

明 細 書

発明の名称： 1, 3-ベンゾジオキソール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、優れたEZH1および／またはEZH2活性の阻害作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 染色体はその構成成分であるDNAのメチル化修飾やヒストン（ヒストンH2A、H2B、H3、H4）の様々な修飾（アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化等）によりその高次構造を変化させ、遺伝子の複製や転写をダイナミックに制御している。

一般にヒストンH3のN末端から4番目のリジンのトリメチル化（H3K4me3）は転写を活性化させる方向に、27番目のリジンのトリメチル化（H3K27me3）は転写を抑制する方向に機能し、前者はトライソラックス複合体により、後者はポリコム抑制複合体2（Polycomb Repressive Complex 2、PRC2）により修飾が行われる（非特許文献1、2）。

[0003] ポリコム遺伝子群はショウジョウバエの胚発生を制御する遺伝子として同定され、これらは脊椎動物でも保存されている（非特許文献3）。ショウジョウバエにおいてはEnhancer of zeste蛋白がPRC2のH3K27メチル化修飾を担う触媒サブユニットであり、EZH1（enhancer of zeste homolog 1（Drosophila））とEZH2（enhancer of zeste homolog 2（Drosophila））は共にショウジョウバエEnhancer of zesteの哺乳類ホモログである（非特許文献4、5）。EZH1とEZH2の酵素活性ドメイン（SETドメイン）は高い相同性を有しており、ヒトやマウスではEZH1またはEZH2を触媒サブユニットとする2種類のPRC2（PRC2-EZH1、PRC2-EZH2）が存在する（非特許文献6、7）。

[0004] E S細胞においてE Z H 1 とE Z H 2は協調的または相補的に機能し、E S細胞の維持に関与している（非特許文献6）。E Z H 1およびE Z H 2は毛包の形成・維持や、メルケル細胞の分化に対しても協調的に作用し、両者は造血幹細胞の維持にも重要であることが報告されている（非特許文献8－12）。

これまでに前立腺、乳房、胃、肺、卵巣、膵、腎、頭頸部を含む多数の癌でE Z H 2の発現亢進が報告されており、これらの癌の中にはE Z H 2の発現亢進と予後の悪さの相関が報告されているものもある（非特許文献13－21）。このような癌由来の細胞株でE Z H 2をノックダウンすると細胞増殖が抑制されるという報告がある（非特許文献13、22）。また、E Z H 2を上皮系の非癌細胞株で過剰発現させると、浸潤性や軟寒天培地での細胞増殖が亢進するなど、癌に特徴的な表現型が現れるようになる（非特許文献14）。

[0005] 濾胞性リンパ腫や、濾胞中心B細胞タイプのびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫において、E Z H 2の641番目のチロシン、677番目のアラニン、687番目のアラニンに体細胞変異（Y641F、Y641N、Y641S、Y641H、Y641C、A677G、A687V）が見出され、この変異によりE Z H 2が機能亢進し、細胞内のH3K27me3修飾量が著しく増大することが報告されている（非特許文献23－26）。E Z H 2の酵素活性を特異的に阻害する化合物は、このようなE Z H 2に体細胞変異が起きた癌細胞株の増殖をインビトロ、インビボ（ゼノグラフトモデル）で共に抑制する（非特許文献27、28）。

以上のことからE Z H 2のノックダウンや酵素活性阻害は、E Z H 2の発現亢進や体細胞変異が起きている癌の治療に有用と考えられる。

E Z H 2の細胞癌化に関する知見は多く存在するが、E Z H 1と細胞癌化の関連性についてはこれまでほとんど解析がなされていない。しかし最近、P R C 2を全般的に阻害するとM L L－A F 9融合遺伝子により惹起される急性骨髄性白血病の進行が抑制されるが、E Z H 2のみを阻害してもその抑

制は十分でないことが示された（非特許文献29）。これは、MLL-AF9融合遺伝子により惹起される急性骨髄性白血病の抑制にはPRC2-EZH2の抑制だけでは不十分であり、PRC2-EZH1およびPRC2-EZH2を同時に阻害する必要があることを意味する。

先行技術文献

非特許文献

- [0006] 非特許文献1: Cell, 128, 735-745 (2007)
- 非特許文献2: Nat. Rev. Cancer, 10, 669-682 (2010)
- 非特許文献3: Nat. Rev. Genet., 8, 9-22 (2007)
- 非特許文献4: EMBO J., 16, 3219-3232 (1997)
- 非特許文献5: Mamm. Genome., 10, 311-314 (1999)
- 非特許文献6: Mol. Cell, 32, 491-502 (2008)
- 非特許文献7: Mol. Cell, 32, 503-518 (2008)
- 非特許文献8: Genes Dev., 25, 485-498 (2011)
- 非特許文献9: EMBO J., 32, 1990-2000 (2013)
- 非特許文献10: Blood, 118, 6553-6561 (2011)
- 非特許文献11: Cell Stem Cell, 11, 649-662 (2012)
- 非特許文献12: Cell Stem Cell, 14, 68-80 (2014)
- 非特許文献13: Nature, 419, 624-629 (2002)
- 非特許文献14: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 11606-11611 (2003)
- 非特許文献15: Asian Pac. J. Cancer Prev., 13, 3173-3178 (2012)
- 非特許文献16: Clin. Cancer Res., 19, 6556-65

65 (2013)

非特許文献17: Cancer Cell, 18, 185-197 (2010)

非特許文献18: Hum. Pathol., 41, 1205-1209 (2010)

非特許文献19: BMC Cancer, 10, 524 (2010)

非特許文献20: Cancer, 118, 2858-2871 (2012)

非特許文献21: Mutat Res., 647, 21-29 (2008)

非特許文献22: Oncogene, 28, 843-853 (2009)

非特許文献23: Nat. Genet., 42, 181-185 (2010)

非特許文献24: FEBS Lett., 585, 3011-3014 (2011)

非特許文献25: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 2989-2994 (2012)

非特許文献26: FEBS Lett., 586, 3448-3451 (2012)

非特許文献27: Nature, 492, 108-112 (2012)

非特許文献28: Nat. Chem. Biol., 8, 890-896 (2012)

非特許文献29: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 5028-5033 (2012)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、優れたEZH1および／またはEZH2活性を有し、抗腫瘍効果を示す、新規な低分子化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

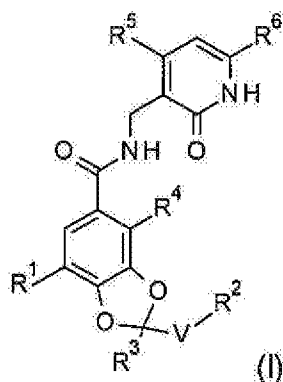
[0008] 本発明の化合物はEZH1およびEZH2のメチルトランスフェラーゼ活性を共に阻害する作用を有しており、この化合物はEZH1のみに依存する

癌、E Z H 2 のみに依存する癌、E Z H 1 と E Z H 2 の両方に依存する癌に対して抗癌作用を有し、その治療を提供するものである。

本発明は、次の (1) ~ (16) に関する。

[0009] (1) 一般式 (I)

[化1]



[式 (I) 中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよいC₁~C₆アルキル基、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよいC₁~C₆アルコキシ基、C₃~C₆シクロアルキル基、C₁~C₆アルキルカルボニル基、C₂~C₆アルケニル基、C₂~C₆アルキニル基、C₃~C₆シクロアルケニル基、フェニル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の、環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基を示し、

該フェニル基、該5員もしくは6員の芳香族複素環基、および該5員もしくは6員の、環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基は、下記A群より独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよく、

Vは、単結合、C₁~C₆アルキレン基、またはオキシC₁~C₆アルキレン基を示し、

R²は、水素原子、C₁~C₆アルキル基、C₃~C₆シクロアルキル基、ビスク

口 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 2 個有していてもよい 5 員もしくは 6 員の脂肪族複素環基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 2 個有していてもよい 4 員乃至 6 員の脂肪族複素環および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環からなる群より独立に選択される 2 つの環がスピロ縮合したスピロ環基を示し、

該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、該ビスシクロ $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル基、該 5 員もしくは 6 員の脂肪族複素環基、および該スピロ環基は、下記 C 群より独立に選択される置換基を 1 乃至 3 個有していてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^4 は、ハロゲン原子、またはハロゲン原子を 1 乃至 3 個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

A 群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 2 個有していてもよい 5 員もしくは 6 員の脂肪族複素環基

(該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、該 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、および該 5 員もしくは 6 員の脂肪族複素環基は、下記 B 群より独立に選択される置換基を 1 乃至 3 個有していてもよい。)

B 群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 2 個有していてもよい 5 員もしくは 6 員の脂肪族複素環基

C 群：水酸基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-NR^{20}$

R^{21} 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい4員乃至6員の脂肪族複素環基

(R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。)

[0010] (2) 前記式(1)において、

前記式(1)において、

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の、環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基を示す(1)に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[0011] (3) R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピル基、ビニル基、アセチレン基、フェニル基、シクロヘキセニル基、ジヒドロピラニル基、またはチアゾリル基を示す

(1) または (2) に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[0012] (4) R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基

該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、および該5員もしくは6員の脂肪族複素環基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基からなる群より独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい

(1) 乃至 (3) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[0013] (5) V が、単結合、またはメチレン基を示し、

R^2 が、メチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラニル基、またはピペリジル基を示し、

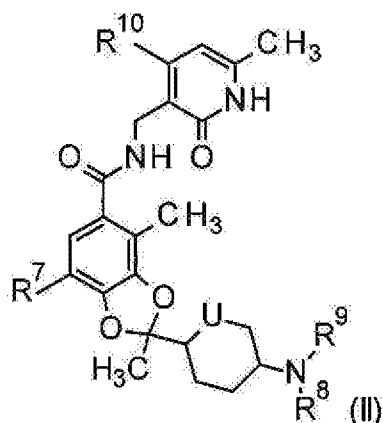
R^3 が、メチル基を示す

該シクロヘキシル基、該テトラヒドロピラニル基、および該ピペリジル基は、メチル基、エチル基、エチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、およびエチルメチルアミノ基からなる群より独立に選択される置換基を 1 個有している

(1) 乃至 (4) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[0014] (6) 一般式 (I I)

[化2]



[式中、

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、またはシクロプロピル基を示し、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、またはエチル基を示し、

R^{10} は、メチル基、エチル基、またはメトキシ基を示し、

U は、酸素原子、または CH_2 を示す]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

[0015] (7) 下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその薬理上許容される塩。

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

(2R)-7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -2, 4-ジメチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2-[t r a n s -4-[N-エチル(N-

メチル) アミノ] シクロヘキシル] - 2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾジ
オキソール- 5-カルボキサミド、

7-ブromo- 2- [[c i s- 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] メ
チル] - N- [(4, 6-ジメチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリジ
ン- 3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾジオキソール
- 5-カルボキサミド、

7-クロロ- N- [(4, 6-ジメチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピ
リジン- 3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル- 2- [t r a n s- 4-
(メチルアミノ) シクロヘキシル] - 1, 3-ベンゾジオキソール- 5-カ
ルボキサミド、

7-クロロ- 2- [t r a n s- 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]
- N- [(4, 6-ジメチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリジン- 3
-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾジオキソール- 5-
カルボキサミド、

(2 R) - 7-クロロ- 2- [t r a n s- 4- (ジメチルアミノ) シクロ
ヘキシル] - N- [(4, 6-ジメチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピ
リジン- 3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾジオキシ
ール- 5-カルボキサミド、

7-クロロ- 2- [t r a n s- 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]
- N- [(4-メトキシ- 6-メチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ
ジン- 3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾジオキソ
ール- 5-カルボキサミド、

7-クロロ- 2- [t r a n s- 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]
- N- [(4-エチル- 6-メチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリジ
ン- 3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾジオキソール
- 5-カルボキサミド、

2- [t r a n s- 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N- [(4
, 6-ジメチル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリジン- 3-イル) メチ

ル] - 7 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

(2S) - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

4, 7 - ジクロロ - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

7 - (シクロペンテン - 1 - イル) - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 7 - フェニル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

7 - (シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

7 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2

ーオキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド、

2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-7-ビニル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド、

2- (t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 7-エチニル-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド、

7-シクロプロピル-2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド、

2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド、

および

2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 7-エチル-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0016] (8) 下記群から選ばれるいずれか 1 の化合物またはその薬理上許容される塩。

7-ブromo-2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-

カルボキサミド、

(2R) - 7 - ブロモ - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

7 - クロロ - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

(2R) - 7 - クロロ - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

(2S) - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

4, 7 - ジクロロ - 2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、

2 - [trans - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミ

ド、

および

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-エチル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[0017] (9) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0018] (10) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする EZH1 および／または EZH2 酵素活性阻害剤。

[0019] (11) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、EZH1 および／または EZH2 酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。

[0020] (12) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

[0021] (13) 腫瘍が、リンパ腫、ラブドイド腫瘍、白血病、肺癌、胃癌、前立腺癌、大腸癌、卵巣癌、または肝臓癌である、(12) の抗腫瘍剤。

[0022] (14) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、EZH1 および／または EZH2 の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。

[0023] (15) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、EZH1 および／または EZH2 に変異が存在する腫瘍の治療剤。

[0024] (16) (1) 乃至 (8) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、SWI／SNF 複合体に変異が存在する腫瘍の治療剤。

発明の効果

[0025] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたE Z H 1 および／またはE Z H 2 活性を有し、細胞増殖を抑制する。従って、本発明の化合物またはその薬理上許容される塩は、抗腫瘍剤、特に腫瘍が、リンパ腫、ラブドイド腫瘍、白血病、肺癌、胃癌、前立腺癌、大腸癌、卵巣癌、または／および肝臓癌等の腫瘍の治療剤として有用である。上記腫瘍の中でも、E Z H 1 およびE Z H 2 酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療薬として有効である。

発明を実施するための形態

[0026] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である。

[0027] 本発明において、「C₁～C₆アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、または4-メチルペンチル基等が挙げられる。

[0028] 本発明において、「C₃～C₆シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基である。

本発明において、「C₁～C₆アルコキシ基」は、上記のC₁～C₆アルキル基から形成されるC₁～C₆アルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ、またはイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0029] 本発明において、「C₁～C₆アルキルカルボニル基」は、1個の上記C₁～C₆アルキル基がカルボニル基に置換した基を意味する。例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、またはイソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- [0030] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基が2価の置換基になった基を意味する。例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基またはブチレン基等が挙げられる。
- [0031] 本発明において、「オキシ $C_1 \sim C_6$ アルキレン基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基が1個のオキシ基にて置換された基を意味する。例えば、オキシメチレン基、またはオキシエチレン基等が挙げられる。オキシ基は R^2 に結合する。
- [0032] 本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」は、炭素数2乃至6個の直鎖または分枝鎖アルケニル基を意味する。例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、または1, 5-ヘキサジエニル基等が挙げられる。
- [0033] 本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」は、炭素数2乃至6個の直鎖または分枝鎖アルキニル基を意味する。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジイニル基、または1, 5-ヘキサジイニル基等が挙げられる。
- [0034] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が上記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基に置換した基を意味する。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、またはイソプロポキシエチル基等が挙げられる。
- [0035] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基がスルホニル基に置換した基を意味する。例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、またはイソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- [0036] 本発明において、「ジC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基」は、2個の上記C₁～C₆アルキル基がアミノ基に置換した基が、上記C₁～C₆アルキル基に置換した基を意味する。例えば、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、またはジメチルアミノプロピル基等が挙げられる。
- [0037] 本発明において、「C₃～C₆シクロアルケニル基」は、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、またはシクロヘキセニル基である。
- [0038] 本発明において、「芳香族複素環基」は、環の構成原子に炭素以外に1乃至3個の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群よりそれぞれ独立に選ばれる原子を含む5員もしくは6員の単環の芳香族化合物から導かれる基を意味する。例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾイル基、イソオキサゾイル基、チアゾイル基、イソチアゾイル基、イミダゾイル基、オキサジアゾイル基、チアジアゾイル基、トリアジニル基、ピラゾイル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、またはピリダジニル基等が挙げられる。
- [0039] 本発明において、「脂肪族複素環基」は、環の構成原子に炭素以外に1乃至2個の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群よりそれぞれ独立に選ばれる原子を含む3員乃至6員の単環の、環が飽和している脂肪族環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、オキシラニル基、アジリジニル基、チラニル基、オキセタニル基、アゼチジル基、チエタニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、またはピペリジニル基等が挙げられる。
- [0040] 本発明において、「環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基」は、環の構成原子に炭素以外に1乃至2個の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群よりそれぞれ独立に選ばれる原子を含む3員乃至6員の単環の、環内に二重結合を含んでいてもよい脂肪族環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、上記脂肪族複素環基、アジリニル基、オキシレ

ニル基、チイレニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロフラニル基、ジヒドロチオフェニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピリジニル基、またはジヒドロチオピラニル基等が挙げられる。

[0041] 本発明において、「ビシクロ $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル基」は、2つのシクロアルキル環が2個の原子を共有している脂肪族炭化水素化合物から導かれる基を意味する。例えば、ビシクロ[1. 1. 1]ペンチル基、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビシクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ノボルナニル基、またはビシクロ[2. 2. 2]オクタニル等が挙げられる。

[0042] 本発明において、「スピロ環基」は、上記脂肪族複素環基と上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環が、原子を1個共有して結合し、その他いかなる橋によっても連結されていない環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、スピロ[3. 3]ヘプタニル基、またはアザスピロ[3. 3]ヘプタニル基等が挙げられる。

[0043] 本発明において、「腫瘍」は、悪性腫瘍に限られずあらゆる種類の腫瘍を含み、例えば、カルシノーマ、肉腫、良性腫瘍などを含む。特に、悪性腫瘍については「癌」と表現する場合もある。

[0044] 本発明において、「EZH1および／またはEZH2酵素活性」とは、EZH1および／またはEZH2が有する、ヒストンH3の27番目のリシンにメチル基を導入する酵素活性のことを意味する。

[0045] 本発明において、「EZH1および／またはEZH2の発現の亢進」とは、EZH1蛋白質および／またはEZH2蛋白質の発現量が、遺伝子転写活性の亢進や翻訳促進、蛋白質の分解抑制、蛋白質の安定化の向上などにより増加していることを意味する。

[0046] 本発明において、「EZH1および／またはEZH2に変異が存在する」とは、EZH1および／またはEZH2の塩基配列および／またはアミノ酸配列に変異が存在することを意味する。例えば、EZH2の641番目のチロシン、677番目のアラニン、687番目のアラニンの体細胞変異（Y641F、Y641N、Y641S、Y641H、Y641C、A677G、

A 6 8 7 V) が存在する。

[0047] 本発明において、「SWI/SNF複合体」とは、PRC2に対して拮抗的に作用するクロマチン構造変換因子複合体のことを意味する。SWI/SNF複合体は、ATP依存的にヌクレオソームの構造を変化させ、DNAの転写、複製、修復など細胞生存に必須な活動を統制している。

[0048] 本発明において、「SWI/SNF複合体に変異が存在する」とは、SWI/SNF複合体を構成するサブユニットの塩基配列および/またはアミノ酸配列に変異が存在することを意味する。SWI/SNF複合体の変異は、癌において不活性化型の変異が知られている。例えば、サブユニットの一つであるSNF5の欠損変異が入ったラブドイド腫瘍が知られている。

[0049] 次に、一般式(Ⅰ)の好適な各置換基について説明する。

[0050] R¹は、好適には、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、ビニル基、アセチレン基、フェニル基、シクロヘキセニル基、ジヒドロピラニル基、またはチアゾリル基である。より好適には、臭素原子、塩素原子、またはメチル基である。

[0051] Vは、好適には、単結合、またはメチレン基である。より好適には、単結合である。

[0052] R²は、好適には、それぞれ独立に、メチル基、N-エチルピペリジリル基、N-エチルスルホニルピペリジリル基、ジメチルアミノ-テトラヒドロピラニル基、メチルアミノ-シクロヘキシル基、ジメチルアミノ-シクロヘキシル基、またはエチル(メチル)アミノ-シクロヘキシル基である。

[0053] R³は、好適には、メチル基である。

[0054] V、R²、およびR³の好適な組み合わせは、Vが、単結合であり、R²が、ジメチルアミノ-シクロヘキシル基であり、R³が、メチル基である。

[0055] R⁴は、好適には、塩素原子、臭素原子、またはメチル基である。

[0056] R⁵は、好適には、メチル基、エチル基、またはメトキシ基である。

[0057] R⁶は、好適には、メチル基である。

[0058] 本発明の一般式(Ⅰ)で表される化合物は、所望により医薬的に許容される

塩とすることができる。医薬的に許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式（１）で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0059] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような C_1-C_6 アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられる。

[0060] 本発明の一般式（１）で表される化合物またはその塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0061] 本発明の一般式（１）で表される化合物又はその塩は、溶媒中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0062] また、本発明は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である化合物（１）に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化される化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化される「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」も本発明に包含する。

[0063] 上記プロドラッグとしては、化合物（１）にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５-メチルー２-オキソ-１，３-ジオキサレン-４-イル）メトキ

シカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化合物等である)等を挙げることができ、化合物(1)に水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。)等が挙げられる。また、化合物(1)にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。)等が挙げられる。

[0064] 本発明の化合物のプロドラッグは公知の方法によって化合物(1)から製造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁～198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(1)に変化するものも含まれる。

[0065] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその薬理上許容される塩は、全ての立体異性体が包含される。

[0066] 本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(1)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0067] 本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識され得

る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0068] 本発明の、EZH1および／またはEZH2酵素活性の阻害効果は、例えば、試験例1～3の方法により測定可能である。

本発明の化合物の細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。例えば、試験例4の方法により測定可能である。

また、*in vivo*での抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。例えば、試験例5～8の方法により測定可能である。

[0069] 本発明の化合物は、腫瘍治療に使用することができる。例えば、リンパ腫、ラブドイド腫瘍、白血病、肺癌、胃癌、前立腺癌、大腸癌、卵巣癌、または肝臓癌等の治療に使用することができる。

EZH1および／またはEZH2は、癌の増殖、生存等に関与していることが示唆されていることから、本発明の化合物は、EZH1および／またはEZH2の発現量の亢進がみられる腫瘍、および／または、EZH1および／またはEZH2に変異が存在する腫瘍に用いることが好ましい。

EZH1および／またはEZH2の発現量の亢進がみられる腫瘍は、前立腺、乳房、胃、肺、卵巣、膵、腎、頭頸部における腫瘍が知られている。

[0070] EZH1および／またはEZH2の発現量が亢進しているかは、患者の検体組織（例えば、採血、生検等により採取）の中のEZH1および／またはEZH2の発現量等を、ウェスタンブロット、ELISA、ノザンブロット、定量PCR、DNAチップ組織免疫染色等を用いた解析、病理学的手法等公知の方法を用いて確認することができる。

[0071] EZH1および／またはEZH2に変異が存在するかは、ゲノムDNAの塩基配列を調べることにより確認することができる。

- [0072] SWI / SNF 複合体は PRC 2 に対して拮抗的に作用することから、このサブユニットに失活変異が入った癌においては PRC 2 が機能亢進していることが予想され、このような癌に対して本発明の化合物は治療に使用することができる。
- [0073] SWI / SNF 複合体に変異が存在するかは、ゲノム DNA の塩基配列を調べることによりを確認することができる。
- [0074] SWI / SNF 複合体に変異が存在する腫瘍としては、サブユニットの一つである SNF 5 に失活変異が入ったラブドイド腫瘍が知られている。
- [0075] 本発明の化合物は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM（生物学的応答性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。
- [0076] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタード N-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。
- [0077] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビンもしくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。
- [0078] 抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシン C、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリラルビシン、ドキソルビシン、ピ

ラルビシン、ＴＨＰ－アドリアマイシン、４’－エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンＡ３またはアクチノマイシンＤ等が挙げられる。

[0079] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチンもしくはビンブラスチン等のビンカアルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0080] ＢＲＭとしては、例えば、腫瘍壊死因子、またはインドメタシン等が挙げられる。

ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

[0081] ビタミンとしては、例えば、ビタミンＣ、またはビタミンＡ等が挙げられる。

[0082] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、またはソラフェニブ等が挙げられる。

[0083] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクス、またはクレスチン等が挙げられる。

[0084] 本発明の化合物またはその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤

、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与が挙げられる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0085] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0086] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0087] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、

高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等が挙げられる。
。

[0088] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでもよい。
。

[0089] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

[0090] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

[0091] [製造法]

次に、一般式（I）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。

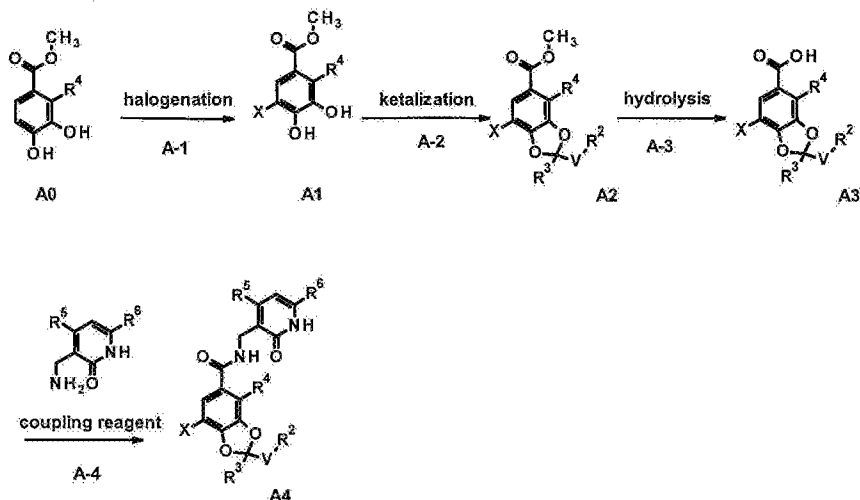
[0092] 一般式（I）で表される化合物およびその製造中間体は、以下に述べる種々の公知の反応を利用して製造することができる。

- [0093] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年等に記載された方法がある。
- [0094] その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、又は、当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておく、ことが製造技術上効果的な場合がある。
- [0095] このような官能基としては、例えば、アミノ基、水酸基、およびカルボキシル基等があり、それらの保護基としては、例えば、T. W. GreeneおよびP. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第4版、2006年）」に記載の保護基がある。
- [0096] 保護基又は当該官能基に容易に転化可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。
- [0097] このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。
- [0098] また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料ないし中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。
- [0099] 以下に化合物の製造方法について述べる。ただし、製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。
- [0100] A-(a)法は、A-1工程により化合物(A0)をハロゲン化して化合

物 A 1 とした後に、ケタール化を行い化合物 (A 2) を製造し (A-2 工程)、さらに A-3 工程により化合物 (A 2) を加水分解して化合物 (A 3) とした後に、縮合剤を用いる A-4 工程によりアミド化して化合物 (A 4) を製造する方法である。

[化3]

Method A-(a)



[式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびVは、上記定義と同一であり、Xは、塩素原子、または臭素原子を示す。]

[0101] A-1 工程 (ハロゲン化反応) :

[0102] (1) クロロ化 :

化合物 (A 0) を等量もしくは過剰量のクロロ化剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下もしくは加熱下において、0.5~24時間攪拌することで化合物 (A 1) (X=Cl) を得る工程であり、好適には、0~60℃で0.5~12時間攪拌することにより得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、水、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、ジクロロメタン、またはこれらの混合物が挙げられる。クロロ化剤としては、スルフルルクロリド、N-クロロスクシンイミド (NCS)、または塩素等が挙げられる。また、副生成物を抑え、収率を向上させるために1~2等量のp-アニソール等の添加剤を用いることができる。

[0103] (2) ブロモ化：

化合物(A 0)を等量もしくは過剰量のブロモ化剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下もしくは加熱下において、0.5～24時間攪拌することで化合物A 1(X=B r)を得る工程であり、好適には、0～60℃で0.5～12時間攪拌することにより得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、ジクロロメタン、またはこれらの混合物が挙げられる。ブロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、臭素等が挙げられる。また、副生成物を抑え、収率を向上させるために等量もしくは過剰量のp-アニソール等の添加剤を用いることができる。

[0104] A-2工程(ケタール化反応)：

[0105] (1) ケトンを用いる場合：

化合物(A 1)を反応に不活性な溶媒中、0.01～0.5等量の酸触媒を用いて還流条件下、ディーン・スターク装置等で脱水しながら、1～72時間加熱還流することで化合物(A 2)を得る工程であり、好適には、0.1～0.3等量の酸触媒を用いて、80～120℃にてディーン・スターク装置等で脱水しながら、3～24時間加熱還流することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、またはキシレン等が挙げられる。酸触媒としては、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、またはモンモリロナイトK10等が挙げられる。

[0106] (2) アセチレン誘導体を用いる場合：

以下の文献に示される条件で反応を行うことができる(Ming L i e t. a l. , J. O r g. C h e m. , 73, 8658-8660(2008))。化合物(A 1)に対して、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量のアセチレン誘導体、および0.01～0.3等量のRu触媒を用いて、加熱条件下において、1～24時間攪拌することで化合物(A 2)を得る工程であり、好適には、0.01～0.1等量のRu触媒を用いて、

60～150℃にて、1～6時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。Ru触媒としてはドデカカルボニル三ルテニウム(0)等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、0.01～0.5等量ホスフィン配位子を用いることにより、反応性の低いアセチレン誘導体においても良好な収率で生成物を得ることができる。本反応に用いられるホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、(2-ピフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン(JohnPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(RuPhos)、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'-H-[1,4']ビピラゾール(BippyPhos)、等が挙げられる。Ru触媒および各配位子はSigma-Aldrich Co., Strem Chemicals Inc. 等より購入可能である。

[0107] A-3工程(加水分解)：

化合物(A2)を、溶媒中、等量もしくは過剰量のアルカリ水溶液を用いて、冷却下もしくは加熱下において、3～96時間攪拌することで化合物(A3)を得る工程であり、好適には、室温～60℃で、3～48時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、アセトニトリル、またはこれらの混合物等が挙げられる。アルカリとしては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0108] A-4工程(アミド化反応)：

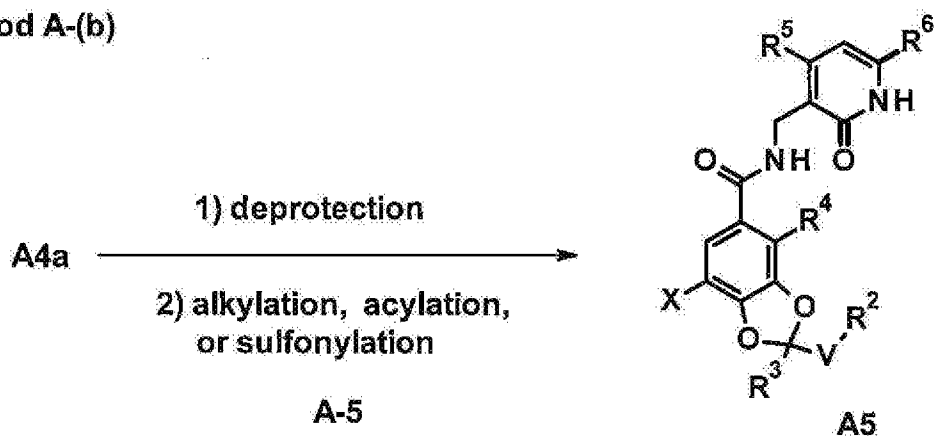
化合物(A3)を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の対応するアミンと縮合剤を用いて、冷却下もしくは加熱下において1～24時間攪拌することで化合物(A4)を得る工程であり、好適には、室温～120℃で、1～8時間攪拌することにより得られる。ここで用いられる溶媒として

は、本反応に不活性であれば特に限定されないが、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、アセトニトリル、またはこれらの混合物等が挙げられる。縮合剤としては、ジシクロカルボジイミド（DCC）、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDCI）、1，1’－カルボニルジイミダゾール、等が挙げられる。また、添加剤を用いることが反応に好ましい場合がある。添加剤としては、N－ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール（HOAt）等が挙げられる。更にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0109] A－（b）法は、A－（a）法において合成された化合物（A4）のR²またはR³に含まれるアミノ基に保護基が存在する化合物（A4a）に、R²またはR³に含まれるアミノ基の保護基を脱保護した後、アルキル化、アシル化、スルホニル化等を行うことにより化合物（A5）を製造する方法である（A－5工程）。化合物の性質によっては、各工程の順序を入れ替えて、化合物（A2）に対して先にA－5工程を行い、その後でA－3工程（加水分解）、A－4工程（アミド化反応）を行うこともできる。

[化4]

Method A-(b)



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および V は、上記定義と同一であり、 X は、塩素原子または臭素原子を示す。]

[0110] A-5工程

[0111] (1) アミノ基の脱保護：

[0112] (Boc基の場合)

Boc基を含む化合物(A4a)を、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、冷却下もしくは加熱下において0.5～24時間攪拌することでアミンを得る工程であり、好適には、0℃～室温で、0.5～12時間攪拌することにより得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等が挙げられる。酸としては、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、またはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

[0113] (Cbz基の場合)

Cbz基を含む化合物(A4a)を、反応に不活性な溶媒中、還元触媒存在下、冷却下もしくは加熱下において、水素雰囲気下で0.5～12時間攪拌することでアミンを得る工程であり、好適には、室温～40℃において、水素雰囲気下で0.5～6時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、還元触媒としては、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金-炭素、または酸化白金等が挙げられる。

[0114] (2) アルキル化、アシル化、またはスルホニル化：

[0115] (アルキル化)

上記脱保護により得られたアミンを、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、等量もしくは過剰量の対応するアルキルハライドもしくはジアルキル硫酸を用いて、冷却下もしくは加熱下において、0.5～24時間攪拌することで

化合物（A 5）を得る工程であり、好適には、0℃～60℃で、0.5～12時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物等を挙げることができ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

また、脱保護により得られたアミンを、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の対応するアルデヒド、ケトン加え、還元剤の存在下、冷却下もしくは加熱下において、0.5～24時間攪拌することでも化合物A 5を得ることができ、好適には、0～60℃で、0.5～12時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。また、上記還元剤以外に水素雰囲気下でパラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金-炭素、または酸化白金等の還元触媒を用いることも可能である。

[0116] （アシル化）

上記脱保護により得られたアミンを、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、等量もしくは過剰量の対応するアシルクロリドもしくはカルボン酸酸無水物を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～24時間攪拌することで化合物（A 5）を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～6時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロ

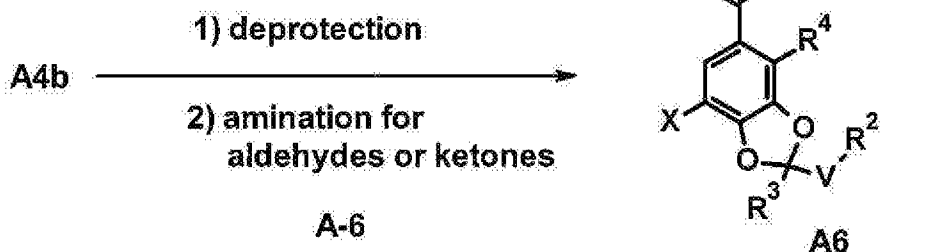
ロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、塩基としてはトリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0117] (スルホニル化)

上記脱保護により得られたアミンを、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、等量もしくは過剰量の対応するスルホニルクロリドもしくはスルホン酸無水物を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～24時間攪拌することで化合物A5を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～6時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、塩基としてはトリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0118] A-(c)法は、A-(a)法において合成された化合物(A4)のR²またはR³に含まれるカルボニル基に保護基(ケタール基)が存在する化合物(A4b)に、R²またはR³に含まれるカルボニル基の保護基(ケタール基)を脱保護し、引き続きアミンを用いて還元的アミノ化等を行うことにより化合物(A6)を製造する方法である。化合物の性質によっては、各工程の順序を入れ替えて、化合物(A2)に対して先にA-6工程を行い、その後でA-3工程(加水分解)、A-4工程(アミド化反応)を行うこともできる。

[化5]

Method A-(c)

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および V は、上記定義と同一であり、 X は、塩素原子または臭素原子を示す。]

[0119] A-6工程

[0120] (1) ケタールで保護されたカルボニル基を含む化合物(A4b)を、反応に不活性な含水溶媒中、触媒量～過剰量の酸存在下、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することでカルボニル化合物を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる含水溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、またはこれらの混合物等の含水溶媒を挙げることができ、酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等が挙げられる。

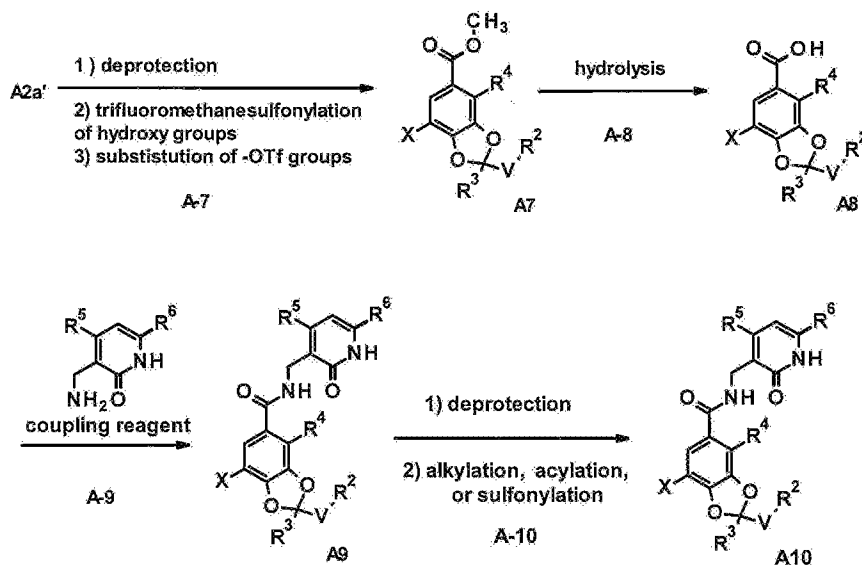
[0121] (2) 上記工程で得られたカルボニル化合物を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の対応する1級もしくは2級アミン加え、還元剤の存在下、冷却下もしくは加熱下において、0.5～24時間攪拌することでも化合物(A6)を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～12時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラ

ン、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。また、上記還元剤以外に水素雰囲気下でパラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金-炭素、または酸化白金等の還元触媒を用いることも可能である。

[0122] A-(d) 法は、A-(a) 法において合成された化合物 (A 2) の R^2 中のヒドロキシ基に保護基が存在する化合物 (A 2 a') に、 R^2 中のヒドロキシ基の保護基を脱保護し、ヒドロキシ基のトリフルオロメタンスルホン化後、続く置換反応により置換基を導入する方法である。置換基の導入後に A-8 工程 (エステル加水分解)、A-9 工程 (アミド化) を行い、化合物 (A 9) を製造することができる。 R^2 中に保護されたアミノ基がある場合は、A-(b) 法と同様にアミノ基の脱保護と続くアルキル化、アシル化、スルホン化などを行うことができる。

[化6]

Method A-(d)



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、およびVは、上記定義と同一であり、Xは、塩素原子または臭素原子を示す。]

[0123] A-7 工程

[0124] (1) ヒドロキシ基の脱保護

(テトラヒドロピラニル (THP) 基、1-エトキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、等の場合)

上記保護基で保護されたヒドロキシ基を含む化合物 (A 2 a') を、溶媒中、触媒量～過剰量の酸存在下、冷却下もしくは加熱下において 0.5～48 時間攪拌することでアルコール化合物を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～24 時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等が挙げられる。

[0125] (シリル基の場合)

シリル基で保護されたヒドロキシ基を含む化合物 (A 2 a') を、溶媒中、等量もしくは過剰量の脱シリル化試薬を用いて、冷却下もしくは加熱下において 0.5～48 時間攪拌することでアルコール化合物を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～24 時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、脱シリル化試薬としては、酸もしくはテトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF)、フッ化水素、またはフッ化水素ピリジン等が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸等を挙げることができ、触媒量で反応させることも可能である。

[0126] (2) 上記工程により得られたアルコール化合物を、反応に不活性な溶媒中

、塩基存在下、等量もしくは過剰量のトリフルオロメタンスルホニル化試薬を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することでトリフルオロメタンスルホニルオキシ化合物を得る工程であり、好適には、 -20°C ～室温で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、トリフルオロメタンスルホニル化試薬としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸クロリド、またはN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホニイミド)等が挙げられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0127] (3) 上記工程により得られたトリフルオロメタンスルホニルオキシ化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下もしくは非存在下、等量もしくは過剰量の求核試薬を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物(A7)を得る工程であり、好適には、 $-78\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合物等を挙げることができ、求核試薬としては、1級および2級アミン、またはギルマン試薬等のアート錯体等が挙げられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0128] A-8工程：A-3工程と同様の方法によって行うことができる。

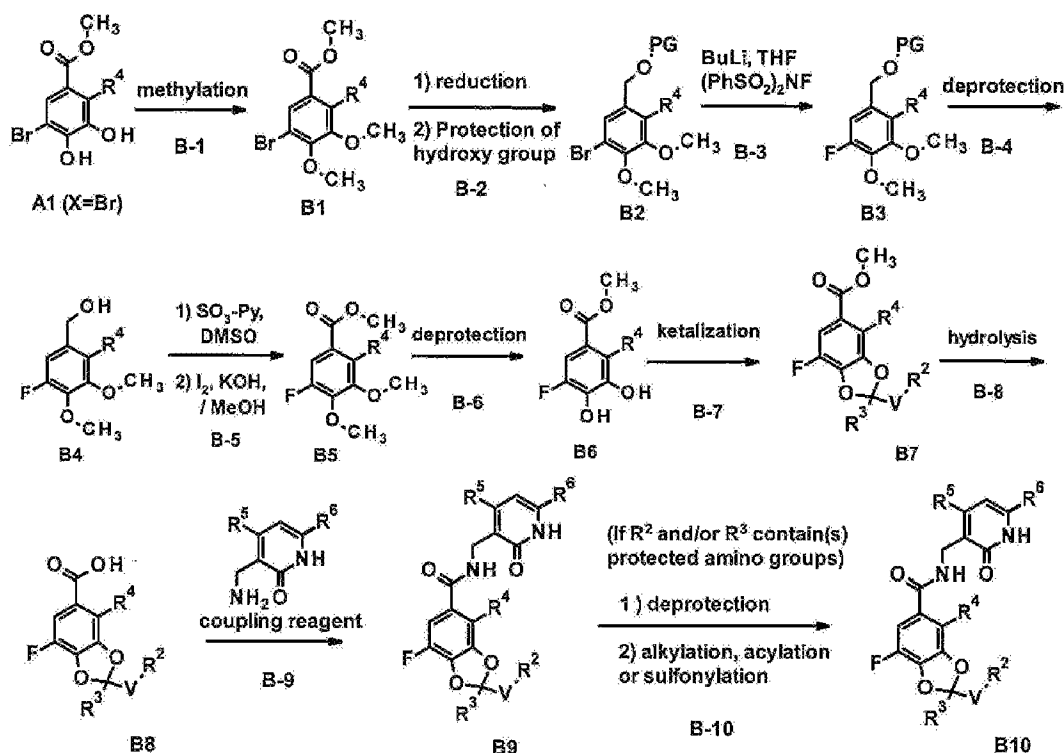
[0129] A-9工程：A-4工程と同様の方法によって行うことができる。

[0130] A-10工程：A-5工程と同様の方法によって行うことができる。

[0131] B法は、A法によって合成された化合物(A1) (X=Br)を原料として用い、臭素原子をリチオ化後、求電子的なフッ素化剤を用いてFに変換することにより、フッ素中間体(B6)を製造し、さらにA法と同様な方法でケタール化(B-7)、加水分解(B-8)、アミド化(B-9)、アミノ基の変換(B-10)を行い、化合物(B9)または化合物(B10)を製造する方法である。化合物の性質によっては、各工程の順序を入れ替えて、化合物(B7)に対して先にB-10工程を行い、その後でB-8工程(加水分解)、B-9工程(アミド化反応)を行うこともできる。

[化7]

Method B



[式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびVは、上記定義と同一であり、PGはシリル保護基を示す。]

[0132] B-1工程(メチル化反応)：

化合物(A1)を、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、過剰量のメチル化

試薬を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物(B1)を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合物等を挙げることができ、メチル化試薬としては、ヨウ化メチル、または硫酸ジメチル等が挙げられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0133] B-2工程

[0134] (1) エステルの還元：

化合物(B1)を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の還元剤を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することでアルコール化合物を得る工程であり、好適には、-78℃～室温で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合物等を挙げることができ、還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、または水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム等が挙げられる。

[0135] (2) シリル基によるヒドロキシ基の保護：

上記工程により得られたアルコールを、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、等量もしくは過剰量のシリル化剤を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物(B3)を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テト

ラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合物等を挙げることができ、シリル化剤としては、トリメチルクロロシラン、トリフルオロメタンスルホン酸 トリメチルシリル、トリエチルクロロシラン、トリフルオロメタンスルホン酸 トリエチルシリル、トリイソプロピルクロロシラン、トリフルオロメタンスルホン酸 トリイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン、トリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルクロロシラン、またはトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン、等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0136] B-3工程（フッ素化）：

上記工程により得られた（B2）を、反応に不活性な溶媒中、冷却下有機リチウム試薬等でリチオ化し、等量もしくは過剰量のフッ素化剤を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物（B3）を得る工程であり、好適には、-78℃～室温で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、またはこれらの混合物等を挙げることができ、有機リチウム試薬としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、または*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。また、フッ素化剤としては、N-フルオロベンゼンスルホンイミド、またはN-フルオロピリジニウムトリフラート等が挙げられる。

[0137] B-4工程（脱保護）：

化合物（B3）を、溶媒中、等量もしくは過剰量の脱シリル化試薬を用いて

、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物（B4）を得る工程であり、好適には、0～60℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、脱シリル化試薬としては、酸もしくはテトラブチルアンモニウムフロリド（TBAF）、フッ化水素、またはフッ化水素ピリジン等が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸等を挙げることができ、触媒量で反応させることも可能である。

[0138] B-5工程（アルデヒドへの酸化とメチルエステル合成）

[0139] （1）アルデヒドへの酸化：

化合物（B4）を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の酸化剤を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することでアルデヒド化合物を得る工程であり、好適には、-78～60℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、酸化剤としては、ジメチルスルホキシドおよび無水酢酸（アルブライト-ゴールドマン酸化）、ジメチルスルホキシド、SO₃-ピリジンおよびトリエチルアミン（パリッケーデーリング酸化）、ジメチルスルホキシド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびトリフルオロ酢酸（フィッツナー-モファット酸化）、ジメチルスルホキシド、二酸化マンガン、または塩化オキサリルおよびトリエチルアミン（スワン酸化）等が挙げられる。

[0140] （2）メチルエステル合成：

上記工程により得られたアルデヒドを、溶媒中、塩基存在下、等量もしくは

過剰量のヨウ素を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物(B5)を得る工程であり、好適には、0℃～室温で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール等を挙げることができ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられる。

[0141] B-6工程(カテコールの脱保護)：

化合物(B5)を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の脱保護試薬を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物(B6)を得る工程であり、好適には、-78～60℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはこれらの混合物等を挙げることができ、脱保護試薬としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、またはヨウ化マグネシウム等が挙げられる。

[0142] B-7工程は、A-2工程と同様の方法によって行うことができる。

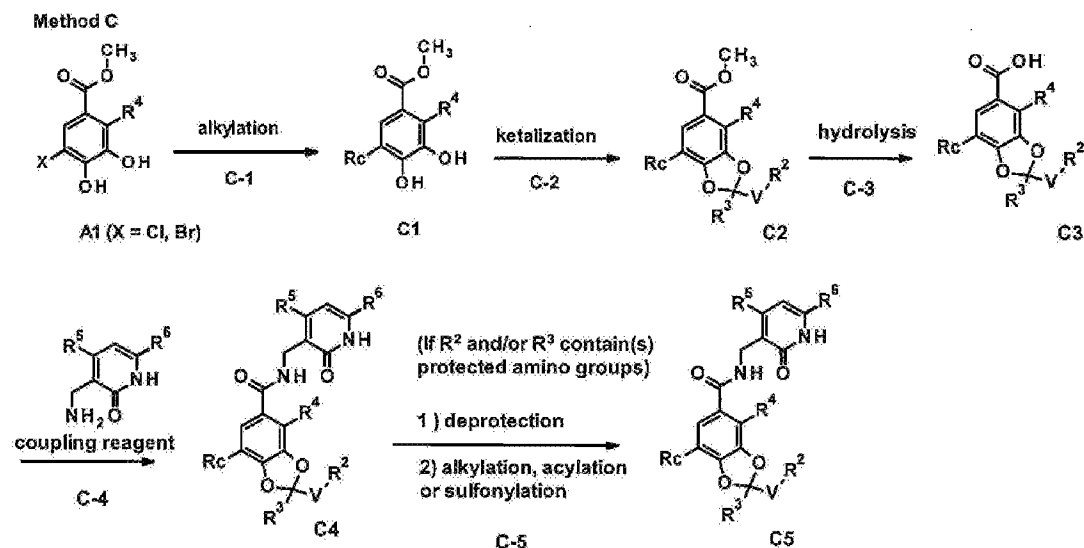
[0143] B-8工程は、A-3工程と同様の方法によって行うことができる。

[0144] B-9工程は、A-4工程と同様の方法によって行うことができる。

[0145] B-10工程は、A-5工程と同様の方法によって行うことができる。

[0146] C法は、A法によって合成された化合物(A1)(X=C1またはBr)を原料として用い、ハロゲンをアルキル基(Rc)に置換して中間体(C1)を製造し、さらにA法と同様な方法でケタール化(C-2)、加水分解(C-3)、アミド化(C-4)、アミノ基の変換(C-5)を行い、化合物(C4)または化合物(C5)を製造することができる。化合物の性質によっては、各工程の順序を入れ替えて、化合物(C2)に対して先にC-5工程を行い、その後でC-3工程(加水分解)、C-4工程(アミド化反応)を行うこともできる。

[化8]



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および V は、上記定義と同一であり、 R_c は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、 X は、塩素原子または臭素原子を示す。]

[0147] C-1 工程（アルキル化反応）は、以下に示すような文献の条件で反応を行うことができる（Adv. Synth. Catal., 348, 686-690 (2006)）。化合物（A1）を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量のアルキル化試薬、パラジウム触媒および配位子を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間撹拌することで化合物（C1）を得る工程であり、好適には、室温～80℃で、0.5～24時間撹拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、またはこれらの混合物等を挙げることができ、アルキル化試薬としては、トリメチルアルミニウム-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン付加物、またはトリエチルアルミニウム-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン付加物等の、トリアルキルアルミニウム-3級アミン付加物が挙げられる。また、パラジウム触媒として、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等を挙げることができ、配位子としては2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-

2' - (ジメチルアミノ) ビフェニル (D a v e P h o s)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 4', 6' -トリイソプロピルビフェニル (X p h o s)、または2-ジ-*t* e r t -ブチルホスフィノー2', 4', 6' -トリイソプロピルビフェニル (*t* -B u X P h o s) 等が挙げられる。

[0148] C-2工程は、A-2工程と同様の方法によって行うことができる。

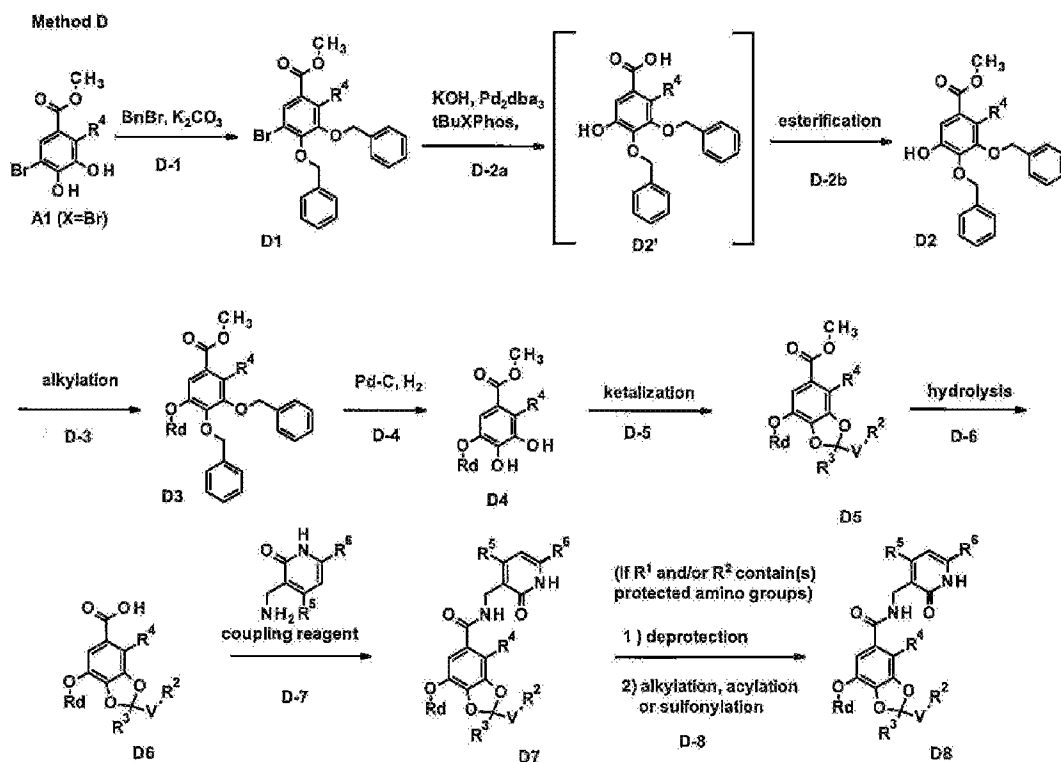
[0149] C-3工程は、A-3工程と同様の方法によって行うことができる。

[0150] C-4工程は、A-4工程と同様の方法によって行うことができる。

[0151] C-5工程は、A-5工程と同様の方法によって行うことができる。

[0152] D法は、A法によって合成された化合物 (A 1) (X=B r) を原料として用いて臭素原子をヒドロキシ基へ変換したアルコキシ中間体 (D 4) を製造し、さらにA法と同様な方法でケタール化 (D-5)、加水分解 (D-6)、アミド化 (D-7)、アミノ基の変換 (D-8) を行い、化合物 (D 7)、または化合物 (D 8) を製造する方法である。化合物の性質によっては、各工程の順序を入れ替えて、化合物 (D 5) に対して先にD-8工程を行い、その後でD-6工程 (加水分解)、D-7工程 (アミド化反応) を行うこともできる。

[化9]



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、およびVは、上記定義と同一であり、 R^d は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基を示す。]

[0153] D-1工程（ベンジルエーテルによる保護）：

化合物（A1）と等量もしくは過剰量のベンジルハライドを用いて、B-1工程と同様の方法によって化合物（D1）を得ることができる。

[0154] D-2a工程（置換反応）：

化合物（D1）を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量のアルカリ金属水酸化物、パラジウム触媒および配位子を用いて、冷却下もしくは加熱下において0.5～48時間攪拌することで化合物（D2）を得る工程であり、好適には、室温～80℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、アルカリ金属水酸化物としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化リチウム等が挙げられる。また、パラジウム触媒として、トリス（ジベンジリデンアセ

トン) ジパラジウム、またはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等を挙げることができ、配位子としては 2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -2'- (ジメチルアミノ) ビフェニル (D a v e P h o s)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X p h o s)、または 2-ジ-*t*-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (*t*-B u X P h o s) 等が挙げられる。

また、D-2 a 工程にてエステルが加水分解されて化合物 (D 2') が得られた場合は、D-2 b 工程にて再度メチルエステルを合成することができる。

[0155] D-2 b 工程 (メチルエステル化) :

化合物 (D 2') を、メタノール溶媒中、酸存在下、冷却下もしくは加熱下において 0.5~48 時間攪拌することで化合物 (D 2) を得る工程であり、好適には、室温~還流下、0.5~24 時間攪拌することで得られる。ここで用いられる酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1, 4-ジオキサン、または *p*-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

[0156] D-3 工程 (アルキル化反応) :

化合物 (D 2) と等量もしくは過剰量のアルキルハライドもしくはジアルキル硫酸、等を用いて、B-1 工程と同様の方法によって化合物 (D 3) を得る工程である。

尚、R d がメチル基を示す場合は、化合物 (D 2') を B-1 工程と同様な方法で、一挙にメチル化して化合物 (D 3) を合成することが出来る。

[0157] D-4 工程 (脱保護反応) :

化合物 (D 3) を、反応に不活性な溶媒中、水素雰囲気下、還元触媒を用いて、冷却下もしくは加熱下において、0.5~24 時間攪拌することで化合物 (D 4) を得る工程であり、好適には、室温~40℃で、0.5~6 時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラ

ン、１，２－ジメトキシエタン、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、還元触媒としてはパラジウム－炭素、ラネーニッケル、白金－炭素、または酸化白金等が挙げられる。

[0158] D－５工程は、A－２工程と同様の方法によって行うことができる。

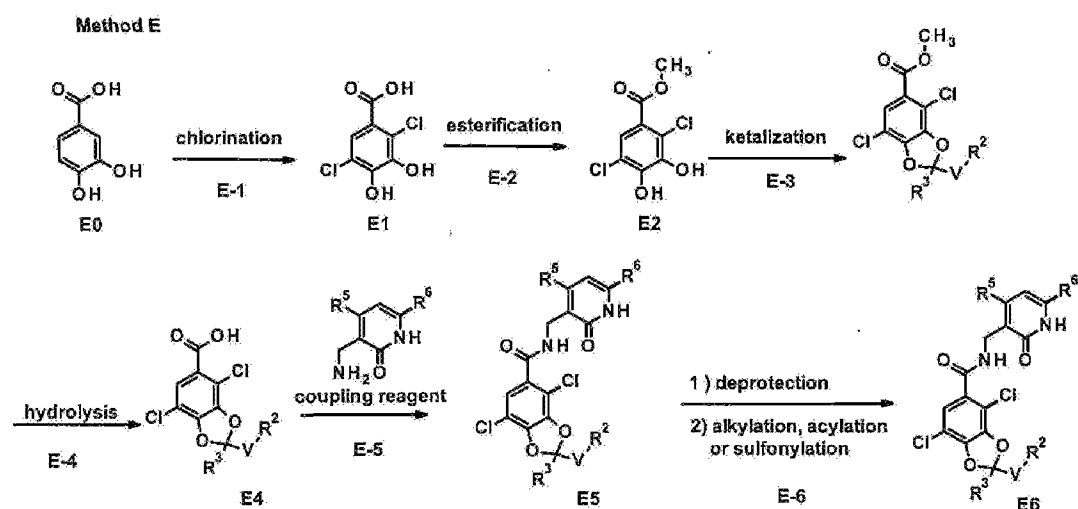
[0159] D－６工程は、A－３工程と同様の方法によって行うことができる。

[0160] D－７工程は、A－４工程と同様の方法によって行うことができる。

[0161] D－８工程は、A－５工程と同様の方法によって行うことができる。

[0162] E法は、化合物（E 0）をジクロロ化（E－１）、エステル化（E－２）して化合物（E 2）を製造し、さらにA法と同様な方法でケタール化（E－３）、加水分解（E－４）、アミド化（E－５）、アミノ基の変換（E－６）を行い化合物（E 6）を製造する方法である。化合物の性質によっては、各工程の順序を入れ替えて、化合物（E 3）に対して先にE－６工程を行い、その後でE－４工程（加水分解）、E－５工程（アミド化反応）を行うこともできる。

[化10]



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、およびVは、上記定義と同一である。]

[0163] E－１工程（クロロ化反応）：

化合物（E 0）を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量のクロロ化剤を用いて、冷却下もしくは加熱下において、０．５～２４時間攪拌することで化合物E 2を得る工程であり、好適には、０～８０℃で、０．５～１２

時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸、酢酸エチル、またはこれらの混合物等を挙げることができ、クロロ化試薬としてはスルフリルクロリド、または塩素等が挙げられる。

[0164] E-2工程は、D-2b'工程と同様の方法によって行うことができる。

[0165] E-3工程は、A-2工程と同様の方法によって行うことができる。

[0166] E-4工程は、A-3工程と同様の方法によって行うことができる。

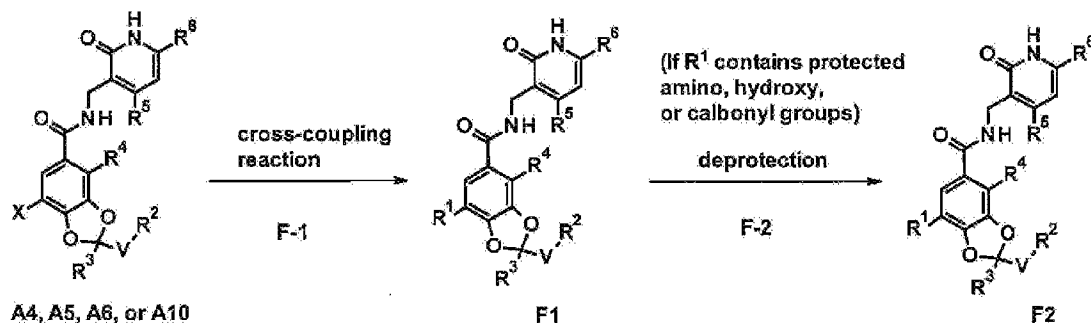
[0167] E-5工程は、A-4工程と同様の方法によって行うことができる。

[0168] E-6工程は、A-5工程と同様の方法によって行うことができる。

[0169] F-(a)法は上記の方法によって得られた化合物(A4)、化合物(A5)、化合物(A6)または化合物(A10)に対して、遷移金属触媒等を用いたクロスカップリング反応を行い、化合物(F1)を製造する方法である。また、R¹が保護されたアミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基を含む場合は、脱保護して対応する化合物(F2)を製造できる。

[化11]

Method F-(a)



[式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびVは、上記定義と同一であり、Xは、塩素原子、または臭素原子を示す。]

[0170] F-1工程（クロスカップリング反応）：

化合物(A4)、化合物(A5)、化合物(A6)および化合物(A10)を、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、パラジウム触媒もしくはニッケル触媒と、等量もしくは過剰量のボロン酸、ボロン酸ピナコールエステル（鈴

木ー宮浦カップリングの場合)、または有機スズ試薬 (S t i l l e カップリングの場合)、またはアルケン化合物 (H e c k 反応の場合) を用いて、加熱条件下において、0.5~24時間攪拌することで化合物 (F 1) を得る工程であり、好適には、60~120℃で、0.5~12時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 2ージメトキシエタン、1, 4ージオキサン、水、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、またはこれらの混合物等を挙げることができ、パラジウム触媒としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、[1, 1'ービス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトンパラジウム、またはビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド等が挙げられ、ニッケル触媒としては、[1, 1'ービス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ニッケルジクロリド、またはビス (トリフェニルホスフィン) ニッケルジクロリド等が挙げられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8ージアザビシクロ [5. 4. 0]ー7ーウンデセン (D B U)、または1, 5ージアザビシクロ [4. 3. 0]ー5ーノネン (D B N) 等の有機塩基、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、またはリン酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0171] Fー2工程 (脱保護) :

(R¹に保護されたアミノ基を含む場合)

Aー5工程 (1) と同様の方法によって行うことができる。

(R¹に保護されたヒドロキシ基を含む場合)

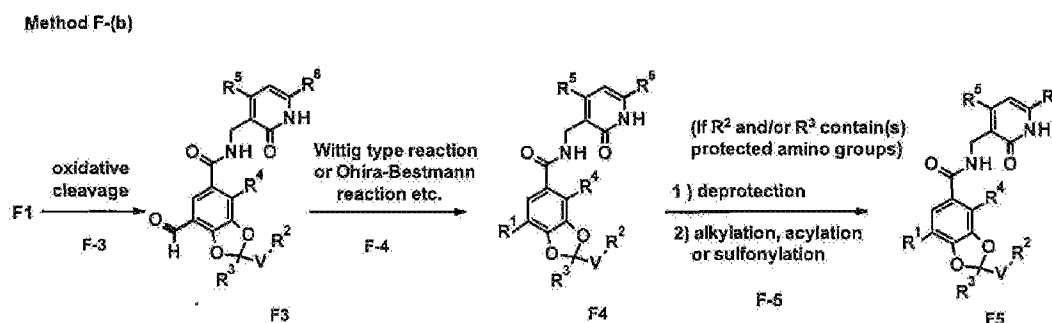
Aー7工程 (1) と同様の方法によって行うことができる。

(R¹に保護されたカルボニル基を含む場合)

Aー6工程 (1) と同様の方法によって行うことができる。

[0172] F－(b)法は、F－(a)法によって得られた化合物(F1)の置換基R¹がビニル基である場合、酸化的開裂を行いアルデヒドに導き(F－3)、続くF－4工程にてWittigタイプの反応によりアルケン化合物、もしくはSeyferth－Gilbert法(もしくはOhira－Bestmann法)などを用いてアルキン化合物を製造する方法である。また、化合物(F4)のR²またはR³に保護されたアミノ基を含む場合は、保護基を除去した後、アルキル化、アシル化、スルホニル化等を行うことにより化合物F5を製造する事ができる(F－5)。

[化12]



[式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびVは、上記定義と同一である。]

[0173] F－3工程(酸化開裂反応)：

化合物(F1)を、反応に不活性な溶媒中、酸化触媒と、等量もしくは過剰量の酸化剤を用いて、冷却下もしくは加熱条件下において、0.5～48時間攪拌することで化合物(F3)を得る工程であり、好適には、0～40℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、水、またはこれらの混合物等を挙げることができ、酸化触媒としては、四酸化オスミウム、またはマイクロカプセル化四酸化オスミウム等が挙げられ、酸化剤としては、過ヨウ素酸ナトリウム、または過ヨウ素酸カリウム等が挙げられる。

[0174] F－4工程：

[0175] (アルケンを合成する場合)

化合物（F 3）を、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、等量もしくは過剰量の対応するW i t t i g 試薬、もしくはH o r n e r - W a d s w o r t h - E m m o n d s 試薬、等を用いて、冷却下もしくは加熱条件下において、0.5～24時間攪拌することで化合物（F 4）を得る工程であり、好適には、-78℃～室温で、0.5～12時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合物等を挙げることができ、塩基としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LHMDS）、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）、または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン（DBN）等が挙げられる。

[0176] （アルキンを合成する場合）

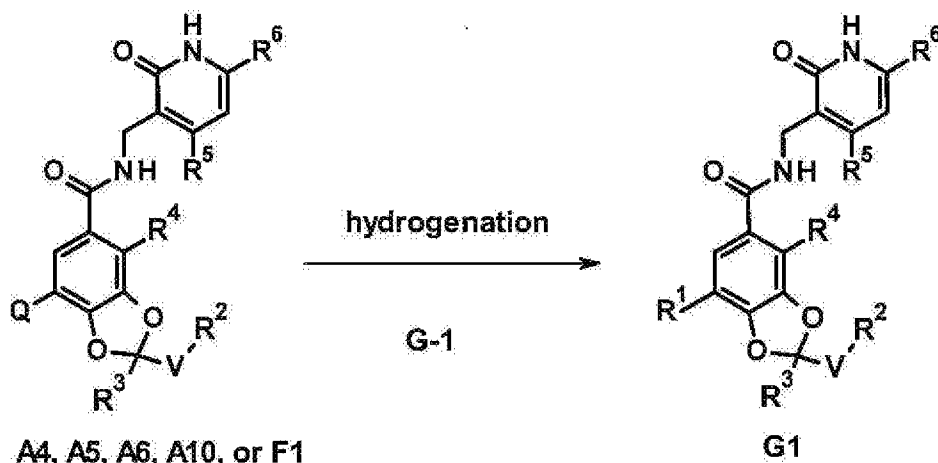
化合物（F 3）を、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、等量もしくは過剰量のジアゾメチルホスホン酸ジメチル（Seyferth-Gilbert 試薬）、（1-ジアゾ-2-オキソプロピル）ホスホン酸ジメチル（O h i r a - B e s t m a n n 試薬）等を用いて、冷却下もしくは加熱条件下において、0.5～48時間攪拌することで化合物（F 4）を得る工程であり、好適には、-78℃～室温で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、またはこれらの混合物等を挙げることができ、塩基としては、*n*-ブチルリチウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム等が挙げられる。また、化合物（F 3）を、反応に不活性な溶媒中、等量もしくは過剰量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンを用いて、冷却下もしくは加熱条件

下において、0.5～48時間攪拌することでジブロモオレフィン中間体を経て、本中間体を過剰量の塩基で処理することにより、化合物(F4)を得ることもでき(Corey-Fuchs法)、好適には、0℃～室温で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、ジブロモオレフィン中間体の合成に関しては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合物等が挙げられ、ジブロモオレフィン中間体から塩基処理により化合物F4を得る工程においては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合物等が挙げられる。ここで用いる塩基としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、または*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。

[0177] F-5工程は、A-5工程と同様の方法によって行うことができる。

[0178] G法は、上記の方法によって得られた化合物(A4)、化合物(A5)、化合物(A6)、化合物(A10)および化合物(F1)(置換基R¹が塩素原子、臭素原子またはC₂～C₆アルケニル基である場合)に対して、水添反応を行うことにより、脱ハロゲン化もしくは二重結合の還元により、化合物(G1)を製造する工程である。

[化13]

Method G

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および V は、上記定義と同一である。 Q は、塩素原子、臭素原子または $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を示す。]

[0179] G工程：

化合物（A4）、化合物（A5）、化合物（A6）、化合物（A10）および化合物（F1）（置換基 R^1 が $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である場合）を、反応に不活性な溶媒中、水素雰囲気下、還元触媒を用いて、冷却下もしくは加熱条件下において、0.5～48時間攪拌することで化合物（G1）を得る工程であり、好適には、室温～40℃で、0.5～24時間攪拌することで得られる。ここで用いられる溶媒としては、本反応に不活性であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、水、メタノール、エタノール、またはこれらの混合物等を挙げることができ、還元触媒としては、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金-炭素、または酸化白金等が挙げられる。

[0180] 上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

また、化合物又は製造の中間体が不斉炭素を有する場合にはエナンチオマーが存在する。これらのエナンチオマーは、適切な塩と再結晶する分別再結晶

(塩分割) やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれを単離、精製することができる。ラセミ体からエナンチオマーを分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの、「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」が挙げられる。

実施例

[0181] 参考例、実施例中の略語は、Me=メチル、tBu=tert-ブチル、TBDMS=tert-ブチルジメチルシリルを示す。

[0182] 参考例1 (A-1工程)

メチル 5-ブromo-3, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (A1a: X=Br, R⁴=Me)

メチル 3, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (43.1 g, 237 mmol) を酢酸 (250 mL) およびジクロロメタン (250 mL) に溶解し、氷冷下、臭素 (37.8 g, 237 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を15分かけて滴下し、同温度にて4時間攪拌した。更に臭素 (3.78 g, 23.7 mmol) を追加し、氷冷にて1.5時間攪拌した後、反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンで洗浄し、標記化合物 (50.4 g, 193 mmol, 82% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.61 (1H, br s), 5.83 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 259, 261 (M-H)⁻.

[0183] 参考例2 (A-1工程)

メチル 5-クロロ-3, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (A1b: X=Cl, R⁴=Me)

メチル 3, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (12.1 g, 66.2 mmol) を酢酸エチル (265 mL) に溶解し、N-ク

ロロスクシンイミド (13.3 g, 99.2 mmol) 加え室温にて 1 時間攪拌した後、p-アニソール (7.15 g, 66.2 mmol) を加え、更に 15 分攪拌した。反応液を、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンで洗浄し、標記化合物 (8.03 g, 37.1 mmol, 56% Yield) を得た。

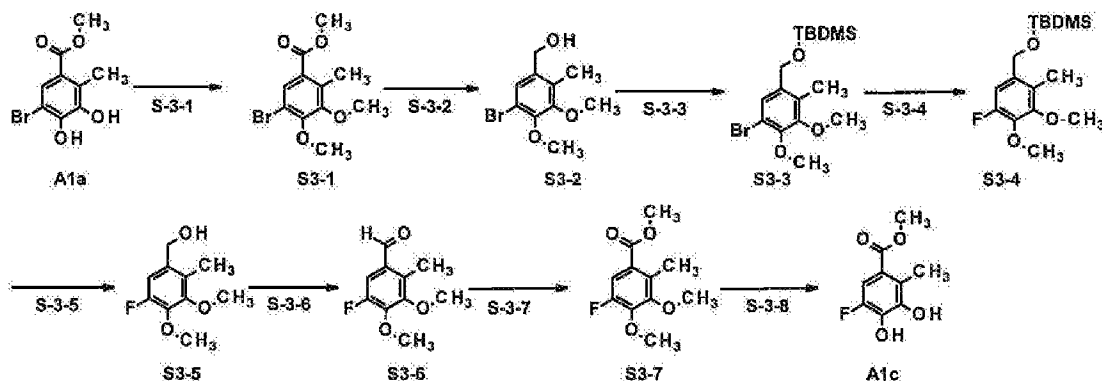
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.34 (3H, s), 3.76 (3H, s), 7.36 (1H, s), 9.11 (1H, br s), 9.96 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 215 (M-H) $^-$.

[0184] 参考例 3

メチル 5-フルオロ-3,4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (A1c: X=F, R⁴=Me)

[化14]



[0185] (工程 S-3-1)

メチル 5-ブロモ-3,4-ジメトキシ-2-メチルベンゾエート (S3-1)

[0186] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (3.00 g, 11.5 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (11.1 g, 80.4 mmol)、ヨウ化メチル (9.79 g, 68.9 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→50：50）で精製し、標記化合物（3.29 g, 11.4 mmol, 99% Yield）を得た。

[0187]（工程S-3-2）

（5-ブロモ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル）メタノール（S3-2）

[0188] 工程S-3-1で合成したメチル 5-ブロモ-3,4-ジメトキシ-2-メチルベンゾエート（1.00 g, 3.46 mmol）をトルエン（20 mL）に溶解し、-78℃に冷却した後、1.0 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液（6.65 mL, 6.92 mmol）を加え、-78℃にて0.5時間攪拌した。反応液にロッシェル塩水溶液を加えてクエンチし、室温まで昇温したのち析出した固体をろ過により除去した。ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、標記化合物（0.903 g, 3.46 mmol, 100% Yield）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (1H, t, J = 5.2 Hz), 2.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s) 4.62 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.33 (1H, s).

[0189]（工程S-3-3）

（5-ブロモ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル）メトキシ-tert-ブチルジメチルシラン（S3-3）

[0190] 工程S-3-2で合成した（5-ブロモ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル）メタノール（0.903 g, 3.46 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、室温にてtert-ブチルジメチルシリルクロリド（0.626 g, 4.15 mmol）、トリエチルアミン（1.82 g, 18.0 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.423 g, 3.46 mmol）を加え、2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→50：50）で精製し、標記化合物（1.22 g, 3.25 mmol, 93% Yield）を得た。

[0191]（工程S-3-4）

tert-ブチル-[(5-フルオロ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル)メトキシ]ジメチルシラン（S3-4）

[0192] 工程S-3-3で合成した（5-ブロモ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル）メトキシ-tert-ブチルジメチルシラン（1.22 g, 3.25 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）を-78℃に冷却し、1.6M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液（1.67 mL, 2.66 mmol）を滴下した後、同温度で5分間攪拌した。そこへN-フルオロベンゼンスルホンイミド（1.09 g, 3.46 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、室温まで昇温した後酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→50：50）で精製し、標記化合物（0.738 g, 2.35 mmol, 88% Yield）を得た。

[0193]（工程S-3-5）

（5-フルオロ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル）メタノール（S3-5）

[0194] 工程S-3-4で合成したtert-ブチル-[(5-フルオロ-3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル)メトキシ]ジメチルシラン（0.738 g, 2.35 mmol）に1Mテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液（4 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30→20：80）で精製し、標記化合物（0

. 340 g, 1.70 mmol, 70% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.94 (3H, s) 4.60-4.67 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 11.6$ Hz).

[0195] (工程 S-3-6)

5-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-2-メチルベンズアルデヒド (S3-6)

[0196] 工程 S-3-5 で合成した (5-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-2-メチルフェニル) メタノール (0.340 g, 1.70 mmol)、トリエチルアミン (0.137 g, 1.36 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷冷下、ジメチルスルホキシド (0.4 mL) および SO_3 -ピリジン (0.162 g, 1.02 mmol) を加えた。氷冷下で 1 時間攪拌した後、更に室温にて 16 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 75 : 25 $\rightarrow$ 50 : 50) で精製し、標記化合物 (0.313 g, 1.57 mmol, 93% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.37 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 10.17 (1H, s).

[0197] (工程 S-3-7)

メチル 5-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-2-メチルベンゾエート (S3-7)

[0198] 工程 S3-6 で合成した 5-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-2-メチルベンズアルデヒド (0.313 g, 1.57 mmol) を無水メタノール (6 mL) に溶解し、氷冷下、水酸化カリウム (0.266 g, 4.73 mmol) およびヨウ素 (0.521 g, 2.05 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。赤褐色が消失するまで飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽

和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25→50：50）で精製し、標記化合物（0.325 g, 1.42 mmol, 90% Yield）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s) 4.02 (3H, s), 7.46 (1H, d, $J = 11.9$ Hz).

[0199] (工程S-3-8)

メチル 5-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (化合物(A1c)): $X = \text{F}$, $R^4 = \text{Me}$)

[0200] 工程S-3-7で合成したメチル 5-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-2-メチルベンゾエート（0.325 g, 1.42 mmol）をジクロロメタン（6 mL）に溶解し、 -78°C に冷却後、1M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液（3.55 mL, 3.55 mmol）を加え、同温度で1時間攪拌後、室温にて20時間攪拌した。反応液にメタノールを加え1時間ほど攪拌したのち、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、標記化合物（0.265 g, 1.32 mmol, 93% Yield）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J = 11.2$ Hz).

[0201] 参考例4 (C-1工程)

メチル 3, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゾエート (A1d: $X = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$)

[0202] 参考例1で合成した化合物(A1a) (3.44 g, 13.2 mmol) をテトラヒドロフラン（80 mL）に溶解し、ビス（トリメチルアルミニウム）-1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（5.40 g, 21.1 mmol）, トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.181, 0.198 mmol） および2-ジシク

ロヘキシルホスフィノー 2' , 4' , 6' -トリイソプロピルビフェニル (0. 1 8 8 g , 0. 3 9 5 m m o l) を加え窒素気流下 7 5 ° C にて 3 時間加熱還流した。室温に戻し、1 N -塩酸を加えてクエンチした。酢酸エチルで抽出後、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 0 : 2 0 → 6 0 : 4 0) で精製し、標記化合物 (2. 2 3 g , 1 1. 4 m m o l , 8 6 % Y i e l d) を得た。

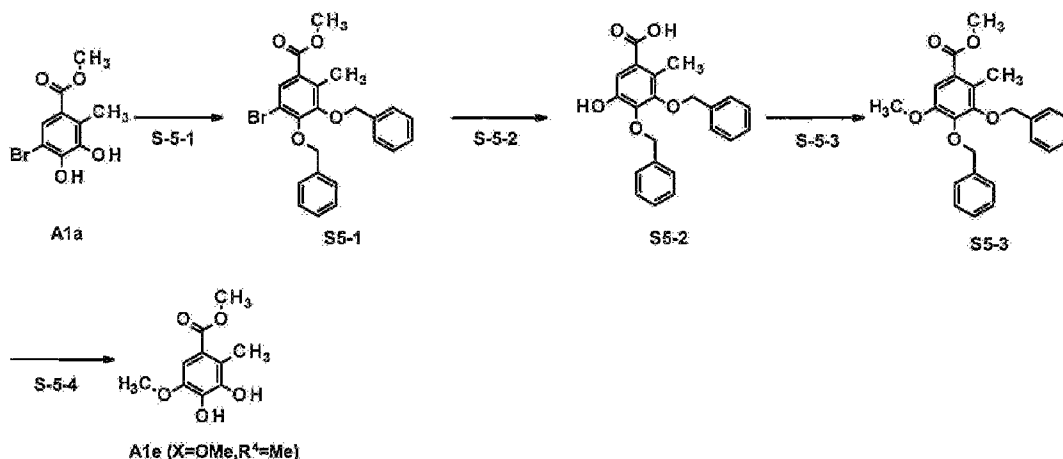
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.23 (1H, br s), 5.58 (1H, br s), 7.39 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 195 (M-H) $^-$.

[0203] 参考例 5

メチル 3, 4 -ジヒドロキシ-5 -メトキシ-2 -メチルベンゾエート (A 1 e : $\text{X}=\text{OMe}$, $\text{R}^4=\text{Me}$)

[化15]



[0204] (工程 S - 5 - 1)

メチル 3, 4 -ジベンジルオキシ-5 -ブromo-2 -メチルベンゾエート (S 5 - 1)

[0205] 参考例 1 で合成した化合物 (A 1 a) (0. 5 0 0 g , 1. 9 2 m m

o l) とベンジルブロミド (1.31 g, 7.66 mmol) を用いて工程 S3-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.550 g, 1.24 mmol, 64% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.30-7.53 (10H, m), 7.50 (1H, s)

[0206] (工程 S-5-2)

3, 4-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (S5-2)

[0207] 工程 S-5-1 で合成したメチル 3, 4-ジベンジルオキシ-5-ブロモ-2-メチルベンゾエート (0.150 g, 0.340 mmol) を 1, 4-ジオキサン: 水 (4: 1) の混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム (0.095 g, 1.70 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.031 g, 0.034 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (0.028 g, 0.068 mmol) を加え、90℃ で 3 時間攪拌した。反応液を中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、標記化合物 (0.123 g, 0.340 mmol, 100% Yield) を得た。

[0208] (工程 S-5-3)

メチル 3, 4-ジベンジルオキシ-5-メトキシ-2-メチルベンゾエート (S5-3)

[0209] 工程 S-5-2 で合成した 3, 4-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (0.123 g, 0.340 mmol) を用いて工程 S3-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.133 g, 0.340 mmol, 100% Yield) を得た。

[0210] (工程 S5-4)

メチル 3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルベンゾエート (

化合物 (A 1 e) : $X = OMe$, $R^4 = Me$

[0211] 工程 S-5-3 で合成したエチル 3, 4-ジベンジルオキシ-5-メトキシ-2-メチルベンゾエート (0.133 g, 0.340 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、7.5%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下で1時間攪拌した。触媒をろ過した後、ろ液を濃縮することにより標記化合物 (0.077 g, 0.340 mmol, 100% Yield) を得た。

[0212] 参考例 6

メチル 2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシベンゾエート (化合物 (E 2))

[0213] (工程 S-6-1)

2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシ安息香酸

[0214] 3, 4-ジヒドロキシ安息香酸-水和物 (12.2 g, 70.8 mmol) の酢酸溶液 (45 mL) に50℃にて塩化スルフリル (14.0 mL, 173 mmol) を30分間かけて滴下し、さらに17時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却後、不溶物を濾取してヘキサンにて洗浄後、室温にて減圧下乾燥し、標記化合物 (2.68 g, 12.0 mmol, 17% Yield) を得た。

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.37 (1H, s), 9.95 (1H, br s), 10.42 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 221 (M-H) $^-$.

[0215] (工程 S-6-2)

メチル 2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシベンゾエート (化合物 (E 2))

[0216] 工程 S-6-1 で合成した2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシ安息香酸 (2.68 g, 12.0 mmol) のメタノール溶液 (30 mL) に硫酸 (1.40 mL, 26.3 mmol) を加えて、15時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチルを加え、水

および飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物 (2.89 g, 11.4 mmol, 95% Yield) を得た。

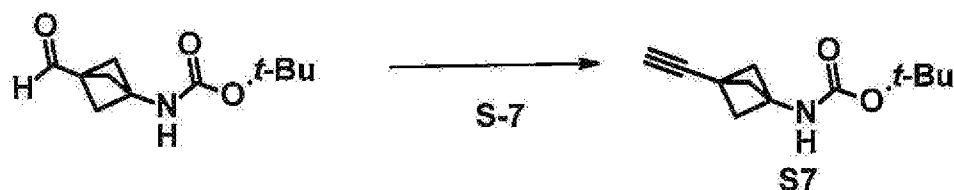
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.76 (3H, s), 7.37 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 235 (M-H) $^-$.

[0217] 参考例 7

tert-ブチル N-(1-エチニル-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)カルバメート (S7)

[化16]



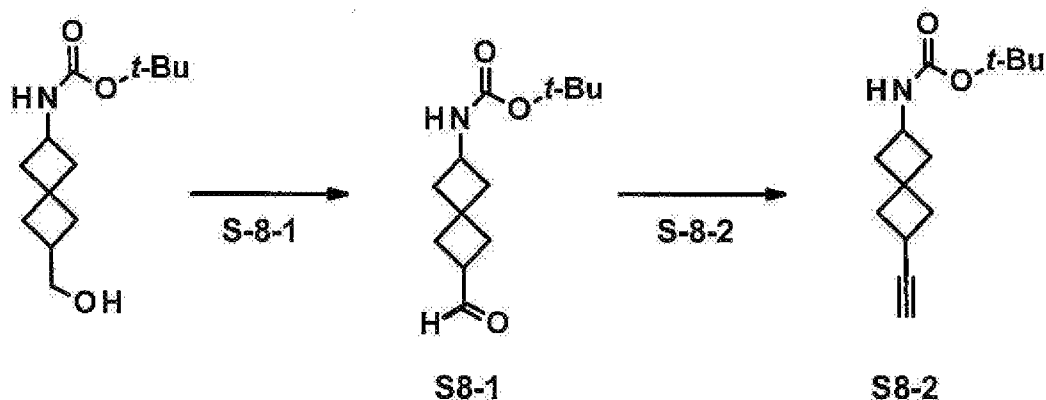
[0218] *tert*-ブチル (3-ホルミルビシクロ[1.1.1]ペンター1-イル)カルバメート (0.697 g, 3.30 mmol) のメタノール溶液 (20 mL) に、炭酸カリウム (0.957 g, 6.92 mmol)、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン (0.520 mL, 3.46 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 → 82:18) で精製し、標記化合物 (0.564 g, 2.72 mmol, 82% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.16 (1H, s), 2.29 (6H, s), 4.95 (1H, br s).

[0219] 参考例 8

tert-ブチル N-(6-エチニルスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)カルバメート (S8-2)

[化17]



[0220] (工程S-8-1)

tert-ブチル N-(6-ホルミルスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)カルバメート (S8-1)

tert-ブチル N-[6-(ヒドロキシメチル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]カルバメート (3.10 g, 12.8 mmol) のジクロロメタン溶液 (62 mL) に、Dess-Martin 試薬 (8.17 g, 19.3 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20) で精製することにより標記化合物 (2.87 g, 12.0 mmol, 93% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 2.20-2.36 (4H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 4.59 (1H, br s), 9.69 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

[0221] (工程S-8-2)

tert-ブチル N-(6-エチニルスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)カルバメート (S8-2)

工程S-8-1で合成した tert-ブチル N-(6-ホルミルスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)カルバメート (2.80 g, 11.7

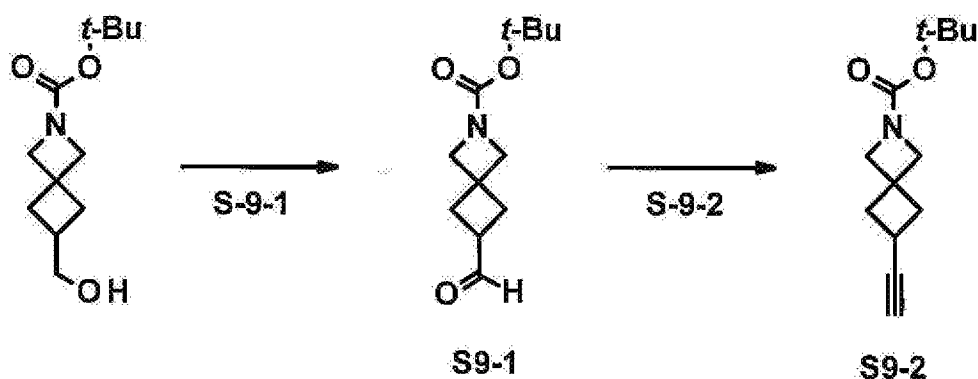
mmol) を用いて参考例 7 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.95 g, 8.29 mmol, 71% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.77–1.84 (2H, m), 2.08–2.26 (4H, m), 2.34–2.50 (3H, m), 2.84–2.94 (1H, m), 3.93–4.08 (1H, m), 4.58 (1H, br s).

[0222] 参考例 9

tert-ブチル 6-エチニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (S9-2)

[化18]



[0223] (工程 S-9-1)

tert-ブチル 6-ホルミル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (S9-1)

tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1.80 g, 7.92 mmol) を用いて工程 S8-1 と同様の反応を用い、標記化合物 (1.60 g, 7.10 mmol, 90% Yield) を得た。精製することなく、粗生成物のまま次の工程へ進んだ。

[0224] (工程 S-9-2)

tert-ブチル 6-エチニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (S9-2)

工程 S-9-1 で合成した *tert*-ブチル 6-ホルミル-2-アザスピロ

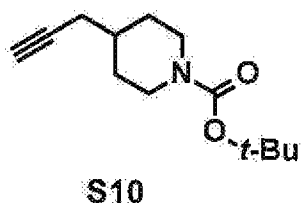
ロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1.60 g, 7.11 mmol)を用いて工程S7と同様な反応を行い、標記化合物 (0.95 g, 4.29 mmol, 60% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.23-2.33 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.85-3.95 (4H, m).

[0225] 参考例10

tert-ブチル 4-プロパ-2-イニルピペリジン-1-カルボキシレート (S10)

[化19]



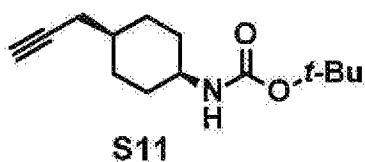
[0226] tert-ブチル 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.30 g, 18.9 mmol)を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (3.24 g, 14.5 mmol, 77% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.12-1.31 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.56-1.70 (1H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 1.99 (1H, t, $J = 2.6$ Hz), 2.15 (2H, dd, $J = 6.7, 2.6$ Hz), 2.61-2.78 (2H, m), 3.98-4.27 (2H, m).

[0227] 参考例11

tert-ブチル N-(cis-4-プロピ-2-インイルシクロヘキシル)カルバメート (S11)

[化20]



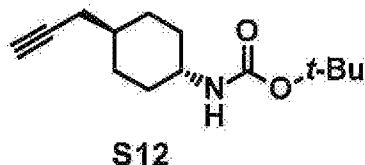
[0228] *tert*-ブチル N-[*cis*-4-(2-オキソエチル)シクロヘキシル]カルバメート (2.20 g, 9.12 mmol)を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (1.20 g, 5.05 mmol, 55% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.23-1.35 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.73 (7H, m), 1.98 (1H, t, J = 2.6 Hz), 2.14 (2H, dd, J = 6.7, 2.6 Hz), 3.67-3.82 (1H, m), 4.64 (1H, br s).

[0229] 参考例12

tert-ブチル N-(*trans*-4-プロパー2-イニルシクロヘキシル)カルバメート (S12)

[化21]



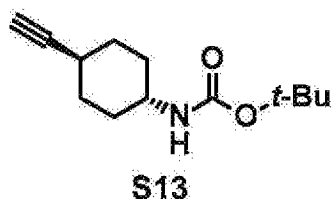
[0230] *tert*-ブチル N-[*trans*-4-(2-オキソエチル)シクロヘキシル]カルバメート (1.74 g, 7.22 mmol)を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (1.14 g, 4.78 mmol, 66% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.03-1.20 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.84-1.92 (2H, m), 1.97 (1H, t, J = 2.6 Hz), 1.99-2.05 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 6.7, 2.6 Hz), 3.30-3.46 (1H, m), 4.37 (1h, br s).

[0231] 参考例13

tert-ブチル N-(*trans*-4-エチニルシクロヘキシル)カルバメート (S13)

[化22]



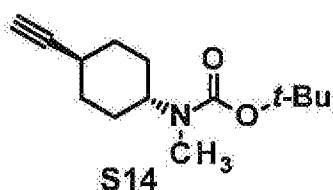
[0232] tert-ブチル N-(trans-4-ホルミルシクロヘキシル)カルバメート (0.839 g, 3.69 mmol) を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (0.639 g, 2.86 mmol, 77% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.17 (2H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.94-2.05 (4H, m), 2.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 3.34-3.50 (1H, m), 4.29-4.43 (1H, br s).

[0233] 参考例14

tert-ブチル N-(trans-4-エチニルシクロヘキシル)-N-メチルカルバメート (S14)

[化23]



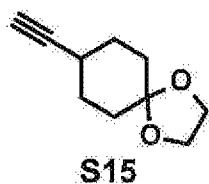
[0234] WO 2003053933に記載されている方法に準じて合成した tert-ブチル N-(trans-4-ホルミルシクロヘキシル)-N-メチルカルバメート (3.70 g, 15.3 mmol) を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (2.50 g, 10.5 mmol, 69% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.33-1.60 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 2.01-2.20 (3H, m), 2.05 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.70 (3H, br s), 3.67-4.13 (1H, br m).

[0235] 参考例 1 5

8-エチニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (S15)

[化24]



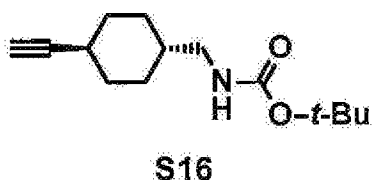
[0236] WO 2010132247に記載されている方法に準じて合成した1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルバルデヒド (2.11 g, 12.4 mmol)を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (1.69 g, 10.1 mmol, 82% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.61 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 1.80-1.92 (4H, m), 2.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.43-2.53 (1H, m), 3.90-3.99 (4H, m).

[0237] 参考例 1 6

tert-ブチル N-[(4-エチニルシクロヘキシル)メチル]カルバメート (S16)

[化25]



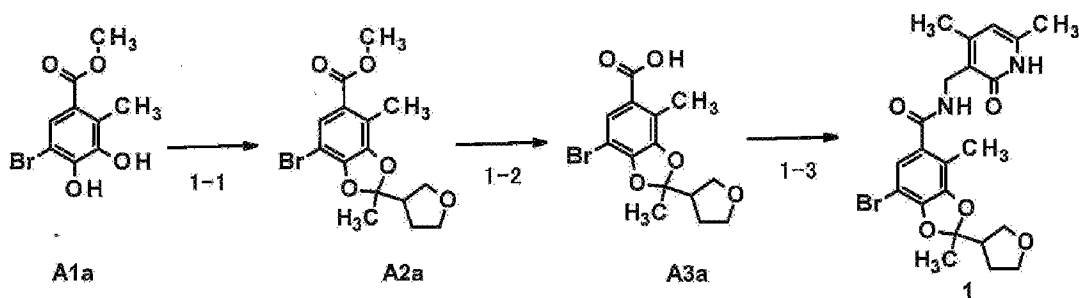
[0238] WO 2007103295に記載されている方法に準じて合成したtert-ブチル N-[(4-ホルミルシクロヘキシル)メチル]カルバメート (2.34 g, 9.70 mmol)を用いて参考例7と同様な反応を行い、標記化合物 (1.97 g, 8.30 mmol, 86% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.86-0.99 (2H, m), 1.30-1.48 (3H, m), 1.44

(9H, s), 1.72-1.81 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.13-2.23 (1H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 4.52-4.61 (1H, br m).

[0239] 実施例 1

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (1)
[化26]



[0240] (工程 1-1)

メチル 7-ブロモ-2,4-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート (A2a)

[0241] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (1.00 g, 3.83 mmol) のトルエン溶液 (15 mL) に、ドデカカルボニルニルテニウム (0) (0.122 g, 0.192 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.101 g, 0.383 mmol) を加え、窒素雰囲気下 120℃ にてしばらく攪拌した後、3-エチニルテトラヒドロフラン (1.11 g, 11.5 mmol) のトルエン溶液 (5 mL) を滴下し、さらに 120℃ にて 2 時間攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 → 70 : 30) にて精製し、標記化合物 (1.13 g, 3.16 mmol, 83% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (3H, s), 1.89-2.00 (1H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.85-2.94 (1H, m), 3.73-3.83 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.87-3.96 (2H, m), 7.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 357, 359 ($M+H$)⁺.

[0242] (工程 1-2)

7-ブロモ-2, 4-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A3a)

[0243] 工程 1-1 で合成した化合物 (A2a) (1.13 g, 3.16 mmol) にテトラヒドロフラン (6 mL)、メタノール (3 mL) を加え、さらに 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.16 mL, 6.32 mmol) を加えて室温にて 16 時間攪拌した。反応終了後、2 M 塩酸 (3.16 mL, 6.32 mmol) を加えて中和し、さらにジクロロメタンを加え抽出した。得られた有機層を減圧下にて濃縮し、標記化合物 (1.05 g, 3.07 mmol, 97% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.70 (3H, s), 1.88-2.01 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.86-2.96 (1H, m), 3.75-3.84 (2H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 7.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 341, 343 ($M-H$)⁻.

[0244] (工程 1-3)

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (1)

[0245] 工程 1-2 で合成した化合物 (A3a) (1.05 g, 3.07 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン塩酸塩 (0.868 g, 4.60 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.882 g, 4.60 mmol) および、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (0.627 g, 4.60 mmol) を加えて、窒素雰囲気下 100℃にて 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え析出した固体をろ取し、固体を再度

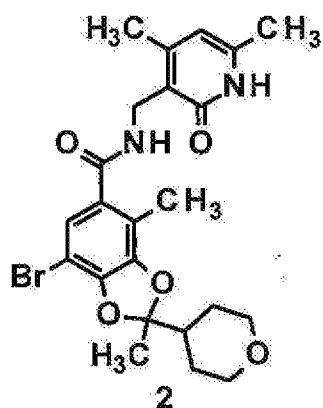
ジクロロメタンに溶解した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：９８→０：１００、およびジクロロメタン：メタノール＝１００：０→９０：１０）にて精製し、標記化合物（０．８６３ g, １．８１ mmol, ５９％ Yield）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.63 (3H, s), 1.72–1.83 (1H, m), 1.93–2.04 (1H, m), 2.10 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.88–2.97 (1H, m), 3.55–3.68 (2H, m), 3.71–3.83 (2H, m), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.97 (1H, s), 8.16 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.49 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 477, 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0246] 実施例 2

７－ブロモ－N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－２－（テトラヒドロピラン－４－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド（２）
[化27]



[0247] （工程 2－１）

メチル ７－ブロモ－２，４－ジメチル－２－（テトラヒドロピラン－４－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキシレート（A 2 b）

[0248] 参考例 1 で合成した化合物（A 1 a）（１．００ g, ３．８３ mmol）と 4－エチニルテトラヒドロ－２H－ピラン（１．２７ g, １１．５ mmol）を用いて工程 1－1 と同様な反応を行い、標記化合物（０．８６１ g, ２．３２ mmol, ６１％ Yield）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53–1.68 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.68–1.77 (2H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.33–3.43 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.01–4.08 (2H, m), 7.68 (1H, s).

[0249] (工程2-2)

7-ブロモ-2, 4-ジメチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A3b)

[0250] 工程2-1で合成した化合物 (A2b) (0.861 g, 2.32 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (0.796 g, 2.23 mmol, 96% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z : 355, 357 (M-H)⁻.

[0251] (工程2-3)

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (2)

[0252] 工程2-2で合成した化合物 (A3b) (0.796 g, 2.23 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (0.556 g, 1.13 mmol, 51% Yield) を得た。

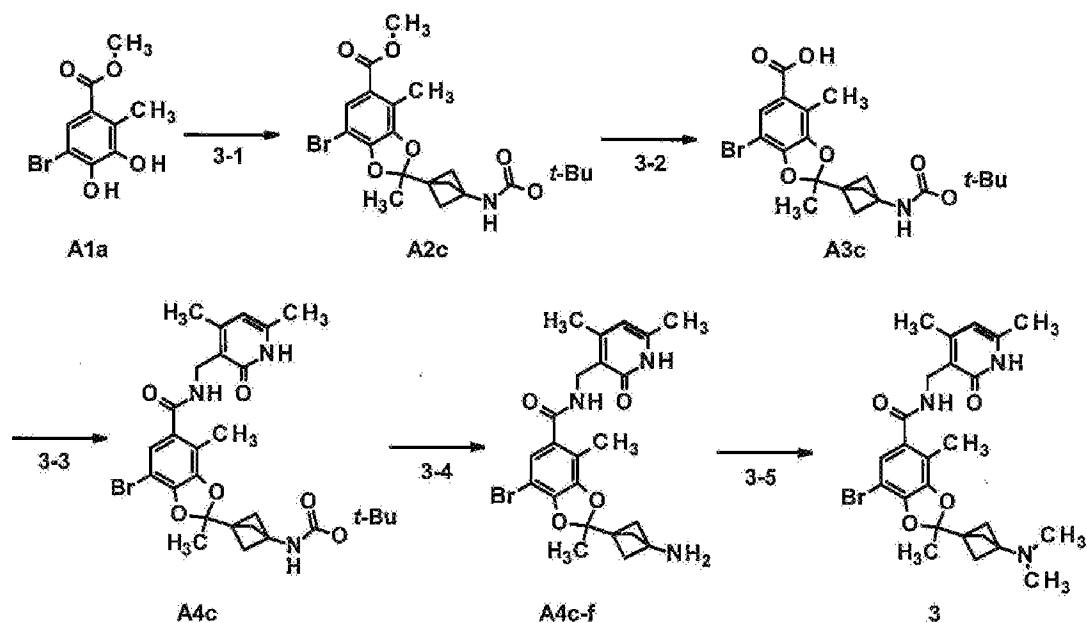
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34–1.44 (2H, m), 1.57–1.66 (2H, m), 1.62 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.14–2.19 (4H, m), 3.24–3.32 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.21 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.95 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 11.49 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 491, 493 (M+H)⁺.

[0253] 実施例3

7-ブロモ-2-[3-(ジメチルアミノ)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (3)

[化28]



[0254] (工程 3-1)

メチル 7-ブromo-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A2c)

[0255] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (0.450 g, 1.72 mmol) と参考例 7 で合成した化合物 (S7) (0.536 g, 2.59 mmol) を用いて工程 1-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.495 g, 1.06 mmol, 61% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.95-2.15 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.96 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

[0256] (工程 3-2)

7-ブromo-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A3c)

[0257] 工程 3-1 で合成した化合物 (A2c) (0.495 g, 1.06 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.467 g, 1.03 mmol, 98% Yield) を得た。

[0258] (工程 3-3)

tert-ブチル N-[1-[7-ブromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (A4c)

[0259] 工程 3-2 で合成した化合物 (A3c) (0.469 g, 1.03 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.572 g, 0.973 mmol, 94% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 1.68 (3H, s), 1.98-2.10 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.99 (1H, s), 5.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.20-7.25 (1H, m).

MS (APCI) m/z: 588, 590 (M+H)⁺.

[0260] (工程 3-4)

2-(3-アミノ-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (A4c-f)

[0261] 工程 3-3 で合成した化合物 (A4c) (0.572 g, 0.973 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、4M塩酸-1,4-ジオキササン溶液 (2.07 mL, 8.23 mmol) を加え 1.5 時間室温にて攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え中和し、20%メタノール-クロロホルムを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、標記化合物 (0.404 g, 0.827 mmol, 85% Yield) を得た。

[0262] (工程 3-5)

7-ブromo-2-[3-(ジメチルアミノ)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキ

ソールー５－カルボキサミド（３）

[0263] 工程３－４で合成した化合物（Ａ４ｃ－ｆ）（０．４０４ ｇ， ０．８２７ ｍｍｏｌ）を、メタノール（７．５ ｍＬ）に溶解し、３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．１４１ ｇ， １．７４ ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１０分間攪拌した後に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（０．９２３ ｇ， ４．１４ ｍｍｏｌ）を加え室温にて１８時間攪拌した。反応終了後、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で中和し、２０％メタノールクロロホルムを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０→９６：４）にて精製し、標記化合物（０．３０９ ｇ， ０．５９７ ｍｍｏｌ， ７２％Ｙｉｅｌｄ）を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.65 (6H, s), 1.67 (3H, s), 2.07 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.49 (1H, s).
MS (APCI) m/z: 516, 518 (M+H)⁺.

[0264] 実施例４

７－ブロモ－２－〔２－（ジメチルアミノ）スピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕－Ｎ－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル〕－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキサソール－５－カルボキサミド（４）

[0265] （工程４－１）

メチル ７－ブロモ－２－〔２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキサソール－５－カルボキシレート（Ａ２ｄ）

[0266] 参考例１で合成した化合物（Ａ１ａ）（０．４００ ｇ， １．５３ ｍｍｏｌ）と参考例８で合成した化合物（Ｓ８－２）（０．５４１ ｇ， ２．５９ ｍｍｏｌ）を用いて工程１－１と同様な反応を行い、標記化合物

(0.657 g, 1.32 mmol, 86% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.56 (3H, s), 1.71–1.84 (2H, m), 1.95–2.09 (3H, m), 2.10–2.15 (1H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.42–2.51 (1H, m), 2.69–2.78 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.91–4.02 (1H, m), 4.52–4.65 (1H, m), 7.66 (1H, br s).

[0267] (工程4-2)

7-ブロモ-2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A3d)

[0268] 工程4-1で合成した化合物 (A2d) (0.657 g, 1.32 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (0.603 g, 1.25 mmol, 95% Yield) を得た。

[0269] (工程4-3)

tert-ブチル N-[6-[7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]カルバメート (A4d)

[0270] 工程4-2で合成した化合物 (A3d) (0.603 g, 1.25 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (0.519 g, 0.842 mmol, 67% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.70–1.84 (2H, m), 1.92–2.14 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.30–2.36 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.40–2.49 (1H, m), 2.66–2.76 (1H, m), 3.89–4.05 (1H, m), 4.50 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.54–4.64 (1H, m), 5.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.22 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 616, 618 ($M+H$) $^+$.

[0271] (工程4-4)

2-((2-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-ブロモ-N-
-[4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)
メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボ
キサミド (A4d-f)

[0272] 工程4-3で合成した化合物 (A4d) (0.519 g, 0.842
mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.4
35 g, 0.842 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z: 516, 518 (M+H)⁺.

[0273] (工程4-5)

7-ブロモ-2-[(2-(ジメチルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-
イル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリ
ジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソ
ール-5-カルボキサミド (4)

[0274] 工程4-4で合成した化合物 (A4d-f) (0.435 g, 0.84
2 mmol) を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.
353 g, 0.648 mmol, 77% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.53 (3H, s), 1.58-1.78 (2H, m), 1.79-2.0
1 (9H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s
, 2.30-2.44 (1H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.3 Hz), 5.
85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.3 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 544, 546 (M+H)⁺.

[0275] 実施例5

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピ
リジン-3-イル)メチル]-2-((2-エチル-2-アザスピロ[3.3]
ヘプタン-6-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール
-5-カルボキサミド (5)

[0276] (工程5-1)

tert-ブチル 6-(7-ブロモ-5-メトキシカルボニル-2,4-

ジメチルー 1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (A 2 e)

[0277] 参考例 1 で合成した化合物 (A 1 a) (0. 400 g, 1. 53 mmol) と参考例 9 で合成した化合物 (S 9-2) (0. 407 g, 1. 84 mmol) を用いて工程 1-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 727 g, 1. 51 mmol, 98% Yield) を得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.67-2.76 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.86-3.88 (2H, m), 3.88-3.91 (2H, m), 7.68 (1H, s).

[0278] (工程 5-2)

7-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-2, 4-ジメチルー 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A 3 e)

[0279] 工程 5-1 で合成した化合物 (A 2 e) (0. 727 g, 1. 51 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 706 g, 1. 51 mmol, 100% Yield) を得た。

[0280] (工程 5-3)

tert-ブチル 6-[7-ブロモ-5-[(4, 6-ジメチルー 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチルー 1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (A 4 e)

[0281] 工程 5-2 で合成した化合物 (A 3 e) (0. 706 g, 1. 51 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 723 g, 1. 20 mmol, 80% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.55 (3H, s), 2.11-2.20 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.25-2.31 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.64-2.73 (1H, m), 3.82-3.86 (2H, m), 3.86-3.90 (2H, m), 4.44-4.56 (2H, m), 5.97 (1H, s), 7.01 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 602, 604 (M+H)⁺.

[0282] (工程 5-4)

2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (A4e-f)

[0283] 工程 5-3 で合成した化合物 (A4e) (0.723 g, 1.20 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.603 g, 1.20 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 502, 504 (M+H)⁺.

[0284] (工程 5-5)

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(2-エチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (5)

[0285] 工程 5-4 で合成した化合物 (A4e-f) (0.603 g, 1.20 mmol) とアセトアルデヒド (0.793 g, 18.0 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行うことにより標記化合物 (0.202 g, 0.380 mmol, 32% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.11-1.21 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.75-1.90 (5H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

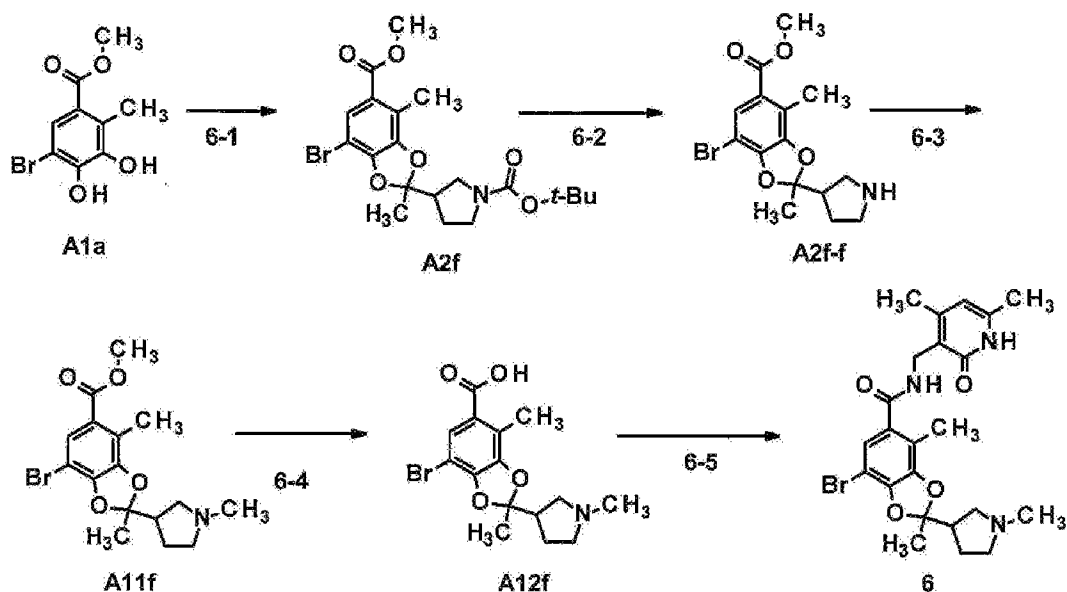
MS (APCI) m/z : 530, 532 (M+H)⁺.

[0286] 実施例 6

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (6

)

[化29]



[0287] (工程6-1)

tert-ブチル 3-(7-ブロモ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (A2f)

[0288] 参考例1で合成した化合物 (A1a) (2.22 g, 8.50 mmol) と WO2010060952 に記載されている方法に準じて合成した tert-ブチル 3-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート (2.48 g, 12.7 mmol) を用いて工程1-1と同様な反応を行い、標記化合物 (2.11 g, 4.62 mmol, 54% Yield) を得た。

[0289] (工程6-2)

メチル 7-ブロモ-2,4-ジメチル-2-ピロリジン-3-イル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A2f-f)

[0290] 工程6-1で合成した化合物 (A2f) (2.11 g, 4.62 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (1.38 g, 3.87 mmol, 84% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (3H, s), 1.72–1.75 (1H, m), 1.90–1.99 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.68–2.76 (1H, m), 2.85–3.10 (4H, m), 3.71 (1H, s), 3.85 (3H, s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 356, 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0291] (工程 6 – 3)

メチル 7 – ブロモ – 2, 4 – ジメチル – 2 – (1 – メチルピロリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – カルボキシレート (A 1 1 f)

[0292] 工程 6 – 2 で合成した化合物 (A 2 f – f) (0.400 g, 1.12 mmol) を用いて工程 3 – 5 と同様な反応を行い標記化合物 (0.250 g, 0.675 mmol, 60% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 1.78–1.85 (1H, m), 1.98–2.05 (1H, m), 2.33–2.40 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.72–2.78 (1H, m), 2.84–2.91 (2H, m), 3.85 (3H, s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 370, 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0293] (工程 6 – 4)

7 – ブロモ – 2, 4 – ジメチル – 2 – (1 – メチルピロリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – カルボン酸 (A 1 2 f)

工程 6 – 3 で合成した化合物 (A 1 1 f) (245 mg, 0.662 mmol) をメタノール (2.5 mL) とテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷冷下 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.70 mL 1.70 mmol) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応終了後、1 M 塩酸にて中和し、溶媒を減圧濃縮し、7 – ブロモ – 2, 4 – ジメチル – 2 – (1 – メチルピロリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – カルボン酸 (0.197 g, 0.552 mmol, 83% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.68 (3H, s), 2.04–2.13 (1H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.35–3.12 (4H, m), 3.41–3.48 (1H

, m), 7.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 356, 358 (M+H)⁺.

[0294] (工程 6-5)

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (6)

[0295] 工程 6-4 で合成した化合物 (A 12 f) (0.196 g, 0.550 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.078 g, 0.159 mmol, 29% Yield) を得た。

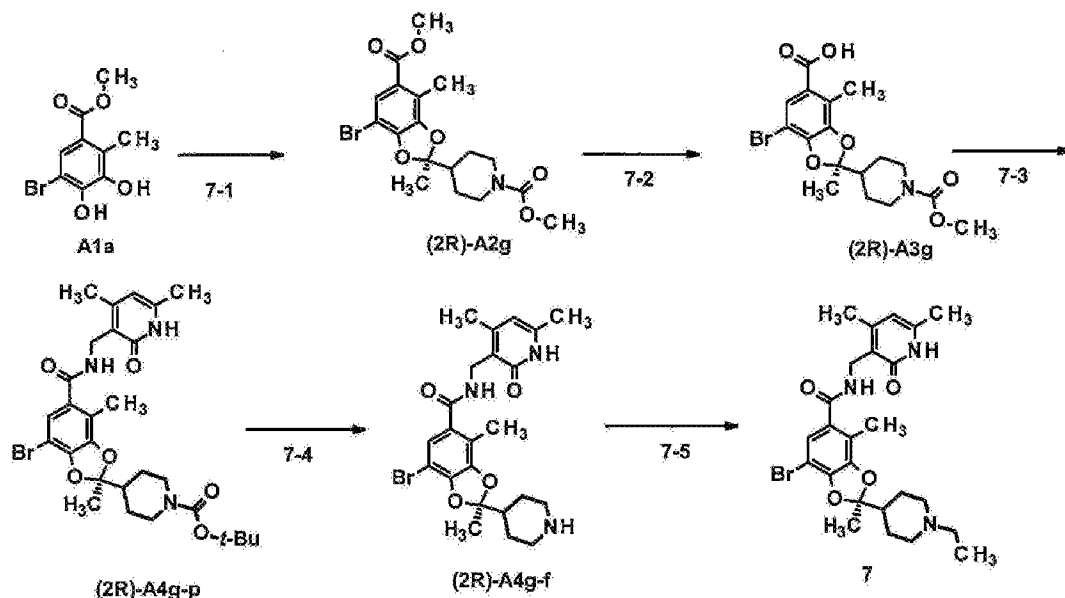
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.64 (3H, s), 1.82-1.89 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.16 (3H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-2.51 (2H, m), 2.78-2.85 (1H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.10 (1H, s), 7.01 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 490, 492 (M+H)⁺.

[0296] 実施例 7

(2R)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (7)

[化30]



[0297] (工程 7-1)

tert-ブチル 4-[(2R)-7-ブromo-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート ((2R)-A2g)

[0298] 参考例1で合成した化合物(A1a) (7.50 g, 28.7 mmol)とWO 2008156739に記載されている方法に準じて合成した *tert*-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシレート (9.02 g, 43.1 mmol)を用いて工程1-1と同様な反応を行い、標記化合物のラセミ体 (4.76 g, 10.1 mmol, 35% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.34-1.49 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.64 (3H, s), 1.77-1.86 (2H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.61-2.71 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.05-4.35 (2H, m), 7.67 (1H, s).

[0299] 本化合物は以下の条件にて各エナンチオマーに分離した。

カラム: ダイセル CHIRALCEL OZ-H 4.6 mm ID x 250 mm L

溶出溶媒: アセトニトリル 100%

流速：1.00 mL/min

温度：25℃

第1ピーク：5.7分（比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ （ $C = 1.0$, クロロホルム））

第2ピーク：6.9分（比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ （ $C = 1.0$, クロロホルム））

[0300] 以下の工程は、分取用キラルカラムを用いて分離され、R体と同定された第2ピークの化合物（（2R）-A2g）を用いて実施された。

[0301]（工程7-2）

（2R）-7-ブロモ-2-（1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル）-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸（（2R）-A3g）

[0302] 工程7-1で合成した化合物（（2R）-A2g）（9.70 g, 20.6 mmol）を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物（9.41 g, 20.6 mmol, 100% Yield）を得た。

[0303]（工程7-3）

tert-ブチル 4-〔（2R）-7-ブロモ-5-〔（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチルカルバモイル〕-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（（2R）-A4g-p）

[0304] 工程7-2で合成した化合物（（2R）-A3g）（9.41 g, 20.6 mmol）を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物（10.8 g, 18.3 mmol, 89% Yield）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.62 (3H, s), 1.76-1.86 (2H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.60-2.71 (2H, m), 4.19 (2H, m), 4.50 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.97 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23-7.27 (1H, m), 12.24 (1H, br s).
MS (APCI) m/z : 590, 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0305] (工程 7-4)

(2R)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(4-ピペリジル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド ((2R)-A4g-f)

[0306] 工程 7-3 で合成した化合物 ((2R)-A4g-p) (10.8 g, 18.3 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (8.96 g, 18.3 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z: 490, 492 (M+H)⁺.

[0307] (工程 7-5)

(2R)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (7)

[0308] 工程 7-4 で合成した化合物 ((2R)-A4g-f) (8.96 g, 18.3 mmol) とアセトアルデヒド (12.1 g, 274 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (5.40 g, 10.4 mmol, 57% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.65-1.73 (2H, m), 1.73-1.88 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (2H, q, J = 6.7 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

[0309] 実施例 8

(2R)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(1-メ

チル-4-ピペリジル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (8)

[0310] 工程7-4で合成した化合物((2R)-A4g-f) (0.300 g, 0.612 mmol)を用いて工程3-5と同様のメチル化反応を行い、標記化合物(0.271 g, 0.537 mmol, 88% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.30-1.43 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.64-1.71 (2H, m), 1.74-1.85 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.76-2.83 (2H, m), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 504, 506 ($M+H$) $^+$.

[0311] 実施例9

(2R)-7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-2-(1-プロピル-4-ピペリジル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (9)

[0312] 工程7-4で合成した化合物((2R)-A4g-f) (0.301 g, 0.614 mmol)とプロピオンアルデヒド(0.535 g, 9.20 mmol)を用いて工程3-5と同様のプロピル化反応を行い、標記化合物(0.136 g, 0.255 mmol, 42% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.82 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.29-1.44 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.65-1.73 (2H, m), 1.75-1.87 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16-2.21 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.86-2.93 (2H, m), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 532, 534 ($M+H$) $^+$.

[0313] 実施例10

(2R)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチル]-2-[1-(2-メトキシエチル)-4-ピペリジル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (10)

[0314] 工程7-4で合成した化合物((2R)-A4g-f) (0.300 g, 0.612 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(10 mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.131 g, 1.01 mmol)と、2-ブromoエチルメチルエーテル(0.141 g, 1.01 mmol)を加え、45℃で8時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0→93:7)にて精製し、標記化合物(0.200 g, 0.364 mmol, 60% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28-1.41 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.62-1.71 (2H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.41 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.86-2.94 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)⁺.

[0315] 実施例11

(2R)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-エチルスルホニル-4-ピペリジル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (11)

[0316] 工程7-4で合成した化合物((2R)-A4g-f) (0.390 g, 0.795 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.131 g, 1.29 mmol)を加え、氷冷下、エタンスルホニルクロリド(0.123 g, 0.954 mmol)を加え室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽

出し濃縮した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０→９６：４）にて精製し、標記化合物（０．３６７ g, ０．６３１ mmol, ７９％ Yield）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.28-1.40 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.80-1.88 (2H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.11 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.73-2.82 (2H, m), 3.02 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.65-3.70 (2H, m), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.96 (1H, s), 8.15 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 582, 584 ($M+H$) $^+$.

[0317] 実施例 12

(2R)-7-ブromo-2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2,4-ジメチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (12)

[0318] (工程 12-1)

tert-ブチル 4-[(2R)-7-ブromo-2,4-ジメチル-5-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート ((2R)-A4h)

[0319] 工程 7-2 で合成した化合物 ((2R)-A3g) (2.00 g, 4.38 mmol) と WO 2011/140324 に記載されている方法に準じて合成した 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピル-1H-ピリジン-2-オン (0.869 g, 4.82 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.83 g, 2.95 mmol, 67％ Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.33-1.43 (2H, m)

, 1.45 (9H, s), 1.58-1.69 (5H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.66 (4H, m), 4.21 (2H, br s), 4.51 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.00 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 618, 620 ($M+H$)⁺.

[0320] (工程 1 2 - 2)

(2R) - 7 - ブロモ - 2, 4 - ジメチル - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - (4 - ピペリジル) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド
((2R) - A 4 h - f)

[0321] 工程 1 2 - 1 で合成した化合物 ((2R) - A 4 h) (1. 83 g, 2. 95 mmol) を用いて、工程 3 - 4 と同様な反応を行い標記化合物 (1. 53 g, 2. 95 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 518, 520 ($M+H$)⁺.

[0322] (工程 1 2 - 3)

(2R) - 7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 4 - ピペリジル) - 2, 4 - ジメチル - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (1 2)

[0323] 工程 1 2 - 2 で合成した化合物 ((2R) - A 4 h - f) (1. 00 g, 1. 93 mmol) とアセトアルデヒド (1. 28 g, 28. 9 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行うことにより標記化合物 (0. 387 g, 0. 707 mmol, 37% Yield) を得た。

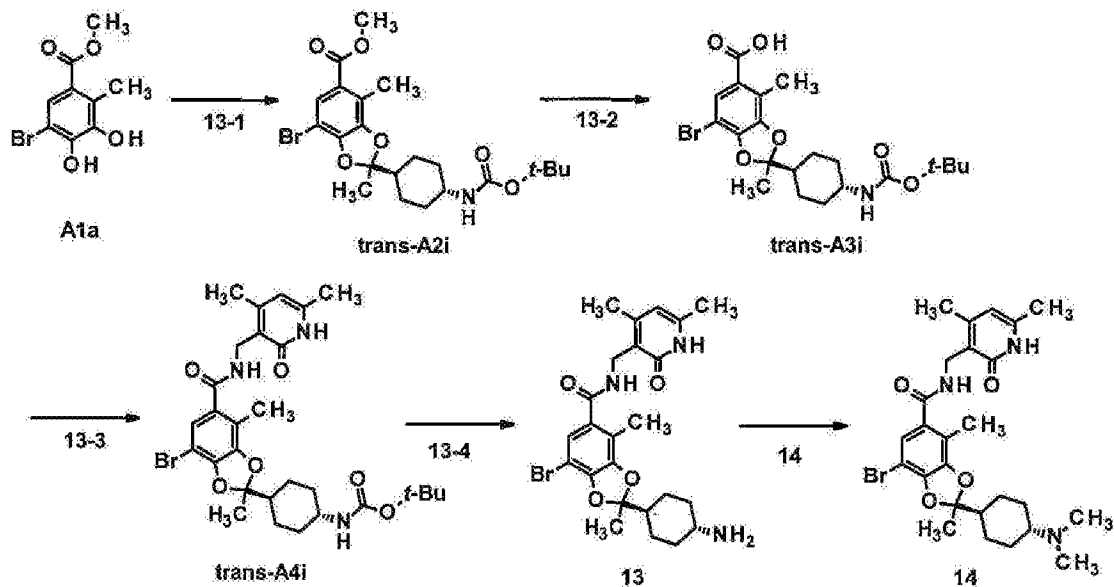
¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29-1.40 (2H, m), 1.46-1.56 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.65-1.73 (2H, m), 1.74-1.88 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.44-2.49 (2H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 4.22 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.88 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.12 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.

49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 546, 548 (M+H)⁺.

[0324] 実施例 1 3 および実施例 1 4

[化31]



実施例 1 3

2- (trans-4-アミノシクロヘキシル) -7-ブromo-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (13)

[0325] (工程 1 3-1)

メチル 7-ブromo-2- [trans-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (trans-A2i)

[0326] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (23.5 g, 90.0 mmol)、参考例 13 で合成した化合物 (S-13) (9.02 g, 43.1 mmol)、ドデカカルボニルニルテニウム (0) (1.44 g、2.25 mmol)、5- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) -1'

, 3', 5'-トリフェニル-1'-H-[1, 4']ビピラゾール (3.42 g, 6.75 mmol) を用いて工程1-1と同様な反応を行い、標記化合物 (38.9 g, 80.3 mmol, 89% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.15 (2H, m), 1.25-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.63 (3H, s), 1.79-1.87 (1H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.31-3.46 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

[0327] (工程13-2)

7-ブロモ-2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (trans-A3i)

[0328] 工程13-1で合成した化合物 (trans-A2i) (23.5 g, 48.5 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (22.8 g, 48.5 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.16 (2H, m), 1.25-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.35-3.48 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 7.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 468, 470 (M-H)⁻.

[0329] (工程13-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[7-ブロモ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (trans-A4i)

[0330] 工程13-2で合成した (trans-A3i) (22.8 g, 48.5 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (26

. 8 g, 44.3 mmol, 91% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02-1.15 (2H, m), 1.23-1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.75-1.84 (1H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.34-3.45 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 604, 606 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0331] (工程 13-4)

2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (13)

[0332] 工程 13-3 で合成した化合物 (trans-A4i) (6.04 g, 9.99 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0→30:70) にて精製し、標記化合物 (4.20 g, 8.33 mmol, 83% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.93-1.05 (2H, m), 1.08-1.23 (2H, m), 1.59 (3H, s), 1.73-1.85 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.39-2.49 (1H, m), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 504, 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0333] 実施例 14

7-ブロモ-2-[(trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (14)

(工程 14)

工程 13-4 で合成した化合物 (13) (21.0 g, 41.6 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (20.0 g, 37.6 mmol, 90% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.08-1.23 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.75-1.90 (5H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 532, 534 ($M+H$) $^+$.

[0334] 本化合物は以下の条件にて各エナンチオマーに分離した。

カラム: ダイセル CHIRALCEL OZ-3 4.6 mm ID x 150 mm L

溶出溶媒: n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 60:40:0.04 (V/V)

流速: 1.00 mL/min

温度: 35°C

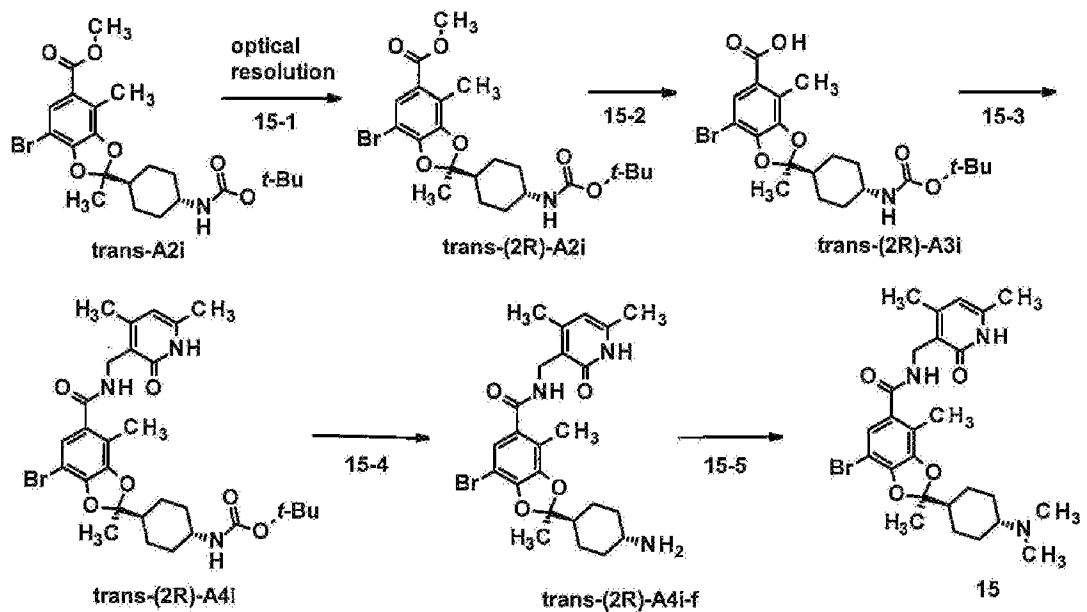
第1ピーク: 4.4分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -7.2$ (C = 1.0、クロロホルム))

第2ピーク: 6.6分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +9.0$ (C = 1.0、クロロホルム))

[0335] 実施例 15

(2R)-7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (15)

[化32]



[0336] (工程 15-1)

(2R)-メチル 7-ブromo-2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (trans-(2R)-A2i)

[0337] 工程 13-1 で合成した化合物 (trans-A2i) を以下の条件にて各エナンチオマーに分離した。

カラム：ダイセル CHIRALCEL OZ-H 4.6 mm ID x 250 mm L

溶出溶媒：n-ヘキサン：エタノール=98：2 (V/V)

流速：1.00 mL/min

温度：25℃

第1ピーク：11.2分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -6.5$ (C = 1.0, クロロホルム))

第2ピーク：12.3分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +6.3$ (C = 1.0, クロロホルム))

[0338] 以下の工程は、分取用キラルカラムを用いて分離され、R体と同定された第

2ピークの化合物 ((2R)-A2i) を用いて実施された。

[0339] (工程15-2)

((2R)-7-ブromo-2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (trans-(2R)-A3i))

[0340] 工程15-1で分離した化合物 ((2R)-A2i) (第2ピーク, 0.956 g, 1.97 mmol) を用いて工程1-2と同様の反応を行い、標記化合物 (0.903 g, 1.92 mmol, 97% Yield) を得た。

[0341] (工程15-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[(2R)-7-ブromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (trans-(2R)-A4i)

[0342] 工程15-2で合成した化合物 (trans-(2R)-A3i) (0.903 g, 1.92 mmol) を用いて工程1-3と同様の反応を行い、標記化合物 (0.801 g, 1.32 mmol, 69% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.03-1.15 (2H, m), 1.21-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.75-1.84 (1H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.34-3.45 (1H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.95 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.18 (1H, t, J = 6.0 Hz).

MS (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

[0343] (工程15-4)

((2R)-2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-

イル)メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (trans-(2R)-A4i-f)

[0344] 工程15-3で合成した化合物(trans-(2R)-A4i) (0.801 g, 1.32 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物(0.668 g, 1.32 mmol, 100% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93-1.05 (2H, m), 1.08-1.23 (2H, m), 1.59 (3H, s), 1.73-1.85 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.39-2.49 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz).

MS (ESI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

[0345] (工程15-5)

(2R)-7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(15)

[0346] 工程15-4で合成した化合物(trans-(2R)-A4i-f) (0.668 g, 1.32 mmol) を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物(0.616 g, 1.16 mmol, 87% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.08-1.20 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.75-1.90 (5H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.12 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.47 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

比旋光度 [α]_D²⁰ = -7.2 (C = 1.0、クロロホルム)

本化合物は、実施例14記載のキラルカラムを用いた分離条件において得られた第1ピークの化合物と一致した。

[0347] 実施例 16

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]
-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリ
ジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール
-5-カルボキサミド(16)

[0348] (工程 16-1)

tert-ブチル N-[trans-4-[7-ブロモ-5-[(4-メ
トキシ-6-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチルカル
バモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]
シクロヘキシル]カルバメート

[0349] 工程 13-2 で合成した 7-ブロモ-2-[trans-4-(tert-
ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-
ベンゾジオキソール-5-カルボン酸(0.243 g, 0.517
mmol)と WO20131201042 に記載されている方法に準じて合
成した 3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチル-1H-ピリジン
-2-オン塩酸塩(0.116 g, 0.568 mmol)を用いて工
程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物(0.237 g, 0.38
2 mmol, 74% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.06-1.21 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.59 (3H
, s), 1.73-1.85 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.07-3.20 (1H, m
, s), 3.78 (3H, s), 4.14 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.09 (1H, s), 6.74 (1H, d,
J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, s), 7.95 (1H, t, J = 4.4 Hz), 11.45 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 620, 622 (M+H)⁺.

[0350] (工程 16-2)

2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-ブロモ-N-[(4-
メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチル
]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0351] 工程 16-1 で合成した tert-ブチル N-[trans-4-[7-

ブロモ-5-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジ
オキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (0.237 g,
0.382 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化
化合物 (0.187 g, 0.359 mmol, 94% Yield) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89-1.04 (2H, m), 1.06-1.23 (2H, m), 1.5
7 (3H, s), 1.71-1.83 (5H, m), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.37-2.50 (
1H, m), 3.55 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.09 (1
H, s), 6.92 (1H, s), 7.93 (1H, t, $J = 4.8$ Hz).

MS (APCI) m/z : 520, 522 ($M+H$) $^+$.

[0352] (工程16-3)

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]
-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-
イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カ
ルボキサミド

[0353] 工程16-2で合成した2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-
7-ブロモ-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1H-ピリ
ジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソ
ール-5-カルボキサミド (0.187 g, 0.359 mmol) を用
いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.126 g, 0.
229 mmol, 64% Yield) を得た。

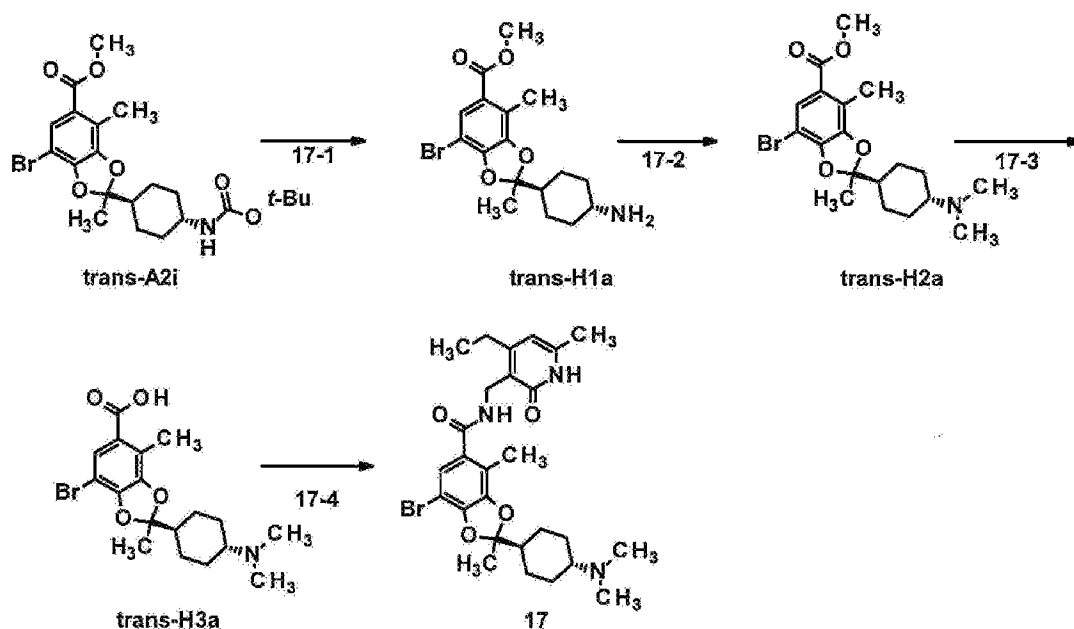
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.06-1.22 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.72-1.9
0 (5H, m), 2.00-2.21 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.12 (6H, s), 2.16 (3H, s
, 3.78 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.91 (1H, s)
, 7.93 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 11.4 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 548, 550 ($M+H$) $^+$.

[0354] 実施例17

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-
 -N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジ
 ン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール
 -5-カルボキサミド(17)

[化33]



[0355] (工程17-1)

メチル 2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-ブロモ-2,
 4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (*trans*-H1a)

[0356] 工程13-1で合成した化合物(*trans*-A2i)(0.200 g,
 0.413 mmol)を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化
 合物(0.160 g, 0.417 mmol, 100% Yield)
 を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.05-1.15 (2H, m), 1.24-1.33 (2H, m), 1.63
 (3H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 1.89-1.97 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.60-2.6
 8 (1H, m), 3.85 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 384, 386 (M+H)⁺.

[0357] (工程17-2)

メチル 7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (trans-H2a)

[0358] 工程17-1で合成した化合物 (trans-H1a) (0.124 g, 0.413 mmol) を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.124 g, 0.417 mmol, 93% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.16-1.31 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.78-1.86 (1H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 412, 414 (M+H)⁺.

[0359] (工程17-3)

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (trans-H3a)

[0360] 工程17-2で合成した化合物 (trans-H2a) (0.523 g, 1.27 mmol) を用いて工程6-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.597 g, 0.505 mmol, 47% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 398, 400 (M+H)⁺.

[0361] (工程17-4)

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (17)

[0362] 工程17-3で合成した化合物 (trans-H3a) (0.238 g, 0.597 mmol) とWO2011140324に記載されている方法に準じて合成した3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチル-1H

ーピリジンー2ーオン (0.119 g, 0.717 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い標記化合物 (0.245 g, 0.448 mmol, 75% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.21-1.30 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.75-1.90 (1H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.71 (2H, q, J = 7.7 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.99 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 5.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

[0363] 実施例18

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (18)

[0364] 工程17-3で合成した化合物 (trans-H3a) (0.297 g, 0.745 mmol) とWO2011140324に記載されている方法に準じて合成した3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピル-1H-ピリジン-2-オン (0.161 g, 0.894 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い標記化合物 (0.314 g, 0.560 mmol, 75% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.19-1.28 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.76-1.84 (1H, m), 1.92-1.98 (4H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.27 (9H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 4.51 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.96 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 560, 562 (M+H)⁺.

[0365] 実施例19

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-[trans-4-(エチルアミノ)シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カ

ルボキサミド (19)

[0366] 工程 13-4 で合成した化合物 (13) (0.500 g, 0.992 mmol) とアセトアルデヒド (0.440 g, 9.99 mmol) を用いて工程 3-5 と同様の反応を行うことにより標記化合物 (0.360 g, 0.676 mmol, 68% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.90-1.02 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.08-1.22 (2H, m), 1.59 (3H, s), 1.75-1.85 (3H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23-2.33 (1H, m), 2.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.12 (1H, t, J = 4.9 Hz).

MS (ESI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

[0367] 実施例 20

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-[trans-4-[N-エチル(N-メチル)アミノ]シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (20)

[0368] 実施例 19 で合成した化合物 (19) (0.100 g, 0.188 mmol) を用いて工程 3-5 と同様の反応を行うことにより標記化合物 (0.065 g, 0.119 mmol, 63% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.08-1.27 (2H, m), 1.59 (3H, s), 1.72-1.90 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24-2.343 (1H, m), 2.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

[0369] 実施例 21

7-ブロモ-2-[trans-4-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3

－イル)メチル]－2, 4－ジメチル－1, 3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド (21)

実施例19で合成した化合物(19) (0.160 g, 0.300 mmol)とアセトアルデヒド(0.132 g, 3.00 mmol)を用いて工程3－5と同様の反応を行うことにより標記化合物(0.065 g, 0.116 mmol, 39% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.93 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.08–1.27 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.72–1.90 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.44 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.49 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 560, 562 ($M+H$) $^+$.

[0370] 実施例22

7－ブロモ－2－[(2S, 5R)－5－(ジメチルアミノ)テトラヒドロピラン－2－イル]－N－[(4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル]－2, 4－ジメチル－1, 3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド (22)

[0371] (工程22－1)

メチル 7－ブロモ－2－[(2S, 5R)－5－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン－2－イル]－2, 4－ジメチル－1, 3－ベンゾジオキソール－5－カルボキシレート

[0372] 参考例1で合成した化合物(A1a) (0.400 g, 1.53 mmol)とWO 2007105154に記載されている方法に準じて合成したtert－ブチル N－[(3R, 6S)－6－エチニルテトラヒドロピラン3－イル]カルバメート(0.414 g, 1.84 mmol)を用いて工程13－1と同様な反応を行い、標記化合物(0.443 g, 0.911 mmol, 59% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.22–1.34 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.52–1.63 (1H, m), 1.67–1.76 (3H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.10–2.19 (1H, m), 2.3

9 (3H, s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 4.21-4.41 (1H, m), 7.68 (1H, s).

[0373] (工程 22-2)

7-ブromo-2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0374] 工程 22-1 で合成したメチル 7-ブromo-2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (0.443 g, 0.911 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.423 g, 0.895 mmol, 98% Yield) を得た。

[0375] (工程 22-3)

tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[7-ブromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート

[0376] 工程 22-2 で合成した 7-ブromo-2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (0.423 g, 0.895 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.212 g, 0.349 mmol, 39% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.34 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.50-1.62 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.75-1.87 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.97-3.06 (1H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.52-3.74 (1H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.97 (1H, s), 7.01 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 606, 608 (M+H)⁺.

[0377] (工程 22-4)

2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

工程 22-3 で合成した tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[7-ブロモ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート (0.212 g, 0.349 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.177 g, 0.350 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 506, 508 (M+H)⁺.

[0378] (工程 22-5)

7-ブロモ-2-[(2S, 5R)-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (22)

工程 22-4 で合成した 2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0.177 g, 0.350 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.169 g, 0.316 mmol, 90% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.29-1.47 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.73-1.80 (1H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.16-2.23 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.49-3.56 (1H,

m), 3.99-4.05 (1H, m), 4.21 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.15 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 11.49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 534, 536 ($M+H$)⁺.

[0379] 実施例 2 3

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (23)

[0380] 実施例 1 4 で合成した化合物 (14) (200 mg, 0.376 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、4 M塩酸-1, 4-ジオキサン (0.094 mL, 0.376 mmol) および10%パラジウム炭素触媒 (0.200 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。窒素置換後、触媒をセライトろ過し、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣に1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、20%メタノール-ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、脱ブロム化された標記化合物 (0.098 g, 0.215 mmol, 57% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19-1.32 (4H, m), 1.54 (3H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.93-2.05 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.19-2.29 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 454 ($M+H$)⁺.

[0381] 実施例 2 4

7-ブromo-2- [trans-4- [(ジメチルアミノ) メチル] シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (24)

[0382] (工程 24-1)

メチル 7-ブロモ-2-[trans-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

[0383] 参考例1で合成した化合物(A1a)(0.800 g, 3.06 mmol)と参考例16で合成した化合物(S-16)(1.09 g, 4.60 mmol)を用いて工程13-1と同様な反応を行い、標記化合物(1.28 g, 2.57 mmol, 84% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.88-1.00 (2H, m), 1.16-1.27 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.63 (3H, s), 1.78-1.88 (3H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.85 (3H, s), 4.59 (1H, br s), 7.66 (1H, s).

[0384] (工程24-2)

7-ブロモ-2-[trans-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0385] 工程24-1で合成したメチル 7-ブロモ-2-[trans-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート(1.28 g, 2.57 mmol)を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物(1.24 g, 2.57 mmol, 100% Yield)を得た。

[0386] (工程24-3)

tert-ブチル N-[[trans-4-[7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]メチル]カルバメート

[0387] 工程24-2で合成した7-ブロモ-2-[trans-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-2,4-ジメチル

ルー 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (1.24 g, 2.57 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.26 g, 2.04 mmol, 80% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.88-1.00 (2H, m), 1.15-1.27 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.77-1.86 (3H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.59 (1H, br s), 5.95 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 11.55 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 618, 620 (M^+)

[0388] (工程 24-4)

2-[trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0389] 工程 24-3 で合成した tert-ブチル N-[[trans-4-[7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]メチル]カルバメート (1.26 g, 2.04 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、アミノ体である標記化合物 (0.923 g, 1.78 mmol, 87% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z : 518, 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0390] (工程 24-5)

7-ブロモ-2-[trans-4-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (24)

[0391] 工程 24-4 で合成した 2-[trans-4-(アミノメチル)シクロヘ

キシル] - 7 - ブロモ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (0 . 2 0 0 g , 0 . 3 8 6 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0 . 1 1 6 g , 0 . 2 1 3 mmol , 5 5 % Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.89-1.00 (2H, m), 1.19-1.30 (2H, m), 1.43-1.53 (1H, m), 1.60 (3H, s), 1.81-1.96 (5H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.21 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

[0392] 実施例 25

7 - ブロモ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (25)

[0393] (工程 25 - 1)

tert - ブチル 4 - [(7 - ブロモ - 5 - メトキシカルボニル - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[0394] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (0 . 2 0 0 g , 0 . 7 6 6 mmol) と、参考例 10 で合成した化合物 (S-10) (0 . 2 5 7 g , 1 . 1 5 mmol) を用いて工程 1 - 1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0 . 2 8 0 g , 0 . 5 7 8 mmol , 7 6 % Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.13-1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70 (3H, s), 1.71-1.80 (3H, m), 1.94 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.64-2.73 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.69 (1H, s).

[0395] (工程 25 - 2)

7-ブロモ-2-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0396] 工程25-1で合成したtert-ブチル 4-[(7-ブロモ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.280 g, 0.578 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (0.258 g, 0.548 mmol, 95% Yield) を得た。

[0397] (工程25-3)

tert-ブチル 4-[[7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[0398] 工程25-2で合成した7-ブロモ-2-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (0.258 g, 0.548 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (0.327 g, 0.564 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.10-1.27 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.66 (3H, s), 1.69-1.79 (3H, m), 1.91 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.63-2.74 (2H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 4.50 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.96 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.25 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

[0399] (工程25-4)

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(4-ピペリジルメ

チル) - 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0400] (工程25-3で合成したtert-ブチル 4-[[7-ブロモ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.327 g, 0.564 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.235 g, 0.466 mmol, 83% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

[0401] (工程25-5)

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-2-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (25)

[0402] 工程25-4で合成した7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-2-(4-ピペリジルメチル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (0.235 g, 0.466 mmol) を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.198 g, 0.382 mmol, 82% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.12-1.29 (2H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.65 (3H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.89 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.95 (1H, s), 8.16 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

[0403] 実施例26

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-[(1-エチル-4-ピペリジル)メチル]

ル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (26)

[0404] 工程 25 - 4 で合成した 7 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 2 - (4 - ピペリジルメチル) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (1.00 g, 1.98 mmol) とアセトアルデヒド (0.873 g, 19.8 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.632 g, 1.19 mmol, 60% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12-1.26 (2H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 1.65 (3H, s), 1.65-1.72 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 1.89 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.73-2.80 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.96 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.50 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

[0405] 実施例 27

7 - ブロモ - 2 - [[cis - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] メチル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (27)

[0406] (工程 27 - 1)

メチル 7 - ブロモ - 2 - [[cis - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシレート

[0407] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (0.800 g, 0.306 mmol) と、参考例 11 で合成した化合物 (S-11) (1.09 g, 4.60 mmol) を用いて工程 13 - 1 と同様な反応を行い、標記化

合物 (1.47 g, 2.96 mmol, 96.4% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.37 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.56-1.75 (5H, m), 1.69 (3H, s), 1.94 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.49 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.66-3.74 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.58 (1H, br s), 7.68 (1H, s).

[0408] (工程 27-2)

7-ブromo-2-[[cis-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0409] 工程 27-1 で合成したメチル 7-ブromo-2-[[cis-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (1.47 g, 2.96 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.43 g, 2.96 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z : 506, 508 ($M+\text{Na}$) $^+$.

[0410] (工程 27-3)

tert-ブチル N-[[cis-4-[[7-ブromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]メチル]シクロヘキシル]カルバメート

[0411] 工程 27-2 で合成した 7-ブromo-2-[[cis-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (1.43 g, 2.99 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.68 g, 2.71 mmol, 92% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.36 (9H, s), 1.40-1.49 (8H, m), 1.66 (3H

, s), 1.66-1.75 (1H, m), 1.90 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.28-3.37 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.85 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.96 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.1 Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

[0412] (工程 27-4)

2-[(cis-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[0413] 工程 27-3 で合成した tert-ブチル N-[(cis-4-[[7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル)メチル]シクロヘキシル]カルバメート (1.68 g, 2.71 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.961 g, 1.85 mmol, 68% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

[0414] (工程 27-5)

7-ブロモ-2-[[cis-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (27)

[0415] 工程 27-4 で合成した 2-[(cis-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0.200 g, 0.386 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.112 g

, 0.205 mmol, 53% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43–1.56 (4H, m), 1.60–1.73 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.92–1.98 (1H, m), 2.02 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.13–2.20 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 546, 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0416] 実施例 28

7-ブロモ-2-[[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (28)

[0417] (工程 28-1)

メチル 7-ブロモ-2-[[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

[0418] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (0.800 g, 0.306 mmol) と、参考例 12 で合成した化合物 (S-12) (1.09 g, 4.60 mmol) を用いて工程 13-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.17 g, 2.96 mmol, 96% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01–1.17 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.43–1.60 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.82–1.92 (4H, m), 1.98 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.26–3.40 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.34 (1H, br s), 7.68 (1H, s).

[0419] (工程 28-2)

7-ブロモ-2-[[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0420] 工程 28-1 で合成したメチル 7-ブromo-2-[[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (1.17 g, 2.36 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.14 g, 2.36 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 482, 484 (M-H)⁻.

[0421] (工程 28-3)

tert-ブチル N-[[trans-4-[[7-bromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]メチル]シクロヘキシル]カルバメート

[0422] 工程 28-2 で合成した 7-ブromo-2-[[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (1.14 g, 2.36 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.39 g, 2.24 mmol, 95% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.96-1.13 (4H, m), 1.30-1.46 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.64 (3H, s), 1.68-1.81 (4H, m), 1.85 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.06-3.15 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

[0423] (工程 28-4)

2-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-7-bromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0424] 工程 28-3 で合成した *tert*-ブチル N-[*trans*-4-[[7-ブromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]メチル]シクロヘキシル]カルバメート (1.39 g, 2.24 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.830 g, 1.60 mmol, 71% Yield) を得た。

MS (ESI) *m/z*: 518, 520 (M+H)⁺.

[0425] (工程 28-5)

7-ブromo-2-[[*trans*-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (28)

[0426] 工程 28-4 で合成した 2-[(*trans*-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (0.200 g, 0.386 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.137 g, 0.251 mmol, 65% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.00-1.26 (4H, m), 1.46-1.58 (1H, m), 1.65 (3H, s), 1.85-1.99 (4H, m), 1.88 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.14 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.16-2.22 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.99 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 546, 548 (M+H)⁺.

[0427] 実施例 29

(2R)-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]オキシメチル]-1,3-ベンゾ

ジオキソールー５－カルボキサミド（２９）

[0428]（工程２９－１）

tert-ブチル（３Ｓ）－３－[[（２Ｒ）－７－ブロモ－５－メトキシカルボニル－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソールー２－イル]メトキシ]ピロリジン－１－カルボキシレート

[0429] 参考例１で合成した化合物（Ａ１ａ）（２．１５ ｇ， ８．２４ ｍｍｏｌ）と *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132 (8), pp 2570-2572 に記載されている方法に準じて合成した *tert*-ブチル（３Ｓ）－３－プロピ－２－インオキシピロリジン－１－カルボキシレート（２．７８ ｇ， １２．４ ｍｍｏｌ）を用いて工程１－１と同様な反応を行い、標記化合物ラセミ体（１．９８ ｇ， ４．０７ ｍｍｏｌ， ５０％ *Yield*）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.74 (3H, s), 1.84-1.93 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.25-3.47 (4H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.13-4.18 (1H, m), 7.69 (1H, s).

[0430] 本化合物は以下の条件にて各ジアステレオマーを分離した。

カラム：ダイセル CHIRALCEL AY-H 4.6 mm ID x 250 mm L

溶出溶媒：*n*-ヘキサン：２－プロパノール＝９０：１０（*V/V*）

流速：１．００ mL/min

温度：４０℃

第１ピーク：８．４分

第２ピーク：１０．３分

[0431] 以下、分取用キラルカラムを用いて分離された第２ピークを用いて実施した。

[0432]（工程２９－２）

（２Ｒ）－７－ブロモ－２－[[（３Ｓ）－１－*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン－３－イル]オキシメチル]－２，４－ジメチル－１，３－

ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0433] 工程29-1で合成した *tert*-ブチル (3*S*)-3-[[(2*R*)-7-ブロモ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート (第2ピーク, 1.20 g, 2.47 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (1.17 g, 2.47 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) *m/z*: 470, 472 (M-H)⁻.

[0434] (工程29-3)

tert-ブチル (3*S*)-3-[[(2*R*)-7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート

[0435] 工程29-2で合成した (2*R*)-7-ブロモ-2-[[(3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシメチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (1.17 g, 2.47 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (1.32 g, 2.18 mmol, 89% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.71 (3H, br s), 1.82-1.98 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.29-3.47 (4H, m), 3.64 (2H, s), 4.12-4.17 (1H, m), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.97 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, br s).

MS (APCI) *m/z*: 606, 608 (M+H)⁺.

[0436] (工程29-4)

(2*R*)-7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル]-2,4-ジメチル-2-[[(3*S*)-ピロリジン-3-イル] オキシメチル]-1,3-ベンゾジオキソ-

ルー 5 - カルボキサミド

[0437] 工程 29-3 で合成した *tert*-ブチル (3*S*)-3-[[(2*R*)-7-ブromo-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート (1.30 g, 2.14 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.01 g, 1.99 mmol, 93% Yield) を得た。

MS (APCI) *m/z*: 506, 508 (M+H)⁺.

[0438] (工程 29-5)

(2*R*)-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[[(3*S*)-1-メチルピロリジン-3-イル]オキシメチル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (29)

[0439] 工程 29-4 で合成した (2*R*)-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[[(3*S*)-ピロリジン-3-イル]オキシメチル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (0.500 g, 0.987 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.442 g, 0.849 mmol, 86% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.52-1.61 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.18-2.27 (2H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 3.63 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.06-4.12 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.96 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.50 (1H, s).

MS (APCI) *m/z*: 520, 522 (M+H)⁺.

[0440] 実施例 30

7-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(30)

[0441] (工程 30-1)

メチル 2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

[0442] 参考例 2 で合成した化合物 (A1b) (0.300 g, 1.38 mmol) と、参考例 8 で合成した化合物 (S8-2) (0.489 g, 2.08 mmol) を用いて工程 13-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.555 g, 1.23 mmol, 89% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.55 (3H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 1.92-2.16 (4H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.40-2.52 (1H, m), 2.67-2.77 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89-4.02 (1H, m), 4.54-4.68 (1H, m), 7.52 (1H, s).

[0443] (工程 30-2)

2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0444] 工程 30-1 で合成したメチル 2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (0.555 g, 1.23 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.538 g, 1.23 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 436 (M-H)⁻.

[0445] (工程 30-3)

tert-ブチル N-[6-[7-クロロ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]カルバメート

[0446] 工程 30-2 で合成した 2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボン酸 (0.538 g, 1.23 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.683 g, 1.20 mmol, 97% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.68-1.84 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28-2.40 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 3.90-4.02 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.7 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 572 (M+H)⁺.

[0447] (工程 30-4)

2-(2-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[0448] 工程 30-3 で合成した *tert*-ブチル N-[6-[7-クロロ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]カルバメート (0.683 g, 1.20 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.564 g, 1.20 mmol, 100% Y

i e l d) を得た。

MS (APCI) m/z: 472 (M+H)⁺.

[0449] (工程 30-5)

7-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド(30)

[0450] 工程 30-4 で合成した 2-(2-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド(0.257 g, 0.543 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物(0.057 g, 0.115 mmol, 21% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.52 (3H, s), 1.59-1.66 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 1.78-1.98 (4H, m), 1.94 (6H, s), 2.00-2.13 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30-2.42 (1H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.85 (1H, s), 6.84 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.8 Hz), 11.47 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 500 (M+H)⁺.

[0451] 実施例 31

(2R)-7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド(31)

[0452] (工程 31-1)

tert-ブチル 4-[(2R)-7-クロロ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[0453] 参考例2で合成した化合物 (A1b) (8.50 g, 39.2 mmol) と WO 2008156739 に記載されている方法に準じて合成した tert-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシレート (12.3 g, 58.9 mmol) を用いて工程1-1と同様な反応を行い、標記化合物ラセミ体 (8.47 g, 19.9 mmol, 50.7% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.30-1.45 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.67 (3H, s), 1.78-1.87 (2H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.58-2.73 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.10 (2H, m), 7.55 (1H, s).

[0454] 本化合物は以下の条件にて各ジアステレオマーを分離した。

カラム: ダイセル CHIRALCEL OZ-H 4.6 mm ID x 250 mm L

溶出溶媒: n-ヘキサン: 2-プロパノール: メタノール = 97:1:2 (V/V)

流速: 1.00 mL/min

温度: 40°C

第1ピーク: 7.1分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -18.4$ (C = 1.0, クロロホルム))

第2ピーク: 7.9分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +17.7$ (C = 1.0, クロロホルム))

[0455] 以下、分取用キラルカラムを用いて分離された第2ピークを用いて実施した。

[0456] (工程31-2)

(2R)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0457] 工程31-1で合成した tert-ブチル 4-[(2R)-7-クロロ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール

ー２－イル] ピペリジンー１－カルボキシレート (第２ピーク, 1.01 g, 2.37 mmol) を用いて工程１－２と同様な反応を行い、標記化合物 (0.827 g, 2.01 mmol, 85% Yield) を得た。

[0458] (工程３１－３)

t e r t－ブチル ４－[(2R)－７－クロロ－５－[(4, 6－ジメチル－２－オキソ－１, ２－ジヒドロピリジン－３－イル) メチルカルバモイル]－２, ４－ジメチル－１, ３－ベンゾジオキサール－２－イル] ピペリジン－１－カルボキシレート

[0459] 工程３１－２で合成した (2R)－２－(1－t e r t－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル)－７－クロロ－２, ４－ジメチル－１, ３－ベンゾジオキサール－５－カルボン酸 (0.827 g, 2.01 mmol) を用いて工程１－３と同様な反応を行い、標記化合物 (0.986 g, 1.81 mmol, 90% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.31-1.43 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.75-1.86 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.60-2.72 (2H, m), 4.13-4.28 (2H, m), 4.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.95 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 546 (M+H)⁺.

[0460] (工程３１－４)

(2R)－７－クロロ－N－[(4, 6－ジメチル－２－オキソ－１, ２－ジヒドロピリジン－３－イル) メチル]－２, ４－ジメチル－２－(４－ピペリジル)－１, ３－ベンゾジオキサール－５－カルボキサミド

[0461] 工程３１－３で合成した t e r t－ブチル ４－[(2R)－７－クロロ－５－[(4, 6－ジメチル－２－オキソ－１, ２－ジヒドロピリジン－３－イル) メチルカルバモイル]－２, ４－ジメチル－１, ３－ベンゾジオキサール－２－イル] ピペリジン－１－カルボキシレート (0.986 g, 1.81 mmol) を用いて工程３－４と同様な反応を行い、標記化合物

(0.805 g, 1.81 mmol, 100% Yield)を得た。

MS (APCI) m/z : 446 (M+H)⁺.

[0462] (工程31-5)

(2R)-7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (31)

[0463] 工程31-4で合成した(2R)-7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(4-ピペリジル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0.805 g, 1.81 mmol)とアセトアルデヒド (1.19 g, 27.1 mmol)を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.508 g, 1.07 mmol, 59% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29-1.42 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.66-1.89 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.87-2.88 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.84 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 474 (M+H)⁺.

[0464] 実施例32

7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[trans-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (32)

[0465] (工程32-1)

メチル 2-[trans-4-[tert-ブトキシカルボニル (メチル

）アミノ] シクロヘキシル] -7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

[0466] 参考例2で合成した化合物 (A1b) (0.300 g, 1.38 mmol) と参考例14で合成した化合物 (S-14) (0.493 g, 2.08 mmol) を用いて工程13-1と同様な反応を行い、標記化合物 (0.475 g, 1.05 mmol, 76% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.24-1.52 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.63 (3H, s), 1.72-1.86 (3H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.71 (3H, br s), 3.60-4.06 (1H, m), 3.85 (3H, s), 7.53 (1H, s).

[0467] (工程32-2)

2-[trans-4-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]シクロヘキシル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0468] 工程32-1で合成したメチル 2-[trans-4-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]シクロヘキシル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (0.475 g, 1.05 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (0.460 g, 1.05 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.52 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.65 (3H, s), 1.72-1.86 (3H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.71 (3H, br s), 7.77 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 438 (M-H)⁻.

[0469] (工程32-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[7-クロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル

] シクロヘキシル] -N-メチル-カルバメート

[0470] 工程 3 2-2 で合成した 2-[*trans*-4-[*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]シクロヘキシル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (0.460 g, 1.05 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.559 g, 0.973 mmol, 93% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.24-1.50 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.71-1.81 (3H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, br s), 3.58-4.06 (1H, br m), 4.49 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.96 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 5.2 Hz), 12.2 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 574 (M+H)⁺.

[0471] (工程 3 2-4)

7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[*trans*-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (32)

[0472] 工程 3 2-3 で合成した *tert*-ブチル N-[*trans*-4-[7-クロロ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]-N-メチル-カルバメート (0.559 g, 0.973 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.297 g, 0.626 mmol, 64% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87-0.99 (2H, m), 1.08-1.21 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.74-1.87 (3H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.10 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.

84 (1H, s), 6.82 (1H, s), 8.12 (1H, t, J = 4.8 Hz).

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

[0473] 実施例 3 3

7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-[trans-4-[ホルミル(メチル)アミノ]シクロヘキシル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (33)

[0474] 工程 32-4 で合成した化合物 (32) (0.100 g, 0.211 mmol) をトルエン (4 mL) およびギ酸 (2 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.001 g, 0.011 mmol) を加え 8 時間還流した。反応液を減圧下にて濃縮した後、酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 → 60 : 40) にて精製し、ホルミル体の標記化合物 (0.034 g, 0.069 mmol, 33% Yield) を得た。

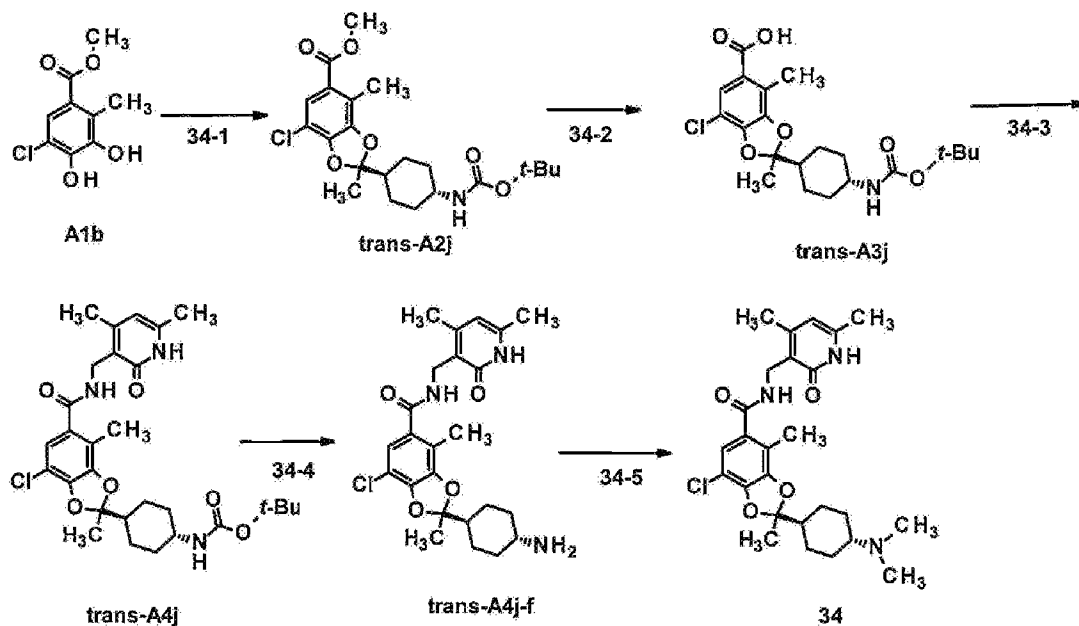
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.37-1.47 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.63-1.81 (4H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.45-3.50 (1H, m), 4.41 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.87 (1H, s), 8.12 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)⁺.

[0475] 実施例 3 4

7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (34)

[化34]



[0476] (工程34-1)

メチル 2- [trans-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (trans-A2j)

[0477] 参考例2で合成した化合物 (A1b) (1.00 g, 4.62 mmol) と参考例13で合成した化合物 (S-13) (1.55 g, 6.93 mmol) を用いて工程13-1と同様な反応を行い、標記化合物 (1.00 g, 2.28 mmol, 49% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.16 (2H, m), 1.24-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.62 (3H, s), 1.78-1.88 (1H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.33-3.46 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.53 (1H, s).

[0478] (工程34-2)

2- [trans-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (trans-A3j)

[0479] 工程34-1で合成した化合物 (trans-A2j) (1.00 g,

2.28 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.972 g, 2.28 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.16 (2H, m), 1.24-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64 (3H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 4.39 (1H, br s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 424 (M-H)⁻.

[0480] (工程 34-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[7-クロロ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (trans-A4j)

[0481] 工程 34-2 で合成した化合物 (trans-A3j) (0.972 g, 2.28 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.676 g, 1.21 mmol, 52.9% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.16 (2H, m), 1.23-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.76-1.84 (1H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.30-3.46 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.97 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 6.1 Hz).

MS (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

[0482] (工程 34-4)

2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (trans-A4j-f)

[0483] 工程 3 4 - 3 で合成した化合物 (t r a n s - A 4 j) (0 . 6 7 6 g , 1 . 2 1 m m o l) を用いて工程 3 - 4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0 . 5 5 5 g , 1 . 2 1 m m o l , 1 0 0 % Y i e l d) を得た。

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

[0484] (工程 3 4 - 5)

7-クロロ-2-[t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (3 4)

[0485] 工程 3 4 - 4 で合成した化合物 (t r a n s - A 4 j - f) (0 . 5 5 5 g , 1 . 2 1 m m o l) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0 . 4 2 5 g , 0 . 8 7 2 m m o l , 7 2 % Y i e l d) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04-1.21 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.73-1.90 (5H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.11 (6H, s), 2.14 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.84 (1H, s), 8.12 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.47 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

[0486] 本化合物は以下の条件にて各エナンチオマーを分離した。

カラム: ダイセル C H I R A L C E L O Z - H 4 . 6 m m I D x 2 5 0 m m L

溶出溶媒: n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 6 0 : 4 0 : 0 . 0 4 (V/V)

流速: 1 . 0 0 m L / m i n

温度: 3 5 °C

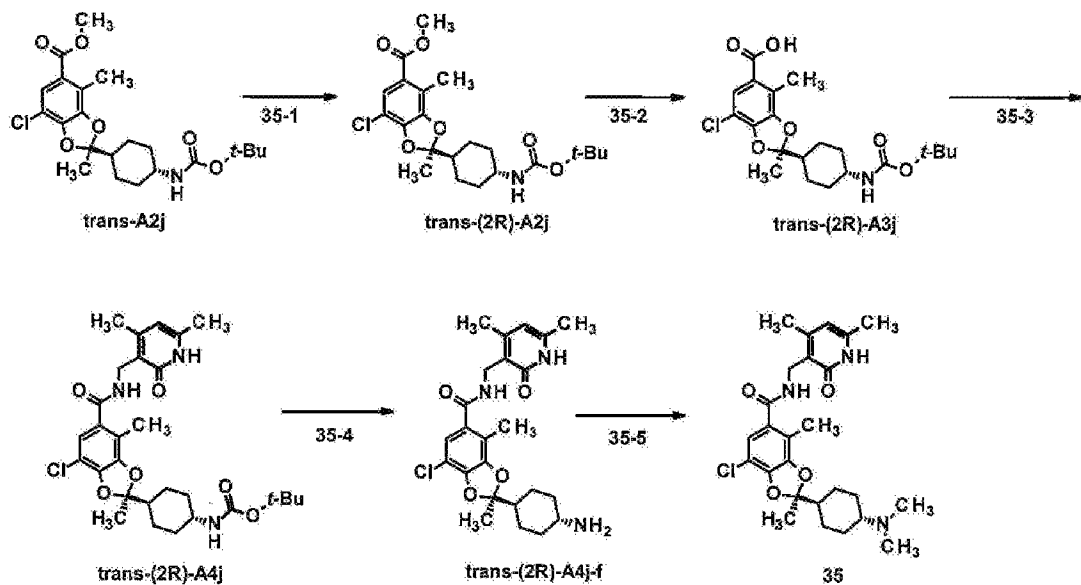
第1ピーク: 6 . 5 分 (比旋光度 [α]_D²⁰ = + 1 . 0 (C = 1 . 0、クロロホルム))

第2ピーク：9.6分（比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -0.9$ （ $C = 1$ ，0、クロロホルム））

[0487] 実施例35

(2R)-7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (35)

[化35]



[0488] (工程35-1)

メチル (2R)-2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (*trans*-(2R)-A2j)

[0489] 工程34-1で合成した化合物 (*trans*-A2j) を以下の条件にて各エナンチオマーを分離した。

カラム：ダイセル CHIRALCEL OZ-H 4.6mmID×250mmL

溶出溶媒：n-ヘキサン：エタノール=98：2 (V/V)

流速：1.00 mL/min

温度：25℃

第1ピーク：10.7分 ($[\alpha]_D^{20} = -18.3$ ($C = 0.9$
2、クロロホルム))

第2ピーク：11.7分 ($[\alpha]_D^{20} = +18.3$ ($C = 0.9$
6、クロロホルム))

[0490] 以下、分取用キラルカラムを用いて分離された第2ピークを用いて実施した。

[0491] (工程35-2)

(2R)-2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)
シクロヘキシル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオ
キソール-5-カルボン酸 (trans-(2R)-A3j)

[0492] 工程35-1で分離した化合物(trans-(2R)-A2j) (第2ピーク, 0.234 g, 0.532 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物(0.227 g, 0.532 mmol, 100% Yield)を得た。

[0493] (工程35-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[(2R)-7-クロロ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (trans-(2R)-A4j)

[0494] 工程35-2で合成した化合物(trans-(2R)-A3j) (0.227 g, 0.532 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物(0.298 g, 0.532 mmol, 100% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01-1.16 (2H, m), 1.23-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.76-1.84 (1H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.02-2.1

1 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.30-3.46 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.96 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.23 (1H, t, J = 6.1 Hz).

MS (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

[0495] (工程 3 5 - 4)

(2 R) - 2 - (trans-4-アミノシクロヘキシル) - 7-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (trans-(2 R)-A 4 j-f)

[0496] 工程 3 5 - 3 で合成した化合物 (trans-(2 R)-A 4 j) (0. 2 9 8 g, 0. 5 3 2 mmol) を用いて工程 3 - 4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 2 4 1 g, 0. 5 2 4 mmol, 98% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

[0497] (工程 3 5 - 5)

(2 R) - 7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (3 5)

[0498] 工程 3 5 - 4 で合成した化合物 (trans-(2 R)-A 4 j-f) (0. 2 4 1 g, 0. 5 2 4 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 1 8 7 g, 0. 3 8 3 mmol, 73% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.08-1.21 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.77-1.90 (5H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.11 (6H, s), 2.13 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.84 (1H, s), 8.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +1.0$ ($C = 1.0$ 、クロロホルム)

本化合物は、実施例 34 記載のキラルカラムを用いた分離条件において得られた第 1 ピークの化合物と一致した。

[0499] 実施例 36

7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (36)

[0500] 工程 13-3、工程 13-4、及び工程 13-5 と同様の方法によって、実施例 36 の化合物を得た。

[0501] (工程 36-1)

tert-ブチル N-[trans-4-[7-クロロ-5-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

[0502] 工程 34-2 で合成した化合物 (trans-A3j) (0.242 g, 0.568 mmol) と WO20131201042 に記載されている方法に準じて合成した 3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン塩酸塩 (0.128 g, 0.625 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.263 g, 0.456 mmol, 80% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05-1.22 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.73-1.87 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.05-3.22 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.93 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 11.4 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 576 (M+H) $^+$.

[0503] (工程 3 6 - 2)

2 - (t r a n s - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - クロロ - N - [(4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド

[0504] 工程 3 6 - 1 で合成した t e r t - ブチル N - [t r a n s - 4 - [7 - クロロ - 5 - [(4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチルカルバモイル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 2 - イル] シクロヘキシル] カルバメート (0. 2 6 3 g, 0. 4 5 6 m m o l) を用いて工程 3 - 4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 2 0 6 g, 0. 4 3 4 m m o l, 9 5 % Y i e l d) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.91-1.04 (2H, m), 1.08-1.22 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.71-1.82 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.38-2.47 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.93 (1H, t, $J = 4.3$ Hz).

MS (APCI) m/z : 476 (M+H) $^+$.

[0505] (工程 3 6 - 3)

7 - クロロ - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド (3 6)

[0506] 工程 3 6 - 2 で合成した t e r t - ブチル N - [t r a n s - 4 - [7 - クロロ - 5 - [(4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチルカルバモイル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 2 - イル] シクロヘキシル] カルバメート (0. 2 0 6 g, 0. 4 3 4 m m o l) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 1 5 7 g, 0. 3 1 1 m m o l, 7 2 % Y

i e l d) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.06–1.22 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.72–1.90 (5H, m), 2.00–2.19 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.12 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.93 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 11.4 (1H, brs).

MS (APCI) m/z : 504 (M+H) $^+$.

[0507] 実施例 37

7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (37)

[0508] (工程 37-1)

tert-ブチル N-[trans-4-[7-クロロ-5-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

[0509] 工程 34-2 で合成した化合物 (trans-A3j) (0.602 g, 1.41 mmol) と WO2011140324 に記載されている方法に従って合成した 3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン (0.259 g, 1.56 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.528 g, 0.920 mmol, 65% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02–1.15 (2H, m), 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.25–1.37 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.72–1.85 (1H, m), 1.89–1.97 (2H, m), 2.03–2.11 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.71 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.32–3.45 (1H, m), 4.39 (1H, br s), 4.51 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.22–7.31 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 574 (M+H) $^+$.

[0510] (工程 37-2)

2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-クロロ-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0511] 工程 37-1 で合成した tert-ブチル N-[trans-4-[7-クロロ-5-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (0.528 g, 0.920 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.436 g, 0.920 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

[0512] (工程 37-3)

7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (37)

[0513] 工程 37-2 で合成した 2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-7-クロロ-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (0.436 g, 0.920 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.399 g, 0.794 mmol, 86% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.12-1.19 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.77-1.89 (5H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.51 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.23 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.90 (1H, s), 6.84 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.

50 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 502 (M+H)⁺.

[0514] 実施例 38

7-クロロ-2-[(2S, 5R)-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (38)

[0515] (工程 38-1)

メチル 2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート

[0516] 参考例 2 で合成した化合物 (A1b) (0.250 g, 1.15 mmol) と WO2007105154 に記載されている方法に準じて合成した tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-エチルテトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート (0.390 g, 1.73 mmol) を用いて工程 13-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.379 g, 0.857 mmol, 74% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.21-1.35 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.52-1.63 (1H, m), 1.70, 1.71 (3H, s x2), 1.81-1.90 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12-4.30 (2H, m), 7.55 (1H, s).

[0517] (工程 38-2)

2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボン酸

[0518] 工程 38-1 で合成したメチル 2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート

(0.379 g, 0.858 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.346 g, 0.833 mmol, 97% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 426 (M-H)⁻.

[0519] (工程 38-3)

tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[7-クロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート

[0520] 工程 38-2 で合成した 2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボン酸 (0.348 g, 0.814 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.457 g, 0.813 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.21-1.33 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.50-1.72 (1H, m), 1.67, 1.68 (3H, s x2), 1.77-1.88 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.52-3.74 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.96 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 5.6 Hz), 11.73 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 562 (M+H)⁺.

[0521] (工程 38-4)

2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[0522] 工程 38-3 で合成した tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-]

7-クロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-2-イル] テトラヒドロピラン-3-イル] カルバメート (0.457 g, 0.813 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.343 g, 0.742 mmol, 91% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09-1.22 (1H, m), 1.29-1.44 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.62-1.71 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.42-2.58 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 4.19 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.88 (1H, s), 6.81 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

MS (APCI) m/z : 462 (M+H) $^+$.

[0523] (工程38-5)

7-クロロ-2-[(2S, 5R) -5-(ジメチルアミノ) テトラヒドロピラン-2-イル] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (38)

[0524] 工程38-4で合成した2-[(2S, 5R) -5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル] -7-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0.337 g, 0.730 mmol) を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.132 g, 0.269 mmol, 37% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.30-1.46 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.72-1.80 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.11 (6H, s), 2.14 (6H, s), 2.16 (3H, s), 3.12-3.20 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.20 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.84 (1H, s), 6.83 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 11.47 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 490 (M+H)⁺.

[0525] 実施例 39

7-クロロ-2-[(2S, 5R)-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (39)

[0526] (工程 39-1)

tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[7-クロロ-5-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート

[0527] 工程 38-2 で合成した 2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボン酸 (0.165 g, 0.386 mmol) と WO 20131201042 に記載されている方法に準じて合成した 3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン塩酸塩 (0.087 g, 0.424 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.191 g, 0.331 mmol, 86% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28-1.51 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.94-3.04 (1H, m), 3.25-3.36 (1H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.08 (1H, s), 6.78-6.85 (2H, m), 7.95 (1H, t, J = 4.8 Hz), 11.44 (1H, br s). MS APCI) m/z : 578 (M+H)⁺.

[0528] (工程 39-2)

2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-7-

クロロ-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0529] 工程39-1で合成したtert-ブチル N-[(3R,6S)-6-[7-クロロ-5-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート(0.189 g, 0.327 mmol)を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物(0.152 g, 0.318 mmol, 97% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.08-1.23 (1H, m), 1.30-1.47 (1H, m), 1.57-1.73 (1H, m), 1.60 (3H, s), 1.84-1.93 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.45-2.59 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.27-3.37 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.15 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.08 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 4.4 Hz).

MS (APCI) m/z: 478 (M+H)⁺.

[0530] (工程39-3)

7-クロロ-2-[(2S,5R)-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(39)

[0531] 工程39-2で合成した2-[(2S,5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-7-クロロ-N-[(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(0.150 g, 0.314 mmol)を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物(0.119 g, 0.234 mmol, 97% Yield)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28–1.48 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.72–1.80 (1H, m), 1.90–2.02 (1H, m), 2.09–2.20 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.12–3.20 (1H, m), 3.48–3.54 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.96–4.06 (1H, m), 4.16 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.95 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.4 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0532] 実施例 40

7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (40)

[0533] (工程 40-1)

tert-ブチル 4-[(7-クロロ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[0534] 参考例 2 で合成した化合物 (A1b) (1.10 g, 5.08 mmol) と参考例 10 で合成した化合物 (S-10) (1.70 g, 7.62 mmol) を用いて工程 1-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.45 g, 3.30 mmol, 65% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.14–1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70 (3H, s), 1.72–1.80 (3H, m), 1.94 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.60–2.80 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.92–4.15 (2H, m), 7.56 (1H, s).

[0535] (工程 40-2)

2-[(1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-7-クロロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0536] 工程 40-1 で合成した *tert*-ブチル 4-[(7-クロロ-5-メト

キシカルボニル-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.45 g, 3.30 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (1.27 g, 2.99 mmol, 91% Yield) を得た。

[0537] (工程40-3)

tert-ブチル 4-[[7-クロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

[0538] 工程40-2で合成した2-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) メチル]-7-クロロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (1.27 g, 2.99 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (1.67 g, 2.98 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.11-1.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.66 (3H, s), 1.69-1.79 (3H, m), 1.92 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.62-2.75 (2H, m), 3.92-4.12 (2H, m), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.97 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 6.1 Hz), 12.15 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

[0539] (工程40-4)

7-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル]-2, 4-ジメチル-2-(4-ピペリジルメチル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0540] 工程40-3で合成したtert-ブチル 4-[[7-クロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.67 g, 2

. 98 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.619 g, 1.34 mmol, 45% Yield) を得た。
MS (APCI) m/z : 460 (M+H)⁺.

[0541] (工程 40-5)

7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (40)

[0542] 工程 40-4 で合成した 7-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(4-ピペリジルメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (0.619 g, 2.98 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.612 g, 1.29 mmol, 96% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.15-1.30 (2H, m), 1.41-1.51 (1H, m), 1.65 (3H, s), 1.66-1.71 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.08 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.86 (1H, s), 8.16 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 474 (M+H)⁺.

[0543] 実施例 41

7-ブロモ-2-[cis-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (41)

[0544] (工程 41-1)

メチル 7-ブロモ-2-(1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキ

シレート

[0545] 参考例 1 で合成した化合物 (A 1 a) (1.75 g, 6.70 mmol) と参考例 15 で合成した化合物 (S-15) (1.67 g, 10.1 mmol) を用いて工程 1-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.923 g, 2.16 mmol, 32% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.60 (4H, m), 1.64 (3H, s), 1.76-1.99 (5H, m), 2.39 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (4H, s), 7.67 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 427, 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0546] (工程 4 1-2)

7-ブromo-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサソール-5-カルボン酸

[0547] 工程 4 1-1 で合成したメチル 7-ブromo-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサソール-5-カルボキシレート (0.893 g, 2.09 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.817 g, 1.98 mmol, 95% Yield) を得た。

[0548] (工程 4 1-3)

7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサソール-5-カルボキサミド

[0549] 工程 4 1-2 で合成した 7-ブromo-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサソール-5-カルボン酸 (0.817 g, 1.98 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (1.02 g, 1.87 mmol, 95% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-1.53 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.66-1.73 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.84-1.99 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (

3H, s), 2.16 (3H, s), 3.84 (4H, s), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 547, 549 ($M+H$)⁺.

[0550] (工程 4 1 - 4)

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-2-(4-オキソシクロヘキシル)-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[0551] 工程 4 1 - 3 で合成した 7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0. 817 g, 1. 98 mmol) を含水テトラヒドロフラン (2. 4 mL) に溶解し、4 M 塩酸/1, 4-ジオキサン (0. 819 mL, 3. 28 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。飽和重曹水を加え反応液を中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 100 : 0 → 95 : 5) にて精製し、標記化合物 (0. 292 g, 0. 580 mmol, 35% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 503, 505 ($M+H$)⁺.

[0552] (工程 4 1 - 5)

7-ブロモ-2-[cis-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (4 1)

[0553] 工程 4 1 - 4 で合成した 7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-2-(4-オキソシクロヘキシル)-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0. 292 g, 0. 580 mmol) と 2. 0 M

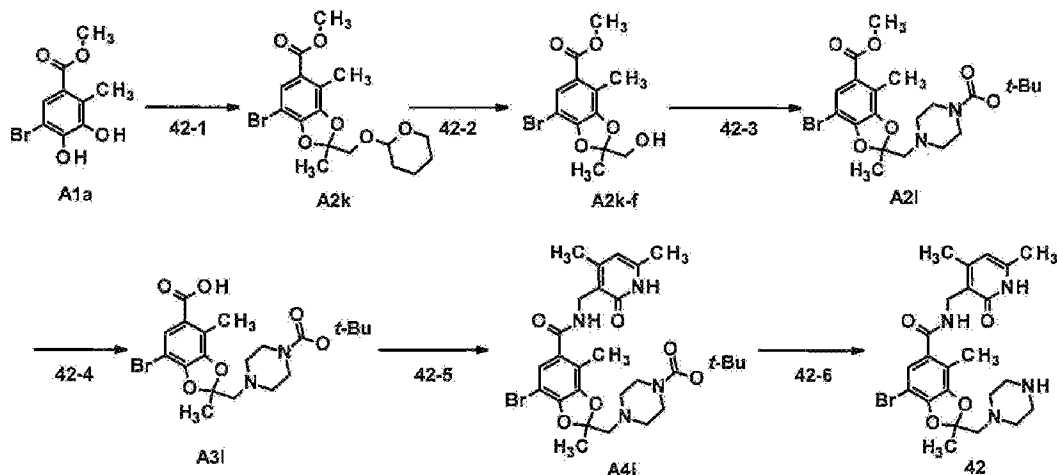
ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (2.90 mL, 5.79 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.089 g, 0.167 mmol, 29% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.39 (2H, m), 1.45-1.54 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.88-1.98 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.13 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.47 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 532, 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0554] 実施例 4 2

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (42)
[化36]



[0555] (工程 4 2-1)

メチル 7-ブロモ-2,4-ジメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A2k)

[0556] 参考例 1 で合成した化合物 (A1a) (19.0 g, 72.8 mmol) と 2-(2-プロピニルオキシ)テトラヒドロピラン (20.4 g, 146 mmol) を用いて工程 1-1 と同様な反応を行い、標記化合物

(23.5 g, 58.5 mmol, 80% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.66 (6H, m), 1.77 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.48–3.55 (1H, m), 3.66–3.73 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.88–3.94 (1H, m), 4.70–4.75 (1H, m), 7.68 (1H, s).

[0557] (工程42-2)

メチル 7-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A2k-f)

[0558] 工程42-1で合成した化合物 (A2k) (21.0 g, 52.3 mmol) のメタノール溶液 (156 mL) にp-トルエンスルホン酸-水和物 (0.498 g, 2.62 mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液の溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をセライトを用いてろ過し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 $\rightarrow$ 80:20) で精製し、標記化合物 (11.7 g, 37.0 mmol, 71% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.76 (3H, s), 2.02 (1H, br s), 2.43 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.88–3.94 (1H, m), 4.70–4.75 (1H, m), 7.73 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 317, 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0559] (工程42-3)

tert-ブチル 4-[(7-ブロモ-5-メトキシカルボニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (A2l)

[0560] 工程42-2で合成した化合物 (A2k-f) (0.250 g, 0.788 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に懸濁させ、氷冷下にてトリエチルアミン (0.239 g, 2.36 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.278 g, 0.985 mmol)

をを加えた後、1時間攪拌した。反応液に0℃で1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(0.220 g, 1.18 mmol)を加え、60℃で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。セライトを用いてろ過し、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0→86:14)で精製し、標記化合物(0.269 g, 0.554 mmol, 70% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 1.75 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48-2.60 (4H, m), 2.75 (2H, s), 3.17-3.27 (4H, m), 3.86 (3H, s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 485, 487 (M+H)⁺.

[0561] (工程42-4)

7-ブロモ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸(A31)

[0562] 工程42-3で合成した化合物(A21)(0.269 g, 0.554 mmol)を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物(0.261 g, 0.554 mmol, 100% Yield)を得た。

MS (APCI) m/z: 469, 471 (M+H)⁺.

[0563] (工程42-5)

tert-ブチル 4-[[7-ブロモ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(A41)

[0564] 工程42-4で合成した化合物(A31)(0.261 g, 0.554 mmol)を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物(0.233 g, 0.385 mmol, 70% Yield)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.72 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.40–2.70 (4H, m), 2.72 (2H, s), 3.23–3.33 (4H, m), 4.45–4.50 (2H, m), 5.93 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.13–7.18 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 605, 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0565] (工程 4 2 – 6)

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0566] 工程 4 2 – 5 で合成した化合物 (A 4 l) (0.233 g, 0.385 mmol) を用いて工程 3 – 4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.170 g, 0.336 mmol, 87% Yield) を得た。

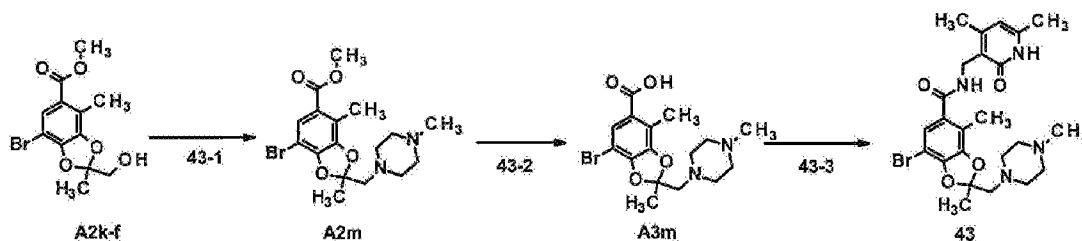
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.50–2.65 (4H, m), 2.69 (2H, s), 2.71–2.77 (4H, m), 4.48 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.94 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).

MS (APCI) m/z : 505, 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0567] 実施例 4 3

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (4 3)

[化37]



[0568] (工程 4 3 – 1)

メチル 7-ブロモ-2, 4-ジメチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A 2 m)

[0569] 工程 4 2-2 で合成した化合物 (A 2 k-f) (0.250 g, 0.788 mmol) と 1-メチルピペラジン (0.158 g, 1.58 mmol) を用いて工程 4 2-3 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 (0.138 g, 0.346 mmol, 44% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (3H, s), 2.11-2.45 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55-2.80 (4H, m), 2.75 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 399, 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0570] (工程 4 3-2)

7-ブロモ-2, 4-ジメチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A 3 m)

[0571] 工程 4 3-1 で合成した化合物 (A 2 m) (0.138 g, 0.346 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.133 g, 0.346 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (APCI) m/z : 385, 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0572] (工程 4 3-3)

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (4 3)

[0573] 工程 4 3-2 で合成した化合物 (A 3 m) (0.133 g, 0.346 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.096 g, 0.184 mmol, 53% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (3H, s), 2.15-2.45 (4H, m), 2.22 (6H,

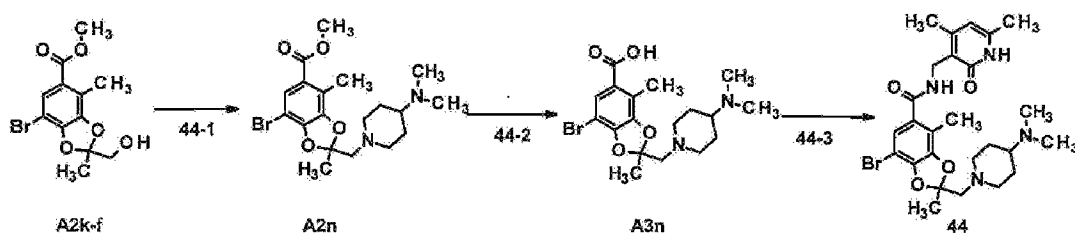
s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55–2.75 (4H, m), 2.72 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.01 (2H, s), 7.20–7.28 (1H, m), 11.85 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 519, 521 ($M+H$)⁺.

[0574] 実施例 4 4

7-ブロモ-2-[[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (4 4)

[化38]



[0575] (工程 4 4-1)

メチル-7-ブロモ-2-[[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A 2 n)

[0576] 工程 4 2-2 で合成した化合物 (A 2 k-f) (0.250 g, 0.788 mmol) と 4-ジメチルアミノピペリジン (0.600 g, 1.89 mmol) を用いて工程 4 2-3 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 (0.808 g, 1.89 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.22–1.38 (2H, m), 1.68–1.74 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.00–2.28 (3H, m), 2.30 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.73 (2H, s), 2.95–3.05 (2H, m), 3.84 (3H, s), 7.66 (1H, s).

[0577] (工程 4 4-2)

7-ブロモ-2-[[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]

－2，4－ジメチル－1，3－ベンゾジオキソール－5－カルボン酸（A 3 n）

[0578] 工程44－1で合成した化合物（A 2 n）（0.140 g， 0.328 mmol）を用いて工程1－2と同様な反応を行うことにより、標記化合物（0.135 g， 0.328 mmol， 100% Yield）を得た。

[0579] （工程44－3）

7－ブロモ－2－[[4－（ジメチルアミノ）－1－ピペリジル]メチル]－N－[(4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル]－2，4－ジメチル－1，3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド（44）

[0580] 工程44－2で合成した化合物（A 3 n）（0.135 g， 0.328 mmol）を用いて工程1－3と同様な反応を行うことにより、標記化合物（0.048 g， 0.088 mmol， 27% Yield）を得た。

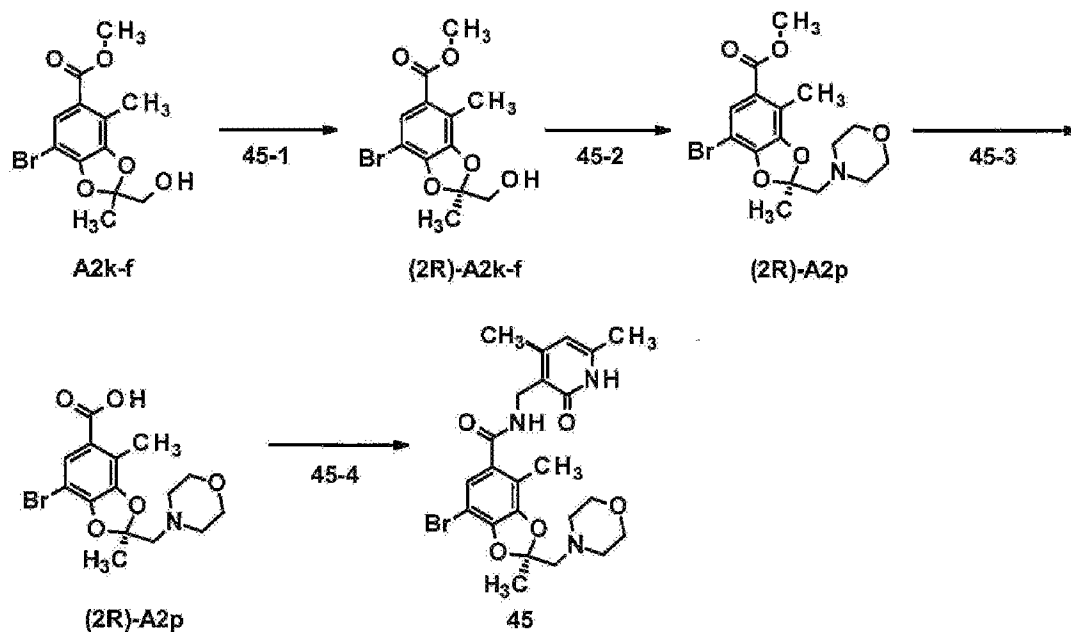
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10-1.23 (2H, m), 1.51-1.63 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.88-1.94 (1H, m), 2.07 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.70 (2H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.95 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 4.9 Hz), 11.50 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 547, 549 (M+H)⁺.

[0581] 実施例45

(2R)－7－ブロモ－N－[(4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル]－2，4－ジメチル－2－（モルホリノメチル）－1，3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド（45）

[化39]



[0582] (工程45-1)

メチル (2R)-7-ブromo-2,4-ジメチル-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート ((2R)-A2k-f)

[0583] 工程42-2で合成した化合物(A2k-f)を以下の条件にて各エナンチオマーを分離した。

カラム：ダイセル CHIRALCEL OZ-H 4.6mmID×250mmL

溶出溶媒：n-ヘキサン：2-プロパノール=90：10 (V/V)

流速：1.00 mL/min

温度：25℃

第1ピーク：6.6分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +7.1$ (C = 1.0、クロロホルム))

第2ピーク：7.8分 (比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -6.7$ (C = 1.0、クロロホルム))

[0584] 以下、分取用キラルカラムを用いて分離された第1ピークを用いて実施した

。

[0585] (工程45-2)

メチル (2R)-7-ブromo-2,4-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート ((2R)-A2p)

[0586] 工程45-1で合成した化合物 ((2R)-A2k-f) (第1ピーク, 10.0 g, 31.5 mmol) を用いて工程42-3と同様な反応を行うことにより、標記化合物 (12.2 g, 31.6 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.76 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.57-2.62 (4H, m), 2.73 (2H, s), 3.51-3.56 (4H, m), 3.86 (3H, s), 7.68 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 386, 388 (M+H)⁺.

[0587] (工程45-3)

(2R)-7-ブromo-2,4-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 ((2R)-A3p)

工程45-2で合成した化合物 ((2R)-A2p) (12.2 g, 31.5 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行うことにより、標記化合物 (11.7 g, 31.5 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.55-2.68 (4H, m), 2.75 (2H, s), 3.50-3.61 (4H, m), 7.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 370, 372 (M-H)⁻.

[0588] (工程45-4)

(2R)-7-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (45)

[0589] 工程45-3で合成した化合物 ((2R)-A3p) (11.7 g, 31.5 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行うことにより、標

記化合物 (14.1 g, 27.9 mmol, 88% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.73 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.54–2.64 (4H, m), 2.71 (2H, s), 3.55–3.61 (4H, m), 4.50 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 11.77 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 506, 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0590] 実施例 46

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-フルオロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (46)

[0591] (工程 46-1)

メチル 2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-フルオロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート

[0592] 参考例 3 で合成した化合物 (A1c) (0.265 g, 1.32 mmol)、参考例 13 で合成した化合物 (S-13) (0.444 g, 1.99 mmol) を用いて工程 13-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.563 g, 1.49 mmol, 100% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.05–1.15 (2H, m), 1.30–1.39 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.77–1.90 (1H, m), 1.95–2.01 (2H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.30–3.46 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.38 (1H, br s), 7.36 (1H, d, $J = 11.0$ Hz).

[0593] (工程 46-2)

2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-フルオロ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール

－ 5 － カルボン酸

[0594] 工程 4 6 － 1 で合成したメチル 2－[t r a n s－4－(t e r t－ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]－7－フルオロ－2，4－ジメチル－1，3－ベンゾジオキソール－5－カルボキシレート (0.210 g, 0.495 mmol) を用いて工程 1－2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.188 g, 0.459 mmol, 93% Yield) を得た。

[0595] (工程 4 6 － 3)

t e r t－ブチル N－[t r a n s－4－[5－[(4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチルカルバモイル]－7－フルオロ－2，4－ジメチル－1，3－ベンゾジオキソール－2－イル]シクロヘキシル]カルバメート

[0596] 工程 4 6 － 2 で合成した 2－[t r a n s－4－(t e r t－ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]－7－フルオロ－2，4－ジメチル－1，3－ベンゾジオキソール－5－カルボン酸 (0.188 g, 0.459 mmol) を用いて工程 1－3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.208 g, 0.383 mmol, 83% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.13 (2H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.73-1.86 (1H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.32-3.45 (1H, m), 4.36 (1H, br s), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.95 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 11.30 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 544 (M+H)⁺.

[0597] (工程 4 6 － 4)

2－(t r a n s－4－アミノシクロヘキシル)－N－[(4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル]－7－フルオロ－2，4－ジメチル－1，3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド

[0598] 工程 4 6 - 3 で合成した *tert*-ブチル N-[*trans*-4-[5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-7-フルオロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (0.080 g, 0.147 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.064 g, 0.144 mmol, 98% Yield) を得た。

[0599] (工程 4 6 - 5)

2-[*trans*-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-フルオロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (4 6)

[0600] 工程 4 6 - 4 で合成した 2-(*trans*-4-アミノシクロヘキシル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-フルオロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (0.064 g, 0.144 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.038 g, 0.081 mmol, 56% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.19-1.31 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.77-1.85 (1H, m), 1.96-2.01 (4H, m), 2.21-2.24 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.37 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.95 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 5.6 Hz), 11.61 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 472 (M+H)⁺.

[0601] 実施例 4 7

2-[*trans*-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボ

キサミド (47)

[0602] (工程47-1)

メチル 2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

[0603] 参考例4で合成した化合物(A1d) (3.92 g, 20.0 mmol)、参考例13で合成した化合物(S-13) (6.70 g, 30.0 mmol)を用いて工程13-1と同様な反応を行い、標記化合物 (7.99 g, 19.0 mmol, 95% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.15 (2H, m), 1.26-1.37 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.57 (3H, s), 1.75-1.82 (1H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.30-3.47 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.36 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 442 (M+Na)⁺.

[0604] (工程47-2)

2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0605] 工程47-1で合成したメチル 2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (7.99 g, 19.0 mmol)を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (5.79 g, 14.3 mmol, 75% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.16 (2H, m), 1.27-1.37 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.76-1.84 (1H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.35-3.47 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 7.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 428 (M+Na)⁺.

[0606] (工程 4 7 - 3)

tert-ブチル N-[*trans*-4-[5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル]-2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート

[0607] 工程 4 7 - 2 で合成した 2-[*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル]-2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (5.79 g, 14.3 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (6.09 g, 11.3 mmol, 79% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.23 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.68-1.74 (1H, m), 1.74-1.88 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.08-3.20 (1H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.47 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

[0608] (工程 4 7 - 4)

2-(*trans*-4-アミノシクロヘキシル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル]-2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0609] 工程 4 7 - 3 で合成した *tert*-ブチル N-[*trans*-4-[5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル]-2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (7.68 g, 14.2 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (6.25 g, 14.2 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.90-1.05 (2H, m), 1.18-1.22 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.67-1.82 (5H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.10 (3H, s)

), 2.17 (3H, s), 2.38-2.48 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.87 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.23 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 440 (M+H)⁺.

[0610] (工程 4 7 - 5)

2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (4 7)

[0611] 工程 4 7 - 4 で合成した 2 - (t r a n s - 4 - アミノシクロヘキシル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (6. 25 g, 14. 2 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (5. 16 g, 11. 0 mmol, 78% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.32-1.46 (2H, m), 1.48-1.61 (2H, m), 1.57 (3H, s), 1.88-1.97 (1H, m), 2.07-2.20 (4H, m), 2.11 (4H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.82 (6H, s), 3.10-3.23 (1H, m), 4.42 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 468 (M+H)⁺.

[0612] 本化合物は以下の条件にて各エナンチオマーを分離した。

カラム: ダイセル C H I R A L C E L O Z - 3 4. 6 mm I D x 150 mm L

溶出溶媒: n - ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 60 : 40 : 0.04 (V / V)

流速: 1. 00 mL / min

温度: 35 °C

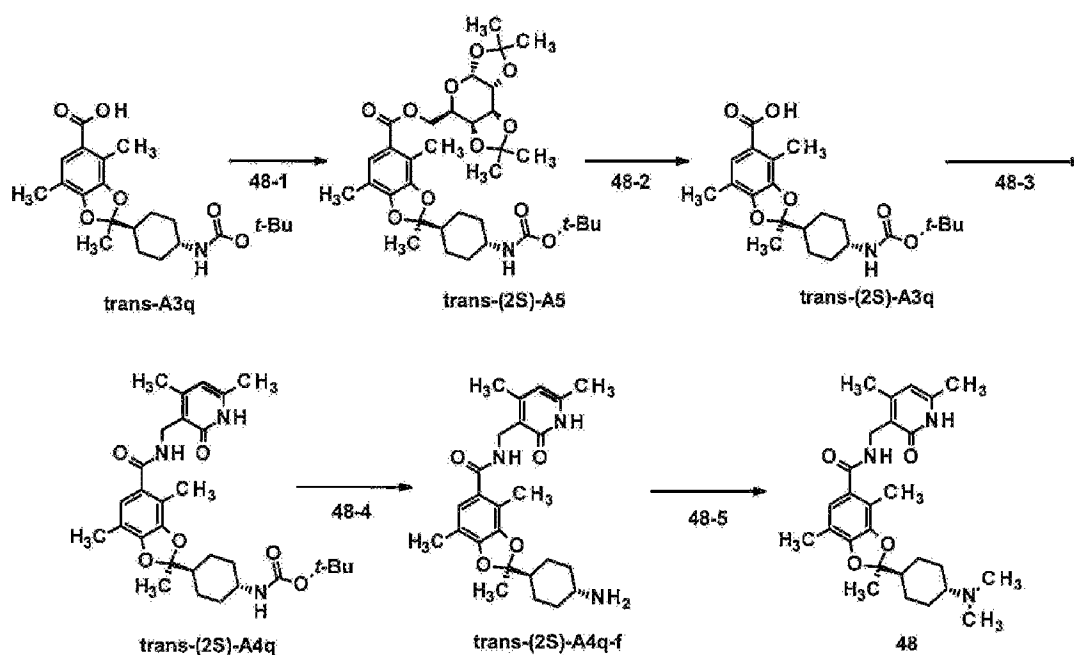
第1ピーク: 4. 5分 (比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +15. 6$ (C = 1. 0、クロロホルム))

第2ピーク：6.2分（比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -15.6$ （ $C = 1.0$ 、クロロホルム））

[0613] 実施例48

(2S)-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド(48)

[化40]



[0614] (工程48-1)

[(3aR, 5R, 5aS, 8aS, 8bR)-2,2,7,7-テトラメチル-5,5a,8a,8b-テトラヒドロ-3aH-ジ[1,3]ジオキサソ[4,5-a:5',4'-d]ピラン-5-イル]メチル (2S)-2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート (*trans*-(2S)-A5)

[0615] 工程47-2で合成した化合物(*trans*-A3q)(48.0g,

118 mmol) と 1, 2 : 3, 4-ジ-*O*-イソプロピリデン- α -D-ガラクトピラノース (46.2 g, 178 mmol) を用いて工程 1-3 と同様の条件でエステル化を行うことにより、標記化合物 (61.5 g, 94.9 mmol, 80% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02-1.15 (2H, m), 1.25-1.37 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.48 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.73-1.83 (1H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.32-3.47 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.29-4.41 (4H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.62-4.67 (1H, m), 5.56 (1H, $J = 5.1$ Hz), 7.39 (1H, s).

[0616] 本化合物は以下の条件にて各ジアステレオマーを分離した。

カラム: ダイセル CHIRALPAK ID 4.6 mm ID x 250 mm L

溶出溶媒: *n*-ヘキサン: 2-プロパノール = 70 : 30 (V/V)

流速: 1.00 mL/min

温度: 40°C

第1ピーク: 7.1分 (比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = -63.1$ ($C = 1.0$, クロロホルム))

第2ピーク: 9.0分 (比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = -10.6$ ($C = 1.0$, クロロホルム))

[0617] 以下、分取用キラルカラムを用いて分離された第2ピークを用いて実施した。

[0618] (工程 48-2)

(2*S*)-2-[*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (*trans*-(2*S*)-A3q)

[0619] 工程 48-1 で合成した化合物 (*trans*-(2*S*)-A5) (第2ピーク, 6.16 g, 9.51 mmol) を用いて工程 1-2 と同様の反

応を行うことにより、標記化合物 (3.86 g, 9.51 mmol, 100% Yield) を得た。

[0620] (工程48-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[(2S)-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (trans-(2S)-A4q)

[0621] 工程48-2で合成した化合物 (trans-(2S)-A3q) (3.86 g, 9.51 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (4.73 g, 8.76 mmol, 92% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.01-1.13 (2H, m), 1.20-1.35 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (3H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.30-3.45 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 7.9), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.94 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 6.1 Hz), 11.86 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

[0622] (工程48-4)

(2S)-2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (trans-(2S)-A4q-f)

[0623] 工程48-3で合成した化合物 (trans-(2S)-A4q) (4.73 g, 8.76 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (4.09 g, 8.76 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.01-1.15 (2H, m), 1.18-1.31 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.71-1.81 (1H, m), 1.85-1.94 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.24 (6H

, s), 2.37 (3H, s), 2.57-2.66 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.94 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.08-7.14 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

[0624] (工程 4 8 - 5)

(2 S) - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (4 8)

[0625] 工程 4 8 - 4 で合成した化合物 (t r a n s - (2 S) - A 4 q - f) (4 . 1 1 g, 8 . 8 2 m m o l) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (3 . 0 3 g, 6 . 4 8 m m o l, 7 4 % Y i e l d) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.22 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.70-1.90 (5H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.17 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.85 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.88 (1H, t, J = 5.5 Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

比旋光度 [α]_D²⁰ = +15.6 (C = 1.0、クロロホルム)

本化合物は、実施例 4 7 記載のキラルカラムを用いた分離条件において得られた第 1 ピークの化合物と一致した。

[0626] 実施例 4 9

2 - [(2 S, 5 R) - 5 - (ジメチルアミノ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (4 9)

[0627] (工程 4 9 - 1)

メチル 2 - [(2 S, 5 R) - 5 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 -

ベンゾジオキソールー5ーカルボキシレート

[0628] 参考例4で合成した化合物 (A1d) (0.196 g, 1.00 mmol) と WO 2007 105154 に記載されている方法に準じて合成した *tert*-ブチル N-[(3R, 6S)-6-エチニルテトラヒドロピラン3-イル] カルバメート (0.338 g, 1.50 mmol) を用いて工程13-1と同様な反応を行い、標記化合物 (0.154 g, 0.365 mmol, 37% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.34 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.51-1.62 (1H, m), 1.66 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.99-3.08 (1H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.14-4.28 (1H, m), 7.38 (1H, s).

[0629] (工程49-2)

2-[(2S, 5R)-5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2, 4, 7-トリメチルー1, 3-ベンゾジオキソールー5-カルボン酸

[0630] 工程49-1で合成したメチル 2-[(2S, 5R)-5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2, 4, 7-トリメチルー1, 3-ベンゾジオキソールー5-カルボキシレート (0.154 g, 0.365 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (0.147 g, 0.365 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.24-1.35 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.63 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.99-3.09 (1H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.51-3.76 (1H, m), 4.13-4.30 (1H, m), 7.52 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 406 (M-H)⁻.

[0631] (工程49-3)

tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[5-[(4, 6-ジメチ

ルー 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル] -2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] テトラヒドロピラン-3-イル] カルバメート

[0632] 工程 49-2 で合成した 2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロピラン-2-イル] -2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (0.147 g, 0.365 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.190 g, 0.351 mmol, 96% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.20-1.32 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.49-1.61 (1H, m), 1.63 (3H, s), 1.77-1.87 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.98-3.07 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 4.13-4.21 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.50 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.94 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 5.5 Hz), 11.49 (1H, br s).

MS (APCI) m/z:: 542 (M+H)⁺.

[0633] (工程 49-4)

2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0634] 工程 49-3 で合成した tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル] -2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] テトラヒドロピラン-3-イル] カルバメート (0.190 g, 0.351 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.143 g, 0.324 mmol, 92% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.14-1.28 (1H, m), 1.43-1.58 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.74-1.83 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.78-2.90 (1H, m), 2.94-3.07 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.50 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.94 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.07 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 11.80 (1H, br s).
MS (APCI) m/z : 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0635] (工程 4 9 - 5)

2 - [(2 S, 5 R) - 5 - (ジメチルアミノ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (4 9)

[0636] 工程 4 9 - 4 で合成した 2 - [(2 S, 5 R) - 5 - アミノテトラヒドロピラン - 2 - イル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (0. 1 4 3 g, 0. 3 2 4 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 1 2 8 g, 0. 2 7 3 mmol, 84% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26-1.46 (2H, m), 1.56 (3H, s), 1.68-1.80 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.16 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.99-4.08 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.89 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 11.7 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0637] 実施例 5 0

2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (5 0)

[0638] (工程50-1)

メチル 2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

参考例5で合成した化合物(A1e)(0.077 g, 0.364 mmol)、参考例13で合成したtert-ブチル N-(trans-4-エチニルシクロヘキシル)カルバメート(0.122 g, 0.547 mmol)を用いて工程13-1と同様な反応を行い、標記化合物(0.043 g, 0.098 mmol, 27% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.13 (2H, m), 1.30-1.39 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.79-1.89 (1H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.30-3.45 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.21 (1H, s).

[0639] (工程50-2)

2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0640] 工程50-1で合成したメチル 2-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート(0.043 g, 0.098 mmol)を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物(0.042 g, 0.098 mmol, 100% Yield)を得た。

[0641] (工程50-3)

tert-ブチル N-[trans-4-[5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イ

ル] シクロヘキシル] カルバメート

[0642] 工程50-2で合成した2-[*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸(0.042 g, 0.098 mmol)を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物(0.044 g, 0.079 mmol, 80% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.03-1.18 (2H, m), 1.28-1.37 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.56 (3H, s), 1.72-1.82 (1H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.30-3.45 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.96 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.16 (1H, t, J = 6.1 Hz), 12.36 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 556 (M+H)⁺.

[0643] (工程50-4)

2-(*trans*-4-アミノシクロヘキシル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0644] 工程50-3で合成した*tert*-ブチル N-[*trans*-4-[5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-7-メトキシ-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(0.044 g, 0.079 mmol)を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物(0.033 g, 0.072 mmol, 86% Yield)を得た。

[0645] (工程50-5)

2-[*trans*-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]

ル] - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (50)

[0646] 工程 50 - 4 で合成した 2 - (trans - 4 - アミノシクロヘキシル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (0.033 g, 0.072 mmol) を用いて工程 3 - 5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.018 g, 0.037 mmol, 51% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.18-1.31 (4H, m), 1.57 (3H, s), 1.76-1.82 (1H, m), 1.92-2.01 (4H, m), 2.11-2.16 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.94 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.11 (1H, t, J = 6.1 Hz), 11.47 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 484 (M+H)⁺.

[0647] 実施例 51

4, 7 - ジクロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - メチル - 2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド (51)

[0648] (工程 51 - 1)

tert - ブチル 4 - (4, 7 - ジクロロ - 5 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[0649] 参考例 6 で合成した化合物 (E2) (1.80 g, 7.59 mmol) と WO 2008156739 に記載されている方法に準じて合成した tert - ブチル 4 - エチニルピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.38 g, 11.4 mmol) を用いて工程 1 - 1 と同様な反応を行い、標記化合物 (2.81 g, 6.30 mmol, 83% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36–1.44 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.71 (3H, s), 1.81–1.87 (2H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.62–2.73 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.15–4.30 (2H, m), 7.52 (1H, s).

[0650] (工程 5 1 – 2)

2 – (1 – t e r t – ブトキシカルボニル – 4 – ピペリジル) – 4, 7 – ジクロロ – 2 – メチル – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – カルボン酸

[0651] 工程 5 1 – 1 で合成した t e r t – ブチル 4 – (4, 7 – ジクロロ – 5 – メトキシカルボニル – 2 – メチル – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 2 – イル) ピペリジン – 1 – カルボキシレート (2.81 g, 6.30 mmol) を用いて工程 1 – 2 と同様な反応を行い、標記化合物 (2.72 g, 6.29 mmol, 100% Yield) を得た。

[0652] (工程 5 1 – 3)

t e r t – ブチル 4 – [4, 7 – ジクロロ – 5 – [(4, 6 – ジメチル – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロピリジン – 3 – イル) メチルカルバモイル] – 2 – メチル – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 2 – イル] ピペリジン – 1 – カルボキシレート

[0653] 工程 5 1 – 2 で合成した 2 – (1 – t e r t – ブトキシカルボニル – 4 – ピペリジル) – 4, 7 – ジクロロ – 2 – メチル – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – カルボン酸 (2.72 g, 6.29 mmol) を用いて工程 1 – 3 と同様な反応を行い、標記化合物 (2.78 g, 4.91 mmol, 78% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33–1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.67 (3H, s), 1.78–1.85 (2H, m), 1.97–2.06 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.59–2.71 (2H, m), 4.09–4.35 (2H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.53–7.61 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0654] (工程 5 1 – 4)

4, 7 – ジクロロ – N – [(4, 6 – ジメチル – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒ

ドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-2-(4-ピペリジル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0655] 工程51-3で合成したtert-ブチル 4-(4,7-ジクロロ-5-メトキシカルボニル-2-メチル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.78 g, 4.91 mmol)を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物(2.13 g, 4.57 mmol, 93% Yield)を得た。

MS (APCI) m/z: 466 (M+H)⁺.

[0656] (工程51-5)

4,7-ジクロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-2-(1-メチル-4-ピペリジル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(51)

[0657] 工程51-4で合成した4,7-ジクロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-2-(4-ピペリジル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(1.05 g, 2.25 mmol)を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物(1.04 g, 2.17 mmol, 96% Yield)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.30-1.43 (2H, m), 1.66-1.72 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.75-1.83 (2H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.76-2.84 (2H, m), 4.23 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.95 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.50 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 480 (M+H)⁺.

[0658] 実施例52

4,7-ジクロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2-メチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(52)

[0659] 工程51-4で合成した4,7-ジクロロ-N-[(4,6-ジメチル-2

ーオキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2-メチルー
2- (4-ピペリジル) - 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミ
ド (1.05 g, 2.25 mmol) とアセトアルデヒド (1.48
g, 33.8 mmol) を用いて工程 3-5 と同様な反応を行い、エ
チル体の標記化合物 (0.757 g, 1.53 mmol, 68%
Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.68-1.74 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22-2.32 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 4.23 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.95 (1H, s), 8.32 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 11.50 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 494 (M+H) $^+$.

[0660] 実施例 53

4, 7-ジクロロ-2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチルー2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2-メチルー1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (53)

[0661] (工程 53-1)

メチル 2- [trans-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -4, 7-ジクロロ-2-メチルー1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート

[0662] 参考例 6 で合成した化合物 (E2) (0.721 g, 2.83 mmol)、参考例 13 で合成した tert-ブチル N- (trans-4-エチニルシクロヘキシル) カルバメート (0.950 g, 4.25 mmol) を用いて工程 13-1 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.918 g, 1.92 mmol, 68% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.04-1.18 (2H, m), 1.27-1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.68 (3H, s), 1.82-2.02 (3H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 3.32-3.4

8 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.51 (1H, s).

[0663] (工程 5 3 - 2)

2 - [trans-4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - 4, 7 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボン酸

[0664] 工程 5 3 - 1 で合成したメチル 2 - [trans-4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - 4, 7 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシレート (0.215 g, 0.450 mmol) を用いて工程 1 - 2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.194 g, 0.413 mmol, 92% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.06-1.20 (2H, m), 1.28-1.43 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.70 (3H, s), 1.84-2.02 (3H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.34-3.50 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 444 (M-H)⁻.

[0665] (工程 5 3 - 3)

tert-ブチル N - [trans-4 - [4, 7 - ジクロロ - 5 - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチルカルバモイル] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - イル] シクロヘキシル] カルバメート

[0666] 工程 5 3 - 2 で合成した 2 - [trans-4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - 4, 7 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボン酸 (0.190 g, 0.405 mmol) を用いて工程 1 - 3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.225 g, 0.384 mmol, 95% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.16 (2H, m), 1.24-1.38 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.65 (3H, s), 1.79-1.98 (3H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.32-3.46 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.52

(2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.95 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 11.7 (1H, br s).

MS(APCI) m/z : 580 (M+H)⁺.

[0667] (工程 5 3-4)

2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-4,7-ジクロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[0668] 工程 5 3-3 で合成した tert-ブチル N-[trans-4-[4,7-ジクロロ-5-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2-メチル-1,3-ベンゾジオキサール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (0.221 g, 0.378 mmol) を用いて工程 3-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.182 g, 0.378 mmol, 100% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.03-1.18 (2H, m), 1.21-1.36 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.80-1.98 (5H, m), 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.52 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.94 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).

MS(APCI) m/z : 480 (M+H)⁺.

[0669] (工程 5 3-5)

4,7-ジクロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (53)

[0670] 工程 5 3-4 で合成した 2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-4,7-ジクロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (53)

ールー5ーカルボキサミド (0.182 g, 0.378 mmol) を用いて工程3ー5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.088 g, 0.173 mmol, 46% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.15-1.33 (4H, m), 1.66 (3H, s), 1.79-1.89 (1H, m), 1.91-2.04 (4H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.37 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.95 (1H, s), 7.17-7.19 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 5.6 Hz), 11.87 (1H, br s).

MS(APCI) m/z: 508 (M+H)⁺.

[0671] 実施例54

4,7ージクロロー2ー[(2S,5R)ー5ー(ジメチルアミノ)テトラヒドロピランー2ーイル]ーNー[(4,6ージメチルー2ーオキソー1,2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル]ー2ーメチルー1,3ーベンゾジオキサールー5ーカルボキサミド (54)

[0672] (工程54ー1)

メチル 2ー[(2S,5R)ー5ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピランー2ーイル]ー4,7ージクロロー2ーメチルー1,3ーベンゾジオキサールー5ーカルボキシレート

[0673] 参考例6で合成した化合物(E2) (0.500 g, 1.54 mmol) とWO 2007105154に記載されている方法に準じて合成したtertーブチル Nー[(3R,6S)ー6ーエチニルテトラヒドロピラン3ーイル]カルバメート (0.520 g, 2.31 mmol) を用いて工程13ー1と同様な反応を行い、標記化合物 (0.496 g, 1.07 mmol, 70% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22-1.36 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.64-1.75 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.82-1.95 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.56-3.74 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 4.25 (1H, br s), 7.52 (1H, s).

[0674] (工程54ー2)

2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-4, 7-ジクロロ-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸

[0675] 工程54-1で合成したメチル 2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-4, 7-ジクロロ-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (0.496 g, 1.07 mmol) を用いて工程1-2と同様な反応を行い、標記化合物 (0.481 g, 1.07 mmol, 100% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 446 (M-H)⁻.

[0676] (工程54-3)

tert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-[4, 7-ジクロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート

[0677] 工程54-2で合成した2-[(2S, 5R)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-4, 7-ジクロロ-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (0.481 g, 1.07 mmol) を用いて工程1-3と同様な反応を行い、標記化合物 (0.336 g, 0.569 mmol, 53% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 582 (M+H)⁺.

[0678] (工程54-4)

2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-4, 7-ジクロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

[0679] (工程54-3で合成したtert-ブチル N-[(3R, 6S)-6-

[4, 7-ジクロロ-5-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカルバモイル]-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキサール-2-イル]テトラヒドロピラン-3-イル]カルバメート (0.332 g, 0.569 mmol) を用いて工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.176 g, 0.364 mmol, 64% Yield) を得た。

MS(ESI) m/z: 482 (M+H)⁺.

[0680] (工程54-5)

4, 7-ジクロロ-2-[(2S, 5R)-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロピラン-2-イル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (54)

[0681] 工程54-4で合成した2-[(2S, 5R)-5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル]-4, 7-ジクロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (0.176 g, 0.345 mmol) を用いて工程3-5と同様な反応を行い、標記化合物 (0.036 g, 0.070 mmol, 19% Yield) を得た。

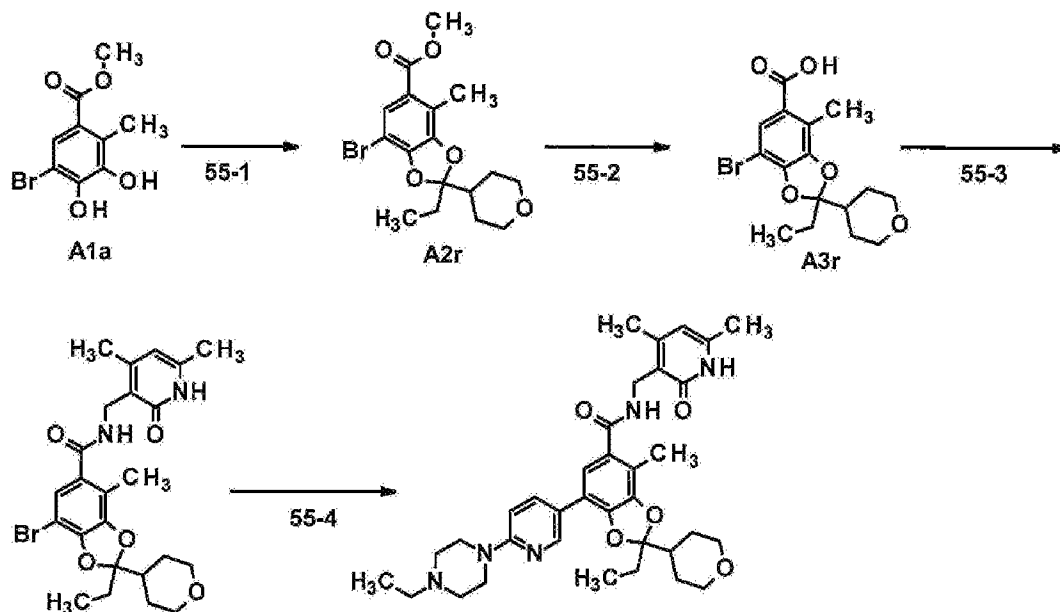
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.70 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.43 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 510 (M+H)⁺.

[0682] 実施例55

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-エチル-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-4-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (55)

[化41]



[0683] (工程 5 5 - 1)

メチル 7-ブromo-2-エチル-4-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート (A 2 r)

[0684] 窒素雰囲気下、参考例 1 で合成した化合物 (A 1 a) (2.50 g, 9.58 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解し、1-テトラヒドロピラン-4-イルプロパン-1-オン (2.15 g, 14.4 mmol) およびモンモリロナイト K 10, powder (5.00 g) を加え、ディーン・スターク装置で脱水しながら、12 時間還流した。不溶物をろ過にて除去した後、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣を、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10) にて精製し、標記化合物 (0.179 mg, 0.463 mmol, 4.8% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.59-1.69 (4H, m), 1.98 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.08-2.19 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.33-3.35 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 7.66 (1H, s).

[0685] (工程 5 5 - 2)

7-ブロモ-2-エチル-4-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (A 3 r)

[0686] 工程 5 5-1 で合成した化合物 (A 2 r) (170 mg, 0.441 mmol) を用いて工程 1-2 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.122 g, 0.330 mmol, 75% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.61-1.76 (4H, m), 2.00 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.09-2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.32-3.43 (2H, m), 4.01-4.06 (2H, m), 7.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 369, 371 (M-H) $^-$.

[0687] (工程 5 5-3)

7-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-エチル-4-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (5 5 p)

[0688] 工程 5 5-2 で合成した化合物 (A 3 r) (0.122 g, 0.330 mmol) を用いて工程 1-3 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.120 g, 0.238 mmol, 72% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.57-1.65 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.95 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.05-2.14 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.30-3.43 (2H, m), 3.98-4.07 (2H, m), 4.49 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.95 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 505, 507 (M+H) $^+$.

[0689] (工程 5 5-4)

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-エチル-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-4-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (5 5)

[0690] 工程 55-3 で合成した化合物 (55p) (0.110 g, 0.218 mmol) を 1,4-ジオキサン (4.4 mL) および水 (1.1 mL) に溶解し、6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-ボロン酸 ピナコールエステル (0.083 g, 0.261 mmol)、リン酸カリウム (0.139 g, 0.653 mmol) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド ジクロロメタン錯体 (1:1) (0.027 g, 0.033 mmol) を加え、窒素雰囲気下 80℃ にて 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液に酢酸エチル加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:メタノール=100:0→95:5) で精製し、標記化合物 (0.040 g, 0.064 mmol, 30% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.62 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 2.00 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.17-2.22 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.52-2.60 (2H, m), 2.63-2.71 (4H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.60 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.60-3.75 (2H, m), 3.92-3.98 (2H, m), 4.45 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 616 (M+H)⁺.

[0691] 実施例 56

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-2,4-ジメチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (56)

[0692] 工程 2-3 で合成した化合物 (2) (0.150 g, 0.305 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.15

4 g, 0.256 mmol, 84% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.60 (3H, s), 1.62-1.70 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.15-2.20 (6H, m), 2.36 (2H, q, J = 7.0), 2.41-2.48 (4H, m), 3.24-3.33 (2H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.26 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.48 (1H, s), 11.48 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 602 (M+H)⁺.

[0693] 実施例 57

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-2,4-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (57)

[0694] 工程 1-3 で合成した化合物 (1) (0.150 g, 0.314 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.130 g, 0.256 mmol, 82% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.62 (3H, s), 1.76-1.87 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.15-2.20 (6H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.40-2.48 (4H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.46-3.56 (4H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.71-3.84 (2H, m), 4.26 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 588 (M+H)⁺.

[0695] 実施例 58

7-(シクロペンテン-1-イル)-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベ

ンゾジオキソールー５－カルボキサミド（５８）

[0696] 実施例１４で合成した化合物（１４）（０．２５０ ｇ， ０．４７０ ｍｍｏｌ）とシクロペンテンー１－イルボロン酸 ピナコールエステル（０．１３７ ｇ， ０．７０４ ｍｍｏｌ）を用いて、工程５５－４と同様な反応を行い、標記化合物（０．１５６ ｇ， ０．３００ ｍｍｏｌ， ６４％ Ｙｉｅｌｄ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.20-1.34 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.79-1.87 (1H, m), 1.92-2.03 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.22-2.31 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.47-2.61 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.34 (1H, m), 6.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 520 (M+H) $^+$.

[0697] 実施例５９

２－[t r a n s－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル]－N－[（４，６－ジメチルー２－オキソー１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル]－２，４－ジメチルー７－フェニルー１，３－ベンゾジオキソールー５－カルボキサミド（５９）

[0698] 実施例１４で合成した化合物（６１）（０．２００ ｇ， ０．３７６ ｍｍｏｌ）とフェニルボロン酸（０．０６９ ｇ， ０．５６３ ｍｍｏｌ）を用いて、工程５５－４と同様な反応を行い、標記化合物（０．０５９ ｇ， ０．１１２ ｍｍｏｌ， ２９．７％ Ｙｉｅｌｄ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.22-1.36 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.82-1.92 (1H, m), 1.95-2.07 (4H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.37 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.11 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 530 (M+H) $^+$.

[0699] 実施例６０

７－（シクロヘキセンー１－イル）－２－[t r a n s－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル]－N－[（４，６－ジメチルー２－オキソー１，２

ージヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (60)

[0700] 実施例14で合成した化合物(14) (0.250 g, 0.470 mmol) とシクロヘキセン-1-ボロン酸 ピナコールエステル (0.147 g, 0.704 mmol) を用いて、工程55-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.116 g, 0.218 mmol, 46% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.21-1.32 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.61-1.68 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.79-1.85 (1H, m), 1.99 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.17-2.20 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.24-2.27 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.34-2.39 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.43 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.22-6.26 (1H, m), 6.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534 (M+H)⁺.

[0701] 実施例61

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (61)

[0702] 実施例14で合成した化合物(14) (0.750 g, 1.41 mmol) を用いて、工程55-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.195 g, 0.303 mmol, 22% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11-1.28 (5H, m), 1.58 (3H, s), 1.76-1.93 (4H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.36 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.42-2.46 (4H, m), 3.49-3.55 (4H, m), 4.25 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.10 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.48

(1H, s).

MS (APCI) m/z : 643 (M+H)⁺.

[0703] 実施例 6 2

7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (6 2)

[0704] 実施例 1 4 で合成した化合物 (1 4) (0. 250 g, 0. 470 mmol) と 3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸 ピナコールエステル (0. 148 g, 0. 704 mmol) を用いて、工程 5 5-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 106 g, 0. 198 mmol, 42% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.20-1.33 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.78-1.88 (1H, m), 1.94-2.05 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.24 (1H, br s), 2.29 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.45-2.51 (2H, m), 3.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.28-4.26 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.34-6.38 (1H, m), 6.87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 536 (M+H)⁺.

[0705] 実施例 6 3

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-7- [6- (モルホリノメチル) -3-ピリジル] -1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (6 3)

[0706] 実施例 1 4 で合成した化合物 (1 4) (0. 750 g, 1. 41 mmol) と [6- (モルホリノメチル) -3-ピリジル] ボロン酸 (0. 375 g, 1. 69 mmol) を用いて、工程 5 5-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 024 g, 0. 039 mmol, 2. 7% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.11-1.24 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.77-1.97 (5H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.46 (4H, m), 3.57-3.66 (6H, m), 4.26 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.15 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 630 (M+H)⁺.

[0707] 実施例 6 4

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-7-(3-ピリジル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (6 4)

[0708] 実施例 1 4 で合成した化合物 (1 4) (0.140 g, 0.263 mmol) とピリジン-3-ボロン酸 (0.048 g, 0.394 mmol) を用いて、工程 5 5-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.014 g, 0.026 mmol, 9.9% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.23-1.38 (4H, m), 1.64 (3H, s), 1.86-1.95 (1H, m), 1.97-2.09 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.33-2.36 (1H, m), 2.37 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 8.14-8.18 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 531 (M+H)⁺.

[0709] 実施例 6 5

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド塩酸塩 (6 5)

[0710] 実施例 1 4 で合成した化合物 (1 4) (0.200 g, 0.376 m

mol) と 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)-1H-ピラゾール (0.156 g, 0.751 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、4 M 塩酸-酢酸エチルにて塩酸塩とすることにより標記化合物 (0.107 g, 0.187 mmol, 50% Yield) を固体 (1 塩酸塩) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.59 (4H, m), 1.66 (3H, s), 1.97-2.04 (1H, m), 2.09-2.20 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.83 (6H, s), 3.16-3.27 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0711] 実施例 66

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2, 4-ジメチル-7-ビニル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (66)

[0712] 実施例 14 で合成した化合物 (14) (0.200 g, 0.376 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.087 g, 0.563 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.171 g, 0.357 mmol, 95% Yield) を得た。

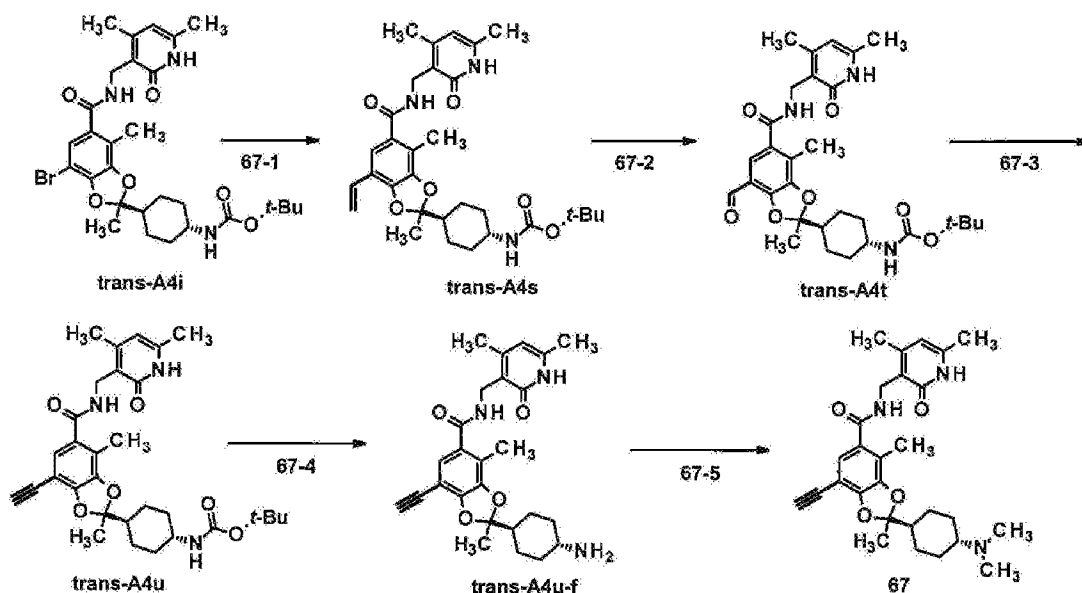
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.21-1.35 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.95-2.04 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.22-2.28 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.36 (3H, s), 4.43 (2H, s), 5.30 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.11 (1H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 17.6$, 12.1 Hz), 6.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0713] 実施例 67

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -7-エチニル-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (67)

[化42]



[0714] (工程 67-1)

tert-ブチル N- [trans-4- [5- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル] -2, 4-ジメチル-7-ビニル-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (trans-A4s)

[0715] 工程 13-3で合成した化合物 (trans-A4i) (0.400 g, 0.662 mmol) を用いて、実施例 66と同様な反応を行い、標記化合物 (0.352 g, 0.638 mmol, 97% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺.

[0716] (工程 67-2)

tert-ブチル N- [trans-4- [5- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチルカルバモイル]

ー７－ホルミル－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル] シクロヘキシル] カルバメート (t r a n s－A 4 t)

[0717] 工程６７－１で合成した化合物 (t r a n s－A 4 s) (0. 3 5 2 g, 0. 6 3 8 m m o l) をテトラヒドロフラン (6. 0 m L)、水 (3. 0 m L、 に溶解し、マイクロカプセル化酸化オスミウム (含量約 1 0 %) (0. 0 0 8 g, 0. 0 3 2 m m o l) および過ヨウ素酸ナトリウム (0. 2 7 3 g, 1. 2 8 m m o l) を加えて室温にて 1 7 時間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ過して除き、ろ液に飽和亜硝酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水・飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝1 0 0 : 0 → 7 7 : 2 3) にて精製し、標記化合物 (0. 2 0 5 g, 0. 3 6 9 m m o l, 5 8 % Y i e l d) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.15 (2H, m), 1.27-1.37 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.63 (3H, s), 1.79-1.89 (1H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.32-3.44 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.96 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.31 (1H, s), 10.02 (1H, s), 11.87 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

[0718] (工程６７－３)

t e r t－ブチル N－[t r a n s－4－[5－[(4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル) メチルカルバモイル]－7－エチニル－2, 4－ジメチル－1, 3－ベンゾジオキソール－2－イル] シクロヘキシル] カルバメート (t r a n s－A 4 u)

[0719] 工程６７－２で合成した化合物 (t r a n s－A 4 s) (0. 2 0 0 g, 0. 3 6 1 m m o l) をメタノール (6 m L) に溶解し、炭酸カリウム (0. 1 0 0 g, 0. 3 7 9 m m o l) を加え、ジメチル (1

ージアゾー2-オキソプロピル)ホスホネート (0.073 g, 0.379 mmol) のメタノール溶液 (6 mL) を氷冷下にてゆっくり滴下した。反応液を室温にて17時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 (0.154 g, 0.279 mmol, 77% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.01-1.15 (2H, m), 1.24-1.37 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.73-1.85 (1H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.17 (1H, s), 3.32-3.45 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.49 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.96 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 6.1 Hz), 11.90 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 550 (M+H)⁺.

[0720] (工程67-4)

2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-エチニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (trans-(2S)-A4u-f)

[0721] 工程67-3で合成した化合物 (trans-A4u) (0.154 g, 0.279 mmol) を用いて、工程3-4と同様な反応を行い、標記化合物 (0.123 g, 0.273 mmol, 98% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z: 450 (M+H)⁺.

[0722] (工程67-5)

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-エチニル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (67)

[0723] 工程67-4で合成した化合物 (trans-A4u-f) (0.123

g, 0.273 mmol) を用いて、工程 3-5 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.053 g, 0.111 mmol, 41% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.22-1.38 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.88-2.12 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.24-2.29 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.62 (1H, s), 4.41 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

[0724] 実施例 68

7-シクロプロピル-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (68)

[0725] 実施例 14 で合成した化合物 (14) (0.200 g, 0.376 mmol) とシクロプロピルボロン酸 (0.048 g, 0.563 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.007 g, 0.014 mmol, 3.7% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.73-0.77 (2H, m), 0.84-0.89 (2H, m), 1.24-1.32 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 1.95-2.05 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.32-2.35 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 494 (M+H)⁺.

[0726] 実施例 69

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジル]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (69)

[0727] 実施例 14 で合成した化合物 (14) (0.750 g, 1.41 mmol) と 1-メチル-4-[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)-2-ピリジル] ピペラジン (0.513 g, 1.69 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.256 g, 0.408 mmol, 29% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10-1.25 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.78-1.95 (5H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 3.48-3.54 (4H, m), 4.26 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 11.47 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 629 (M+H) $^+$.

[0728] 実施例 70

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-7-チアゾール-5-イル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (70)

[0729] 実施例 14 で合成した化合物 (14) (0.150 g, 0.282 mmol) とチアゾール-5-ボロン酸 ピナコールエステル (0.089 g, 0.423 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.015 g, 0.027 mmol, 9.4% Yield) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.35-1.52 (2H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.05-2.25 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.83 (6H, s), 3.18-3.30 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 537 (M+H) $^+$.

[0730] 実施例 7 1

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-7- (1-メチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル) -1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (71)

[0731] 実施例 14 で合成した化合物 (14) (0.200 g, 0.376 mmol) と 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) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン (0.126 g, 0.563 mmol) を用いて、工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0.144 g, 0.263 mmol, 70% Yield) を得た。

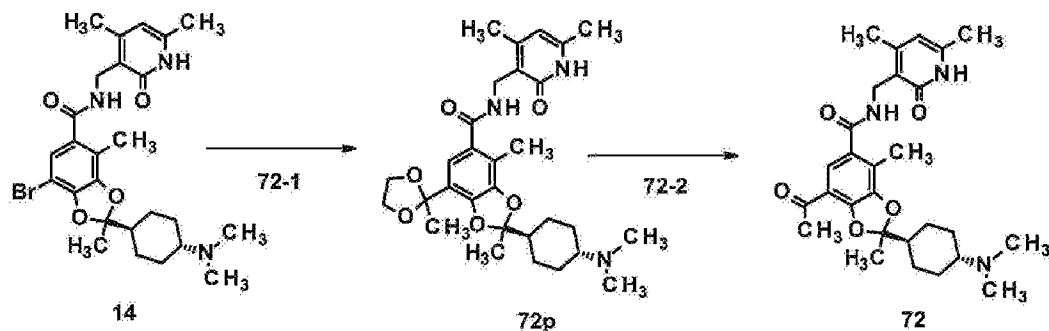
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.19-1.33 (4H, m), 1.57 (3H, s), 1.79-1.86 (1H, m), 1.94-2.05 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.57-2.61 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.11-3.14 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.29-6.32 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0732] 実施例 7 2

7-アセチル-2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (72)

[化43]



[0733] (工程 7 2 - 1)

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-7- (2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル) -1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド (72p)

[0734] 実施例 14 で合成した化合物 (14) (500 mg, 0.939 mmol) のエチレングリコール溶液 (4 mL) に、酢酸パラジウム (0.011 g, 0.047 mmol)、および 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (0.039 g, 0.094 mmol)、エチレングリコールモノビニルエーテル (0.165 g, 1.88 mmol) および トリエチルアミン (0.143 g, 1.41 mmol) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて 110℃ で 3 時間反応させた。反応終了後、酢酸エチルを加え、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0 → 81:19) にて精製し、標記化合物 (0.104 g, 0.192 mmol, 21% Yield) を得た。

MS (ESI) m/z : 540 (M+H)⁺.

[0735] (工程 7 2 - 2)

7-アセチル-2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-

3-イル)メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (72)

[0736] 工程72-1で合成した化合物(72p) (0.104 g, 0.192 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、1 M塩酸 (0.404 mL, 0.404 mmol) を加え、室温にて8時間撹拌した。反応終了後、1 M水酸化ナトリウム水溶液で中和、および弱アルカリ性にした。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し4 M塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 (0.050 mL) を加え、析出した固体をろ過することにより、標記化合物 (0.085 g, 0.160 mmol, 83% Yield) を1塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.57 (4H, m), 1.69 (3H, s), 2.00-2.07 (1H, m), 2.10-2.19 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.84 (6H, s), 3.18-3.28 (1H, m), 4.47 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.41 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0737] 実施例73

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (73)

[0738] 実施例17で合成した化合物(17) (0.145 g, 0.265 mmol) を用いて、工程55-4と同様な反応を行い、4 M塩酸-酢酸エチル (0.060 mL) を加え塩酸塩とし、標記化合物 (0.062 g, 0.086 mmol, 32% Yield) を2塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.22 (3H, t, $J =$

7.3 Hz), 1.34–1.51 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.90–1.99 (1H, m), 2.05–2.15 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.54 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.62–2.68 (4H, m), 2.66 (6H, s), 2.73 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.89–2.95 (1H, m), 3.56–3.63 (4H, m), 4.48 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 657 (M+H)⁺.

[0739] 実施例 7 4

2 – [t r a n s – 4 – (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] – 7 – [6 – (4 – エチルピペラジーン – 1 – イル) – 3 – ピリジル] – 2, 4 – ジメチル – N – [(6 – メチル – 2 – オキソ – 4 – プロピル – 1, 2 – ジヒドロピリジン – 3 – イル) メチル] – 1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – カルボキサミド (7 4)

[0740] 実施例 1 8 で合成した化合物 (1 8) (0. 2 0 5 g, 0. 3 6 6 mmol) を用いて、工程 5 5 – 4 と同様な反応を行い、標記化合物 (0. 0 9 0 g, 0. 1 3 4 mmol, 3 7 % Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.24–1.34 (4H, m), 1.60–1.68 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.83–1.91 (1H, m), 1.97–2.07 (4H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (6H, s), 2.50 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.57–2.63 (4H, m), 2.67–2.72 (2H, m), 3.57–3.62 (4H, m), 4.48 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 671 (M+H)⁺.

[0741] 実施例 7 5

2 – [t r a n s – 4 – (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] – N – [(4 – エチル – 6 – メチル – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロピリジン – 3 – イル) メチル] – 2, 4 – ジメチル – 7 – (1 – メチルピラゾール – 4 – イル)

－ 1, 3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド 塩酸塩 (75)

[0742] 実施例 17 で合成した化合物 (17) (0.200 g, 0.366 mmol) と 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)－1H ピラゾール (0.089 g, 0.423 mmol) を用いて、工程 55－4 と同様な反応を行い、4 M 塩酸－酢酸エチル (0.041 mL) を加え塩酸塩とし、標記化合物 (0.052 g, 0.090 mmol, 25% Yield) を 1 塩酸塩として得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.37-1.59 (4H, m), 1.66 (3H, s), 1.97-2.04 (1H, m), 2.10-2.18 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.83 (6H, s), 3.15-3.25 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

[0743] 実施例 76

2－[trans-4－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]－N－[(4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル]－7－エチル－2, 4－ジメチル－1, 3－ベンゾジオキソール－5－カルボキサミド (76)

[0744] 実施例 66 で合成した化合物 (66) (150 mg, 0.313 mmol) を用いて実施例 23 と同様に水添反応を行うことにより標記化合物 (0.054 g, 0.111 mmol, 36% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.20-1.35 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.94-2.06 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27-2.32 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.51 (2H, m), 4.42 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 482 (M+H)⁺.

[0745] 実施例 7 7

(2R)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]-2,4-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (77)

[0746] 工程 45-4 で合成した化合物 (45) (13.2 g, 26.0 mmol) を用いて工程 55-4 と同様な反応を行い、標記化合物 (11.2 g, 18.1 mmol, 70% Yield) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.68 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 5.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.41-2.47 (4H, m), 2.49-2.55 (4H, m), 2.75 (2H, s), 3.43-3.48 (4H, m), 3.48-3.54 (4H, m), 4.26 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.86 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.12 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 617 (M+H)⁺.

比旋光度 [α]_D²⁰ = -38.9 (C = 1.0、クロロホルム)

[0747] 実施例 7 8

(2R)-7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (78)

[0748] 実施例 35 で合成した化合物 (35) (0.205 g, 0.420 mmol) にアセトン (8.12 mL)、5.88 mol/L の塩酸水溶液 (0.071 mL, 0.420 mmol) を室温で加えた。その後、40℃で約 20 時間攪拌し、さらに、室温で約 0.5 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.218 g、回収率 99%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.16-1.31 (2H, m), 1.38-1.53 (2H, m), 1.6

2 (3H, s), 1.87-1.99 (3H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.08-3.19 (1H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.86 (1H, s), 6.86 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.8 Hz), 10.31 (1H, br s), 11.48 (1H, s).

元素分析 Anal. Calcd for $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot HCl$: C, 59.54; H, 6.73; N, 8.01; Cl, 13.52. Found: C, 55.73; H, 7.01; N, 7.52; Cl, 12.36.

[0749] 実施例 79

(2R)-7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド メタンスルホン酸 (79)

[0750] 実施例 35 で合成した化合物 (35) (0.205 g、0.420 mmol) にアセトン (8.14 mL)、5.93 mol/L のメタンスルホン酸水溶液 (0.071 mL、0.420 mmol) を室温で加えた。その後、40℃で約20時間攪拌し、さらに、室温で約0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.240 g、回収率99%) を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17-1.31 (2H, m), 1.37-1.52 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.88-2.07 (5H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.41 (1H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.84-5.87 (1H, m), 6.87 (1H, br s), 8.14 (1H, t, J = 5.4 Hz), 9.36 (1H, br s), 11.48 (1H, s).

元素分析 Anal. Calcd for $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot CH_3O_3S$: C, 55.52; H, 6.56; N, 7.19; Cl, 6.07; S, 5.49. Found: C, 54.11; H, 6.65; N, 7.00; Cl, 5.86; S, 5.40.

[0751] 実施例 80

(2R)-7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

リジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩 (80)

[0752] 実施例35で合成した化合物(35) (0.202 g、0.414 mmol) にアセトン (7.97 mL)、4.00 mol/Lのp-トルエンスルホン酸水溶液 (0.103 mL、0.414 mmol) を室温で加えた。その後、40℃で約20時間攪拌し、さらに、室温で約0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.256 g、回収率99%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15-1.32 (2H, m), 1.36-1.50 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.88-2.06 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.10-3.22 (1H, m), 4.22 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.86 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.0 Hz), 9.31 (1H, br s), 11.48 (1H, s).

元素分析 Anal. Calcd for C₂₆H₃₄ClN₃O₄ · C₇H₈O₃S: C, 60.03; H, 6.41; N, 6.36; Cl, 5.37; S, 4.86. Found: C, 58.81; H, 6.48; N, 6.21; Cl, 5.32; S, 4.85.

[0753] 実施例81

(2R)-7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド 1/2フマル酸塩 (81)

[0754] 実施例35で合成した化合物(35) (0.200 g、0.411 mmol) にフマル酸 (0.024 g、0.205 mmol)、酢酸エチル (8.01 mL) を室温で加えた。その後、40℃で約20時間攪拌し、さらに、室温で約0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.222 g、回収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10–1.34 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.80–1.96 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.41–2.50 (2H, m), 4.22 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.85 (1H, s), 8.13 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 11.48 (1H, s).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 61.59; H, 6.64; N, 7.70; Cl, 6.49. Found: C, 59.64; H, 6.75; N, 7.46; Cl, 6.24.

[0755] 実施例 8 2

(2R)–7–クロロ–2–[trans–4–(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]–N–[(4,6–ジメチル–2–オキソ–1,2–ジヒドロピリジン–3–イル)メチル]–2,4–ジメチル–1,3–ベンゾジオキソール–5–カルボキサミド 1/2 L–酒石酸塩 (8 2)

[0756] 実施例 3 5 で合成した化合物 (3 5) (0.202 g、0.414 mmol) に L–酒石酸 (0.031 g、0.208 mmol)、アセトン (8.09 mL) を室温で加えた。その後、40℃で約 20 時間攪拌し、さらに、室温で約 0.5 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.233 mg、回収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10–1.37 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.81–1.98 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.52–2.63 (1H, m), 3.86 (1H, s), 4.22 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.85 (1H, s), 8.13 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 11.48 (1H, br s).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: C, 59.73; H, 6.62; N, 7.46; Cl, 6.30. Found: C, 57.71; H, 6.77; N, 7.14; Cl, 6.06.

[0757] 実施例 8 3

(2R)–7–クロロ–2–[trans–4–(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]–N–[(4,6–ジメチル–2–オキソ–1,2–ジヒドロピリジン–3–イル)メチル]–2,4–ジメチル–1,3–ベンゾジオキソール–5–カルボキサミド リン酸塩 (8 3)

[0758] 実施例 35 で合成した化合物 (35) (0.205 g、0.421 mmol) にアセトン (8.11 mL)、4.01 mol/L のリン酸水溶液 (0.105 mL、0.421 mmol) を室温で加えた。その後、40℃で約 20 時間攪拌し、さらに、室温で約 0.5 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.244 g、回収率 99%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11–1.38 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.81–2.00 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.53–2.65 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.86 (1H, s), 6.85 (1H, s), 8.13 (1H, t, J = 4.8 Hz).

元素分析 Anal. Calcd for C₂₆H₃₄ClN₃O₄ · H₃PO₄: C, 53.29; H, 6.36; N, 7.17; Cl, 6.05; P, 5.29. Found: C, 51.10; H, 6.45; N, 7.04; Cl, 5.90; P, 5.15.

[0759] 実施例 84

(2S)–2–[trans–4–(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]–N–[(4,6–ジメチル–2–オキソ–1,2–ジヒドロピリジン–3–イル)メチル]–2,4,7–トリメチル–1,3–ベンゾジオキサール–5–カルボキサミド 硫酸塩 (84)

[0760] 実施例 48 で合成した化合物 (48) (0.200 g、0.428 mmol) に 1–プロパノール (2.00 mL)、5.79 mol/L の硫酸水溶液 (0.078 mL、0.449 mmol) を室温で加えた。その後、40℃で約 20 時間攪拌し、さらに、室温で約 0.5 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.182 g、回収率 75%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15–1.30 (2H, m), 1.33–1.48 (2H, m), 1.55 (3H, s), 1.80–1.90 (1H, m), 1.90–2.04 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.67 (6H, s), 3.00–3.14 (1H, m), 4.22 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.86 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.87 (1H, t, J = 5.0 Hz), 9.51 (1H, b

r s).

元素分析 Anal. Calcd for $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot H_2SO_4$: C, 57.32; H, 6.95; N, 7.43; S, 5.67. Found: C, 55.75; H, 7.17; N, 7.10; S, 5.05.

[0761] 実施例 8 5

(2 S) - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド メタンスルホン酸塩 (8 5)

[0762] 実施例 4 8 で合成した化合物 (4 8) (0. 2 0 2 g、0. 4 3 1 mmol) にアセトン (2. 0 2 mL)、5. 9 3 mol/L のメタンスルホン酸水溶液 (0. 0 7 6 mL、0. 4 5 1 mmol) を室温に加えた。その後、4 0℃で約 2 0 時間攪拌し、さらに、室温で約 0. 5 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0. 2 1 6 g、回収率 8 9 %) を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16-1.30 (2H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.56 (3H, s), 1.80-1.91 (1H, m), 1.91-2.05 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.09-3.21 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.88 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 9.37 (1H, br s), 11.48 (1H, s).

元素分析 Anal. Calcd for $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot CH_4O_3S$: C, 59.65; H, 7.33; N, 7.45; S, 5.69. Found: C, 58.05, H, 7.32; N, 7.19; S, 5.54.

[0763] 実施例 8 6

(2 S) - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4, 7 - トリメチル - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド 1/2 フマル酸塩 (8 6)

[0764] 実施例 4 8 で合成した化合物 (4 8) (0. 2 0 2 g、0. 4 3 1 mmol) にフマル酸 (0. 0 2 7 mg、0. 2 3 3 mmol)、酢酸エチル

(2.02 mL) を室温で加えた。その後、40℃で約20時間攪拌し、さらに、室温で約0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.219 g、回収率97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11–1.33 (4H, m), 1.54 (3H, s), 1.73–1.84 (1H, m), 1.85–1.96 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.43–2.50 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.86 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 11.46 (1H, s).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 66.26; H, 7.48; N, 7.99. Found: C, 63.02, H, 7.62; N, 7.51.

[0765] 実施例 87

(2S)–2–[trans–4–(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]–N–[(4,6–ジメチル–2–オキソ–1,2–ジヒドロピリジン–3–イル)メチル]–2,4,7–トリメチル–1,3–ベンゾジオキサール–5–カルボキサミド マレイン酸塩 (87)

[0766] 実施例 48 で合成した化合物 (48) (0.201 g、0.430 mmol) にマレイン酸 (0.053 g、0.457 mmol)、酢酸エチル (2.01 mL) を室温で加えた。その後、40℃で約20時間攪拌し、さらに、室温で約0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.210 g、回収率84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15–1.31 (2H, m), 1.35–1.50 (2H, m), 1.56 (3H, s), 1.81–1.91 (1H, m), 1.91–2.05 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.71 (6H, s), 3.09–3.21 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.86 (1H, s), 6.03 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.87 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 9.33 (1H, br s), 11.47 (1H, br s).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 63.79; H, 7.08; N, 7.20.

Found: C, 62.09, H, 7.13; N, 6.99

[0767] 実施例 88

(2S)-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4,7-トリメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド 1/2コハク酸塩 (88)

[0768] 実施例 48 で合成した化合物 (48) (0.201 g、0.431 mmol) にコハク酸 (0.027 g、0.229 mmol)、酢酸エチル (2.01 mL) を室温で加えた。その後、40℃で約 20 時間攪拌し、さらに、室温で約 0.5 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で一晩乾燥し、標記化合物 (0.214 g、回収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.31 (4H, m), 1.54 (3H, s), 1.72-1.83 (1H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.34-2.41 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.86 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 11.47 (1H, br s).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$: C, 66.13; H, 7.65; N, 7.98. Found: C, 63.03, H, 7.78; N, 7.51.

[0769] [試験例 1]

EZH1 メチルトランスフェラーゼ阻害活性評価

異なった濃度の実施例 1 ~ 77 の化合物を含む 25 μL の反応液 (50 mM Tris (pH 8.8)、5 mM MgCl_2 、4 mM dithiothreitol、0.005% bovine serum albumin、0.75 μM biotin-H3 peptide、8 ng/ μL PRC2-EZH1、1 μM S-Adenosyl-L-methionine、0.2 μM Adenosyl-L-methionine, S-[methyl- ^3H]- (パーキンエルマー、#NET1

55H)、1% dimethyl sulfoxide、25–0.0061 μ M compounds)をStreptavidin Flash Plate HTS PLUS, 384–well (パーキンエルマー、#SMP410A001PK)の各ウエルに添加し、室温で2時間インキュベートした。その後、50 mLの洗浄バッファー(50 mM Tris (pH7.6)、150 mM NaCl))でウエルを2回洗浄した後、残存放射活性をTopCount NXT HTS (パーキンエルマー、モデルC384V01)で測定した。測定した残存放射活性をもとに各濃度における実施例1～77の化合物の酵素阻害率を測定し、得られたデータを医療統計解析ソフトGraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.)で解析してIC50値を算出した。PRC2–EZH1複合体はREACTION BIOLOGY CORP. から購入した(#HMT–25–115)。biotin–H3 peptideはヒトのヒストンH3蛋白の12番目から40番目の配列(GGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHR)を合成し、N末端をビオチン化することで作製した。

[0770] [試験例2]

EZH2メチルトランスフェラーゼ阻害活性評価

異なった濃度の実施例1～77の化合物を含む25 μ Lの反応液(50 mM Tris (pH8.8)、5 mM $MgCl_2$ 、4 mM dithiothreitol、0.005% bovine serum albumin、0.75 μ M biotin–H3 peptide、8 ng/mL PRC2–EZH2、1 μ M S–Adenosyl–L–methionine、0.1 μ M Adenosyl–L–methionine, S–[methyl– ^3H]–(パーキンエルマー、#NET155H)、1% dimethyl sulfoxide、25–0.0061 μ M compounds)をStreptavidin Flash Plate HTS PLUS, 384–well (パーキンエルマー、#

SMP410A001PK)の各ウエルに添加し、室温で2時間インキュベートした。その後、50 μ Lの洗浄バッファー(50 mM Tris (pH 7.6)、150 mM NaCl))でウエルを2回洗浄した後、残存放射活性をTopCount NXT HTS(パーキンエルマー、モデルC384V01)で測定した。測定した残存放射活性をもとに各濃度における実施例1~77の化合物の酵素阻害率を測定し、得られたデータを医療統計解析ソフトGraphPad Prismで解析してIC50値を算出した。PRC2-EZH2複合体はCao R.らの方法(Mol. Cell, 15, 57-67 (2004))に従って作製した。

[0771] [試験例3]

細胞内H3K27me3阻害活性評価

HCT116細胞を1500 cells / 90 μ L / wellで96穴プレート(IWAKI、#3860-096)へ播種し、37℃で一晩培養した。HCT116細胞は、American Type Culture Collection (ATCC)より購入した。その後、実施例1~77の化合物溶液10 μ Lを添加し、37℃、3日間培養した。細胞内H3K27me3の定量はAlphaLISA H3K27me3 Cellular Detection Kit(パーキンエルマー、#AL722F)を用いて行った。培養後の細胞を100 mLのPBSで洗浄し、PBSで6倍希釈したCell-Histone Lysis bufferを80 μ L / wellで添加後、振盪しながら室温で15分間インキュベートした。その後Cell-Histone Extraction bufferを40 μ L添加し、振盪しながら室温で10分間インキュベートした。各ウエルから10 μ Lを384ウエルプレート(パーキンエルマー、#6008350)へ移し、AlphaLISA anti-H3K27me3 Acceptor beads / Biotinylated Antibody anti-Histone H3 (C-ter) 混合溶液3.3 mLを添加し、室温で60分間インキュベートした。その後、

Streptavidin (SA) -coated Donor beads を 3.3 mL 添加し、遮光下、室温で 30 分間インキュベートした。シグナルの測定は EnVision 2104 Multilabel Reader (パーキンエルマー) を用いて行った。各濃度における実施例 1 ~ 77 の化合物の H3K27me3 阻害率を測定し、得られたデータを医療統計解析ソフト GraphPad Prism で解析し、IC50 値を算出した。

[0772] 試験例 1 ~ 3 の結果を表 1 - 1 および表 1 - 2 に示す。

[0773] [表1-1]

実施例	試験例 1 WT EZH1 IC ₅₀ (μM)	試験例 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 H3K27me3阻害(HCT116) IC ₅₀ (μM)	実施例	試験例 1 WT EZH1 IC ₅₀ (μM)	試験例 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 H3K27me3阻害(HCT116) IC ₅₀ (μM)
1	0.14	0.024	0.029	2	0.052	0.022	0.009
3	0.66	0.03	0.026	4	0.13	0.025	0.0083
5	0.25	0.015	0.051	6	0.51	0.039	0.045
8	0.097	0.016	0.006	7	0.038	0.0036	0.0084
9	0.066	0.011	0.013	10	0.13	0.011	0.018
11	0.068	0.0091	0.0037	12	0.2	0.028	0.14
13	0.021	0.016	0.0059	14	0.021	0.024	0.00055
15	0.0074	0.01	0.00047	16	0.0094	0.012	0.0014
17	0.017	0.023	0.0012	18	0.019	0.023	0.0058
19	0.028	0.025	0.011	20	0.023	0.017	0.0028
21	0.06	0.018	0.01	22	0.088	0.014	0.0016
23	0.0041	0.0056	0.0028	24	0.14	0.012	0.019
25	0.11	0.012	0.045	26	0.19	0.023	0.037
27	0.023	0.022	0.0038	28	0.078	0.020	0.014
29	0.068	0.0094	0.016	30	0.18	0.021	0.016
31	0.11	0.018	0.009	32	0.03	0.017	0.0048
33	0.26	0.028	0.014	34	0.023	0.016	0.00062
35	0.0084	0.0025	0.00044	36	0.013	0.013	0.0016
37	0.028	0.019	0.0016	38	0.057	0.012	0.0028
39	0.04	0.014	0.0022	40	0.21	0.011	0.032
41	0.059	0.014	0.011	42	0.19	0.027	0.067
43	0.38	0.041	0.044	44	0.077	0.0079	0.014
45	0.11	0.0096	0.013	46	0.072	0.0087	0.0034

[0774]

[表1-2]

実施例	試験例 1 WT EZH1 I C ₅₀ (μM)	試験例 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 H3K27me3阻 害(HCT116) I C ₅₀ (μM)	実施例	試験例 1 WT EZH1 I C ₅₀ (μM)	試験例 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 H3K27me3阻 害(HCT116) I C ₅₀ (μM)
47	0.022	0.010	0.0014	48	0.0089	0.0080	0.00048
49	0.092	0.018	0.0026	50	0.053	0.020	0.0071
51	0.39	0.035	0.042	52	0.37	0.029	0.037
53	0.026	0.013	0.00063	54	0.21	0.027	0.0038
55	0.053	0.028	0.011	56	0.068	0.023	0.0064
57	0.11	0.036	0.012	58	0.0044	0.01	0.0029
59	0.0057	0.0087	0.0018	60	0.0073	0.014	0.0037
61	0.008	0.021	0.01	62	0.011	0.0066	0.0055
63	0.017	0.022	0.013	64	0.022	0.014	0.0068
65	0.023	0.018	0.013	66	0.027	0.022	0.0017
67	0.017	0.019	0.0010	68	0.029	0.018	0.0016
69	0.032	0.024	0.029	70	0.038	0.026	0.0043
71	0.048	0.019	0.099	72	0.076	0.017	0.013
73	0.012	0.022	0.0061	74	0.013	0.029	0.023
75	0.021	0.036	0.011	76	0.02	0.012	0.00088
77	0.091	0.011	0.024				

[0775] [試験例 4]

細胞増殖抑制活性評価

細胞はATCC (G401 (ヒト腎臓由来ラブドイド腫瘍)、HepG2、LNCaP、LS180、MV4;11、NCI-H1563、NCI-H1703、NCI-H520、NCI-H522、NCI-N87、RS4;11、THP-1)、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) (KARPAS-422 (EZH2 Y641C変異型ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)、KOPN8)、および財団法人ヒューマンサイエンス研究資源バンク (OVMANA) より購入した。各細胞の培養用培地として、10%FBS添加EMEM培地 (LS180、HepG2)、10%FBS添加McCoy's 5A培地 (G401 (SWI/SNF複合体の1つのサブユニットであるSNF5が欠損しているラブドイド腫瘍細胞株))、10%FBS添加RPMI 1640培地 (KOPN8、RS4;11、MV4;11、NCI-H1703、NCI-N87、NCI-H522、THP-1、LNCaP、OVMANA、NCI-H520、NCI-H1563)、20%FBS添加RPMI 1640培地 (KARPAS-422) を用いた。試験期間中、培地にDMSOを最終濃度0.1%

または実施例 14 の化合物の DMSO 溶液を最終濃度 1 μ M (DMSO の最終濃度として 0.1%) となるように添加し、37℃、5%CO₂ 下にて培養した。各培養細胞を細胞培養用 6-well culture plate に播種し、3 日間から 4 日間の間隔で継代あるいは培地交換を行い、計 10 日間から 11 日間継代培養した後、96-well assay plate に播種した。96-well assay plate に播種した当日 (播種日) およびその 4 日あるいは 5 日後 (効果判定日) に Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay 試薬 (プロメガ、#G7573) あるいは ATP-lite 1 step Luminescence Assay System (パーキンエルマー、#6016739) を用いて付属マニュアルに従い反応後、プレートリーダー (EnVision、パーキンエルマー) で各ウェルの発光量を測定した。播種日に測定した検体添加群 (T_s) および DMSO 添加群 (C_s)、効果判定日に測定した検体添加群 (T) および DMSO 添加群 (C) の発光量より、次式に基づき細胞増殖抑制率を算出した。

$$\text{細胞増殖抑制率\%} = \{1 - (T - T_s) / (C - C_s)\} \times 100$$

ただし、判定日の検体添加群の細胞数が、播種日と比較して減少している場合 (T < T_s)、次式に基づき殺細胞効果を算出した。

$$\text{殺細胞率\%} = (T - T_s) / T_s \times (-100)$$

結果を表 2 に示す。

[0776]

[表2]

癌種	細胞株	細胞増殖抑制率	殺細胞率
リンパ腫	KARPAS-422	>100%	100%
ラブドイド腫瘍	G401	>100%	100%
白血病	KOPN8	>100%	99%
白血病	RS4;11	>100%	94%
白血病	MV4;11	>100%	88%
肺癌	NCI-H1703	>100%	49%
胃癌	NCI-N87	>100%	15%
肺癌	NCI-H522	>100%	13%
白血病	THP-1	>100%	7%
前立腺癌	LNCaP	>100%	6%
大腸癌	LS180	>100%	6%
卵巣癌	OVMANA	95%	-
肺癌	NCI-H520	80%	-
肝臓癌	HepG2	78%	-
肺癌	NCI-H1563	56%	-

[0777] [試験例5]

EZH2 Y641C変異型ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫KARPAS-422皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

EZH2 Y641C変異型ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫KARPAS-422細胞を 2×10^7 cells/headの割合で雌性SCIDマウスの右側腹部皮下に移植し、30日後に推定腫瘍体積（長径×短径×短径／2）および体重を元に群分けを行った。KARPAS-422細胞は、DSMZより購入した。雌性SCIDマウスは、日本チャールス・リバー株式会社より購入した。群分け翌日より実施例14の化合物または実施例34の化合物を5、25、200 mg/kg/dayの用量設定にて1

日1回、14日間連日投与（QD × 14）のスケジュールにて経口投与した。個体別腫瘍体積を群分けした日より45日後（試験終了日）まで測定した。

[0778] [試験例6]

SNF5欠損変異型ヒト腎臓由来ラブドイド腫瘍G401皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

SNF5欠損変異型ヒト腎臓由来ラブドイド腫瘍G401細胞を1 × 10⁷ cells/headの割合で雌性BALB/c-nu/nuマウスの右側腹部皮下に移植し、23日後に推定腫瘍体積および体重を元に群分けを行った。G401細胞は、ATCCより購入した。雌性BALB/c-nu/nuマウスは日本チャールス・リバー株式会社より購入した。群分け翌日より実施例14の化合物または実施例34の化合物を50、200 mg/kg/dayの用量設定にて、1日1回、12日間連日投与（QD × 12）のスケジュールにて経口投与した。個体別腫瘍体積を群分けした日より36日後（試験終了日）まで測定した。

[0779] 試験例5のEZH2 Y641C変異型ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫KARPAS-422皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性、および試験例6のヒト腎臓由来ラブドイド腫瘍G401皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性はそれぞれの試験終了日に次式により算出した。

$$\text{腫瘍増殖抑制率\%} = (1 - \text{TVC}_t / \text{TVC}_c) \times 100$$

TVC = （試験終了日の個体別腫瘍体積） - （群分け日の個体別腫瘍体積）

TVC_t : 投薬群のTVC平均値

TVC_c : 非投薬群のTVC平均値

ただし、腫瘍増殖抑制率が100%を超える群（> 100%として記載）については、腫瘍退縮率を次式により算出した。

$$\text{腫瘍退縮率\%} = (1 - (\text{試験終了日の個体別腫瘍体積} / \text{群分け日の個体別腫瘍体積})) \times 100 \text{の平均値}$$

[0780] [試験例 7]

ヒト大腸癌LS180皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

ヒト大腸癌LS180細胞を 5×10^6 cells/head の割合で雌性SCIDマウスの右側腹部皮下に移植し、3日後に推定腫瘍体積および体重を元に群分けを行った。LS180細胞は、ATCCより購入した。雌性SCIDマウスは、日本チャールス・リバー株式会社より購入した。群分け翌日より実施例34の化合物を50、200 mg/kg/dayの用量設定にて、1日2回、13日間連日投与（BID $\times$ 13）のスケジュールにて経口投与した。個体別腫瘍体積を群分けした日より17日後（試験終了日）まで測定した。

[0781] [試験例 8]

ヒト胃癌NCI-N87皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

ヒト胃癌NCI-N87細胞を 8×10^6 cells/head の割合で雌性BALB/c-nu/nuマウスの右側腹部皮下に移植し、12日後に推定腫瘍体積および体重を元に群分けを行った。NCI-N87細胞は、ATCCより購入した。雌性BALB/c-nu/nuマウスは日本チャールス・リバー株式会社より購入した。群分け翌日より実施例34の化合物を50、200 mg/kg/dayの用量設定にて、1日1回、28日間連日投与（QD $\times$ 28）のスケジュールにて経口投与した。個体別腫瘍体積を群分けした日より82日後（試験終了日）まで測定した。

[0782] 試験例7のヒト大腸癌LS180皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性および試験例8のヒト胃癌NCI-N87皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性はそれぞれの試験終了日に次式により算出した。

$$\text{腫瘍増殖抑制率\%} = (1 - \text{TVC}_t / \text{TVC}_c) \times 100$$

$\text{TVC} = (\text{試験終了日の個体別腫瘍体積}) - (\text{群分け日の個体別腫瘍体積})$

TVC_t : 投薬群のTVC平均値

TVC_c : 非投薬群のTVC平均値

試験例 5 ～ 8 の結果を表 3 に示す。

[0783] [表3]

癌種	細胞株	用量 (mg/kg)	投与 スケジュール	実施例 14 の化合物		実施例 34 の化合物		実施例 15 の化合物		実施例 35 の化合物	
				腫瘍増殖 抑制率	腫瘍退縮 率	腫瘍増殖 抑制率	腫瘍退縮 率	腫瘍増殖 抑制率	腫瘍退縮 率	腫瘍増殖 抑制率	腫瘍退縮 率
試験例 5 リンパ腫	KARPAS-422	5	QD×14	28%	-	44%	-	54%	-	52%	-
		25	QD×14	80%	-	76%	-	>100%	27%	>100%	14%
		200	QD×14	>100%	50%	>100%	52%	-	-	-	-
試験例 6 ラブドイド 腫瘍	G401	50	QD×12	>100%	19%	>100%	22%	-	-	-	-
		200	QD×12	>100%	29%	>100%	17%	-	-	-	-
試験例 7 大腸癌	LS180	50	BID×13	-	-	8%	-	-	-	-	-
		200	BID×13	-	-	73%	-	-	-	-	-
試験例 8 胃癌	NCL-N87	50	QD×28	-	-	80%	-	-	-	-	-
		200	QD×28	-	-	87%	-	-	-	-	-

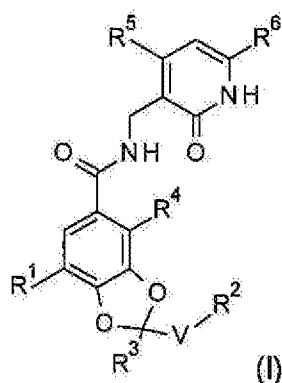
産業上の利用可能性

[0784] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた E Z H 1 および／または E Z H 2 活性の阻害作用を有するため、腫瘍に対する治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式 (I) 中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよいC₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよいC₁～C₆アルコキシ基、C₃～C₆シクロアルキル基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、C₃～C₆シクロアルケニル基、フェニル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の、環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基を示し、

該フェニル基、該5員もしくは6員の芳香族複素環基、および該5員もしくは6員の、環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基は、下記A群より独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよく、

Vは、単結合、C₁～C₆アルキレン基、またはオキシC₁～C₆アルキレン基を示し、

R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、
、ビシクロ $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル基、窒素原子、酸素原子、およ
び硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃
至2個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基、または
、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択さ
れるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい4員乃至6員の
脂肪族複素環および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環からなる群より独立
に選択される2つの環がスピロ縮合したスピロ環基を示し、
該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、該 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、該ビシクロ
 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル基、該5員もしくは6員の脂肪族複素環基
、および該スピロ環基は、下記C群より独立に選択される置換基を1
乃至3個有していてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^4 は、ハロゲン原子、またはハロゲン原子を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

A群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、
、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択さ
れるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6
員の脂肪族複素環基

(該 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、該 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、および該5員
もしくは6員の脂肪族複素環基は、下記B群より独立に選択される置
換基を1乃至3個有していてもよい。)

B群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、窒素原子、酸素原子、
および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に
1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基

C群：水酸基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい4員乃至6員の脂肪族複素環基
(R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。)

[請求項2]

前記式(1)において、

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の、環の一部に不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環基を示す

請求項1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項3]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピル基、ビニル基、アセチレン基、フェニル基、シクロヘキセニル基、ジヒドロピラニル基、またはチアゾリル基を示す

請求項1または2に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項4]

R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至2個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基

該C₁～C₆アルキル基、該C₃～C₆シクロアルキル基、および該5員もしくは6員の脂肪族複素環基は、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、C₁～C₆アルキルアミノ基、およびジC₁～C₆アルキルアミノ基からなる群より独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい

請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項5]

Vが、単結合、またはメチレン基を示し、

R²が、メチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラニル基、またはピペリジル基を示し、

R³が、メチル基を示す

該シクロヘキシル基、該テトラヒドロピラニル基、および該ピペリジル基は、メチル基、エチル基、エチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、およびエチルメチルアミノ基からなる群より独立に選択される置換基を1個有している

請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項6]

下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその薬理上許容される塩。

7-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2-(1-エチル-4-ピペリジル)-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

(2R)-7-ブロモ-2-[t r a n s -4-(ジメチルアミノ)

シクロヘキシル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - ブロモ - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - ブロモ - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - ブロモ - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - 2, 4 - ジメチル - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - [t r a n s - 4 - [N - エチル (N - メチル) アミノ] シクロヘキシル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - ブロモ - 2 - [[c i s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] メチル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 2 - [t r a n s - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

7 - クロロ - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキ

シル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
ピリジン-3-イル)メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾ
ジオキサール-5-カルボキサミド、

(2R) - 7-クロロ-2- [trans-4- (ジメチルアミノ)
シクロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-
ジヒドロピリジン-3-イル)メチル] - 2, 4-ジメチル-1,
3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-クロロ-2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキ
シル] - N - [(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1, 2-
ジヒドロピリジン-3-イル)メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-
ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-クロロ-2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキ
シル] - N - [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジ
ヒドロピリジン-3-イル)メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-
ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N -
[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル] - 7-フルオロ-2, 4-ジメチル-1, 3-ベン
ゾジオキサール-5-カルボキサミド、

2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N -
[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル] - 2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-カルボキサミド、

(2S) - 2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシ
ル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピ
リジン-3-イル)メチル] - 2, 4, 7-トリメチル-1, 3-ベ
ンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

4, 7-ジクロロ-2- [trans-4- (ジメチルアミノ) シク

ロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2-メチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7- (シクロペンテン-1-イル) - 2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-7-フェニル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7- (シクロヘキセン-1-イル) - 2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

2- [t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 2, 4-ジメチル-7-ビニル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

2- (t r a n s-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) - N - [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] - 7-エチニル-2, 4-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-シクロプロピル-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

および

2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-7-エチル-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド

[請求項7] 下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその薬理上許容される塩。

7-ブromo-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

(2R)-7-ブromo-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド、

(2R)-7-クロロ-2-[trans-4-(ジメチルアミノ)

シクロヘキシル] - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 , 4 , 7 - トリメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

(2 S) - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 , 4 , 7 - トリメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

4 , 7 - ジクロロ - 2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド、

および

2 - [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル] - 7 - エチル - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - カルボキサミド

[請求項8] 請求項1乃至7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項9] 請求項1乃至7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするEZH1および／またはEZH2酵素活性

阻害剤。

- [請求項10] 請求項1乃至7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、EZH1および／またはEZH2酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。
- [請求項11] 請求項1乃至7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項12] 腫瘍が、リンパ腫、ラブライド腫瘍、白血病、肺癌、胃癌、前立腺癌、大腸癌、卵巣癌、または肝臓癌である、請求項11の抗腫瘍剤。