66 - 4.68 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.48 - 4.51 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H)。

10

## 【0546】

## 工程 b

1,4-ジオキサン:水 (9:1、10 ml) 中の 4-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (1.000 g、3.058 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.29 g、6.12 mmol) 及び 4-シアノフェニルボロン酸 (0.673 g、4.59 mmol) を室温で加えた。反応混合液を N<sub>2</sub> ガスで 30 分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.220 g、0.305 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 80 °C で 8 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% EtOAc) により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.850 g、2.428 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.111 分、MS: ES+ 336.38[M-15]。

30

## 【0547】

## 工程 c

トルエン (10 ml) 中の 4-(4-シアノフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.300 g、0.854 mmol) の攪拌溶液に、PBr<sub>3</sub> (0.341 g、1.282 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合液を 0 °C で 4 時間攪拌した。次に、反応混合液から減圧下で溶媒を留去して、4-(6-(ブロモメチル)イソインドリン-4-イル)ベンゾニトリル臭化水素酸塩 (0.255 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、1.90 分、MS: ES+ 313.00。

40

## 【0548】

## 工程 d

THF (10 ml) 中の 4-(6-(ブロモメチル)イソインドリン-4-イル)ベンゾニトリル臭化水素酸塩 (0.250 g、0.639 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.176 g、1.278 mmol) を 0 °C で加えた。Boc 無水物 (0.557 g、2.556 mmol) を 0 °C で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。得

50

られた混合液を氷冷水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - (プロモメチル) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.300 g, 0.726 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法A、2.625分、MS: ES+ 398.54 (M-15)。

## 【0549】

## 工程 e

THF (10 ml) 中の6 - (プロモメチル) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.300 g, 0.726 mmol) の溶液に、ナトリウムチオメトキシド (0.076 g, 1.098 mmol) を0 で加えた。反応混合液を室温で5時間攪拌した。得られた混合液を氷冷水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((メチルチオ)メチル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.220 g, 0.579 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法A、2.66分、MS: ES+ 366.40 [M-15]。

10

## 【0550】

## 工程 f

DCM (5 ml) 中の4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((メチルチオ)メチル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.210 g, 0.552 mmol) の溶液に、m - CPBA (0.190 g, 1.105 mmol) を0 で加えた。反応混合液を室温で4時間攪拌した。得られた混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((メチルスルホニル)メチル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.125 g, 0.303 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法A、2.034分、MS: ES- 411.59。

20

## 【0551】

工程g及びhは、実施例1の工程d及びeと同様の方法で行った。LCMS: 方法D、5.149分、MS: ES- 336.00; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H)。

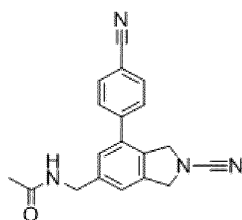
30

## 【0552】

## 実施例 217

N - ((2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 5 - イル)メチル) アセトアミド

## 【化121】



40

## 【0553】

## 工程 a

中間体12を使用して、実施例214の工程bと同様の方法で行った。

## 【0554】

工程b及びcは、実施例1の工程d及びeと同様の方法で行った。LCMS: 方法D、3.528分、MS: ES+ 317.09; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.41 (t, J=5.6 Hz

50

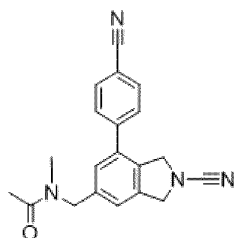
, 1 H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.31 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 1.86 (s, 3 H)。

【0555】

実施例 218

N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド

【化122】



10

【0556】

工程 a

DMF ( 5 ml ) 中の 6 - ( アセトアミドメチル ) - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 217 の工程 a と同様の方法で調製、 0.250 g、 0.639 mmol ) の溶液に、 NaH ( 油中 60% ) ( 0.076 g、 1.917 mmol ) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。CH<sub>3</sub>I ( 0.050 ml、 0.767 mmol ) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を冷水 ( 50 ml ) に注ぎ、 EtOAc ( 3 × 20 ml ) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 22% EtOAc ) により精製して、 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( N - メチルアセトアミド ) メチル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.200 g、 0.493 mmol ) を得た。LCMS: 方法 A、 2.039 分、MS: ES+ 406.53。

20

【0557】

工程 b 及び c は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS: 方法 D、 3.757 分、MS: ES+ 331.20; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 7.94 - 7.96 (m, 2 H), 7.69 - 7.73 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.55 - 4.63 (m, 2 H), 2.81 - 2.94 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H)。

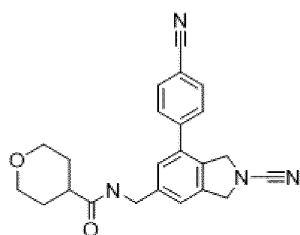
30

【0558】

実施例 219

N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

【化123】



40

【0559】

工程 a

THF ( 5 ml ) 中のテトラヒドロピラン - 4 - イル - カルボン酸 ( CAS 番号 5337-03-1; 0.071 g、 0.554 mmol ) の溶液に、 DIPEA ( 0.150 ml、 0.916 mmol ) 及び HATU ( 0.260 g、 0.687 mmol ) を室温

50



で加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌した。反応混合液に0 で中間体12(0.160g、0.458mmol)を加えた。反応混合液を室温で6時間攪拌した。得られた混合液を水(30ml)に注ぎ、EtOAc(3×30ml)で抽出した。合わせた有機相を集め、食塩水(20ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中80%EtOAc)により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)メチル)-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.100g、0.216mmol)を得た。LCMS:方法A、2.022分、MS:ES+ 406.58 [M-56]。

## 【0560】

10

工程b及びc

実施例1の工程d及びeと同様の方法で行った。LCMS:方法D、3.602分、MS:ES+ 386.96; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.40 (t, J= 5.6Hz, 1 H), 7.96 (d, J= 8Hz, 2 H), 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.83 - 4.87 (m, 4 H), 4.32 - 4.34 (d, J= 5.6 Hz, 2 H), 3.84 - 3.87 (m, 2 H), 3.26 - 3.30 (m, 2 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 1.56 - 1.62 (m, 4 H)。

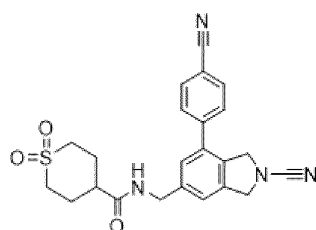
## 【0561】

実施例220

N-((2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド

20

## 【化124】



## 【0562】

これは、実施例219と同様の方法を使用して、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸1,1-ジオキシド(CAS番号64096-87-3)を使用して調製した。LCMS:方法D、3.350min、MS:ES+ 435.00; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.54 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.32 - 4.33 (m, 2 H), 3.07 - 3.15 (m, 4 H), 2.48 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.07 (m, 4 H)。

30

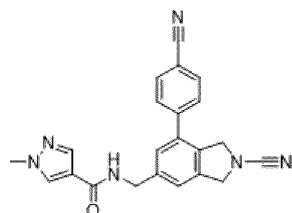
## 【0563】

実施例221

N-((2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

## 【化125】

40



## 【0564】

実施例219と同様の方法を使用して、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(CAS番号5952-92-1)を使用して調製した。LCMS:方法D、3.34

50

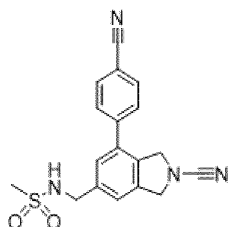
分、MS: ES+ 383.04;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.65 (t,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.94 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.69 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.82 - 4.87 (m, 4 H), 4.47 (d,  $J=5.6$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H)。

## 【0565】

## 実施例222

N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) メタンスルホンアミド

## 【化126】



10

## 【0566】

## 工程 a

THF (25 ml) 中の中間体 12 (0.150 g、0.429 mmol) の攪拌溶液に、0 で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.177 g、1.29 mmol) を加えた。0 で塩化メシル (0.059 g、0.515 mmol) を反応混合液に加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30% EtOAc) により精製して、6 - (アセトアミドメチル) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.100 g、0.234 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.103 分、MS: ES- 426.00。

20

## 【0567】

工程 b 及び c は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS: 方法 E、3.617 分、MS: ES- 351.43;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.96 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.64 (t,  $J=6.4$  Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.24 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.91 (s, 3 H)。

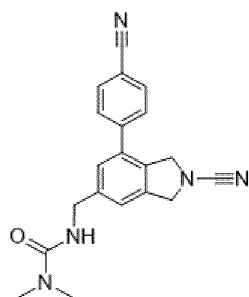
30

## 【0568】

## 実施例223

3 - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) - 1,1 - ジメチル尿素

## 【化127】



40

## 【0569】

## 工程 a

THF (5 ml) 中の中間体 12 (0.160 g、0.458 mmol) の攪拌溶液に、0 で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.189 g、1.38 mmol) を加えた。塩化ジメチルカルバモ

50

イル ( 0 . 0 5 8 g、 0 . 5 5 6 m m o l ) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 3 0 m l ) に注ぎ、 E t O A c ( 2 × 3 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( D C M 中 3 % M e O H ) により精製して、 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( 3 , 3 - ジメチルウレイド ) メチル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル ( 0 . 1 2 0 g、 0 . 2 8 5 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A、 2 . 4 1 2 分、 MS: ES+ 365.22 [M-56]。

## 【 0 5 7 0 】

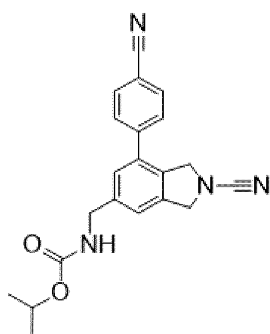
工程 b 及び c は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。 L C M S : 方法 D、 3 . 6 1 0 分、 MS: ES+ 346.05;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.95 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (s, 1 H), 6.92 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.86 (m, 4 H), 4.28 (d, J= 5.6 Hz, 2 H), 2.80 (s, 6H)。

## 【 0 5 7 1 】

## 実施例 2 2 4

( ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) カルバミン酸イソプロピル

## 【 化 1 2 8 】



## 【 0 5 7 2 】

## 工程 a ~ c

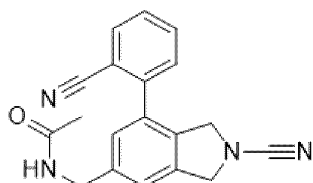
実施例 2 2 3 と同様の方法を使用して、工程 a においてトルエン中のクロロ蟻酸イソプロピル ( C A S 番号 1 0 8 - 2 3 - 6 ) 溶液を使用して行った。 L C M S : 方法 D、 4 . 2 1 8 分、 MS: ES+ 361.13;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.95 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.65 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.74 - 4.78 (m, 1 H), 4.24 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 6 H)。

## 【 0 5 7 3 】

## 実施例 2 2 5

N - ( ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド

## 【 化 1 2 9 】



## 【 0 5 7 4 】

## 工程 a

M e O H ( 3 0 m l ) 中の中間体 1 1 ( 2 . 4 5 0 g、 7 . 5 1 5 m m o l ) の攪拌溶液に、室温で  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  ( 6 . 2 6 0 g、 9 0 . 2 m m o l ) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液から減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物

10

20

30

40

50

をAcOH(24.5ml)に溶解し、亜鉛粉末(3.430g、52.6mmol)を室温で加えた。反応混合液を室温で4時間攪拌した。反応混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(150ml)で希釈した。得られた混合液をEtOAc(3×50ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-(アミノメチル)-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.680mmol)を得た。LCMS:方法A、1.521分、MS:ES+ 327.20, 329.20。

## 【0575】

## 工程b

THF(12ml)中の6-(アミノメチル)-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.200g、3.67mmol)の攪拌溶液に、0 でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.510g、11.01mmol)を加えた。混合液に0 で塩化アセチル(0.31ml、4.40mmol)を加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)に注ぎ、EtOAc(3×50ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中3%MeOH)により精製して、6-(アセトアミドメチル)-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.900g、2.445mmol)を得た。LCMS:方法A、1.872分、MS:ES+ 369.03, 371.04。

## 【0576】

## 工程c

1,4-ジオキサソ:水(9:1、5ml)中の6-(アセトアミドメチル)-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.300g、0.813mmol)の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.223g、1.626mmol)及び2-シアノフェニルボロン酸(0.179g、1.219mmol)を室温で加えた。反応混合液を20分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.089g、0.081mmol)を加えた。得られた反応混合液を85 で16時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水(25ml)に注ぎ、EtOAc(3×25ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中70%EtOAc)により精製して、6-(アセトアミドメチル)-4-(2-シアノフェニル)-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.110g、0.281mmol)を得た。LCMS:方法A、1.879分、MS:ES+ 409.80[M+18]。

## 【0577】

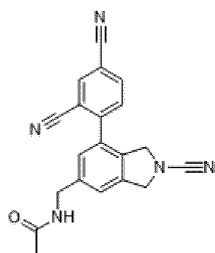
工程d及びeは、実施例1の工程d及びeと同様の方法で行った。LCMS:方法D、3.426分、MS:ES+ 317.50; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, High temperature) ppm 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 7.99 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.65 - 7.59 (m, 1 H), 7.40 - 7.18 (m, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 4.74 - 4.68 (m, 2 H), 4.32 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.24 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 1.87 (s, 3 H)。

## 【0578】

## 実施例226

N-(2-シアノ-7-(2,4-ジシアノフェニル)イソインドリン-5-イル)メチル)アセトアミド

## 【化130】



## 【0579】

10

## 工程 a

1,4-ジオキサソ(10 ml)中の6-(アセトアミドメチル)-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(実施例225の工程bと同様にして調製、0.600 g、1.626 mmol)の攪拌溶液に、KOAc(0.313 g、3.252 mmol)及びビスピナコラトジボロン(0.495 g、1.95 mmol)を室温に加えた。反応混合液をN<sub>2</sub>ガスで20分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.117 g、0.162 mmol)を加えた。得られた反応混合液を85℃で4時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、セライト床を通して濾過し、EtOAc(3×50 ml)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をヘキサン(50 ml)で粉碎し、高真空下で乾燥して、6-(アセトアミドメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(0.850 g)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS:方法A、2.132分、MS:ES+ 361.80 [M-56]。

20

## 【0580】

## 工程 b

1,4-ジオキサソ:水(9:1、4.4 ml)中の6-(アセトアミドメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(1.000 g、2.415 mmol)の溶液に、室温でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.330 g、2.40 mmol)及び4-プロモイソフタロニトリル(CAS番号22433-89-2;0.250 g、1.208 mmol)を加えた。反応混合液を20分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.080 g、0.120 mmol)を加えた。得られた反応混合液を85℃で4時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水(100 ml)に注ぎ、EtOAc(3×100 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中70%EtOAc)により精製して、6-(アセトアミドメチル)-4-(2,4-ジシアノフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(0.120 g、0.288 mmol)を得た。LCMS:方法A、1.853分、MS:ES+ 361.58 [M-56]。

30

## 【0581】

工程c及びdは、実施例1の工程d及びeと同様の方法で行った。LCMS:方法D、3.234分、MS:ES+ 359.15; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 7.99 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.65 - 7.59 (m, 1 H), 7.40 - 7.18 (m, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 4.74 - 4.68 (m, 2 H), 4.31 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.24 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 1.87 (s, 3 H)。

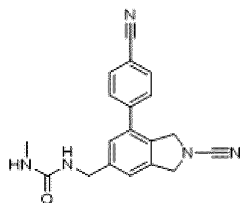
40

## 【0582】

## 実施例227

1-(2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)メチル)-3-メチル尿素

## 【化 1 3 1】



## 【0583】

## 工程 a

THF (10 ml) 中の中間体 12 (0.900 g、2.58 mmol) の攪拌溶液に、0 で TEA (0.43 ml、3.09 mmol) 及び CDI (0.627 g、3.87 mmol) を加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。反応混合液に 0 でメチルアミン (THF 中 2 M) (3.86 ml、7.72 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。得られた混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 21% EtOAc) により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(3-メチルウレイド)-メチルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.270 g、4.70 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.908 分、MS: ES+ 407.60; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.97 - 7.94 (m, 2 H), 7.69 (t, J= 7.6 Hz, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 6.49 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 5.85 - 5.81 (m, 2 H), 4.62 (s, 4 H), 4.26 (d, J= 6.0 Hz, 2 H), 2.56 (d, J= 4.8 Hz, 3 H), 1.44 (d, J= 12.4 Hz, 9 H)。

## 【0584】

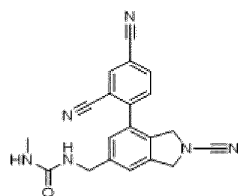
工程 b 及び c は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS: 方法 A、1.567 分、MS: ES+ 332.48; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.92 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.45 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.23 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 2.52 (d, J=4.8 Hz, 3 H)。

## 【0585】

## 実施例 228

1-(2-シアノ-7-(2,4-ジシアノフェニル)イソインドリン-5-イル)メチル)-3-メチル尿素

## 【化 1 3 2】



## 【0586】

## 工程 a

MeOH (10 ml) 中の中間体 11 (2.500 g、7.668 mmol) の攪拌溶液に、室温で NH<sub>2</sub>OH · HCl (5.99 g、92.0 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 8 時間攪拌した。反応混合液から減圧下で溶媒を留去し、水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、得られた残留物を室温で AcOH (35 ml) に溶解した。反応混合液に亜鉛粉末 (0.460 g、7.19 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 24 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (15

10

20

30

40

50

0 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - (アミノメチル) - 4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (2.500 g) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、1.527 分、MS: ES+ 327.43, 329.43。

## 【0587】

## 工程 b

THF (25 ml) 中の 6 - (アミノメチル) - 4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (2.500 g、7.69 mmol) の攪拌溶液に、TEA (1.28 ml、9.23 mmol) 及び CDI (1.870 g、11.538 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。0 でメチルアミン (THF 中 2 M) (11.5 ml、23 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。反応混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 21% EtOAc) により精製して、4 - プロモ - 6 - ((3 - メチルウレイド)メチル)イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (1.80 g、4.70 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.923 分、MS: ES+ 328.33, 330.33 [M-56]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.35 (s, 1 H), 7.19 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 6.46 (t, J= 6.0 Hz, 1 H), 5.86 - 5.85 (m, 1 H), 4.66 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.66 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.49 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.19 (d, J= 10.4 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

## 【0588】

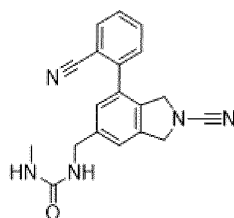
工程 c ~ f は、実施例 226 の工程 a ~ d と同様の方法で行った。LCMS: 方法 D、2.790 分、MS: ES+ 357.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.64 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 8.27 - 8.24 (m, 1 H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.50 (t, J= 6.0 Hz, 1 H), 5.87 (d, J= 4.4 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 4.27 (d, J= 6 Hz, 2 H), 2.55 (d, J= 4.8 Hz, 3 H)。

## 【0589】

## 実施例 229

1 - ((2 - シアノ - 7 - (2 - シアノフェニル)イソインドリン - 5 - イル)メチル) - 3 - メチル尿素

## 【化133】



## 【0590】

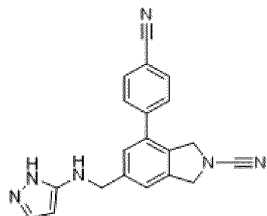
実施例 228 について記載された手順と同様の手順を使用して、2 - プロモベンゾニトリル (CAS 番号 2042 - 37 - 7) を使用して、標題化合物を合成した。LCMS: 方法 V、25.215 分、MS: ES+ 332.02; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.98 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.48 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 5.84 - 5.83 (m, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 4.28 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 2.55 (d, J=4.4 Hz, 3 H)。

## 【0591】

## 実施例 230

6 - ((1 H - ピラゾール - 5 - イル)アミノ)メチル) - 4 - (4 - シアノフェニル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル

## 【化134】



## 【0592】

## 工程 a

I P A ( 5 m l ) 中の 6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 1 6 の工程 d と同様にして調製、 0 . 2 5 5 g 、 0 . 8 3 3 m m o l ) と 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 0 . 3 4 5 g 、 0 . 8 3 3 m m o l ) の混合液に、  $K_2CO_3$  ( 0 . 4 5 9 g 、 3 . 3 3 3 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を水 ( 5 0 m l ) に注ぎ、 E t O A c ( 3 × 5 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( D C M 中 4 % M e O H ) により精製して、 6 - ( ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ) メチル ) - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 4 0 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A 、 1 . 9 1 3 分、 MS : ES+ 416.57。

10

20

## 【0593】

工程 b 及び c は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。 L C M S : 方法 D 、 3 . 4 0 8 分、 MS : ES+ 341.15.  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 11.53 ( s, 1 H ), 7 . 94 ( d, J=8.0 Hz, 2 H ), 7.69 ( d, J=8.4 Hz, 2 H ), 7.42 ( s, 1 H ), 7.37 ( s, 1 H ), 7 . 31 ( s, 1 H ), 5.80 ( s, 1 H ), 5.44 ( s, 1 H ), 4.86 ( s, 2 H ), 4.73 ( s, 2 H ), 4.29 ( d, J=6.0 Hz, 2 H )。

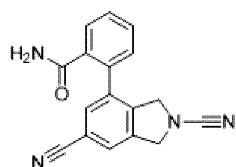
## 【0594】

## 実施例 2 3 1

2 - ( 2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド

30

## 【化135】



## 【0595】

## 工程 a

T H F : 水 : M e O H ( 1 : 1 : 0 . 1 、 1 6 . 5 m l ) 中の中間体 1 3 ( 4 . 0 0 0 g 、 1 1 . 3 3 m m o l ) の溶液に、室温で  $LiOH \cdot H_2O$  ( 1 . 4 0 g 、 3 4 . 0 m m o l ) を加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間撹拌した。得られた反応混合液を水 ( 3 5 m l ) で希釈し、 1 N H C l ( 4 0 m l ) で酸性化した。得られた沈殿物を濾過により集めた。固体物質をヘキサン ( 2 × 1 5 m l ) で洗浄し、高真空下で乾燥して、 7 - プロモ - 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) イソインドリン - 5 - カルボン酸 ( 3 . 5 0 0 g 、 1 0 . 2 6 m m o l ) を得た。 L C M S : 方法 A 、 2 . 0 6 3 分、 : ES- 340.53 , 342.50;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 13.42 ( br s, 1 H ), 7.96 ( s, 1 H ), 7.8 9 ( d, J=8.4 Hz, 1 H ), 4.73 ( d, J=8.8 Hz, 2 H ), 4.57 ( d, J=9.2 Hz, 2 H ), 1.47 ( d, 9 H )。

40

## 【0596】

50



## 工程 b

THF (15 ml) 中の 7 - ブロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 5 - カルボン酸 (1.500 g、4.397 mmol) の溶液に、EDC · HCl (1.680 g、8.795 mmol)、HOBT (0.810 g、5.28 mmol)、及び DIPEA (2.25 ml、13.19 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 30 分間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Br (2.150 g、21.99 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合液を水 (70 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2 × 50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 3.4% MeOH) により精製して、4 - ブロモ - 6 - カルバモイルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (1.100 g、3.235 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.811 分、MS: ES+ 341.40, 343.40; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.08 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.82 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.72 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.56 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

【0597】

## 工程 c

DMF (5 ml) 中の 4 - ブロモ - 6 - カルバモイルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.500 g、1.470 mmol) の混合液に、0 で POCl<sub>3</sub> (0.134 ml、1.47 mmol) を加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した。得られた混合液を氷冷水 (50 ml) に注ぎ、ジエチルエーテル (2 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、4 - ブロモ - 6 - シアノイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.500 g) を得た。LCMS: 方法 A、2.307 分、MS: ES+ 267.24, 269.24 [M-56]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.11 (s, 1 H), 7.87 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J= 9.6 Hz, 2H), 4.59 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9 H)。

【0598】

## 工程 d

1, 4 - ジオキサン: 水 (9:1, 5 ml) 中の 4 - ブロモ - 6 - シアノイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.500 g、1.552 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.430 g、3.105 mmol) 及び 2 - アミノカルボニルフェニルボロン酸 (CAS 番号 380430-54-6; 1.020 g、6.211 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 20 分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.110 g、0.155 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 90 で 15 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (40 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 35 ~ 40% EtOAc) により精製して、4 - (2 - カルバモイルフェニル) - 6 - シアノイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.150 g、0.413 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.875 分、: ES+ 364.70; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 (d, J= 6.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 7.58-7.49 (m, 4 H), 7.39-7.30 (m, 2 H), 4.69 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.48 (d, J= 16.0 Hz, 2 H), 1.42 (d, J= 16.4 Hz, 9 H)。

【0599】

工程 e 及び f は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS: 方法 D、3.207 分、MS: ES- 287.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.58-7.48 (m, 4 H), 7.37-7.35 (m, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H)。

【0600】

## 実施例 232

2 - シアノ - 7 - (4 - シアノフェニル) - N, N - ジメチルイソインドリン - 5 - カル

10

20

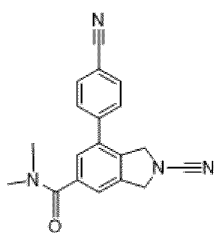
30

40

50

## ボキサミド

## 【化136】



## 【0601】

10

## 工程 a

DMF : 水 (9 : 1、10 ml) 中の中間体 13 (0.900 g、2.535 mmol) の攪拌溶液に、室温で  $\text{NaHCO}_3$  (0.638 g、7.60 mmol) 及び 4 - シアノフェニルボロン酸 (0.447 g、3.04 mmol) を加えた。反応混合液を 20 分間脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.185 g、0.253 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 100 で 15 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10%  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、7 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2, 5 - ジカルボン酸 2 - (tert - ブチル) 5 - メチル (0.840 g、2.222 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、2.511 分、MS: ES+ 364.38 [M-15]。

20

## 【0602】

## 工程 b

THF : 水 (1 : 1、10 ml) 中の 7 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2, 5 - ジカルボン酸 2 - (tert - ブチル) 5 - メチル (0.800 g、2.115 mmol) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.266 g、6.345 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (90 ml) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (100 ml) で抽出した。得られた水層を 1 M  $\text{HCl}$  (50 ml) で酸性化し、 $\text{EtOAc}$  (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 5 - カルボン酸 (0.400 g、1.098 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 A、2.130 分、MS: ES- 363.38。

30

## 【0603】

## 工程 c

THF (7 ml) 中の 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 5 - カルボン酸 (0.150 g、0.411 mmol) の溶液に、 $\text{DIPEA}$  (0.211 ml、1.233 mmol) 及び  $\text{HATU}$  (0.234 g、0.616 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 15 分間攪拌した。0 でジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液) (0.31 ml、0.62 mmol) を反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。得られた混合液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を集め、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (MDC 中 3%  $\text{MeOH}$ ) により精製して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (ジメチルカルバモイル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.110 g、0.281 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、2.006 分、MS: ES+ 392.51。

40

## 【0604】

工程 d 及び e は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS : 方法 D、3.653 分、MS: ES+ 316.96;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 7.94 (d,  $J=8.0$  Hz

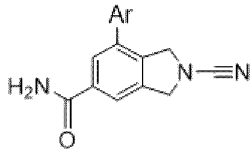
50

, 2 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 2.96 (d, J=19.2 Hz, 6 H)。

【0605】

表21中の化合物は、実施例232について記載された手順と同様の手順を使用して調製した。

【化137】



10

【表45】

表21

実施例	Ar-	名前	ハロゲン化アリールCAS番号	LCMS方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例233		2-シアノ-7-(2,4-diシアノフェニル)イソインドリン-5-カルボキサミド	22433-89-2	D	3.186分	ES+31 4.06
実施例234		2-シアノ-7-(2-シアノ-5-メトキシフェニル)イソインドリン-5-カルボキサミド	140860-51-1	E	3.2	319.48
実施例235		2-シアノ-7-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)イソインドリン-5-カルボキサミド	57381-39-2	D	2.986	ES- 30 5.05

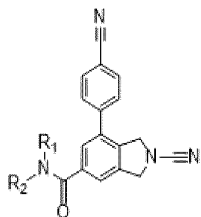
20

30

【0606】

表22の化合物は、実施例232について記載された手順と同様の手順を使用して調製した。

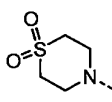

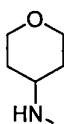
【化138】



40

【表 4 6】

表 2 2

実施例	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	名前	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 236		4-(4-シアノフェニル)-6-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ-4-カルボニル)イソインドリン-2-カルボニトリル	39093-93-1	E	3.482 分	ES- 40 5.43
実施例 237		2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)-N-メチルイソインドリン-5-カルボキサミド	メチル アミン (THF中2M)	E	3.412 分	ES- 30 1.30
実施例 238		2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソインドリン-5-カルボキサミド	38041-19-9	C	5.115 分	ES+ 37 3.10

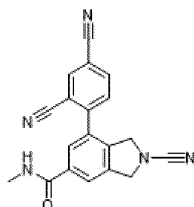
10

【 0 6 0 7 】

実施例 2 3 9

2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) - N - メチルイソインドリン - 5 - カ  
ルボキサミド

【 化 1 3 9 】



20

30

【 0 6 0 8 】

工程 a

実施例 2 2 6 の工程 a と同様の方法で、中間体 1 3 を使用して行った。

【 0 6 0 9 】

工程 b

DMF : 水 ( 9 : 1 , 1 5 m l ) 中の 7 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 ,  
2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 , 5 - ジカルボン酸 2 - ( t e r t -  
ブチル ) 5 - メチル ( 0 . 5 0 0 g , 1 . 2 4 0 m m o l ) の溶液に、室温で Na H  
C O <sub>3</sub> ( 0 . 2 6 0 g , 3 . 1 0 m m o l ) 及び 4 - プロモイソフタロニトリル ( C A S  
番号 2 2 4 3 3 - 8 9 - 2 ; 0 . 2 1 4 g , 1 . 0 0 3 m m o l ) を加えた。反応混合液  
を 2 0 分間脱気した後、P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 0 . 0 7 5 g , 0 . 1 2 4 m m o l )  
を加えた。得られた反応混合液を 9 0 ° で 4 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し  
、水 ( 5 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 3 × 1 5 m l ) で抽出した。合わせた有機相を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>  
で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラ  
フィー ( ヘキサン中 4 0 % E t O A c ) により精製して、7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル )  
イソインドリン - 2 , 5 - ジカルボン酸 2 - ( t e r t - ブチル ) 5 - メチル ( 0 .  
3 5 0 g , 0 . 8 6 8 m m o l ) を得た。LCMS : 方法 A 、 2 . 2 9 9 分、MS : ES+ 42  
1.70 [M+18]。

40

【 0 6 1 0 】

50

工程 c 及び d は、実施例 2 3 2 の工程 b 及び c と同様の方法で、工程 d においてメチルアミンを使用して行った。

【 0 6 1 1 】

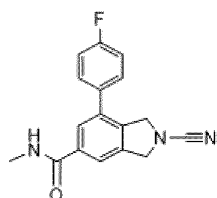
工程 e 及び f は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS：方法 D、3.447 分、MS：ES+ 328.09；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.67 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.59 (d, J= 4.08 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J= 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 2.80 (s, 3 H)。

【 0 6 1 2 】

実施例 2 4 0

2 - シアノ - 7 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド 10

【 化 1 4 0 】



【 0 6 1 3 】

工程 a

実施例 2 3 2 の工程 b と同様の方法で、メチルアミン ( T H F 中の 2 M 溶液 ) を使用して行った。

20

【 0 6 1 4 】

工程 b

実施例 7 3 の工程 a と同様の方法で、4 - フルオロフェニルボロン酸を使用して行った。

【 0 6 1 5 】

工程 c 及び d は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS：方法 D、3.724 分、MS：ES+ 296.04；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.58 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 2.79 (d, J=4.4 Hz, 3 H)。

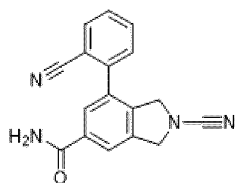
30

【 0 6 1 6 】

実施例 2 4 1

2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - カルボキサミド

【 化 1 4 1 】



40

【 0 6 1 7 】

工程 a

実施例 2 2 6 の工程 a と同様の方法で、4 - ブロモ - 6 - カルバモイルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 3 1 の工程 b と同様に調製した ) を使用して、6 - カルバモイル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。LCMS：方法 A、2.072 分、MS：ES+ 389.70。

【 0 6 1 8 】

工程 b

50

DMF : 水 ( 9 : 1、5 ml ) 中の 6 - カルバモイル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 3 8 3 g、0 . 9 8 7 mmol ) の攪拌溶液に、室温で  $K_2CO_3$  ( 0 . 2 2 7 g、1 . 6 5 mmol ) 及び 2 - プロモベンゾニトリル ( 0 . 1 5 0 g、0 . 8 2 4 mmol ) を加えた。反応混合液を 2 0 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$  ( 0 . 0 6 0 g、0 . 0 8 2 mmol ) を加えた。得られた反応混合液を 9 5 で 6 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 8 0 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 x 8 0 ml ) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 2 . 3 % MeOH ) により精製して、6 - カルバモイル - 4 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 1 8 8 g、0 . 5 1 8 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、1 . 8 1 8 分、MS: ES+ 381.78 [M+18]。

10

## 【 0 6 1 9 】

工程 c 及び d は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS : 方法 D、2 . 8 6 0 分、MS: ES- 287.10;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.08 (s, 1 H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H)。

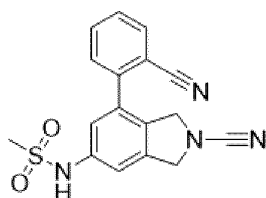
## 【 0 6 2 0 】

## 実施例 2 4 2

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メタンスルホンアミド

20

## 【 化 1 4 2 】



## 【 0 6 2 1 】

## 工程 a

DCM ( 9 ml ) 中の 6 - アミノ - 4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 3 の工程 a と同様にして調製、0 . 9 0 0 g、2 . 8 8 4 mmol ) の溶液に、ピリジン ( 9 . 0 0 0 ml ) 及び塩化メシル ( 0 . 6 5 0 g、5 . 7 7 mmol ) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合液を飽和クエン酸溶液 ( 5 0 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 2 x 5 0 ml ) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 3 5 % EtOAc ) により精製して、4 - プロモ - 6 - (メチルスルホンアミド) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 8 0 0 g、2 . 0 5 1 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、2 . 1 2 8 分、MS: ES+ 376.33, 378.33 [M-15]。

30

40

## 【 0 6 2 2 】

工程 b は、実施例 2 2 6 の工程 a と同様の方法で実施して、6 - (メチルスルホンアミド) - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 8 0 0 g、1 . 8 2 5 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、2 . 3 5 3 分、MS: ES- 437.58。

## 【 0 6 2 3 】

## 工程 c

1 , 4 - ジオキサソ : 水 ( 9 : 1、1 0 ml ) 中の 6 - (メチルスルホンアミド) - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソイ

50

ンドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 0 . 3 6 0 g 、 0 . 8 2 1 m m o l ) の攪拌溶液に、室温で  $K_2CO_3$  ( 0 . 2 2 0 g 、 1 . 6 4 0 m m o l ) 及び 2 - プロモベンゾニトリル ( 0 . 1 5 0 g 、 8 . 8 2 m m o l ) を加えた。反応混合液を 2 0 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$  ( 0 . 0 6 0 g 、 0 . 0 8 2 m m o l ) を加えた。得られた反応混合液を 8 0 で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 3 0 m l ) に注ぎ、*EtOAc* ( 2 × 3 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 2 2 % *EtOAc* ) により精製して、4 - ( 2 - シアノフェニル ) - 6 - ( メチルスルホンアミド ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 6 3 m m o l ) を得た。LCMS : 方法 A 、 2 . 0 3 7 分、MS : ES+ 431.48 [M+18]。

10

## 【 0 6 2 4 】

工程 d 及び e は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS : 方法 E 、 3 . 5 4 2 分、MS : ES+ 339.38;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 10.10 ( s, 1 H ), 8 . 00 ( d, J=7.2 Hz, 1 H ), 7.78 - 7.81 ( m, 1 H ), 7.62 - 7.66 ( m, 2 H ), 7.25 ( s, 1 H ), 7.20 ( s, 1 H ), 4.87 ( s, 2 H ), 4.66 ( s, 2 H ), 3.06 ( s, 3 H )。

## 【 0 6 2 5 】

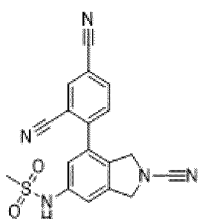
## 実施例 2 4 3

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 , 4 - ジシアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メタン

スルホンアミド

## 【 化 1 4 3 】

20



## 【 0 6 2 6 】

実施例 2 4 2 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 c において 4 - プロモイソフタロニトリル ( CAS 番号 2 2 4 3 3 - 8 9 - 2 ) を使用して、標題化合物を合成した。LCMS : 方法 E 、 3 . 5 0 9 分、MS : ES+ 364.38;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6) ppm 10.16 ( s, 1 H ), 8.65 ( s, 1 H ), 8.27 ( dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H ), 7.89 ( d, J=8.4 Hz, 1 H ), 7.29 ( s, 1 H ), 7.24 ( s, 1 H ), 4.87 ( s, 2 H ), 4.69 ( s, 2 H ), 3.07 ( s, 3 H )。

30

## 【 0 6 2 7 】

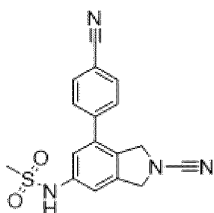
## 実施例 2 4 4

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メタン

スルホンアミド

## 【 化 1 4 4 】

40



## 【 0 6 2 8 】

工程 a は、実施例 2 4 2 について記載された手順と同様の手順を使用して行った。

工程 b は、実施例 2 1 6 の工程 b と同様の方法を使用して行った。

50

## 【 0 6 2 9 】

工程 c 及び d は、実施例 2 4 2 の工程 d 及び e と同様の方法を使用して行った。L C M S : 方法 A、1 . 7 2 9 分、MS: ES+ 339.53;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10.01 (s, 1 H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 4.83 (s, 4 H), 3.05 (s, 3 H)。

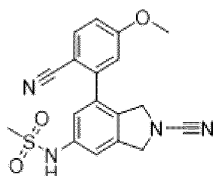
## 【 0 6 3 0 】

実施例 2 4 5

N - ( 2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル ) イソインドリン - 5 - イル ) メタンスルホンアミド

## 【 化 1 4 5 】

10



## 【 0 6 3 1 】

工程 a は、実施例 2 2 6 の工程 a と同様の方法で、実施例 2 4 2 の工程 a と同様の方法で調製した 4 - ブロモ - 6 - ( メチルスルホンアミド ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを使用して、6 - ( メチルスルホンアミド ) - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。L C M S : 方法 A、2 . 3 4 4 分、MS: ES+ 383.70 [M-56]。

20

## 【 0 6 3 2 】

工程 b

1 , 4 - ジオキササン : 水 ( 9 : 1、5 m l ) 中の 6 - ( メチルスルホンアミド ) - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 . 0 3 0 g、2 . 3 7 m m o l の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 3 0 0 g、2 . 3 7 m m o l ) 及び 2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゾニトリル ( C A S 番号 1 4 0 8 6 0 - 5 1 - 1 ; 0 . 2 5 0 g、1 . 1 8 5 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を 2 0 分間脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  ( 0 . 0 8 7 g、0 . 1 1 8 m m o l ) を加えた。得られた反応混合液を 9 0 ° で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 5 0 m l ) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  ( 2 × 5 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 4 0 m l ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 8 %  $\text{EtOAc}$  ) により精製して、4 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル ) - 6 - ( メチルスルホンアミド ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 1 5 0 g、0 . 3 3 8 m m o l ) を得た。L C M S : 方法 A、2 . 0 3 8 分、MS: ES+ 444.6;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 9.99 (s, 1 H), 7.89 (t, J= 6.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.10 (m, 4 H), 4.64 (d, J=11.2, 2 H), 4.42 (d, J=10.4, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.40 (d, J=15.6 Hz, 9 H)。

30

40

## 【 0 6 3 3 】

工程 c 及び d は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。L C M S : 方法 D、3 . 8 1 9 分、MS: ES+ 369.0;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 10.06 (s, 1 H), 7.88 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d, J=7.6, 3 H), 4.84 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H)。

## 【 0 6 3 4 】

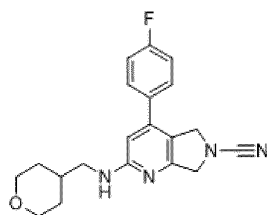
実施例 2 4 6

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル )

50



メチル)アミノ) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] カルボニトリル  
【化 1 4 6】



## 【 0 6 3 5 】

10

## 工程 a

DCM ( 1 2 0 m l ) 中の 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 2 H C l ( C A S 番号 1 4 7 7 4 0 - 0 2 - 1 ; 1 0 . 0 g 、 5 1 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に、D I P E A ( 2 6 . 0 m l 、 1 5 5 . 4 m m o l ) を 0 で加えた。得られた反応混合液を 0 で 5 分間攪拌した。0 で塩化メシル ( 4 . 8 9 m l 、 6 2 . 2 m m o l ) を反応混合液に滴加した。得られた反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 1 5 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 3 x 5 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 x 1 0 0 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 8 . 0 0 0 g 、 4 0 . 4 0 4 m m o l ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。L C M S : 方法 A 、 1 . 3 3 2 分、MS: ES+ 199.19。

20

## 【 0 6 3 6 】

## 工程 b

DCM ( 2 0 0 m l ) 中の 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 8 . 0 0 0 g 、 4 0 . 4 0 4 m m o l ) の攪拌溶液に、m - C P B A ( 1 0 . 0 0 g 、 6 0 . 6 1 m m o l ) を室温で少しずつ加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をメチル tert - ブチルエーテル ( 3 x 1 0 0 m l ) 及びジエチルエーテル ( 2 x 5 0 m l ) で粉砕した。得られた固体を高真空下で乾燥して、6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 1 - オキシド ( 8 . 5 0 0 g 、 3 9 . 7 1 9 m m o l ) を得た。MS: ES+ 215.02; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.21 (d, J= 6.4 Hz, 1 H), 7.55 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 4.75 (d, J= 1.2 Hz, 2 H), 4.67 (d, J= 1.2 Hz, 2 H), 3.09 (s, 3 H)。

30

## 【 0 6 3 7 】

## 工程 c

D M F ( 1 0 m l ) 中の 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 1 - オキシド ( 0 . 5 0 0 g 、 2 . 3 3 6 m m o l ) の攪拌溶液に、( C O C l ) <sub>2</sub> ( 2 容量 (vol)、 1 . 0 0 0 m l ) を室温で加えた。得られた反応混合液を室温で 1 5 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 1 6 個の他のバッチと合わせた。得られた残留物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 4 0 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 5 x 7 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 x 1 5 0 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンと 2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンの混合液 ( 7 . 5 0 0 g 、 3 2 . 3 2 7 m m o l ) を加えた。粗物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。L C M S : 方法 A 、 1 . 5 2 9 , 1 . 5 6 3 分、MS: ES+ 233.28。

40

## 【 0 6 3 8 】

## 工程 d

50

1, 4 - ジオキサン : 水 ( 9 : 1, 70 ml ) 中の 4 - クロロ - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン及び 2 - クロロ - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン ( 7.000 g、30.172 mmol ) の溶液に、 $K_2CO_3$  ( 12.50 g、90.52 mmol ) 及び 4 - フルオロフェニルボロン酸 ( 5.070 g、36.21 mmol ) を室温で加えた。反応混合液を 30 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$  ( 2.200 g、3.017 mmol ) を加えた。得られた反応混合液を 100 で 4 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和  $NaHCO_3$  溶液 ( 200 ml ) に注いだ。得られた混合液を EtOAc ( 3 x 40 ml ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 x 100 ml ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン中 40 ~ 55 % EtOAc ) により精製して、4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン ( 3.00 g、10.3 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、2.139 分、MS: ES+ 293.10;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-d6 ) ppm 8.57 ( d, J = 4.8 Hz, 1 H ), 7.73 - 7.70 ( m, 2 H ), 7.45 - 7.36 ( m, 3 H ), 4.83 ( s, 2 H ), 4.69 ( s, 2 H ), 3.08 ( s, 3 H )。

10

## 【 0639 】

## 工程 e

MeCN ( 20 ml ) 中の 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン ( 0.500 g、1.712 mmol ) の溶液に、尿素 - 過酸化水素 ( 0.643 g、6.848 mmol ) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 5 分間攪拌した。TFAA ( 0.5 ml、1 容量 ) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 5 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 200 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 x 50 ml ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 x 50 ml ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 3 ~ 5 % MeOH ) により精製して、4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 1 - オキシド ( 1.600 g、5.194 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、1.498 分、MS: ES+ 309.44。

20

30

## 【 0640 】

## 工程 f

DMF ( 8 ml ) 中の 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン 1 - オキシド ( 0.400 g、1.298 mmol ) の攪拌溶液に、室温で  $(COCl)_2$  ( 0.80 ml、2 容量 ) を加えた。得られた反応混合液を室温で 24 時間攪拌した。得られた反応混合液に、室温で  $(COCl)_2$  ( 0.40 ml、1 容量 ) を加えた。得られた反応混合液を再び室温で 24 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 3 つの他のバッチと合わせた。得られた混合液を飽和  $NaHCO_3$  溶液 ( 200 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 x 50 ml ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 x 30 ml ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン中 30 ~ 40 % EtOAc ) により精製して、2 - クロロ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン ( 0.600 g、1.840 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、2.018 分、MS: ES+ 327.28。

40

## 【 0641 】

## 工程 g

1, 4 - ジオキサン ( 15 ml ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン ( 0.200 g、0.613 mmol ) の混合液に、室温で  $CS_2CO_3$  ( 0.598 g、1.

50

840 mmol) 及び 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (CAS 番号 130290 - 79 - 8; 0.084 g, 0.736 mmol) を加えた。反応混合液を 30 分間脱気した後、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.112 g, 0.122 mmol) 及びキサントホス (0.070 g, 0.122 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 100 で 3 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (30 ml) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (3 × 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 × 20 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィ (n - ヘキサン中 40 ~ 50 %  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 2 - アミン (0.140 g, 0.345 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.767 分、MS: ES + 406.53。

10

## 【0642】

## 工程 h

$\text{AcOH}$  (10 ml) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 2 - アミン (0.140 g, 0.345 mmol) の溶液に、室温で  $\text{AcOH}$  (1.4 ml) 中の 33 %  $\text{HBr}$  を加えた。得られた反応混合液を 100 で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を  $\text{DCM}$  (3 × 20 ml)、続いて  $\text{MeOH}$  (2 × 10 ml) で共沸蒸留した。得られた残留物を  $\text{MeOH}$ : ジエチルエーテル中で結晶化させて精製した。得られた固体をジエチルエーテル (3 × 20 ml) で粉碎し、高真空下で乾燥して、4 - (4 - フルオロフェニル) - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 2 - アミン  $\text{HBr}$  塩 (0.080 g, 0.196 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.428 分、MS: ES+ 328.48。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

20

## 【0643】

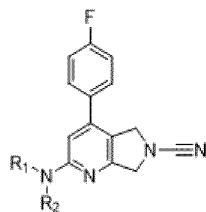
工程 d は、実施例 1 の工程 e と同様の方法で行った。LCMS: 方法 D、4.253 分、MS: ES+ 353.04;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 7.54 - 7.57 (m, 2 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 6.86 (t,  $J=5.2$  Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.84 - 3.86 (m, 2 H), 3.23 - 3.29 (m, 2 H), 3.14 - 3.18 (m, 2 H), 1.77 - 1.80 (m, 1 H), 1.61 - 1.64 (m, 2 H), 1.15 - 1.24 (m, 2 H)。

30

## 【0644】

表 23 の化合物は、実施例 246 と同様の方法で調製した。

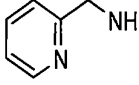
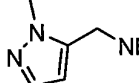
## 【化 147】



40

【表 4 7】

表 2 3

実施例	名前	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH-	アミン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 247	4-(4-フルオロフェニル)-2- -((ピリジン-2-イルメチ ル)アミノ)-5,7-ジヒドロ- 6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン -6-カルボニトリル		3731-51-9	D	4.936	345.99
実施例 248	4-(4-フルオロフェニル)-2- -(((1-メチル-1H-ピラゾ ール-5-イル)メチル)アミノ) -5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3,4-b]ピリジン-6-カルボ ニトリル		863548-52-1	D	3.894	349.11

10

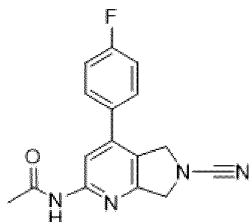
## 【0645】

## 実施例 249

N-(6-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ  
[3,4-b]ピリジン-2-イル)アセトアミド

20

## 【化148】



## 【0646】

工程 a は、実施例 246 の工程 h と同様の方法で実施して、2-ブロモ-4-(4-フル  
オロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン HBr 塩 (0.160 g、0.430 mmol)  
を得た。LCMS: 方法 A、1.454 分、MS: ES+ 293.33, 295.33。

30

## 【0647】

## 工程 b

THF (20 ml) 中の 2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒド  
ロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン HBr 塩 (0.160 g、0.430 mmol)  
の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.178 g、1.290 mmol) を室温で加えた。Boc  
無水物 (0.187 g、0.860 mmol) を 0 で反応混合液に加えた。反応混合  
液を室温で 2 時間攪拌した。混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (30 ml) に注ぎ、EtO  
Ac (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 x 15 ml) で洗浄し、  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2 ~ 3% MeOH) により精製して、2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)  
-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸 tert  
-ブチル (0.130 g、0.331 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.586  
分、MS: ES+ 393.28, 395.28。

40

## 【0648】

## 工程 c

1,4-ジオキサン (15 ml) 中の 2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-5

50

, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 1 3 0 g , 0 . 3 3 1 m m o l ) の混合液に、 $Cs_2CO_3$  ( 0 . 3 2 3 g , 0 . 9 9 4 m m o l ) 及び  $CH_3CONH_2$  ( 0 . 0 3 9 g , 0 . 6 6 3 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を 3 0 分間脱気した後、 $Pd_2(dba)_3$  ( 0 . 0 6 0 g , 0 . 0 6 6 m m o l ) 及びキサントホス ( 0 . 0 3 8 g , 0 . 0 6 6 m m o l ) を加えた。得られた反応混合液を 1 0 0 で 3 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和  $NaHCO_3$  溶液 ( 2 5 m l ) に注いだ。得られた混合液を  $EtOAc$  ( 3 × 1 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 × 1 0 m l ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン中 3 0 ~ 4 0 %  $EtOAc$  ) により精製して、2 - アセトアミド - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 0 6 0 g , 0 . 1 6 1 m m o l ) を得た。LCMS : 方法 A、2 . 0 8 3 分、MS: ES+ 372.68;  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) ppm 8.19 ( d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.95 - 7.87 ( m, 1 H), 7.49 - 7.46 ( m, 2 H), 7.20 - 7.11 ( m, 2 H), 4.75 - 4.59 ( m, 4 H), 2.22 ( s, 3 H), 1.50 ( d, , J=5.6 Hz, 9 H)。

10

## 【 0 6 4 9 】

工程 d 及び e は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS : 方法 D、3 . 4 9 2 分、MS: ES+ 297.04;  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) ppm 10.71 ( s, 1 H), 8 . 11 ( s, 1 H), 7.58 - 7.61 ( m, 2 H), 7.32 - 7.37 ( m, 2 H), 4.91 ( s, 2 H), 4.74 ( s, 2 H), 2.08 ( m, 3 H)。

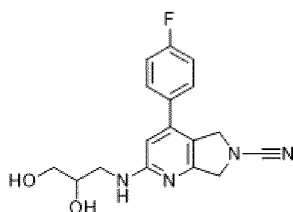
20

## 【 0 6 5 0 】

## 実施例 2 5 0

2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル

## 【 化 1 4 9 】



30

## 【 0 6 5 1 】

## 工程 a

$DMSO$  : 水 ( 1 : 1 , 5 m l ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 実施例 2 4 6 の工程 f と同様にして調製、0 . 4 0 0 g , 1 . 2 2 6 m m o l ) の混合液に、3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール ( CAS 番号 6 1 6 - 3 0 - 8 ; 2 . 2 3 g , 2 4 . 5 m m o l ) を室温で加えた。得られた反応混合液を 1 4 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 3 0 m l ) に注ぎ、 $EtOAc$  ( 3 × 1 5 m l ) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 ( 2 × 2 0 m l ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (  $DCM$  中 2 ~ 4 %  $MeOH$  ) により精製して、3 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( メチルスルホニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - アミノ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ( 0 . 2 0 0 g , 0 . 5 2 4 m m o l ) を得た。LCMS : 方法 A、1 . 5 2 2 分、MS: ES+ 382.43。

40

## 【 0 6 5 2 】

工程 b 及び c は、実施例 2 4 6 の最後の 2 工程と同様の方法を使用して行った。LCMS : 方法 D、3 . 4 2 5 分、MS: ES+ 329.03;  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) ppm 7.54 - 7.60 ( m, 2 H), 7.30 - 7.34 ( m, 2 H), 6.71 ( t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.54 ( s, 1 H), 4

50

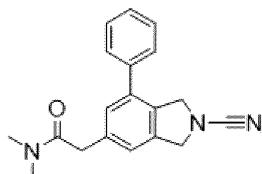
.82 - 4.83 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.60 - 4.62 (m, 3 H), 3.60 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.50 (m, 3 H)。

【0653】

実施例251

2 - (2 - シアノ - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド

【化150】



10

【0654】

工程 a

THF (5 ml) 中の塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(CAS番号 4009-98-7; 2.88 g、8.40 mmol)の混合液に、NaHMDS (THF中1M) (8.4 ml、8.4 mmol)を -78 で滴加した。反応混合液を -78 で45分間撹拌した。THF (5 ml) 中の6 - ホルミル - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル(実施例213の工程dと同様にして調製、0.750 g、2.100 mmol)の溶液を、-78 で反応混合液に滴加した。得られた反応混合液を -78 ~ 0 で1時間撹拌した。得られた反応混合液を、同じ方法で調製した同じスケールの1つの他のバッチと合わせた。得られた混合液を水(100 ml)に注ぎ、EtOAc (2 x 100 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(40 ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20~25% EtOAc)により精製して、6 - (2 - メトキシビニル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル(0.750 g、1.95 mmol)を得た。LCMS: 方法E、5.381, 5.417分、MS: ES+ 386.40。

20

【0655】

工程 b

THF (5 ml) 中の6 - (2 - メトキシビニル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル(0.750 g、1.948 mmol)の溶液に、室温で6M HCl (5 ml)を加えた。得られた反応混合液を室温で8時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過により集めた。得られた残留物を高真空下で乾燥して、6 - (2 - オキシエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル(0.700 g、1.886 mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法A、2.688分、MS: ES+ 372.30; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.72 (s, 1 H), 7.52 - 7.21 (m, 12 H), 5.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H)。

30

【0656】

工程 c

CrO<sub>3</sub> (1 g)を5 ~ 10 で水(3 ml)に溶解した。濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml)を0 ~ 10 で滴加し、ジョーンズ試薬を得た。アセトン(7 ml)中の6 - (2 - オキシエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル(0.700 g、1.89 mmol)の溶液に、このジョーンズ試薬(1 ml)を加えた。得られた反応混合液を0 ~ 10 で1時間撹拌した。得られた混合液を水(60 ml)に注ぎ、EtOAc (2 x 70 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(60 ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(2 x 4 ml)で粉砕し、高真空下で乾燥して、2 - (2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル)酢酸(0.450 g、1.162 mmol)を得た。

40

50

この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS：方法A、2.406分、MS：ES+ 388.12。

## 【0657】

## 工程 d

THF (5 ml) 中の 2 - ( 2 - ( (ベンジルオキシ) カルボニル) - 7 - フェニルイソインドリン - 5 - イル) 酢酸 (0.450 g、1.162 mmol) の溶液に、HATU (0.660 g、1.743 mmol) 及び DIPEA (0.400 ml、2.324 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 25 分間攪拌した。反応混合液に室温でジメチルアミン (THF 中 2 M) (0.87 ml、1.74 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (80 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (80 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 3% MeOH) により精製して、6 - ( 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.250 g、0.603 mmol) を得た。LCMS：方法A、2.336分、MS：ES+ 415.50。

10

## 【0658】

工程 e 及び f は、実施例 213 の工程 f 及び g と同様の方法で行った。LCMS：方法D、3.986分、MS：ES+ 306.02; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.48 - 7.38 (m, 5 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H)。

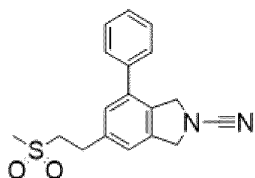
20

## 【0659】

## 実施例 252

6 - ( 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

## 【化151】



30

## 【0660】

## 工程 a

THF : MeOH (1 : 1、10 ml) 中の 6 - ( 2 - オキソエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (実施例 251 の工程 b と同様にして調製、0.800 g、2.156 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.244 g、6.469 mmol) を 0 で少しずつ加えた。得られた反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.800 g、2.144 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS：方法A、2.417分、MS：ES+ 374.44。

40

## 【0661】

## 工程 b

DCM (10 ml) 中の 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル (0.270 g、0.723 mmol) の溶液に、ピリジン (0.291 ml、3.619 mmol)、続いて塩化 p - トルエンスルホニル (0.344 g、1.81 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 36 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和クエン酸溶液 (75 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 75 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた

50

残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中21% EtOAc）により精製して、4-フェニル-6-(2-(トシルオキシ)エチル)イソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.200 g、0.379 mmol)を得た。LCMS：方法A、2.851分、MS：ES+ 545.50 [M+18]。

## 【0662】

## 工程 c

THF (2 ml) 中の4-フェニル-6-(2-(トシルオキシ)エチル)イソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.200 g、0.379 mmol)の攪拌溶液に、NMP (1 ml)、続いてナトリウムメタンチオレート(0.053 g、0.758 mmol)を室温に加えた。反応混合液を70 °Cで15時間加熱した。反応混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 ml)に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中23% EtOAc）により精製して、6-(2-(メチルチオ)エチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.100 g、0.248 mmol)を得た。LCMS：方法A、2.926分、MS：ES+ 404.40。

10

## 【0663】

## 工程 d

DCM (5 ml) 中の6-(2-(メチルチオ)エチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.100 g、0.248 mmol)の溶液に、m-CPPBA (0.120 g、0.744 mmol)を0 °Cで少しずつ加えた。反応混合液を室温で5時間攪拌した。得られた混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 ml)に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(0.100 g、0.229 mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS：方法A、2.334分、MS：ES+ 453.38 [M+18]。

20

## 【0664】

工程 e 及び f は、実施例 213 の工程 f 及び g と同様の方法で行った。LCMS：方法D、4.312分、MS：ES+ 326.96; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.40 - 7.52 (m, 5 H), 7.33 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.45 - 3.49 (m, 2 H), 3.05 - 3.09 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H)。

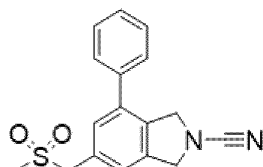
30

## 【0665】

## 実施例 253

6-(2-(メチルスルホニル)メチル)-4-フェニルイソインドリン-2-カルボニトリル

## 【化152】



40

## 【0666】

## 工程 a

THF (22 ml) 中の6-ホルミル-4-フェニルイソインドリン-2-カルボン酸ベンジル(実施例 213 の工程 d と同様にして調製、1.200 g、3.361 mmol)のTHF (22 ml) 溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.380 g、10.08 mmol) 続いてMeOH (2 ml) を、室温で少しずつ加えた。得られた反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた混合液を水(75 ml)に注ぎ、EtOAc (2 × 100 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-(ヒドロ

50



キシメチル) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル ( 1 . 2 0 0 g、  
3 . 3 4 2 m m o l ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。  
L C M S : 方法 A、2 . 4 7 6 分、MS: ES+ 360.30。

【 0 6 6 7 】

工程 b

D C M ( 2 0 m l ) 中の 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 -  
- カルボン酸ベンジル ( 1 . 0 0 0 g、2 . 7 8 5 m m o l ) の溶液に、T E A ( 0 . 1  
9 4 m l、1 . 3 9 2 m m o l ) 及び P B r <sub>3</sub> ( 0 . 7 5 3 g、2 . 7 8 5 m m o l ) を  
- 7 8 で順次加えた。反応混合液を - 7 8 ~ 室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混  
合液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 1 0 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 2 x 1 0 0 m l ) で抽出した。10  
合わせた有機相を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - ( プロ  
モメチル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル ( 0 . 7 0 0 g、1  
. 6 6 2 m m o l ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。L  
C M S : 方法 A、3 . 0 2 3 分、MS: ES+ 422.28, 424.28。

【 0 6 6 8 】

工程 c

M e O H : D C M ( 1 : 1、1 5 m l ) 中の 6 - ( プロモメチル ) - 4 - フェニルイソ  
インドリン - 2 - カルボン酸ベンジル ( 0 . 7 0 0 g、1 . 6 6 2 m m o l ) の攪拌溶液  
に、ナトリウムメタンチオレート ( 0 . 1 1 6 g、1 . 6 6 2 m m o l ) を 0 で滴加し  
た。反応混合液を室温で 5 時間攪拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮して、6 - ( ( 20  
メチルチオ ) メチル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸ベンジル ( 0 . 7  
0 0 g ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。L C M S : 方  
法 A、3 . 0 4 2 分、MS: ES+ 390.33。

【 0 6 6 9 】

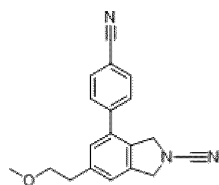
工程 d ~ f は、実施例 2 5 2 の工程 d ~ f と同様の方法で行った。L C M S : 方法 D、  
4 . 0 3 2 分、MS: ES+ 312.93; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.49 - 7.50 (m, 4  
H), 7.43 - 7.44 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.86 (s,  
2 H), 4.57 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H)。

【 0 6 7 0 】

実施例 2 5 4

4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( 2 - メトキシエチル ) イソインドリン - 2 - カル  
ボニトリル

【 化 1 5 3 】



【 0 6 7 1 】

工程 a

T H F ( 3 2 0 m l ) 中の塩化 ( メトキシメチル ) トリフェニルホスホニウム ( C A S  
番号 4 0 0 9 - 9 8 - 7、6 7 . 5 0 g、1 9 6 . 9 m m o l ) の混合液に、N a H M D  
S ( T H F 中 1 M ) ( 1 9 7 m l、1 9 7 m m o l ) を - 7 8 で加えた。反応混合液を  
- 7 8 で 4 5 分間攪拌した。T H F ( 5 0 m l ) 中の中間体 1 1 ( 1 6 . 0 g、4 9 .  
2 3 m m o l ) の溶液を、- 7 8 で反応混合液に滴加した。得られた反応混合液を - 7  
8 ~ 0 で 1 時間攪拌した。得られた混合液を水 ( 2 5 0 m l ) に注ぎ、E t O A c ( 40  
2 x 2 5 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で  
濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 1 5 % E t O A c )  
により精製して、4 - プロモ - 6 - ( 2 - メトキシビニル ) イソインドリン - 2 - カル

10

20

30

40

50

ボン酸 *tert*-ブチル (10.0 g、28.2 mmol) を得た。LCMS：方法 A、2.611 + 2.647 分、MS: ES+ 298.40, 300.40 [M-56]。

## 【0672】

## 工程 b

EtOH (100 ml) 中の 4-ブロモ-6-(2-メトキシビニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (5.000 g、14.03 mmol) の攪拌溶液に、ウィルキンソン触媒  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (3.930 g、4.21 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合液を  $\text{H}_2$  ガスでパージし、60 で 6 時間加熱した。得られた反応混合液を、同じ方法に同じスケールで調製した 1 つの他のバッチと合わせた。反応混合液をセライトパッドを通して濾過し、MeOH (3 × 250 ml) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 16.3% EtOAc) により精製して、4-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)-イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (7.600 g、21.41 mmol) を得た。LCMS：方法 A、2.487 分、MS: ES+ 356.40, 358.40;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 7.38 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.65 (d, J=5.2 Hz, 2 H), 4.48 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 3.52 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.81 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

10

## 【0673】

## 工程 c

1,4-ジオキサン (5 ml) 中の 4-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.250 g、0.704 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.194 g、1.41 mmol) 及び 4-シアノフェニルボロン酸 (0.114 g、0.774 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 30 分間脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.052 g、0.070 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 80 で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン中 50% EtOAc) により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.170 g、0.449 mmol) を得た。LCMS：方法 A、2.415 分、MS: ES+ 323.47 [M-56]。

20

30

## 【0674】

工程 d 及び e は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS：方法 E、4.121 分、MS: ES+ 304.53;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 7.94 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=7.06 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.57 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2 H)。

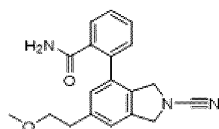
## 【0675】

## 実施例 255

2-(2-シアノ-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-4-イル)ベンズアミド

40

## 【化154】



## 【0676】

## 工程 a

DMF：水 (9：1、5 ml) 中の 4-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (実施例 254 の工程 b と同様にして調製、0

50

. 500 g、1.41 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{NaHCO}_3$  (0.355 g、4.225 mmol) 及び 2-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (CAS 番号 380430-53-5; 0.328 g、1.686 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 30 分間脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.103 g、0.140 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 100 で 6 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) に注いだ。得られた混合液を  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 2.5% MeOH) により精製して、4-(2-(エトキシカルボニル)フェニル)-6-(2-メトキシエチル)-イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.500 g、1.176 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.527 分、MS: ES+ 426.70。

10

## 【0677】

## 工程 b

THF: 水 (1:1、10 ml) 中の 4-(2-(エトキシカルボニル)フェニル)-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.500 g、1.176 mmol) の溶液に、室温で  $\text{NaOH}$  (0.141 g、3.53 mmol) を加えた。反応混合液を 70 で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を 1M  $\text{HCl}$  溶液 (10 ml) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (4 x 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-4-イル)安息香酸 (0.400 g、1.007 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、2.118 分、MS: ES- 396.76。

20

## 【0678】

## 工程 c

THF (4 ml) 中の 2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-4-イル)安息香酸 (0.400 g、1.007 mmol) の溶液に、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$  (0.386 g、2.015 mmol)、 $\text{HOBT}$  (0.185 g、1.209 mmol)、及び  $\text{DIPEA}$  (0.390 g、3.022 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 10 分間攪拌した後、 $\text{NH}_4\text{Br}$  (0.493 g、5.037 mmol) を加えた。得られた反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を水 (20 ml) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (4 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 2.1% MeOH) により精製して、4-(2-カルバモイルフェニル)-6-(2-メトキシエチル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.287 g、0.724 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.927 分、MS: ES+ 341.63 [M-56]。

30

## 【0679】

工程 d 及び e は、実施例 1 の最後の 2 工程と同様の方法を使用して行った。LCMS: 方法 D、2.954 分、MS: ES- 320.15;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 7.43 - 7.50 (m, 4 H), 7.29 - 7.31 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.53 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.81 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H)。

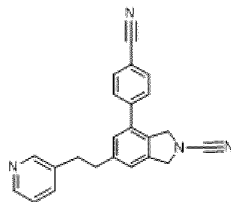
40

## 【0680】

## 実施例 256

4-(4-シアノフェニル)-6-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)イソインドリン-2-カルボニトリル

## 【化 1 5 5】



## 【0 6 8 1】

## 工程 a

THF (5 ml) 中の塩化トリフェニル (ピリジン - 3 - イルメチル) ホスホニウム (CAS 番号 79296-92-7, 1.3341 g, 3.447 mmol) の混合液に、NaHMDS (THF 中 1 M) (3.45 ml, 3.45 mmol) を -78 で加えた。反応混合液を -78 で 45 分間攪拌した。THF (5 ml) 中の 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ホルミルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 12 の工程 a と同様にして調製、0.300 g, 0.861 mmol) の溶液を、-78 で反応混合液に滴加した。得られた反応混合液を 0 ~ 室温で 1 時間攪拌した。得られた混合液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - ビニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.29 g, 0.68 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.312 分、MS: ES+ 424.63。

10

## 【0 6 8 2】

## 工程 b

MeOH (10 ml) 中の 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) ビニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.250 g, 0.590 mmol) の攪拌溶液に、20% Pd(OH)<sub>2</sub> (0.090 g, 0.36 w/v) を室温で加えた。得られた反応混合液を H<sub>2</sub> ガスで室温で 30 分間パージした。反応混合液をセライト床を通して濾過し、MeOH (2 x 10 ml) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 35% EtOAc) により精製して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.115 g, 0.270 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.001 分、MS: ES+ 426.83。

30

## 【0 6 8 3】

工程 c 及び d は、実施例 1 の最後の 2 工程と同様の方法を使用して行った。LCMS: 方法 D、4.451 分、MS: ES+ 351.32; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.44 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, J= 4.8, 1.06 Hz, 1 H), 7.93 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.66 - 7.68 (m, 3 H), 7.28 - 7.32 (m, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 2.92 - 2.99 (m, 4 H)。

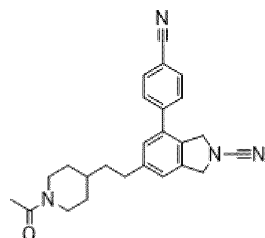
## 【0 6 8 4】

## 実施例 2 5 7

6 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) エチル) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

40

## 【化156】



## 【0685】

## 工程 a

MeCN (25 ml) 中の 1 - (4 - (ヨードメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (CAS 番号 1353954 - 96 - 7; 1.500 g, 5.62 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (1.910 g, 7.30 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 100 ° で 48 時間加熱した。混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (10 ml) 中の 30% DCM で粉碎し、高真空下で乾燥して、ヨウ化 ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル) トリフェニルホスホニウム (2.000 g, 3.78 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS: 方法 A、1.517 分、MS: ES+ 402.58。

10

## 【0686】

## 工程 b

THF (2 ml) 中のヨウ化 ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル) トリフェニルホスホニウム (0.606 g, 1.146 mmol) の混合液に、n-BuLi (ヘキサン中 15% 溶液) (1.00 ml, 2.3 mmol) を 0 ° で滴加した。反応混合液を 0 ° で 45 分間撹拌した。THF (1 ml) 中の 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ホルミルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 12 の工程 a と同様に調製、0.100 g, 0.286 mmol) の溶液を、反応混合液に 0 ° で滴加した。得られた反応混合液を 0 ° で 1.5 時間撹拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 2 つの他のバッチと合わせた。得られた混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (200 ml) でクエンチし、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 × 50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 70% EtOAc) により精製して、6 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) ビニル) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.200 g, 0.424 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.392 分、MS: ES+ 472.83。

20

30

## 【0687】

工程 c ~ e は、実施例 256 の工程 b ~ d と同様の方法を使用して行った。LCMS: 方法 D、4.408 分、MS: ES+ 399.20; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.93 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.32 - 4.35 (m, 1 H), 3.75 - 3.79 (m, 1 H), 2.92 - 2.99 (m, 1 H), 2.66 - 2.70 (m, 2 H), 2.43 - 2.47 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 1.69 - 1.75 (m, 2 H), 1.47 - 1.57 (m, 4 H)。

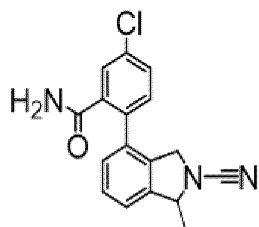
40

## 【0688】

## 実施例 258

5 - クロロ - 2 - (2 - シアノ - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル) ベンズアミド 単一未知鏡像異性体

## 【化157】



## 【0689】

## 工程 a

DCM (150 ml) 中の 4 - プロモイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (CAS 番号 70478 - 63 - 6 , 15.00 g、66.4 mmol) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (THF 中 1 M) (199 ml、199 mmol) を 0 で N<sub>2</sub> 雰囲気下で滴加した。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 3 つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (500 ml) に注ぎ、DCM (3 × 1 L) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30 ~ 32 % EtOAc) により精製して、7 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オンと 4 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オンの混合液 (37.00 g、153.6 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、1.435 分、MS: ES+ 242.33, 244.33。

10

## 【0690】

## 工程 b

DCM (100 ml) 中の 7 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オン及び 4 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オン (12.00 g、49.8 mmol) の混合液を、-40 に冷却した。トリエチルシラン (80.4 ml、498 mmol) を -40 で N<sub>2</sub> 雰囲気下で反応混合液に加えた。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (18.7 ml、149.4 mmol) を N<sub>2</sub> 雰囲気下、-40 で反応混合液に加えた。反応混合液を 0 で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 2 つの他のバッチと合わせた。得られた反応混合液を NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (500 ml) に注ぎ、DCM (3 × 1000 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 3 % EtOAc) により精製して、7 - プロモ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オン (9.200 g、40.9 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、1.521 分、MS: ES+ 226.11, 228.11; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.61 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.38 (m, 3 H), 7.68 - 7.63 (m, 1 H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。

30

## 【0691】

## 工程 c

無水 THF (10 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (0.672 g、17.8 mmol) の溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下 0 でヨウ素 (3.380 g、13.3 mmol) を加えた。反応混合液を 0 で N<sub>2</sub> 雰囲気下で 30 分間攪拌した。無水 THF (2 ml) 中の 7 - プロモ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オン (1.0 g、4.444 mmol) の溶液を、0 で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で 2 時間及び還流下でさらに 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した 8 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を 1 M HCl 溶液 (200 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 250 ml) で抽出した。水層を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて pH 8 まで中和し、さらに EtOAc (2 × 500 ml) で抽出した。有機相を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - プロモ - 1 - メチルイソインドリン (5.89 g、27.91 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法

40

50

A、1.387分、MS: ES+ 212.13, 214.13。

【0692】

工程 d

THF (50 ml) 中の 4 - ブロモ - 1 - メチルイソインドリン (5.89 g、27.914 mmol) の溶液に、TEA (7.800 ml、55.828 mmol) 及び Boc 無水物 (7.260 g、93.04 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液を水 (250 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 250 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% EtOAc) により精製して、4 - ブロモ - 1 - メチルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (5.4 g、17.307 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.631分、MS: ES+ 256.28, 258.28 [M-56]。

10

【0693】

工程 e は実施例 226 と同様の方法で実施して、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。LCMS: 方法 A、2.920分、MS: ES+ 304.56 [M-56]。

【0694】

工程 f

1, 4 - ジオキサン : 水 (9 : 1、8.8 ml) 中の 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (1.430 g、4.01 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.100 g、8.016 mmol) 及び 2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸メチル (CAS 番号 27007 - 53 - 0; 1.00 g、4.01 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 15 分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM 錯体 (0.327 g、0.040 mmol) を加えた。得られた反応混合液を 90 で 1 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 5% EtOAc) により精製して、4 - (4 - クロロ - 2 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 1 - メチルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.890 g、2.215 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.854分、MS: ES+ 402.50。

20

30

【0695】

工程 g

THF : 水 (1 : 1、10 ml) 中の 4 - (4 - クロロ - 2 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 1 - メチルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.890 g、2.215 mmol) の溶液に、LiOH · H<sub>2</sub>O (0.278 g、6.645 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 70 で 3 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (100 ml) で希釈し、DCM (50 ml) で抽出した。得られた水層を 1 N HCl (50 ml) で酸性化し、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル) - 5 - クロロ安息香酸 (0.601 g、1.552 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、2.473分、MS: ES+ 332.38 [M-56]。

40

【0696】

工程 h

THF (5 ml) 中の 2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチルイソインドリン - 4 - イル) - 5 - クロロ安息香酸 (0.300 g、0.775 mmol) の溶液に、EDC · HCl (0.296 g、1.550 mmol)、HOBT (0.118 g、0.775 mmol)、及び DIPEA (0.299 ml、2.325 mmol) を

50

室温で加えた。反応混合液を室温で20分間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.207 g、23.560 mmol) を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(100 ml)に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中0.1% MeOH)により精製して、4-(2-カルバモイル-4-クロロフェニル)-1-メチルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(0.230 g、0.595 mmol)を得た。LCMS: 方法A、2.248分、MS: ES+ 387.50。

## 【0697】

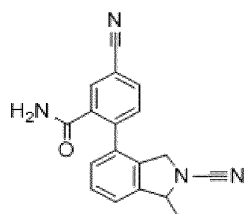
工程 i 及び j は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS: 方法D、3.994分、MS: ES+ 312.10;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.69 (m, 1 H), 7.54 - 7.52 (m, 2 H), 7.38 - 7.35 (m, 3 H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 5.07 - 5.05 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。鏡像異性体をSFC精製(Waters SFC 200及びUV検出器; Chiralcel OXH 250 × 21.0 mmカラム、5ミクロン、カラム流速80.0 ml/分; ABPR 90 bar; アイソクラティック溶媒比30% IPA/液体 $\text{CO}_2$ )により分離した。キラルSFC: 方法U、RT = 6.13分、LCMS: 方法D、3.920分、MS: ES+ 311.90;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.70 (m, 1 H), 7.53 - 7.55 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 3 H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=7.26 Hz, 1 H), 5.06 - 5.08 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 1.53 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。絶対立体構造は測定しなかった。

## 【0698】

## 実施例 259

5-シアノ-2-(2-シアノ-1-メチルイソインドリン-4-イル)ベンズアミド  
単一未知鏡像異性体

## 【化158】



## 【0699】

これは、実施例 258 について記載された手順と同様の手順を使用して、工程 f において2-プロモ-5-シアノ安息香酸メチル(CAS番号1031927-03-3)を使用して合成した。LCMS: 方法D、3.521分、MS: ES+ 303.05; キラルSFC: (カラムCHIRALCEL OX-H 250 mm × 4.6 mm、5 μm、流速3.0 ml/分、液体 $\text{CO}_2$ 中25% IPAのアイソクラティック溶媒) 保持時間12.05分;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.07 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 1.53 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。

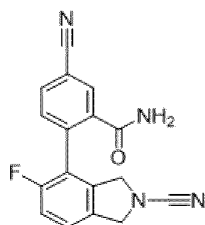
## 【0700】

## 実施例 260

5-シアノ-2-(2-シアノ-5-フルオロイソインドリン-4-イル)ベンズアミド



## 【化159】



## 【0701】

## 工程 a

DMF (225 ml) 中の 5 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸 (CAS 番号 33184 - 16 - 6; 19.2 g、124.675 mmol) の攪拌溶液に、N - ヨードスクシンイミド (30.86 g、137.1 mmol) 及び酢酸パラジウム (II) (2.8 g、12.5 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合液を 110 で 15 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (500 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (2 x 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (150 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - フルオロ - 2 - ヨード - 6 - メチル安息香酸 (25.0 g、89.285 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、1.779 分、MS: ES- 279.12。

## 【0702】

## 工程 b

DMF (50 ml) 中の 3 - フルオロ - 2 - ヨード - 6 - メチル安息香酸 (25.0 g、89.285 mmol) の攪拌溶液に、室温で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.65 g、178.570 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 20 分間攪拌した後、ヨウ化エチル (10.9 g、133.9 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合液を水 (350 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (150 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2.5% MeOH) により精製して、3 - フルオロ - 2 - ヨード - 6 - メチル安息香酸エチル (27.0 g、87.662 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.330 分、MS: ES+ 309.20。

## 【0703】

## 工程 c

CCl<sub>4</sub> (270 ml) 中の 3 - フルオロ - 2 - ヨード - 6 - メチル安息香酸エチル (27.00 g、87.66 mmol) の攪拌溶液に、NBS (23.4 g、131.5 mmol) 及び AIBN (1.44 g、8.77 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合液を 90 で 15 時間加熱した。反応混合液を 10 に冷却した。反応混合液を濾過し、CCl<sub>4</sub> (20 ml) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 23% EtOAc) により精製して、6 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - ヨード安息香酸エチル (31.000 g、80.310 mmol) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.68 - 7.59 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.35 - 4.46 (m, 2 H), 1.32 - 1.38 (m, 3 H)。

## 【0704】

## 工程 d

EtOH (210 ml) 中の 6 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - ヨード安息香酸エチル (31.000 g、80.310 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44.330 g、321.240 mmol) 及び 4 - メトキシベンジルアミン (13.20 g、96.4 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 80 で 15 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (200 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し

10

20

30

40

50

、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン中35% EtOAc）により精製して、6-フルオロ-7-ヨード-2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン-1-オン(22.0g、55.4mmol)を得た。LCMS：方法A、2.082分、MS：ES+ 398.48；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.56 - 7.52 (m, 1 H), 7.45 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H)。

## 【0705】

## 工程 e

THF (220ml)中の6-フルオロ-7-ヨード-2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン-1-オン(22.0g、55.4mmol)の溶液に、BH<sub>3</sub>-DMS (42.060ml、443.320mmol)を0 で滴加した。反応混合液を室温で15時間攪拌し、次に反応混合液を75 で24時間攪拌した。反応混合液を再び0 に冷却した。第2のロットのBH<sub>3</sub>-DMS (42.060ml、443.320mmol)を0 で反応混合液に加えた。反応混合液を再び室温で15時間攪拌し、次に75 で24時間加熱した。反応混合液を0 に冷却し、MeOH (50ml)をゆっくり加えてクエンチした。得られた混合液を75 で2時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM中2% MeOH）により精製して、5-フルオロ-4-ヨード-2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン(15.00g、39.16mmol)を得た。LCMS：方法A、1.509分、MS：ES+ 384.38。

## 【0706】

## 工程 f

クロロベンゼン(80ml)中の5-フルオロ-4-ヨード-2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン(10.00g、26.11mmol)の溶液に、4 のモレキュラーシーブ(5g)を室温に加えた。得られた反応混合液を室温で30分間攪拌した。クロロ蟻酸1-クロロエチル(7.500g、52.22mmol)を0 で反応混合液に加えた。得られた反応混合液を室温で15分間攪拌し、次に90 で5時間加熱した。得られた混合液をセライト床を通して濾過し、MeOH (35ml)で洗浄した。合わせた濾液を90 で2時間加熱した。反応混合液を0 に冷却し、*n*-ヘキサン(40ml)でゆっくりと希釈した。得られた混合液を0 で30分間攪拌した。得られた沈殿物を真空下で濾別し、*n*-ヘキサン(20ml)で洗浄し、真空下で乾燥して、5-フルオロ-4-ヨードイソインドリンHCl塩(6.000g、20.03mmol)を得た。この物質をさらに精製せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS：方法A、1.325分、MS：ES+ 264.29；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.14(s, 2 H), 7.44 - 7.40 (m, 1 H), 7.24 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H)。

## 【0707】

## 工程 g

THF (60ml)中の5-フルオロ-4-ヨードイソインドリンHCl塩(6.000g、20.03mmol)の溶液に、TEA (7.0ml、50.1mmol)を室温に加えた。反応混合液を室温で10分間攪拌した。Boc無水物(8.730g、40.07mmol)を室温で反応混合液に加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。反応混合液を水(200ml)に注ぎ、EtOAc (2 x 150ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン中10% EtOAc）により精製して、5-フルオロ-4-ヨードイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(6.000g、16.53mmol)を得た。LCMS：方法A、2.653分、MS：ES+ 308.10 [M-56]；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.36 - 7.32 (m, 1 H), 7.16 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=10.8 Hz, 2 H), 4.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 1.47 (d, J=5.2 Hz, 9 H)。

## 【0708】

工程 h は、実施例 226 の工程 a と同様の方法で実施して、5-フルオロ-4-(4,

10

20

30

40

50

4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。LCMS: 方法A、2.721分、MS: ES+ 308.10 [M-56]。

【0709】

工程 i

1, 4 - ジオキサン: 水 (9:1、20 ml) 中の 5 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (3.630 g、10.00 mmol) の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$  (2.300 g、16.67 mmol) 及び 2 - プロモ - 5 - シアノ安息香酸メチル (CAS 番号 1031927-03-3; 2.00 g、8.33 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 20 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$  (0.610 g、0.833 mmol) を加えた。反応混合液を 110 で 15 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (100 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (100 ml) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、4 - (4 - シアノ - 2 - (メトキシカルボニル) - フェニル) - 5 - フルオロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (2.20 g、5.55 mmol) を得た。LCMS: 方法A、2.539分、MS: ES+ 341.27 [M-56]。

10

【0710】

工程 j

THF: 水 (1:1、30 ml) 中の 4 - (4 - シアノ - 2 - (メトキシカルボニル) - フェニル) - 5 - フルオロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (2.20 g、5.555 mmol) の溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$  (0.710 g、16.725 mmol) を室温で加えた。反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和  $NaHCO_3$  溶液 (30 ml) で希釈し、EtOAc (30 ml) で抽出して不要な不純物を分離した。得られた水層を 1M HCl (50 ml) で酸性化し、EtOAc (3 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - フルオロイソインドリン - 4 - イル) - 5 - シアノ安息香酸 (1.800 g、4.71 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法A、2.018分、MS: ES- 381.60。

20

30

【0711】

工程 k

THF (20 ml) 中の 2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - フルオロイソインドリン - 4 - イル) - 5 - シアノ安息香酸 (1.800 g、4.712 mmol) の溶液に、EDC  $\cdot$  HCl (1.360 g、7.068 mmol)、HOBt (0.870 g、5.654 mmol)、及び DIPEA (1.62 ml、9.424 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 20 分間攪拌した後、 $NH_4Br$  (2.300 g、23.56 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。追加の  $NH_4Br$  (2.300 g、23.56 mmol) を反応混合液に加え、さらに 15 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 x 80 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 ml) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 2.3% MeOH) により精製して、4 - (2 - カルバモイル - 4 - シアノフェニル) - 5 - フルオロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.500 g、1.312 mmol) を得た。LCMS: 方法A、1.889分、MS: ES+ 382.50。

40

【0712】

工程 l 及び m は、実施例 258 の最後の 2 工程と同様の方法で行った。LCMS: 方法D、2.931分、MS: ES+ 324.10 [M+18];  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.07 (

50

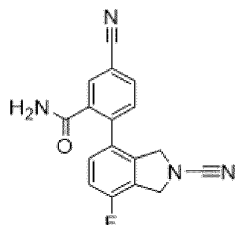
s, 1 H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.90 (br s, 1 H), 7.60 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (br s, 1 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.23 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 4.82 (br s, 2 H), 4.67 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.46 (d, J=9.2 Hz, 1 H)。

## 【0713】

## 実施例261

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 7 - フルオロイソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド

## 【化160】



10

## 【0714】

## 工程 a

CCl<sub>4</sub> (45 ml) 中の 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - o - キシレン (CAS 番号 52548-00-2; 3.00 g, 14.8 mmol) の溶液に、室温で NBS (5.780 g, 32.51 mmol) を加えた。反応混合液を UV 光源に暴露して温度を上昇させ、こうして反応混合液を 85 °C で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (100 ml) に注いだ。得られた混合液を EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (100 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1 - ブロモ - 2, 3 - ビス (プロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (5.80 g, 16.25 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 A、2.489 分。

20

## 【0715】

## 工程 b

EtOH (50 ml) 中の 1 - ブロモ - 2, 3 - ビス (プロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (5.00 g, 13.97 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.71 g, 55.9 mmol) 及び 4 - メトキシベンジルアミン (2.300 g, 16.77 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 80 °C で 2 時間加熱した。反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (200 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (200 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 2 % EtOAc) により精製して、4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) イソインドリン (1.60 g, 4.77 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、1.600 分、MS: ES+ 336.40, 338.38; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.46 - 7.43 (m, 1 H), 7.30 - 7.27 (m, 2 H), 7.06 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.75 (s, 3 H)。

30

40

## 【0716】

## 工程 c

クロロベンゼン (15 ml) 中の 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) イソインドリン (1.60 g, 4.77 mmol) の溶液に、4 - モレキュラーシーブ (0.800 g) を室温で加えた。反応混合液にクロロ蟻酸 1 - クロロエチル (1.550 g, 14.33 mmol) を室温で加え、混合液を 110 °C で 3 時間加熱した。反応混合液をセライト床を通して濾過し、MeOH : DCM (1 : 1, 35 ml) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を n - ヘキサン (2 × 10 ml) で粉砕し、真空下で乾燥して、4 - ブロモ - 7 - フルオロイソインドリン HCl 塩 (0.800 g, 3.19 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用

50

した。LCMS：方法A、1.277分、MS：ES+ 216.23, 218.23。

【0717】

工程 d

THF (10 ml) 中の4-ブromo-7-フルオロイソインドリンHCl塩 (0.800 g、3.19 mmol) の溶液に、TEA (0.86 ml、6.37 mmol) 及びBoc無水物 (0.830 g、3.824 mmol) を0 で加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中1% MeOH) により精製して、4-ブromo-7-フルオロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (0.600 g、1.90 mmol) を得た。LCMS：方法A、2.652分、MS：ES+ 316.38、318.38。

10

【0718】

工程 e を実施例 226 の工程 a と同様の方法で実施して、4-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS：方法A、2.928分、MS：ES+ 308.27 [M-56]。

【0719】

工程 f

1, 4-ジオキサン：水 (9 : 1、5 ml) 中の4-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (0.246 g、0.677 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.189 g、1.375 mmol) 及び2-ブromo-5-シアノ安息香酸メチル (CAS番号1031927-03-3; 0.165 g、0.687 mmol) を室温で加えた。反応混合液を20分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.050 g、0.068 mmol) を加えた。得られた反応混合液を90 で15時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (50 ml) に注いだ。得られた混合液をEtOAc (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン中14% EtOAc) により精製して、4-(4-シアノ-2-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-フルオロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (0.200 g、0.505 mmol) を得た。LCMS：方法A、2.419分、MS：ES+ 341.32 [M-56]。

20

30

【0720】

工程 g

THF：水：MeOH (1 : 1 : 0.1、6.3 ml) 中の4-(4-シアノ-2-(メトキシカルボニル)フェニル)-7-フルオロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (0.200 g、0.505 mmol) の溶液に、0 でLiOH·H<sub>2</sub>O (0.063 g、1.515 mmol) を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。得られた反応混合液を1M HCl (15 ml) で酸性化し、EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-フルオロイソインドリン-4-イル)-5-シアノ安息香酸 (0.160 g、0.418 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS：方法A、2.116分、MS：ES+ 327.40 [M-56]。

40

【0721】

工程 h ~ j を実施例 260 の最後の3工程と同様の方法で行った。LCMS：方法D、3.572分、MS：ES+ 307.08; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H)。

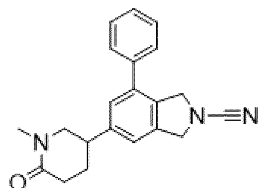
【0722】

50

## 実施例 262

6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

【化 161】



10

【0723】

## 工程 a

1, 4 - ジオキササン : 水 ( 9 : 1, 5 ml ) 中の 6 - ブロモ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 5 の工程 a と同様にして調製、 0.200 g、 0.536 mmol ) の攪拌溶液に、  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0.113 g、 1.072 mmol ) 及び 1 - メチル - 5 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( CAS 番号 1002309 - 52 - 5 ; 0.189 g ) を、室温でマイクロ波管に入れた。反応混合液を 30 分間脱気した後、  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  ( 0.039 g、 0.053 mmol ) を加えた。得られた反応混合液をマイクロ波で 120 で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 30 ml ) に注いだ。得られた混合液を EtOAc ( 3 x 10 ml ) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 3.1% MeOH ) により精製して、 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.070 g、 0.173 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、 2.505 分、MS: ES+ 403.4 [M+H]。

20

【0724】

## 工程 b

MeOH ( 10 ml ) 中の 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニル - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.07 g、 0.173 mmol ) の攪拌溶液に、オートクレーブ中で室温で 10% Pd/C ( 100% 乾燥 ) ( 0.050 g ) を加えた。得られた反応混合液を  $\text{H}_2$  ガスで最大 20 kg の大気圧まで加圧し、 80 で 72 時間加熱した。反応混合液をセライト床を通して濾過し、MeOH ( 30 ml ) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル及び 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルの混合液 ( 80 : 20 ) ( 0.077 g ) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 A、 2.378 分、MS: ES+ 407.47、及び方法 A、 2.349 分、MS: ES+ 403.41。

30

40

【0725】

工程 c 及び d は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で実施して、所望の 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル、及び工程 b の不完全還元からの副生成物である 6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリルを得た。LCMS : 方法 D、 3.974 分、MS: ES+ 332.20。

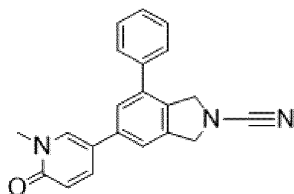
【0726】

## 実施例 263

6 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - カルボニトリル

50

## 【化162】



## 【0727】

これは、上記実施例262の調製で記載したように調製した。LCMS：方法D、3.929分、MS：ES+ 328.20。

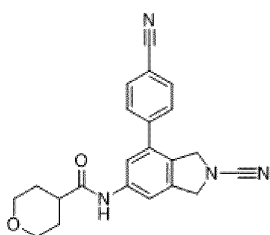
10

## 【0728】

実施例264

N-(2-シアノ-7-(4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

## 【化163】



20

## 【0729】

工程 a

1,4-ジオキサンと水(25ml)との4:1(v/v)混合液中の4-ブromo-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(中間体3、1.0g、2.90mmol)、4-シアノフェニルボロン酸(630mg、4.30mmol)、及び炭酸セシウム(1.9g、5.80mmol)の溶液に、窒素を15分間バブリングした。Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(340mg、0.29mmol)を加え、得られた混合液を90で加熱し、LCMSによりモニターした。1時間後、反応混合液を室温まで冷却し、水に注ぎ、EtOAc(3×20ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水(10ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。残留物をEt<sub>2</sub>O(20ml)で次にヘキサン(30ml)で粉碎し、乾燥した。4-(4-シアノフェニル)-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(857mg、81%)を淡褐色の固体として得た。LCMS(方法I)：保持時間2.82分、m/z 266 [M+H-Boc]+; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.33 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 4H), 1.44 (d, 9H)。

30

## 【0730】

工程 b

4-(4-シアノフェニル)-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(857mg、2.35mmol)、鉄粉末(655mg、11.72mmol)、NH<sub>4</sub>Cl(627mg、11.72mmol)、THF(12ml)、及び水(12ml)の混合液を、90で18時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、続いてEtOAc(3×25ml)で洗浄した。合わせた濾液を食塩水(25ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を留去して、6-アミノ-4-(4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを褐色固体として得た(590mg、75%)。LCMS(方法I)：保持時間2.63分、m/z 336 [M+H]+; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.06-7.50 (m, 6H), 6.55 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.81-4.42 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 9H)。

40

## 【0731】

50

## 工程 c

THF (8 ml) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸 (80 mg、0.60 mmol) の溶液に、室温で DIPEA (0.13 ml、0.80 mmol) 及び HATU (228 mg、0.60 mmol) を加え、得られた混合液を 30 分間攪拌した。次に 6 - アミノ - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (126 mg、0.37 mmol) を反応液に加え、得られた混合液を 18 時間攪拌した。反応混合液を水 (40 ml) に注ぎ、EtOAc (3 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 (20 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去して、褐色の油状物 (270 mg) を得て、これを逆相 HPLC (254 nm での UV 検出を伴う Agilent pursuit 5 C18) により、水 + 0.1% 蟻酸中の 50 ~ 95% MeCN の勾配で溶出することにより精製して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキサミド) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル を白色固体として得た (62 mg、38%) を得た。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.65 分、m/z 392 [M-t-Bu+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.09 (bs, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75-7.54 (m, 4H), 4.70-4.56 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.44 (d, 9H).

10

## 【0732】

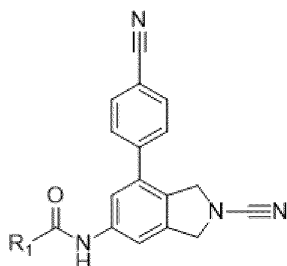
工程 d 及び e は、実施例 1 の工程 d 及び e と同様の方法で行った。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.51 分、m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.13 (br s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.71-7.61 (m, 4H), 4.83 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 5H), 2.08 (m, 1H).

20

## 【0733】

表 2.4 の化合物は、実施例 2.6.4 と同様の方法で調製した。

## 【化 1.6.4】

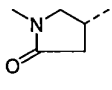
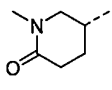
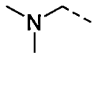


30



【表 4 8】

表 2 4

実施例	名前	R <sub>1</sub> -	アルキル化剤 CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 265	N-(2-シアノ-7-(4-シアノ フェニル)イソインドリン- 5-イル)-1-メチル-5-オキ ソピロリジン-3-カルボキ サミド		42346-68-9	I	0.61	386
実施例 266	N-(2-シアノ-7-(4-シアノ フェニル)イソインドリン- 5-イル)-1-メチル-6-オキ ソピペリジン-3-カルボキ サミド		22540-51-8	I	0.56	400
実施例 267	N-(2-シアノ-7-(4-シアノ フェニル)イソインドリン- 5-イル)-2-(diメチルアミ ノ)アセトアミド		1118-68-9	I	2.28	346

10

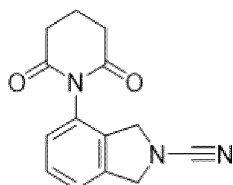
20

【 0 7 3 4 】

実施例 2 6 8

4 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 1 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

【 化 1 6 5 】



30

【 0 7 3 5 】

工程 a

Reacti-Vial (商標) に 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ  
ボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 中間体 2 、 2  
0 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l ) 、 グルタルイミド ( 6 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l ) 、 酢酸  
銅 ( I I ) - 水和物 ( 4 3 m g 、 0 . 2 1 m m o l ) 、 D M F ( 0 . 6 m l ) 、 及びピリ  
ジン ( 0 . 1 8 m l 、 2 . 1 6 m m o l ) を加え、得られた混合液を 9 0 ° で 8 時間攪拌  
した。混合液を室温まで冷却し、EtOAc ( 1 5 m l ) と水 ( 5 m l ) とに分配した。  
水相を EtOAc ( 1 0 m l ) で抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水 ( 1 0 m l ) で洗  
浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で溶媒を留去した。残留物をフラッシュカラ  
ムクロマトグラフィー ( D C M 中 0 ~ 5 % M e O H ) により精製して、油性固体 ( 1 5 0  
m g ) を得て、これをジエチルエーテルで粉碎して、4 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン  
- 1 - イル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸エチルを固体として得た ( 1 2 0 m g 、  
6 2 % ) 。 L C M S ( 方法 I ) : 保持時間 2 . 5 7 分、m/z 275 (-tBu)/231(-Boc) [M+H]  
+; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.36-7.28 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.01-6.9  
4 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (d, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.51 (d, 11H)。

40

【 0 7 3 6 】

工程 b 及び c は、実施例 2 1 の工程 b 及び c と同様の方法で行った。L C M S ( 方法 I  
): 保持時間 2 . 3 2 分、m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.46-7.37  
(m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.90

50

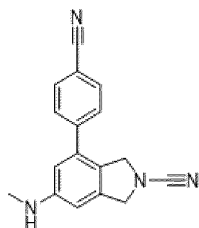
-2.75 (m, 4H), 2.19-2.03 (m, 2H)。

【0737】

実施例269

4-(4-シアノフェニル)-6-(メチルアミノ)イソインドリン-2-カルボニ  
リル

【化166】



10

【0738】

工程 a

DCM (5 ml) 中の 6-アミノ-4-(4-シアノフェニル)イソインドリン-2-  
カルボン酸 tert-ブチル (実施例264の工程 b と同様にして調製、80 mg、0.  
24 mmol) 及び TEA (0.1 ml、0.72 mmol) の攪拌溶液に、TFAA (0.  
07 ml、0.48 mmol) を室温で滴加し、得られた混合液を 30 分間攪拌した  
。反応混合液を真空下で蒸発乾固して残留物を得て、これを DCM (10 ml) と飽和 N  
aHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 ml) とに分配した。有機相を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し  
、真空下で濃縮乾固して、4-(4-シアノフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオ  
ロアセトアミド)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを褐色固体として得  
た (90 mg、100%)。LCMS (方法 I)：保持時間 2.81 分、m/z 376 [M+H-t  
Bu]<sup>+</sup>。

20

【0739】

工程 b

MeCN (5 ml) 中の炭酸カリウム (66 mg、0.48 mmol) 及び 4-(4-  
シアノフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)イソインドリン-2  
-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、0.21 mmol) の攪拌懸濁液に、ヨウ化  
メチル (22 μl、0.36 mmol) を加え、得られた混合液を密閉管中で 40  
で 1  
8 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) に注いだ後、DCM (2  
× 20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (20 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
で乾燥し、真空下で蒸発乾固して、4-(4-シアノフェニル)-6-(2,2,2-トリ  
フルオロ-N-メチルアセトアミド)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル  
を褐色油状物として得た (74 mg、80%)。LCMS (方法 I)：保持時間 2.76  
分、m/z 350 [M+H-CF<sub>3</sub>CO]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.67-7.61 (m, 2H), 7.38  
-7.36 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.66-4.54 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)  
。

30

【0740】

工程 c 及び d を実施例 21 の工程 b 及び c と同様の方法で実施して、N-(2-シアノ  
-7-(4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ  
-N-メチルアセトアミドを白色固体として得た。LCMS (方法 I)：保持時間 2.6  
0 分、m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0741】

工程 e

MeOH と DCM の 1 : 4 (v/v) 混合液 (5 ml) 中の N-(2-シアノ-7-(  
4-シアノフェニル)イソインドリン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メ  
チル-アセトアミド (44 mg、0.12 mmol) 及び水酸化アンモニウム (35%、  
2 ml) の溶液を、室温で 5 時間攪拌した。反応混合液を真空下で蒸発乾固して残留物を

50

得て、これを 254 nmでの検出を備えたAgilent Pursuit5 C18カラムの逆相HPLCにより、水+0.1%蟻酸中のMeCNの勾配(60~66%)で溶出することにより精製して固体を得た。固体物質をDCM及びヘキサンから再結晶化して、4-(4-シアノフェニル)-6-(メチルアミノ)イソインドリン-2-カルボニトリルをオフホワイトの固体(14mg、83%)として得た。LCMS(方法I):保持時間2.54分、m/z 275 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.48 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 2.86 (s, 3H)。

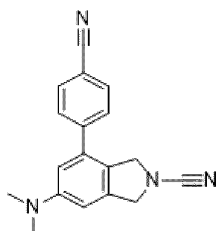
## 【0742】

## 実施例270

4-(4-シアノフェニル)-6-(ジメチルアミノ)イソインドリン-2-カルボニトリル

10

## 【化167】



## 【0743】

## 工程a

MeCN(3ml)中の6-アミノ-4-(4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(実施例264の工程bと同様にして調製、160mg、0.48mmol)、パラホルムアルデヒド(29mg、0.96mmol)、AcOH(83μl、1.44mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(254mg、1.2mmol)の溶液を110℃で18時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、EtOAc(3×25ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~40%EtOAc)により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(ジメチルアミノ)-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを黄色固体として得た(87mg、53%)。LCMS(方法I):保持時間2.62分、m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0744】

工程b及びcは、実施例21の最後の2工程と同様の方法で行った。LCMS(方法I):保持時間2.64分、m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.92 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.76 (s, 4H), 2.95 (s, 6H)。

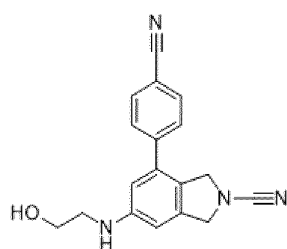
## 【0745】

## 実施例271

4-(4-シアノフェニル)-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)イソインドリン-2-カルボニトリル

40

## 【化168】



## 【0746】

50

## 工程 a

DCE (6 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 264 の工程 b と同様にして調製、155 mg、0.46 mmol)、2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - アセトアルデヒド (98 mg、0.51 mmol)、AcOH (40  $\mu$ l、0.69 mmol)、及び トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (196 mg、0.93 mmol) の溶液を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> に注ぎ、DCM (3 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 25% EtOAc) により精製して、6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) - オキシ) エチル) アミノ) - 4 - (4 - シアノフェニル) - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル を黄色固体として得た (110 mg、49%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 3.37 分、m/z 494 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.62 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.40-6.50 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.41 (d, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

10

【0747】

## 工程 b

1, 4 - ジオキサン (2 ml) 中の 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) アミノ) - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (110 mg、0.22 mmol) 及び HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 M、2.2 ml、8.8 mmol) の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。さらに HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 M、2.0 ml) を加え、室温でさらに 2 時間攪拌した。混合液から溶媒を留去して残留物を得て、これをトルエン / MeCN [1 : 1] (3 x 15 ml) で共沸させ、乾燥して、4 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - イソインドリン - 4 - イル) ベンゾニトリルビス HCl 塩を黄色固体として得た (105 mg)。LCMS (方法 I) : 保持時間 1.08 分、m/z 280 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD3OD) ppm 7.90 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.56 (t, 2H)。

20

【0748】

工程 c は、実施例 21 の最終工程と同様の方法で行った。LCMS (方法 J) : 保持時間 2.94 分、m/z 305 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD3OD) ppm 7.79 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.71 (d, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.26 (t, 2H)。

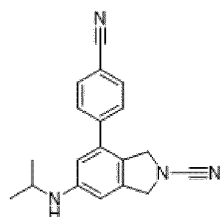
30

【0749】

## 実施例 272

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (イソプロピルアミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

【化169】



40

【0750】

## 工程 a

THF (1 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg、0.24 mmol)、アセトン (20  $\mu$ l、0.26 mmol)、AcOH (16  $\mu$ l、0.28 mmol)、及び トリアセトキシ水素

50

化ホウ素ナトリウム (80 mg、0.36 mmol) の溶液を、70 °C で3日間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去して残留物を得て、これを MeOH / ジエチルエーテルにより、続いて EtOAc / ヘキサンにより粉砕して精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)-イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (78 mg、86%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.77 分、m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>。

【0751】

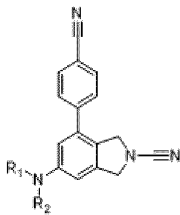
工程 b 及び c は、実施例 21 の最後の 2 工程と同様にして行った。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.57 分、m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.91 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.71 (1H, d), 4.70 (s, 4H), 3.50-3.70 (m, 1H), 1.13 (d, 6H)。

10

【0752】

表 25 の化合物は、実施例 272 と同様の方法で調製した。

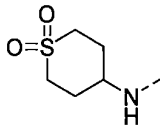
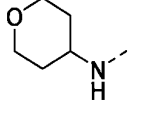
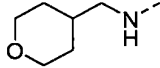
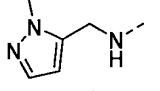
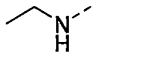
【化170】



20

【表 4 9】

表 2 5

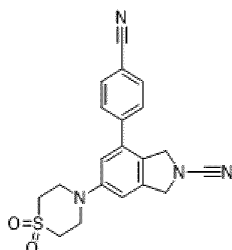
実施例	名前	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH-	アルデヒド/ ケトン CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 273	4-(4-シアノフェニル)-6- ((1,1-ジオキソドテトラヒ ドロ-2H-チオピラン-4-イ ル)アミノ)イソインドリン -2-カルボニトリル		17396-35-9	I	2.5	393
実施例 274	4-(4-シアノフェニル)-6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)アミノ)イソイン ドリン-2-カルボニトリル		29943-42-8	I	2.53	345
実施例 275	4-(4-シアノフェニル)-6- (((テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)メチル)アミノ) イソインドリン-2-カルボ ニトリル		50675-18-8	I	2.62	359
実施例 276	4-(4-シアノフェニル)-6- (((1-メチル-1H-ピラゾー ル-5-イル)メチル)アミノ) イソインドリン-2-カルボ ニトリル		27258-33-9	J	3.13	355
実施例 277	4-(4-シアノフェニル)-6- (エチルアミノ)イソインド リン-2-カルボニトリル		75-07-0	J	3.13	289

【 0 7 5 3 】

実施例 2 7 8

4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( 1 , 1 - ジオキソドチオモルホリノ ) イソインド  
リン - 2 - カルボニトリル

【 化 1 7 1 】



【 0 7 5 4 】

工程 a

DMF ( 3 m l ) 中の 6 - アミノ - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 -  
カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 6 4 の工程 b と同様にして調製、 1 0 0 m g 、 0  
・ 3 0 m m o l ) 、 1 - ブロモ - 2 - ( 2 - ブロモエタンスルホニル ) エタン ( 8 4 m g  
、 0 . 3 0 m m o l ) 、 及び T E A ( 1 . 6 6 m l 、 1 . 2 m m o l ) の溶液を、 1 0 0  
で 2 4 時間加熱した。 1 - ブロモ - 2 - ( 2 - ブロモエタンスルホニル ) エタン ( 1 7  
0 m g 、 0 . 6 0 m m o l ) の追加装入物を反応液に加え、得られた混合液を 1 0 0 で

10

20

30

40

50

24時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(10ml)と $\text{EtOAc}$ (10ml)とに分配した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固して残留物を得た。粗残留物(180mg)を、Agilent Pursuit5 C18カラムでの逆相HPLCにより水+0.1%蟻酸中の $\text{MeCN}$ の(50~70%)勾配で溶出して、254nmでの検出を使用して精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)イソインドリン-2-カルボン酸エチルを淡黄色固体として得た(21mg、15%)。LCMS(方法I):保持時間2.70分、 $m/z$  454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0755】

工程b及びcは、実施例21の工程b及びcと同様の方法で行った。LCMS(方法I):保持時間2.51分、 $m/z$  379  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.72-7.66 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 2H), 4.76-4.60 (m, 4H), 3.85-3.77 (m, 4H), 3.11-2.97 (m, 4H)。

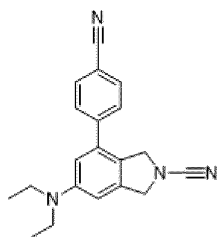
10

## 【0756】

## 実施例279

4-(4-シアノフェニル)-6-(ジエチルアミノ)イソインドリン-2-カルボニトリル

## 【化172】



20

## 【0757】

## 工程a

DCE(4.5ml)中の6-アミノ-4-(4-シアノフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(実施例264の工程bと同様にして調製、150mg、0.45mmol)、AcOH(0.04ml)、アセトアルデヒド( $\text{MeCN}$ 中5ml、0.11ml、0.54mmol)の溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (191mg、0.90mmol)を加え、得られた混合液を室温で12時間攪拌した。反応混合液を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20ml)に注ぎ、DCM(3x20ml)で抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10~50% $\text{EtOAc}$ 、続いて $\text{EtOAc}$ 中5% $\text{MeOH}$ )により精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-(ジエチルアミノ)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを黄色固体として得た(50mg、28%)。LCMS(方法I):保持時間2.68分、 $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.77-7.66 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.64-6.50 (m, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.63-4.51 (d, 2H), 3.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H)。

30

40

## 【0758】

工程b及びcは、実施例21の工程b及びcと同様の方法で行った。LCMS(方法J):保持時間3.01分、 $m/z$  317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.76-7.71 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.39 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 1.19 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

## 【0759】

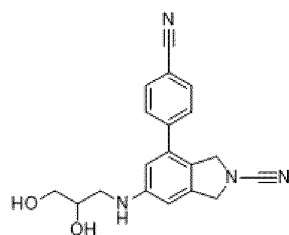
## 実施例280

4-(4-シアノフェニル)-6-((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)イソ

50

## インドリン - 2 - カルボニトリル

【化 1 7 3】



【 0 7 6 0 】

10

## 工程 a

DCE (4.5 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 6 4 の工程 b と同様にして調製、150 mg、0.45 mmol)、AcOH (0.04 ml)、(S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシアルデヒド (70 mg、0.27 mmol) と (R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシアルデヒド (70 mg、0.27 mmol) の 0 の懸濁液に、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (191 mg、0.90 mmol) を加え、得られた混合液を 0 で 1 時間、次に室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液に注ぎ、DCM (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。粗残 20  
留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 50 % EtOAc) により精製して、4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( ( 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを淡褐色の固体として得た (171 mg、85%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.86 分、m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.77-7.66 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.62-6.50 (m, 2H), 4.70-4.51 (m, 4H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 1.50 (d, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

【 0 7 6 1 】

## 工程 b

30

MeOH (4 ml) 中の 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( ( 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (170 mg、0.38 mmol) の溶液を、1, 4 - ジオキサン中の HCl の 4 M 溶液 (2 ml、8 mmol) で処理し、得られた混合液を室温で 16 時間攪拌した。混合液を真空下で蒸発乾固して、4 - ( 6 - ( ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) - アミノ ) イソインドリン - 4 - イル ) ベンゾニトリル HCl を緑色固体として得た (158 mg)。LCMS (方法 I) : 保持時間 0.55 分、m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.70 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.68-7.48 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.48-4.38 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H)。

40

【 0 7 6 2 】

工程 c は、実施例 3 6 の最終工程と同様の方法で行った。LCMS (方法 J) : 保持時間 3.01 分、m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67-6.55 (m, 2H), 5.84-5.72 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.61 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H)。

【 0 7 6 3 】

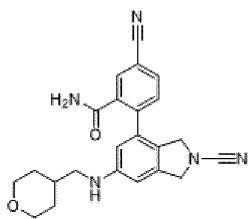
## 実施例 2 8 1

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノ - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 4 - イル ) ベンズアミド

50



## 【化 1 7 4】



## 【 0 7 6 4】

## 工程 a

1, 4 - ジオキサン (5 ml) 中の 4 - プロモ - 6 - ニトロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 3、1.0 g、2.91 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (886 mg、3.49 mmol)、及び酢酸カリウム (858 mg、8.74 mmol) の混合液を、窒素を用いて 10 分間脱気した。Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> · DCM (236 mg、0.29 mmol) を加え、得られた混合液を 18 時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、次にこれを Et<sub>2</sub>O (50 ml)、続いて EtOAc (50 ml) で洗浄した。濾液を真空下で蒸発乾固して黒色残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 10 % EtOAc) により精製した。得られた固体を EtOAc と Et<sub>2</sub>O の 1 : 1 (v/v) 混合液で粉砕して、6 - ニトロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを黄色固体として得た (878 mg、77%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 3.11 分、m/z 335 [M+H-tBu]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.37-8.28 (m, 2H), 4.78-4.63 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.33 (m, 12 H)。

## 【 0 7 6 5】

## 工程 b

1, 4 - ジオキサンと水の 9 : 1 (v/v) 混合液 (9 : 1、5 ml) 中の 6 - ニトロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (830 mg、2.13 mmol)、メチル - 2 - プロモ - 5 - シアノ安息香酸 (425 mg、1.77 mmol)、及び炭酸カリウム (740 mg、5.31 mmol) の溶液を、窒素を用いて 10 分間脱気した。Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> · DCM (140 mg、0.17 mmol) を溶液に加え、得られた混合液を 100 ° で 1 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、これを EtOAc (50 ml) 及び Et<sub>2</sub>O (50 ml) で洗浄した。濾液を真空下で蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 10 % EtOAc) により精製して、4 - (4 - シアノ - 2 - (メトキシカルボニル) - フェニル) - 6 - ニトロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを白色固体として得た (373 mg、42%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.78 分、m/z 324 [M+H-Boc]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.99-7.93 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 7.71-7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.40 (d, 9H)。

## 【 0 7 6 6】

## 工程 c

THF (5 ml) 及び水 (5 ml) 中の 4 - (4 - シアノ - 2 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 6 - ニトロイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (373 mg、0.88 mmol)、鉄粉末 (246 mg、4.4 mmol)、及び NH<sub>4</sub>Cl (235 mg、4.4 mmol) の混合液を、90 ° で 18 時間加熱した。混合液を室温まで冷却し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、EtOAc (3 × 10 ml) で洗浄した。濾液を集め、食塩水 (10 ml) で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、

10

20

30

40

50

溶媒を留去して、6 - アミノ - 4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを黄色固体として得た ( 375 mg、34% )。LCMS ( 方法 I ) : 保持時間 2.56 分、 $m/z$  294 [M+H-Boc]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.21 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.27-6.22 (m, 1H), 5.21 (bs, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.63 (d, 3H), 1.40 (d, 9H)。

## 【0767】

## 工程 d

MeCN ( 3 ml ) 中の 6 - アミノ - 4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 187 mg、0.47 mmol )、AcOH ( 0.08 ml )、テトラヒドロピランカルボキシルデヒド ( 43 mg、0.38 mmol )、及び NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 250 mg、1.17 mmol ) の混合液を、110 で 1 時間攪拌した。混合液を室温まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 20 ml ) に注いだ後、EtOAc ( 3 × 20 ml ) で抽出した。合わせた抽出液を食塩水 ( 25 ml ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去して残留物を得た。Agilent Pursuit5 C18 カラムによる逆相 HPLC により水 + 0.1% 蟻酸中の MeCN の ( 50 ~ 95% ) 勾配で溶出し、254 nm で検出により精製して、4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを黄色固体として得た ( 56 mg、25% )。LCMS ( 方法 I ) : 保持時間 2.67 分、 $m/z$  492 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09-8.04 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.58 (d, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.88-5.82 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.64 (d, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.69-1.601 (m, 2H), 1.41 (d, 9H), 1.26-1.13 (m, 2H)。

## 【0768】

## 工程 e

THF ( 0.6 ml ) 中の 4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 79 mg、0.16 mmol ) の溶液を、室温で水 ( 0.4 ml ) 中の LiOH ( 34 mg、0.80 mmol ) で処理し、得られた混合液を 36 時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮して THF を除去し、得られた残留物を水 ( 20 ml ) で希釈した。反応混合液を 1 M HCl で酸性化し ( pH 1 )、EtOAc ( 3 × 20 ml ) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 ( 25 ml ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発乾固して、2 - ( 2 - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) イソインドリン - 4 - イル ) - 5 - シアノ安息香酸を褐色固体として得た ( 60 mg、79% )。LCMS ( 方法 I ) : 保持時間 2.55 分、 $m/z$  478 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0769】

## 工程 f

THF ( 3 ml ) 中の 2 - ( 2 - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - イソインドリン - 4 - イル ) - 5 - シアノ安息香酸 ( 60 mg、0.125 mmol ) の溶液を、TEA ( ( 0.02 ml、0.15 mmol ) ) 及び HATU ( 58 mg、0.15 mmol ) を用いて室温で窒素下で処理し、得られた混合液を 30 分間攪拌した。1,4 - ジオキサン溶液中のアンモニアの 0.5 M 溶液 ( 0.5 ml、0.25 mmol ) を混合液に加え、得られた混合液を 18 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 10 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 5 ml ) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 ( 10 ml ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固して、4 - ( 2 - カルバモイル - 4 - シアノフェニル ) - 6 - ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - イソインドリン - 2 -

10

20

30

40

50

カルボン酸 *tert*-ブチル (41 mg、70%) を褐色固体として得た。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.44 分、*m/z* 477 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0770】

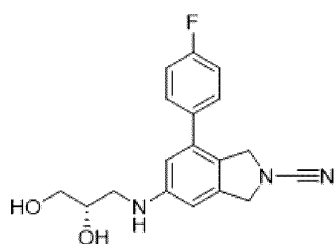
工程 g 及び h は、実施例 21 の工程 b 及び c と同様の方法で行った。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.03 分、*m/z* 400 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.51-6.40 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.01 (d, 2H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H)。

## 【0771】

## 実施例 282

(S)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ-4-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリル

## 【化175】



## 【0772】

## 工程 a

1,4-ジオキサソランと水の 4 : 1 (v/v) 混合液 (5 ml) 中の 4-ブロモ-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (中間体 3、300 mg、0.87 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (145 mg、1.04 mmol)、及び炭酸セシウム (850 mg、2.61 mmol) の溶液を、窒素を用いて 15 分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (104 mg、0.09 mmol) を加え、得られた混合液を 110 °C で 3 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) に注いだ。混合液を EtOAc (2 × 20 ml) で抽出し、合わせた有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 70% EtOAc) により精製して、4-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルをオフホワイトの固体として得た (331 mg)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.86 分、*m/z* 303 [M+H-Boc]<sup>+</sup>。

## 【0773】

## 工程 b

EtOH (10 ml) 中の 4-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (331 mg、0.92 mmol) 及び Pd/C (10%、33 mg) の混合液を、室温で水素下 (バルーン) で 18 時間攪拌した。反応混合液をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、続いて EtOH で洗浄し、濾液を真空下で蒸発乾固して、6-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルを黄色油状物として得た (269 mg、90%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.63 分、*m/z* 329 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0774】

## 工程 c

DCE (10 ml) 中の 6-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (269 mg、0.82 mmol)、AcOH (0.07 ml)、(R)-(+)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシアリド (50% DCM, 234 mg、0.9 mmol)、及び NaBH(OAc)<sub>3</sub>

10

20

30

40

50

(348 mg、1.64 mmol)の懸濁液を、室温で16時間攪拌した。反応混合液をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(20 ml)に注ぎ、DCM(2 × 20 ml)で抽出した。合わせた抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~25% EtOAc)により精製して、(S)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを黄色油状物として得た(280 mg、77%)。LCMS(方法I):保持時間2.77分、m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>。

【0775】

工程 e

MeOH(1 ml)及び水(0.5 ml)中の(S)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(280 mg、0.63 mmol)の溶液を、1,4-ジオキサン(4 ml)中のHClの4 M溶液で処理し、得られた混合液を室温で2時間攪拌した。混合液を真空下で蒸発乾固して、(S)-3-(7-(4-フルオロフェニル)-イソインドリン-5-イル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール塩酸塩を白色固体として得た(157 mg、100%)。LCMS(方法I):保持時間0.30分、m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>。

【0776】

工程 f

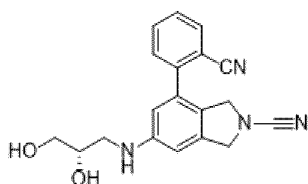
DCM(5 ml)中の(S)-3-(7-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-5-イル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール塩酸塩(140 mg、0.62 mmol)及びTEA(0.26 ml)(5 ml)の溶液を、窒素下で0℃に冷却した。冷却した溶液を、DCM(0.19 ml)中の臭化シアンの3.0 M溶液で処理し、得られた懸濁液を0℃で1時間攪拌した。反応混合液を水(20 ml)とDCM(20 ml)とに分配した。DCM層を集め、水相をDCM(20 ml)で抽出した。合わせた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。粗生成物を、Agilent Pursuit5 C18カラムでのHPLCにより、水+0.1%蟻酸中のMeCNの(35~60%)の勾配で溶出し、254 nmの検出により精製して、(S)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-2-カルボニトリルを灰色固体として得た(75 mg、37%)。LCMS(方法I):保持時間=1.37分、m/z 328 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 7.43-7.41(m, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 6.62(m, 1H), 6.59-6.58(m, 1H), 4.74(m, 2H), 4.69(m, 2H), 3.86-3.80(m, 1H), 3.60-3.57(m, 2H), 3.33-3.29(m, 1H), 3.13-3.08(m, 1H)

【0777】

実施例 283

(S)-4-(2-シアノフェニル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)イソインドリン-2-カルボニトリル

【化176】



【0778】

実施例 282に記載の方法と同様の方法を使用して、工程 aにおいて4-シアノフェニルボロン酸を使用して、標題化合物を合成した。LCMS:方法I、保持時間0.48分、m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>。

【0779】

10

20

30

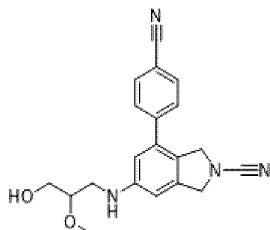
40

50

## 実施例 284

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ( (3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

【化 177】



10

【0780】

## 工程 a

6 - アミノ - 4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 23 の工程 a と同様にして調製、640 mg、2.0 mmol)、2,3 - ジメトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (680 mg、4.6 mmol)、HATU (935 mg、2.4 mmol)、及び TEA (1.1 ml) の混合液を、室温で 24 時間攪拌した。反応混合液を真空下で蒸発乾固して残留物を得て、これを EtOAc に溶解し、水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及び食塩水で順次洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。

残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 100% EtOAc) により精製して、4 - プロモ - 6 - (2,3 - ジメトキシ - 3 - オキソプロパンアミド) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルをオフホワイトの泡状物として得た (850 mg、96%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.29 分、m/z 387/389 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0781】

## 工程 b

THF (22 ml) 中の 4 - プロモ - 6 - (2,3 - ジメトキシ - 3 - オキソプロパンアミド) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (800 mg、1.8 mmol) の溶液に水素化ホウ素リチウム (247 mg、11.2 mmol) を加え、得られた混合液を 60 °C で 1 時間加熱した。混合液を室温まで冷却し、水、続いて MeOH の添加によりクエンチした。反応混合液を EtOAc (10 ml) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 ml) とに分配した。有機相を集め、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及び食塩水で順次洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固して残留物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40 ~ 100% EtOAc) により精製して、4 - プロモ - 6 - ( (3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピル) アミノ) - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを白色固体として得た (250 mg、34%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.55 分、m/z 401/403 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 6.72 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.52-4.75 (4s, 4H), 4.10 (bs, 1H), 3.77 (ABq, 2H), 3.55 (quin, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.25 (ABq, 2H), 1.88 (bs, 1H), 1.54 (d, 9H)。

30

40

【0782】

## 工程 c

1,4 - ジオキサンと水の 9 : 1 (v/v) 混合液 (11 ml) 中の 4 - プロモ - 6 - ( (3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (250 mg、0.62 mmol)、4 - シアノフェニル硼酸 (100 mg、0.68 mmol)、及び炭酸カリウム (200 mg、1.56 mmol) の混合液を、窒素を用いて 10 分間脱気した。Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg、0.09 mmol) を加え、得られた混合液を 18 時間加熱還流した。混合液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50 ~ 100% EtOAc) により

50

精製して、4-(4-シアノフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル)アミノ)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを褐色の油状ガムとして得た(270 mg、100%)。LCMS(方法I): 保持時間2.40分、m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.75 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 6.55-6.65 (m, 2H), 4.50-4.70 (m, 4H), 3.80 (ABq, 2H), 3.58 (quin, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (ABq, 2H), 1.51 (d, 9H)。

## 【0783】

工程d及びeは、実施例21の工程b及びcと同様の方法で行った。LCMS(方法I): 保持時間0.59分、m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.57 (quin, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H)。

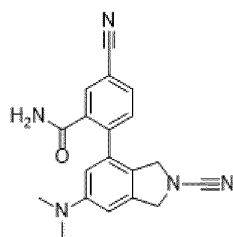
10

## 【0784】

## 実施例285

5-シアノ-2-(2-シアノ-6-(ジメチルアミノ)イソインドリン-4-イル)ベンズアミド

## 【化178】



20

## 【0785】

## 工程a

DCE(10 ml)中の6-アミノ-4-プロモイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(実施例23の工程aと同様にして調製、300 mg、0.96 mmol)、AcOH(0.14 ml)、パラホルムアルデヒド(60 mg、2.0 mmol)、及びNaBH(OAc)<sub>3</sub>(509 mg、2.4 mmol)の懸濁液を、室温で16時間攪拌した。次に、反応混合液を80℃で20時間加熱した。パラホルムアルデヒド(30 mg)及びNaBH(OAc)<sub>3</sub>(250 mg)の追加投入物を混合液に加え、得られた混合液を80℃で4時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水(30 ml)に注ぎ、DCM(2×30 ml)で抽出した。合わせた抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~20% EtOAc)により精製して、4-プロモ-6-(ジメチルアミノ)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを黄色固体として得た(406 mg、100%)。LCMS(方法I): 保持時間2.81分、m/z 341/343 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0786】

## 工程b

1,4-ジオキササン(5 ml)中の4-プロモ-6-(ジメチルアミノ)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(320 mg、0.96 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(292 mg、1.15 mmol)、及び酢酸カリウム(284 mg、2.9 mmol)の溶液を、窒素を用いて10分間脱気した。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73 mg、0.1 mmol)を加え、得られた混合液を100℃で18時間加熱した。次に混合液を室温まで冷却し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、EtOAc(20 ml)で洗浄した。濾液から溶媒を留去して残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~20% EtOAc)により精製して、6-(ジメチルアミノ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-

40

50

イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを黄色固体として得た ( 299 mg、80% )。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.74 分、*m/z* 389 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0787】

## 工程 c

THF (75 ml) 中の 2 - ブロモ - 5 - シアノベンズアミド (CAS 番号 1261670-21-6, 1.85 g、8.19 mmol) の溶液に、TEA (1.7 ml、12.3 mmol) 及び HATU (3.7 g、9.8 mmol) を加え、得られた混合液を 2 時間攪拌した。この混合液に 1,4 - ジオキサン (82 ml、41 mmol) 中のアンモニアの 0.5 M 溶液を加え、濃厚な懸濁液を得て、これを 72 時間攪拌した。反応混合液を真空下で蒸発乾固して残留物を得て、これを水 (50 ml) に入れ、EtOAc (2 × 100 ml) 及び DCM (2 × 100 ml) で順次抽出した。合わせた有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 100% EtOAc) により精製して固体を得て、これを Et<sub>2</sub>O (2 × 20 ml) で粉砕して、2 - ブロモ - 5 - シアノベンズアミドを白色固体として得た (575 mg、31%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 0.87 分、*m/z* 225/227 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.02 (brs, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.0 and 0.3 Hz, 1H), 7.91-7.87 (dd, *J* = 8.3 and 0.3 Hz, 1H), 7.82-7.79 (dd, *J* = 8.3 and 2.0 Hz, 1H), 7.78 (brs, 1H)。

10

## 【0788】

## 工程 d

1,4 - ジオキサンと水 (4 : 1 - v / v) との混合液 (5 ml) 中の 2 - ブロモ - 5 - シアノベンズアミド (189 mg、0.84 mmol)、6 - (ジメチルアミノ) - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (299 mg、0.77 mmol)、及び炭酸セシウム (752 mg、2.31 mmol) の懸濁液を、窒素 (バブリング) を用いて 10 分間脱気した。脱気した溶液に Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (92 mg、0.08 mmol) を加え、得られた混合液を 16 時間加熱還流した。次に、混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) と EtOAc (20 ml) とに分配した。有機相を集め、水 (20 ml) で洗浄した。合わせた水相を EtOAc (20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去して残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 20% EtOAc) により精製して、4 - (2 - カルバモイル - 4 - シアノフェニル) - 6 - (ジメチルアミノ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを黄色固体として得た (260 mg、83%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 1.15 分、*m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0789】

工程 e 及び f は、実施例 21 の工程 b 及び c と同様の方法で行った。LCMS (方法 I) : 保持時間 0.55 分、*m/z* 332 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD + CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.96 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 6.63-6.62 (m, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.59 (bs, 2H), 3.00 (s, 6H)。

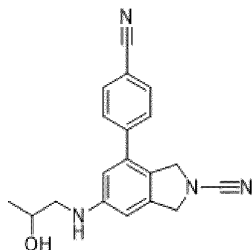
## 【0790】

## 実施例 286

4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

40

## 【化179】



## 【0791】

## 工程 a

ジエチルエーテル (5 ml) 中の 6 - アミノ - 4 - (4 - シアノフェニル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 264 の工程 b と同様にして調製、200 mg、0.59 mmol) の溶液に、プロピレンオキシド (0.05 ml、0.71 mmol) 及び LiClO<sub>4</sub> (76 mg、0.71 mmol) を順次加え、反応混合液を室温で 16 時間撹拌した。反応混合液を EtOAc (30 ml) で希釈し、水 (30 ml) 及び食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固して残留物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 70 % EtOAc) により精製して、4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル を黄色固体として得た (84 mg、36%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.52 分、m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

## 【0792】

## 工程 b

1, 4 - ジオキサン (2 ml) 中の 4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (84 mg、0.21 mmol) の溶液に、1, 4 - ジオキサン (2 ml) 中の HCl の 4 M 溶液を加え、得られた溶液を室温で 4 時間撹拌した。混合液を真空下で蒸発乾固して、4 - (6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) イソインドリン - 4 - イル) ベンゾニトリル HCl をオフホワイトの固体として得た (69 mg、100%)。LCMS (方法 I) : 保持時間 0.39 分、m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>。

30

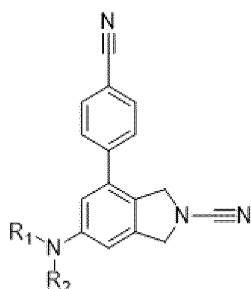
## 【0793】

工程 c を、実施例 21 の最終工程と同様の方法で行った。LCMS (方法 I) : 保持時間 2.19 分、m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.91 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 6.61 (m, 2H), 5.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.71 (m, 5H), 3.80 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

## 【0794】

表 26 の化合物は、実施例 286 と同様の方法で調製した。

## 【化180】

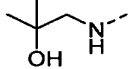
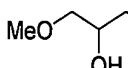


40



【表 5 0】

表 2 6

実施例	名前	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH-	エポキシド CAS番号	LCMS 方法	LCMS RT/分	MS ES+
実施例 287	4-(4-シアノフェニル)-6- ((2-ヒドロキシ-2-メチル プロピル)アミノ)イソイン ドリン-2-カルボニトリル		558-30-5	I	2.2	333
実施例 288	4-(4-シアノフェニル)-6- ((2-ヒドロキシ-3-メトキ シプロピル)アミノ)イソイ ンドリン-2-カルボニトリ ル		930-37-0	I	2.21	349

10

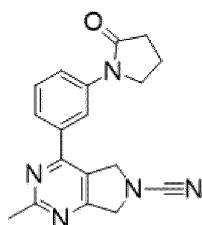
【 0 7 9 5】

実施例 2 8 9

2 - メチル - 4 - ( 3 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジ  
ヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

20

【化 1 8 1】



【 0 7 9 6】

工程 a

1, 4 - ジオキサン : 水 ( 9 : 1 , 1 0 m l ) 中の 1 - ( 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テト  
ラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - オン  
( CAS 番号 1 1 8 5 2 6 5 - 6 1 - 5 ; 0 . 5 9 5 g , 2 . 0 7 m m o l ) の攪拌溶液  
に、K<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 0 . 7 1 3 g , 5 . 1 7 m m o l ) 及び 6 - B o c - 2 , 4 - ジクロロ -  
5 , 7 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( CAS 番号 9 0 3 1 2 9 - 7 1 - 5  
; 0 . 5 0 0 g , 1 . 7 2 4 m m o l ) を室温で加えた。反応混合液を 1 0 分間脱気した  
後、P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) ( 0 . 1 2 6 g , 0 . 1 7 2 m m o l ) を加えた。反応混合  
液を 9 0 で 4 時間加熱した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調  
製した 3 つの他のバッチと合わせた。反応混合液を室温まで冷却し、水 ( 6 0 m l ) に注  
いだ。得られた混合液を E t O A c ( 3 × 3 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を N a  
2 S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフ  
ィー ( ヘキサン中 4 4 % E t O A c ) により精製して、2 - クロロ - 4 - ( 3 - ( 2 - オ  
キソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 . 3 0 0 g , 3 . 1 4 0 m m o l )  
を得た。LCMS : 方法 A、2 . 3 0 6 分、MS : ES+ 415.30。

30

40

【 0 7 9 7】

工程 b

トルエン : E t O H : 水 ( 1 : 1 : 1 , 8 m l ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 3 - ( 2 - オ  
キソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 3 0 0 g , 0 . 7 2 4 m m o l )

50

の溶液に、 $\text{NaHCO}_3$  (0.182 g、2.168 mmol) 及びメチルボロン酸 (CAS 番号 13061-96-6; 0.065 g、1.086 mmol) を室温で加えた。反応混合液を10分間脱気した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.083 g、0.072 mmol) を加えた。反応混合液を100 で16時間加熱した。得られた混合液を室温まで冷却し、水 (30 ml) に注いだ。得られた混合液を  $\text{EtOAc}$  (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン中60%  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、2-メチル-4-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (0.130 g、0.329 mmol) を得た。LCMS: 方法A、1.919分、MS: ES+ 395.40。

10

## 【0798】

## 工程 c、d

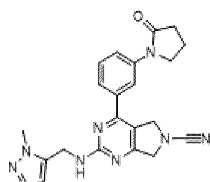
標題化合物を、実施例1の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法D、2.786分、MS: ES+ 320.15;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 8.24 (s, 1 H), 7.75 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.54 (t,  $J=16.0$  Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 3.89 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 2.11 - 2.06 (m, 2 H)。

## 【0799】

## 実施例 290

2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-4-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

## 【化182】



20

30

## 【0800】

## 工程 a

1,4-ジオキササン (100 ml) 中の2-クロロ-4-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (実施例289の工程aと同様にして調製、0.450 g、1.086 mmol) 及び1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアミン (CAS 番号 863548-52-1; 0.180 g、1.629 mmol) の溶液に、室温で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.450 g、3.258 mmol) を加えた。反応混合液を10分間脱気した後、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.099 g、0.108 mmol) 及びキサントホス (0.062 g、0.108 mmol) を加えた。反応混合液を90 で16時間加熱した。得られた混合液を室温まで冷却し、水 (20 ml) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中3.2%  $\text{MeOH}$ ) により精製して、2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-4-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (0.250 g、0.511 mmol) を得た。LCMS: 方法A、1.858分、MS: ES+ 490.41。

40

## 【0801】

## 工程 b、c

標題化合物を、実施例1の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用し

50

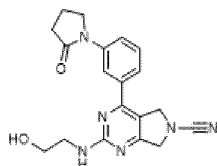
て、上記中間体から合成した。LCMS：方法D、2.927分、MS：ES+ 415.20；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.17 (br s, 1 H), 7.99 - 7.91 (m, 1 H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.50 - 4.62 (m, 4 H), 3.87 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3H), 2.51 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 2.11 - 2.03 (m, 2 H)。

## 【0802】

## 実施例291

2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 4 - (3 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

## 【化183】



## 【0803】

## 工程 a

THF (2 ml) 中の 2 - クロロ - 4 - (3 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 289 の工程 a と同様にして調製、0.450 g、1.086 mmol) の溶液に、室温でエタノールアミン (2 ml) を加えた。反応混合液を 90 で 1 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (10 ml) に注いだ。得られた沈殿物を濾過により集め、n - ヘキサン (5 ml) で洗浄した。得られた固体を n - ペンタン (3 x 10 ml) で粉砕し、高真空下で乾燥して、2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 4 - (3 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (0.160 g、0.364 mmol) を得た。LCMS：方法A、1.150分、MS：ES+ 440.42。

## 【0804】

## 工程 b、c

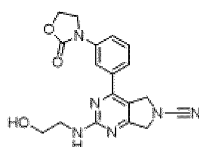
標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS：方法D、2.590分、MS：ES+ 365.15；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.19 (br s, 1 H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.63 (br s, 1 H), 7.52 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.70 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.90 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.54 - 3.41 (m, 4 H), 2.54 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 2.13 - 2.05 (m, 2 H)。

## 【0805】

## 実施例292

2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 4 - (3 - (2 - オキサオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

## 【化184】



## 【0806】

10

20

30

40

50

標題化合物を、実施例 291 について記載された手順と同様の手順を使用して、中間体 14 を使用して合成した。LCMS: 方法 D、2.617 分、MS: ES+ 367.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.05 (br s, 1 H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 - 7.52 (m, 2 H), 7.34 (br s, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.48 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 4.14 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 3.54 (br s, 2 H), 3.40 - 3.35 (m, 2 H)。

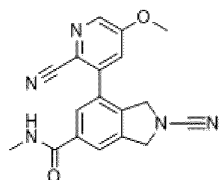
## 【0807】

## 実施例 293

2 - シアノ - 7 - ( 2 - シアノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサミド

10

## 【化185】



## 【0808】

## 工程 a

実施例 226 の工程 a と同様の方法で、4 - ブロモ - 6 - (メチルカルバモイル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 240 の工程 a と同様にして調製した) を使用して、6 - (メチルカルバモイル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。LCMS: 方法 A、2.193 分、MS: ES+ 403.56。

20

## 【0809】

## 工程 b

1, 4 - ジオキササン: 水 (9:1, 5 ml) 中の 6 - (メチルカルバモイル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.540 g, 1.351 mmol) の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.240 g, 1.802 mmol) 及び 3 - ブロモ - 5 - メトキシピコリノニトリル (CAS 番号 717843-46-4; 0.200 g, 0.901 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 15 分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.060 g, 0.090 mmol) を加えた。反応混合液を 100 で 2.5 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 3% MeOH) により精製して、4 - (2 - シアノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - (メチルカルバモイル) - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.210 g, 0.514 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.024 分、MS: ES+ 409.40。

30

## 【0810】

## 工程 c、d

標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS: 方法 D、2.775 分、MS: ES- 332.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.81 (d, J=4.4 Hz, 3 H)。

40

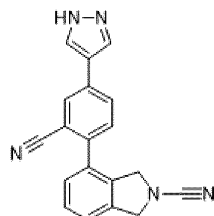
## 【0811】

## 実施例 294

4 - (2 - シアノ - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

50

## 【化186】



## 【0812】

## 工程 a

1,4-ジオキサン：水（9：1、6 ml）中の4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（中間体2、0.620 g、1.786 mmol）の攪拌溶液に、室温でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.680 g、4.871 mmol）及び5-ブromo-2-ヨードベンゾニトリル（CAS番号121554-10-7；0.500 g、1.623 mmol）を加えた。反応混合液を15分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>（dppf）（0.120 g、0.162 mmol）を加えた。反応混合液を80℃で6時間加熱した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。反応混合液を室温まで冷却し、水（100 ml）に注いだ。得られた混合液をEtOAc（2×70 ml）で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン中6% EtOAc）により精製して、4-（4-ブromo-2-シアノフェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.620 g、1.56 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.512分、MS：ES+ 343.38, 345.38 [M-56]。

10

20

## 【0813】

## 工程 b

DMF：水（9：1、5 ml）中の4-（4-ブromo-2-シアノフェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.310 g、0.778 mmol）の攪拌溶液に、NaHCO<sub>3</sub>（0.196 g、2.336 mmol）及びピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル（CAS番号269410-08-4；0.302 g、1.557 mmol）を室温で加えた。反応混合液を15分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>（dppf）（0.060 g、0.077 mmol）を加えた。反応混合液を130℃で3時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水（80 ml）に注いだ。得られた混合液をEtOAc（3×50 ml）で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中40% EtOAc）により精製して、4-（2-シアノ-4-（1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.130 g、0.336 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.067分、MS：ES+ 387.40。

30

## 【0814】

## 工程 c、d

標題化合物を、実施例1の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS：方法D、3.412分、MS：ES- 310.10；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO） ppm 13.08 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.36 (m, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H)。

40

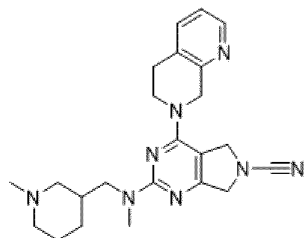
## 【0815】

## 実施例 295

4-（5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7（6H）-イル）-2-（メチル（（1-メチルピペリジン-3-イル）メチル）アミノ）-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

50

## 【化187】



## 【0816】

## 工程 a

MeCN (10 ml) 中の 6 - Boc - 2 , 4 - ジクロロ - 5 , 7 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン (CAS 番号 903129 - 71 - 5 ; 0.420 g、1.448 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.40 ml、2.86 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌した後、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン二塩酸塩 (CAS 番号 351038 - 62 - 5 ; 0.300 g、1.448 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40% EtOAc) により精製して、2 - クロロ - 4 - (5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 (6H) - イル) 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [ 3 , 4 - d ]

10

20

ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (0.350 g、0.904 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、1.866 分、MS: ES+ 388.56。

## 【0817】

## 工程 b

NMP (5 ml) 中の 2 - クロロ - 4 - (5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 (6H) - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (0.350 g、0.904 mmol) の溶液に、室温で DIPEA (0.350 g、2.713 mmol) を加えた。反応混合液に N - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メタンアミン (CAS 番号 639078 - 61 - 8 ; 0.155 g、1.084 mmol) を室温に加えた。反応混合液を 90 で 16 時間加熱した。得られた反応混合液を室温まで冷却し、水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 12% MeOH) により精製して、4 - (5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 (6H) - イル) - 2 - (メチル (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (0.160 g、0.904 mmol) を得た。LCMS : 方法 A、1.442 分、MS: ES+ 494.75。

30

## 【0818】

## 工程 c、d

標題化合物を、実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から合成した。LCMS : 方法 D、2.919 分、MS: ES+ 419.25; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.39 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.80 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.46 (s, 2H), 3.05 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.50 - 2.33 (m, 4 H), 2.24 - 2.02 (m, 2 H), 1.70 - 1.51 (m, 5 H)。

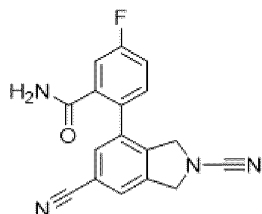
40

## 【0819】

## 実施例 296

2 - (2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル) - 5 - フルオロベンズアミド

## 【化188】



## 【0820】

## 工程 a

DMF：水（9：1、8 ml）中の6-カルバモイル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（実施例241の工程 a と同様の手順で調製、1.2968 g、3.347 mmol）の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$ （0.769 g、5.579 mmol）及び2-プロモ-5-フルオロ安息香酸メチル（CAS番号6942-39-8；0.650 g、2.79 mmol）を室温で加えた。反応混合液を20分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ （0.203 g、0.278 mmol）を加えた。反応混合液を95℃で4時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水（100 ml）に注いだ。得られた混合液をEtOAc（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（100 ml）で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM中2.3% MeOH）により精製して、6-カルバモイル-4-（4-フルオロ-2-（メトキシカルボニル）フェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.605 g、1.461 mmol）を得た。LCMS：方法A、1.959分、MS：ES+ 341.27 [M-56]。

## 【0821】

## 工程 b

DCM（7 ml）中の6-カルバモイル-4-（4-フルオロ-2-（メトキシカルボニル）フェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.605 g、1.461 mmol）の溶液に、TEA（0.147 g、1.461 mmol）を0℃で加えた。反応混合液を0℃で5分間攪拌した後、TFAA（0.613 g、2.92 mmol）を加えた。反応混合液を室温で8時間攪拌した。得られた反応混合液を水（80 ml）に注ぎ、EtOAc（3×80 ml）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（100 ml）で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中0.1% MeOH）により精製して、6-シアノ-4-（4-フルオロ-2-（メトキシカルボニル）フェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.455 g、1.148 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.458分、MS：ES+ 341.27 [M-56]。

## 【0822】

## 工程 c

THF：水（8：2、6 ml）中の6-シアノ-4-（4-フルオロ-2-（メトキシカルボニル）フェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.427 g、1.078 mmol）の溶液に、室温で $LiOH \cdot H_2O$ （0.135 g、3.23 mmol）を加えた。反応混合液を室温で8時間攪拌した。得られた反応混合液を水（30 ml）で希釈し、1M HCl（50 ml）を使用して酸性化し、EtOAc（3×60 ml）で抽出した。合わせた有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-（2-（tert-ブトキシカルボニル）-6-シアノイソインドリン-4-イル）-5-フルオロ安息香酸（0.372 g、0.973 mmol）を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS：方法A、2.151分、MS：ES- 381.38。

## 【0823】

10

20

30

40

50

## 工程 d

DMF (5 ml) 中の 2 - ( 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 5 - フルオロ安息香酸 ( 0 . 3 5 7 g、0 . 9 3 4 mmol ) の溶液に、EDC · HCl ( 0 . 3 5 8 g、1 . 8 6 9 mmol )、HOBt ( 0 . 1 7 1 g、1 . 1 2 1 mmol )、及び DIPEA ( 0 . 3 6 4 g、2 . 8 0 3 mmol ) を室温で加えた。反応混合液を室温で 30 分間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Br ( 0 . 4 5 7 g、4 . 6 7 mmol ) を加えた。反応混合液を室温で 7 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 6 0 ml ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 8 0 ml ) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( DCM 中 2 . 7 % MeOH ) により精製して、4 - ( 2 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - シアノイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 2 3 5 g、0 . 6 1 6 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、2 . 0 0 5 分、MS: ES+ 326.27 [M-56]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.83 - 7.79 (m, 2 H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 - 7.39 (m, 4 H), 4.69 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.48 (d, J= 14.8 Hz, 2 H), 1.43 (d, J=15.2 Hz, 9 H)。

【 0 8 2 4 】

## 工程 e、f

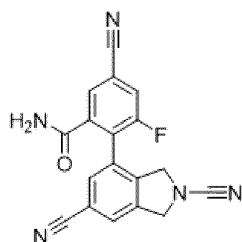
実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から標題化合物を合成した。LCMS : 方法 D、2 . 9 4 3 分、MS: ES- 305.05; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.47 - 7.36 (m, 4 H), 4.89 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H)。

【 0 8 2 5 】

## 実施例 2 9 7

5 - シアノ - 2 - ( 2 , 6 - ジシアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド

【 化 1 8 9 】



【 0 8 2 6 】

実施例 2 9 6 について記載された手順と同様の手順を使用して、2 - ブロモ - 5 - シアノ - 3 - フルオロ安息香酸メチル ( CAS 番号 1 8 0 7 2 1 5 - 2 1 - 9 ) を使用して、標題化合物を合成した。LCMS : 方法 E、3 . 3 4 6 分、MS: ES- 330.23; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.15 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 7.97 - 7.92 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H)。

【 0 8 2 7 】

## 実施例 2 9 8

4 - ( 2 - シアノ - 5 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ) イソインドリン - 2 - カルボニトリル

10

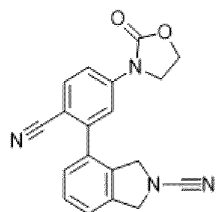
20

30

40



## 【化190】



## 【0828】

## 工程 a

1,4-ジオキサン：水（9：1、10 ml）中の4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（中間体2、1.434 g、4.157 mmol）の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$ （0.956 g、6.93 mmol）及び2-ブromo-4-クロロベンゾニトリル（CAS番号57381-49-4；0.750 g、3.46 mmol）を室温で加えた。反応混合液を15分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ （0.253 g、0.346 mmol）を加えた。反応混合液を90℃で2時間加熱した。得られた反応混合液を、同じ方法により同じスケールで調製した1つの他のバッチと合わせた。反応混合液を室温まで冷却し、水（100 ml）に注いだ。得られた混合液をEtOAc（2×100 ml）で抽出した。合わせた有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン中49% EtOAc）により精製して、4-（5-クロロ-2-シアノフェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（1.600 g、4.52 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.462分、MS：ES+ 299.20 [M-56]。

## 【0829】

## 工程 b

1,4-ジオキサン（10 ml）中の4-（5-クロロ-2-シアノフェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.500 g、1.412 mmol）の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$ （0.584 g、4.237 mmol）及び1,3-オキサゾリジン-2-オン（CAS番号497-25-6；0.246 g、2.82 mmol）を室温でマイクロ波管に入れた。反応混合液を20分間脱気した後、 $Pd_2(dba)_3$ （0.129 g、0.141 mmol）及びキサントホス（0.080 g、0.141 mmol）を加えた。反応混合液をマイクロ波刺激下で120℃で2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水（100 ml）に注いだ。得られた混合液をEtOAc（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中43% EtOAc）により精製して、4-（2-シアノ-5-（2-オキソオキサゾリジン-3-イル）フェニル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.380 g、0.938 mmol）を得た。LCMS：方法A、2.144分、MS：ES+ 350.20 [M-56]。

## 【0830】

## 工程 c、d

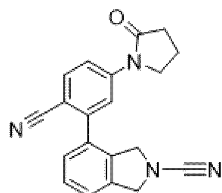
実施例1の工程d及びeについて記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から標題化合物を合成した。LCMS：方法E、3.664分、MS：ES+ 331.22； $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） ppm 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 7.68 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.54 - 7.46 (m, 2 H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.49 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 4.14 (t, J=8.4 Hz, 2 H)。

## 【0831】

## 実施例 299

4-（2-シアノ-5-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）イソインドリン-2-カルボニトリル

## 【化191】



## 【0832】

実施例298について記載された手順と同様の手順を使用して、2-ピロリジノン(CAS番号616-45-5)を使用して、標題化合物を合成した。LCMS:方法E、3.737分、MS:ES+ 329.22; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7.96 (t, J=9.2 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 2 H), 7.38 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.91 (t, J= 6.8 Hz, 2 H), 2.56 (t, J= 8.4 Hz, 2 H), 2.11 - 2.04 (m, 2 H)。

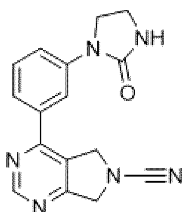
10

## 【0833】

## 実施例300

4-(3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

## 【化192】



20

## 【0834】

工程aは、実施例226の工程aと同様の方法で、1-(3-プロモフェニル)イミダゾリジン-2-オン(CAS番号14088-96-1)を使用して、1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)イミダゾリジン-2-オンを得た。LCMS:方法A、1.819分、MS:ES+ 289.28。

30

## 【0835】

## 工程b

1,4-ジオキサソリン:水(9:1、10ml)中の1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)イミダゾリジン-2-オン(0.397g、1.378mmol)の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.570g、4.135mmol)及び6-Boc-2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン(CAS番号903129-71-5; 0.400g、1.378mmol)を室温で加えた。反応混合液を10分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.100g、0.137mmol)を加えた。得られた反応混合液を80℃で2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水(30ml)に注いだ。得られた混合液をEtOAc(3x25ml)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン中の30%EtOAc)により精製して、2-クロロ-4-(3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸tert-ブチル(0.350g、0.843mmol)を得た。LCMS:方法A、2.043分、MS:ES+ 360.27 [M-56]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.27 (s, 1 H), 7.66 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 4.90 (d, J=14.0 Hz, 2 H), 4.63 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 3.92 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.50 - 3.41 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

40

50

## 【0836】

## 工程 c

MeOH : DCM ( 1 : 1、15 ml ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 3 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 325 g、0 . 783 mmol ) の攪拌溶液に、TEA ( 0 . 540 ml、3 . 915 mmol ) を室温に加え、続いて 10 % Pd / C ( 0 . 033 g ) を加えた。反応混合液を室温で 5 時間 H<sub>2</sub> ガスでパージした。得られた反応混合液をセライト床を通して濾過し、DCM : MeOH ( 1 : 1、30 ml ) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン中 40 % EtOAc ) により精製して、4 - ( 3 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 220 g、0 . 577 mmol ) を得た。LCMS : 方法 A、1 . 739 分、MS: ES+ 382.40。

10

## 【0837】

## 工程 d、e

実施例 1 の工程 d 及び e について記載された手順と同様の手順を使用して、上記中間体から標題化合物を合成した。LCMS : 方法 D、2 . 495 分、MS: ES+ 307.15; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 9.20 ( s, 1 H), 8.21 ( s, 1 H), 7.69 ( d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.58 - 7.48 ( m, 2 H), 7.11 ( s, 1 H), 5.19 ( s, 2 H), 4.86 ( s, 2 H), 3.93 ( t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.44 ( t, J=7.6 Hz, 2 H)。

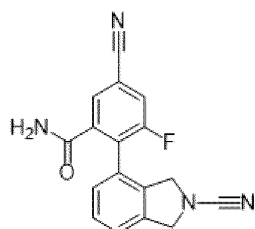
20

## 【0838】

## 実施例 301

5 - シアノ - 2 - ( 2 - シアノイソインドリン - 4 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド

## 【化 193】



30

## 【0839】

## 工程 a

DCM ( 1000 ml ) 中の 2 - アミノ - 3 - フルオロ安息香酸 ( 100 g、645 mmol ) の攪拌した橙色 / 褐色懸濁液に、NBS ( 114 . 8 g、645 mmol ) を室温で 1 時間かけて少しずつ加え、得られた混合液を室温で 2 時間攪拌した。次に、混合液を濾過し、得られた固体を DCM ( 2 × 250 ml ) 及び水 ( 3 × 400 ml ) で順次洗浄した後、55 °C で 7 時間真空乾燥して、所望の生成物をベージュ色の固体 ( 121 . 4 g、80 % ) として得た。LCMS ( 方法 S ) : 保持時間 2 . 93 分、m/z 232/234 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 7.64 ( m, 1 H), 7.52 ( dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1 H)。

40

## 【0840】

## 工程 b

MeOH ( 700 ml ) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 ( 120 . 9 g、517 mmol ) の攪拌懸濁液に、濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 42 ml、775 mmol ) を 40 分かけて滴加し、得られた暗褐色の溶液を 18 時間加熱還流した。混合液を室温まで冷却し、真空下で蒸発乾固して褐色の油状固体を得て、これを水 ( 50 ml ) と EtOAc ( 800 ml ) とに分配した。次に水相が中性 ( pH 7 ~ 8 ) になるまで、二相混合液を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 約 1 L ) で処理した。水相を集め、EtOAc ( 800 ml )

50

1) で抽出し、合わせた有機抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下で蒸発乾固して、粗生成物を褐色固体 (116 g) として得た。粗固体を PE と EtOAc (400 ml) の 20 : 1 (v/v) 混合液に懸濁し、得られた混合液を濾過して1時間攪拌した後、濾過した。次に、フィルターケーキを PE (400 ml) で洗浄して残留する出発物質を除去し、真空下で室温で乾燥して、所望の生成物を淡褐色固体 (96.6 g、75%) として得た。LCMS (方法 L) : 保持時間 2.77 分、 $m/z$  248/250 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.67-7.64 (dd, J = 2.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.59-7.54 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.71 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H)。

## 【0841】

## 工程 c

DMF (1 L) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸メチル (100 g、400 mmol) の溶液に、シアン化亜鉛 (II) (28 g、240 mmol) を加え、得られた混合液を窒素を用いて20分間脱気した。反応混合液を Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> で処理し、窒素雰囲気下で100℃で6時間加熱した。LCMS で測定して反応が完了後、混合液を室温まで冷却し、水 (2 L) に注いだ。得られた水性混合液を EtOAc (3 × 1 L) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (500 ml) で洗浄した後、減圧下で蒸発乾固して固体を得た。粗製の固体をシリカのパッドに通して DCM (5 L) で溶出した。所望の生成物を含む画分を合わせ、真空下で蒸発乾固して、粗生成物を固体として得て、これをヘキサン (200 ml) 及びヘキサンと Et<sub>2</sub>O の 1 : 1 (v/v) 混合液 (2 × 130 ml) で順次砕砕した。次に固体を室温で真空乾燥して、所望の生成物を淡色の固体 (44 g、56%) として得た。LCMS (方法 R) : 保持時間 2.44 分、 $m/z$  195 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.95-7.91 (m, 1H), 7.81-7.75 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H)。

## 【0842】

## 工程 d

MeCN (550 ml) 中の 2 - アミノ - 5 - シアノ - 3 - フルオロ安息香酸メチル (31.4 g、162 mmol) の攪拌懸濁液に、CuBr<sub>2</sub> (46.9 g、210 mmol) を加えて暗褐色の懸濁液を得て、これを室温で5分間攪拌した。次に反応混合液に、MeCN (50 ml) 中の tBuNO<sub>2</sub> (25.6 ml、194 mmol) の溶液を50分かけて滴加し (穏やかなガス発生及び20~30℃の温度上昇をもたらした)、得られた黒色の懸濁液を室温で4時間攪拌した。LCMS で測定して反応が完了後、混合液を水 (400 ml) で希釈すると、濃い沈殿物が生成した。EtOAc (500 ml) を加えて二相性混合液を得て、これを室温で12時間攪拌した。混合液を静置させて、水層を集め、EtOAc (2 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮乾固して、固体 (41.4 g) を得た。この粗固体を DCM (100 ml) に溶解し、シリカパッドを通過させ DCM で溶出して、所望の生成物をオフホワイトの固体 (37 g、88%) として得た。LCMS (方法 R) : 保持時間 2.57 分、 $m/z$  258 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.27-8.22 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.12-8.10 (dd, J = 1.9, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

## 【0843】

## 工程 e

THF (700 ml) 中の 4 - ブロモイソインドリン HCl (100 g、430 mmol) の攪拌懸濁液に、TEA (126 ml、903 mmol) を5分かけて滴加し、混合液を10℃に冷却した。次に冷却した混合液を、温度を20℃未満に維持しながら、THF (300 ml) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (122 g、559 mmol) の溶液で15分かけて処理し、得られた混合液を室温で12時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮して油状物を得て、これを EtOAc (600 ml) と水 (600 ml) とに分配した。水相を集め、EtOAc (2 × 500 ml) で抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固して、粗生成物を固体 (161 g) として得た。粗固体をヘキサン (150 ml) 中でスラリー化し、濾過し、得られた

10

20

30

40

50

固体をヘキサン(60 ml)で洗浄した後、真空下で室温で乾燥して、所望の生成物を固体(95.7 g、75%)として得た。LCMS(方法R): 保持時間3.02分、m/z 242 (-tBu)/198(-Boc) [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.51-7.46 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 4.73-4.63 (d, 2H), 4.56-4.47 (d, 2H), 1.50-1.42 (d, 9H)。

## 【0844】

## 工程 f

1, 4 - ジオキササン(850 ml)中の4 - プロモイソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル(85.6 g、287 mmol)の溶液に、ピス(ピナコラト)ジボロン(87.5 g、344 mmol)を加え、続いて酢酸カリウム(56.2 g、574 mmol)を加え、得られた混合液を窒素を用いて15分間脱気した。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(21 g、28.7 mmol)を反応フラスコに加え、得られた混合液を100 で6時間加熱した。LCMSで測定して反応が完了後、混合液を室温まで冷却し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、EtOAc(2 x 50 ml)で洗浄した。濾液を真空下で蒸発乾固して黒色の油状残留物を得て、これをDCMに溶解し、シリカパッドを通してDCMで溶出した。続いて溶媒を真空下で除去して固体を得て、これをヘキサン(200 ml)で粉砕し、真空下で室温で乾燥して、所望の生成物を白色固体(88 g、89%)として得た。LCMS(方法R): 保持時間3.36分、m/z 346, 290 (-tBu), 246 (-Boc) [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.62-7.54 (m, 1 H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1 H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 9 H), 1.33-1.27 (m, 12 H)。

## 【0845】

## 工程 g

1, 4 - ジオキササンと水の9 : 1 (v/v)混合液(1 L)中の2 - ブロモ - 5 - シアノノ - 3 - フルオロ安息香酸メチル(70 g、271 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル(中間体2、103 g、298 mmol)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(75 g、542 mmol)の攪拌懸濁液を、窒素を用いて20分間脱気した。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(19.8 g、27 mmol)を反応フラスコに加え、得られた混合液を窒素を用いて20分間脱気した。次に混合液を窒素雰囲気下で100 で6時間加熱した後、12時間攪拌しながら室温まで冷却した。水(500 ml)を混合液に加えて濃い懸濁液を形成し、これをセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、EtOAc(1 L)で洗浄した。2相性の濾液を分離し、水層をEtOAc(2 x 800 ml)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(500 ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で蒸発乾固して、粗生成物を粘稠な褐色油状物(180 g)として得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、真空下で蒸発乾固して油状物を得て、これをMeCN(500 ml)で粉砕して、所望の生成物をオフホワイトの固体(87.8 g、82%)として得た。LCMS(方法R): 保持時間2.81分、m/z 397/341 (-tBu)/297 (-Boc) [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.32-8.24 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 2 H), 7.15-7.06 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 2H), 4.37-4.15 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.47-1.36 (d, 9H)。

## 【0846】

## 工程 h

THFと水(800 ml)の1 : 1 (v/v)混合液中の4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - 6 - (メトキシカルボニル)フェニル) - イソインドリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル(80 g、202 mmol)の曇った溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O(8.64 g、206 mmol)を一度に加え、室温で4.5時間攪拌した。反応混合液を水(400 ml)で希釈し、20 で真空下で溶媒を除去してTHFを除去した。残りの水溶液をヘキサン(3 x 400 ml)で洗浄し、1M HCl水溶液を慎重に加えてpH 4 ~ 5に酸

10

20

30

40

50

性化した。酸性化した混合液をDCM (3 × 400 ml) で抽出し、合わせた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で蒸発乾固して、所望の生成物を黄色泡状物 (88.4 g、100%) として得た。LCMS (方法R) : 保持時間 2.61分、m/z 383/327 (-tBu)/283 (-Boc) [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.23-8.12 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 4.36-4.23 (m, 2H), 1.48-1.36 (d, 9H)。

#### 【0847】

##### 工程 i

THF (880 ml) 中の 2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) イソインドリン - 4 - イル) - 5 - シアノ - 3 - フルオロ安息香酸 (78 g、202 mmol)、HATU (92.2 g、242 mmol)、及び NH<sub>4</sub>Cl (54 g、1 mol) の攪拌黄色懸濁液に、TEA (56.3 ml、404 mmol) を15分かけて滴加し、得られた混合液を室温で24時間攪拌した。次に反応液を水 (1 L) で処理し、得られた混合液をEtOAc (1 L) で抽出した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液 (250 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固して黄色固体を得て、これをEt<sub>2</sub>O (700 ml) 中で粉碎した。粉碎した固体をDCMに溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~80% EtOAc) により精製した。所望の生成物を含む画分から溶媒を留去して黄色泡状物を得て、これをMeCN (2 × 100 ml) と共沸させて、所望の生成物を淡黄色固体 (68.6 g、87%) として得た。LCMS (方法R) : 保持時間 2.54分、m/z 382/326 (-tBu)/282 (-Boc) [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.11-8.02 (m, 1H), 7.93-7.79 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.52-4.21 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 9H)。

#### 【0848】

工程 j 及び k は、実施例 21 の工程 b 及び c と同様の方法で行った。LCMS (方法K) : 保持時間 4.36分、m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.10-8.03 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 4.93-4.81 (m, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, プロトン結合) ppm: -111.25/-111.27。

#### 【0849】

本発明の化合物の生物学的活性

略語:

TAMRA	カルボキシテトラメチルローダミン
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PBS	リン酸緩衝化生理食塩水
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
トリス	2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオール
NP40	ノニデットP - 40、オクチルフェノキシポリエトキシエタノール
BSA	ウシ血清アルブミン

#### 【0850】

インビトロUSP7阻害アッセイ

USP7の発現及び精製

USP7構築物をPCR増幅し、N末端FLAGタグを有するpFLAG-CMV-6aベクター (Sigma-Aldrich) にクローニングした。HEK293T細胞を、TransIT-LT1トランスフェクション試薬 (Mirus) を製造業者の説明書に従って使用して、FLAG-USP7でトランスフェクトした。トランスフェクションの40時間後に細胞を採取した。細胞をPBSで1回洗浄し、溶解緩衝液 (50 mM トリス、pH 7.5、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.5% NP40、10% グリセロール、5 mM ベータメルカプトエタノール、プロテアーゼ阻害剤 (コンプリートミニ、Roche)

及びホスファターゼ阻害剤 (PhosSTOPミニ、Roche) に掻き取った。溶解物を氷上で30分間インキュベートし、4 で4000 rpmで10分間遠心分離した。可溶性上清を、低塩緩衝液 (20 mM トリス、pH 7.5、150 mM NaCl、0.5 mM EDTA、5 mM ベータメルカプトエタノール) で平衡化したFLAG親和性樹脂 (EZView Red ANTI-FLAGM2親和性ゲル、Sigma-Aldrich) に加え、4 で3時間、回転しながらインキュベートした。樹脂を2000 rpmで2分間遠心分離し、上清を除去した。樹脂を低塩緩衝液 + プロテアーゼ阻害剤 (コンプリートミニ、Roche) 及びホスファターゼ阻害剤 (PhosSTOPミニ、Roche) で2回洗浄し、高塩緩衝液 (20 mM トリス、pH 7.5、500 mM NaCl、0.5 mM EDTA、5 mM ベータメルカプトエタノール、プロテアーゼ阻害剤 (コンプリートミニ、Roche) 及びホスファターゼ阻害剤 (PhosSTOPミニ、Roche)) で1回洗浄した。結合したUSP7を溶出するために、溶出緩衝液 (10 mM トリス、pH 7.5、150 mM NaCl、0.5 mM EDTA、10% グリセロール、0.5% NP40、5 mM ベータメルカプトエタノール、0.15 mg/ml 3xFLAGペプチド (Sigma-Aldrich)) を樹脂に加え、4 で回転しながら2.5時間インキュベートした。樹脂を4000 rpmで30秒間遠心分離し、精製FLAG-USP7を含む上清を取り出し、-80 で保存した。

#### 【0851】

##### USP7生化学的動態アッセイ

反応は、二重測定で黒色の384ウェルプレート (小容量、Greiner 784076) 中で、最終反応容量21 µlで行った。USP7を反応緩衝液 (20 mM トリス、pH 7.5、100 mM NaCl、0.005% ツイーン20、0.5 mg/ml BSA、5 mM ベータメルカプトエタノール) で、0、0.0005、0.001、0.0025、及び0.005 µl / ウェル相当に希釈した。緩衝液は、最適温度、pH、還元剤、塩、インキュベーション時間、及び界面活性剤について最適化された。反応は、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合したTAMRA標識ペプチド50 nMを蛍光偏光基質として添加することにより開始した。反応物を室温でインキュベートし、2分毎に120分間読み取った。読み取りは、Pherastar Plus (BMG Labtech) で行った。励起540 nm; 発光590 nm。

#### 【0852】

##### USP7生化学IC<sub>50</sub>アッセイ

希釈プレートは、96ウェルポリプロピレンV底プレート (Greiner #651201) 中で50% DMSOで最終濃度の21倍で調製した (100 µMの最終濃度については2100 µM)。典型的な8点希釈系列は、最終濃度が100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 µMである。反応は、二重測定で黒色の384ウェルプレート (小容量、Greiner 784076) 中で、最終反応容量21 µlで行った。1 µlの50% DMSO又は希釈化合物のいずれかをプレートに加えた。USP7を反応緩衝液 (20 mM トリス、pH 7.5、100 mM NaCl、0.05% ツイーン20、0.5 mg/ml BSA、5 mM ベータメルカプトエタノール) で、0.0025 µL / ウェル相当に希釈し、10 µlの希釈USP7を化合物に加えた。酵素及び化合物を室温で30分間インキュベートした。反応は、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合したTAMRA標識ペプチドの50 nMを蛍光偏光基質として添加することにより開始した。基質の添加直後、及び室温で2時間のインキュベーション後に、反応を読み取った。読み取りは、Pherastar Plus (BMG Labtech) で行った。励起540 nm; 発光590 nm。

#### 【0853】

USP7生化学IC<sub>50</sub>アッセイにおける例示化合物の活性

範囲:

A < 1 µM;

1 µM < B < 10 µM;

10 µM < C < 30 µM;

30 µM < C < 100 µM。

10

20

30

40

50

【表 5 1】

実施例	IC50 範囲
1	B
2	B
3	B
4	B
5	A
6	B
7	B
8	B
9	B

10	B
11	B
12	B
13	B
14	D
15	C
16	B
17	B
18	B
19	B

20	B
21	B
22	B
23	D
24	B
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A



【表 5 2】

30	B
31	B
32	A
33	A
34	B
35	A
36	A
37	A
38	A
39	B
40	B
41	B
42	A
43	D
44	A
45	B
46	B
47	A
48	A
49	A
50	A
51	B
52	A
53	A
54	A
55	A
56	B
57	B
58	B
59	B
60	A
61	B
62	A
63	B
64	A

65	B
66	B
67	B
68	B
69	B
70	B
71	B
72	A
73	B
74	B
75	B
76	B
77	B
78	B
79	B
80	B
81	B
82	B
83	C
84	C
85	B
86	B
87	B
88	C
89	B
90	B
91	B
92	B
93	B
94	B
95	C
96	B
97	C
98	B
99	C

100	B
101	C
102	B
103	C
104	B
105	B
106	B
107	C
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	C
116	B
117	B
118	B
119	B
120	B
121	C
122	B
123	C
124	B
125	B
126	B
127	B
128	B
129	C
130	C
131	C
132	C
133	C
134	C

10

20

30

40

【表 5 3】

135	B
136	D
137	B
138	B
139	B
140	B
141	B
142	B
143	C
144	C
145	B
146	A
147	B
148	C
149	C
150	D
151	B
152	B
153	A
154	B
155	C
156	B
157	B
158	B
159	B
160	B
161	B
162	B
163	B
164	B
165	B
166	B
167	B
168	B
169	B

170	B
171	B
172	B
173	C
174	B
175	B
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	B
183	B
184	B
185	C
186	B
187	B
188	B
189	C
190	B
191	B
192	B
193	B
194	B
195	B
196	B
197	B
198	B
199	B
200	B
201	B
202	B
203	B
204	B

205	B
206	B
207	C
208	C
209	B
210	B
211	A
212	B
213	B
214	B
215	B
216	B
217	B
218	B
219	B
220	B
221	A
222	B
223	B
224	B
225	B
226	B
227	A
228	B
229	B
230	A
231	B
232	B
233	B
234	B
235	B
236	B
237	B
238	B
239	B

10

20

30

40

【表 5 4】

240	A
241	B
242	B
243	B
244	B
245	B
246	B
247	B
248	A
249	B
250	B
251	B
252	B
253	B
254	B
255	B
256	B
257	B
258	C
259	B
260	B
261	B
262	B
263	B
264	B
265	B
266	B
267	A
268	C
269	B
270	A
271	B
272	B
273	B
274	B

275	A
276	B
277	B
278	B
279	B
280	B
281	B
282	B
283	A
284	B
285	B
286	B
287	B
288	B
289	B
290	B
291	A
292	A
293	B
294	B
295	B
296	B
297	B
298	B
299	B
300	B
301	B

10

20

30

40

## 【 図 1 】

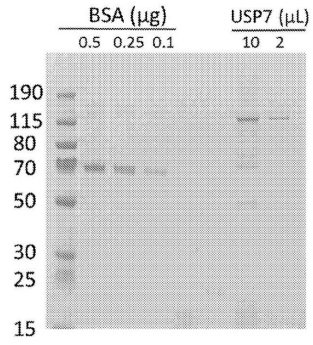


図1 肥満細胞からのFLAG-USP7の発現と精製

## 【 図 2 】

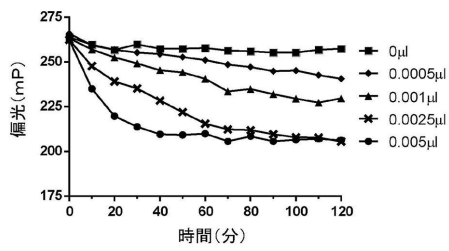


図2 イソペプチド結合基質を使用する、化合物の高速処理スクリーニングのためのUSP7アッセイ

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 403/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/513 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)  
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/10 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/10 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/12  
 C 0 7 D 403/04  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z  
 C 0 7 D 401/04  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 H  
 C 0 7 D 413/04  
 A 6 1 K 31/4245  
 A 6 1 K 31/416  
 A 6 1 K 31/437  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/517  
 A 6 1 K 31/4725  
 C 0 7 D 401/12  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 K 31/4155  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 D 413/12  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/404  
 A 6 1 K 31/4178  
 A 6 1 K 31/513  
 C 0 7 D 417/12  
 A 6 1 K 31/427  
 C 0 7 D 409/12  
 C 0 7 D 413/14  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 405/12  
 C 0 7 D 403/14  
 C 0 7 D 487/04 1 4 0  
 A 6 1 K 31/5025  
 A 6 1 K 31/519  
 C 0 7 D 519/00 3 1 1  
 A 6 1 K 31/541  
 C 0 7 D 401/06  
 C 0 7 D 403/10  
 C 0 7 D 413/10

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100164563

弁理士 佐々木 貴英

(72)発明者 カール リチャード ギブソン

イギリス国, サンドウィッチ ケント シーティー 13 9 エヌディー, ラムスゲイト ロード,  
 ディスカバリー パーク, イノベーション ハウス, サンデクシーズ リミティド ライアビリテ  
 ィ パートナーシップ

- (72)発明者 アリソン ジョーンズ  
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ  
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ  
ーティクス リミテッド
- (72)発明者 マーク イアン ケンブ  
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ  
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ  
ーティクス リミテッド
- (72)発明者 アンドリュー マディン  
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ  
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ  
ーティクス リミテッド
- (72)発明者 マーティン リー ストックリー  
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ  
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ  
ーティクス リミテッド
- (72)発明者 ギャビン アリスター ウィットロック  
イギリス国, サンドウィッチ ケント シーティー13 9エヌディー, ラムスゲイト ロード,  
ディスカバリー パーク, イノベーション ハウス, サンデクシーズ リミテッド ライアビリテ  
ィ パートナーシップ
- (72)発明者 マイケル ディー・ウッドロー  
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ  
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ  
ーティクス リミテッド
- (72)発明者 キース アラン メニア  
イギリス国, ウェスト サセックス アールエイチ20 4ディーイー, ストールントン, ワシン  
トン ロード, コルウィン

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特表2013-543490(JP, A)  
特表2004-509117(JP, A)  
特表2016-504365(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
A61P  
A61K  
CAplus/REGISTRY(STN)