

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-505644

(P2025-505644A)

(43)公表日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D	495/20 (2006.01)	C 0 7 D 495/20	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全134頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-546422(P2024-546422)	(71)出願人	598032106
(86)(22)出願日	令和5年2月8日(2023.2.8)		パーテックス ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年9月4日(2024.9.4)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012578		VERTEX PHARMACEUTI
(87)国際公開番号	WO2023/154309		CALS INCORPORATED
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(31)優先権主張番号	63/307,876		2 1 0 , ポストン , ノーザン アペニ
(32)優先日	令和4年2月8日(2022.2.8)		ユー 5 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100113413
	最終頁に続く		弁理士 森下 夏樹
		(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74)代理人	100181641
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 A P O L 1 の阻害剤としての4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-C]ピラン]誘導体、及びそれを使用する方法

(57)【要約】

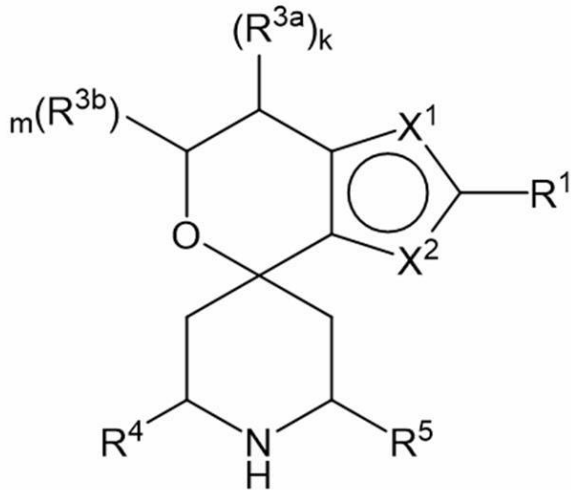
本開示は、式 I の化合物、その互変異性体、その化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩、それらを含む組成物、ならびに膀胱がん、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S)、及び/又は非糖尿病性腎疾患 (N D K D) を含む、A P O L 1 介在性疾患の治療における使用を含む、それらを使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式によって表される化合物、

【化 6 2】



式 I

10

20

それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、式中、

X 1 が、S 及び - C R 2 a から選択され、X 2 が、S 及び - C R 2 b から選択され、式中、

X 1 及び X 2 のうちの 하나가、S であり、

X 1 が S である場合、X 2 は - C R 2 b であり、

X 2 が S である場合、X 1 は - C R 2 a であり、

R 1 が、水素、ハロゲン、シアノ、- O H、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 3 - C 6 シクロアルキル、5 ~ 8 員ヘテロシクリル、及びフェニルから選択され、

R 1 の前記 C 1 - C 6 アルキルが、独立して、ハロゲン、シアノ、5 ~ 8 員ヘテロシクリル (1 ~ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、及び C 1 - C 4 アルコキシ (1 ~ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される) から選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

30

R 1 の前記 C 1 - C 6 アルコキシが、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個で任意選択的に置換され、

R 1 の前記 C 3 - C 6 カルボシクリルが、ハロゲン、シアノ、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、- C (= O) N H 2、- C (= O) N H (C 1 - C 4 アルキル)、及び - C (= O) N (C 1 - C 4 アルキル) 2 から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

40

R 1 の前記フェニルが、ハロゲン、シアノ、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、- C (= O) N H 2、- C (= O) N H (C 1 - C 4 アルキル)、及び - C (= O) N (C 1 - C 4 アルキル) 2 から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R 2 a が、水素、ハロゲン、シアノ、- O H、オキソ、及び C 1 - C 6 アルキルから選択され、式中、

R 2 a の C 1 - C 6 アルキルが、ハロゲン、シアノ、- O H、及び C 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

50

R 2 b が、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、及び C 1 - C 6 アルキルから選択され、

各 R 3 a が、独立して、ハロゲン、シアノ、-OH、C 1 - C 6 アルコキシ、及び C 1 - C 6 アルキル（ハロゲン、シアノ、及び -OH から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される）から選択されるか、又は

2 つの R 3 a が一緒にオキソ基を形成し、

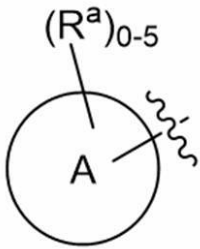
各 R 3 b が、独立して、C 1 - C 2 アルキル（ハロゲン、シアノ、及び -OH から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される）から選択されるか、又は

2 つの R 3 b が一緒にオキソ基を形成し、

R 4 及び R 5 のうちの一方が水素であり、他方が C 1 - C 6 アルキル、-C(=O)NH₂ から選択され、-C(=O)O(C 1 - C 4 アルキル)、C 2 - C 6 アルキニル、及び

10

【化 6 3】



20

から選択され、式中、

R 4 又は R 5 の C 1 - C 6 アルキルが、ハロゲン、シアノ、-OH、-NH₂、-NH(C 1 - C 4 アルキル)、-N(C 1 - C 4 アルキル)₂、C 1 - C 4 アルコキシ、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C 1 - C 4 アルキル)、-C(=O)N(C 1 - C 4 アルキル)₂、C 3 - C 6 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、フェニル、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリアル基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

環 A が、C 3 - C 12 シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C 6 及び C 10 アリアル、並びに 5 ~ 10 員ヘテロアリアルから選択され、環 A が、1、2、3、4、又は 5 個の R_a 基で任意選択的に置換され、

30

R_a が、各出現について、ハロゲン、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルケニル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、-C(=O)NR_hR_i、-NR_hR_i、-NR_hC(=O)R_k、-NR_hC(=O)OR_k、-NR_hC(=O)NR_iR_j、-NR_hS(=O)_pR_k、-OR_k、-OC(=O)R_k、-OC(=O)OR_k、-OC(=O)NR_hR_i、-[O(CH₂)_q]_rO(C 1 - C 6 アルキル)、-S(=O)_pR_k、-S(=O)_pNR_hR_i、-C(=O)OR_k、C 3 - C 12 シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C 6 及び C 10 アリアル、ならびに 5 ~ 10 員ヘテロアリアルから独立して選択され、

40

R_a の前記 C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、及び前記 C 2 - C 6 アルケニルがそれぞれ、C 6 - C 10 アリアル（1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される）、5 ~ 10 員ヘテロシクリル（1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される）、5 ~ 10 員ヘテロアリアル（1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される）、シアノ、-C(=O)R_k、-C(=O)OR_k、-C(=O)NR_hR_i、-NR_hR_i、-NR_hC(=O)R_k、-NR_hC(=O)OR_k、-NR_hC(=O)NR_iR_j、-NR_hS(=O)_pR_k、-OR_k、-OC(=O)R_k、-OC(=O)OR_k、-OC(=O)NR_hR_i、-S(=O)_pR_k、-S(=O)_pNR_hR_i、及び C 3 - C 6 シクロアルキル基（1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される）から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

50

R a の前記 C 3 - C 1 2 シクロアルキル、前記 3 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、前記 C 6 及び C 1 0 アリール、並びに前記 5 ~ 1 0 員ヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C 1 - C 4 アルキル、- (C = O) N R h R i、- N R h R i、- O R k 基、及びオキソから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R h、R i、及び R j が、各出現についてそれぞれ、水素、C 1 - C 4 アルキル、C 6 - C 1 0 アリール、及び C 3 - C 6 シクロアルキルから独立して選択され、

R h、R i、及び R j のうちのいずれか一つの前記 C 1 - C 4 アルキルが、ハロゲン、シアノ、及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R k が、各出現について、水素、C 1 - C 4 アルキル、5 ~ 1 0 員ヘテロシクリル、及び C 3 - C 6 炭素環から独立して選択され、式中、

R k のうちのいずれか一つの前記 C 1 - C 4 アルキルが、ハロゲン、シアノ、及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R m が、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、- S (= O) p R k、及び - O R k から独立して選択され、

R m の前記 C 1 - C 6 アルキルが、ハロゲン、シアノ、及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

k が、0、1、及び 2 から選択される整数であり、式中、R 3 a がオキソである場合、k は 1 であり、

m が、0、1、及び 2 から選択される整数であり、式中、R 3 b がオキソである場合、m は 1 であり、

p が、各出現について、1 及び 2 から選択される整数であり、

q 及び r が、各出現についてそれぞれ、1、2、3、及び 4 から独立して選択される整数である、化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

X 1 が、S 及び - C R 2 a から選択され、X 2 が、S 及び - C R 2 b から選択され、式中、

X 1 及び X 2 のうちの 하나가、S であり、

X 1 が S である場合、X 2 は - C R 2 b であり、

X 2 が S である場合、X 1 は - C R 2 a であり、

R 1 が、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、及び C 3 - C 6 シクロアルキルから選択され、式中、

R 1 の前記 C 1 - C 6 アルキルが、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R 1 の前記 C 3 - C 6 シクロアルキルが、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R 2 a が、水素及び C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R 2 a の前記 C 1 - C 6 アルキルが、1 ~ 3 個の - O H 基で任意選択的に置換され、

R 2 b が、水素であり、

各 R 3 a が、独立して、- O H、C 1 - C 6 アルコキシ、及び C 1 - C 6 アルキル（ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される）から選択されるか、又は

2 つの R 3 a が一緒にオキソ基を形成し、

各 R 3 b が、独立して、C 1 - C 2 アルキル（ハロゲン、シアノ、及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される）から選択されるか、又は

2 つの R 3 b が一緒にオキソ基を形成し、

R 4 及び R 5 のうちの一方が水素であり、他方が、

10

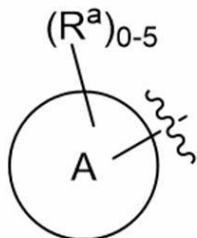
20

30

40

50

【化 6 4】



から選択され、式中、

10

環 A が、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₆アリール、及び5 ~ 10員ヘテロアリールから選択され、環 A が、1、2、又は3個の R^a基で任意選択的に置換され、

R^aが、各出現において、独立して、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、シクロアルキル - C(=O)NR^hRⁱ、-OR^k、3 ~ 12員ヘテロシクリル、C₆アリール、及び5 ~ 10員ヘテロアリールから選択され、

R^aの前記C₁ - C₆アルキルが、-OR^k、及び-S(=O)_pNR^hRⁱから独立して選択される1 ~ 3個の基で任意選択的に置換され、

R^aのC₃ - C₁₂シクロアルキル、3 ~ 12員ヘテロシクリル、C₆アリール、及び5 ~ 10員ヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、C₁ - C₄アルキル、-C(=O)NR^hRⁱ、-OR^k及びオキソから独立して選択される1 ~ 3個の基で任意選択的に置換され、

20

R^h、Rⁱ及びR^jが、各出現についてそれぞれ、水素及びC₁ - C₄アルキルから独立して選択され、

R^kが、各出現について、それぞれ、水素及びC₁ - C₄アルキルから独立して選択され、

kが、0、1、及び2から選択される整数であり、式中、R^{3a}がオキソである場合、kは1であり、

mが、0、1、及び2から選択される整数であり、

pが、各出現について、1及び2から選択される整数である、請求項1に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項3】

X₁が、S及び-CR_{2a}から選択され、X₂が、S及び-CR_{2b}から選択され、式中、

X₁及びX₂のうちの一つが、Sであり、

X₁がSである場合、X₂は-CR_{2b}であり、

X₂がSである場合、X₁は-CR_{2a}であり、

R₁が、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、及びC₃ - C₆シクロアルキルから選択され、式中、

R₁の前記C₁ - C₆アルキルが、ハロゲンから独立して選択される1 ~ 3個の基で任意選択的に置換され、

40

R₁の前記C₃ - C₆シクロアルキルが、ハロゲンから独立して選択される1又は2個の基で任意選択的に置換され、

R_{2a}が、水素及びC₁ - C₆アルキルから選択され、

R_{2a}の前記C₁ - C₆アルキルが、-1個の-OHで任意選択的に置換され、

R_{2b}が、水素であり、

R_{3a}は独立して、-OH、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、及びオキソから選択され、式中、

R_{3a}の前記C₁ - C₆アルキルが、ハロゲンから独立して選択される1 ~ 3個の基で任意選択的に置換され、

R_{3b}が、C₁ - C₂アルキルから選択され、

50

【化 6 5】

=====

が、各出現において、R 3 a が - O H 及び任意で置換された C 1 - C 6 アルキルから独立して選択されるとき、又は R 3 b が C 1 - C 2 アルキルから選択される場合、単結合であるか、又は代替的に、

【化 6】

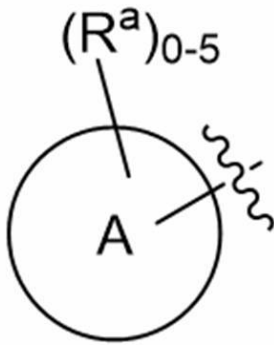
=====

が、各出現において、R 3 a がオキソである場合、二重結合であり、

10

R 4 及び R 5 のうちの一方が水素であり、他方が、

【化 6 7】



20

から選択され、式中、

環 A が、C 3 - C 12 シクロアルキル、C 6 アリール、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、環 A が、1、2、又は 3 個の R^a 基で任意選択的に置換され、

R^a が、各出現において、独立して、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、C 6 アリール、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、

R^a の C 1 - C 6 アルキルが、それぞれ、- O R^k 及び - S (= O)_p R^k から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

30

R^a の前記 C 6 アリール及び前記 5 ~ 10 員ヘテロアリールが各々、独立して、ハロゲン、C 1 - C 4 アルキル、- C (= O) N R^h Rⁱ、- O R^k、及びオキソから選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、

R^h、Rⁱ 及び R^j が、各出現についてそれぞれ、水素及び C 1 - C 4 アルキルから独立して選択され、

R^k が、各出現について、水素及び C 1 - C 4 アルキルから独立して選択され、

k が、0、1、及び 2 から選択される整数であり、式中、R 3 a がオキソである場合、k は 1 であり、

m が、0、1、及び 2 から選択される整数であり、

p が、各出現について、1 及び 2 から選択される整数である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

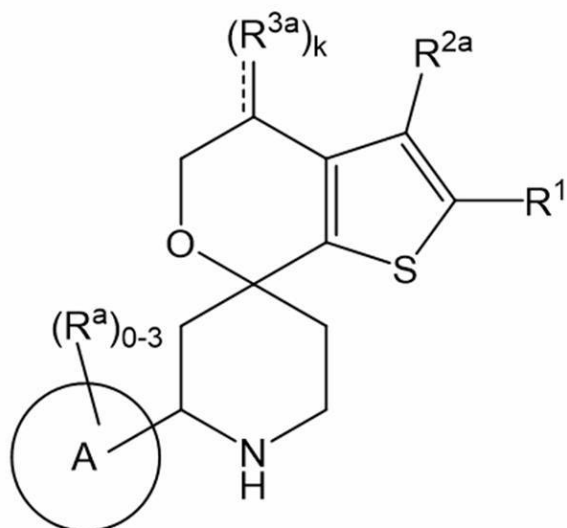
40

【請求項 4】

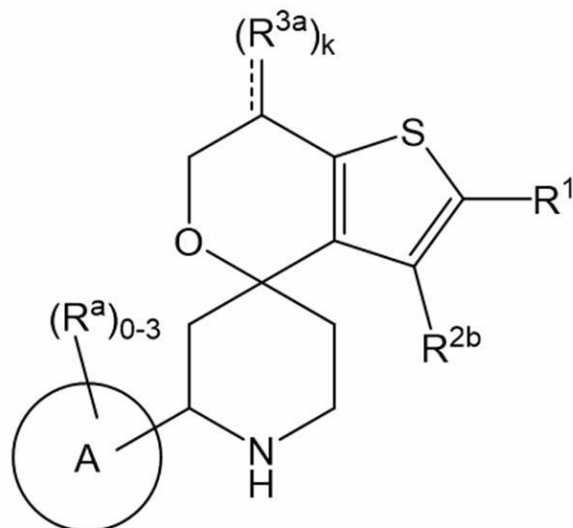
前記化合物が、以下の構造式の一つによって表される化合物：

50

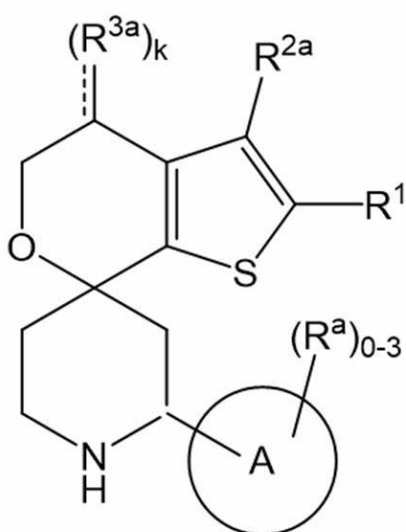
【化 6 8】



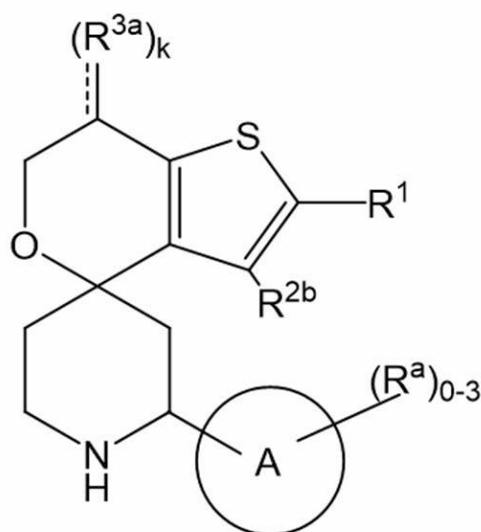
式 IIa



式 IIb



式 IIc



式 IIId

それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、式中、

環 A が、各出現について、C3 - C6シクロアルキル、フェニル、及び5 - 10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、又は3個の R^a基で任意に置換され

本請求項で具体的に定義されていない全ての他の変数が、請求項1 - 3のいずれか一項に定義されるとおりである、請求項1に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

前記化合物が、以下の構造式の一つによって表される化合物：

10

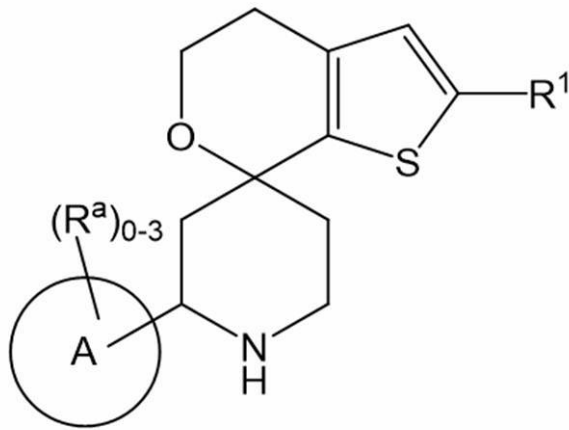
20

30

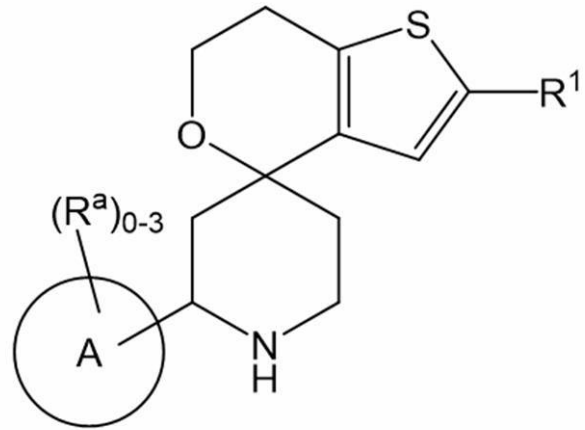
40

50

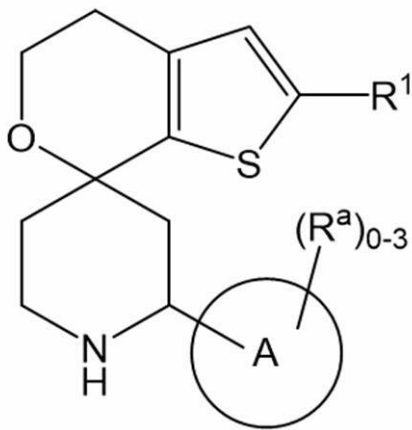
【化 6 9】



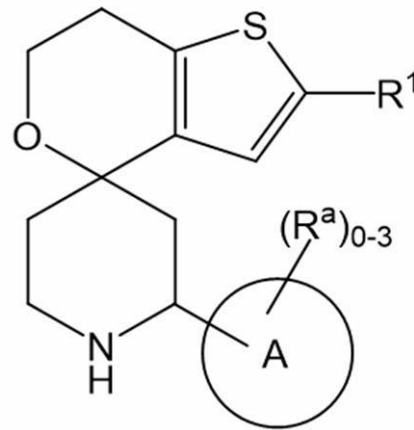
式 IIIa



式 IIIb



式 IIIc



式 IIIId

それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、式中、

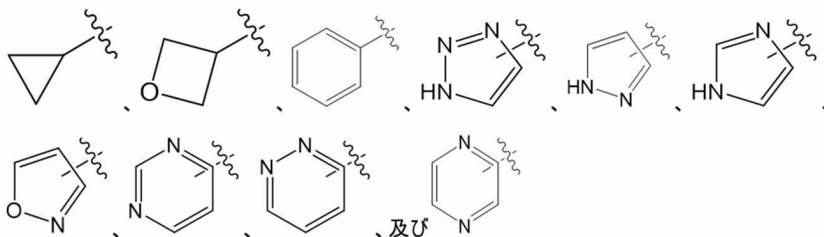
環 A が、各出現について、C 3 - C 6 シクロアルキル、フェニル、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、又は 3 個の R^a 基で任意に置換され

、本請求項で具体的に定義されていない全ての他の変数が、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義されるとおりである、請求項 1 に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

環 A が、それぞれが、1、2 又は 3 個の R^a 基で任意選択的に置換されている、

【化 7 0】



10

20

30

40

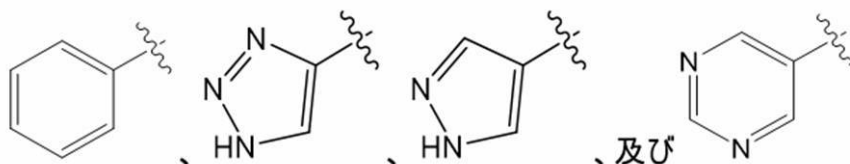
50

から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体又は薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

環 A が、1、2 又は 3 個の R^a 基で任意選択的に置換されている、

【化 7 1】



10

から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体又は薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

ApoL1 媒介性疾患を治療する方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 10】

20

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、単状分節性系球体硬化症 (FSGS) を治療する方法。

【請求項 11】

非糖尿病性腎臓病 (NDKD) を治療する方法であって、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 12】

それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、ApoL1 媒介性のがんを治療する方法。

【請求項 13】

前記がんが、膵がんである、請求項 12 に記載のがんを治療する方法。

30

【請求項 14】

治療される患者が APO L1 遺伝子変異体を有する、請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の治療方法。

【請求項 15】

前記遺伝的変異体が、G1 : S342G : I384M 溶液、及び G2 : N388del : Y389del を保有する、請求項 14 に記載の治療方法。

【請求項 16】

APO L1 活性を阻害する方法であって、前記 APO L1 を、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は請求項 8 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

40

【請求項 17】

APO L1 媒介性腎疾患を治療するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

FSDS を治療するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 19】

NDKD を治療するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

50

A p o L 1 媒介性がんを治療するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 1】

A P O L 1 媒介性膵臓がんを治療するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 2】

それを必要とする患者における A p o L 1 の活性を阻害するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

それを必要とする患者における A p o L 1 の活性の阻害に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 2 4】

A P O L 1 介在性疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

F S G S の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

N D K D の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 2 7】

A p o L 1 によって媒介されるがんの治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

A P O L 1 介在性膵臓がんの治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2022年2月8日に提出された米国仮特許出願第63/307,876号の優先権の利益を主張するものであり、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。 30

【背景技術】

【0 0 0 2】

本開示は、アポリポタンパク質 L 1 (A P O L 1) を阻害し得る化合物、及び例えば、膵臓がん、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) 及び / 又は非糖尿病性腎疾患 (N D K D) などの、A P O L 1 介在性疾患を治療するためにそれらの化合物を使用する方法を提供する。いくつかの実施形態では、F S G S 及び / 又は N D K D は、2つの一般的な A P O L 1 遺伝的バリエーション (G 1 : S 3 4 2 G : I 3 8 4 M 及び G 2 : N 3 8 8 d e l : Y 3 8 9 d e l) のうちの少なくとも一つに関連する。いくつかの実施形態では、膵臓がんは、A P O L 1 値の上昇 (例えば、膵臓がん組織における A P O L 1 値の上昇) と関連している。 40

【0 0 0 3】

F S G S は希少な腎疾患であり、推定される全球発生率は 0 . 2 ~ 1 . 1 / 1 0 0 , 0 0 0 / 年である。F S G S は、タンパク尿及び腎機能の進行性低下の原因となる有足細胞 (糸球体内臓上皮細胞) の疾患である。N D K D は、糖尿病に起因しない有足細胞又は糸球体血管床への損傷を伴う腎疾患である。N D K D は、高血圧及び腎機能の進行性低下を特徴とする疾患である。ヒトの遺伝子解析により、腎疾患誘発における G 1 及び G 2 A P O L 1 バリエーションの因果的役割が裏付けられている。2つの A P O L 1 アレルを有する個体は、原発性 (特発性) F S G S、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 関連 F S G S、N 50

DKD、細動脈性腎硬化症 (arterionephrosclerosis)、ループス腎炎、微量アルブミン尿 (microalbuminuria)、及び慢性腎疾患を含む、末期腎疾患 (ESKD) を発症するリスクが高い。P. Dummer et al., *Semin Nephrol.* 35 (3) : 222 - 236 (2015) を参照されたい。

【0004】

FSGS及びNDKDは、根底にある病因に基づいて、異なるサブグループに分けることができる。FSGSの一つの均質的なサブグループは、「APOL1リスクアレル」と称される、G1及びG2と呼ばれるアポリポタンパク質L1 (APOL1) 遺伝子中の独立した共通配列バリエーションの存在によって特徴付けられる。G1は非同義アミノ酸変化の相関対 (S342G及びI384M) をコードし、G2はタンパク質のC末端付近の2アミノ酸欠失 (N388del:Y389del) をコードし、G0は祖先 (低リスク) アレルである。NDKDの明確な表現型は、APOL1遺伝的リスクバリエーションを有する患者においても同様に見出される。APOL1介在性のFSGS及びNDKDの両方において、APOL1遺伝的リスクバリエーションを有しないか、又は1つのみ有する同じ疾患の患者と比較して、二つのリスクアレルを有する患者において、高レベルの蛋白尿、及び腎機能の急速な喪失が発生する。それとは別にAMKDでは、一つのリスクアレルを有する患者でも、高レベルの蛋白尿と、急速な腎機能の喪失が発生し得る。G. Vajgel et al., *J. Rheumatol.*, November 2019, *jrheum.* 190684 を参照のこと。

10

20

【0005】

APOL1は、ヒト、ゴリラ、及びヒヒにおいてのみ発現される、44kDaのタンパク質である。APOL1遺伝子は、ヒトにおいて、肝臓及び腎臓を含む複数の臓器において発現される。APOL1は、主に肝臓によって産生され、血流への分泌を可能にするシグナルペプチドを含有し、そこで高密度リポタンパク質のサブセットに結合されて循環する。APOL1は、侵襲性寄生虫である *Trypanosoma Brucei Brucei* (T.b. Brucei) (ブルーストリパノソーマ) に対する防御にも寄与している。APOL1は、T.b. bruceiによってエンドサイトーシスされ、リソソームに輸送される。そこでリソソーム膜に挿入され、孔を形成し、その結果、寄生虫は膨張し、死亡する。

30

【0006】

T.b. bruceiを溶解する能力は、3つのAPOL1バリエーション (G0、G1、及びG2) のすべてに共通しているが、APOL1のG1バリエーション及びG2バリエーションは、APOL1 G0を阻害する血清抵抗性関連タンパク質 (SRA) を進化させた寄生虫種に対する追加的な防御を付与している。APOL1のG1バリエーション及びG2バリエーションは、睡眠病の原因であるトリパノソーマ種に対する追加的な防御も付与している。G1バリエーション及びG2バリエーションは、SRAによる阻害を回避し、G1はT.b. gambiense (西アフリカ睡眠病を引き起こす) に対する追加的な防御を付与し、一方で、G2は、T.b. rhodesiense (東アフリカ睡眠病を引き起こす) に対する追加的な防御を付与する。

40

【0007】

腎臓では、APOL1は、有足細胞、内皮細胞 (糸球体内皮細胞を含む)、及び一部の尿細管細胞において発現される。トランスジェニックマウスにおいて、有足細胞特異的にAPOL1 G1又はG2 (G0ではない) が発現することによって、アルブミン尿、腎機能低下、有足細胞異常、及び糸球体硬化症を含む、構造的及び機能的な変化が誘導される。これらのデータと一致して、APOL1のG1及びG2バリエーションは、ヒトにおいてFSGSを誘導し、その進行を加速させる原因となる。APOL1リスクアレル (すなわち、APOL1のG1アレル又はAPOL1のG2アレルに関してホモ接合性又は複合ヘテロ接合性) を有する個人はFSGSを発症するリスクが増加しており、そして彼らがFSGSを発症した場合には、腎機能が急速に低下するリスクもある。従って、APOL1

50

の阻害は、A P O L 1 リスクアレルを保有する個人において、良い影響を及ぼす可能性がある。

【 0 0 0 8 】

A P O L 1 の正常血漿濃度は比較的高く、ヒトでは少なくとも 2 0 倍変化する場合があるが、循環 A P O L 1 は、腎疾患との因果関係はない。しかし腎臓の A P O L 1 は、F S G S 及び N D K D を含む腎疾患の発症の原因と考えられている。特定の状況下では、A P O L 1 タンパク質の合成は、例えばインターフェロン又は腫瘍壊死因子 - などの炎症誘発性サイトカインによって約 2 0 0 倍まで増加する場合がある。加えて、A P O L 1 タンパク質が細胞膜に p H でゲーティングされた N a + / K + 細孔を形成し、結果として細胞内 K + の正味排出が生じ、最終的に局所的及び全身性の炎症反応、細胞腫脹、及び死が活性化されることが、いくつかの研究で示されている。

10

【 0 0 0 9 】

E S K D のリスクは、欧州系の人々と比較して、最近のサハラ以南のアフリカ系の人々において実質的に高い。米国では、E S K D は、女性では乳がんとはほぼ同数の損失生存年数、男性では結腸直腸がんよりもより多くの損失生存年数の原因となっている。

【 0 0 1 0 】

F S G S 及び N D K D は、糸球体濾過障壁の一部である有足細胞への損傷によって引き起こされ、その損傷によって蛋白尿が生る。蛋白尿を有する患者は、末期腎疾患 (E S K D) を発症し、感染又は血栓塞栓事象などの蛋白尿関連合併症を発症する高いリスクにある。F S G S 又は N D K D に対し、標準化された治療レジメン又は承認薬は、存在しない。現在、F S G S 及び N D K D は、対症療法 (レニンアンジオテンシン系のブロッカーを使用した血圧制御を含む) で管理されており、F S G S 及び重症蛋白尿を有する患者は、高用量ステロイドを処方される場合がある。N D K D に対する現在の治療選択肢は、血圧制御及びレニンアンジオテンシン系の遮断に固定されている。

20

【 0 0 1 1 】

コルチコステロイドは、単独で、又は他の免疫抑制剤と組み合わせられて、少数の患者に寛解 (例えば、少数の患者でタンパク尿の寛解) を誘導しているが、多数の副作用とも関連している。しかし、コルチコステロイド及び / 又は免疫抑制治療に最初は応答した患者であっても、寛解は長続きしないことが多い。結果として、患者、特に 2 つの A P O L 1 リスクアレルを有する近年のサハラ以南のアフリカ系の人々は、急速に疾患が進行し、末期腎疾患 (E S R D) となってしまう。従って、F S G S 及び N D K D の治療に対し、医療的なアンメットニーズが存在する。具体的には、A P O L 1 が腎疾患の誘導、及び進行の加速において原因的な役割を果たすという証拠を考慮すれば、A P O L 1 の阻害は、A P O L 1 介在性腎疾患の患者、特に、二つの A P O L 1 リスクアレルを担持する (すなわち、G 1 アレル又は G 2 アレルに関してホモ接合性又は複合ヘテロ接合性である) 患者に、良い影響を及ぼすはずである。

30

さらに、A P O L 1 は、複数のがんにおいて異常発現されている遺伝子である (L i n e t a l . , C e l l D e a t h a n d D i s e a s e (2 0 2 1) , 1 2 : 7 6 0) 。近年、A P O L 1 は、ヒト膵臓がん組織において、隣接する組織と比較して異常に上昇することが判明しており、膵臓がん患者の予後不良と関連付けられている。インビ

40

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 非特許文献 1 】 P . D u m m e r e t a l . , S e m i n N e p h r o l . 3 5 (3) : 2 2 2 - 2 3 6 (2 0 1 5)

【 非特許文献 2 】 G . V a j g e l e t a l . , J . R h e u m a t o l . , N o v e m b e r 2 0 1 9 , j r h e u m . 1 9 0 6 8 4

【 非特許文献 3 】 L i n e t a l . , C e l l D e a t h a n d D i s e a s

50

e (2 0 2 1) , 1 2 : 7 6 0

【 発 明 の 概 要 】

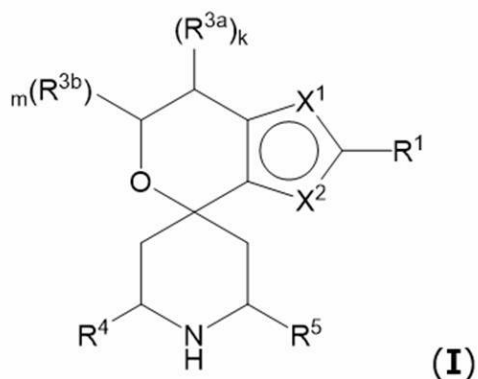
【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 1 3 】

本開示の一態様は、式 I の化合物、式 I の互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩を提供し、これらは、FSGS 及び NDKD などの APO1 によって媒介される疾患の治療に用いられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、少なくとも一つの化合物は、式 I によって表される化合物であり、

10

【 化 1 】



20

その互変異性体、化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩であって、式中、

X 1 は、S 及び - C R 2 a から選択され、X 2 は、S 及び - C R 2 b から選択され、式中、

X 1 及び X 2 のうちの一つは、S であり、

X 1 が S である場合、X 2 は - C R 2 b であり、

X 2 が S である場合、X 1 は - C R 2 a であり、

30

R 1 は、水素、ハロゲン、シアノ、- O H、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 3 - C 6 シクロアルキル、5 ~ 8 員ヘテロシクリル、及びフェニルから選択され、

R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、独立して、ハロゲン、シアノ、5 ~ 8 員ヘテロシクリル (1 ~ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される)、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、及び C 1 - C 4 アルコキシ (1 ~ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される) から選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R 1 の C 1 - C 6 アルコキシは、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個で任意選択的に置換され、

R 1 の C 3 - C 6 シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、- C (= O) N H 2、- C (= O) N H (C 1 - C 4 アルキル)、及び - C (= O) N (C 1 - C 4 アルキル) 2 基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

40

R 1 のフェニルは、ハロゲン、シアノ、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、- C (= O) N H 2、- C (= O) N H (C 1 - C 4 アルキル)、及び - C (= O) N (C 1 - C 4 アルキル) 2 から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R 2 a は、水素、ハロゲン、シアノ、- O H、オキソ、及び C 1 - C 6 アルキルから選択され、式中、

50

R 2 a の C 1 - C 6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、- O H、及び C 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

R 2 b は、水素、ハロゲン、シアノ、- O H、オキソ、及び C 1 - C 6 アルキルから選択され、

各 R 3 a は、独立して、ハロゲン、シアノ、- O H、C 1 - C 6 アルコキシ、及び C 1 - C 6 アルキル（ハロゲン、シアノ、及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される）から選択されるか、又は

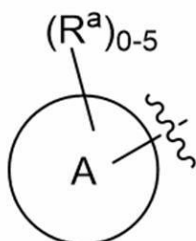
2 つの R 3 a が一緒にオキソ基を形成し、

各 R 3 b は、独立して、C 1 - C 2 アルキル（ハロゲン、シアノ、及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される）から選択されるか、又は

2 つの R 3 b が一緒にオキソ基を形成し、

R 4 及び R 5 のうちの一方が水素であり、他方が C 1 - C 6 アルキル、- C (= O) N H 2 から選択され、- C (= O) O (C 1 - C 4 アルキル)、C 2 - C 6 アルケニル、及び

【化 2】



から選択され、式中、

R 4 又は R 5 の C 1 - C 6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、- O H、- N H 2、- N H (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル) 2、C 1 - C 4 アルコキシ、- C (= O) N H 2、- C (= O) N H (C 1 - C 4 アルキル)、- C (= O) N (C 1 - C 4 アルキル) 2、C 3 - C 6 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、フェニル、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリール基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、

環 A は、C 3 - C 12 シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C 6 及び C 10 アリール、並びに 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、環 A は、1、2、3、4、又は 5 個の R a 基で任意選択的に置換され、

R a は、各出現について、ハロゲン、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルケニル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、- C (= O) N R h R i、- N R h R i、- N R h C (= O) R k、- N R h C (= O) O R k、- N R h C (= O) N R i R j、- N R h S (= O) p R k、- O R k、- O C (= O) R k、- O C (= O) O R k、- O C (= O) N R h R i、- [O (C H 2) q] r O (C 1 - C 6 アルキル)、- S (= O) p R k、- S (= O) p N R h R i、- C (= O) O R k、C 3 - C 12 シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C 6 及び C 10 アリール、ならびに 5 ~ 10 員ヘテロアリールから独立して選択され、

R a の C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、及び C 2 - C 6 アルケニルがそれぞれ、C 6 - C 10 アリール（1 ~ 3 個の R m 基で任意選択的に置換される）、5 ~ 10 員ヘテロシクリル（1 ~ 3 個の R m 基で任意選択的に置換される）、5 ~ 10 員ヘテロアリール（1 ~ 3 個の R m 基で任意選択的に置換される）、シアノ、- C (= O) R k、- C (= O) O R k、- C (= O) N R h R i、- N R h R i、- N R h C (= O) R k、- N R h C (= O) O R k、- N R h C (= O) N R i R j、- N R h S (= O) p R k、- O R k、- O C (= O) R k、- O C (= O) O R k、- O C (= O) N R h R i、- S (= O) p R k、- S (= O) p N R h R i、及び C 3 - C 6 シクロアルキル（1 ~

3個のR_m基で任意選択的に置換される)から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、

R_aのC₃-C₁₂シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆及びC₁₀アリール、並びに5~10員ヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄アルキル、C(=O)NR_hR_i、-NR_hR_i、-OR_k、及びオキソから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、

R_h、R_i、及びR_jは、各出現についてそれぞれ、水素、C₁-C₄アルキル、C₆-C₁₀アリール、及びC₃-C₆炭素環から独立して選択され、

R_h、R_i、及びR_jのうちのいずれか一つのC₁-C₄アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OHから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、

R_kは、各出現について、水素、C₁-C₄アルキル、5~10員ヘテロシクリル、及びC₃-C₆炭素環から独立して選択され、式中、

R_kのうちのいずれか一つのC₁-C₄アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OH基から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、

R_mは、各出現について、ハロゲン、シアノ、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-S(=O)_pR_k、及び-OR_kから独立して選択され、

R_mのC₁-C₆アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OHから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換され、

kは、0、1、及び2から選択される整数であり、式中、R_{3a}がオキソである場合、kは1であり、

mは、0、1、及び2から選択される整数であり、式中、R_{3b}がオキソである場合、mは1であり、

pは、各出現について、1及び2から選択される整数であり、

q及びrは、各出現についてそれぞれ、1、2、3、及び4から独立して選択される整数である。

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示の少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、以下の構造式I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c、及びI I I dによって表される化合物であり、

10

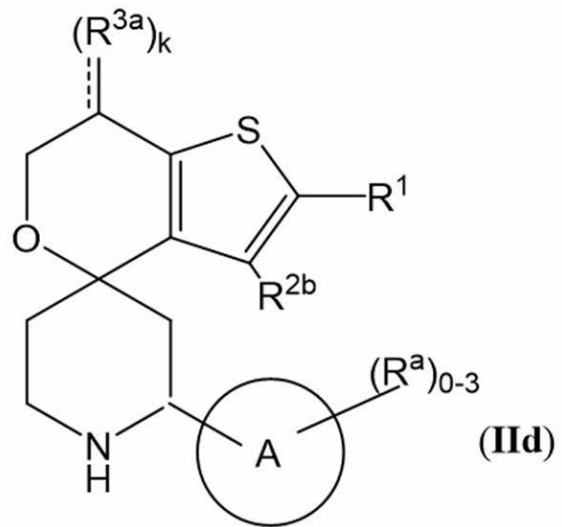
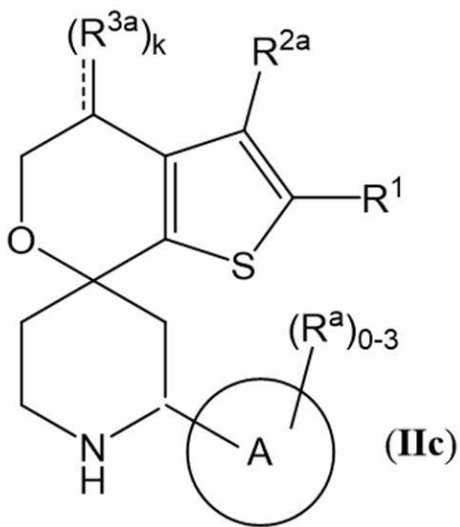
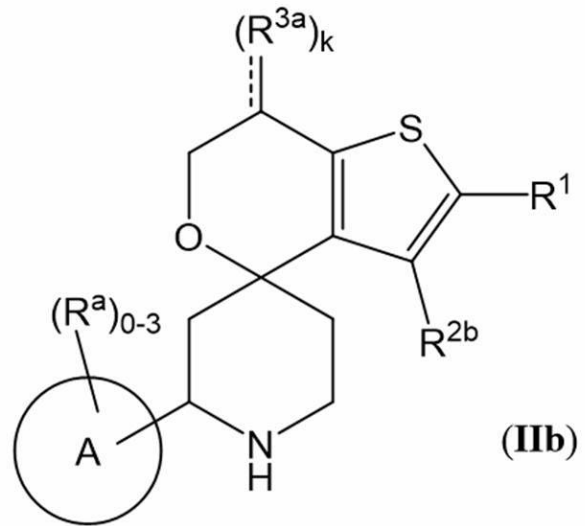
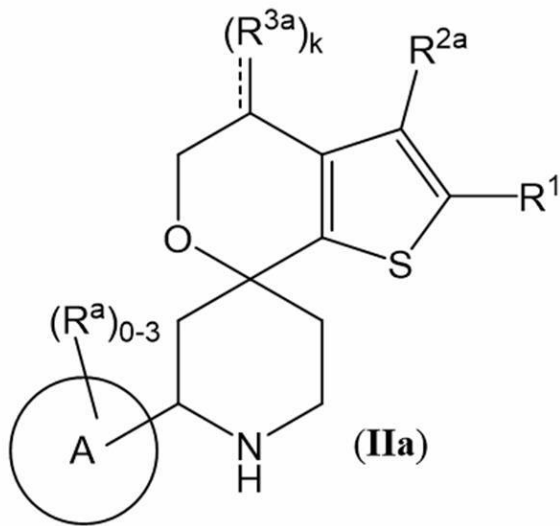
20

30

40

50

【化 3】



10

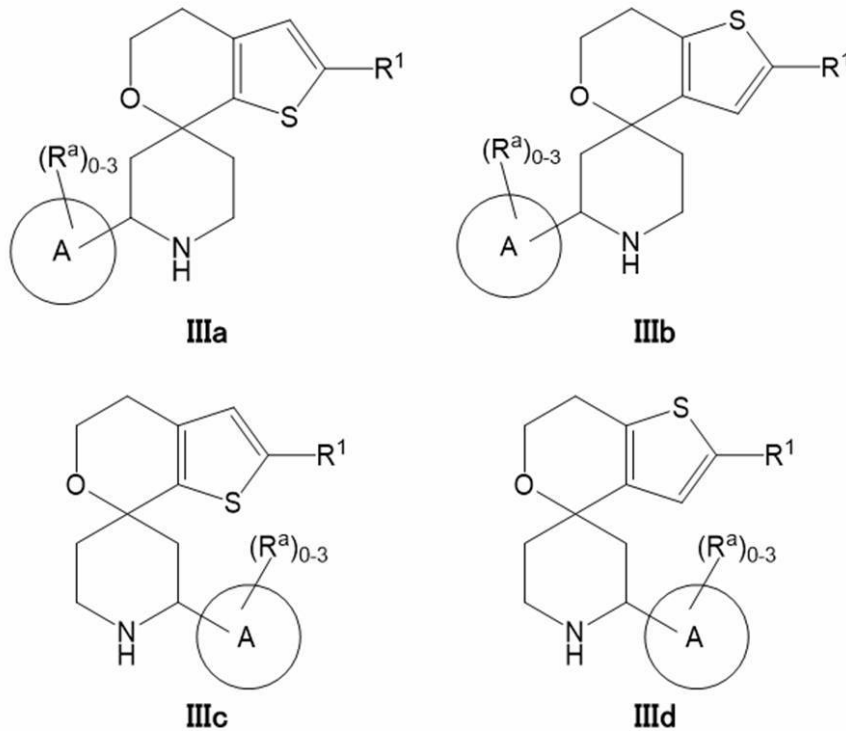
20

30

40

50

【化4】



10

20

環 A、R_a、R₁、及び R_{3a} は、上記の式 I について定義されるとおりである。

【0015】

本開示の一態様では、式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物は、化合物 1 ~ 78、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 1 ~ 78 から選択される化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含み得る。これらの組成物は、少なくとも一つの追加の医薬有効成分及び / 又は少なくとも一つの担体をさらに含み得る。

30

【0017】

本開示の別の態様は、式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、APO L1 介在性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1 ~ 78、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

40

【0018】

50

本開示の別の態様は、式 I、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c 及び I I I d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、A P O L 1 介在性がん（例えば、膵臓がん）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1 ~ 7 8、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

10

【0019】

本開示の別の態様は、式 I、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c 及び I I I d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、A P O L 1 介在性腎臓疾患（例えば、E S K D、F S G S 及び / 又は N D K D）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1 ~ 7 8、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

20

【0020】

いくつかの実施形態において、治療方法は、式 I、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c、及び I I I d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、または薬学的に許容される塩と同じ薬学的組成物中で、又は別個の組成物として、それを必要とする対象に少なくとも一つの追加の活性薬剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、化合物 1 ~ 7 8、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を、少なくとも一つの追加の活性剤とともに、同じ医薬組成物又は別個の組成物のいずれかで投与することを含む。

30

【0021】

また、A P O L 1 を阻害する方法も提供され、それを必要とする対象に、少なくとも一つの化合物と、互変異性体、重水素化誘導体、又は式 I の化合物、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c、及び I I I d、その互変異性体、これらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容される塩、又は少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、A P O L 1 を阻害する方法は、化合物 1 ~ 7 8、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩、又は少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を投与することを含む。

40

【発明を実施するための形態】**【0022】****定義**

本明細書で使用される場合の「A P O L 1」という用語は、アポリポタンパク質 L 1 タ

50

ンパク質を意味し、「A P O L 1」という用語は、アポリポタンパク質 L 1 遺伝子を意味する。

【 0 0 2 3 】

「A P O L 1 介在性疾患」という用語は、異常な A P O L 1（例えば、特定の A P O L 1 遺伝的バリエーション、A P O L 1 レベルの上昇）に関連する疾患又は状態を指す。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性疾患は、A P O L 1 介在性腎疾患である。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性疾患は、例えば、G 1 アレル又は G 2 アレルについてホモ接合性又は複合ヘテロ接合性である、二つの A P O L 1 リスクアレルを有する患者と関連している。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性疾患は、一つの A P O L 1 リスクアレルを有する患者と関連している。

10

【 0 0 2 4 】

「A P O L 1 介在性腎疾患」という用語は、腎臓機能を損ない、A P O L 1 に起因し得る疾患又は状態を指す。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性腎疾患は、例えば、G 1 アレル又は G 2 アレルについてホモ接合性又は複合ヘテロ接合性である、二つの A P O L 1 リスクアレルを有する患者と関連している。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性腎疾患は、E S K D、N D K D、F S G S、H I V 関連腎症、動脈性腎硬化症、ループス腎炎、微量アルブミン尿、及び慢性腎疾患から選択される。いくつかの実施形態では、A P O L 1 介在性腎疾患は、慢性腎疾患又はタンパク尿である。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される場合、用語「F S G S」は、蛋白尿及び腎機能の進行性低下の原因であり、かつ二つの共通 A P O L 1 遺伝的バリエーション（G 1 : S 3 4 2 G : I 3 8 4 M 及び G 2 : N 3 8 8 d e l : Y 3 8 9 d e l）に関連する、ポドサイト（糸球体内臓上皮細胞）の疾患である、巣状分節性糸球体硬化症を意味する。

20

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合の「N D K D」という用語は、重度の高血圧及び腎機能の進行性低下を特徴とし、かつ二つの共通 A P O L 1 遺伝的バリエーション（G 1 : S 3 4 2 G : I 3 8 4 M 及び G 2 : N 3 8 8 d e l : Y 3 8 9 d e l）に関連する、非糖尿病性腎疾患を意味する。

【 0 0 2 7 】

「E S K D」及び「E S R D」という用語は、本明細書において相互互換可能に使用され、末期腎疾患又は末期腎臓病を指す。E S K D / E S R D は、末期の腎疾患、すなわち、腎不全であり、腎臓が十分に機能せず、透析又は腎臓移植を行わずに患者は生存できないことを意味する。いくつかの実施形態では、E S K D / E S R D は、二つの A P O L 1 リスクアレルと関連している。

30

【 0 0 2 8 】

「化合物」という用語は、本開示の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、立体異性体の集合（例えば、ラセミ化合物の集合、シス/トランス立体異性体の集合、又は（E）及び（Z）立体異性体の集合）として別途指示がない限り、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。従って、示される重水素原子を含む特定の化学構造によって表される化合物はまた、その構造中の指定された重水素位置のうちの一つ又は複数に水素原子を有するより少ない量の同位体置換体を含むことが、当業者には明らかであろう。本開示の化合物中のそのような同位体置換体の相対量は、化合物を作製するために使用される試薬の同位体純度、及び化合物を調製するために使用される様々な合成工程における同位体の取り込みの効率を含む、いくつかの要因に依存するであろう。しかしながら、上記に記載されるように、全体としてのそのような同位体置換体の相対量は、化合物の 4 9 . 9 % 未満であろう。他の実施形態では、全体としてのそのような同位体置換体の相対量は、化合物の 4 7 . 5 % 未満、4 0 % 未満、3 2 . 5 % 未満、2 5 % 未満、1 7 . 5 % 未満、1 0 % 未満、5 % 未満、3 % 未満、1 % 未満、又は 0 . 5 % 未満であろう。

40

【 0 0 2 9 】

50

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換される」は、語句「置換される又は置換されない」と置き換え可能である。一般的に、「置換される」という用語は、「任意選択的に」という用語によって先行されるか否にかかわらず、特定の置換基のラジカルによる所定の構造中の水素ラジカルの置き換えを指す。別途指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、基の各置換可能な位置に置換基を有してもよく、任意の所与の構造内の一つより多くの位置が、特定の基から選択される一つより多くの置換基で置換され得るとき、置換基は、全ての位置で同じであるか、又は異なるかのいずれかであり得る。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【0030】

用語「同位体置換体」は、化学構造が、その同位体組成物においてのみ参照化合物とは異なる種を指す。加えて、別途明記されない限り、本明細書で描写される構造はまた、一つ又は複数の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置き換え、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C による炭素の置き換えを除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0031】

別途指示がない限り、本明細書で描写される構造はまた、構造の全ての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、シス/トランス異性体、(Z)及び(E)二重結合異性体、ならびに(Z)及び(E)立体配座異性体などの幾何(又は立体配座)異性体を含むことも意図されている。従って、本化合物の幾何及び立体配座混合物は、本開示の範囲内である。別途明記されない限り、本開示の化合物の全ての互変異性型は、本開示の範囲内である。

【0032】

本明細書で使用される場合の「互変異性体」という用語は、平衡状態でともに存在し、分子内の原子、例えば、水素原子、又は基の遊走によって容易に交換される、化合物の二つ以上の異性体のうちの一つを指す。

【0033】

本明細書で使用される場合の「立体異性体」は、エナンチオマー及びジアステロマーを指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、「重水素化誘導体」は、参照化合物と同じ化学構造を有するが、重水素原子(「D」又は「 2H 」)によって置き換えられた一つ又は複数の水素原子を有する化合物を指す。天然同位体存在度のいくらかの変動は、合成に使用される化学物質の起源に応じて、合成された化合物において生じることが認識されるであろう。天然に存在する安定した水素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本明細書に記載される重水素化誘導体の安定した同位体置換の程度と比較して、小さくかつ重要ではない。従って、別途明記されない限り、本開示の化合物の「重水素化誘導体」が参照されるとき、少なくとも一つの水素は、その天然同位体存在度(典型的には約0.015%である)を十分に上回って重水素で置き換えられる。いくつかの実施形態では、本開示の重水素化誘導体は、各重水素原子について、少なくとも3500(各指定重水素における52.5%の重水素組み込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組み込み)、少なくとも5000(75%の重水素組み込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000(90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組み込み)、又は少なくとも6600(99%の重水素組み込み)の同位体濃縮係数を有する。

【0035】

本明細書で使用される場合の「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比を意味する。

【0036】

本明細書で使用される場合の「アルキル」又は「脂肪族」という用語は、完全に飽和している直鎖(すなわち、線形若しくは非分岐)又は分岐状の置換又は非置換炭化水素鎖を

10

20

30

40

50

意味する。別途明記されない限り、アルキル基は、1～20個のアルキル炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個のアルキル炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個のアルキル炭素原子を含み、他の実施形態では、アルキル基は、1～3個のアルキル炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、アルキル基は、1又は2個のアルキル炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、線形又は直鎖又は非分岐である。一部の実施形態では、アルキル基は、分岐である。

【0037】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」及び「環状アルキル」という用語は、完全に飽和している単環式C₃-8炭化水素、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式C₈-14炭化水素を指し、該二環式環系内の任意の個々の環は、3～7員を有する。一部の実施形態では、シクロアルキルは、C₃-C₁₂シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃-C₈シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃-C₆シクロアルキルである。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

10

【0038】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」又は「脂環式」という用語は、「シクロアルキル」又は「環状アルキル」という用語を包含し、完全に飽和しているか、又は一つ又は複数の飽和単位を含有するように部分的に飽和しているが芳香族ではない、単環式C₃-8炭化水素、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式C₈-14炭化水素を指し、該二環式環系の任意の個々の環は3～7員を有する。二環式シクロアルキルは、フェニルに縮合された単環式炭素環の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃-C₁₂シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃-C₁₀シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃-C₈シクロアルキルである。

20

【0039】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」又は「ヘテロ脂肪族」という用語は、一つ又は二つの炭素原子が独立して、一つ又は複数の酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素によって置き換えられた、上記で定義されたアルキル又は脂肪族基を意味する。

30

【0040】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、一つ又は複数の二重結合を含む、直鎖（すなわち、線形若しくは非分岐）又は分岐炭化水素鎖を意味する。一部の実施形態では、アルケニル基は、直鎖である。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、分岐鎖である。

【0041】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、及び「複素環式」という用語は、本明細書において、一つ又は複数の環員が独立して選択されたヘテロ原子である非芳香族（すなわち、完全に飽和しているか、又は一つ又は複数の不飽和単位を含むので部分的に飽和しているが、芳香族ではない）、単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式環系を指すために互換的に使用される。二環式ヘテロシクリルには、単環式環の以下の組み合わせが含まれる：単環式ヘテロシクリルに縮合された単環式ヘテロアリール；別の単環式ヘテロシクリルに縮合された単環式ヘテロシクリル；フェニルに縮合された単環式ヘテロシクリル；単環式シクロアルキル/シクロアルキルに縮合された単環式ヘテロシクリル；及び単環式カルボシクリル/シクロアルキルに縮合された単環式ヘテロアリール。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、複素環は、一つ又は複数のオキソ基（例えば、C=O基、S=O基、又はSO₂基など）で置換された環原子を含む。

【0043】

50

いくつかの実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、又は「複素環式」基は、一つ又は複数の環員が、酸素、硫黄、窒素、及びリンから独立して選択されるヘテロ原子である、3～14個の環員を有する。いくつかの実施形態では、二環式又は三環式環系内の各環は、3～7個の環員を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、少なくとも一つの不飽和炭素-炭素結合を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、少なくとも一つの不飽和炭素-窒素結合を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、酸素、硫黄、窒素、ケイ素、及びリンから独立して選択される1つのヘテロ原子、任意の塩基性窒素の四級化形態、又は複素環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)又はNR+(N-置換ピロリジニルの場合)を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、窒素原子である、一つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、酸素原子である、一つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、窒素及び酸素からそれぞれ独立して選択される、二つのヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、複素環は、窒素及び酸素からそれぞれ独立して選択される三つのヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、3～12員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、3～10員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、3～8員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、5～10員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、5～8員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、5又は6員ヘテロシクリルである。単環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシドなどが挙げられる。

10

20

【0044】

本明細書で使用される場合の「不飽和」という用語は、ある部分が一つ又は複数の不飽和単位又は程度を有することを意味する。不飽和とは、化合物中の利用可能な原子価結合の全てが置換基によって満たされているわけではなく、従って、化合物が二重結合又は三重結合を含む状態である。

【0045】

本明細書で使用される場合の「アルコキシ」又は「チオアルキル」という用語は、既に定義されているように、アルキル基を指し、アルキル基の一つの炭素は、それぞれ、酸素(「アルコキシ」)又は硫黄(「チオアルキル」)原子によって置き換えられているが、酸素及び硫黄原子が二つの炭素原子の間で連結されていることを条件とする。「環状アルコキシ」は、少なくとも一つのアルコキシ基を含むが、芳香族ではない、単環式、スピロ環式、二環式、架橋二環式、三環式、又は架橋三環式炭化水素を指す。環状アルコキシ基の非限定的な例としては、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、及びオキセパニルが挙げられる。

30

【0046】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルコキシ」という用語は、それぞれ、一つ又は複数のハロゲン原子で置換された直鎖若しくは分岐アルキル、アルケニル、又はアルコキシを意味する。ハロアルキル基の非限定的な例としては、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2-$ 、及び、例えば $-CF_2CF_3$ などのペルハロアルキルが挙げられる。ハロアルコキシ基の非限定的な例としては、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-OCF_2$ が挙げられる。

40

【0047】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、及びI、すなわち、それぞれ、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを含む。

【0048】

「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されるか、又はアミノ基を含むアルキル基を意味する。

【0049】

50

本明細書で使用される場合、「アミノ」は、一級、二級、又は三級アミンである基を指す。

【0050】

本明細書で使用される場合、「カルボニル」基は、 $C=O$ を指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「シアノ」又は「ニトリル」基は、 $-C\equiv N$ を指す。

【0052】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」基は、 $-OH$ を指す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「チオール」基は、 $-SH$ を指す。

10

【0054】

本明細書で使用される場合、「tert」及び「t-」はそれぞれ、三級を指す。

【0055】

本明細書で使用される場合、「芳香族基」又は「芳香族環」は、 $[4n+2]p$ 軌道電子からなる非局在化パイ電子軌道を有する共役平面環系を含む化学基を指し、式中、 n は、 $0\sim 6$ の範囲の整数である。芳香族基の非限定的な例としては、アリール及びヘテロアリール基が挙げられる。

【0056】

単独で、又は「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、若しくは「アリールオキシアルキル」のように、より大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計 $5\sim 14$ 個の環員を有する単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式、若しくは三環式環系を指し、系内の全ての環は、炭素原子のみを含む芳香族環であり、二環式又は三環式環系の各環は、 $3\sim 7$ 個の環員を含む。アリール基の非限定的な例としては、フェニル(C_6)及びナフチル(C_{10})環が挙げられる。

20

【0057】

単独で、又は「ヘテロアリールアルキル」若しくは「ヘテロアリールアルコキシ」のように、より大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、合計 $5\sim 14$ 個の環員を有する単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式、若しくは三環式環系を指し、系内の少なくとも一つの環は、芳香族であり、系内の少なくとも一つの環は、一つ又は複数のヘテロ原子を含み、二環式及び三環式環系内の各環は、 $3\sim 7$ 個の環員を含む。二環式ヘテロアリールは、単環式環の以下の組み合わせを含む：別の単環式ヘテロアリールに縮合された単環式ヘテロアリール；及びフェニルに縮合された単環式ヘテロアリール。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される一つ又は複数のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、一つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、二つのヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、五つの環員を有する単環式環系である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、六つの環員を有する単環式環系である。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 $3\sim 12$ 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 $3\sim 10$ 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 $3\sim 8$ 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 $5\sim 8$ 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 5 又は 6 員ヘテロアリールである。単環式ヘテロアリールの非限定的な例は、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、チアゾリル、イソキサゾリルなどである。

30

40

【0058】

アミン基などの窒素含有基のための有用な保護基の非限定的な例としては、例えば、 t -ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、 9 -フルオレニルメチルカルバメート($Fmoc$)、ベンジルカルバメート(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、及び

-トルエンシルホンアミドが挙げられる。そのようなアミン保護基を添加

50

(一般に「保護する」と称されるプロセス)及び除去(一般に「脱保護する」と称されるプロセス)する方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、P. J. Kocienski, *Protecting Groups, Thieme, 1994*、及びGreene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)* 及び4th Edition (John Wiley & Sons, New Jersey, 2014)において利用可能である。

【0059】

本開示で使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、ジクロロメタン若しくは「塩化メチレン」(CH₂Cl₂)、トルエン、アセトニトリル(MeCN)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸メチル(MeOAc)、酢酸エチル(EtOAc)、ヘプタン、酢酸イソプロピル(IPAc)、酢酸tert-ブチル(t-BuOAc)、イソプロピルアルコール(IPA)、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-Me THF)、メチルエチルケトン(MEK)、tert-ブタノール、ジエチルエーテル(Et₂O)、メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)、1,4-ジオキサン、及びN-メチルピロリドン(NMP)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0060】

本開示で使用され得る好適な塩基の非限定的な例としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、カリウムtert-ブトキシド(KOtBu)、炭酸カリウム(K₂CO₃)、N-メチルモルホリン(NMM)、トリエチルアミン(Et₃N; TEA)、ジイソプロピル-エチルアミン(i-Pr₂EtN; DIPEA)、ピリジン、水酸化カリウム(KOH)、水酸化ナトリウム(NaOH)、水酸化リチウム(LiOH)及びナトリウムメトキシド(NaOMe; NaOCH₃)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0061】

本開示は、開示された化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。化合物の塩は、酸とアミノ官能基などの化合物の塩基性との間、又は塩基とカルボキシル官能基などの化合物の酸性基との間で形成される。

30

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び他の哺乳動物の組織と接触しての使用に適し、合理的な利益/リスク比に見合った構成成分を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物を直接的又は間接的のいずれかで提供することが可能である、任意の非毒性の塩を意味する。好適な薬学的に許容可能な塩は、例えば、S. M. Berge, et al. *J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19*に開示されているものである。

40

【0063】

薬学的に許容可能な塩を形成するために一般的に採用される酸としては、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸などの無機酸、ならびにp-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸(besyllic acid)、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸及び酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸及び有機酸が挙げられる。従って、そのような薬学的に許容可能な塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリ酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩

50

、カブリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、マンデル酸塩、及び他の塩が含まれる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な酸付加塩は、塩酸及び臭化水素酸などのミネラル酸で形成されるもの、ならびにマレイン酸などの有機酸で形成されるものを含む。

10

【0064】

適切な塩基に由来する薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$ 塩を含む。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。アルカリ及びアルカリ土類金属塩の好適で非限定的な例には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが含まれる。薬学的に許容可能な塩のさらなる非限定的な例には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。薬学的に許容可能な塩の他の好適で非限定的な例には、ベシル酸塩及びグルコサミン塩が含まれる。

20

【0065】

「患者」及び「対象」という用語は、本明細書で互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【0066】

「有効用量」及び「有効量」という用語は、本明細書では互換的に使用され、それが投与される目的である望ましい効果（例えば、FSGS及び/若しくはNDKDの症状の改善、FSGS及び/若しくはNDKDの重症度の低下、又はFSGS及び/若しくはNDKDの症状の軽減、ならびに/又はFSGS及び/若しくはNDKDの進行の低下、又はFSGS及び/若しくはNDKDの症状の進行の低下）を生じさせる当該化合物の量を指す。有効用量の正確な量は、治療目的に応じ、公知の技法を使用して、当業者によって確認可能であろう（例えば、Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compoundingを参照）。

30

【0067】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語及びその同族語は、疾患進行の減速又は停止を指す。本明細書で使用される場合、「治療」及びその同族語は、完全寛解又は部分寛解、腎不全（例えば、ESRD）のより低いリスク、及び疾患関連合併症（例えば、浮腫、感染に対する感受性、又は血栓塞栓事象）を含むが、これらに限定されない。これらの症状のうちのいずれかの改善又は重症度の軽減は、当該技術分野で公知であるか、又はその後が開発される方法及び技法に従って容易に評価されることができる。

40

【0068】

「約」及び「およそ」という用語は、組成物又は剤形の成分の用量、量又は重量パーセントに関連して使用されると、特定の用量、量、又は重量パーセントから得られるものと同等の薬理効果を提供すると当業者によって認識される、特定の用量、量、若しくは重量パーセントの値、又は用量、量、若しくは重量パーセントの範囲を含む。

【0069】

式I及びI1の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩は、例えば、FSGS及び/又はNDKDを含む、AMKDの治療のために、1日1回、1日2回、又

50

は1日3回投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物1~78から選択される少なくとも1つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩は、例えば、FSGS及び/又はNDKDを含む、AMKDの治療のために、1日1回、1日2回、又は1日3回投与され得る。いくつかの実施形態では、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩が、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1~78から選択される化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩が、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1~78から選択される化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩が、1日3回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1~78から選択される化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が、1日3回投与される。

【0070】

いくつかの実施形態では、2mg~1500mg又は5mg~1000mgの式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dから選択される少なくとも1つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1~78、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、2mg~1500mg又は5mg~1000mgの少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。

【0071】

当業者は、化合物の量が開示される場合、化合物の薬学的に許容可能な塩形態の相対量が、化合物の遊離塩基の濃度と同等の量であることを認識するであろう。本明細書で開示される化合物、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、及び重水素化誘導体の量は、参照化合物の遊離塩基形態に基づく。例えば、「式Iの化合物及びその薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも一つの化合物又は薬学的に許容可能な塩1000mg」は、式Iの化合物1000mg及び式Iの化合物1000mgに相当する濃度の式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。

【0072】

本明細書で使用される場合、「周囲条件」という用語は、室温、外気条件、及び制御されていない湿度条件を意味する。

【0073】

化合物及び組成物

いくつかの実施形態では、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dから選択される少なくとも1つの化合物、その互変異性体、

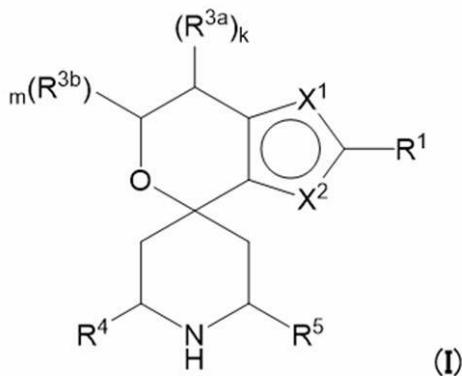
それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が、F S G S及びN D K Dを含む、A M K Dの治療に用いられ得る。いくつかの実施形態では、式I、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c、及びI I I dの化合物は、化合物1～78、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択され得る。いくつかの実施形態では、式I、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c、及びI I I dから選択される少なくとも1つの化合物、その互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が、F S G S及びN D K Dを含む、A M K Dの治療に用いられ得る。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、化合物1～78から選択される化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含み得る。

10

【0074】

式Iのいくつかの実施形態では、

【化5】



20

式中、変数X1は、S及び-CR2aから選択され、X2は、S及び-CR2bから選択され、式中、変数X1及びX2のうちの一つは、Sである。式Iのいくつかの実施形態では、変数X1は、Sであり、変数X2は、-CR2bである。式Iのいくつかの実施形態では、変数X2は、Sであり、変数X1は、-CR2aである。

30

【0075】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する上で論じた実施形態を含む)、可変R1は、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、C1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、C3-C6シクロアルキル、5～8員ヘテロシクリル、及びフェニルから選択される。

【0076】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、ハロゲンから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、Clである。式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、Brである。式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、Iである。

40

【0077】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、C1-C6アルキルから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、C1アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(変数X1及びX2を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R1は、C2アルキルである。

【0078】

50

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、ハロゲン、シアノ、5 ~ 8 員ヘテロシクリル (1 ~ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換された)、- OH、- NH₂、- NH (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル)₂、及び C 1 - C 4 アルコキシ (1 ~ 3 個のハロゲン基で任意選択的に置換される) から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、1 個のハロゲンで置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、2 個のハロゲンで置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、3 個のハロゲンで置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、1 個の F で置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、2 個の F で置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルキルは、3 個の F で置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 は、- CF₃ である。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 は、- CH₂CHF₂ である。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 は、- CH₂CF₃ である。

10

20

【0079】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する上で論じた実施形態を含む)、可変 R 1 は、C 1 - C 6 アルコキシから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 1 - C 6 アルコキシは、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。

【0080】

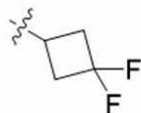
式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する上で論じた実施形態を含む)、変数 R 1 は、C 3 - C 6 シクロアルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R 1 は、C 3 シクロアルキルである。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 3 - C 6 シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、- OH、- NH₂、- NH (C 1 - C 4 アルキル)、- N (C 1 - C 4 アルキル)₂、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、- C (=O)NH₂、- C (=O)NH (C 1 - C 4 アルキル)、及び - C (=O)N (C 1 - C 4 アルキル)₂ から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 3 - C 6 シクロアルキルは、ハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 3 - C 6 シクロアルキルは、1 個のハロゲンで置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 3 - C 6 シクロアルキルは、2 個のハロゲンで置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 の C 3 - C 6 シクロアルキルは、3 個のハロゲンで置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 は、2 個の F で置換された C 4 シクロアルキルである。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 は、

30

40

50

【化 6】



である。

【0081】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 1 は、フェニルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1 及び X 2 を定義する上で論じた実施形態を含む)、R 1 のフェニルは、ハロゲン、シアノ、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、-N(C₁-C₄アルキル)₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル)、及び -C(=O)N(C₁-C₄アルキル)₂ から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。

10

【0082】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 a は、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、及び C₁-C₆アルキルから選択され、R 2 a の C₁-C₆アルキルは、ハロゲン、シアノ、-OH、及び C₁-C₄アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 a は、水素である。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 a は、C₁-C₆アルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する上で論じた実施形態を含む)、R 2 a の C₁-C₆アルキルは、ハロゲン、シアノ、-OH、及び C₁-C₄アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する上で論じた実施形態を含む)、R 2 a の C₁-C₆アルキルは、1 ~ 3 個の -OH で置換される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 a は、-CH₂OH である。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、及び R 1 を定義する上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 a は、-CHOHCH₃ である。

20

30

【0083】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、及び R 2 a を定義する上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 b は、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、及び C₁-C₆アルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、及び R 2 a を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R 2 b は、水素である。

【0084】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、及び R 2 b を定義する上で論じた実施形態を含む)、各変数 R 3 a は独立して、ハロゲン、シアノ、-OH、C₁-C₆アルキル (ハロゲン、シアノ、及び -OH から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される)、C₁-C₆アルコキシ、及びオキソから選択される。

40

【0085】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、及び R 2 b を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R 3 a は、-OH である。

【0086】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、及び R 2 b を定義する、上で論じた実施形態を含む)、2 つの変数 R 3 a がオキソを形成する場合、R 3 b はオキソではない。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、及び

50

R 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、2つの変数R 3 bがオキソを形成する場合、R 3 aはオキソではない。

【0087】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、各変数R 3 aは、独立して、C 1 - C 6アルキルから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R 3 aは、C 1アルキルである。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R 3 aは、-CH3である。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 3 aのC 1 - C 6アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OHから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 3 aのC 1 - C 6アルキルは、ハロゲンから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R 3 aは、-CHCF2である。

10

【0088】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、各変数R 3 aは、独立して、C 1 - C 6アルコキシから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R 3 aは、-OCH3である。

20

【0089】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、及びR 2 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R 3 aは、オキソである。

【0090】

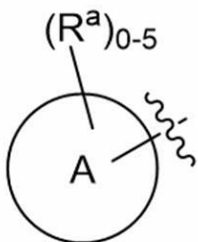
式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、及びR 3 aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数R 3 bは、C 1 - C 2アルキル及びオキソから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、及びR 3 aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 3 bのC 1 - C 2アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OHから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

30

【0091】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、及びR 3 bを定義する、上で論じた実施形態を含む)、R 4及びR 5のうち的一方は、水素であり、他方は、C 1 - C 6アルキル、-C(=O)NH2、-C(=O)O(C 1 - C 4アルキル)、C 2 - C 6アルキニル、及び

【化7】



40

から選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、及びR 3 bを定義する上で論じた実施形態を含む)、R 4又はR 5のC 1 - C 6アルキルは、ハロゲン、シアノ、-OH、-NH2、-NH(C 1 - C 4アルキル)、-N(C 1 - C 4アルキル)2、C 1 - C 4アルコキシ、-C(=O)NH2、-C(=O)NH(C 1 - C 4アルキル)、-C(=O)N(C 1 - C 4アルキル)2、C 3

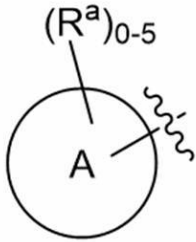
50

C 6 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、フェニル、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。

【0092】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、及び R 3 b を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R 4 は、水素であり、変数 R 5 は、

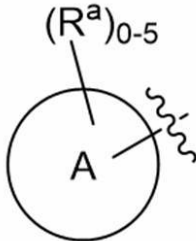
【化 8】



10

から選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、及び R 3 b を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R 4 は、

【化 9】



20

から選択され、変数 R 5 は、水素である。

【0093】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、及び R 5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環 A は、C 3 - C 12 シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C 6、及び C 10 アリール、並びに 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、及び R 5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環 A は、(1、2、3、4、又は 5 つの R a 基で任意選択的に置換される) である。

30

【0094】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、及び R 5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環 A は、C 3 - C 12 シクロアルキル (1、2、3、4、又は 5 つの R a 基で任意選択的に置換される) から選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、及び R 5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環 A は、C 3 シクロアルキル (1、2、3、4、又は 5 つの R a 基で任意選択的に置換される) から選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、及び R 5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環 A は、C 4 シクロアルキル (1、2、3、4、又は 5 つの R a 基で任意選択的に置換される) から選択される。式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、X 2、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環 A は、

40

50

【化10】

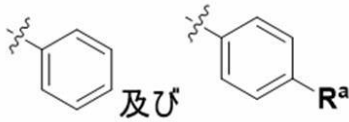


から選択される。

【0095】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、及び R_5 を定義する上で論じた実施形態を含む)、可変環Aは、C6アリー 10
 ル(1、2、3、4、又は5つの R_a 基で任意選択的に置換される)から選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、及び R_5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環Aは、

【化11】

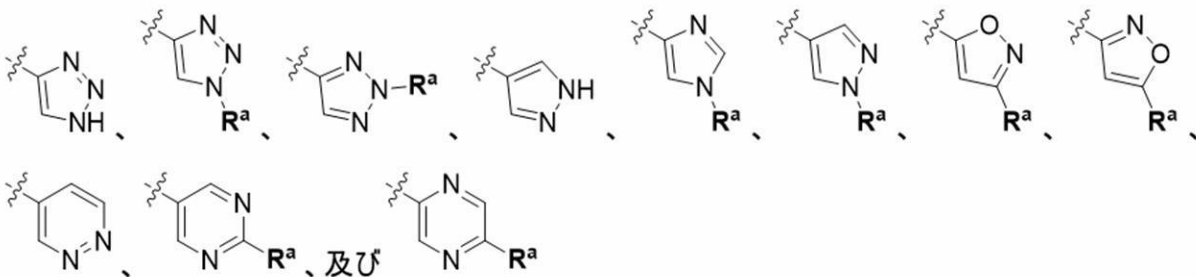


から選択され、

【0096】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、及び R_5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環Aは、5~10 20
 員ヘテロアリール(1、2、3、4、又は5個の R_a 基で任意選択的に置換される)から選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、及び R_5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環Aは、5員ヘテロアリール(1、2、3、4、又は5個の R_a 基で任意選択的に置換される)から選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、及び R_5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環Aは、6員ヘテロアリール(1、2、3、4、又は5個の R_a 基で任意選択的に置換される)から選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、及び R_5 を定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変環Aは、 30

【化12】



から選択される。

【0097】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する上述の実施形態を含む)、可変 R_a は、各出現に 50
 ついて独立して、ハロゲン、シアノ、C1-C6アルキル、C2-C6アルケニル、C1-C6アルコキシ、C1-C6ハロアルキル、C1-C6ハロアルケニル、C1-C6ハロアルコキシ、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、 $-NR_hR_i$ 、 $-NR_hC(=O)R_k$ 、 $-N$

R h C (= O) O R k、 - N R h C (= O) N R i R j、 - N R h S (= O) p R k、 - O R k、 - O C (= O) R k、 - O C (= O) O R k、 - O C (= O) N R h R i、 - [O (C H 2) q] r O (C 1 - C 6 a l k y l)、 - S (= O) p R k、 - S (= O) p N R h R i、 - C (= O) O R k、 C 3 - C 1 2 シクロアルキル、 3 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、 C 6 及び C 1 0 アリール、 並びに 5 ~ 1 0 員ヘテロアリールから選択される。

【 0 0 9 8 】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 ハロゲンから選択される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 F である。 10

【 0 0 9 9 】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 C 1 - C 6 アルキルから選択される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 C 1 アルキルである。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 - C H 3 である。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 C 2 アルキルである。 20

【 0 1 0 0 】

式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 - C (= O) N R h R i から選択される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R h 及び R i は、 各出現について、 各々独立して、 水素及び C 1 - C 4 アルキルから選択される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R h 及び R i は、 各々水素である。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R h 及び R i は、 独立して、 C 1 - C 4 アルキルから選択される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R h 及び R i のうち一方は、 水素であり、 他方は、 C 1 - C 4 アルキルである。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R h 及び R i のうちの一方は、 水素であり、 他方は、 - C H 3 である。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R h 及び R i は各々、 - C H 3 である。 30 40

【 0 1 0 1 】

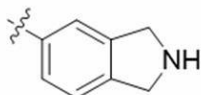
式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を含む)、 変数 R a は、 - O R k から選択される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する上述の実施形態を含む)、 可変 R k は、 各出現について独立して、 水素、 C 1 - C 4 アルキル、 5 ~ 1 0 員ヘテロシクリル、 及び C 3 - C 6 炭素環から選択され、 R k のうちのいずれか 1 つの C 1 - C 4 アルキルは、 ハロゲン、 シアノ、 及び - O H から独立して選択される 1 ~ 3 個の基によって任意選択的に置換される。 式 I のいくつかの実施形態では (変数 X 1、 X 2、 R 1、 R 2 a、 R 2 b、 R 3 a、 R 3 b、 R 4、 R 5、 及び環 A を定義する、 上で論じた実施形態を 50

含む)、変数 R_k は、水素である。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_k は、 $-CH_3$ である。

【0102】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_a は、3 ~ 12 員ヘテロシクリルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_a は、

【化13】



である。

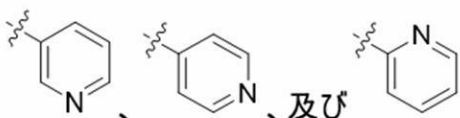
【0103】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_a は、C6 アリールから選択される。

【0104】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_a は、5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_a は

【化14】



から選択される。

【0105】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A) を定義する、上で論じた実施形態を含む)、 R_a の C1 - C6 アルキル、C1 - C6 アルコキシ、C1 - C6 ハロアルキル、C2 - C6 アルケニルは、各々、C6 - C10 アリール(1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される)から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換され、5 ~ 10 員ヘテロシクリル(1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される)、5 ~ 10 員ヘテロアリール(1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される)、シアノ、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、 $-NR_hR_i$ 、 $-NR_hC(=O)R_k$ 、 $-NR_hC(=O)OR_k$ 、 $-NR_hC(=O)NR_iR_j$ 、 $-NR_hS(=O)pR_k$ 、 $-OR_k$ 、 $-OC(=O)R_k$ 、 $-OC(=O)OR_k$ 、 $-OC(=O)NR_hR_i$ 、 $-S(=O)pR_k$ 、 $-S(=O)pNR_hR_i$ 、及び C3 - C6 シクロアルキル(1 ~ 3 個の R_m 基で任意選択的に置換される)から選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。

【0106】

式 I (変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)のいくつかの実施形態では、 R_a の C1 - C6 アルキル、C1 - C6 アルコキシ、C1 - C6 ハロアルキル、及び C2 - C6 アルケニルは各々、 $-OR_k$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式

10

20

30

40

50

Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_k は、水素である。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_k は、 $-CH_3$ である。

【0107】

式I(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)のいくつかの実施形態では、 R_a の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、及び $C_2 - C_6$ アルケニルは各々、 $-S(=O)_p R_k$ から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 p は、2であり、変数 R_k は、 $-CH_3$ である。

10

【0108】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、 C_6 、及び C_{10} アリアル、並びに R_a の5~10員ヘテロアリアルは各々、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、 $-NR_hR_i$ 、 $-OR_k$ 、及びオキソから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

20

【0109】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、 R_a の $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、 C_6 、及び C_{10} アリアル、並びに5~10員ヘテロアリアルは各々、ハロゲンから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、 R_a の $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、 C_6 、及び C_{10} アリアル、並びに5~10員ヘテロアリアルは、各々、1~3個のFで任意選択的に置換されている。

30

【0110】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、 R_a の $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、 C_6 、及び C_{10} アリアル、並びに5~10員ヘテロアリアルは各々、 $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、 R_a の $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、 C_6 、及び C_{10} アリアル、並びに5~10員ヘテロアリアルは、各々、1~3個の $-CH_3$ 基で任意選択的に置換されている。

40

【0111】

式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、 C_6 、及び C_{10} アリアル、並びに R_a の5~10員ヘテロアリアルは各々、 $-C(=O)NR_hR_i$ から独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h 及び R_i は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 - C_4$ アルキルから選択される。式Iのいくつかの実施形態では(変数 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、及び環Aを定義する、上で論じた実施形

50

態を含む)、変数 R_h 及び R_i は、各々水素である。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h 及び R_i は、独立して、C₁ - C₄ アルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h 及び R_i のうち一方は、水素であり、他方は、C₁ - C₄ アルキルである。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h 及び R_i のうちの一方は、水素であり、他方は、-CH₃ である。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h 及び R_i は各々、-CH₃ である。 10

【0112】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R_a の C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C₆、及び C₁₀ アリール、並びに 5 ~ 10 員ヘテロアリールは各々、-OR_k から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_k は、水素である。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_k は、-CH₃ である。 20

【0113】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、R_a の C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、C₆ 及び C₁₀ アリール、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、各々、1 ~ 3 個のオキソで任意選択的に置換されている。

【0114】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h、R_i、及び R_j は、各出現について、各々独立して、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、及び C₃ - C₆ シクロアルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_h、R_i、及び R_j は、各出現について、各々独立して、水素及び C₁ - C₄ アルキルから選択される。式 I (変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、及び環 A を定義する、上で論じた実施形態を含む)のいくつかの実施形態では、R_h、R_i、及び R_j のうちのいずれか 1 つの C₁ - C₄ アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び -OH から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される。 30

【0115】

式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環 A、R_h、R_i、及び R_j を定義する上述の実施形態を含む)、可変 R_k は、各出現について、独立して、水素、C₁ - C₄ アルキル、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、及び C₃ - C₆ シクロアルキルから選択される。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環 A、R_h、R_i、及び R_j を定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数 R_k は、各出現について、水素である。式 I のいくつかの実施形態では(変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環 A、R_h、R_i、及び R_j を定義する上述の実施形態を含む)、可変 R_k は、各出現について、独立して、C₁ - C₄ アルキルから選択される。式 I (変数 X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環 A、R_h、R_i、及び R_j を定義する、上で論じた実施形態を含む)のいくつかの実施形態で 40 50

は、R_kのうちのいずれか1つのC₁ - C₄アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OHから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

【0116】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、及びR_kを定義する、上で論じた実施形態を含む)、可変R_mは、各出現について、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、-S(=O)_pR_k、及びOR_kから選択される。いくつかの実施形態において、R_mのC₁ - C₆アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び-OHから独立して選択される1~3個の基で任意選択的に置換される。

【0117】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、及びR_mを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数kは、0、1、及び2から選択される整数である。式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、及びR_mを定義する、上で論じた実施形態を含む)、R_{3a}がオキソである場合、kは1である。

【0118】

式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、R_m、及びkを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数mは、0、1、及び2から選択される整数である。式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、R_m、及びkを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数mは、0である。式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、R_m、及びkを定義する、上で論じた実施形態を含む)、R_{3b}がオキソである場合、mは1である。

【0119】

式I(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、R_m、及びmを定義する、上で論じた実施形態を含む)のいくつかの実施形態では、変数pは、各出現について、1及び2から選択される整数である。式Iのいくつかの実施形態では(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、R_m、及びmを定義する、上で論じた実施形態を含む)、変数pは、2である。

【0120】

式I(変数X₁、X₂、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、環A、R_h、R_i、R_j、R_k、R_m、m、及びpを定義する、上で論じた実施形態を含む)のいくつかの実施形態では、変数q及びrは、各出現について、1、2、3、及び4から独立して選択される整数である。

【0121】

いくつかの実施形態では、本開示の少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩は、表1に示された化合物1~78、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される。表1の化合物中の波線(すなわち、

【化15】

~~~~~

)は、2つの原子間の結合を描写し、ラセミ混合物、シス/トランス異性体、又は(E)/(Z)異性体などの分子の集合に対する混合立体化学の位置を示す。表1の化合物中の原子に隣接するアスタリスク(例えば、

10

20

30

40

50

## 【化 1 6】



)は、分子中のキラル位置を示す。

## 【 0 1 2 2】

本発明のいくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の表 1 に示される化合物、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

## 【表 1 - 1】

表 1. 化合物 1~78

| 1             | 2             | 3                  |
|---------------|---------------|--------------------|
| <p>【トランス】</p> |               | <p>【トランス】</p>      |
| 4             | 5             | 6                  |
| <p>【トランス】</p> | <p>【トランス】</p> | <p>【トランス】</p>      |
| 7             | 8             | 9                  |
| <p>【トランス】</p> | <p>【トランス】</p> | <p>【トランスピペリジン】</p> |

10

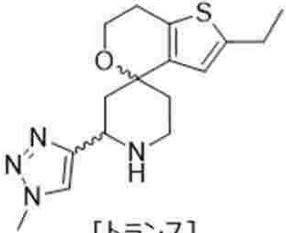
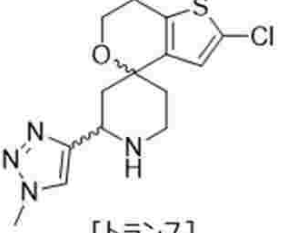
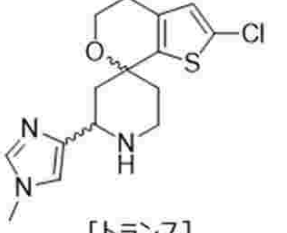
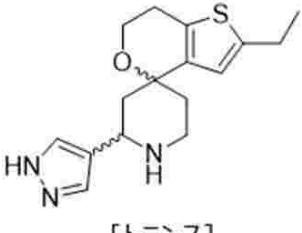
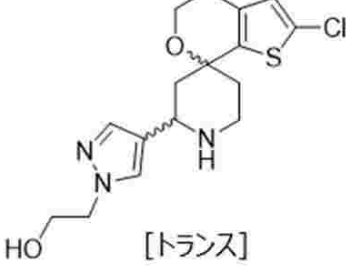
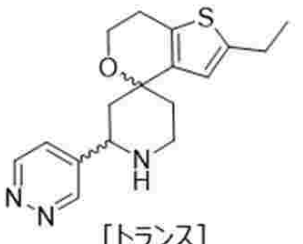
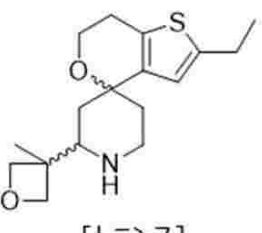
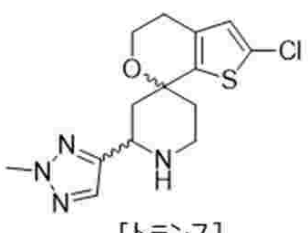
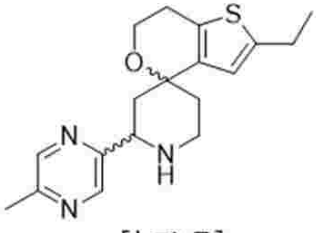
20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 10                                                                                                | 11                                                                                                | 12                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>[トランス]</p>   |  <p>[トランス]</p>   |  <p>[トランス]</p>   |
| 13                                                                                                | 14                                                                                                | 15                                                                                                  |
|  <p>[トランス]</p>  |  <p>[トランス]</p>  |  <p>[トランス]</p>  |
| 16                                                                                                | 17                                                                                                | 18                                                                                                  |
|  <p>[トランス]</p> |  <p>[トランス]</p> |  <p>[トランス]</p> |

10

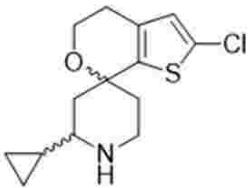
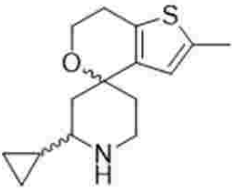
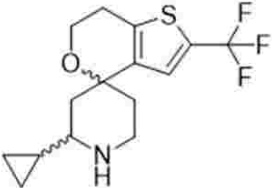
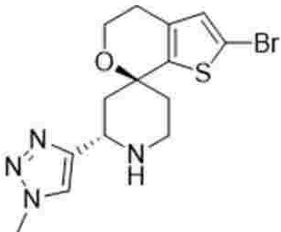
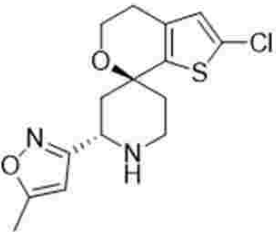
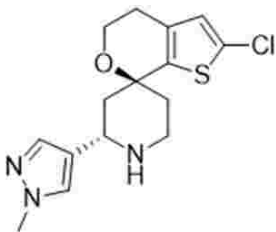
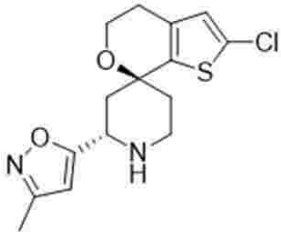
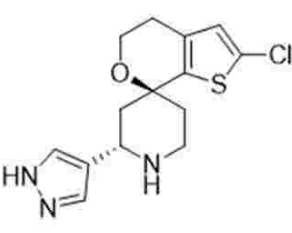
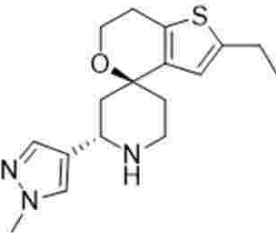
20

30

40

50

【表 1 - 3】

| 19                                                                                                                          | 20                                                                                                                          | 21                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p data-bbox="300 577 411 618">[トランス]</p> |  <p data-bbox="703 577 810 618">[トランス]</p> |  <p data-bbox="1114 577 1225 618">[トランス]</p> |
| 22                                                                                                                          | 23                                                                                                                          | 24                                                                                                                              |
|                                           |                                           |                                             |
| 25                                                                                                                          | 26                                                                                                                          | 27                                                                                                                              |
|                                          |                                          |                                            |

10

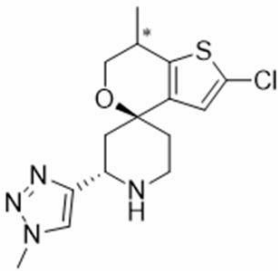
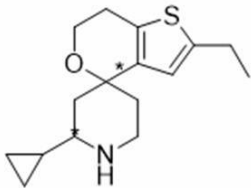
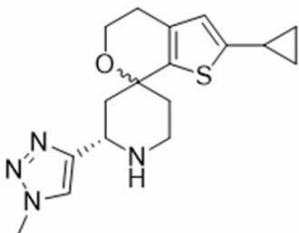
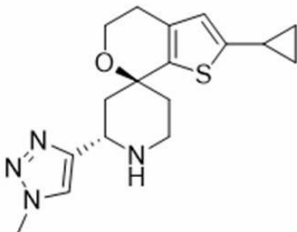
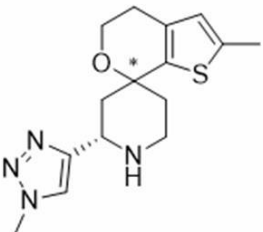
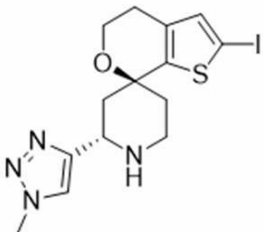
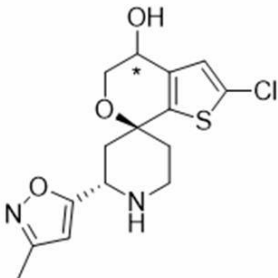
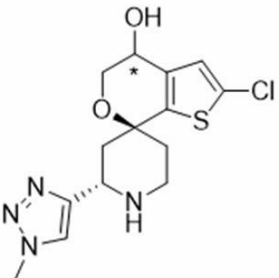
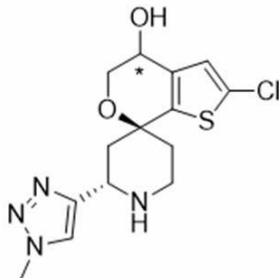
20

30

40

50

【表 1 - 4】

| 28                                                                                  | 29                                                                                                                                   | 30                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  <p data-bbox="608 577 887 618">[トランスエナンチオマー-1]</p> |    |
| 31                                                                                  | 32                                                                                                                                   | 33                                                                                    |
|   |                                                    |   |
| 34                                                                                  | 35                                                                                                                                   | 36                                                                                    |
|  |                                                   |  |

10

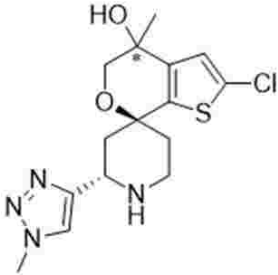
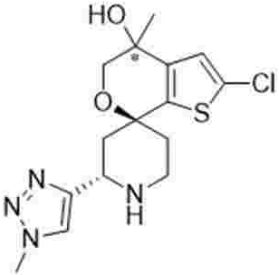
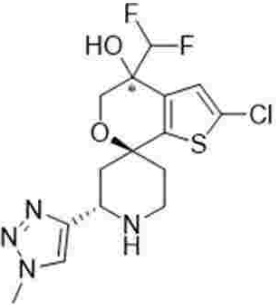
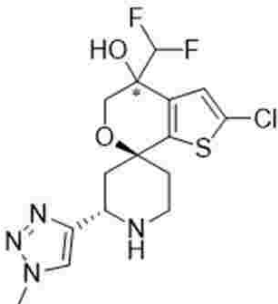
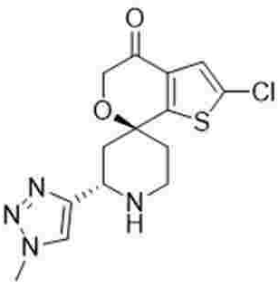
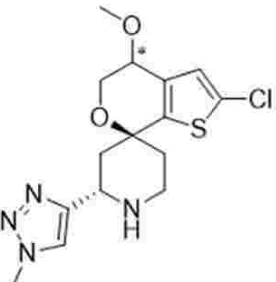
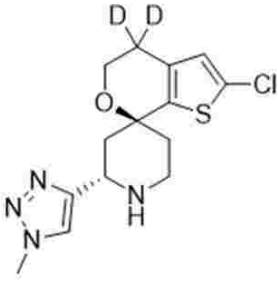
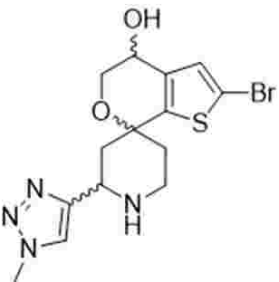
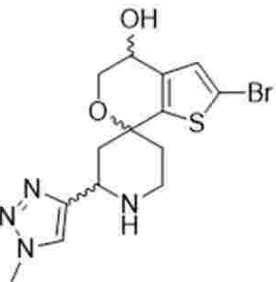
20

30

40

50

【表 1 - 5】

| 37                                                                                  | 38                                                                                                                                   | 39                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                     |                                                       |
| 40                                                                                  | 41                                                                                                                                   | 42                                                                                                                                       |
|   |                                                    |                                                      |
| 43                                                                                  | 44                                                                                                                                   | 45                                                                                                                                       |
|  |  <p data-bbox="639 1608 855 1644">[トランスピペリジン]</p> |  <p data-bbox="1054 1608 1270 1644">[トランスピペリジン]</p> |

10

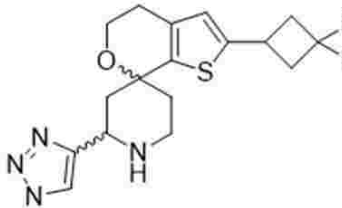
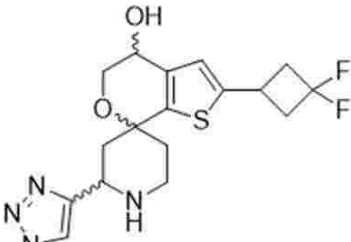
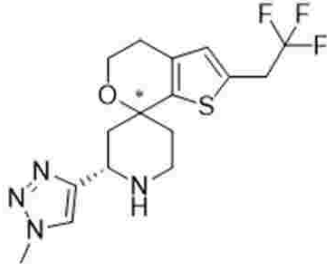
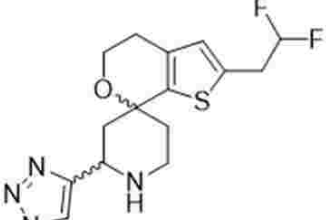
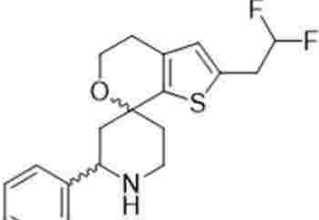
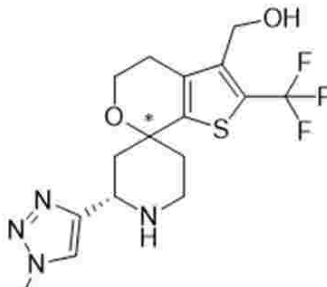
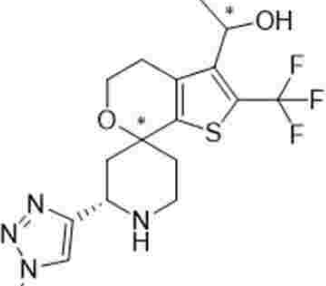
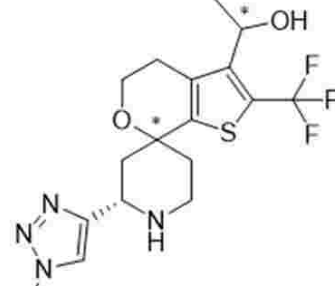
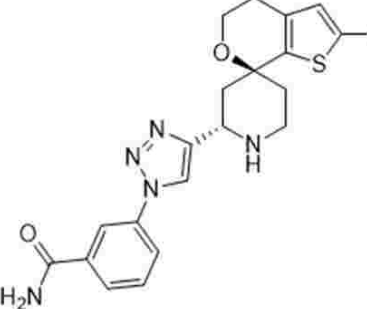
20

30

40

50

【表 1 - 6】

| 46                                                                                                                             | 47                                                                                                                               | 48                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p data-bbox="300 593 403 627">【トランス】</p>    |  <p data-bbox="651 616 858 649">【トランスピペリジン】</p> |    |
| 49                                                                                                                             | 50                                                                                                                               | 51                                                                                   |
|  <p data-bbox="284 1097 387 1131">【トランス】</p> |  <p data-bbox="707 1097 810 1131">【トランス】</p>   |   |
| 52                                                                                                                             | 53                                                                                                                               | 54                                                                                   |
|                                             |                                               |  |

10

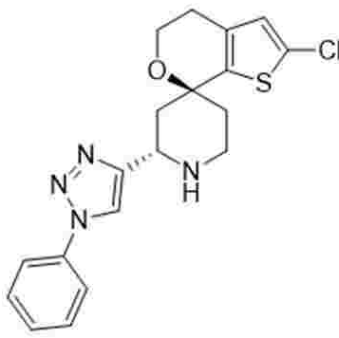
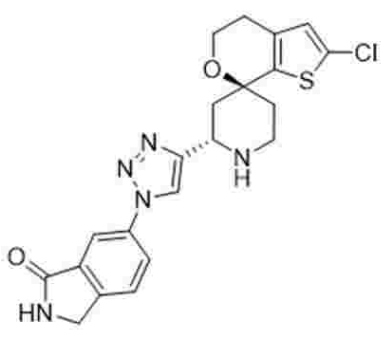
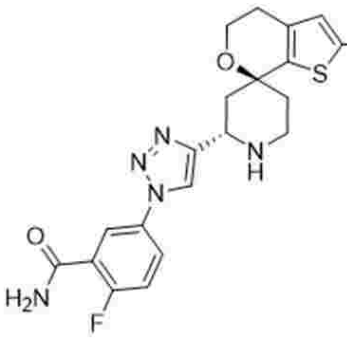
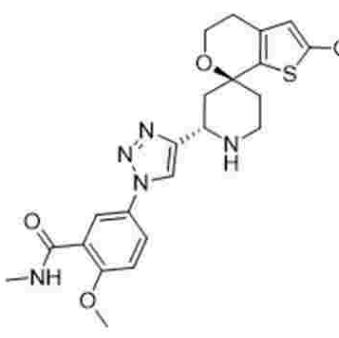
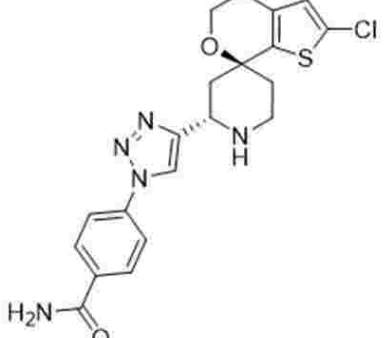
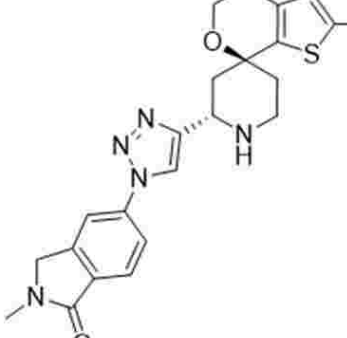
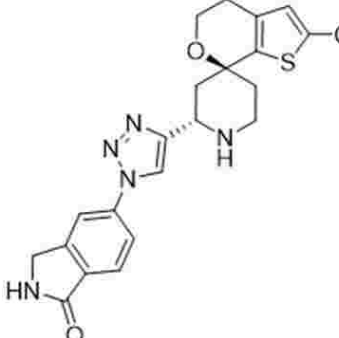
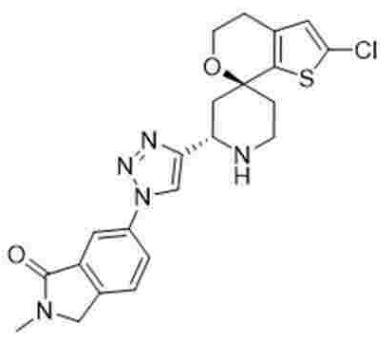
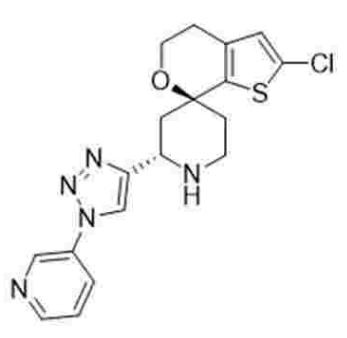
20

30

40

50

【表 1 - 7】

| 55                                                                                  | 56                                                                                  | 57                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
| 58                                                                                  | 59                                                                                  | 60                                                                                   |
|   |   |   |
| 61                                                                                  | 62                                                                                  | 63                                                                                   |
|  |  |  |

10

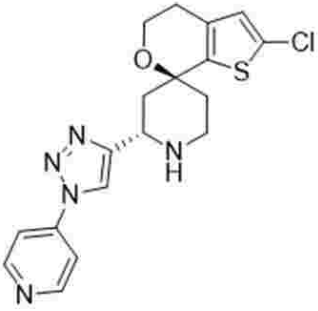
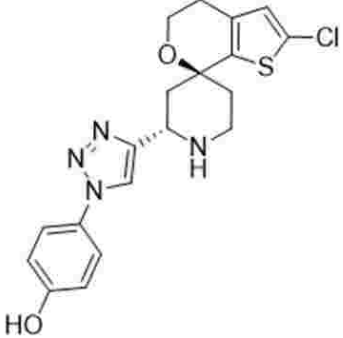
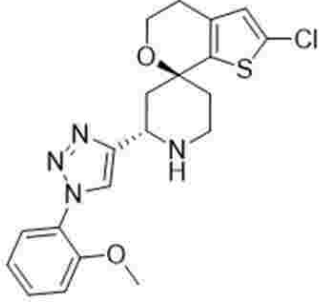
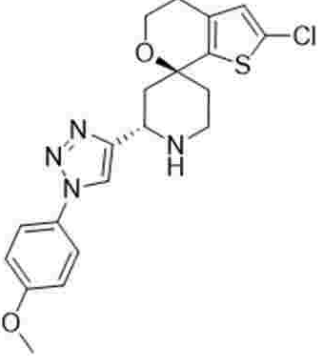
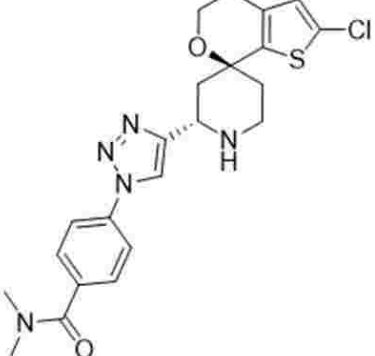
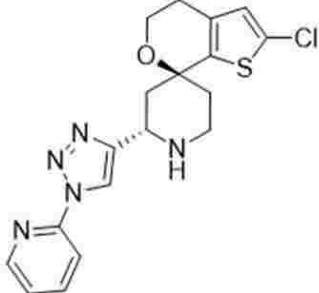
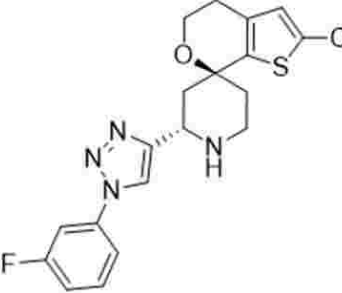
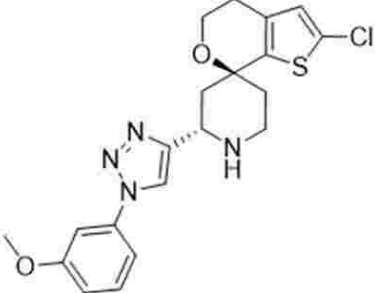
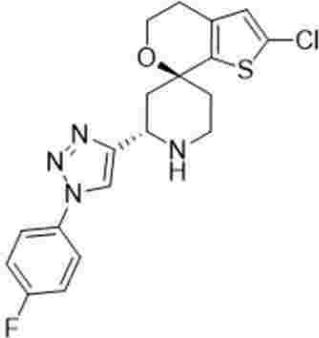
20

30

40

50

【表 1 - 8】

| 64                                                                                  | 65                                                                                  | 66                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
| 67                                                                                  | 68                                                                                  | 69                                                                                    |
|   |   |   |
| 70                                                                                  | 71                                                                                  | 72                                                                                    |
|  |  |  |

10

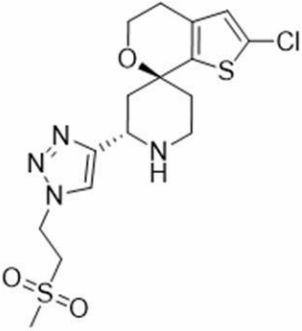
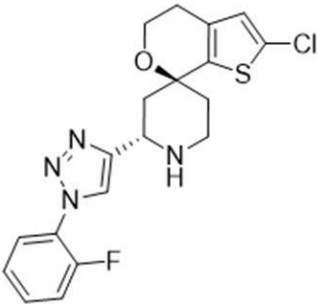
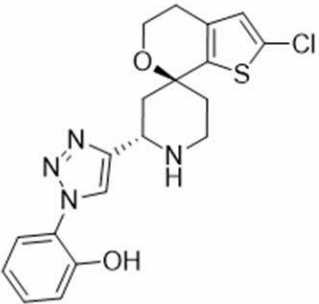
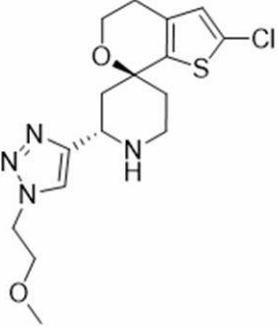
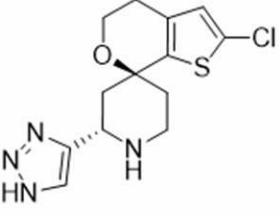
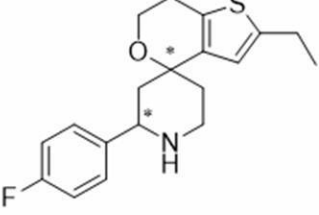
20

30

40

50

【表 1 - 9】

| 73                                                                                 | 74                                                                                 | 75                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   |   |
| 76                                                                                 | 77                                                                                 | 78                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

## 【 0 1 2 3 】

本開示のいくつかの実施形態は、化合物 1 ~ 78 の誘導体、又は式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物 1 ~ 78 又は式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩中の少なくとも 1 つの炭素原子が、ケイ素によって置き換えられている、ケイ素誘導体である。いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物 1 ~ 78 又は式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩中の少なくとも 1 つの炭素原子が、ホウ素によって置き換えられている、ホウ素誘導体である。他の実施形態では、誘導体は、化合物 1 ~ 78、又は式 I、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c、及び III d の化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩中の少なくとも 1 つの炭素原子が、リンによって置き換えられている、リン誘導体である。

30

40

50

## 【0124】

いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物1~78、又は式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩中の1つの炭素原子が、ケイ素又はケイ素誘導体（例えば、 $-Si(CH_3)_2-$ 又は $-Si(OH)_2-$ ）によって置き換えられている、ケイ素誘導体である。ケイ素で置換された炭素は、非芳香族炭素であってもよい。他の実施形態では、フッ素は、ケイ素誘導体（例えば、 $-Si(CH_3)_3$ ）によって置換されている。いくつかの実施形態では、本発明のケイ素誘導体は、重水素によって置換されている一つ又は複数の水素原子を含んでもよい。いくつかの実施形態では、化合物1~78、又は式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、その互変異性体、その化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩のケイ素誘導体は、複素環に組み込まれたケイ素を有し得る。

10

## 【0125】

いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物1~78、又は式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩中の1つの炭素原子が、ホウ素誘導体又はホウ素誘導体によって置き換えられている、ホウ素誘導体である。

20

## 【0126】

いくつかの実施形態では、誘導体は、化合物1~78、又は式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩中の1個の炭素原子が、リン又はリン誘導体によって置き換えられている、リン誘導体である。

30

## 【0127】

本開示の別の態様は、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII dから選択される任意の1つの式に従う少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩と、化合物1~78、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIIa、IIIIb、IIIIc、及びIIII d、化合物1~78、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、それを必要とする患者に投与される。

40

## 【0128】

医薬組成物は、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体は、薬学的に許容可能なビヒクル及び薬学的に許容可能なアジュバントから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの薬学的に許容可能なものは、薬学的に許容可能な充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、及び滑沢剤から選択される。

## 【0129】

本開示の医薬組成物は、併用療法で採用され得る、すなわち、本明細書に記載される医薬組成物は、少なくとも一つの追加の活性治療薬をさらに含み得ることも理解されるであ

50

ろう。あるいは、式 I、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I c、及び I I I d から選択される少なくとも 1 つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、少なくとも 1 つの他の活性治療剤を含む組成物と同時に、その前に、またはその後に、別個の組成物として投与することができる。いくつかの実施形態では、化合物 1 ~ 78、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、少なくとも一つの他の活性治療剤を含む組成物と同時に、その前に、又はその後に、別個の組成物として投与することができる。

10

#### 【0130】

上記のように、本明細書に開示される医薬組成物は、任意選択的に、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体をさらに含み得る。少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される場合、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体には、望まれる特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散補助剤、懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤、及び滑沢剤が含まれる。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia、及び Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988 to 1999, Marcel Dekker, New York は、医薬組成物の製剤化に使用される種々の担体及びその調製のための公知の技法を開示している。任意の従来 of 担体が、何らかの望ましくない生物学的効果を生じるか、又は別様に医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって、本開示の化合物と不適合であることを除いて、その使用は、本開示の範囲内であると企図される。好適な薬学的に許容可能な担体の非限定的な例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物脂肪酸、水、塩、及び電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩など）の部分的グリセリド混合物、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース及びスクロースなど）、デンプン（例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプンなど）、セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース）、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（例えば、カカオバター及び坐薬ワックスなど）、油（例えば、ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油など）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなど）、エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど）、寒天、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど）、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、非毒性適合性潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

#### 【0131】

##### 化合物及び組成物の使用

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、F S G S 及び / 又は N D K D を治療するために使用される。いくつかの実施形態では、F S

50

GSは、APOL1によって媒介される。いくつかの実施形態では、NDKDは、APOL1によって媒介される。

【0132】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、がんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、がんは、APOL1によって媒介される。

【0133】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、膵臓がんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、膵臓がんは、APOL1によって媒介される。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、及びIIIdの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩は、化合物1~78、その互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、その必要のある当該患者は、APOL1遺伝子バリエーション、すなわち、G1; S342G; I384M溶液、及びG2; N388del; Y389delを保有する。

20

【0135】

本開示の別の態様は、APOL1を、式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、及びIIIdの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、ならびに前述のいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩と接触させることを含む、APOL1活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、APOL1活性を阻害する方法は、当該APOL1を、化合物1~78、それらの互変異性体、それらの化合物又は互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも一つの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む。

30

【実施例】

【0136】

本明細書に記載される開示が、より完全に理解され得るために、以下の実施例が記載される。これらの実施例は、例示のみを目的としており、いかなる方法でも本開示を制限するものとして解釈されるべきではないことを理解されたい。

【0137】

本発明の化合物は、標準的な化学の慣例に従って、又は本明細書に記載されるように、作製され得る。以下の合成スキームの全体及び式I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、及びIIIdの化合物、化合物1~78、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を調製するための説明において、以下の略語が使用される。

40

【0138】

略語

AcOH = 酢酸

ARP = アッセイレディプレート

Boc<sub>2</sub>O = ジ - tert - ブチルジカーボネート

CBS = コーリー・パクシ・柴田

CDMT = 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン

Co(OAc)<sub>2</sub> = 酢酸コバルト(II)

50

|                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| D C M = ジクロロメタン                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム                                                                                                                                                                                                                   |    |
| D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン又はN - エチル - N - イソプロピル<br>- プロパン - 2 - アミン                                                                                                                                                                       |    |
| D M A P = ジメチルアミノピリジン                                                                                                                                                                                                                             |    |
| D M E = ジメトキシエタン                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| D M E M = ダルベッコ改変イーグル培地                                                                                                                                                                                                                           |    |
| D M F = ジメチルホルムアミド                                                                                                                                                                                                                                |    |
| D M P U = N , N ' - ジメチルプロピレン尿素                                                                                                                                                                                                                   |    |
| D M S O = ジメチルスルホキシド                                                                                                                                                                                                                              | 10 |
| E S I - M S = エレクトロスプレーイオン化質量分析                                                                                                                                                                                                                   |    |
| E t O A c = 酢酸エチル                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| E t O H = エタノール                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| F B S = ウシ胎児血清                                                                                                                                                                                                                                    |    |
| G C M S = ガスクロマトグラフィー質量分析                                                                                                                                                                                                                         |    |
| H P L C = 高速液体クロマトグラフィー                                                                                                                                                                                                                           |    |
| I P A = イソプロピルアルコール                                                                                                                                                                                                                               |    |
| [ I r { d F ( C F 3 ) p p y } 2 ( d t b b p y ) ] P F 6 = [ 4 , 4 ' - ビス ( 1<br>, 1 - ジメチルエチル ) - 2 , 2 ' - ピピリジン - N 1 , N 1 ' ] ビス [ 3 , 5 - ジフルオ<br>ロ - 2 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - ピリジニル - N ] フェニル - C ] イリジウ<br>ム ( I I I ) ヘキサフルオロホスフェート | 20 |
| L E D = 発光ダイオード                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| L i T M P = リチウムテトラメチルピペリジド                                                                                                                                                                                                                       |    |
| M e C N 又は A C N = アセトニトリル                                                                                                                                                                                                                        |    |
| M e I = ヨウ化メチル                                                                                                                                                                                                                                    |    |
| M e M g B r = 臭化メチルマグネシウム                                                                                                                                                                                                                         |    |
| M e M g C l = 塩化メチルマグネシウム                                                                                                                                                                                                                         |    |
| M e O A c = 酢酸メチル                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| M e O H = メタノール                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| M s O H = メタンスルホン酸                                                                                                                                                                                                                                | 30 |
| M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル                                                                                                                                                                                                                   |    |
| n - B u L i = n - ブチルリチウム                                                                                                                                                                                                                         |    |
| N B S = n - プロモスクシンイミド                                                                                                                                                                                                                            |    |
| N H P I = N - ヒドロキシフタルイミド                                                                                                                                                                                                                         |    |
| N I S = N - ヨードスクシンイミド                                                                                                                                                                                                                            |    |
| N M R = 核磁気共鳴                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| P d ( d p p f ) 2 C l 2 = [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ]<br>ジクロロパラジウム ( I I )                                                                                                                                                              |    |
| P P = ポリプロピレン                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| P P h 3 = トリフェニルホスフィン                                                                                                                                                                                                                             | 40 |
| P T S A = p - トルエンスルホン酸一水和物                                                                                                                                                                                                                       |    |
| S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー                                                                                                                                                                                                                            |    |
| T B A F = テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド                                                                                                                                                                                                                |    |
| T B S = t e r t - ブチルジメチルシリル                                                                                                                                                                                                                      |    |
| T E A = トリエチルアミン                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| T e t = テトラサイクリン                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| T F A 又は T F A A = トリフルオロ酢酸                                                                                                                                                                                                                       |    |
| T f O H = トリフリン酸                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| T H F = テトラヒドロフラン                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 2 - M e T H F = 2 - メチルテトラヒドロフラン                                                                                                                                                                                                                  | 50 |

T L C = 薄層クロマトグラフィー

T M S = テトラメチルシラン

T M S C F 2 B r = ( プロモジフルオロメチル ) トリメチルシラン

T M S C l = トリメチルシリルクロリド

【実施例 1】

【0139】

化合物の合成

全ての具体的かつ一般的な化合物、及びそれらの化合物を作製するために開示される中間体は、本明細書に開示される開示の一部であるとみなされる。

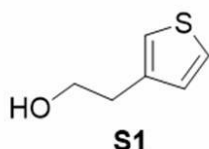
【0140】

調製 S 1

2 - ( 3 - チエニル ) エタノール ( S 1 )

10

【化 1 7】



【0141】

2 - ( 3 - チエニル ) エタノール ( S 1 ) は、市販されているものから得た。

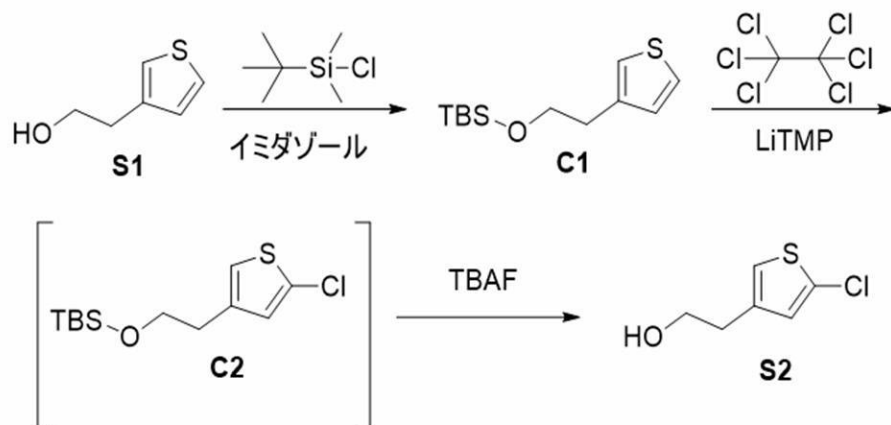
20

【0142】

調製 S 2

2 - ( 5 - クロロ - 3 - チエニル ) エタノール ( S 2 )

【化 1 8】



30

【0143】

工程 1 . t e r t - ブチル - ジメチル - [ 2 - ( 3 - チエニル ) エトキシ ] シラン ( C 1 ) の合成

40

2 - ( 3 - チエニル ) エタノール ( 18 g、140.4 mmol ) の D M F ( 100 m L ) 溶液に、イミダゾール ( 12 g、176.3 mmol ) 及び t e r t - ブチル - クロロ - ジメチル - シラン ( 24 g、159.2 mmol ) を順次添加した。発熱が観察された。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応は 90 % 変換で停止した。反応物を M T B E ( 500 m L ) で希釈し、水 ( 200 m L )、0.5 M H C l ( 200 m L )、水 ( 200 m L )、及びブライン ( 200 m L ) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。有機層をヘプタン中に溶解させ、シリカゲルプラグに通し、これを 1 ~ 5 % の M T B E / ヘプタンで洗浄した。溶媒を除去して、t e r t - ブチル - ジメチル - [ 2 - ( 3 - チエニル ) エトキシ ] シラン C 1 ( 34 g、99 % ) を得た。1 H N M R

50

(400 MHz, クロロホルム-d) 7.28 - 7.13 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 3.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

【0144】

工程2. tert-ブチル-[2-(5-クロロ-3-チエニル)エトキシ]-ジメチル-シラン(C2)の合成

0 まで冷却した2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(36 mL、213.3 mmol)のテトラヒドロフラン(200 mL)溶液に、ヘキシルリチウム(2.3 Mを92 mL、211.6 mmol)の溶液を添加した。反応物を-78 で30分間攪拌した。tert-ブチル-ジメチル-[2-(3-チエニル)エトキシ]シラン(34 g、138.8 mmol)のTHF(150 mL)の溶液を、20分間かけて反応物に添加した。反応物を-30 で45分間攪拌した。反応物を-78 まで冷却し、1,1,1,2,2,2-ヘキサクロロエタン(54 g、228.1 mmol)を少量ずつ添加した。反応物を室温まで加温し、一晚攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム(125 mL)でクエンチし、水(100 mL)で希釈し、EtOAc(500 mL)で抽出し、EtOAc(100 mL)で逆抽出した。一つにまとめた有機層を0.5 M HCl(200 mL)、水(300 mL)及びブライン(200 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物(C2)を得た。

【0145】

工程3. 2-(5-クロロ-3-チエニル)エタノール(S2)の合成

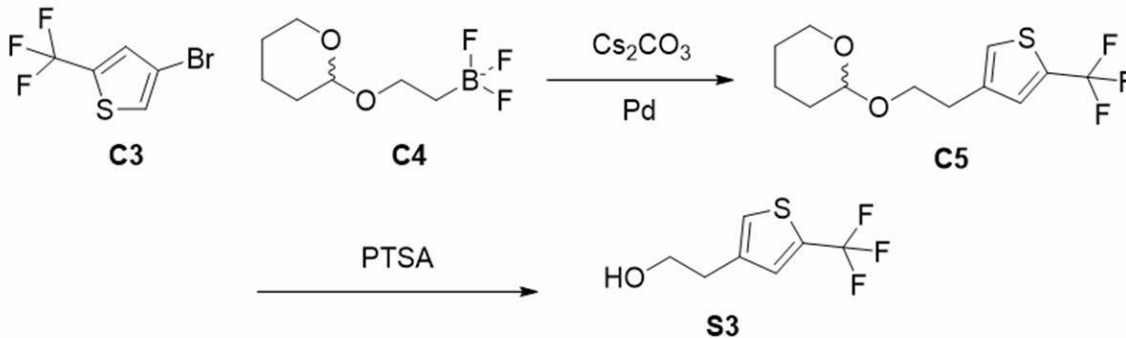
tert-ブチル-[2-(5-クロロ-3-チエニル)エトキシ]-ジメチル-シランC2(12.5 g、42.89 mmol)の2-Me-THF(120 mL)溶液に、TBAF(63 mLの1 M溶液、63.00 mmol)(THF中)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc(400 mL)と水(400 mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をEtOAc(200 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中、0~50% EtOAc)による精製を行い、生成物の2-(5-クロロ-3-チエニル)エタノールS2(4.5 g、58%)を得た。1H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) 6.82 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H). LCMS m/z 162.91 [M+H]+.

【0146】

調製S3

2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エタノール(S3)

【化19】



【0147】

工程1. 2-[2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エトキシ]テトラヒドロピラン(C5)の合成

4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)チオフェン(C3)(9 g、38.96 mm

o 1)、ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン;メタンスルホネート;N-メチル-2-フェニル-アニリン;パラジウム(2+)(1.8g、2.117mmol)、及びトリフルオロ(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)ボラヌイドカリウムC4(10g、42.36mmol)の混合物に、トルエン(75mL)及び水(25mL)を添加した。反応物の上部に窒素を吹き付けた後、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40g、122.8mmol)を添加した。還流冷却器を加え、反応物を100で48時間加熱した。反応物を、EtOAc(150mL)及び水(100mL)で希釈した。二つの層を分離させ、水層をEtOAc(100mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中、0~20% EtOAc)による精製を行い、生成物の2-[2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エトキシ]テトラヒドロピランC5(9g、82%)を得た。1H NMR(300MHz, クロロホルム-d) 7.37(t, J=1.3Hz, 1H), 7.22(d, J=1.5Hz, 1H), 4.62(dd, J=4.2, 2.8Hz, 1H), 3.96(dt, J=9.6, 6.7Hz, 1H), 3.75(ddd, J=11.3, 8.0, 3.4Hz, 1H), 3.62(dt, J=9.6, 6.5Hz, 1H), 3.55-3.41(m, 1H), 2.93(t, J=6.6Hz, 2H), 1.83(ddd, J=14.2, 6.6, 3.4Hz, 1H), 1.73(td, J=9.0, 4.2Hz, 1H), 1.66-1.50(m, 4H)。

10

【0148】

20

工程2.2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エタノール(S3)の合成

2-[2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エトキシ]テトラヒドロピランC5(1.8g、6.100mmol)のMeOH(25mL)攪拌溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(水(1))(1.2g、6.309mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、MTBE(2x100mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を希NaHCO<sub>3</sub>(10mL NaHCO<sub>3</sub>及び10mL水)及びブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗化合物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中、0~30% EtOAc)による精製を行い、生成物の2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エタノールS3(820mg、69%)を得た。1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.35(p, J=1.3Hz, 1H), 7.23(dt, J=1.7, 0.9Hz, 1H), 3.85(td, J=7.1, 6.5, 2.7Hz, 2H), 2.87(td, J=6.4, 0.8Hz, 2H), 2.06(d, J=4.3Hz, 1H)。

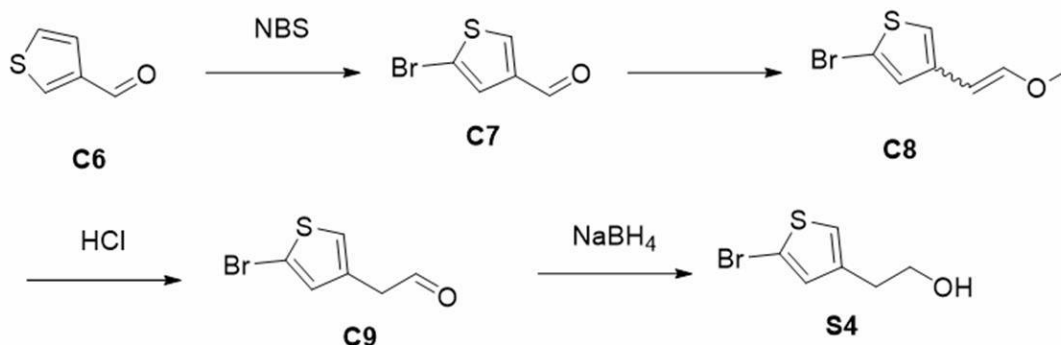
30

【0149】

調製S4

2-(5-ブロモ-3-チエニル)エタノール(S4)

【化20】



40

50

## 【0150】

工程1. 5 - プロモチオフェン - 3 - カルボアルデヒド (C7) の合成

チオフェン - 3 - カルボアルデヒド C6 (50 g、40.717 mL、0.4458 mol) の DMF (500 mL) 攪拌溶液に、NBS (119.02 g、0.6687 mol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (600 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 600 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0 ~ 2 % EtOAc) による精製により、生成物である 5 - プロモチオフェン - 3 - カルボアルデヒド C7 (39.2 g、44 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.77 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.505 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

10

## 【0151】

工程2. 2 - プロモ - 4 - [(E) - 2 - メトキシビニル]チオフェン (C8) の合成

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (115.1 g、0.3358 mol) の 0 のジエチルエーテル (450.00 mL) 攪拌溶液に、カリウム tert - ブトキシド (THF 中 1 M) (381 mL の 1 M 溶液、0.3810 mol) を滴加した。反応物を 0 で1時間攪拌した。ジエチルエーテル (90 mL) 中の 5 - プロモチオフェン - 3 - カルボアルデヒド C7 (45 g、0.2215 mol) の溶液を添加し、次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (900 mL) で 0 でクエンチし、EtOAc (2 × 700 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶出液：石油エーテル) による精製により、生成物である 2 - プロモ - 4 - [(E) - 2 - メトキシビニル]チオフェン C8 (44.1 g、82 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.64 (d, J = 5.2 Hz, 3H). NMR は、E 及び Z 異性体の 1 : 1 混合物を示した。

20

## 【0152】

工程3. 2 - (5 - プロモ - 3 - チエニル)アセトアルデヒド (C9) の合成

2 - プロモ - 4 - [(E) - 2 - メトキシビニル]チオフェン C8 (14.1 g、0.0602 mol) の 1, 4 - ジオキサン (141.00 mL) 攪拌溶液に、HCl (ジオキサン中 4 M) (60.200 mL の 4 M 溶液、0.2408 mol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を、0 で飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (5 - プロモ - 3 - チエニル)アセトアルデヒド C9 (13.1 g、89 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.72 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 1.6 Hz, 2H).

30

40

## 【0153】

工程4. 2 - (5 - プロモ - 3 - チエニル)エタノール (S4) の合成

2 - (5 - プロモ - 3 - チエニル)アセトアルデヒド C9 (38.5 g、0.1524 mol) の MeOH (390 mL) 攪拌溶液に、NaBH<sub>4</sub> (13.3 g、0.3515 mol) を 0 で添加した。反応物を1時間攪拌した。反応混合物を氷水 (400 mL) でクエンチし、真空中で濃縮し MeOH を除去した。残渣を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。分離した有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。中性アルミナ (溶出液：石油エーテル中 35 % の EtOAc) を用いたカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物である 2 - (5 - プロモ - 3 - チエニル)エタノール S4 (30.2 g、84 %) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMS

50

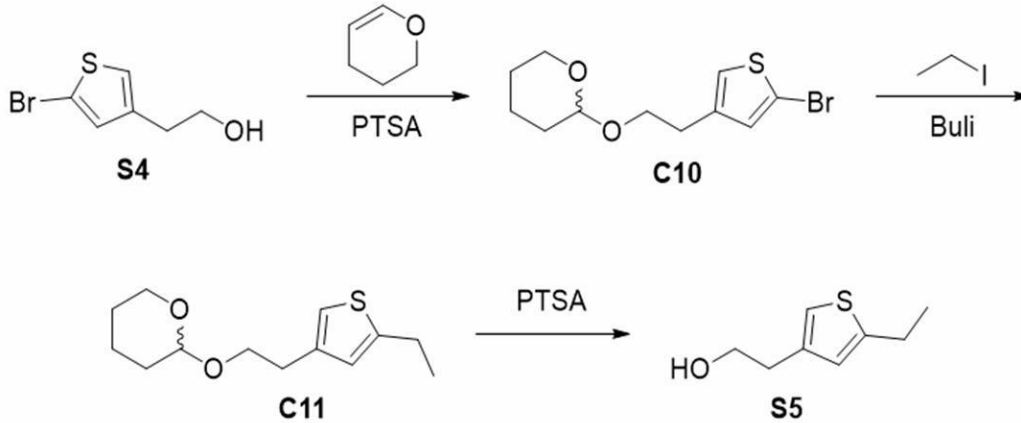
O - d 6 ) 7 . 2 0 ( t , J = 0 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 1 0 ( d , J = 1 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 6 4 ( q , J = 5 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 5 9 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) , 2 . 6 7 ( t , J = 6 . 8 H z , 2 H ) 、を淡黄色液体として得た。

## 【 0 1 5 4 】

調製 S 5

2 - ( 5 - エチル - 3 - チエニル ) エタノール ( S 5 )

## 【 化 2 1 】



10

20

## 【 0 1 5 5 】

工程 1 . 2 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - チエニル ) エトキシ ] テトラヒドロピラン ( C 1 0 ) の合成

2 - ( 5 - ブロモ - 3 - チエニル ) エタノール S 4 ( 8 g 、 0 . 0 3 2 8 m o l ) の T H F ( 8 0 m L ) 攪拌溶液に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( 3 . 7 6 9 6 g 、 3 . 8 m L 、 0 . 0 4 4 8 m o l ) 及び P T S A ( 2 5 9 m g 、 0 . 0 0 1 5 m o l ) を室温で添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 K 2 C O 3 水溶液 ( 3 0 0 m L ) で処理し、E t O A c ( 2 × 6 0 0 m L ) で抽出した。有機層を、Na 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中、0 ~ 5 % E t O A c ) による精製を行い、生成物の 2 - [ 2 - [ 5 - ブロモ - 3 - チエニル ] エトキシ ] テトラヒドロピラン C 1 0 ( 1 0 . 1 g 、 9 0 % ) を得た。1 H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 6 . 9 5 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 9 2 ( d , J = 0 . 8 , 1 H ) , 4 . 5 9 ( t , J = 2 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 9 4 - 3 . 7 4 ( m , 2 H ) , 3 . 6 0 - 3 . 4 6 ( m , 2 H ) , 2 . 8 5 ( q , J = 6 . 4 H z , 2 H ) , 1 . 8 0 - 1 . 6 1 ( m , 6 H ) . L C M S m / z 2 9 1 . 0 3 [ M + H ] + .

30

## 【 0 1 5 6 】

工程 6 . 2 - [ 2 - ( 5 - エチル - 3 - チエニル ) エトキシ ] テトラヒドロピラン ( C 1 1 ) の合成

2 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - チエニル ) エトキシ ] テトラヒドロピラン C 1 0 ( 2 5 g 、 0 . 0 7 1 9 m o l ) の T H F 攪拌溶液 ( 2 5 0 . 0 0 m L ) に、n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M ) ( 4 6 . 1 m L の 2 . 5 M 溶液、0 . 1 1 5 3 m o l ) を - 7 6 で添加した。反応物を 1 時間攪拌した。ヨウ化エチル ( 2 4 . 8 3 2 g 、 1 2 . 8 m L 、 0 . 1 5 9 2 m o l ) を - 7 6 で添加した。次いで、反応温度を室温までゆっくりと上昇させ、次いで、1 6 時間攪拌した。反応混合物を N H 4 C l 溶液 ( 5 0 0 m L ) でクエンチし、E t O A c ( 2 × 3 0 0 m L ) で抽出した。組み合わせた有機層を Na 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : 石油エーテル中 0 ~ 3 % E t O A c ) による精製により、生成物である 2 - [ 2 - ( 5 - エチル - 3 - チエニル ) エトキシ ] テトラヒドロピラン C 1 1 ( 1 3 . 2 g 、 5 9 % ) を得た。L C M S m / z 2 4 1 . 2 1 [ M + H ] + .

40

50

【0157】

工程7.2 - (5-エチル-3-チエニル)エタノール(S5)の合成

2-[2-(5-エチル-3-チエニル)エトキシ]テトラヒドロピランC11(4.4g、0.0142mol)のMeOH(44mL)攪拌溶液に、PTSA(3.0g、0.0174mol)を室温で添加し、反応物を2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)でクエンチし、EtOAc(2×150mL)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。中性アルミナ(溶出液:石油エーテル中10%のEtOAc)を用いたカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物である2-(5-エチル-3-チエニル)エタノールS5(1.1g、45%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.90(d, J=1.2Hz, 1H), 6.71(d, J=1.2Hz, 1H), 4.62-4.58(m, 1H), 3.59-3.55(m, 2H), 2.77-2.71(m, 2H), 2.64(t, J=7.2, 2H), 1.22-1.85(m, 3H).

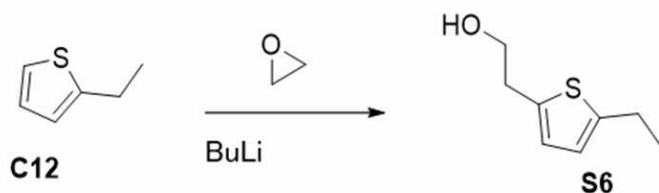
10

【0158】

調製S6

2-(5-エチル-2-チエニル)エタノール(S6)

【化22】



20

【0159】

工程1.2 - (5-エチル-2-チエニル)エタノール(S6)の合成

2-エチルチオフェンC12(54g、466.9mmol)の0の無水THF(1L)溶液に、n-BuLiヘキサン溶液(255mLの2.2M溶液、561.0mmol)を45分間にわたって添加した。淡黄色/橙色の溶液を得た。添加中の温度範囲は0~10であった。混合物を室温で30分間攪拌した。0まで冷却した後、エチレンオキシドの溶液(200mLの2.9M溶液、580.0mmol)を30分間かけて添加した。反応物を0で2時間攪拌し、次いで室温まで加温した。反応混合物を水(700mL)及び飽和NH<sub>4</sub>Cl(200mL)でクエンチし、THFを蒸発させた。生成物をEtOAc(1×400mL、2×150mL)で抽出した。組み合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。有機層を、DCM(1000mL)、80%EtOAc/ヘプタン(2×200mL)、及びDCM(2×250mL)で洗浄しながらシリカゲルプラグに通し、2-(5-エチル-2-チエニル)エタノールS6(71.25g、93%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) 6.69(dt, J=3.4, 0.9Hz, 1H), 6.64(dt, J=3.3, 1.0Hz, 1H), 3.84(t, J=6.3Hz, 2H), 3.08-2.97(m, 2H), 2.82(qd, J=7.5, 1.0Hz, 2H), 1.31(t, J=7.5Hz, 4H).

30

40

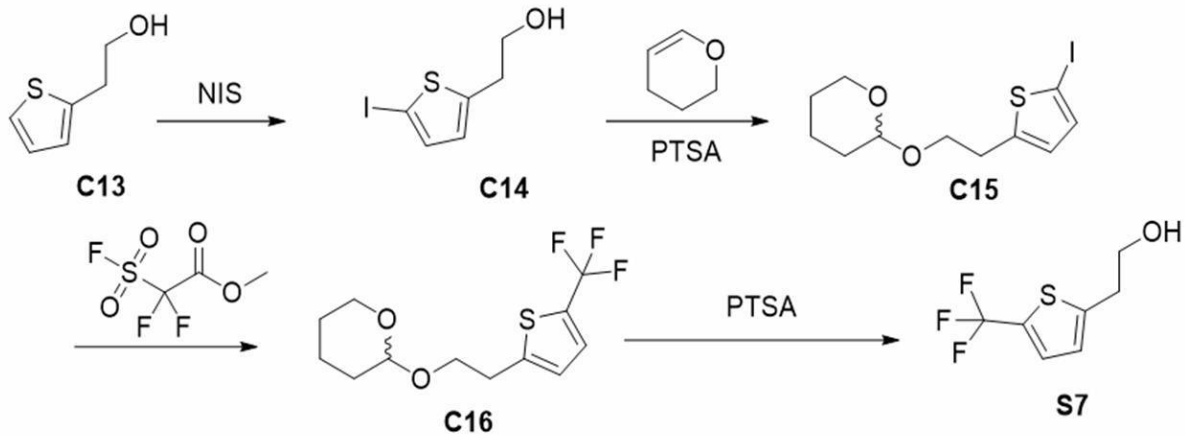
【0160】

調製S7

2-[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]エタノール(S7)

50

## 【化 2 3】



10

## 【0161】

工程 1. 2 - (5 - ヨード - 2 - チエニル) エタノール (C 1 4) の合成

N I S ( 1 0 4 . 8 3 g、0 . 4 6 8 0 m o l ) の D C M ( 1 0 0 0 m L ) 攪拌溶液に、2 - ( 2 - チエニル) エタノール C 1 3 ( 5 0 g、0 . 3 9 0 0 m o l ) を 0 で添加した。反応物を室温まで加温し、16時間攪拌した。反応混合液を D C M ( 5 0 0 m L ) で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 溶出液: 石油エーテル中の 2 0 % E t O A c ) による精製により、生成物である 2 - ( 5 - ヨード - 2 - チエニル) エタノール C 1 4 ( 6 2 g、5 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z、クロロホルム - d ) 7 . 0 8 ( d、J = 3 . 6 H z、1 H )、6 . 5 7 - 6 . 5 6 ( m、1 H )、3 . 8 2 ( q、J = 6 H z、2 H )、3 . 0 5 ( q、J = 6 . 4 H z、2 H ) . L C M S m / z 2 5 4 . 8 9 [ M + H ] + .

20

## 【0162】

工程 2. 2 - [ 2 - ( 5 - ヨード - 2 - チエニル) エトキシ ] テトラヒドロピラン ( C 1 5 ) の合成

2 - ( 5 - ヨード - 2 - チエニル) エタノール C 1 4 ( 1 5 g、0 . 0 5 2 5 m o l ) 及び 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( 6 . 6 2 8 4 g、0 . 0 7 8 8 m o l ) の T H F ( 6 0 m L ) 攪拌溶液に、P T S A ( 1 . 3 6 0 4 g、1 . 2 7 1 4 m L、0 . 0 0 7 9 m o l ) を室温で添加した。反応物をアルゴンバルーンでの加圧下で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 溶出液: 石油エーテル中 5 % の E t O A c ) による精製により、生成物 2 - [ 2 - ( 5 - ヨード - 2 チエニル) エトキシ ] テトラヒドロピラン C 1 5 ( 1 2 . 8 g、6 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z、D M S O - d 6 ) 7 . 1 4 ( d、J = 3 . 6 H z、1 H )、6 . 6 4 ( d、J = 3 . 6 H z、1 H )、4 . 5 9 ( t、J = 3 . 6 H z、1 H )、3 . 8 0 - 3 . 7 6 ( m、1 H )、3 . 7 4 - 3 . 6 7 ( m、1 H )、3 . 5 4 - 3 . 5 0 ( m、1 H )、3 . 4 8 - 3 . 4 1 ( m、1 H )、3 . 0 3 ( t、J = 6 H z、2 H )、1 . 7 5 - 1 . 6 9 ( m、1 H )、1 . 6 1 - 1 . 5 9 ( m、1 H )、1 . 5 1 - 1 . 4 2 ( m、4 H ) .

30

40

## 【0163】

工程 3. 2 - [ 2 - [ 5 - ( トリフルオロメチル) - 2 - チエニル ] エトキシ ] テトラヒドロピラン ( C 1 6 ) の合成

2 - [ 2 - ( 5 - ヨード - 2 - チエニル) エトキシ ] テトラヒドロピラン C 1 5 ( 1 0 g、0 . 0 2 1 9 m o l ) 及び 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フルオロスルホニル - 酢酸メチル ( 1 2 . 6 3 g、0 . 0 6 5 7 m o l ) の D M F ( 4 0 m L ) 攪拌溶液に、臭化銅 ( I ) ジメチルスルフィド錯体 9 9 % ( 2 . 2 4 1 g、0 . 0 1 0 9 m o l ) を添加した。反応物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。反応物を室温まで加温し、E t O A c ( 1 0 0 m L

50

)で希釈し、濾過し、EtOAc (50 mL)で洗浄した。濾液を冷却したブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。中性アルミナ(溶出液:石油エーテル中5%のEtOAc)を用いたカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物C16 2-[2-[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]エトキシ]テトラヒドロピラン(2.9 g、41%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.25 (s, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 4.63 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 4H). GCMS m/z 280 [M]<sup>+</sup>.

10

## 【0164】

工程4.2-[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]エタノール(S7)の合成

2-[2-[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]エトキシ]テトラヒドロピランC16 (5.8 g、0.0170 mol)のMeOH (100 mL) 攪拌溶液に、PTSA (2.93 g、0.0170 mol)を室温で添加した。反応物を16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。中性アルミナ(溶出液:石油エーテル中10%のEtOAc)を用いたカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物2-[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]エタノールS7 (2.3 g、61%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.52-7.51 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 4.92 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6 Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376.22 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -53.53 (s, 3F). GCMS m/z 196.0 [M]<sup>+</sup>.

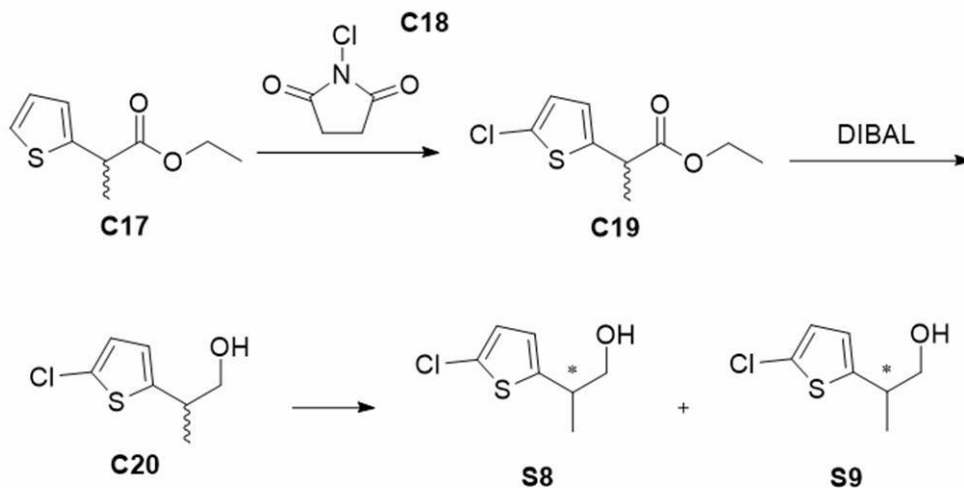
20

## 【0165】

S8及びS9の調製

2-[5-(クロロ)-2-チエニル]プロパン-1-オール(S8 [エナンチオマー1]、S9 [エナンチオマー2])

## 【化24】



30

40

## 【0166】

工程1.2-(5-クロロ-2-チエニル)プロパン酸エチル(C19)の合成

2-(2-チエニル)プロパン酸エチルC17 (1 g、4.1139 mmol)の酢酸(10 mL)の攪拌溶液に、N-クロロスукシンイミドC18 (549.34 mg、4.1139 mmol)を加えた。反応混合物を100 で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、結果として得られた粗製物をEtOAc (25 mL)で希釈し、水(10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(10 mL)、及びブ

50

ライン溶液 (10 mL) で洗浄した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル中 3% の  $\text{EtOAc}$ ) による精製により、生成物の 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン酸エチル C19 (700 mg、60%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム -  $d$ , 400 MHz):  $\delta$  = 6.75 - 6.73 (m, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.88 - 3.73 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.53 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 3H), 1.30 - 1.221 (m, 3H). GCMS  $m/z$  218.0 [M]<sup>+</sup>

## 【0167】

工程 2.2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール (C20) の合成  
2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン酸エチル C19 (25 g、86.877 mmol) の THF (500 mL) 攪拌溶液に、DIBAL-H (74.135 mL の 25% w/v、130.32 mmol) を 0 で滴加した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (300 mL) で 0 で緩徐にクエンチし、懸濁液を Celite (登録商標) を通して濾過し、Celite (登録商標) パッドを  $\text{EtOAc}$  (2 x 200 mL) で洗浄した。濾液を 2 つの層に分離した。水層を  $\text{EtOAc}$  (2 x 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (溶出液: 石油エーテル中の 3%  $\text{EtOAc}$ ) により、2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール C20 (12 g、72%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム -  $d$ , 400 MHz)  $\delta$  = 6.76 - 6.75 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.65 (dd,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (t,  $J$  = 6 Hz, 3H). GCMS  $m/z$  176.0 [M]<sup>+</sup>.

## 【0168】

工程 3.2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール (S8) 及び (S9) の合成

ラセミ化合物である 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール C20 (12 g、62.492 mmol) を、キラル SFC 分離によって構成エナンチオマーに分離した。カラム: Daicel Chiralpak (登録商標) AD-H、30 x 250 mm; 移動相: 10% メタノール / ヘキサン混合物 (7:3)、90% 二酸化炭素。流量: 90 g/分。2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール S8 (4 g、35%)。  $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム -  $d$ , 400 MHz)  $\delta$  = 6.76 - 6.75 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.65 (dd,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). GCMS:  $m/z$ : 176.0 [M]<sup>+</sup>.

## 【0169】

2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール S9 (3.75 g、34%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム -  $d$ , 400 MHz)  $\delta$  = 6.76 - 6.75 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 6.66 - 6.65 (dd,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.51 - 1.48 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 1.33 - 1.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). GCMS  $m/z$  176.0 [M]<sup>+</sup>.

## 【0170】

S10 及び S11 の調製

2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール (S10 エナンチオマー 1) 及び (S11 エナンチオマー 2)

10

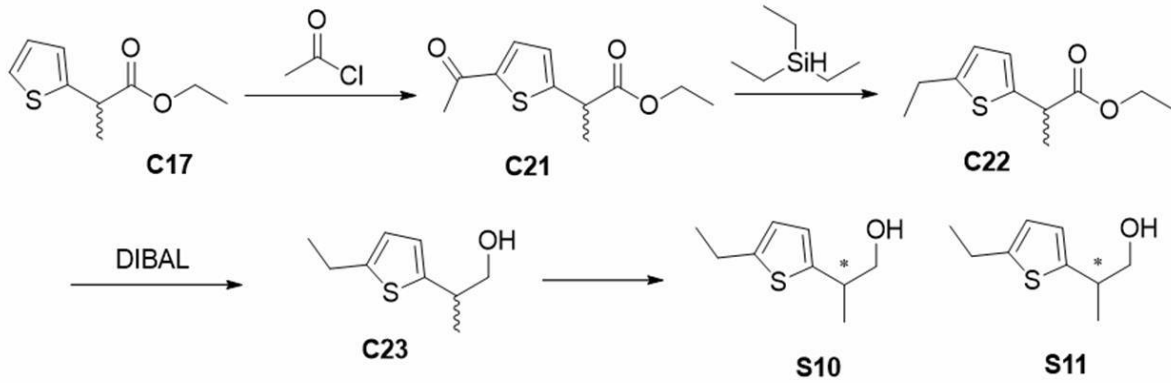
20

30

40

50

## 【化 2 5】



10

## 【0171】

工程 1. 2 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) プロパン酸エチル (C 2 1) の合成

2 - (2 - チエニル) プロパン酸エチル C 1 7 (80 g、336.92 mmol) の DCM (1500 mL) 攪拌溶液に、塩化アセチル (39.671 g、35.934 mL、505.38 mmol) を 0 で滴下し、続いて AlCl<sub>3</sub> (67.388 g、505.38 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を氷水 (1000 mL) で緩徐にクエンチし、2 つの層を分離し、水層を DCM (2 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0 ~ 5 % EtOAc) による精製により、生成物である 2 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) プロパン酸エチル C 2 1 (60 g、73 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) 7.56 - 7.54 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.60 - 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 3H)。LCMS m/z 227.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0172】

工程 2. 2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン酸エチル (C 2 2) の合成

2 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) プロパン酸エチル C 2 1 (60 g、245.79 mmol) の TFA (400 mL) 攪拌溶液に、トリエチルシラン (42.870 g、58.9 mL、368.69 mmol) を 0 で滴加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を濃縮し、氷冷水 (500 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 石油エーテル中 0 ~ 3 % EtOAc) による精製により、生成物である 2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン酸エチル C 2 2 (50 g、82 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) 6.73 - 6.72 (dd, J = 3.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.60 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 2H), 1.55 - 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 6H)。LCMS m/z 213.2 [M + H]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0173】

工程 3. 2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール (C 2 3) の合成

2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン酸エチル C 2 2 (50 g、200.18 mmol) の THF (1000 mL) 攪拌溶液に、DIBAL - H (トルエン中 25 %) (227.75 mL の 25 % w/v、400.36 mmol) を 0 で滴加した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (500 mL) で 0 で緩徐に

50

クエンチし、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：石油エーテル中 0 ~ 5 % EtOAc) による精製により、生成物である 2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール C 23 (31 g、89 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) : 6.69 - 6.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.64 - 6.62 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 1.61 - 1.5 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 6H)。LCMS m/z 171.02 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0174】

10

工程 4.2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール (S10) 及び (S11) の合成

ラセミ化合物である 2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール C 23 (31 g、178.06 mmol) を、キラル SFC 分離によって構成エナンチオマーに分離した。カラム：Daicel Chiralpak (登録商標) AD-H、30 × 250 mm；移動相：10 % メタノール / ヘキサン混合物 (7 : 3)、85 % 二酸化炭素。2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール S10 (13.45 g、43 %)。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) : 6.69 - 6.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63 - 6.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 6H)。LCMS m/z 171.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0175】

2 - (5 - エチル - 2 - チエニル) プロパン - 1 - オール S11 (11.35 g、37 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) : 6.68 - 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.33 - 1.27 (m, 6H)。LCMS m/z 171.1 [M + H]<sup>+</sup>。

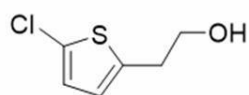
## 【0176】

30

調製 S12

2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) エタノール (S12)

## 【化26】



S12

## 【0177】

40

2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) エタノール (S12) は、市販されているものから得た。

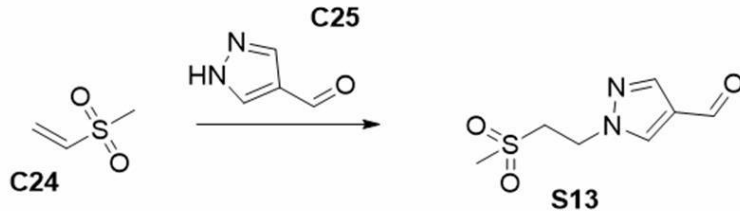
## 【0178】

調製 S13

1 - (2 - メチルスルホニルエチル) ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (S13)

50

## 【化27】



## 【0179】

1 - (2 - メチルスルホニルエチル) ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (S13) の 10  
調製

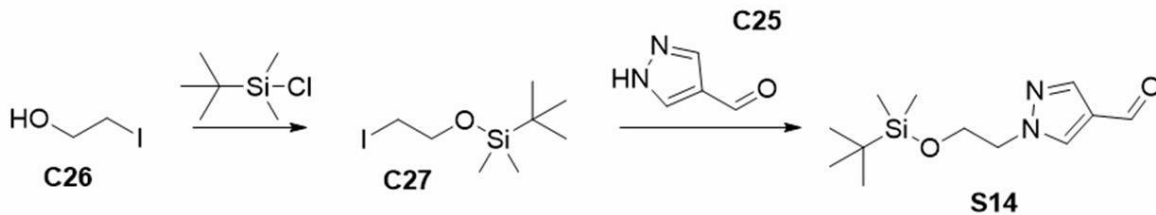
THF (200 mL) 中の 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド C25 (10 g、  
104.1 mmol)、11 - メチルスルホニルエチレン C24 (10 mL、114.2  
mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 g、180.9 mmol) の溶液を、60 で攪拌した  
。一晚攪拌した後、混合物を室温まで冷却し、濃縮乾固した。生成物をジエチルエーテル  
(100 mL) 中に懸濁して、生成物を粉碎し、2時間攪拌した。生成物を濾過し、一晚  
乾燥させて、11 - (2 - メチルスルホニルエチル) ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド  
S13 (20280 mg、83%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d  
6) 9.80 (s, 1H), 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.05 (d  
, J = 0.7 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.6  
7 (m, 2H), 2.96 (d, J = 0.7 Hz, 3H)。LCMS m/z 203.  
01 [M + H]<sup>+</sup>。 20

## 【0180】

調製 S14

1 - [2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] ピラゾール - 4 -  
カルボアルデヒド (S20)

## 【化28】



30

## 【0181】

工程 1 . tert - ブチル - (2 - ヨードエトキシ) - ジメチル - シラン (C27) の  
合成

2 - ヨードエタノール C26 (2 g、0.0116 mol) 及びイミダゾール (1.5  
8 g、0.0232 mol) の DCM (40 mL) 攪拌溶液に、tert - ブチル - クロ  
ロ - ジメチル - シラン (1.9 g、0.0126 mol) を 0 で添加した。反応物を室  
温まで加温し、4時間攪拌した。反応混合物を、DCM (100 mL) で希釈し、飽和 N  
aHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ter  
t - ブチル - (2 - ヨードエトキシ) - ジメチル - シラン C27 (2.5 g、68%) を  
得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 3.83 (t, J = 6.8  
Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.0  
8 (s, 6H)。 40

## 【0182】

工程 2 . 1 - [2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] ピラゾー  
ル - 4 - カルボアルデヒド (S14) の合成

1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド C25 (20 g、208.1 mmol) 及び 50

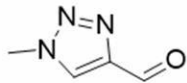
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 g、832.1 mmol) の MeCN (200 mL) 溶液に、tert-ブチル-(2-ヨードエトキシ)-ジメチル-シラン C27 (65 g、227.1 mmol) を添加した。反応物を、80 °C まで加熱した。反応物を 5 時間撹拌した。反応物を、50 °C まで冷却し、16 時間撹拌した。反応混合物を加熱し、濾過し、固体を MeCN (200 mL) で洗浄した。固体を廃棄した。濾液を濃縮した。残留物を EtOAc (400 mL) と水 (400 mL) との間で分配した。有機相を分離し、水 (400 mL) 及びブライン (400 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (800 g カラム、ヘキサン中 0~80% の EtOAc) による精製により、生成物である 1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]ピラゾール-4-カルボアルデヒド S14 (46 g、87%) を淡黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 9.86 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.5, 4.5 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 5.5, 4.5 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.06 (s, 6H). LCMS m/z 255.14 [M+H]<sup>+</sup>.

【0183】

調製 S15

1-メチルトリアゾール-4-カルボアルデヒド (S15)

【化29】



S15

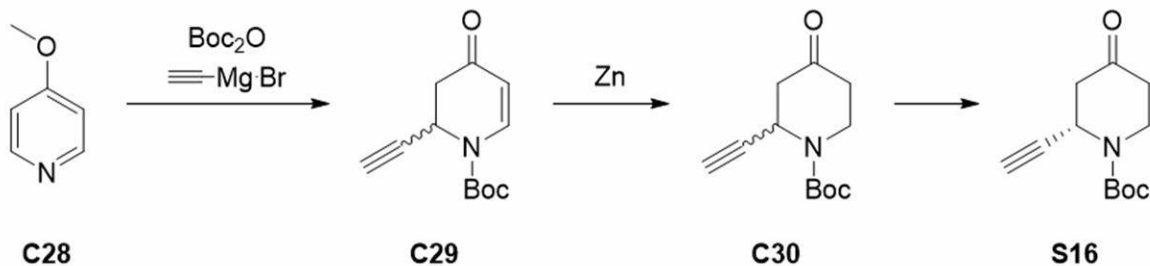
1-メチルトリアゾール-4-カルボアルデヒド (S15) を商業的供給源から得た。

【0184】

調製 S16

(S)-2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (S16)

【化30】



【0185】

工程 1. 2-エチニル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (C29) の合成

4-メトキシピリジン C28 (30.00 g、274.91 mmol、27.78 mL、1.0 当量) 及び Boc<sub>2</sub>O (66.00 g、302.40 mmol、69.47 mL、1.1 当量) の THF (500 mL) 溶液に、臭化エチニルマグネシウム (0.5 M 溶液、825 mL、1.5 当量) を 0 °C で滴下した。反応物を 25 °C で 3 時間撹拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1) は、材料 A が消費されたことを示し、次いで反応物を 0 °C の浴下で HCl 水溶液 (1.5 L、1 M) によってクエンチした。混合物を 25 °C で 0.5 時間撹拌し、酢酸エチル (500 mL x 3) で抽出した。有機層をブライン (1 L x 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~10% の EtOAc) による精製に

より、生成物である *tert*-ブチル 2-エチニル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート C29 (38.00 g、171.75 mmol、収率 62.47%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.72 (br s, 1H), 5.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 2.85 (dd, J1 = 6.4 Hz, J2 = 16.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)。

【0186】

工程 2. 2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (C30) の合成

2-エチニル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル C29 (38.00 g、171.75 mmol、1.0 当量) の AcOH (400 mL) 溶液に、Zn 粉末 (82.21 g、1.26 mol、7.3 当量) を 25 で 5 分以内に数回に分けて添加した。反応物を、N<sub>2</sub> 下で、55 で 4 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1、KMnO<sub>4</sub>) は、主要な新しいスポットを示した。反応物を濾過し、ケーキを酢酸エチル (500 mL × 3) で慎重に洗浄した。すべての濾液を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を 600 mL の氷水に注ぎ、酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (500 mL × 3) 及びブライン (500 mL × 2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 100 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、*tert*-ブチル 2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート C30 (30.00 g、131.68 mmol、収率 76.67%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.44 (br s, 1H), 4.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 2.70 (dd, J1 = 6.8 Hz, J2 = 14.4 Hz, 1H), 3.54 - 2.40 (m, 3H), 2.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。LCMS m/z 168.2 [M - 55]<sup>+</sup>。

【0187】

工程 3. (S)-2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成 (S16)

ラセミ化合物である 2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル C30 (50 g、223.9 mmol) を、キラル SFC 分離によって構成エナンチオマーに分離した。カラム：Daicel Chiralpak (登録商標) AD-H、20 × 250 mm；移動相：40% メタノール (5 mM アンモニア含有)、60% 二酸化炭素。第二の溶出ピークを真空中で濃縮して、(S)-2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル S16 (22.5 g、89%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d, 300 MHz) : 5.45 (s, 1H), 4.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.24 (m, 5H), 1.51 (s, 9H)。注：S16 の立体化学は、化合物 2 を別の方法で合成することによって確認された。データは収束的であった。

【0188】

調製 S17

1-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2-(1-メチルトリアゾール-4-イル)ピペリジン-4-オン (S17)

10

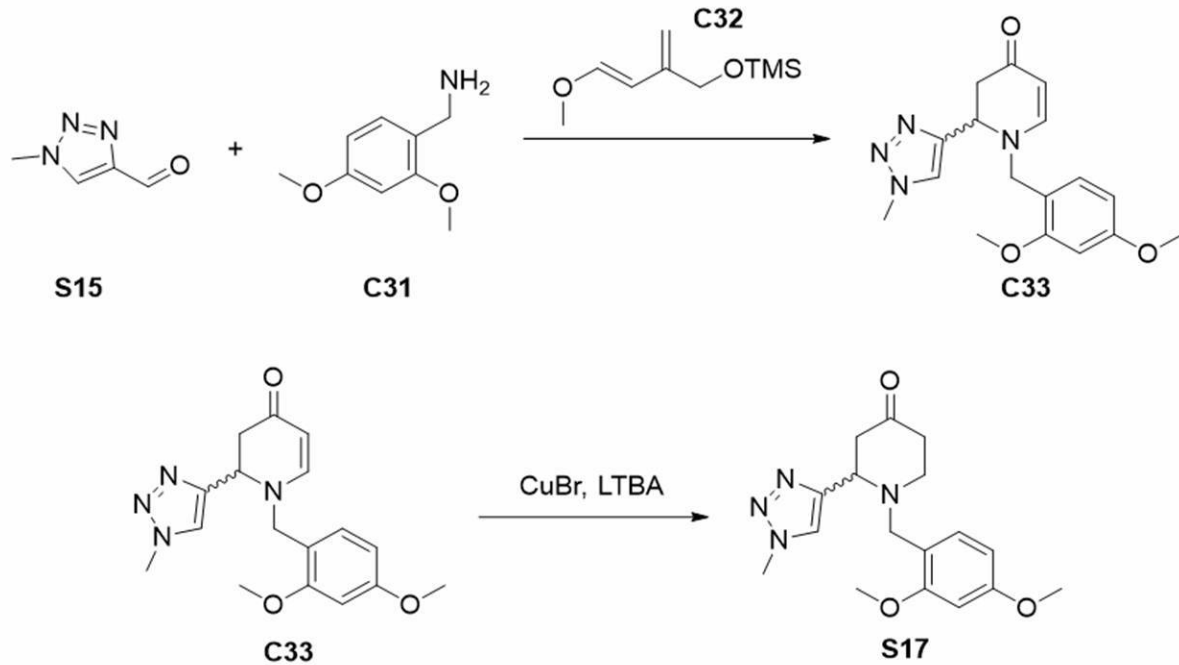
20

30

40

50

## 【化 3 1】



10

20

## 【0189】

工程 1. 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロピリジン - 4 - オン (C33) の合成

MeOH (60 mL) 中の 1 - メチルトリアゾール - 4 - カルボアルデヒド S15 (3.1 g、27.90 mmol) を、(2, 4 - ジメトキシフェニル)メタンアミン C31 (4.5 mL、29.95 mmol) で処理し、<sup>1</sup>H NMR が完全なイミン形成を示すまで室温で撹拌した。次いで、[(Z) - 3 - メトキシ - 1 - メチレン - アリルオキシ] - トリメチル - シラン C32 (10.5 mL、53.93 mmol) を添加し、反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を 1 M HCl (8 mL) でクエンチし、10 分間撹拌した。次いで、混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性にし、DCM (4 × 150 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc 中の 0 ~ 60% の 20% MeOH / DCM) によって精製して、黄色固体として 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロピリジン - 4 - オン C33 (5.66 g、58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.54 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 2.96 (dd, J = 16.3, 7.4 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 16.3, 2.5, 1.2 Hz, 1H). LCMS m/z 329.1 [M + H]<sup>+</sup>.

30

40

## 【0190】

工程 2. 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オン (S17) の合成

THF (35 mL) 中の CuBr (360 mg、2.510 mmol) を -10 °C まで冷却し、水素化リチウムトリ - tert - ブトキシアルミニウム (THF 中 26 mL の 1 M 溶液、26.00 mmol) をゆっくり添加した。混合物を -10 °C で 45 分間撹拌したところ、暗褐色の溶液になった。その後、この溶液を 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロピリジ

50

ン - 4 - オン C 3 3 ( 5 . 6 6 g 、 1 6 . 2 8 m m o l ) の T H F ( 3 0 m L ) 溶液にゆっくり添加し、これを 0 まで冷却した。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、クエン酸 ( 1 6 m L 2 M 水溶液、 3 2 . 0 0 m m o l ) でクエンチし、pH が 1 0 に達するまで 2 M N a O H で塩基性にし、D C M ( 1 5 0 m L ) で希釈した。有機層を分離し、水溶液を D C M ( 3 × 1 0 0 m L ) で再度抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( アイソクラティック E t O A c ) により精製して、濃厚な黄色油状物として 1 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 2 - ( 1 - メチルトリアゾール - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - オン S 1 7 ( 5 . 0 g 、 8 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 4 2 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 4 8 ( d d , J = 8 . 3 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 4 4 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 3 5 ( t , J = 5 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 0 9 ( s , 3 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 7 ( s , 3 H ) , 3 . 6 3 - 3 . 5 3 ( m , 2 H ) , 2 . 9 5 ( d t , J = 1 2 . 2 , 6 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 8 4 ( d d t , J = 1 4 . 5 , 5 . 4 , 0 . 9 H z , 1 H ) , 2 . 7 4 - 2 . 6 6 ( m , 2 H ) , 2 . 5 0 ( t , J = 6 . 1 H z , 2 H ) . L C M S m / z 3 3 1 . 1 3 [ M + H ] + .

10

【 0 1 9 1 】

中間体 S 1 8 - S 2 9

中間体 S 1 8 - S 2 9 ( 表 2 を参照 ) を、中間体 S 1 7 について上述した適切なアルデヒド及び類似の方法を使用して、2 つのステップで調製した。アルデヒドを、上記に記載される方法によって調製したか、又は商業的供給源から入手した。

20

30

40

50

## 【表 2 - 1】

## 【表 2】

表 2. 中間体 S18~S29 の構造及び物理化学的データ

| 化合物 | 生成物 | アルデヒド<br>試薬 | <sup>1</sup> H NMR; LCMS <i>m/z</i><br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S18 |     |             | LCMS <i>m/z</i> 330.09 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| S19 |     |             | LCMS <i>m/z</i> 330.14 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| S20 |     |             | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 3H), 3.39 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.03 (dt, <i>J</i> = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 3H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.48 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> 422.26 [M+H] <sup>+</sup> |
| S21 |     |             | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 10.31 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 118.3, 13.7 Hz, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.81 - 2.43 (m, 5H). LCMS <i>m/z</i> 316.09 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                        |

10

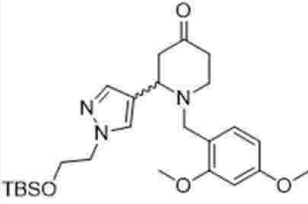
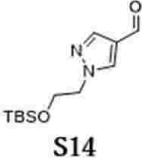
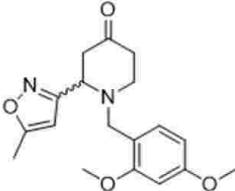
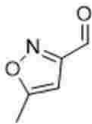
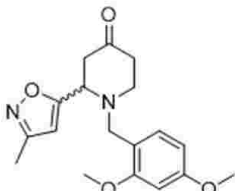
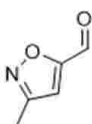
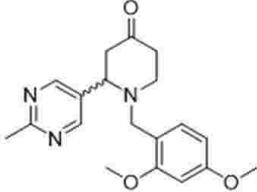
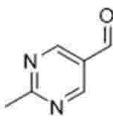
20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | アルデヒド<br>試薬                                                                         | <sup>1</sup> H NMR; LCMS <i>m/z</i><br>[ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S22 |    |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 2H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 5.6, 4.7 Hz, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 3H), 3.77 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 6H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.71 - 2.33 (m, 5H), 0.80 (s, 9H), -0.10 (s, 6H). LCMS <i>m/z</i> 474.42 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup> |
| S23 |    |    | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.41 (m, 2H), 6.10 - 6.02 (m, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 2.75 - 2.46 (m, 5H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 331.13 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                        |
| S24 |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 6H), 3.65 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.66 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).                                                                        |
| S25 |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 8.73 (s, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.36 (m, 3H). LCMS <i>m/z</i> 342.25 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                                                                                 |

10

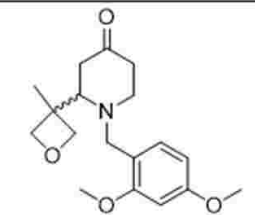

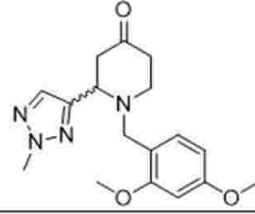
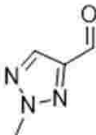
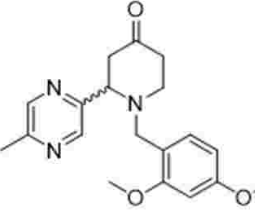
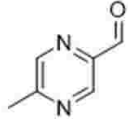
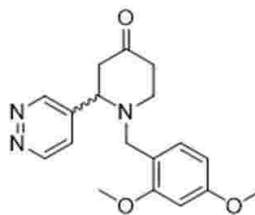
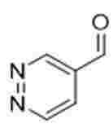
20

30

40

50

【表 2 - 3】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | アルデヒド<br>試薬                                                                         | <sup>1</sup> H NMR; LCMS <i>m/z</i><br>[ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S26 |    |    | LCMS <i>m/z</i> 320.18 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| S27 |    |    | LCMS <i>m/z</i> 331.35 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| S28 |   |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 - 3.37 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> 342.16 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup>                                                                                     |
| S29 |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 9.35 (dd, <i>J</i> = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.16 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.28 (ddd, <i>J</i> = 12.0, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 11.5, 5.6 Hz, 1H), 2.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.35 (m, 2H). |

10

20

30

40

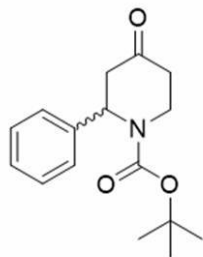
【 0 1 9 2 】

調製 S 3 0

4 - オキソ - 2 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( S 3 0 )

50

## 【化 3 2】



10

## 【0193】

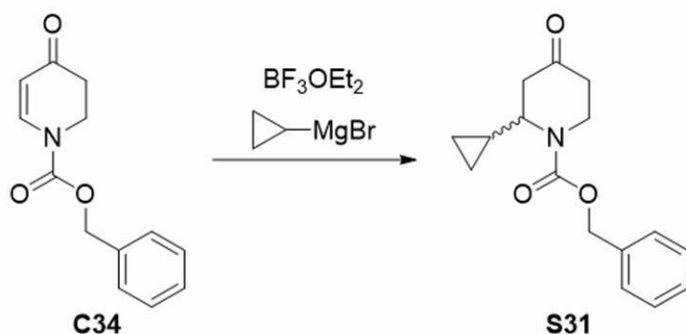
4 - オキソ - 2 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( S 3 0 ) を商業的供給源から得た。

## 【0194】

調製 S 3 1

2 - シクロプロピル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル ( S 3 1 )

## 【化 3 3】



20

## 【0195】

2 - シクロプロピル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル ( S 3 1 ) の調製

30

窒素雰囲気下、 $-78$  の THF ( 11 mL ) 中の CuI ( 1.6 g、8.401 mmol ) を、シクロプロピルマグネシウムブロミド ( THF 中の 18 mL の 0.5 M 溶液、9.00 mmol ) で処理した。混合物を  $-78$  で 30 分間攪拌し、次いでジエチルオキソニオ ( トリフルオロ ) ポラヌイド ( 801  $\mu$ L、6.490 mmol ) を添加した。混合物を  $-78$  でさらに 10 分間攪拌した。次いで、THF ( 4 mL ) 中の 4 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル C 3 4 ( 1 g、4.324 mmol ) を添加し、混合物を  $-78$  で 2 時間攪拌し続けた。反応物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 3 mL ) でクエンチし、水相を分離し、EtOAc で抽出した ( 3  $\times$  20 mL )。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc ) により精製して、2 - シクロプロピル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル S 3 1 ( 463 mg、36% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム - d )  $\delta$  7.36 ( d, J = 3.3 Hz, 5H ), 5.16 ( d, J = 2.4 Hz, 2H ), 4.42 ( d, J = 13.5 Hz, 1H ), 3.94 ( s, 1H ), 3.46 ( ddd, J = 13.8, 11.8, 4.0 Hz, 1H ), 2.65 ( dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H ), 2.57 - 2.31 ( m, 3H ), 0.91 ( dddd, J = 12.8, 9.7, 7.9, 4.8 Hz, 1H ), 0.69 - 0.54 ( m, 1H ), 0.53 - 0.32 ( m, 2H ), 0.28 ( dt, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H )。LCMS m/z 274.12 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

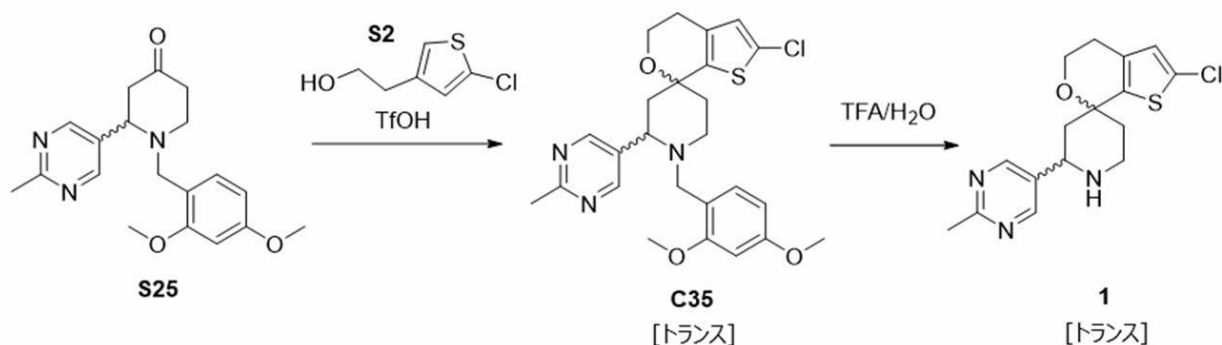
## 【0196】

50

## 化合物 1

2 - クロロ - 2' - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 7 , 4' - ピペリジン ] ( 1 )

【化 3 4】



10

【 0 1 9 7 】

工程 1 . 2 - クロロ - 1' - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 2' - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 7 , 4' - ピペリジン ] ( C 3 5 ) の合成

1 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) ピペリジン - 4 - オン S 2 5 ( 1 2 0 m g 、 0 . 3 5 1 5 m m o l ) 及び 2 - ( 5 - クロロ - 3 - チエニル ) エタノール S 2 ( 7 0 m g 、 0 . 4 0 4 6 m m o l ) をジオキササン ( 1 m L ) 中に溶解させ、氷浴中で冷却し、トリフリン酸 ( 9 0 μ L 、 1 . 0 1 7 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温まで加温させた。3 時間後、反応混合物を 1 M NaOH 及び EtOAc ( 各々 3 0 m L ) で希釈し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : DCM 中 0 ~ 1 0 % MeOH ) による精製により、油状物として主要生成物である 2 - クロロ - 1' - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 2' - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 7 , 4' - ピペリジン ] C 3 5 ( 8 3 m g 、 4 9 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 7 5 ( s , 2 H ) , 7 . 1 8 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 5 9 ( s , 1 H ) , 6 . 4 6 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 4 2 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 7 7 ( s , 3 H ) , 3 . 7 1 - 3 . 6 1 ( m , 1 H ) , 3 . 5 7 ( d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 0 1 ( d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 9 7 - 2 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 7 5 ( s , 3 H ) , 2 . 7 2 - 2 . 4 6 ( m , 3 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) , 1 . 9 9 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) . LCMS m/z 4 8 6 . 2 6 [ M + H ] + . NMR は、一対のエナンチオマーと一致した。相対的なトランス体の立体化学が想定される。

20

30

【 0 1 9 8 】

工程 2 . 2 - クロロ - 2' - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 7 , 4' - ピペリジン ] ( 1 ) の合成

2 - クロロ - 1' - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 2' - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 7 , 4' - ピペリジン ] C 3 5 ( 7 6 m g 、 0 . 1 5 6 4 m m o l ) を TFA ( 1 m L ) 及び H<sub>2</sub>O ( 2 0 0 μ L ) 中に溶解させ、9 0 まで加熱した。LCMS によって 3 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、1 M NaOH 及び EtOAc ( 各々 3 0 m L ) で希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : DCM 中 0 ~ 1 0 % MeOH ) による精製により、生成物 2 - クロロ - 2' - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン - 7 , 4' - ピペリジン ] 1 ( 3 4 m g 、 6 3 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 8 . 6 9 ( s , 2 H ) , 6 . 6 1

40

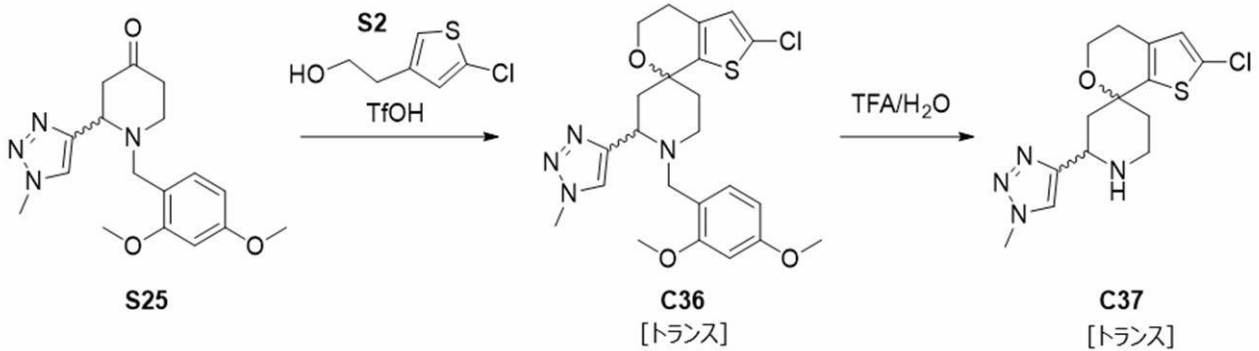
50

(s, 1H), 4.15 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 2H). LCMS m/z 336.03 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0199】

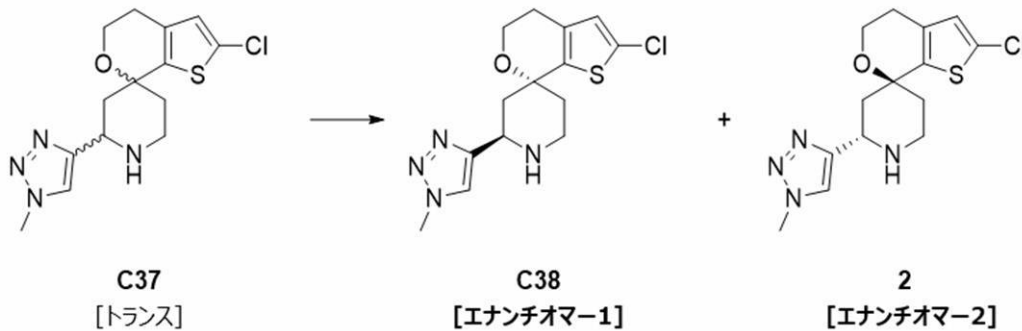
化合物 2

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] (2 [エナンチオマー - 2])  
【化35】

10



20



30

【0200】

工程 1. 2 - クロロ - 1' - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] (C36) の合成

DCM (50 mL) 中の 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オン S25 (3.5 g, 9.905 mmol) を 0 まで冷却し、DCM (10 mL) 中の 2 - (5 - クロロ - 3 - チエニル)エタノール S2 (1.82 g, 11.19 mmol) の溶液で処理した。トリフルイン酸 (2.6 mL, 29.38 mmol) をゆっくり添加し、反応物を室温まで加温した。30 分後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で慎重にクエンチし、有機物を相分離器を通した濾過により分離した。有機物を真空中で濃縮し、物質をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中 20 ~ 100% EtOAc) により精製した。第 1 の溶出ピークは、オフホワイトの泡状物として 2 - クロロ - 1' - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] C36 (3.1 g, 65%) を与えた。1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.53 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (dd, J =

40

50

184.3, 13.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 3H), 2.31 (dt, J = 13.9, 2.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H). LCMS m/z 475.32 [M+H]<sup>+</sup>.

【0201】

工程2.2-クロロ-2'--(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン](C37)の合成

大型のマイクロ波バイアル内で、水(4 mL、222.0 mmol)及びTFA(14 mL、181.7 mmol)中の2-クロロ-1'-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2'--(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]C36(3.1 g、6.416 mmol)を95 に加熱した。10時間後、反応物は明るいピンク色になり、LCMSは出発材料の消費を示した。反応物を室温まで冷却し、混合物をロータリーエバポレーターを用いて濃縮して、揮発物を除去した。残りの溶液をDCMで希釈し、ピンク色が消滅し、pHが9に達するまで飽和重炭酸ナトリウム溶液でゆっくりとクエンチした。有機層を分離し、セライトのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ-

10

(勾配: DCM中0~12% MeOH)による精製により、黄褐色の泡状物として2-クロロ-2'--(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]C37(1.7 g、80%)を得た。1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)

20

7.47 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (td, J = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 12.2, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 2.36 (dt, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 14.0, 2.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H). LCMS m/z 325.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0202】

工程3.(2R,4R)-2'-クロロ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](C38[エナンチオマー1])及び(2S,4S)-2'-クロロ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](2[エナンチオマー2])の合成

30

2-クロロ-2'--(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]C37(1.09 g、2.89 mmol)を、キラルSFC分離によって構成エナンチオマーに分離した。カラム: Daicel Chiralpak (登録商標) AD-H、20×250 mm; 移動相: 15% メタノール(5 mM アンモニア含有)、85% 二酸化炭素。ピークAをロータリーエバポレーターを介して濃縮して、オフホワイトの泡状物として(2R,4R)-2'-クロロ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]C38[エナンチオマー1](435 mg、42%)を得た。1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.46 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (td, J = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 12.2, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 5.4, 3.2 Hz, 2H), 2.36 (dt, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H). LCMS m/z 325.14 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0203】

ピークBを真空中で濃縮して、白色の固体として(2S,4S)-2'-クロロ-2-

50

(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] 2 [ エナンチオマー 2 ] ( 4 5 5 m g 、 4 5 % ) を得た。構造及び立体化学は、X 線結晶構造解析を介して確認された。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 4 2 ( s , 1 H ) , 6 . 5 8 ( s , 1 H ) , 4 . 3 5 ( d d , J = 1 1 . 7 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 0 6 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 9 3 ( m , 2 H ) , 3 . 2 4 ( t d , J = 1 2 . 4 , 2 . 7 H z , 1 H ) , 3 . 0 2 ( d d d , J = 1 2 . 2 , 4 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 2 . 6 1 ( t d , J = 5 . 4 , 3 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 3 6 ( d t , J = 1 3 . 6 , 2 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 0 5 ( d q , J = 1 3 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 7 4 ( m , 2 H ) . L C M S m / z 3 2 5 . 1 4 [ M + H ] + .

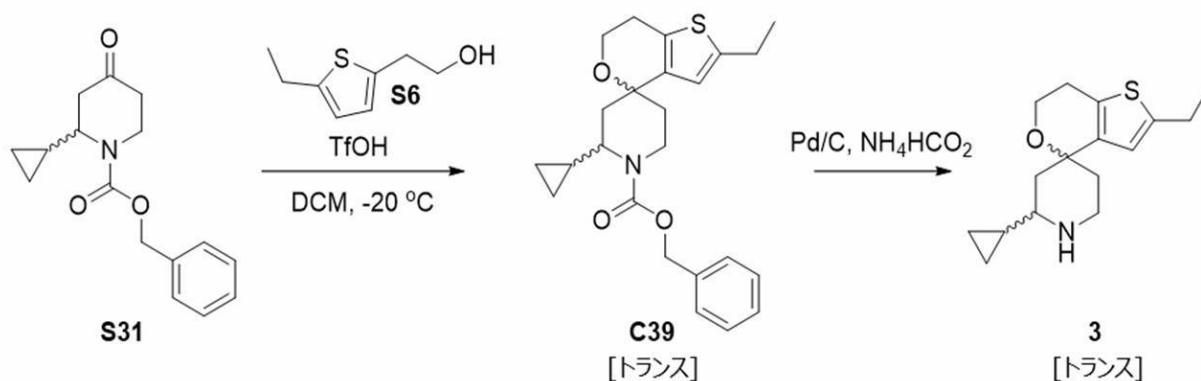
10

【 0 2 0 4 】

化合物 3

2 ' - シクロプロピル - 2 - エチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4 ' - ピペリジン ] ( 3 )

【 化 3 6 】



20

【 0 2 0 5 】

工程 1 . 2 ' - シクロプロピル - 2 - エチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル ( C 3 9 ) の合成  
2 - シクロプロピル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル S 3 1 ( 5 7 m g 、 0 . 1 9 8 9 m m o l ) 及び 2 - ( 5 - エチル - 2 - チエニル ) エタノール S 6 ( 4 0 m g 、 0 . 2 4 3 2 m m o l ) を D C M ( 1 m L ) 中に溶解させた。混合物を - 2 0 に冷却し、これにトリフルオロメタンスルホン酸 ( 5 3 μ L 、 0 . 5 9 8 9 m m o l ) を添加した。混合物を、 - 2 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液でクエンチした。混合物を D C M ( 2 × 3 m L ) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : D C M 中 0 - 5 % 7 M アンモニア ) により精製して、トランスエナンチオマーの対として 2 ' - シクロプロピル - 2 - エチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル C 3 9 ( 6 9 m g 、 7 7 % ) を得た。L C M S m / z 4 1 2 . 2 1 [ M + H ] + .

30

40

【 0 2 0 6 】

工程 2 . 2 ' - シクロプロピル - 2 - エチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4 ' - ピペリジン ] ( 3 ) の合成

マイクロ波バイアル内で、2 ' - シクロプロピル - 2 - エチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル C 3 9 ( 6 9 m g 、 0 . 1 5 3 m m o l ) を M e O H ( 2 m L ) 中に溶解させた。ギ酸アンモニウム ( 8 9 m g 、 1 . 4 1 1 m m o l ) 、続いて、Pd / C ( 2 2 m g の 1 0 重量 % 、 0 . 0 2 0 6 7 m m o l ) を添加した。混合物をマイクロ波で 1 4 0 に 1 0 分間加熱した。反応混合物をセライト ( 登録商標 ) のパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : D C M 中の M e O H 中の 0 ~ 1 0 個の 7 M アンモ

50

ニア)による精製により、2'-シクロプロピル-2-エチル-スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン]3(24 mg、38%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) 6.50(d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.04-3.78(m, 2H), 3.12-2.86(m, 2H), 2.86-2.63(m, 4H), 2.18-1.92(m, 2H), 1.91-1.79(m, 2H), 1.65(dd, J = 13.6, 11.4 Hz, 1H), 1.28(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.81-0.62(m, 1H), 0.57-0.29(m, 2H), 0.24-0.06(m, 2H)。LCMS m/z 278.17[M+H]<sup>+</sup>。

【0207】

化合物4~28

10

化合物4~28(表3を参照)を、当業者にとって明らかな修正を用いて、化合物1、2、又は3と同様の方法によって調製した。チオフェンエタノール及びピペリドンを、上記に記載される方法によって調製したか、又は商業的供給源から入手した。

20

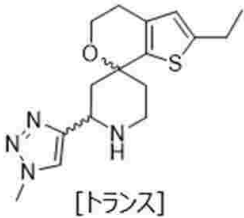

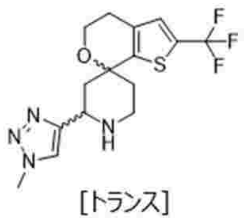

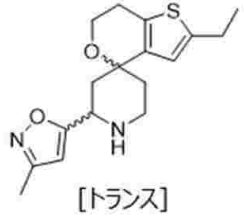

30

40

50

【表 3 - 1】

表3. 化合物4~28の調製の方法、構造、及び物理化学データ。

| 化合物 | 生成物                                                                                           | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                                         | 方法     | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4   | <br>[トランス]   | S17,<br><br>S5   | 化合物 I' | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (s, 1H), 6.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.24 (td, J = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 12.1, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 2.76 (qd, J = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 2.61 (td, J = 5.4, 2.2 Hz, 2H), 2.33 (dt, J = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.25 (td, J = 7.3, 4.5 Hz, 3H). LCMS m/z 319.16 [M+H] <sup>+</sup> |
| 5   | <br>[トランス] | S17,<br><br>S3 | 化合物 I' | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.90 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (td, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H), 3.59 (td, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J = 13.0, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.62 (dt, J = 14.7, 3.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.16 (td, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H). LCMS m/z 359.34 [M+H] <sup>+</sup>                                                      |
| 6   | <br>[トランス] | S24,<br><br>S6 | 化合物 I' | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 6.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 3H), 3.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.41 - 2.22 (m, 2H), 2.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.16 -                                                                                                                                                                                                                     |

10

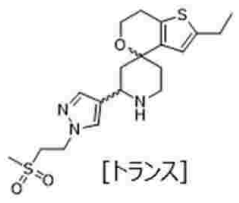
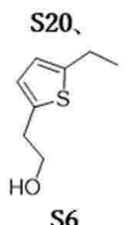
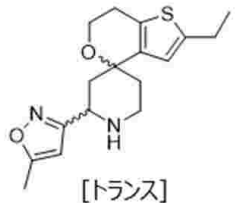
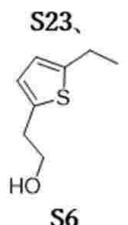
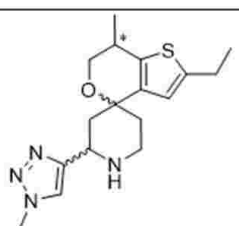
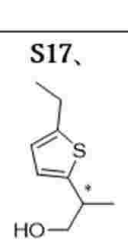
20

30

40

50

【表 3 - 2】

| 化合物 | 生成物                                                                                             | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                           | 方法    | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                 |                                                                                     |       | 2.02 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 注: 1H は MeOD ピークで不明。LCMS m/z 319.33 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 7   |  [トランス]        |    | 化合物 1 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.23 (td, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS m/z 410.19 [M+H] <sup>+</sup> |
| 8   |  [トランス]      |  | 化合物 1 | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 6.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 (ddd, J = 12.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 4H), 2.40 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.14 (dt, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 1.89 (ddt, J = 8.8, 3.5, 1.7 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS m/z 319.51 [M+H] <sup>+</sup>                |
| 9   |  [トランスピペリジン] |  | 化合物 1 | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.47 (p, J = 1.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.99 - 3.46 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.11                                                                                                                                                                                                                |

10

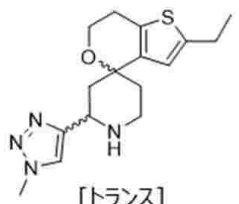
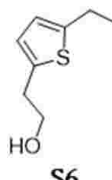
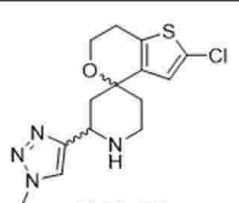
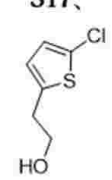
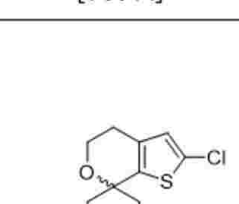
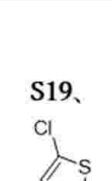
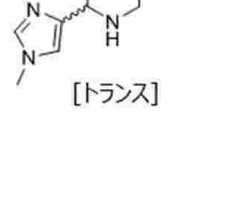
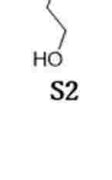
20

30

40

50

【表 3 - 3】

| 化合物 | 生成物                                                                                           | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                                         | 方法                 | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                               |                                                                                                   |                    | - 2.88 (m, 2H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.24 (s, 6H). LCMS m/z 333.11 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                               |
| 10  | <br>[トランス]   | S17,<br><br>S6   | 化合物 I              | LCMS m/z 319.06 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 11  | <br>[トランス]   | S17,<br><br>S12  | 化合物 I'             | LCMS m/z 325.14 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 12  | <br>[トランス]  | S19,<br><br>S2  | 化合物 I'             | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, アセトニトリル-d <sub>3</sub> ) δ 8.50 - 8.36 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.88 (dd, J = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (tdd, J = 9.6, 6.2, 3.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.42 (ddd, J = 14.4, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.09 (m, 2H). LCMS m/z 324.06 [M+H] <sup>+</sup> |
| 13  | <br>[トランス] | S21,<br><br>S6 | 化合物 I <sup>3</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>2</sub> ) δ 8.31 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 6.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 5.5, 1.2 Hz, 2H), 3.51 (ddd, J = 12.7, 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.40 (dd, J =                                                                       |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

| 化合物 | 生成物        | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール | 方法                 | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------------|---------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                           |                    | 14.7, 12.5 Hz, 1H),<br>2.33 - 2.24 (m, 1H),<br>2.20 - 2.05 (m, 2H),<br>1.28 (t, J = 7.5 Hz,<br>3H). LCMS m/z<br>304.34 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 14  | <br>[トランス] | S22、<br><br>S2            | 化合物 1              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>クロロホルム-d) δ 7.48<br>(d, J = 0.8 Hz, 1H),<br>7.40 (t, J = 0.7 Hz,<br>1H), 6.58 (s, 1H), 4.23<br>- 4.16 (m, 2H), 4.10<br>(dd, J = 11.6, 2.6 Hz,<br>1H), 4.00 - 3.87 (m,<br>4H), 3.19 (td, J = 12.4,<br>2.7 Hz, 1H), 2.99<br>(ddd, J = 12.1, 4.8, 2.2<br>Hz, 1H), 2.61 (td, J =<br>5.5, 3.0 Hz, 2H), 2.23<br>(dt, J = 13.7, 2.6 Hz,<br>1H), 2.06 (dt, J = 14.0,<br>2.5 Hz, 1H), 1.82 -<br>1.67 (m, 2H). LCMS<br>m/z 354.08 [M+H] <sup>+</sup> |
| 15  | <br>[トランス] | S29、<br><br>S6            | 化合物 1 <sup>1</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>クロロホルム-d) δ<br>10.71 (s, 1H), 10.08<br>(s, 1H), 9.87 (s, 1H),<br>9.54 (s, 1H), 8.68 (s,<br>1H), 6.64 (s, 1H), 4.91<br>(s, 1H), 3.98 (d, J =<br>16.1 Hz, 2H), 3.56 (s,<br>2H), 2.86 - 2.71 (m,<br>5H), 2.66 (t, J = 11.9<br>Hz, 1H), 2.14 (dd, J =<br>26.1, 14.5 Hz, 2H),<br>1.27 (d, J = 8.4 Hz,<br>3H). LCMS m/z<br>316.13 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                             |
| 16  | <br>[トランス] | S26、<br><br>S6            | 化合物 1              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz,<br>クロロホルム-d) δ 6.47<br>(d, J = 1.0 Hz, 1H),<br>4.65 (d, J = 5.7 Hz,<br>1H), 4.52 (d, J = 5.9<br>Hz, 1H), 4.35 (d, J =<br>5.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J<br>= 5.9 Hz, 1H), 3.95 (t,<br>J = 5.4 Hz, 2H), 3.36<br>(dd, J = 11.8, 2.3 Hz,<br>1H), 3.22 - 2.96 (m,                                                                                                                                                                                        |

10

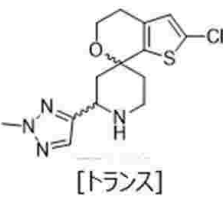

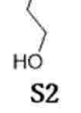
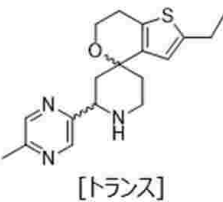

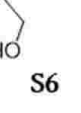
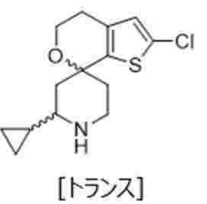

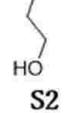
20

30

40

50

【表 3 - 5】

| 化合物 | 生成物                                                                                           | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                                                                                                                                | 方法     | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |        | 2H), 2.84 - 2.71 (m, 4H), 1.89 (dq, <i>J</i> = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 308.16 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 17  | <br>[トランス]   | S27,<br><br>S2<br>     | 化合物 1' | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, アセトニトリル- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 7.74 (s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.03 - 4.62 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.41 (ddd, <i>J</i> = 12.8, 4.9, 2.5 Hz, 2H), 2.66 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.62 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 325.1 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                          |
| 18  | <br>[トランス] | S28,<br><br>S6<br> | 化合物 1' | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.72 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.68 (q, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.85 (m, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 2.84 - 2.61 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 329.59 [M+H] <sup>+</sup> |
| 19  | <br>[トランス] | S31,<br><br>S2<br> | 化合物 3  | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 6.60 (s, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.35 (ddd, <i>J</i> = 23.5, 12.0, 4.8 Hz, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 3H), 1.09 (dq, <i>J</i> = 12.7, 7.7, 5.7 Hz, 1H), 0.77 - 0.52 (m, 3H).                                                                                                                                                                                                                |

10

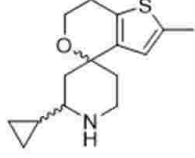
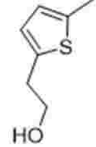
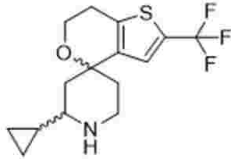
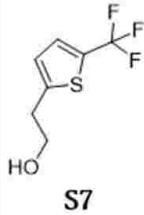
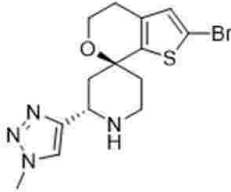

20

30

40

50

【表 3 - 6】

| 化合物 | 生成物                                                                                          | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                                   | 方法         | $^1\text{H NMR}$ ; LCMS $m/z$<br>[ $M+H$ ] $^+$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                              |                                                                                             |            | 0.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H). LCMS $m/z$ 284.06 [ $M+H$ ] $^+$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 20  | <br>[トランス]  | S31,<br>   | 化合物 3      | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- $d$ ) $\delta$ 6.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.05 - 3.70 (m, 2H), 3.11 - 2.86 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.12 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (dd, $J = 13.6, 11.4$ Hz, 1H), 0.84 - 0.58 (m, 1H), 0.57 - 0.29 (m, 2H), 0.21 (s, 2H). LCMS $m/z$ 264.12 [ $M+H$ ] $^+$                                                     |
| 21  | <br>[トランス] | S31,<br>  | 化合物 3      | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, アセトニトリル- $d_3$ ) $\delta$ 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.13 - 3.83 (m, 2H), 3.36 - 3.13 (m, 3H), 2.88 (td, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 2H), 2.69 (q, $J = 10.8, 9.9$ Hz, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.06 (dtt, $J = 9.7, 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 0.64 (dtd, $J = 8.2, 2.6, 1.3$ Hz, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 1H), 0.40 - 0.24 (m, 1H). LCMS $m/z$ 318.43 [ $M+H$ ] $^+$ |
| 22  |           | S17,<br> | 化合物 1 $^c$ | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 8.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (td, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 2H), 3.55 (td, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J = 12.9, 4.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.56 (dt, $J = 14.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J = 14.9, 13.4,$                                                           |

10

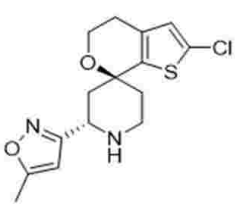

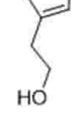
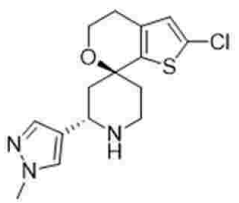

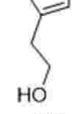
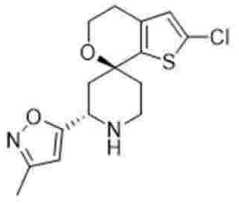

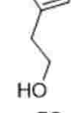
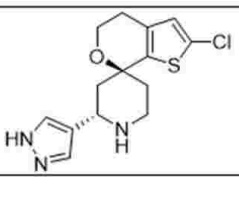


20

30

40

50

【表 3 - 7】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                                                                                                                                | 方法                 | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                          |                    | 4.7 Hz, 1H). LCMS<br>m/z 369.23 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 23  |    | S23,<br><br>S2<br>     | 化合物 2 <sup>a</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>クロロホルム- <i>d</i> ) δ 6.60<br>(s, 1H), 6.00 (s, 1H),<br>4.30 (dd, <i>J</i> = 11.7, 2.7<br>Hz, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> =<br>5.5 Hz, 2H), 3.23 (td, <i>J</i> =<br>12.4, 2.7 Hz, 1H),<br>3.04 (ddd, <i>J</i> = 12.1,<br>4.7, 2.2 Hz, 1H), 2.63<br>(td, <i>J</i> = 5.4, 2.2 Hz,<br>2H), 2.41 (s, 3H), 2.30<br>(dt, <i>J</i> = 13.6, 2.7 Hz,<br>1H), 2.06 (dq, <i>J</i> =<br>13.9, 2.5 Hz, 1H), 1.88<br>- 1.72 (m, 3H). LCMS<br>m/z 325.1 [M+H] <sup>+</sup> |
| 24  |   | S18,<br><br>S2<br>    | 化合物 2 <sup>a</sup> | LCMS m/z 324.01<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 25  |  | S24,<br><br>S2<br> | 化合物 2 <sup>a</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>クロロホルム- <i>d</i> ) δ 6.62<br>(s, 1H), 6.00 (s, 1H),<br>4.39 - 4.27 (m, 1H),<br>3.97 (td, <i>J</i> = 5.6, 1.2<br>Hz, 2H), 3.24 (td, <i>J</i> =<br>12.4, 2.7 Hz, 1H), 3.06<br>(ddd, <i>J</i> = 12.1, 4.8, 2.2<br>Hz, 1H), 2.65 (t, <i>J</i> =<br>5.5 Hz, 2H), 2.38 (dt, <i>J</i> =<br>13.6, 2.7 Hz, 1H),<br>2.30 (s, 3H), 2.08 (dq,<br><i>J</i> = 13.9, 2.5 Hz, 1H),<br>1.87 - 1.75 (m, 2H).<br>LCMS m/z 325.05<br>[M+H] <sup>+</sup>                   |
| 26  |  | S21,<br><br>S2<br> | 化合物 2 <sup>a</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.59<br>(s, 2H), 6.61 (s, 1H),<br>4.19 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.6<br>Hz, 1H), 4.04 - 3.92<br>(m, 2H), 3.24 (td, <i>J</i> =                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

10


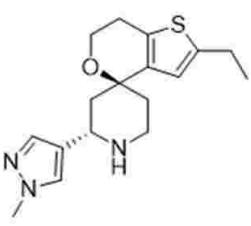
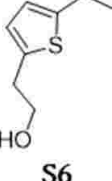
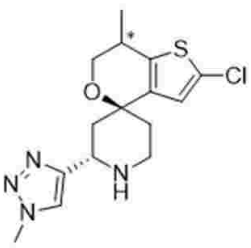
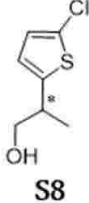
20

30

40

50

【表 3 - 8】

| 化合物 | 生成物                                                                                | ピペリドン及<br>びチオフェン<br>エタノール                                                                         | 方法     | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    | <br>S2           |        | 12.4, 2.7 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 12.1, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.27 (dt, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 2.10 (dq, J = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H). LCMS m/z 310.11 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| 27  |   | S18,<br><br>S6   | 化合物 27 | LCMS m/z 318.11 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 28  |  | S17,<br><br>S8 | 化合物 27 | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.06 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 3.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.02 (td, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 14.5, 12.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS m/z 339.1 [M+H] <sup>+</sup> |

## 脚注:

- 1) 生成物を塩酸塩として単離した。
- 2) 生成物をトリフルオロ酢酸塩として単離した。
- 3) 生成物をギ酸塩として単離した。
- 4) 所望の生成物を、キラル SFC 精製を介してピーク B として単離した。Chiralpak(登録商標)IC、10×250mm;移動相: 40%IPA (5mM アンモニア)、60%二酸化炭素。
- 5) 所望の生成物は、キラル HPLC: Chiralpak(登録商標)AD-H、20×250mm;移動相: 50%ヘキサン、50%IPA、0.2%ジエチルアミンにより、ピーク A として単離された。

## 【 0 2 0 8 】

化合物 29

2'-シクロプロピル-2-エチル-スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン](29[エナンチオマー1])

10

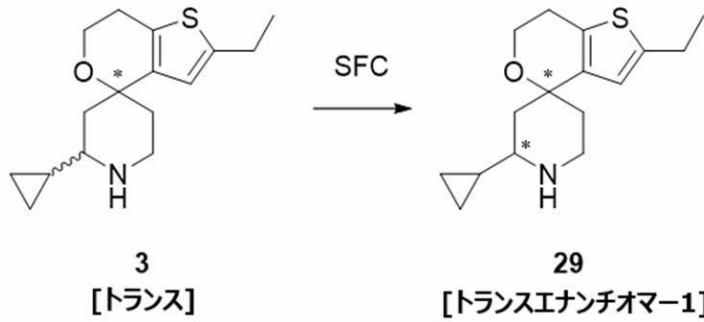
20

30

40

50

## 【化37】



10

## 【0209】

2'-シクロプロピル-2-エチル-スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン]3(24mg、0.07600mmol)を、キラルSFC分離によって構成エナンチオマーに分離した。カラム：Daicel Chiralpak(登録商標)AD-H、20×250mm；移動相：40%メタノール(5mMアンモニア含有)、60%二酸化炭素。ピークAを、ロータリーエバポレーターを介して濃縮して、2'-シクロプロピル-2-エチル-スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン]29(4.6mg、38%)を単一のエナンチオマーとして得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,クロロホルム-d) 6.54(d, J=1.2Hz, 1H), 3.98-3.75(m, 2H), 3.19(d, J=10.8Hz, 2H), 2.88-2.64(m, 4H), 2.46(td, J=10.3, 3.8Hz, 1H), 2.19-2.00(m, 3H), 1.99-1.87(m, 1H), 1.29(t, J=7.5Hz, 3H), 1.07-0.78(m, 2H), 0.65-0.35(m, 3H), 0.34-0.18(m, 1H)。LCMS m/z 278.17[M+H]<sup>+</sup>。

20

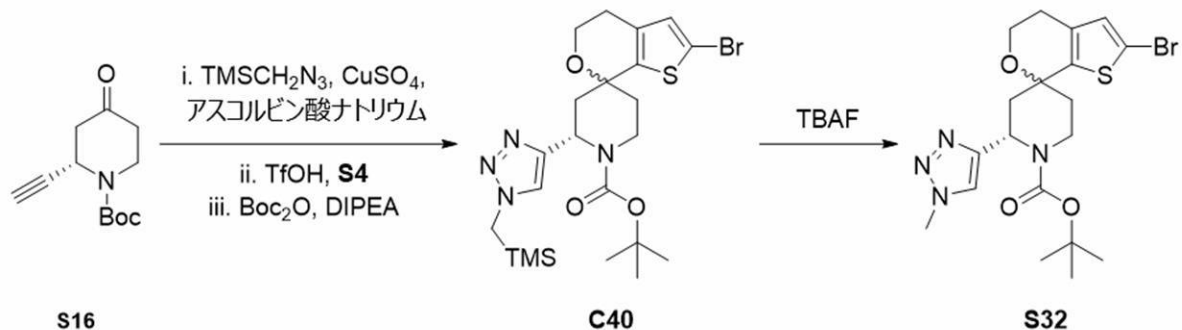
## 【0210】

調製S32

(2S,4S)-2'-ブromo-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸tert-ブチル(S32)

30

## 【化38】



40

## 【0211】

工程1.(2S)-2'-ブromo-2-(1-(トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸tert-ブチル(C40)の合成

DMF(16mL)中の(S)-2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルS16(400mg、1.792mmol)、アジドメチル(トリメチル)シラン(248mg、1.919mmol)、硫酸銅(II)(86mg、0.5

50

388 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(316 mg、1.794 mmol)の混合物を、50 に加熱した。溶液を一晩攪拌し、次いで、混合物を酢酸エチル及び水で希釈した室温まで冷却した。有機層を水(5x)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗(S)-4-オキソ-2-[1-(トリメチルシリルメチル)トリアゾール-4-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(631 mg)を得た。LCMS m/z 353.27 [M+H]<sup>+</sup>。この物質をジオキサン(10.8 mL)中に溶解させ、2-(5-プロモ-3-チエニル)エタノール S4(510 mg、2.463 mmol)を添加した。反応物を氷浴に入れ、トリフリン酸(952 μL、10.74 mmol)を添加した。反応物を室温まで一晩加温させた。反応混合物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物である(2S)-2'-プロモ-2-(1-(トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](791 mg、100%); LCMS m/z 441.12 [M+H]<sup>+</sup>をDCM(10.8 mL)中に再溶解させ、Boc2O(782 mg、3.583 mmol)及びDIPEA(937 μL、5.377 mmol)で処理した。2時間後、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~30% EtOAc)による精製により、生成物である(2S)-2'-プロモ-2-(1-(トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸 C40(660 mg、68%)を得た。LCMS m/z 541.21 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

## 【0212】

工程2.(2S)-2'-プロモ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸 tert-ブチル(S32)の合成  
(2S)-2'-プロモ-2-(1-(トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸塩 C40(660 mg、1.219 mmol)のTHF(9.9 mL)溶液に、TBAF(1.4 mLの1M溶液、1.400 mmol)を0 で加えた。30分後、反応物を水でクエンチし、DCMで希釈し、有機層を相分離器を通して収集し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~50% EtOAc)による精製により、ジアステレオマーの3:1混合物として生成物 tert-ブチル(2S)-2'-プロモ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸 S32(390 mg、57%)を得た。LCMS m/z 469.16 [M+H]<sup>+</sup>。

30

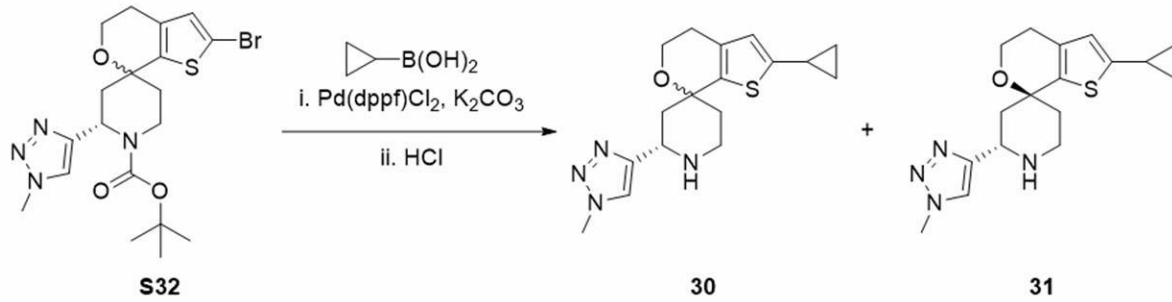
## 【0213】

化合物30及び31

(2S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](30)及び(2S,4S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](31)

40

## 【化 3 9】



10

## 【0 2 1 4】

(2S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](30)及び(2S,4S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](31)の調製

(2S)-2'-ブromo-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸 tert-ブチル S32 (117 mg、0.2069 mmol)、シ

20

クロプロピルボロン酸 (22 mg、0.2561 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg、0.02082 mmol)、及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57 mg、0.4124 mmol) を DME (1.7 mL) 中に取り込み、混合物を窒素で5分間パージした後、一晚加熱還流した。反応物をDCM及び水で希釈し、有機層を相分離器を通して分離し、真空中で乾燥させた。

逆相クロマトグラフィー(勾配: 0.1% TFAを含む水中の0~100% MeCN)による精製により、(2S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-1-カルボン酸 tert-ブチル (35 mg、30%) を得た。

LCMS m/z 431.35 [M+H]<sup>+</sup> 次いで、この中間体をHCl(ジオキサン中720 μLの4M溶液、2.880 mmol)中に溶解させた。

30

30分間攪拌した後、ロータリーエバポレーターを介して混合物を濃縮した。逆相HPLC(方法: C18 Waters Sunfireカラム(30×150 mm、5ミクロン)による精製。勾配: 0.1%トリフルオロ酢酸を含むH<sub>2</sub>O中のMeCN)により、

チューブ1本分の(2S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]30(10.50 mg、11%)の60:40ジアステレ

オマー混合物を、トリフルオロ酢酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.90(d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 14.1, 0.8 Hz, 1H), 5.12-4.84(m, 1H), 4.12(d, J = 8.9 Hz, 3H), 4.03-3.73(m, 2H), 3.54(dd, J = 45.9, 12.9 Hz, 2H), 3.01-2.15(m, 6H), 2.11-1.95(m, 1H), 1.14-0.91(m, 2H), 0.80-0.59(m, 2H)。

40

主要生成物である別のチューブ1本分の単一のジアステレオマーである(2S,4S)-2'-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]31(5 mg、10%)を、トリフルオロ酢酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 9.69(d, J = 116.3 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 6.47(d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.93(d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 3.98-3.91(m, 2H), 3.66-3.55(m, 1H), 3.48(d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.68-2.62(m, 3H), 2.4

50

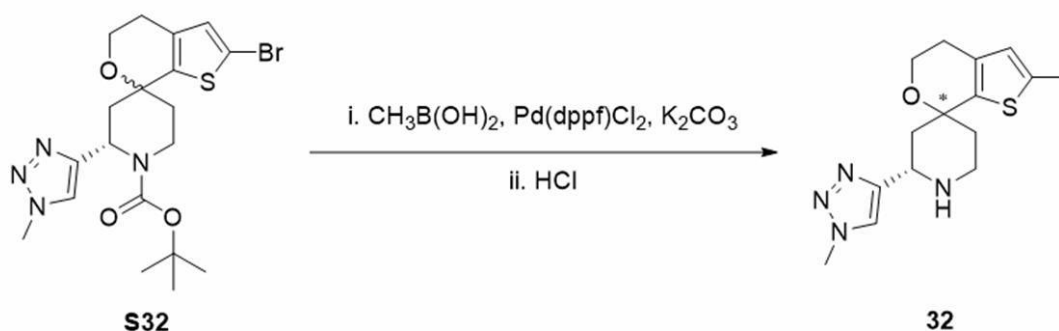
3 - 2 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 1 ( d , J = 1 4 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 0 3 ( t t d , J = 8 . 3 , 5 . 0 , 0 . 8 H z , 1 H ) , 1 . 0 6 - 0 . 9 5 ( m , 2 H ) , 0 . 7 4 - 0 . 6 5 ( m , 2 H ) .

【 0 2 1 5 】

化合物 3 2

( 2 S ) - 2 ' - メチル - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( 3 2 )

【 化 4 0 】



10

【 0 2 1 6 】

( 2 S , 4 S ) - 2 ' - メチル - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( 3 2 ) の調製

この化合物を、化合物 3 1 の条件下で作製したが、メチルボロン酸を使用した。( 2 S ) - 2 ' - メチル - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] 3 2 ( 3 . 5 m g 、 1 0 % ) をトリフルオロ酢酸塩として得た。1 H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 9 . 7 4 ( d , J = 1 1 8 . 8 H z , 2 H ) , 7 . 8 8 ( s , 1 H ) , 6 . 4 7 ( d , J = 1 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 9 3 ( d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 1 0 ( s , 3 H ) , 3 . 9 6 ( t , J = 5 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 6 1 ( t , J = 1 2 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 4 8 ( d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H ) , 2 . 7 0 - 2 . 5 8 ( m , 3 H ) , 2 . 4 9 - 2 . 3 7 ( m , 4 H ) , 2 . 3 6 - 2 . 2 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 ( d , J = 1 4 . 6 H z , 1 H ) . L C M S m / z 3 0 5 . 1 6 [ M + H ] + .

20

30

【 0 2 1 7 】

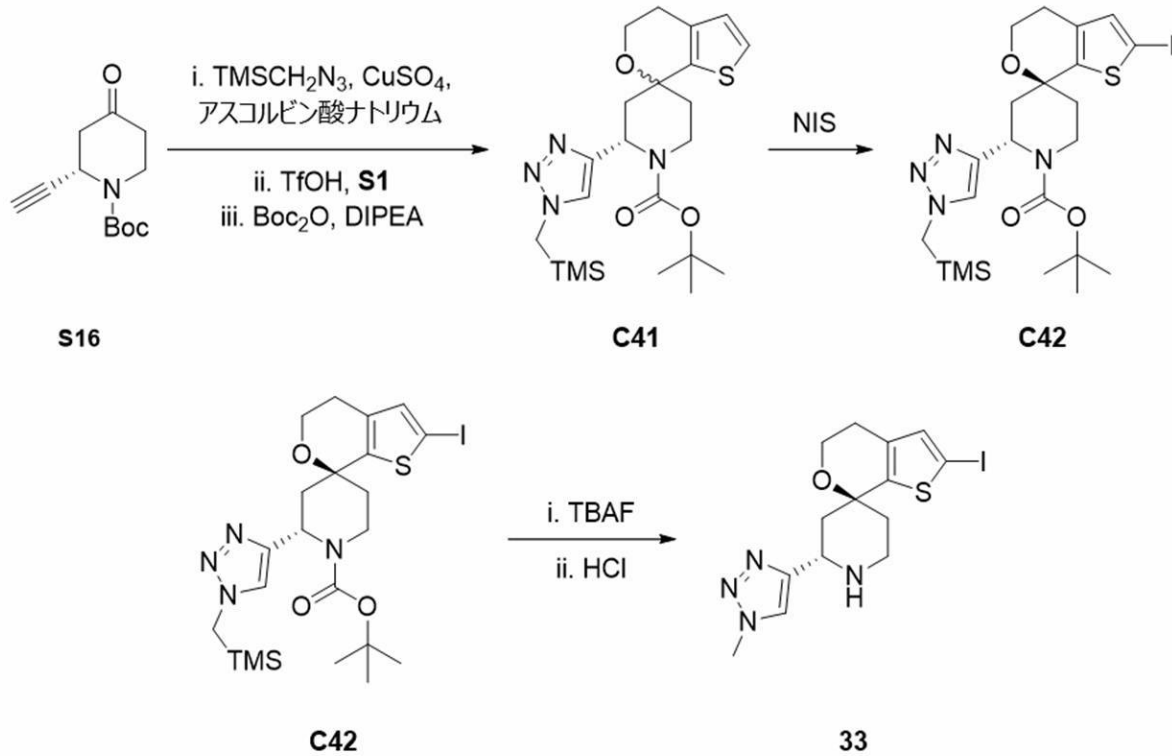
化合物 3 3

( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( 3 3 )

40

50

## 【化 4 1】



10

20

## 【 0 2 1 8 】

工程 1 . ( 2 S ) - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( C 4 1 ) の合成

DMF ( 2 0 m L ) 中の ( S ) - 2 - エチニル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル S 1 6 ( 5 0 0 m g 、 2 . 2 3 9 m m o l ) 、 アジドメチル ( トリメチル ) シラン ( 3 5 6  $\mu$  L 、 2 . 3 9 7 m m o l ) 、 硫酸銅 ( I I ) ( 1 0 7 m g 、 0 . 6 7 0 4 m m o l ) 、 アスコルビン酸ナトリウム ( 4 0 0 m g 、 2 . 2 7 1 m m o l ) の混合物を、 5 0 に加熱した。一晩攪拌した後、混合物を室温まで冷却し、濃縮し、DCM / 水中に再溶解した。有機層を相分離器を通して収集し、濃縮して、( S ) - 4 - オキソ - 2 - [ 1 - ( トリメチルシリルメチル ) トリアゾール - 4 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボン酸粗生成物 ( 7 8 9 m g 、 1 0 0 % ) を得た。LCMS 353.23 [ M + H ] + 。この中間体をジオキサン ( 1 0 m L ) 中に溶解した。2 - ( 3 - チエニル ) エタノール S 1 ( 5 7 4 m g 、 4 . 4 7 8 m m o l ) を添加し、反応物を 0 まで冷却した。トリフル酸 ( 7 9 2  $\mu$  L 、 8 . 9 4 m m o l ) を添加し、反応物を室温まで加温した。1 時間後、混合物を DCM で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗 ( 2 S ) - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] 、 LCMS m / z 363.22 [ M + H ] + を得て、これを DCM ( 1 0 m L ) 中に直ちに再溶解させ、DIPEA ( 1 . 1 7 m L 、 6 . 7 1 6 m m o l ) 及び Boc<sub>2</sub>O ( 9 7 7 m g 、 4 . 4 7 7 m m o l ) で処理した。30 分後、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 3 0 % EtOAc ) による精製により、ジアステレオマーの混合物として ( 2 S ) - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル C 4 1 ( 5 1 0 m g 、 4 9 % ) を得た。LCMS m / z 463.31 [ M + H ] + 。

30

40

## 【 0 2 1 9 】

50

工程 2 . ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( C 4 2 ) の合成

( 2 S ) - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル C 4 1 ( 4 7 5 m g , 1 . 0 2 7 m m o l ) 及び N I S ( 3 0 5 m g , 1 . 3 5 6 m m o l ) のクロロホルム ( 3 . 4 m L ) 及び酢酸 ( 1 . 1 m L ) の溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCMで希釈した。相分離器を通して濾過することにより有機相を収集し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 5 0 % E t O A c ) による精製により、ピーク B として所望のジアステレオマー、( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル C 4 2 ( 3 7 0 m g , 6 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 6 . 8 8 ( s , 1 H ) , 5 . 2 5 ( d d , J = 9 . 9 , 6 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 9 6 - 3 . 8 9 ( m , 1 H ) , 3 . 8 9 - 3 . 8 5 ( m , 4 H ) , 3 . 4 3 ( d d d , J = 1 3 . 9 , 9 . 6 , 5 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 6 5 - 2 . 5 4 ( m , 3 H ) , 2 . 4 6 ( d d d , J = 1 4 . 5 , 6 . 5 , 1 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 2 6 ( d t , J = 1 5 . 5 , 7 . 8 H z , 1 H ) , 1 . 9 2 ( d d d , J = 1 4 . 5 , 5 . 7 , 3 . 9 H z , 1 H ) , 1 . 4 2 ( s , 9 H ) , 0 . 1 4 ( s , 9 H ) .

10

20

【 0 2 2 0 】

工程 3 . ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( 3 3 ) の合成

( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - ( ( トリメチルシリル ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル C 4 2 ( 2 4 0 m g , 0 . 4 0 7 8 m m o l ) の T H F ( 3 . 6 m L ) 溶液に T B A F ( 1 1 0 μ L , 0 . 3 7 3 2 m m o l ) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び D C M でクエンチした。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 5 0 % E t O A c ) による精製により、生成物である tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - カルボキシレート ( 1 6 0 m g , 5 7 % ) を得た。LCMS m / z 5 1 7 . 2 6 [ M + H ] + 。この中間体 5 0 m g をジオキサン ( 1 . 2 m L ) 中に溶解させ、HCl ( ジオキサン中 1 m L の 4 M 溶液、4 . 0 0 0 m m o l ) で処理した。30分後、溶媒を真空中で除去した。逆相 H P L C による精製。方法 : C 1 8 W a t e r s S u n f i r e カラム ( 3 0 x 1 5 0 m m , 5 ミクロン ) 。勾配 : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む H 2 O 中の MeCN 。 ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - ヨード - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] 3 3 をトリフルオロ酢酸塩 ( 1 2 m g , 5 5 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 9 . 6 9 ( d , J = 1 1 5 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 8 7 ( s , 1 H ) , 6 . 9 6 ( s , 1 H ) , 4 . 9 3 ( d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 0 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 2 ( t d , J = 5 . 6 , 2 . 6 H z , 2 H ) , 3 . 6 8 - 3 . 3 7 ( m , 2 H ) , 2 . 8 2 - 2 . 5 0 ( m , 3 H ) , 2 . 5 0 - 2 . 0 3 ( m , 3 H ) . LCMS m / z 4 1 6 . 8 5 [ M + H ] + .

30

40

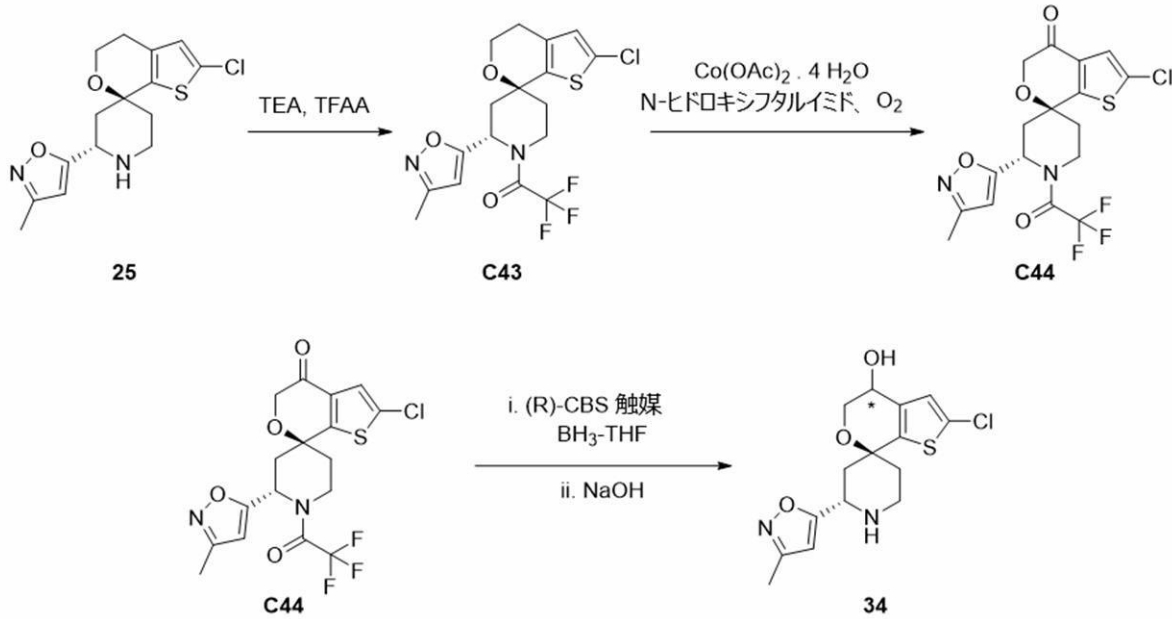
【 0 2 2 1 】

50

## 化合物 3 4

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (3 4)

【化 4 2】



【0 2 2 2】

工程 1 . 1 - ( (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン (C 4 3) の合成

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] 25 (150 mg、0.4525 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TEA (130 μL、0.9327 mmol) 及び TFAA (90 μL、0.6475 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、EtOAc 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> で希釈し、有機層を乾燥させ、濃縮して油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：ヘプタン中 0 ~ 60% EtOAc) による精製により、生成物 1 - ( (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン C 4 3 (160 mg、84%) を白色の泡状物として得た。LCMS m/z 421.09 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0 2 2 3】

工程 2 . (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' (5' H) - オン (C 4 4) の合成

40

ACN (3 mL) 中の 1 - ( (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン C 4 3 (160 mg、0.3802 mmol)、酢酸コバルト (II) 四水和物 (10 mg、0.04015 mmol)、及び N - ヒドロキシフタルイミド (25 mg、0.1533 mmol) の溶液を、酸素バルーンで 3 回真空パージした。フラスコを酸素雰囲気下で 60 °C に加熱した。4 時間後、反応混合物を水及び EtOAc で希釈し、有機層を乾燥させ、濃縮して油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配：ヘプタン中の 0 ~ 80% EtOAc) による精製により、白色の固体として (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (3 -

50

メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) スピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 4 ' ( 5 ' H ) - オン C 4 4 ( 3 0 m g 、 1 8 % ) を得た。1 H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 2 3 ( s , 1 H ) , 6 . 1 3 ( s , 1 H ) , 5 . 6 7 - 5 . 5 3 ( m , 1 H ) , 4 . 4 4 - 4 . 2 6 ( m , 2 H ) , 4 . 1 8 - 4 . 0 1 ( m , 1 H ) , 3 . 9 5 - 3 . 7 3 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 7 0 ( m , 1 H ) , 2 . 7 0 - 2 . 5 6 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 ( s , 3 H ) , 2 . 1 4 - 1 . 9 9 ( m , 1 H ) . L C M S m / z 4 3 5 . 0 4 [ M + H ] + .

【 0 2 2 4 】

工程 3 . ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 2 - ( 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( 3 4 ) の合成

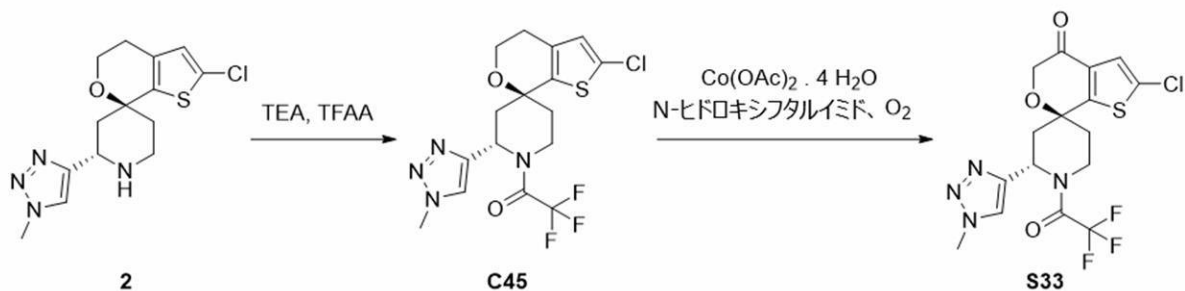
( R ) - ( + ) - 2 - メチル - C B S - オキサザポロリジン溶液 ( 1 5 μ L のトルエン中 1 M 溶液、 0 . 0 1 5 0 m m o l ) の 0 の M T B E ( 0 . 4 m L ) 溶液に、ボランテトラヒドロフラン ( 1 4 0 μ L の T H F 中 1 M 溶液、 0 . 1 4 0 0 m m o l ) を添加した。2 分後、 ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 2 - ( 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル ) - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) スピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 4 ' ( 5 ' H ) - オン C 4 4 ( 3 0 m g 、 0 . 0 6 8 9 9 m m o l ) の M T B E ( 1 m L ) 溶液を添加し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を 1 M H C l ( 0 . 3 m L ) でクエンチし、 3 0 分間攪拌した。6 M N a O H ( 0 . 5 m L ) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を E t O A c 及び水で希釈し、有機層を濃縮し、油状物を得た。逆相 H P L C ( 方法 : C 1 8 W a t e r s S u n f i r e カラム ( 3 0 × 1 5 0 m m 、 5 ミクロン ) による精製。勾配 : 1 0 m M の水酸化アンモニウムを含む H 2 O 中の M e C N ) により、油状物として ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 2 - ( 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] 3 4 ( 2 0 m g 、 8 2 % ) を得た。1 H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 6 . 8 6 ( s , 1 H ) , 6 . 0 1 ( s , 1 H ) , 4 . 4 8 ( t , J = 2 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 4 1 ( d d , J = 1 1 . 6 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 ( q d , J = 1 2 . 4 , 2 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 2 0 ( t d , J = 1 2 . 4 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 0 6 ( d d d , J = 1 2 . 2 , 4 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 2 . 3 0 ( s , 3 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 0 9 ( m , 1 H ) , 1 . 9 8 - 1 . 8 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 6 - 1 . 6 4 ( m , 2 H ) . L C M S m / z 3 4 1 . 0 3 [ M + H ] + .

【 0 2 2 5 】

調製 S 3 3

( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) スピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 4 ' ( 5 ' H ) - オン ( S 3 3 )

【 化 4 3 】



【 0 2 2 6 】

工程 1 . 1 - ( ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3

- トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン (C 4 5) の合成

(2 S, 4 S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] 2 (2.2 g、6.613 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を TEA (3.6 mL、25.83 mmol)、続いて TFAA (1.1 mL、7.914 mmol) で処理した。20 分後、反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム及び DCM で希釈した。有機層を相分離器を介して分離し、真空中で濃縮して、黄色の半固体として 1 - ((2 S, 4 S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン C 4 5 (2.8 g、84%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.51 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 4H), 2.94 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.44 (ddd, J = 34.2, 17.1, 8.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 14.7 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) - 69.99。LCMS m/z 421.14 [M + H]<sup>+</sup>。

10

【0227】

工程 2. (2 S, 4 S) - 2' - クロロ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オン (S 3 3) の合成

1 - ((2 S, 4 S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン C 4 5 (660 mg、1.556 mmol) の ACN (18 mL) 溶液に、酢酸コバルト (II) 四水和物 (70 mg、0.2810 mmol) 及び N - ヒドロキシフタルイミド (135 mg、0.8276 mmol) を添加した。反応物をパージし、酸素 (3x) で排出し、酸素バルーン下で 45 に加熱した。2.5 時間後、反応物を水で希釈し、DCM で分配した。有機物を、相分離器を通して回収し、ロータリーエバポレーターを介して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン、0 ~ 65% EtOAc) による精製を行い、(2 S, 4 S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オン S 3 3 (366 mg、49%) を白色の泡としてを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.63 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 14.7, 10.7 Hz, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 1H)。LCMS m/z 435.04 [M + H]<sup>+</sup>。

30

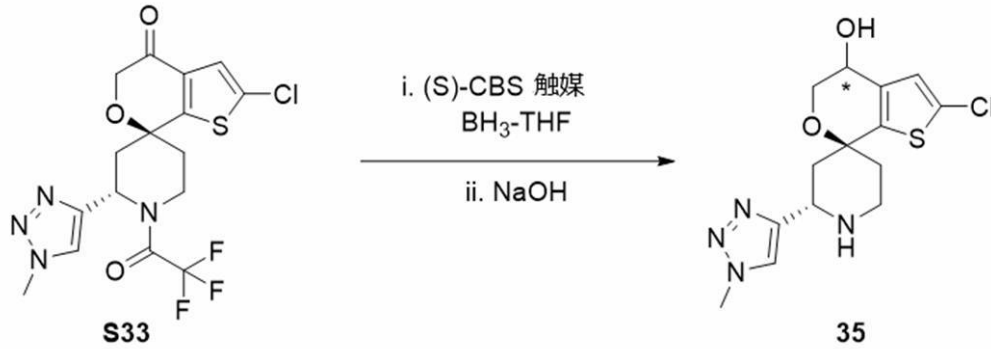
【0228】

化合物 3 5

(2 S, 4 S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (3 5)

40

## 【化 4 4】



10

## 【0229】

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (35) の合成

MTBE (4 mL) 中の (S) - ( ) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン 溶液 (THF 中 145 μL の 1 M 溶液、0.1450 mmol) の溶液を 0 まで冷却し、ボランテトラヒドロフラン (THF 中 1000 μL の 1 M 溶液、1.00 mmol) で処理した。次いで、MTBE (1.5 mL) 中の (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オン S33 (200 mg、0.4172 mmol) の溶液を添加し、反応物を 0 で撹拌した。15 分後、反応物を 2 M HCl でクエンチし、氷浴を除去し、分配した混合物を一晩激しく撹拌した。反応物を DCM で希釈し、有機物を相分離器を介して収集し、ロータリーエバポレーターを介して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製：0 - 70% EtOAc in Heptane) により、1 - ((2S, 4S) - 2' - クロロ - 4' - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン (140 mg, 74%) を白色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.62 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 1H), 4.47 (dt, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (qd, J = 12.3, 3.3 Hz, 4H), 2.91 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.38 (m, 2H), 2.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, クロロホルム - d) -69.96. LCMS m/z 437.11 [M+H]<sup>+</sup>。次いで、この物質を MeOH (3 mL) 中に溶解し、NaOH (2 mL の 2 M 溶液、4.000 mmol) で室温で処理した。5 分後、反応物を水及び DCM で希釈し、相分離器を通して濾過して有機物を溶出し、これを真空中で濃縮した。この残渣を DCM (3 mL) 中に取り込み、HCl (95 μL の 4 M 溶液、0.3800 mmol) を滴加した。物質を濃縮し、MeOH 中に再溶解し、再び濃縮した (2 回)。次いで、淡黄色フィルム状物を水中に溶解し、バイアルに移し、-78 のドライアイス浴中で凍結し、週末にわたって凍結乾燥させた。(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール 35 (97.1 mg, 59%)、塩酸塩を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 8.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.83 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 4H), 3.87 (dd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.6

20

30

40

50

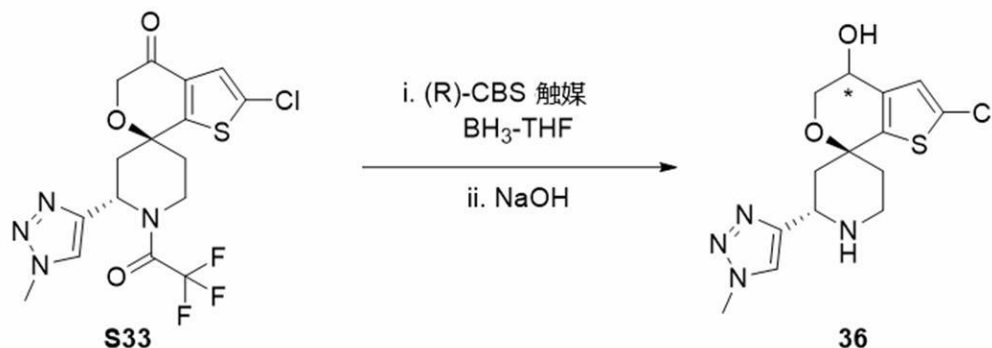
2 (d t, J = 14.8, 2.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 14.7, 2.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 14.9, 12.6 Hz, 1H), 2.15 (td, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H). LCMS m/z 340.98 [M+H]<sup>+</sup>.

【0230】

化合物 36

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (36)

【化 45】



10

【0231】

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (36) の合成

この化合物を、化合物 35 の条件に従って作製したが、(R) - (+) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン 溶液 (トルエン中 1 M) を使用した。(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール 塩酸塩 36 (134 mg、78%) を白色固形物として得た。1H NMR (300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 8.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 (ddd, J = 51.0, 12.3, 3.5 Hz, 2H), 3.60 - 3.37 (m, 2H), 2.61 (dt, J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.04 (ddd, J = 15.0, 13.2, 4.9 Hz, 1H). LCMS m/z 341.07 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【0232】

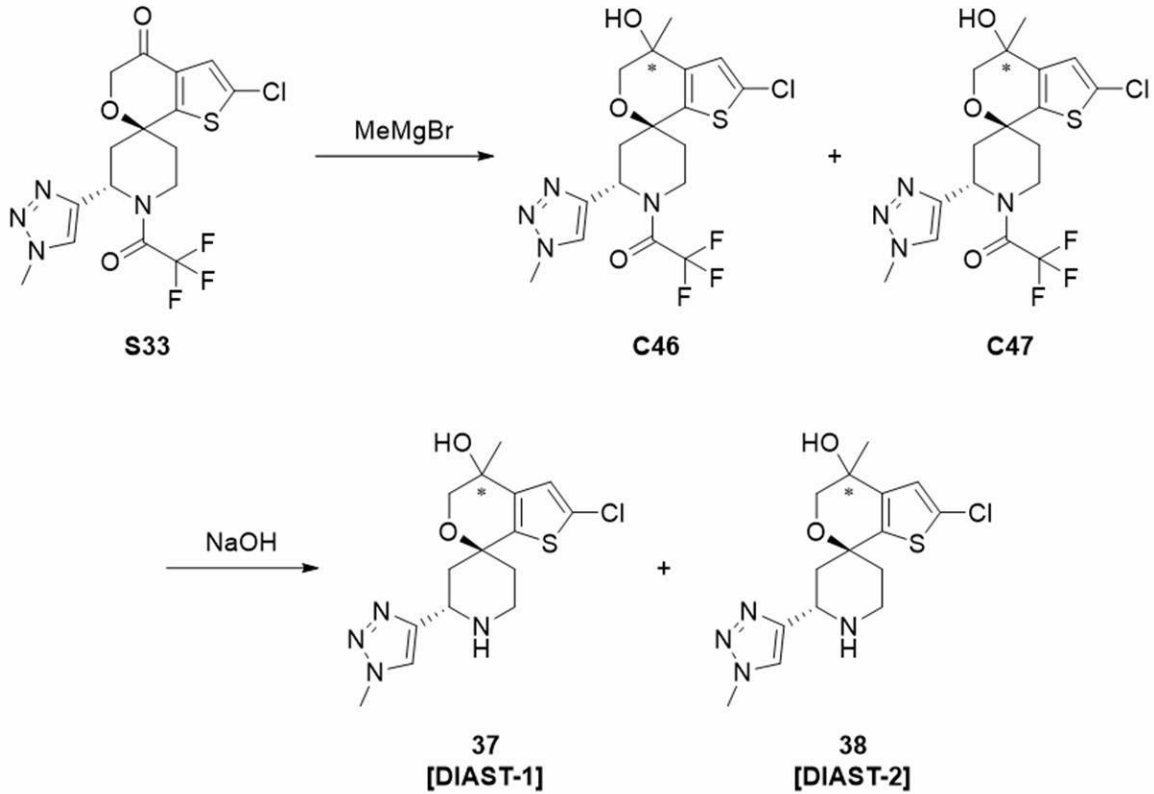
化合物 37 及び 38

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 4' - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (37) [DIAS T - 1] 及び (38) [DIAS T - 2]

40

50

## 【化 4 6】



10

20

## 【 0 2 3 3】

工程 1 . 1 - ( ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 4 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メチル - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン ( C 4 6 ) [ D I A S T - 1 ] 及び ( C 4 7 ) [ D I A S T - 2 ] の合成

( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 2 - ( 1 - メチルトリアゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) スピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 4 ' - オン S 3 3 ( 3 0 m g , 0 . 0 6 5 6 5 m m o l ) の 2 - M e T H F ( 1 m L ) 溶液を 0 °C まで冷却し、MeMgBr ( 2 - M e T H F 中 2 6 μ L の 3 . 4 M 溶液、0 . 0 8 8 4 0 m m o l ) で滴加処理した。0 °C で 1 5 分後、反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、水で希釈し、相分離器を通して D C M で抽出した。ロータリーエバポレーターを介して有機物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 8 0 % E t O A c ) による精製により、白色の固体として 1 - ( ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 4 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メチル - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン C 4 6 [ D I A S T - 1 ] ( 8 m g , 2 6 % ) を得た。L C M S m / z 4 5 1 . 2 4 [ M + H ] + 。第二の溶出ピークは、透明なフィルム状物として 1 - ( ( 2 S , 4 S ) - 2 ' - クロロ - 4 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メチル - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 1 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン C 4 7 [ D I A S T - 2 ] ( 9 m g , 2 9 % ) を得た。1 H N M R ( 3 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 6 1 ( s , 1 H ) , 6 . 8 6 ( s , 1 H ) , 5 . 5 9 ( t , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 0 8 ( s , 3 H ) , 3 . 8 9 ( s , 2 H ) , 3 . 8 2 - 3 . 6 7 ( m , 2 H ) , 3 . 0 3 ( t , J = 1 2 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 4 8 ( d t , J = 1 8 . 5 , 1 0 . 1 H z , 2 H ) , 2 . 2 7 ( s , 1 H ) , 1 . 9 6 ( d , J = 1 4 . 9 H z

50

, 1 H), 1.44 (s, 3 H). LCMS m/z 433.2 (M + H - 18) +.

【0234】

工程2. (2S, 4S) - 2' - クロロ - 4' - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (37) [DIAS T - 1] 及び (38) [DIAS T - 2] の合成

1 - ((2S, 4S) - 2' - クロロ - 4' - ヒドロキシ - 4' - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン (C46) [DIAS T - 1] (8 mg) 及び (C47) [DIAS T - 2] (9 mg) を MeOH (1 mL) 中で別々に持ち上げ、NaOH (0.4 mL の 2 M 溶液、0.8000 mmol) で処理した。室温で 10 分後、反応物を水で希釈し、相分離器を通して DCM (2 x) で抽出した。有機物を真空中で濃縮して、各ジアステレオマーを得た。(2S, 4S) - 2' - クロロ - 4' - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (37) [DIAS T - 1] (6.6 mg, 28%) を白色の泡状物として得た。1H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.44 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.33 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.80 (q, J = 11.9 Hz, 2 H), 3.31 (td, J = 12.3, 2.9 Hz, 1 H), 3.09 - 3.00 (m, 1 H), 2.52 - 2.42 (m, 1 H), 2.00 (m, J = 2.6 Hz, 1 H), 1.87 (td, J = 13.0, 4.6 Hz, 1 H), 1.72 (dd, J = 13.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H). LCMS m/z 355.07 [M + H] +。(2S, 4S) - 2' - クロロ - 4' - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オール (38) [DIAS T - 2] (6.9 mg, 29%) を白色の泡状物として得た。1H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.42 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.41 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 3.21 (td, J = 12.4, 2.6 Hz, 1 H), 3.11 - 2.97 (m, 1 H), 2.38 - 2.23 (m, 2 H), 2.14 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1 H), 1.92 (dd, J = 13.4, 11.6 Hz, 1 H), 1.77 - 1.63 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H). ESI - MS m/z 355.07 [M + H] +.

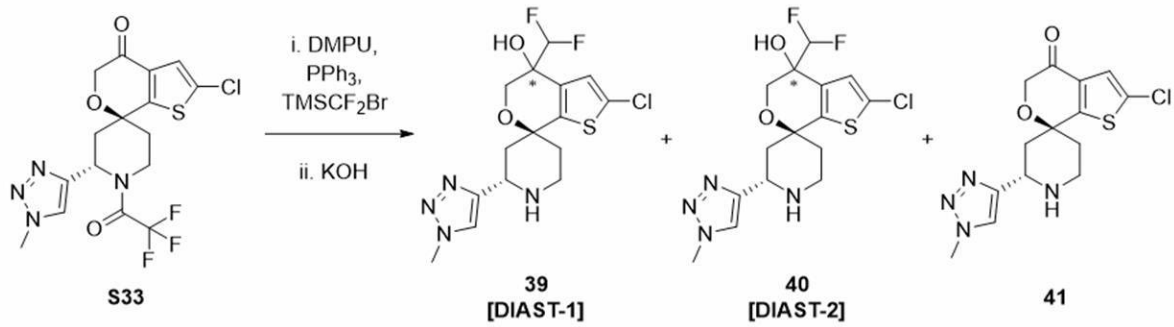
【0235】

化合物 39、40、及び 41

【0236】

(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [5H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール (39) [DIAS T - 1] 及び (40) [DIAS T - 2] 並びに (2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オン (41)

## 【化47】



10

## 【0237】

(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[5H - チエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール(39) [DIAST - 1] 及び(40) [DIAST - 2] 並びに(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 4' - オン(41)の調製

小さなマイクロ波バイアル内で、(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 4' - オン S33 (30 mg、0.065 20 65 mmol) 及び PPh<sub>3</sub> (21 mg、0.08007 mmol) の MeCN (500 μL) 溶液を室温で DMPU (18 μL、0.1494 mmol)、続いて [ブromo(ジフルオロ)メチル] - トリメチル - シラン (19 μL) を添加した。得られた溶液を60 で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、KOH (300 μLの1M溶液、0.3000 mmol) で処理し、10分後に脱保護生成物を形成させた。反応物をDCM及び水で希釈し、有機物を相分離器を介して収集し、ロータリーエバポレーターを介して濃縮した。順相クロマトグラフィー(勾配: DCM中0 ~ 15% MeOH)による精製により、ジアステレオマーを2つの別個のピークとして得た。ピークAにより、淡橙色の泡状物として(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[5H - チエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール 39 [DIAST - 1] (5.3 mg、19%) を得た。1H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.82 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.80 (dd, J = 12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.01 (ddd, J = 12.7, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.52 (dt, J = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 2H)。LCMS m/z 391.07 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0238】

ピークBにより、(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[5H - チエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール 40 [DIAST - 2] (5.2 mg、20%) を半固体として得た。1H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.81 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (ddd, J = 12.2, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 1.91 (dd, J = 13.5, 11.8 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.0, 12.6, 4.7 Hz, 1H)。19F NMR (376 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) -131.30 (d, J = 50

50

281.2 Hz), -136.94 (d, J = 281.2 Hz). LCMS m/z 391.07 [M + H]<sup>+</sup>.

【0239】

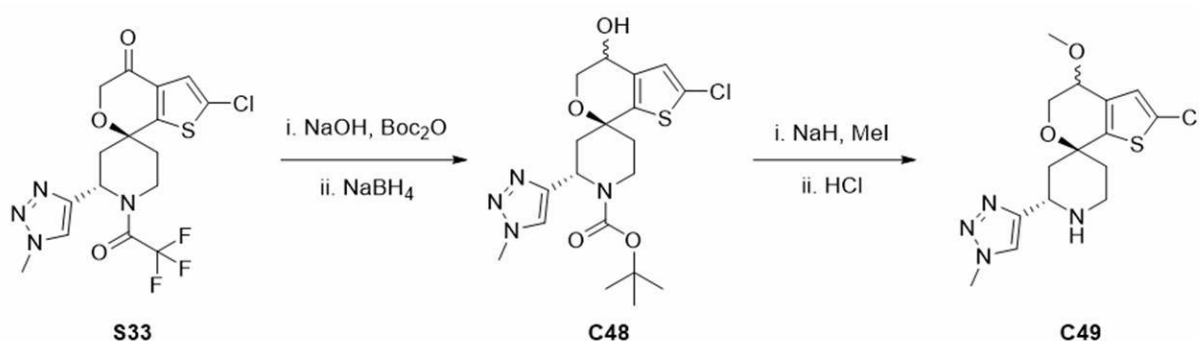
反応は完了しなかったため、いくらかの不純な脱保護出発物質を単離した。逆相クロマトグラフィー（勾配：0.1% TFAを含む水中の0~100% MeCN）による精製により、トリフルオロ酢酸塩として(2S, 4S)-2'-クロロ-2-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[ピペリジン-4, 7'-チエノ[2, 3-c]ピラン]-4'-オン41を得た。LCMS m/z 339.21 [M + H]<sup>+</sup>.

【0240】

化合物42

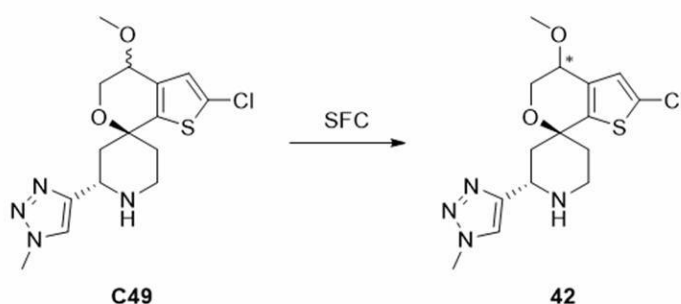
(2'S, 7S)-2-クロロ-4-メトキシ-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4, 5-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピラン-7, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸(42)

【化48】



10

20



30

【0241】

工程1. (2'S, 7S)-2-クロロ-4-ヒドロキシ-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4, 5-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピラン-7, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル(C48)の合成

(2S, 4S)-2'-クロロ-2-(1-メチルトリアゾール-4-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)スピロ[ピペリジン-4, 7'-チエノ[2, 3-c]ピラン]-4'-オンS33(80 mg、0.1751 mmol)のMeOH(1 mL)溶液をNaOH(500 μLの2 M溶液、1.000 mmol)で処理した。室温で20分後、LCMSは、生成物の完全な消費及び中間体2の形成を示した。反応物をDCM(1.5 mL)で希釈し、Boc<sub>2</sub>O(75 mg、0.3436 mmol)で処理し、室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、相分離器を通してDCM(2x)で抽出した。有機物を真空中で濃縮し、その後、MeOH(1 mL)中に溶解し、NaBH<sub>4</sub>(20 mg、0.5286 mmol)で処理した。10分後、反応物を水でクエンチし、DCMで希釈し、相分離器を通して抽出(3回)した。有機物を濃縮した。順相クロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の0~100% EtOAc）による精製により、(2'S, 7S)-2-クロロ-4-ヒドロキシ-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4, 5-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピラン-7, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸

40

50

酸 *tert*-ブチル C<sub>48</sub> (43 mg、52%) を得た。LCMS m/z 441.12 [M+H]<sup>+</sup>。

【0242】

工程2. (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 (C<sub>49</sub>) の合成

2 - MeTHF (1.5 mL) 中の (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 *tert*-ブチル C<sub>48</sub> (43 mg、0.09041 mmol) を、NaH (鉱油中 12 mg の 60% w/w、0.3000 mmol) で処理し、30 分間攪拌した。次いで、MeI (20 μL、0.3213 mmol) を添加した。2.5 時間後、反応物を水でクエンチし、DCM で希釈し、相分離器を通して抽出 (2 回) した。有機層を、ロータリーエバポレーターを介して濃縮し、DCM (1 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキササン中 300 μL の 4 M 溶液、1.200 mmol) で処理した。1.5 時間後、反応物を 2 M NaOH で塩基性化し、相分離器を通して DCM (2 x) で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、順相クロマトグラフィー (勾配: DCM 中 0 ~ 15% MeOH) により精製して、ジアステレオマーの混合物として (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] C<sub>49</sub> (25 mg、78%) を得た。LCMS m/z 355.03 [M+H]<sup>+</sup>。

【0243】

工程3. (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 (42) の合成

(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] C<sub>49</sub> (25 mg) を、キラル SFC 分離によって構成エナンチオマーに分離した。カラム: Daicel Chiralpak (登録商標) AD-H、10 x 250 mm; 移動相: 40% エタノール (5 mM アンモニア)、60% 二酸化炭素。ピーク B は、淡黄色フィルム状物として (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] 42 (9.9 mg、59%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.38 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 4.16 - 3.91 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (td, J = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.33 (dt, J = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 13.4, 11.7 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J = 13.9, 12.5, 4.7 Hz, 1H)。LCMS m/z 355.03 [M+H]<sup>+</sup>。

【0244】

化合物 43

(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4, 4 - ジデューテリオ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [5H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] (43)

10

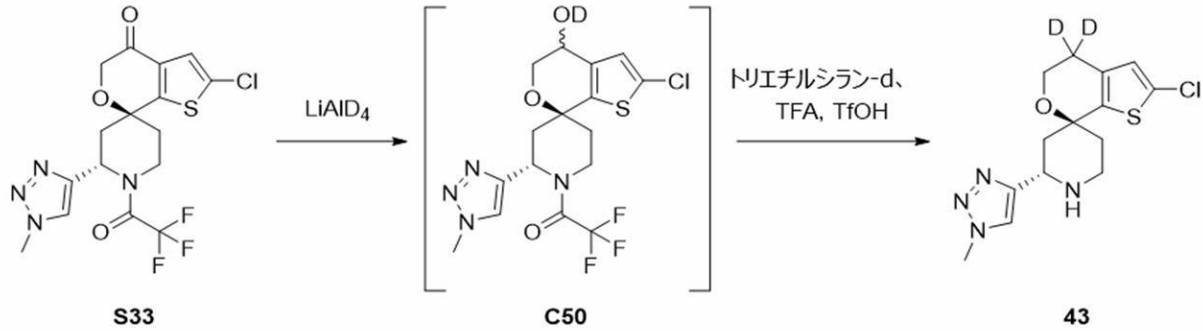
20

30

40

50

## 【化 4 9】



10

## 【 0 2 4 5】

工程 1. (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4 - デウテリオ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ [5H - チエノ [2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール) (C50) の合成

アルゴン下で、オープンで乾燥したバイアルに、LiAlD<sub>4</sub> (16.9 mg、0.4026 mmol) 及びジエチルエーテル (1.5 mL) を添加した。溶液を 0 °C まで冷却し、(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 4' - オン S33 (32 mg、0.06476 mmol) をジエチルエーテル (1.5 mL) 及び THF (1 mL) 中の溶液として添加した。反応物を室温まで加温し、30 分間攪拌した後、H<sub>2</sub>O (10 mL) で慎重にクエンチし、2 M NaOH で pH を調整した。混合物を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、相分離器に通し、濃縮して、C50 粗生成物を得た。

20

## 【 0 2 4 6】

工程 2. (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4, 4 - ジデウテリオ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ [5H - チエノ [2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] (43) の合成

CDCl<sub>3</sub> (1 mL) 中の C50 粗生成物を、重水素化 (トリエチル) シラン (70 μL、0.4399 mmol) 及び TFA (330 μL、4.283 mmol) で処理し、45 分間攪拌した。TfOH (30 μL、0.3390 mmol) を添加し、反応物を室温で 60 分間攪拌し、この時点で水及び DCM 中にクエンチした。水層の pH を、2 M NaOH を加えることにより 10 以上に調整し、DCM で抽出した (3 回)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。逆相 HPLC (方法: C18 Waters Sunfire カラム (30 × 150 mm、5 ミクロン) による精製。勾配: 5 mM の HCl を含む H<sub>2</sub>O 中の MeCN) により、塩酸塩として (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 4, 4 - ジデウテリオ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ [5H - チエノ [2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] 43 (19.7 mg、82%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 8.13 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.02 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.56 (td, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 12.9, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 14.7, 12.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.15 (ddd, J = 14.9, 13.4, 4.7 Hz, 1H)。LCMS m/z 327.24 [M + H]<sup>+</sup>。

30

40

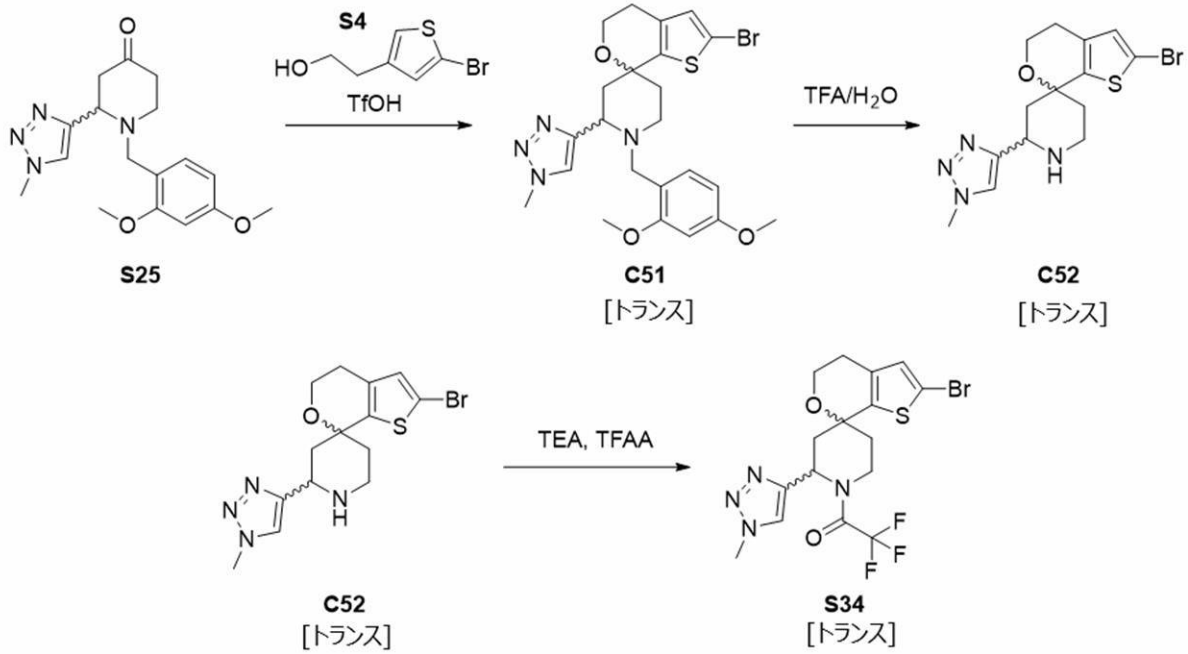
## 【 0 2 4 7】

調製 S34

1 - [2 - ブロモ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (S34)

50

## 【化50】



10

## 【0248】

20

工程1. 2-ブロモ-1'-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン](C51)の合成

この化合物を、化合物2の工程1と同様の条件に従って作製したが、チオフェンエタノールS4を使用した。主要生成物は、トランス立体化学を想定した一対のエナンチオマーとして2-ブロモ-1'-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン](1.27g、77%)を得た。LCMS  $m/z$  519.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0249】

30

工程2. 2-ブロモ-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン](C52)の合成

この化合物を、2-ブロモ-1'-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]C51(500mg、0.8449mmol)を出発材料として使用して、化合物2のステップ2と同様の条件下で調製した。2-ブロモ-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]C52(312mg)を得た。LCMS  $m/z$  369.07 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0250】

40

ステップ3. 1-[2-ブロモ-2'-(1-メチルチアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(S34)

2-ブロモ-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]C52(312mg)のDCM(10mL)溶液に、TEA(383mg、3.785mmol)を添加し、溶液を0に冷却した。TFAA(238mg、1.133mmol)を添加し、反応物を室温まで加温した。1時間後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びDCMで希釈した。有機物を相分離器を介して分離し、ロータリーエバポレーターを介して濃縮した。順相クロマトグラフィー(勾配：ヘプタン中の0~60%EtOAc)による精製により、1-[2

50

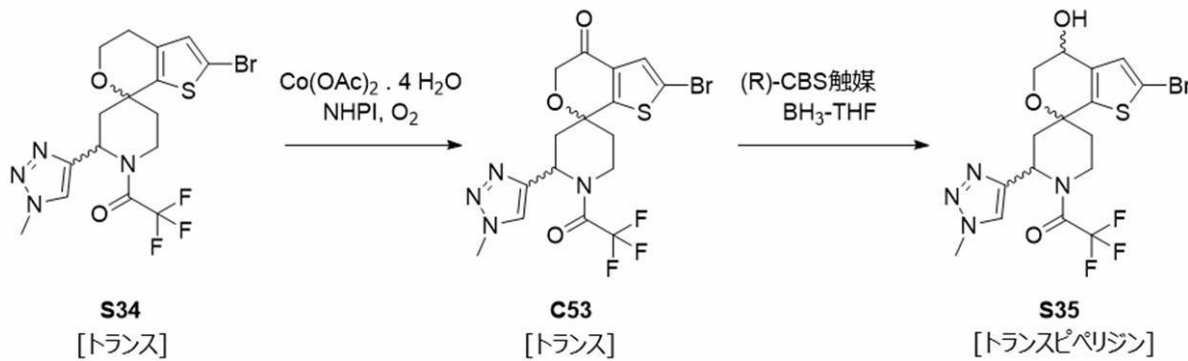
- ブロモ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[4, 5 - ジヒドロチエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン S 3 4 (240 mg、58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.64 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.55 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 - 3.74 (m, 4H), 2.98 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.36 (m, 4H), 2.10 (d, J = 19.5 Hz, 1H)。LCMS m/z 465.15 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0251】

## 調製 S 3 5

1 - [2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[4, 5 - ジヒドロチエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (S 3 5)

## 【化 5 1】



## 【0252】

工程 1. 2' - ブロモ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 4' - オン (C 5 3) の合成

MeCN (9.7 mL) 中の 1 - [2 - ブロモ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[4, 5 - ジヒドロチエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン S 3 4 (240 mg、0.5040 mmol) の溶液を、酢酸コバルト (II) 四水和物 (13 mg、0.05219 mmol) 及び N - ヒドロキシフタルイミド (38 mg、0.2329 mmol) で処理した。反応物をパージし、酸素 (3x) で排出し、酸素バルーン下で 45 に加熱した。8 時間後、反応物を水で希釈し、DCM で分配した。有機物を、相分離器を通して回収し、ロータリーエバポレーターを介して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中の 0 ~ 60% EtOAc) による精製により、生成物 2' - ブロモ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)スピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 4' - オン C 5 3 (130 mg、52%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.67 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.57 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.18 - 3.86 (m, 6H), 3.17 (dd, J = 14.6, 11.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.15 (d, J = 14.2 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) -69.96。LCMS m/z 479.06 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0253】

工程 2. 1 - [2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)スピロ[4, 5 - ジヒドロチエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (S 3 5) の合成

10

20

30

40

50

MTBE (1.67 mL) を 0 で N<sub>2</sub> 下でフラスコに、(R) - (+) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン 溶液 (トルエン中 50 μL の 1 M 溶液、0.0500 mmol) を添加し、続いてボランテトラヒドロフラン (THF 中 506 μL の 1 M 溶液、0.5060 mmol) を滴加した。次いで、MTBE (850 μL) 中の 2' - ブロモ - 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) スピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 4' - オン C53 (125 mg、0.2530 mmol) の溶液を滴下で加えた。反応混合物を 15 分間 0 で攪拌し、次いで 1 M HCl でゆっくりとクエンチした。結果として生じた混合物を、室温まで加温し、一晚攪拌した。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中の 0 ~ 60% EtOAc) による精製により、生成物 1 - [2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン S35 (84 mg、69%) を立体異性体の混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.61 (s, 1H), 6.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.67 - 5.36 (m, 1H), 4.48 (dq, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 4.01 - 3.75 (m, 4H), 2.98 (dt, J = 57.0, 13.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.35 (m, 2H), 2.19 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.9 Hz, 1H)。LCMS m/z 481.08 [M + H]<sup>+</sup>。

10

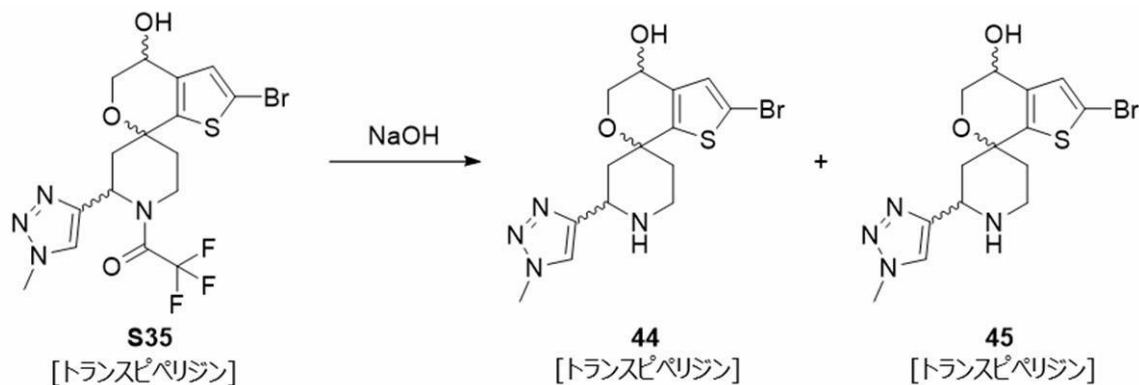
20

## 【0254】

化合物 44 及び 45

2 - ブロモ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール (44) 及び (45)

## 【化52】



30

## 【0255】

2 - ブロモ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール (44) 及び (45) の合成

40

S35 を精製して、2つの生成物ピークを得、各々をDCM (700 μL) 中に別々に取り込み、NaOH (127 μL の 2 M 溶液、0.2540 mmol) で処理した。30分間攪拌した後、各有機物を相分離器を通して収集し、乾燥させて、2 - ブロモ - 2' - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] - 4 - オール 44 (3.6 mg、54%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.89 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.14 - 3.86 (m, 5H), 3.62 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 3.08 - 2.76 (m, 2H), 2.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 2H) LCMS m/

50

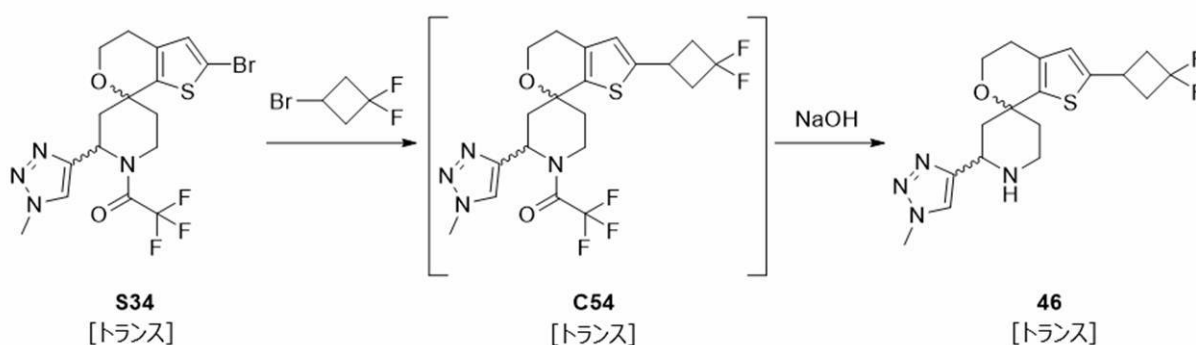
z 385.09 [M+H]<sup>+</sup>、及び2-ブromo-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-4-オール45(1.8mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.90(s, 1H), 7.07(s, 1H), 5.40(s, 1H), 4.41(s, 1H), 4.18-3.79(m, 5H), 3.64(dd, J=11.8, 5.1Hz, 1H), 3.07-2.73(m, 2H), 2.29(d, J=13.3Hz, 1H), 1.92(d, J=13.3Hz, 1H), 1.76-1.46(m, 2H)。LCMS m/z 385.09 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0256】

化合物46

2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン](46)

## 【化53】



## 【0257】

2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン](46)の合成

バイアルに、Ir[df(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub>(2mg、0.001981mmol)、NiCl<sub>2</sub>glyme(4mg、0.01820mmol)、及び4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン(5mg、0.01863mmol)を不活性雰囲気下で固体として添加した。1-[2-ブromo-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンS34(80.68mg、0.1578mmol)のDME(1mL)溶液、続いてビス(トリメチルシリル)シリル-トリメチル-シラン(45mg、0.1810mmol)、2,6-ジメチルピリジン(38mg、0.3546mmol)、及び3-ブromo-1,1-ジフルオロ-シクロブタン(207.5μL、1.578mmol)のDME(1mL)溶液を順次添加した。バイアルを密封し、Sigma SynLED光反応器内で一晩照射した。反応バイアルの封を開け、水(2mL)とDCM(2mL)で希釈し、数分間撹拌した。二相混合物を平行疎水性フィルタープレートに通した。有機層を蒸発させて、C54粗生成物を得た。これにメタノール(1.050mL)及びNaOH(283.2μL 6M溶液、1.699mmol)を添加した。得られた混合物を、-55で20分間撹拌した。反応混合物を、Genevacを介して40で蒸発させた。水(2mL)及びDCM(2mL)を添加し、混合物を相分離器に通した。有機層を真空中で濃縮した。逆相HPLC(方法:C18 Waters Sunfireカラム(30×150mm、5ミクロン)による精製。勾配:0.1%トリフルオロ酢酸を含むH<sub>2</sub>O中のMeCN)により、トリフルオロ酢酸塩として2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2'-(1-メチルトリアゾール-4-イル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]46(8.6mg、10%)

10

20

30

40

50

を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.04 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 4.86 (dd,  $J = 12.5, 3.1$  Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (ddd,  $J = 12.8, 4.6, 2.1$  Hz, 1H), 3.16 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.01 (m, 8H). LCMS  $m/z$  381.28 [M+H]<sup>+</sup>.

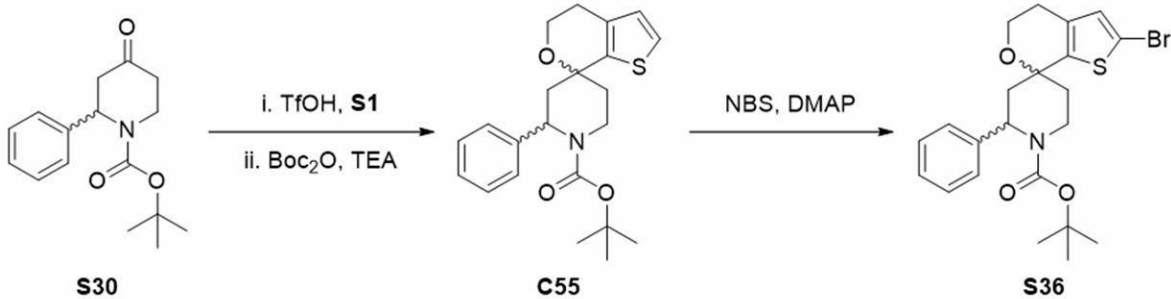
## 【0258】

調製 S37

2-プロモ-2'-フェニル-スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル (S36)

10

## 【化54】



20

## 【0259】

工程 1. 2'-フェニルスピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル (C55) の合成

tert-ブチル 4-オキソ-2-フェニル-ピペリジン-1-カルボキシレート S30 (3 g, 10.90 mmol) 及び 2-(3-チエニル)エタノール S1 (2 g, 15.60 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液に、トリフルリン酸 (2.95 mL, 33.32 mmol) を 0 で滴加した。反応物を室温まで温めさせ、3時間攪拌した。反応混合物を、ロータリーエバポレーターを介して濃縮して、粗 2'-フェニルスピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン] (3 g, 45%) を得た。LCMS  $m/z$  285.96 [M+H]<sup>+</sup>。この物質を ACN (50 mL) 中に取り込み、Boc<sub>2</sub>O (1.5 g, 6.873 mmol) 及び TEA (1 g, 9.882 mmol) で処理し、反応物を一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中の 0~100% EtOAc) による精製により、2'-フェニルスピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル C55 (2.5 g, 72%) を得た。LCMS  $m/z$  386.14 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0260】

40

工程 2. 2-プロモ-2'-フェニル-スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル (S36) の合成

2'-フェニルスピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル C55 (600 mg, 1.556 mmol) を ACN (20 mL) 中に溶解し、DMAP (20 mg, 0.1637 mmol) を添加し、続いて NBS (280 mg, 1.573 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中 0~100% EtOAc) による精製により、立体異性体の混合物として 2-プロモ-2'-フェニル-スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,

50

3 - c ] ピラン - 7 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル S 3 6 ( 7 0 0 m g 、 8 0 % ) を得た。LCMS 4 6 3 . 9 4 [ M + H ] + 。

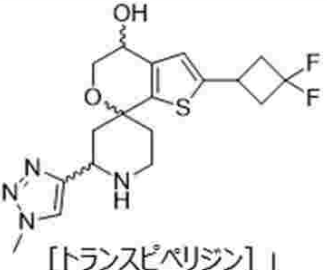
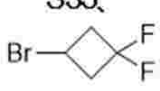
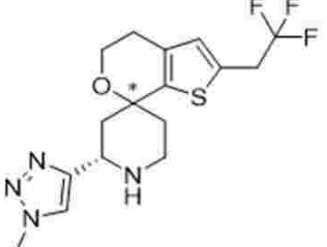
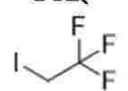
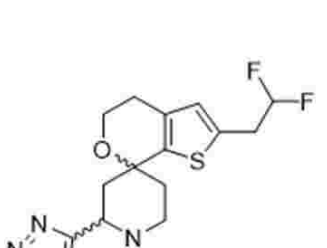

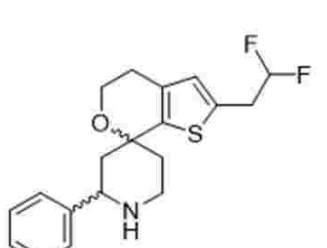
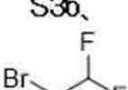
【 0 2 6 1 】

化合物 4 7 - 5 0

化合物 4 7 ~ 5 0 ( 表 4 を参照 ) を、存在する保護基に基づいて当業者に明らかである修正を用いて、化合物 4 6 と同様の方法によって調製した。全ての化合物をトリフルオロ酢酸塩として単離した。ハロゲン化アルキルを、市販の供給源から取得した。

【 表 4 】

表 4. 化合物 47~50 の構造及び物理化学データ

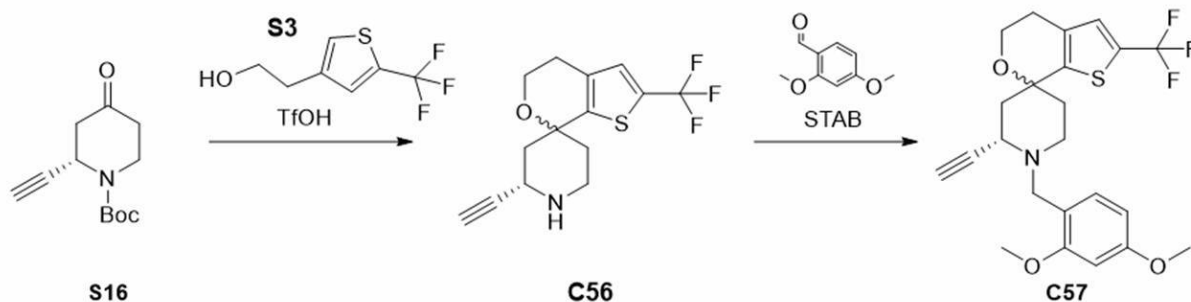
| 化合物 | 生成物                                                                                                | プロモチオフェン及びハロゲン化アルキル                                                                         | <sup>1</sup> H NMR; LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47  | <br>[トランスピペリジン] I | S35,<br>   | LCMS m/z 397.27 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 48  |                  | S32,<br> | LCMS m/z 373.29 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 49  | <br>[トランス]      | S34,<br> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.04 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.99 (tt, <i>J</i> = 56.5, 4.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 - 3.86 (m, 2H), 3.56 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.25 (m, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (dt, <i>J</i> = 14.7, 2.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.13 (ddd, <i>J</i> = 14.9, 13.4, 4.7 Hz, 1H). LCMS m/z 355.32 [M+H] <sup>+</sup> |
| 50  | <br>[トランス]      | S36,<br> | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, アセトン- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.13 (tt, <i>J</i> = 56.5, 4.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 4.04 (td, <i>J</i> = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 3.59 (td, <i>J</i> = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 3H), 2.51 - 2.18 (m, 3H). LCMS m/z 350.14 [M+H] <sup>+</sup>                                                  |

【 0 2 6 2 】

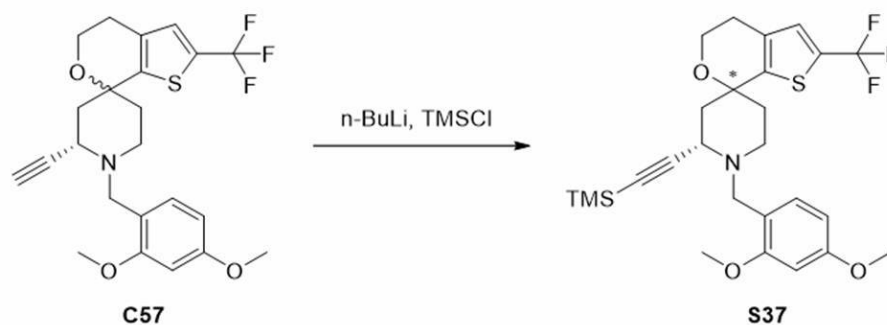
調製 S 3 7

(2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2'--(トリフルオロメチル)-2-((トリメチルシリル)エチニル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](S37)

【化55】



10



20

【0263】

工程1. (2S)-2-エチニル-2'--(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](C56)の合成  
 (S)-2-エチニル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル S16 (3.4 g、15.23 mmol) 及び 2-[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]エタノール S3 (3.5 g、17.30 mmol) をジオキサン (51 mL) 中に溶解させ、0 °C まで冷却した。トリフル酸 (4 mL、45.20 mmol) を滴加し、反応物を室温まで加温した。6時間後、溶液をDCMで希釈し、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でクエンチした。混合液をDCM (3体積当量) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: DCM中0~20% MeOH) による精製により、生成物 (2S)-2-エチニル-2'--(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン] C56 (3.8 g、56%) を立体異性体の混合物として得た。LCMS m/z 302.06 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0264】

工程2. (2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-エチニル-2'--(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン](C57)の合成

DCE (43 mL) 中の 2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (2.75 g、16.55 mmol) の溶液に、(2S)-2-エチニル-2'--(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン] C56 (3.7 g、8.271 mmol) 及び トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.2 g、24.65 mmol) を添加した。反応混合物を30分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。溶液をDCMで希釈し、有機層を相分離器を通して収集した。溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中0~60% EtOAc) による精製により、ジアステレオマーの混合物として (2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-エチニル-2'--(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロ

50

スピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] C 5 7 ( 3 . 4 g 、 8 6 % ) を得た。LCMS m / z 4 5 2 . 1 4 [ M + H ] +

【 0 2 6 5 】

工程 3 . ( 2 S ) - 1 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) - 2 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( S 3 7 ) の合成

( 2 S ) - 1 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 - エチニル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] ( 3 . 4 g 、 7 . 0 8 7 m m o l ) の T H F ( 4 8 m L ) 溶液に n - B u L i ( ヘキサン中 4 . 2 5 m L の 2 . 5 M 溶液、 1 0 . 6 2 m m o l ) を窒素雰囲気下で - 7 8

10  
で添加した。反応物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次いで T M S C l ( T H F 中 7 . 8 m L の 1 M 溶液、 7 . 8 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を室温まで加温させ、 3 0 分後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈した。混合物を D C M ( 3 x ) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 5 0 % E t O A c ) による精製により、 2 種類のジアステレオマーを分離した。ピーク B により、所望の ( 2 S ) - 1 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) - 2 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] S 3

7 ( 1 . 1 g 、 5 9 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , クロロホルム - d )

7 . 3 8 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , J = 1 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 20  
5 4 - 6 . 4 3 ( m , 2 H ) , 4 . 2 9 ( d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 8 8 ( t d , J = 5 . 6 , 1 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 8 1 ( d , J = 5 . 4 H z , 6 H ) , 3 . 6

5 ( d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 4 0 ( d d , J = 1 1 . 6 , 2 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 7 7 ( d t , J = 1 2 . 0 , 3 . 6 H z , 1 H ) , 2 . 6 5 ( d t , J = 6 . 5 , 3 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 4 3 - 2 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 0 8 ( d d , J = 1 4 . 0 , 1 1 . 6 H z , 1 H ) , 1 . 9 5 - 1 . 8 5 ( m , 2 H ) , 0 . 1 7 ( s , 9 H ) .

<sup>19</sup>F NMR ( 2 8 2 M H z , クロロホルム - d ) - 5 5 . 2 6 .

【 0 2 6 6 】

化合物 5 1

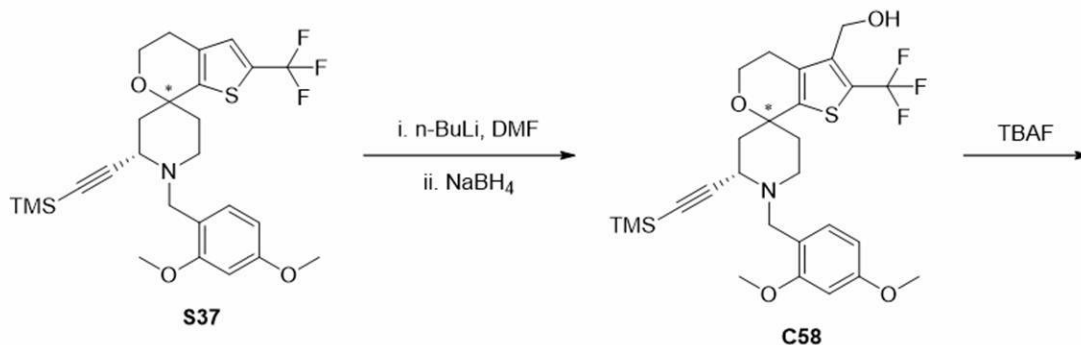
( ( 2 S ) - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) - 4 ' , 5 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 7 ' - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラン ] - 3 ' - イル ) メタノール ( 5 1 )

30  
2 , 3 - c ] ピラン ] - 3 ' - イル ) メタノール ( 5 1 )

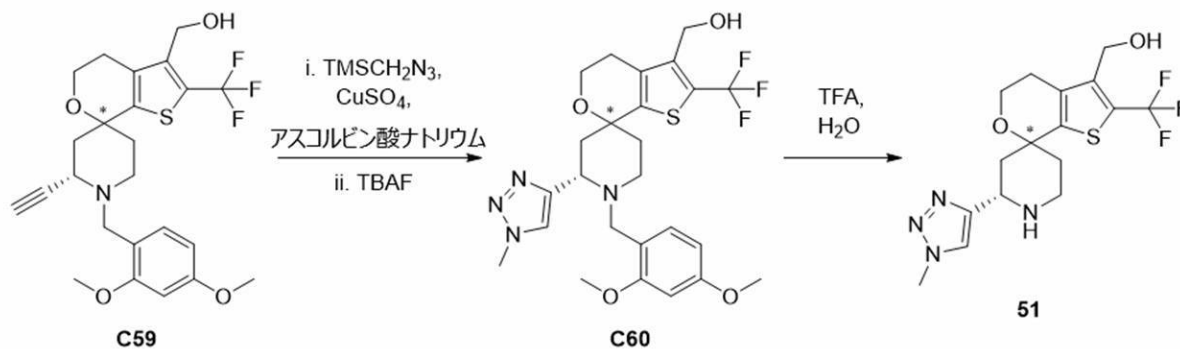
40

50

## 【化56】



10



20

## 【0267】

工程1. ((2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2'-(トリフルオロメチル)-2-(トリメチルシリル)エチニル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-イル)メタノール(C58)の合成

((2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2'-(トリフルオロメチル)-2-(トリメチルシリル)エチニル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン] S37 (350 mg、0.6590 mmol)のTHF (5 mL)溶液にn-BuLi (ヘキサン中430 μLの2.3 M溶液、0.9890 mmol)を窒素下で-78 で添加した。反応物を30分間攪拌し、次いで、DMF (51 μL、0.6587 mmol)を添加した。反応物を室温まで緩徐に加熱し、次いでNH<sub>4</sub>Clでクエンチし、DCMで希釈した。有機層を相分離器を通して収集し、乾燥させて、粗アルデヒド(363 mg)を得て、これをMeOH (700 μL)及びDCM (2.7 mL)中に直ちに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(264 μL、6.594 mmol)で処理した。15分後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCMで希釈し、有機物を相分離器を通して抽出した。揮発物を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘプタン中の0~70% EtOAc)による精製により、((2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2'-(トリフルオロメチル)-2-(トリメチルシリル)エチニル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-イル)メタノール C58 (113 mg、31.40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.19 (s, 1H), 6.39-6.25 (m, 2H), 4.46 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.64 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 3.48 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 2.66-2.38 (m, 3H), 2.17 (td, J = 12.4, 3.3 Hz, 2H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS m/z 554.13 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0268】

工程2. ((2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-エチニル)-2'-(

50

トリフルオロメチル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)メタノール (C 5 9) の合成

( ( 2 S ) - 1 - ( 2, 4 - ジメトキシベンジル ) - 2' - ( トリフルオロメチル ) - 2 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)メタノール C 5 8 ( 1 1 5 m g、0 . 2 0 7 7 m m o l ) の T H F ( 1 . 7 5 m L ) 溶液に T B A F ( 5 6 μ L、0 . 1 9 0 0 m m o l ) を 0 で添加した。反応物を室温まで加温し、1時間後、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、D C M で希釈した。有機物を、相分離器を通して収集し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 7 0 % E t O A c ) による精製により、生成物 ( ( 2 S ) - 1 - ( 2, 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 - エチニル - 2' - ( トリフルオロメチル ) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)メタノール C 5 9 ( 9 5 m g、9 2 % ) を得た。1 H N M R ( 3 0 0 M H z、クロロホルム - d ) 7 . 3 9 ( d、J = 8 . 2 H z、1 H )、6 . 6 7 - 6 . 3 6 ( m、2 H )、4 . 6 6 ( d、J = 5 . 0 H z、2 H )、4 . 4 0 - 4 . 1 0 ( m、1 H )、4 . 0 7 - 3 . 3 4 ( m、1 0 H )、2 . 8 5 - 2 . 5 2 ( m、3 H )、2 . 5 2 - 2 . 2 4 ( m、3 H )、2 . 2 4 - 1 . 7 6 ( m、3 H ) . L C M S m / z 4 8 2 . 1 6 [ M + H ] +。

【 0 2 6 9 】

工程 3 . ( ( 2 S ) - 1 - ( 2, 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2' - ( トリフルオロメチル ) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)メタノール ( C 6 0 ) の合成

( ( 2 S ) - 1 - ( 2, 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 - エチニル - 2' - ( トリフルオロメチル ) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)メタノール C 5 9 ( 9 5 m g、0 . 1 9 7 3 m m o l )、硫酸銅 ( I I ) ( 1 5 m g、0 . 0 9 3 9 8 m m o l )、及びアスコルビン酸ナトリウム ( 1 5 m g、0 . 0 7 5 3 3 m m o l ) の D M F ( 4 0 0 μ L ) 溶液にアジドメチル ( トリメチル ) シラン ( 1 2 4 μ L 1 . 5 M 溶液、0 . 1 8 6 0 m m o l ) を添加した。反応物を、4 0 で 4 時間加熱し、室温まで冷却し、さらに 4 8 時間撹拌を続けた。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液及び D C M でクエンチし、有機層を相分離器を通して収集した。溶媒を真空中で除去して、粗 T M S 保護中間体 L C M S m / z 6 1 1 . 2 [ M + H ] + を得た。粗反応混合物を T H F ( 9 5 0 μ L ) 中に溶解させ、T B A F ( 7 0 μ L、0 . 2 3 7 5 m m o l ) を 0 で添加した。反応物を 3 時間撹拌し、この時点で完全な変換が観察された。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、D C M で希釈し、相分離器に通した。有機物を、ロータリーエバポレーターを介して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘプタン中の 0 ~ 7 0 % E t O A c ) による精製により、生成物 ( ( 2 S ) - 1 - ( 2, 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2' - ( トリフルオロメチル ) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)メタノール C 6 0 ( 5 2 m g、4 6 % ) を得た。1 H N M R ( 3 0 0 M H z、クロロホルム - d ) 7 . 5 6 ( s、1 H )、7 . 2 5 ( d、J = 8 . 2 H z、1 H )、6 . 5 4 - 6 . 3 0 ( m、2 H )、4 . 6 5 ( s、2 H )、4 . 0 5 ( d、J = 2 0 . 9 H z、6 H )、3 . 7 8 ( d、J = 1 5 . 4 H z、6 H )、3 . 6 7 ( d、J = 1 3 . 8 H z、1 H )、3 . 2 1 ( d、J = 1 3 . 8 H z、1 H )、2 . 8 7 ( s、1 H )、2 . 7 5 ( d t、J = 7 . 2、3 . 6 H z、2 H )、2 . 5 8 ( t d、J = 1 1 . 1、5 . 1 H z、1 H )、2 . 3 4 ( d、J = 1 3 . 9 H z、1 H )、2 . 0 8 - 1 . 9 1 ( m、4 H ) . L C M S m / z 5 3 9 . 2 4 [ M + H ] +。

【 0 2 7 0 】

工程 4 . ( ( 2 S ) - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2' - ( トリフルオロメチル ) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' -

チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-イル)メタノール(51)の合成  
 ((2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-イル)メタノールC60(45mg、0.08355mmol)の水(78μL、4.330mmol)とTFA(227μL、2.946mmol)の混合液を90 に加熱した。完了時に、反応物を室温まで冷却し、DCMで希釈し、次いで6M NaOH水溶液中にゆっくり注いだ。有機層を相分離器を介して収集し、真空中で乾燥させた。有機層を相分離器を通して分離し、溶媒を吹き飛ばした。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配:DCM中0~20% MeOH)による精製により、生成物((2S)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-イル)メタノール51(15.6mg、48%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,クロロホルム-d) 7.45(s,1H),4.64(d,J=1.4Hz,2H),4.37(dd,J=11.7,2.6Hz,1H),4.02(d,J=17.2Hz,5H),3.25(td,J=12.4,2.7Hz,1H),3.00(ddd,J=12.3,4.9,2.1Hz,1H),2.75(t,J=5.5Hz,2H),2.36(dt,J=13.6,2.7Hz,1H),2.04(q,J=2.7Hz,1H),1.95-1.68(m,2H)。LCMS m/z 389.18[M+H]<sup>+</sup>。  
 【0271】

10

20

化合物52及び53

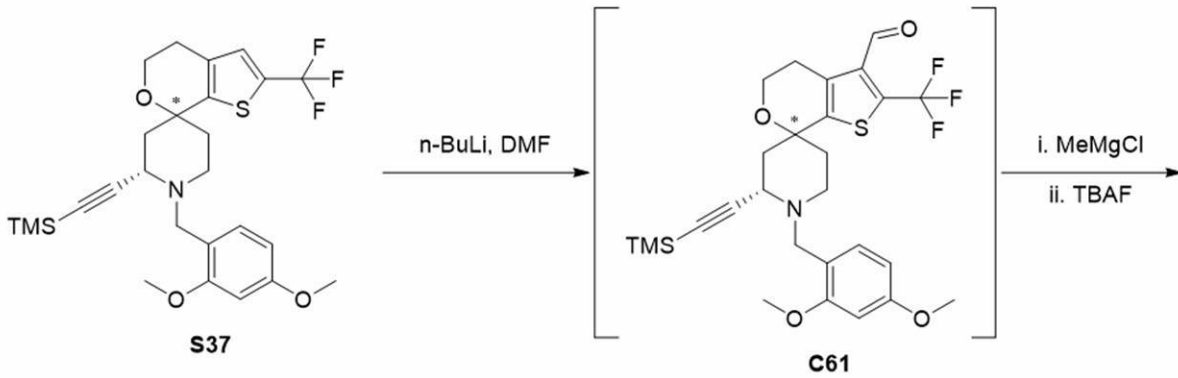
1-((2S)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2'-(トリフルオロメチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-イル)-113-エタン-1-オール(52)[DIAST-1]及び(53)[DIAST-2]

30

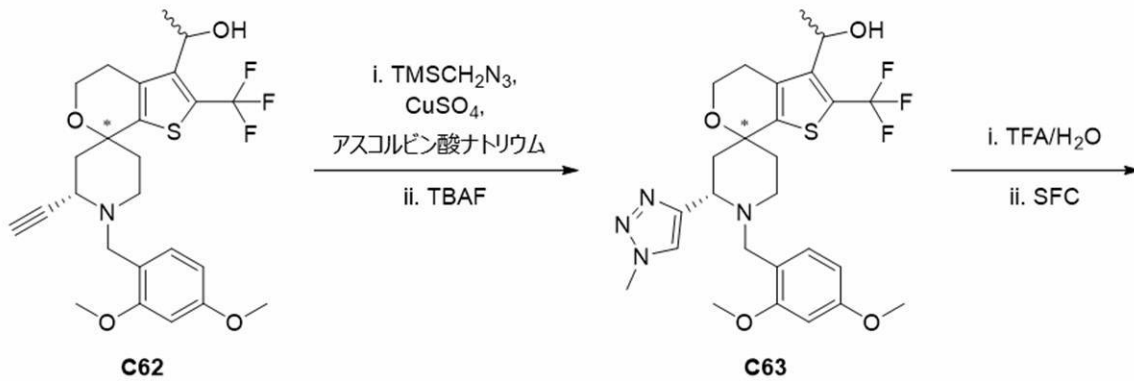
40

50

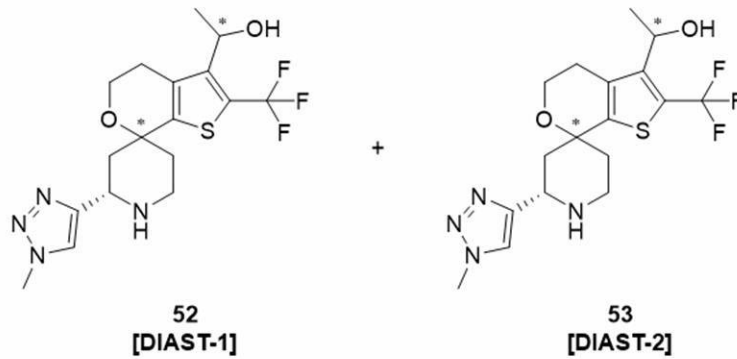
## 【化57】



10



20



30

## 【0272】

工程1. (2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2'-(トリフルオロメチル)-2-(トリメチルシリル)エチニル-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-カルボアルデヒド(C61)の合成  
 2-[1'-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)スピロ[4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7,4'-ピペリジン]-2'-イル]エチニル-トリメチル-シラン(1.1g、2.078mmol)のTHF(15mL)溶液にn-BuLi(ヘキサン中1.4mLの2.3M溶液、3.220mmol)をN<sub>2</sub>下で-78で添加した。反応物を-78で30分間攪拌し続け、次いでDMF(240μL、3.100mmol)を添加した。反応物を30分かけて室温まで加温し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、DCMで希釈した。有機層を相分離器を通して収集し、濃縮して、粗(2S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2'-(トリフルオロメチル)-2-(トリメチルシリル)エチニル-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン]-3'-カルボアルデヒドC61(460mg、40%)を得て、これを次のステップに直接進めた。LCMS m/z 552.1[M+H]<sup>+</sup>

50

## 【0273】

工程2.1 - ((2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - エチニル - 2' - (トリフルオロメチル) - 4' , 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4 , 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 3' - イル) エタン - 1 - オール (C62) の合成

粗 (2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 2 - (トリメチルシリル) エチニル) - 4' , 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4 , 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 3' - カルボアルデヒド C61 (460 mg) を THF (15 mL) 中に溶解させ、0 まで冷却した。塩化メチルマグネシウム (THF 中 1.22 mL の 3.4 M 溶液、4.148 mmol) を添加した。反応物を20分間攪拌し、完全な変換を観察した。この反応混合物に TBAF (4.1 mL 1 M 溶液、4.1 10  
00 mmol) を添加した。2時間後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、DCMで希釈した。相分離器を通して有機相を収集し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中の0~70% EtOAc) による精製により、生成物である 1 - ((2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - エチニル - 2' - (トリフルオロメチル) - 4' , 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4 , 7' - 1  
チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 3' - イル) エタン - 1 - オール C62 (345 mg、83%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 - 6.39 (m, 2H), 5.27 (p, J = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.73 (m, 8H), 3.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1 20  
H), 3.00 (dq, J = 16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 14.2, 5.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.25 (m, 3H), 2.12 (ddd, J = 14.1, 11.6, 8.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 3H). LCMS m/z 496.07 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0274】

工程3.1 - ((2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 4' , 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4 , 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 3' - イル) エタン - 1 - オール (C63) の合成

1 - ((2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - エチニル - 2' - (トリ 30  
フルオロメチル) - 4' , 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4 , 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 3' - イル) エタン - 1 - オール C62 (340 mg、0.6721 mmol)、硫酸銅 (II) (54 mg、0.3383 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (67 mg、0.3365 mmol) の DMF (1.4 mL) 溶液に、アジドメチル (トリメチル) シラン (422 μL の 1.5 M 溶液、0.6330 mmol) を添加した。反応物を、40 で4時間加熱し、室温まで冷却し、さらに48時間攪拌を続けた。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びDCMでクエンチし、有機層を相分離器を通して収集した。溶媒を真空中で除去して、粗TMS保護中間体を得た。LCMS m/z 625.11 [M+H]<sup>+</sup>。粗反応混合物をTHF (3.3 mL) 中に溶解させ、TBAF (238 μL、0.8070 mmol) を0 で添加した。反応物を3時間攪拌し、この時点で完全な変換が観察された。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCMで希釈し、相分離器に通した。有機物を、ロータリーエバポレーターを介して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: ヘプタン中0~70% EtOAc) により精製して、生成物 1 - ((2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 4' , 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4 , 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 3' - 1  
イル) エタン - 1 - オール C63 (290 mg、74%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.56 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.56 - 6.36 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.04 (d, J = 31.0 Hz, 6H), 3.79 (d, J = 15.8 Hz, 6H), 3.67 ( 50

d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 5.9 Hz, 0H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.85 (m, 4H), 1.51 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 3H). LCMS m/z 553.05 [M + H]<sup>+</sup>.

【0275】

工程4.1 - ((2S) - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル) - 113 - エタン - 1 - オール(52) [DIAST - 1]及び(53) [DIAST - 2]の合成

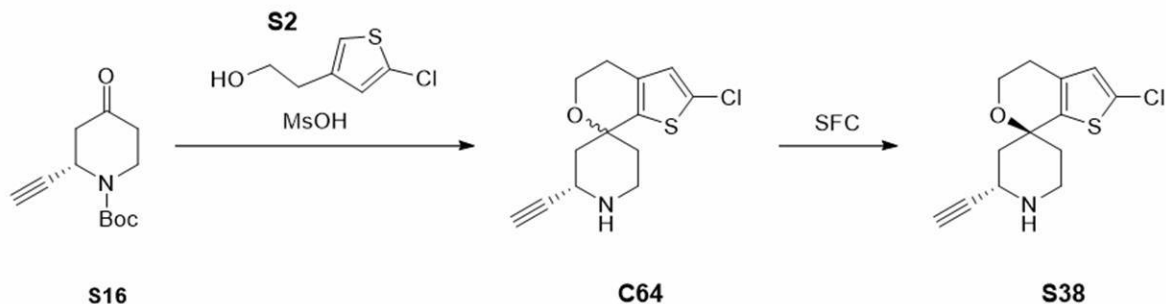
1 - ((2S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル)エタン - 1 - オールC63 (278 mg、0.5031 mmol)の水(470 μL、26.09 mmol)とTFA(1.36 mL、17.65 mmol)の溶液を90℃まで3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、DCMで希釈し、次いで6M NaOH水溶液中にゆっくりと注いだ。有機層を、相分離器に通すことによって分離させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(勾配: DCM中0 ~ 20% MeOH)による精製により、1:1のジアステレオマー混合物を得た。この物質を、キラルSFC分離によって構成ジアステレオマーに分離した。カラム: Daicel Chiralpak (登録商標) AD - H、10 × 250 mm; 移動相: 5 mMのアンモニア、80%の二酸化炭素を含む20%のIPA。1 - ((2S) - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル) - 113 - エタン - 1 - オール52 [DIAST - 1] (20.3 mg、20%)。LCMS m/z 403.09 [M + H]<sup>+</sup>。1 - ((2S) - 2 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] - 3' - イル) - 113 - エタン - 1 - オール53 [DIAST - 2] (5.6 mg、5%)。LCMS m/z 403.09 [M + H]<sup>+</sup>。

【0276】

調製S38

(2'S, 7S) - 2 - クロロ - 2' - エチニルスピロ[4, 5 - ジヒドロチエノ[2, 3 - c]ピラン - 7, 4' - ピペリジン] (S38)

【化58】



【0277】

工程1. (2S) - 2' - クロロ - 2 - エチニル - 4', 5' - ジヒドロスピロ[ピペリジン - 4, 7' - チエノ[2, 3 - c]ピラン] (C64)の合成

DCM(57 mL)中の(2S) - 2 - エチニル - 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルS16(3100 mg、13.88 mmol)の混合物に、2 - (5 - クロロ - 3 - チエニル)エタノールS2(2 mL)、続いてメタンスルホン酸(3

. 5 mL、53.94 mmol) を添加した。40 分間攪拌した後、混合物を NaOH (9.3 mL の 6 M 溶液、55.80 mmol) で洗浄し、20 mL の水で希釈し、有機層を除去した。水層を DCM (20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (勾配: DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) による精製により、ジアステレオマーの混合物として (2S) - 2' - クロロ - 2 - エチニル - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] C64 (2.5 g、56 %) を得た。LCMS m/z 268.13 [M + H]<sup>+</sup>。

【0278】

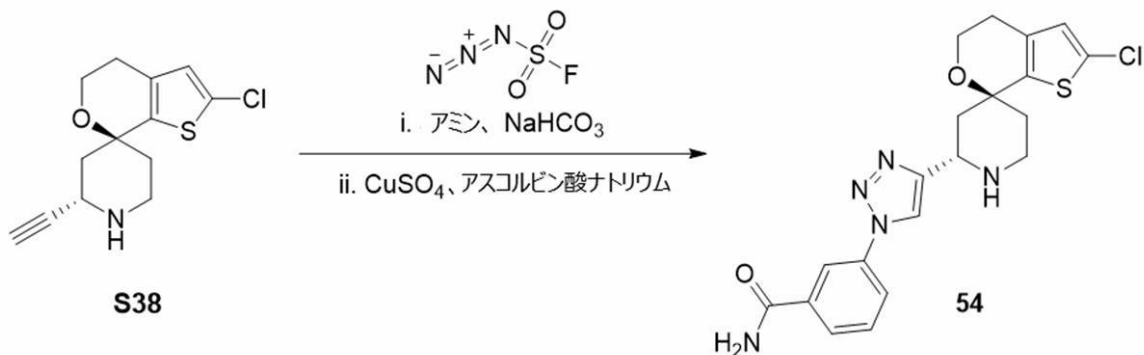
工程 2. (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 2' - エチニル - スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] (S38) の合成  
(2S) - 2' - クロロ - 2 - エチニル - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] C64 (2.5 g) を、キラル SFC 分離によって構成ジアステレオマーに分離した。カラム: Phenomenex Lux (登録商標) Cellulose - 2、20 x 250 mm; 移動相: 20 % MeOH (5 mM アンモニウム含有)、80 % 二酸化炭素。ピーク A により、褐色の油状物として (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 2' - エチニル - スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] S38 (350 mg、9 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 6.68 (s, 1H), 3.91 (td, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 12.8, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 13.8, 2.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H)。LCMS m/z 268.04 [M + H]<sup>+</sup>。注: この中間体の立体化学は、化合物 2 を合成し、データを見つけるために使用することによって確認された。

【0279】

化合物 54

3 - (4 - ((2S, 4S) - 2' - クロロ - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンズアミド (54)

【化59】



【0280】

DMSO (0.5 mL) 中の 3 - アミノベンズアミド (33.86 mg、0.2487 mmol) の混合物に、重炭酸ナトリウム水溶液 (174.1 μL の 12 % w/v、0.2487 mmol) を添加し、続いて、MTBE (0.54 mL) 中の N - ジアゾスルファモイルフルオリド (31.11 mg、0.2487 mmol) の溶液を添加した (ジアゾ化試薬を使用した機能的スクリーニングのための Meng, G., Guo, T., Ma, T. et al. Modular click chemistry library

. Nature 574, 86-89 (2019) の文献に従って調製した)。混合物を 5 分間激しく攪拌した。この時点で、DMSO (0.4 mL) 中の (2'S, 7S) - 2 - クロロ - 2' - エチニル - スピロ [4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] ピラン - 7, 4' - ピペリジン] S38 (20 mg, 0.07469 mmol)、続いて、水性 CuSO<sub>4</sub> (59.61 μL の 1% w/v, 0.003735 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (2.631 mg, 0.01494 mmol) を添加した。混合物を 50 まで大気中で加熱し、一晚攪拌した。混合物を、残留 MTBE を蒸発させ、逆相 HPLC (方法: C18 Waters Sunfire カラム (30 × 150 mm, 5 ミクロン) によって直接精製した。勾配: 5 mM の HCl を含む H<sub>2</sub>O 中の MeCN) により精製して、塩酸塩として 3 - (4 - ((2S, 4S) - 2' - クロロ - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンズアミド 54 (18.3 mg, 52%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 8.74 (s, 1H), 8.37 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 4.06 (td, J = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 2.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.13 (td, J = 14.6, 14.2, 4.8 Hz, 1H). LCMS m/z 430.19 [M + H]<sup>+</sup>.

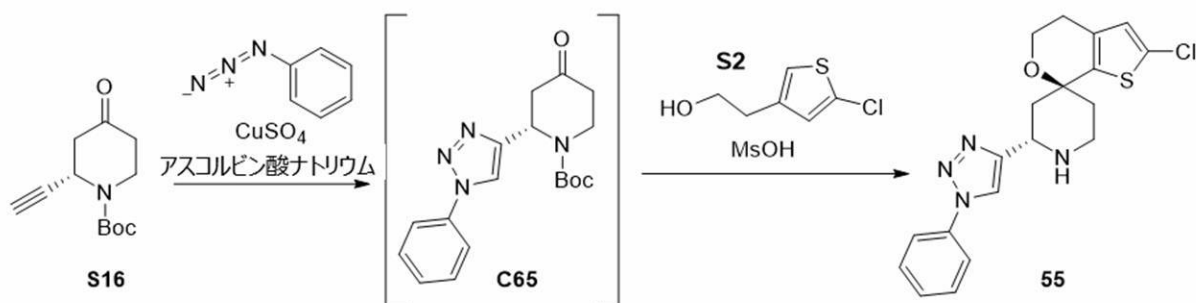
20

【0281】

化合物 55

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] (55)

【化60】



30

【0282】

(2S, 4S) - 2' - クロロ - 2 - (1 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4', 5' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 7' - チエノ [2, 3 - c] ピラン] (55) の調製

メタノール (800.0 μL) 中のアジドベンゼン (16 mg, 0.1343 mmol) に、硫酸銅 (I) 水溶液 (100 μL の 1% w/v, 0.006265 mmol) を添加し、淡青色の溶液に、(2S) - 2 - エチニル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル S16 (20 mg, 0.08958 mmol)、続いて、アスコルビン酸ナトリウム (2 mg, 0.01136 mmol) を添加した。一晚攪拌した後、混合物を濃縮し、残渣を DCM 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を相分離器を介して収集し、C65 溶液を得た。これに、MsOH (25 μL, 0.3853 mmol)、続いて、2 - (5 - クロロ - 3 - チエニル) エタノール S2 (25 mg, 0.1537 mmol) を添加し、混合物を一晚攪拌した。この時点で、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH 調整し、有機物を相分離器を介して収集し、窒素で吹き飛ばした。逆相 HPLC (方法: C18 Waters Sunfire カラム (30 × 150 mm, 5 ミクロン) による精製。勾配: 0.1% トリフルオロ酢酸を含む H<sub>2</sub>O 中の Me

50

CN)が、トリフルオロ酢酸塩として(2S, 4S)-2'-クロロ-2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4',5'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,7'-チエノ[2,3-c]ピラン] 55(24.9mg、55%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,メタノール-d<sub>4</sub>) 8.67(d, J=0.5Hz, 1H), 7.90-7.76(m, 2H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.55-7.42(m, 1H), 6.76(s, 1H), 4.97(dd, J=12.4, 3.2Hz, 1H), 4.05(td, J=5.6, 2.2Hz, 2H), 3.61(td, J=13.1, 3.2Hz, 1H), 3.46(ddd, J=12.9, 4.8, 2.1Hz, 1H), 2.73-2.61(m, 3H), 2.45(dd, J=14.7, 12.5Hz, 1H), 2.41-2.32(m, 1H), 2.14(ddd, J=14.9, 13.3, 4.8Hz, 1H)。LCMS m/z 387.25[M+H]<sup>+</sup>。

10

**【0283】**

化合物56~77

化合物56~77(表5を参照)を、当業者にとって明らかである修正を用いて、化合物54又は55と同様の方法によって調製した。アミン又はアジドを商業的供給源から入手した。

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 化合物 56~77 の調製の方法、構造、及び物理化学データ

| 化合物 | 生成物 | アジド又はアミン | 方法                  | <sup>1</sup> H NMR; LCMS<br>m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----|----------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56  |     |          | 化合物 54 <sup>†</sup> | LCMS m/z 442.11<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 57  |     |          | 化合物 54 <sup>†</sup> | LCMS m/z 448.12<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 58  |     |          | 化合物 54 <sup>†</sup> | LCMS m/z 474.12<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 59  |     |          | 化合物 54 <sup>†</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.98 (p, <i>J</i> = 5.9, 5.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.34 (m, 2H), 2.20 (q, <i>J</i> = 11.7, 8.7 Hz, 2H).<br>LCMS m/z 430.19<br>[M+H] <sup>+</sup> |

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

| 化合物 | 生成物 | アジド又はアミン | 方法                  | <sup>1</sup> H NMR: LCMS<br>m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-----|----------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60  |     |          | 化合物 54 <sup>1</sup> | LCMS m/z 456.11<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 61  |     |          | 化合物 54 <sup>1</sup> | LCMS m/z 442.11<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 62  |     |          | 化合物 54 <sup>1</sup> | LCMS m/z 456.11<br>[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 63  |     |          | 化合物 55              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>クロロホルム-d) δ<br>8.92 (dd, J = 5.2, 2.5<br>Hz, 1H), 8.63 (dd, J<br>= 4.8, 1.5 Hz, 1H),<br>8.05 (tdd, J = 8.2,<br>2.7, 1.5 Hz, 1H),<br>7.90 (s, 1H), 7.48 -<br>7.33 (m, 1H), 6.56<br>(d, J = 28.4 Hz, 1H),<br>4.41 (td, J = 11.7,<br>10.7, 3.3 Hz, 1H),<br>3.97 - 3.68 (m, 2H),<br>3.30 - 3.12 (m, 1H),<br>3.12 - 2.90 (m, 1H),<br>2.64 - 2.46 (m, 2H),<br>2.46 - 2.27 (m, 1H),<br>2.25 - 1.98 (m, 1H),<br>1.85 - 1.69 (m, 2H).<br>LCMS m/z 388.15<br>[M+H] <sup>+</sup> |

10

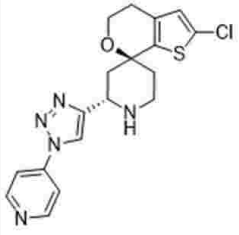
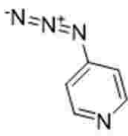
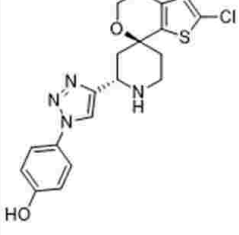
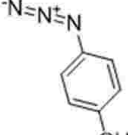
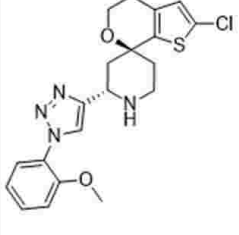
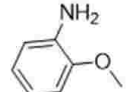
20

30

40

50

【表 5 - 3】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | アジド又はアミン                                                                            | 方法                  | <sup>1</sup> H NMR: LCMS<br>m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64  |    |    | 化合物 55 <sup>3</sup> | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.96 - 8.87 (m, 2H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (dd, <i>J</i> = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.06 (td, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 3.62 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.48 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.46 (dd, <i>J</i> = 14.6, 12.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 13.2, 4.8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 388.24 [M+H] <sup>+</sup> |
| 65  |   |  | 化合物 55 <sup>4</sup> | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.94 (dd, <i>J</i> = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.05 (td, <i>J</i> = 5.6, 2.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 3H), 2.40 (dd, <i>J</i> = 14.8, 12.5 Hz, 2H), 2.11 (td, <i>J</i> = 14.0, 4.7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 403.19 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                            |
| 66  |  |  | 化合物 54 <sup>4</sup> | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.05 (td, <i>J</i> = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60                                                                                                                                           |

10

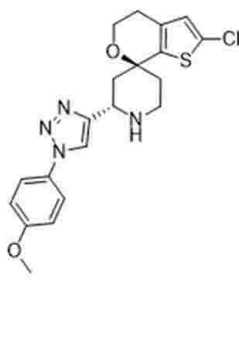
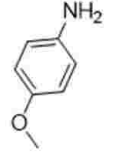
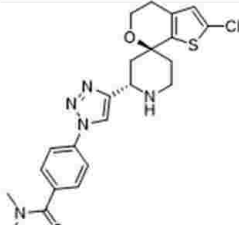
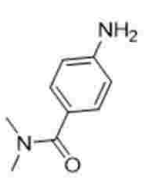
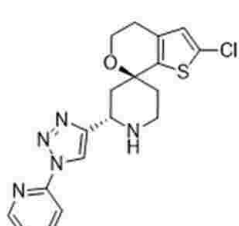
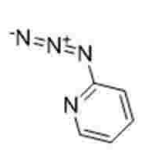
20

30

40

50

【表 5 - 4】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | アジド又はアミン                                                                            | 方法                  | <sup>1</sup> H NMR; LCMS<br><i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                                                                                     |                     | (td, <i>J</i> = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.45 (ddd, <i>J</i> = 12.9, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.16 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 13.2, 4.8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 417.18 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                              |
| 67  |   |    | 化合物 54 <sup>f</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.97 (h, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 3.8, 2.1 Hz, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.30 (m, 2H), 2.20 (q, <i>J</i> = 11.6, 8.5 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 417.18 [M+H] <sup>+</sup> |
| 68  |  |  | 化合物 54 <sup>i</sup> | LCMS <i>m/z</i> 458.14 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 69  |  |  | 化合物 55 <sup>g</sup> | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 1H), 8.18 (ddt, <i>J</i> = 8.2, 3.4, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (ddt, <i>J</i> = 7.4, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.14 - 4.95 (m, 1H), 4.13 - 3.54 (m, 3H), 3.46 (ddt, <i>J</i> = 10.9, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.61 (m,                                      |

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

| 化合物 | 生成物 | アジド又はアミン | 方法     | <sup>1</sup> H NMR: LCMS<br>m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----|----------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |     |          |        | 3H), 2.57 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.05 (m, 1H). LCMS m/z 388.24 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 70  |     |          | 化合物 5F | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (td, <i>J</i> = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.41 (td, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.34 (m, 2H), 2.20 (q, <i>J</i> = 11.7, 8.4 Hz, 2H). LCMS m/z 405.17 [M+H] <sup>+</sup> |
| 71  |     |          | 化合物 5F | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.97 (h, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.10 (m, 2H). LCMS m/z 417.18 [M+H] <sup>+</sup>                             |
| 72  |     |          | 化合物 5F | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.97 (h, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.34 (m, 2H).                                                                                                                                    |

10

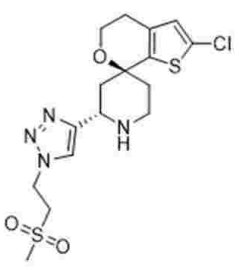
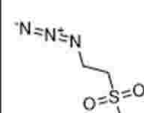
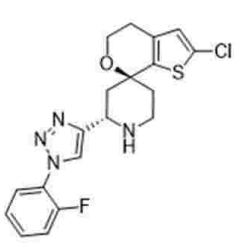
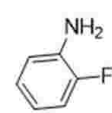
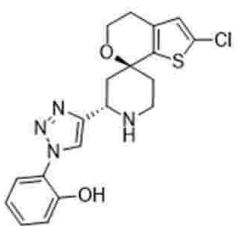
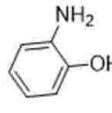
20

30

40

50

【表 5 - 6】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | アジド又はアミン                                                                            | 方法      | <sup>1</sup> H NMR; LCMS<br>m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                                                                                     |         | 2.20 (q, <i>J</i> = 11.7, 8.5 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 405.17 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 73  |    |    | 化合物 55  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.85 (dd, <i>J</i> = 6.9, 6.0 Hz, 2H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 3.98 (td, <i>J</i> = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.27 (td, <i>J</i> = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 3.06 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 3H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.38 (dt, <i>J</i> = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 2.09 (dd, <i>J</i> = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 417.22 [M+H] <sup>+</sup> |
| 74  |  |  | 化合物 54f | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.85 (s, 2H), 8.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 6.4, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.69 (q, <i>J</i> = 7.8, 6.6 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 405.17 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                    |
| 75  |  |  | 化合物 54f | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

10

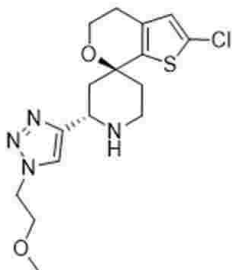
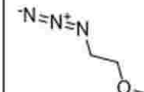
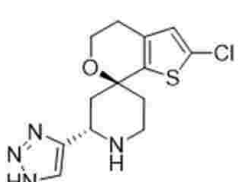

20

30

40

50

【表 5 - 7】

| 化合物 | 生成物                                                                                 | アジド又はアミン                                                                            | 方法                  | <sup>1</sup> H NMR; LCMS<br>m/z [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                                                                                     |                     | 7.02 (qd, <i>J</i> = 7.8, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.78 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.98 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, <i>J</i> = 14.4, 12.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 2H).<br>LCMS <i>m/z</i> 403.19 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                |
| 76  |   |    | 化合物 55 <sup>3</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.38 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.97 (hept, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.62 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.03 (dt, <i>J</i> = 15.7, 8.9 Hz, 1H).<br>LCMS <i>m/z</i> 369.32 [M+H] <sup>+</sup> |
| 77  |  |  | 化合物 55 <sup>3</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.68 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.34 (s, 2H).<br>LCMS <i>m/z</i> 311.1 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                       |

## 脚注:

- 1) 生成物をギ酸塩として単離した。
- 2) 生成物を塩酸塩として単離した。
- 3) 生成物をトリフルオロ酢酸塩として単離した。

## 【 0 2 8 4 】

## 化合物 7 8

2 - エチル - 2' - ( 4 - フルオロフェニル ) スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4' - ピペリジン ] ( 7 8 )

10

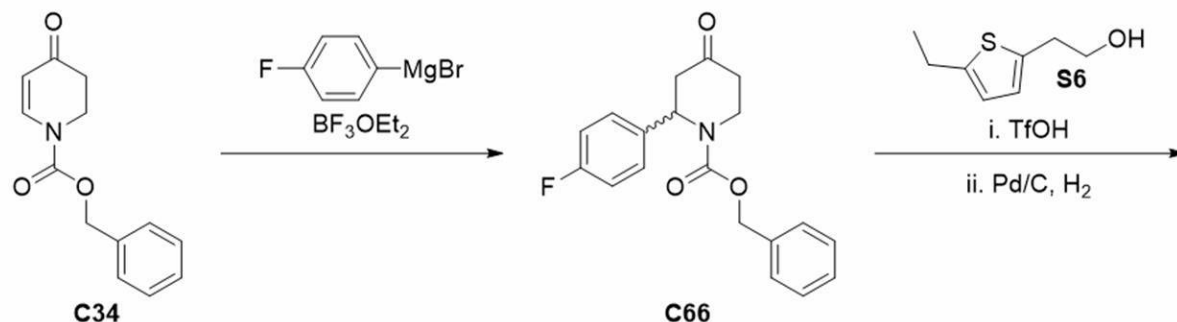
20

30

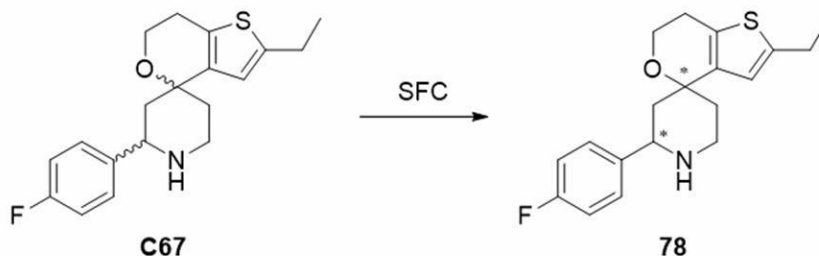
40

50

## 【化 6 1】



10



## 【 0 2 8 5】

20

工程 1 . 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル ( C 6 5 ) の合成

THF ( 2 5 m L ) 中の臭化銅 ( I ) ジメチルスルフィド錯体 ( 1 . 5 g 、 7 . 2 9 6 m m o l ) の溶液を - 7 8 まで冷却した。4 - フルオロフェニルマグネシウムプロミド ( THF 中 7 . 3 m L の 1 M 溶液、 7 . 3 0 0 m m o l ) を、添加漏斗を介してゆっくりと添加した。- 7 8 で 1 時間攪拌した後、ジエチルオキソニオ ( トリフルオロ ) ポラヌイド ( 8 9 6  $\mu$  L 、 7 . 2 6 0 m m o l ) を添加し、5 分間攪拌した。次いで、新たに形成された複合体に、THF ( 1 5 m L ) 中のベンジル 4 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート C 3 4 ( 9 9 9 . 0 m g 、 4 . 3 2 m m o l ) の溶液を 1 時間にわたってゆっくりと添加した。- 7 8 で 2 時間攪拌した後、1 6 m L の 2 0 % N H 4 C l / 濃 N H 4 O H ( 1 : 1 ) を添加し、混合物を室温まで加温した。混合物を E t O A c ( 3  $\times$  1 0 0 m L ) で抽出し、組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、生成物である 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル C 6 6 ( 8 8 3 m g 、 3 3 % ) を得た。L C M S m / z 3 2 7 . 9 3 [ M + H ] + 。

30

## 【 0 2 8 6】

工程 2 . 2 - エチル - 2 ' - ( 4 - フルオロフェニル ) スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピラン - 4 , 4 ' - ピペリジン ] ( C 6 7 ) の合成

ジオキサン ( 2 m L ) 中の 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル C 6 6 ( 1 1 5 m g 、 0 . 3 5 1 3 m m o l ) 及び 2 - ( 5 - エチル - 2 - チエニル ) エタノール S 6 ( 5 5 m g 、 0 . 3 5 2 0 m m o l ) の溶液を 0 まで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸 ( 9 5  $\mu$  L 、 1 . 0 7 4 m m o l ) で滴加処理した。混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、室温まで温めた。さらに 3 0 分後、飽和重炭酸ナトリウムを添加し、混合物を D C M ( 3  $\times$  3 m L ) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : ヘキサン中の 0 ~ 3 0 % E t O A c ) による精製により、C B z 保護中間体をもたらし、これを P d / C ( 3 8 m g の 1 0 重量 % 、 0 . 0 3 5 7 1 m m o l ) で直ちに処理し、M e O H ( 1 0 m L ) 中に溶解した。反応液をパージして排気し ( 3 回 ) 、水素バルーン雰囲気下で攪拌した。1 時間後、混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : D C M 中の M e O H 中の 0 ~ 1 0 % 0 . 7 M

40

50

アンモニア)による精製により、2-エチル-2'-(4-フルオロフェニル)スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン]C67(32 mg、26%)を提供した。LCMS m/z 332.03 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0287】

工程3. 2-エチル-2'-(4-フルオロフェニル)スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン](78)の合成

ラセミ化合物2-エチル-2'-(4-フルオロフェニル)スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン]C67(26 mg、0.07292 mmol)を、キラルSFC分離によって4つの構成立体異性体に分離した。カラム: Daicel Chiralpak (登録商標)AD-H、10×250 mm; 移動相: 15% EtOH (5 mM アンモニア)、85% 二酸化炭素。ピークAにより、2-エチル-2'-(4-フルオロフェニル)スピロ[6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピラン-4,4'-ピペリジン]78(3.2 mg、42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.53-7.31 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 2H), 6.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.37-3.17 (m, 1H), 3.14-2.94 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.80 (dd, J = 13.6, 11.6 Hz, 1H), 1.31-1.25 (m, 4H)。LCMS m/z 331.53 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【実施例2】

#### 【0288】

化合物のAPO L1阻害剤の特性を検出及び測定するためのアッセイ

MultiTox-Fluorマルチプレックス細胞毒性アッセイ

MultiTox-Fluorマルチプレックス細胞毒性アッセイは、培養ウェル中の生細胞及び死細胞の数を同時に測定する、単一試薬添加、均質な蛍光アッセイである。アッセイは、二つの別個のプロテアーゼ活性を検出することによって、細胞生存率及び細胞傷害性を測定する。生細胞プロテアーゼ活性は、インタクトな生細胞に限定され、蛍光発生性細胞浸透性ペプチドグリシル-フェニルアラニルアミノフルオロクマリン(GF-AFC)基質を使用して測定される。基質はインタクトな細胞に入り、そこで切断されて生細胞の数に比例する蛍光シグナルを生成する。この生細胞プロテアーゼ活性マーカーは、膜の完全性の喪失、及び周囲の培養培地への漏出時に不活性になる。第二の細胞不透過性蛍光ペプチド基質(ビス-AAF-R110基質)を使用して、膜の完全性を失った細胞から放出された死細胞プロテアーゼを測定する。死細胞と生細胞との比を使用して、データを正規化する。

#### 【0289】

簡潔に述べると、tet誘導性トランスジェニックAPO L1 T-REx-HEK293細胞株を、50 ng/mLのtetと共に、3-(2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル)-N-(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)プロペンアミド10.03、3.24、1.13、0.356、0.129、0.042、0.129、0.0045、0.0015、0.0005 μMの存在下で、加湿した37 °Cのインキュベーター内で24時間二重にインキュベートして、APO L1を誘導した。MultiTox試薬を各ウェルに加え、インキュベーター内に戻してさらに30分間置いた。プレートをEnVisionプレートリーダーで読み取った。死細胞と生細胞との比を使用して正規化し、Genedata Screener(スイス、バーゼル)ソフトウェアを使用してデータをインポート、分析、及び適合させた。データは、対照、tetなし(生存率100%)、及び50 ng/mL tet処理(生存率0%)の割合を使用して正規化され、Smart Fitを使用して適合された。MultiToxアッセイの試薬、方法、及び完全なプロトコルを以下に記載する。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 6. Multi-Tox アッセイで使用される試薬

| 試薬                                                          | カタログ番号              | ベンダー                        |    |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|----|
| 384 ウェル、透明、平底組<br>織培養処理、ポリ-D リジ<br>ンコーティング                  | 356663              | Corning (ニューヨーク<br>州コーニング)  |    |
| 384 ウェル丸底ポリプロピ<br>レンプレート                                    | 3656                | CoStar (ニューヨーク<br>州コーニング)   | 10 |
| ユニバーサルプレートリッ<br>ド                                           | 250002              | Thermo Fisher (ウォル<br>サム)   |    |
| Bravo 384 ウェル用の<br>Axygen 30 $\mu$ L チップ                    | VT-384-31UL-<br>R-S | Corning (ニューヨーク<br>州コーニング)  |    |
| MultiTox-Fluor マルチプ<br>レックス細胞毒性アッセイ                         | G9202               | Promega (ウイスコン<br>シン州マディソン) | 20 |
| 225cm <sup>2</sup> フラスコ、アング<br>ルネック、処理済み、通気<br>キャップ         | 431082              | Corning (ニューヨーク<br>州コーニング)  |    |
| ダルベッコリン酸緩衝生理<br>食塩水 (DPBS)、カルシ<br>ウム、及びマグネシウムを<br>含まない      | 14190-136           | Thermo Fisher (ウォル<br>サム)   |    |
| ダルベッコ改変イーグル培<br>地(DMEM)、高グルコー<br>ス、グルタミンなし、ピル<br>ビン酸ナトリウムなし | 11960-077           | Thermo Fisher (ウォル<br>サム)   | 30 |
| ウシ胎仔血清 (FBS)、テ<br>トラサイクリンを含まな<br>い、米国産                      | 631368              | タカラ (日本、草津)                 | 40 |

【表 6 - 2】

| 試薬                           | カタログ番号    | ベンダー                  |
|------------------------------|-----------|-----------------------|
| L-グルタミン、200mM                | 25030-081 | Thermo Fisher (ウォルサム) |
| ペニシリン-ストレプトマイシン、10,000 単位/mL | 15140-122 | Thermo Fisher (ウォルサム) |
| ブラストサイジン S HCl、10mg/mL       | A11139-03 | Thermo Fisher (ウォルサム) |
| テトラサイクリン塩酸塩                  | T7660 -5G | Sigma (ミズーリ州、セントルイス)  |
| ピューロマイシン二塩酸塩、10mg/mL         | A11138-03 | Thermo Fisher (ウォルサム) |
| トリプシン-EDTA                   | 25300-054 | Thermo Fisher (ウォルサム) |

10

20

【表 7】

表 7. Multi-Tox アッセイで使用される装置

| 機器              | モデル       | 供給源                  | 場所              |
|-----------------|-----------|----------------------|-----------------|
| Bravo           | 16050-101 | Agilent Technologies | カリフォルニア州、サンタクララ |
| Multidrop Combi | N/A       | Thermo Scientific    | マサチューセッツ州、ウォルサム |
| EnVision        | N/A       | PerkinElmer          | マサチューセッツ州、ウォルサム |

30

## 【0290】

## 多毒性アッセイプロトコル

tet 誘導性発現系 (T R E x (商標)、Invitrogen、カリフォルニア州、カールスバッド)、ならびにアデノ随伴ウイルス部位 1 pAAVS1 Puro APOL1 G0 又は pAAVS1 Puro APOL1 G1 又は pAAVS1 Puro APOL1 G2 クローンを含有するヒト胚性腎臓 (HEK293) 細胞株 G0 DC2.13、G1 DC3.25、及び G2 DC4.44 を、細胞増殖培地 (DMEM 溶液、10% Tet を含まない FBS、2 mM L-グルタミン、100 単位/mL ペニシリン-ストレプトマイシン、5 µg/mL ブラストサイジン S HCl、1 µg/mL ピューロマイシン二塩酸塩) 中、T-225 フラスコ中約 90% の培養密度で増殖させた。細胞を DPBS で洗浄し、次いでトリプシン処理してフラスコから解離させた。培地を使用してトリプシンをクエンチし、次いで細胞を 200 g でベレット化し、新鮮な細胞アッセイ培地 (DMEM 溶液、2% Tet を含まない FBS、2 mM L-グルタミン、100 単位/mL ペニシリン-ストレプトマイシン) 中に再懸濁した。細胞を計数し、 $1.17 \times 10^6$  細胞/mL に希釈した。20 µL の細胞 (23,400 / ウェル) を、MultiDrop ディスペンサーを使用して 384 ウェルポリ-D-リジンコーティング

40

50

プレートの各ウェルに分注した。次いで、プレートを室温で一時間インキュベートした。

【0291】

テトラサイクリンは、A P O L 1 発現を誘導するために必要である。水中の 1 m g / m L の t e t ストックを、細胞アッセイ培地中の 2 5 0 n g / m L ( 5 x ) に希釈した。6 0 μ L の細胞アッセイ培地 ( t e t 対照なし ) を、カラム 1 及び 2 4 に分注し、3 8 4 - P P - 丸底プレート中の 6 0 μ L の 5 X t e t を、M u l t i d r o p ディスペンサーでカラム 2 ~ 2 3 に分注した。

【0292】

グローバル化合物アーカイブからのアッセイレディプレートを、テンプレート 3 8 4 \_ A P O L 1 C e l l \_ D R 1 0 n 2 \_ 5 0 u M \_ v 3 を使用して注文した。化合物を D M S O 中 2 0 0 n L で分注した。最終最高濃度は 1 0 μ M で、M u l t i T o x アッセイでは、1 0 点 3 倍希釈を二重に行った。

【0293】

2 0 μ L を 5 X t e t プレートから A R P に移し、混合し、次いで 5 μ L の 5 X t e t と化合物を細胞プレートに移し、B r a v o を使用して混合した。細胞プレートを、加湿 3 7 の 5 % C O 2 インキュベーターに 2 4 時間置いた。

【0294】

M u l t i T o x - F l u o r M u l t i p l e x C y t o t o x i c i t y A s s a y を、製造業者のプロトコルにしたがって行った。細胞を t e t 及び化合物と 2 4 時間インキュベートした後、2 5 μ L の 1 x M u l t i T o x 試薬を、M u l t i d r o p ディスペンサーを使用して各ウェルに添加し、プレートをプレート振盪器 ( 6 0 0 r p m ) 上に 2 分間置き、次いで短時間遠心分離し、3 7 のインキュベーターに 3 0 分間戻した。細胞生存率 ( 励起 : 4 0 0 n m 、発光 : 4 8 6 n m ) 及び細胞傷害性 ( 励起 : 4 8 5 n m 、発光 : 5 3 5 n m ) を、E n V i s i o n プレートリーダーを使用して読み取った。死細胞 ( 細胞傷害性 ) と生細胞 ( 生存率 ) の比が報告された。データをエクスポートし、G e n e d a t a で分析した。データは、対照、t e t なし ( 生存率 1 0 0 % ) 、及び 5 0 n g / m L t e t 処理 ( 生存率 0 % ) の割合を使用して正規化され、G e n e d a t a の S m a r t F i t 設定を使用して適合された。

【0295】

化合物 1 ~ 7 8 の効力データ

式 I の化合物は、A P O L 1 活性の阻害剤として有用である。以下の表 8 は、上記の手順を使用して、化合物 1 ~ 7 8 の I C 5 0 を説明する。上記の手順を使用して、式 I の任意の化合物の効力を決定してもよい。以下の表 8 では、以下の意味が適用される。I P 5 0 ( すなわち、細胞増殖の I C 5 0 ) については、“ + + + ” は < 0 . 1 μ M 、 “ + + ” は 0 . 1 ~ 0 . 5 μ M 、 “ + ” は > 0 . 5 ~ 1 . 0 μ M を意味する。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8. 化合物 1~78 の効力データ

| 化合物番号 | IP <sub>50</sub> (nM) | 化合物番号 | IP <sub>50</sub> (nM) | 化合物番号 | IP <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 1     | ++                    | 27    | +++                   | 53    | +++                   |
| 2     | ++                    | 28    | ++                    | 54    | +++                   |
| 3     | ++                    | 29    | +                     | 55    | ++                    |
| 4     | ++                    | 30    | +                     | 56    | +++                   |
| 5     | +++                   | 31    | ++                    | 57    | +++                   |
| 6     | +++                   | 32    | ++                    | 58    | ++                    |
| 7     | ++                    | 33    | +++                   | 59    | ++                    |
| 8     | ++                    | 34    | ++                    | 60    | ++                    |
| 9     | ++                    | 35    | ++                    | 61    | ++                    |
| 10    | ++                    | 36    | ++                    | 62    | ++                    |
| 11    | +                     | 37    | +                     | 63    | ++                    |
| 12    | +                     | 38    | ++                    | 64    | ++                    |
| 13    | +                     | 39    | +                     | 65    | ++                    |
| 14    | +                     | 40    | +++                   | 66    | ++                    |
| 15    | +                     | 41    | ++                    | 67    | ++                    |
| 16    | +                     | 42    | +                     | 68    | ++                    |
| 17    | +                     | 43    | ++                    | 69    | ++                    |
| 18    | +                     | 44    | +                     | 70    | ++                    |
| 19    | +                     | 45    | +++                   | 71    | ++                    |
| 20    | +                     | 46    | ++                    | 72    | +                     |
| 21    | ++                    | 47    | +                     | 73    | +                     |
| 22    | +++                   | 48    | ++                    | 74    | +                     |
| 23    | ++                    | 49    | +++                   | 75    | +                     |
| 24    | +++                   | 50    | ++                    | 76    | +                     |
| 25    | ++                    | 51    | +++                   | 77    | +                     |
| 26    | +++                   | 52    | ++                    | 78    | +                     |

10

20

30

40

## 【0296】

## 他の実施形態

本開示は、開示される主題の非限定的で例示的な実施形態を提供するにすぎない。当業者は、本開示及び特許請求の範囲から、様々な変更、修正、及び変形が、以下の特許請求で定義される本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく行われ得ることを容易に認識するであろう。

50



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2023/012578

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                    |                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                 | Relevant to claim No. |
| A                                                    | WO 2021/220178 A1 (COMINNEK ZRT [HU];<br>SEMMELEWEIS EGYETEM [HU])<br>4 November 2021 (2021-11-04)<br>pages 62, 63; compounds 11a, 14, 15<br>----- | 1-28                  |
| A                                                    | WO 2021/252849 A1 (VERTEX PHARMA [US])<br>16 December 2021 (2021-12-16)<br>claims 1, 21, 26, 27<br>-----                                           | 1-28                  |

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
**PCT/US2023/012578**

| Patent document cited in search report | Publication date  | Patent family member(s) | Publication date  |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| <b>WO 2008155132 A1</b>                | <b>24-12-2008</b> | <b>CA 2690249 A1</b>    | <b>24-12-2008</b> |
|                                        |                   | <b>CN 101835784 A</b>   | <b>15-09-2010</b> |
|                                        |                   | <b>EP 2020414 A1</b>    | <b>04-02-2009</b> |
|                                        |                   | <b>EP 2170903 A1</b>    | <b>07-04-2010</b> |
|                                        |                   | <b>ES 2393161 T3</b>    | <b>19-12-2012</b> |
|                                        |                   | <b>JP 2010530395 A</b>  | <b>09-09-2010</b> |
|                                        |                   | <b>US 2010190813 A1</b> | <b>29-07-2010</b> |
|                                        |                   | <b>WO 2008155132 A1</b> | <b>24-12-2008</b> |
| -----                                  |                   |                         |                   |
| <b>WO 2021220178 A1</b>                | <b>04-11-2021</b> | <b>NONE</b>             |                   |
| -----                                  |                   |                         |                   |
| <b>WO 2021252849 A1</b>                | <b>16-12-2021</b> | <b>AU 2021286666 A1</b> | <b>19-01-2023</b> |
|                                        |                   | <b>CA 3185144 A1</b>    | <b>16-12-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CN 115867532 A</b>   | <b>28-03-2023</b> |
|                                        |                   | <b>EP 4165023 A1</b>    | <b>19-04-2023</b> |
|                                        |                   | <b>US 2023014907 A1</b> | <b>19-01-2023</b> |
|                                        |                   | <b>WO 2021252849 A1</b> | <b>16-12-2021</b> |
| -----                                  |                   |                         |                   |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

| (51)国際特許分類               | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/444 (2006.01) | A 6 1 K 31/444 |             |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)  | A 6 1 P 13/12  |             |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P 35/00  |             |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1       |

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

弁理士 石川 大輔

- (74)代理人 230113332  
 弁護士 山本 健策
- (72)発明者 センター, ティモシー ジェイ.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 アングル, サマンサ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 プロドニー, マイケル エー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ツアオ, ジンロン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 カム, ジョン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 デーキン, レスリー エー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ドルギフ, エレナ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ゲイル-デイ, ザッカリー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 クルーガー, エレイン ピー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ナンタクマール, スガンティニ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 オルセン, ジェシカ エイチ.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 シミズ, アキラ ジェイ.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ストーン, スティーブン ディー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ワン, ハオシュアン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB31 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB26  
 ZC41