

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6039100号
(P6039100)

(45) 発行日 平成28年12月7日 (2016. 12. 7)

(24) 登録日 平成28年11月11日 (2016. 11. 11)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 217/26 (2006. 01)

C O 7 D 217/26 C S P

C O 7 D 285/10 (2006. 01)

C O 7 D 285/10

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

A 6 1 K 31/472 (2006. 01)

A 6 1 K 31/472

請求項の数 16 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-544586 (P2015-544586)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月25日 (2013. 11. 25)
 (65) 公表番号 特表2016-501214 (P2016-501214A)
 (43) 公表日 平成28年1月18日 (2016. 1. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/060381
 (87) 国際公開番号 W02014/087298
 (87) 国際公開日 平成26年6月12日 (2014. 6. 12)
 審査請求日 平成27年8月7日 (2015. 8. 7)
 (31) 優先権主張番号 61/732, 617
 (32) 優先日 平成24年12月3日 (2012. 12. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート235
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀
 (74) 代理人 100174447
 弁理士 龍田 美幸

最終頁に続く

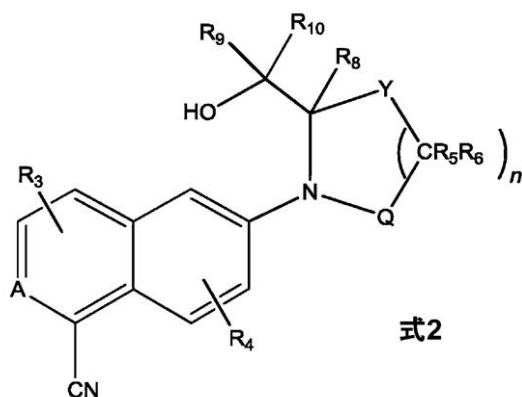
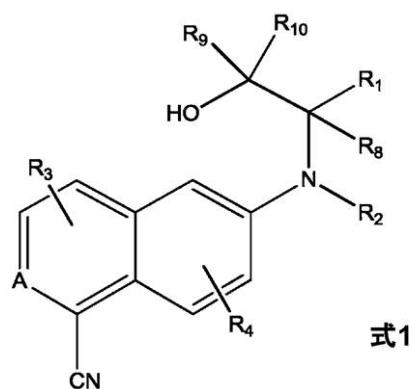
(54) 【発明の名称】 新規選択的アンドロゲン受容体モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

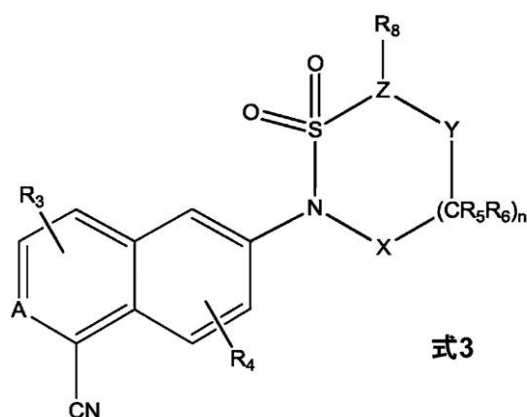
【請求項1】

式1、2または3の化合物：

【化 1】



10



20

[式中、Aは、Nまたは $-CR_0$ であり、ここで、 R_0 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、ペルフルオロアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、

XおよびYは、独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ または $-CR_aR_b-$ であり、ここで、 R_a および R_b は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであるか、または、 R_a および R_b は、一緒に、 $-(CH_2)_j-$ 、 $-(CHR_c)_j-$ または $-(CR_cR_d)_j-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_c および R_d は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、jは、2、3、4または5であり、

30

Zは、 $-CR_e-$ または $-N-$ であり、ここで、 R_e は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、

40

R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルオキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルカルボニルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルであり、

R_2 は、独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、

R_3 および R_4 は、独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシ、アリール、ヘテロ

50

アリール、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルコキシルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルであり、

R_5 および R_6 は、独立に、水素、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシ、アリール、ヘテロアリールであるか、または、 R_5 および R_6 は、一緒に、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-(CHR_7)_k-$ または $-(CR_{7a}R_{7b})_k-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_7 、 R_{7a} および R_{7b} は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 k は、2、3、4 または 5 であり、

10

R_8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、1、2 もしくは 3 個のフッ素原子で置換されているアリール、ペルフルオロアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであるか、または、 R_1 および R_8 は、一緒に、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CHR_f)_m-$ または $-(CR_fR_g)_m-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_f および R_g は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 m は、2、3、4 または 5 であり、

R_9 および R_{10} は、独立に、水素、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシ、アリール、ヘテロアリールであるか、または、 R_9 および R_{10} は、一緒に、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CHR_h)_p-$ または $-(CR_hR_i)_p-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_h および R_i は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 p は、2、3、4 または 5 であり、

20

Q は、 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ または $-(CR_sR_t)_q-$ であり、ここで、 R_s および R_t は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 q は、0、1、2 または 3 であり、 n は、0、1、2、3、4 または 5 である」、または

30

薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

式 1 [式中、 R_1 および R_2 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、 R_3 および R_4 は、いずれも水素である] を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

R_1 および R_2 が、独立に、メチル、エチルまたはプロピルである、請求項 2 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

40

式 2 [式中、 Q は、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ または $-(CR_sR_t)_q-$ であり、ここで、 R_s および R_t は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、 q は、1 または 2 である] を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

Q が $-CO-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 3 [式中、 X および Y は、独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ または $-CR_aR_b-$ であり、ここで、 R_a および R_b は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールである]

50

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

X および Y が、独立に、 $-CH_{\underline{2}}-$ 、 $-CHR_{\underline{a}}-$ または $-CR_{\underline{a}}R_{\underline{b}}-$ であり、ここで、 $R_{\underline{a}}$ および $R_{\underline{b}}$ が、独立に、メチル、エチルである、請求項 6 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(3S)-3-エチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル
 6-[(3R)-1, 1-ジオキシド-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(3R)-1, 1-ジオキシド-3-(2-フェニルエチル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[1-メチル-(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-{(3R)-1, 1-ジオキシド-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] ナフタレン-1-カルボニトリル；
 6-[(4R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-{(3R)-1, 1-ジオキシド-3-(3-フェニル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-(4, 4-ジメチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-(6, 6-ジオキシド-6-チア-5, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタ-5-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4R)-4-(3-メチルベンジル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4R)-6-エチル-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4S)-4-(4-メチルフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4R)-4-(4-メチルフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4S)-4-(3-メチルフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；
 6-[(4S)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；および、
 6-(1, 1-ジオキシド-4-プロピル-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

- 6- { [(2R, 3S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R)-2-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] アゼチジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2S)-2-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] アゼチジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {メチル-[(2R, 3R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {メチル-[(2R, 3S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル; 10
- 6- {(2R)-2-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピペリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R)-2-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピペリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R, 5R)-2-メチル-5-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R, 5R)-2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチルピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(5R)-2-オキソ-5-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル; 20
- 6- {(5S)-2-オキソ-5-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R)-2-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R)-2-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2S)-2-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2S)-2-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル; 30
- 6- {(2S, 5S)-2-メチル-5-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- {(2R, 5R)-2-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチルピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;
- 6- ((2R, 3S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イルアミノ)-1-ナフトニトリル;
- 6- ((R)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) アゼチジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;
- 6- ((S)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) アゼチジン-1-イル)-1-ナフトニトリル 40
- 6- (メチル((2R, 3R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ)-1-ナフトニトリル;
- 6- (メチル((2R, 3S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ)-1-ナフトニトリル;
- 6- ((R)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;
- 6- ((R)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;
- 6- ((2R, 5R)-2-メチル-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル; 50

6-((2R, 5R)-2-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((R)-2-オキソ-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((S)-2-オキソ-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((R)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((R)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((S)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((S)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；
 6-((2S, 5S)-2-メチル-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル；および、
 6-((2R, 5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリルからなる群から選択される化合物、または薬学的に許容できるその塩。

10

【請求項9】

20

6-[(3R)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項10】

6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項11】

6-[(4R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項12】

6-[(4S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、または薬学的に許容できるその塩。

30

【請求項13】

6-(メチル-((2R, 3R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-1-ナフトニトリル、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩を含む医薬組成物。

【請求項15】

アンドロゲン受容体の活性をモジュレートするために用いるための、請求項14に記載の組成物。

40

【請求項16】

障害または状態を治療するために用いるための、請求項14に記載の組成物であって、前記障害または状態が、貧血、拒食症、関節炎、骨疾患、筋骨格機能障害、悪液質、虚弱、高齢者における加齢に関する機能低下、成長ホルモン欠損症、造血障害、ホルモン補充、筋力および／または筋機能の低下、筋ジストロフィー、手術後の筋肉損失、筋萎縮、神経変性疾患、神経筋疾患、肥満、骨粗しょう症、ならびに筋肉消耗の中から選択される組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（SARM：selective androgen receptor modulator）として有効である新規ヘテロ環式化合物に関する。本発明は、選択的アンドロゲン受容体モジュレーターを含む組成物、およびそのような化合物を調製するための方法にも関する。本発明はさらに、アンドロゲン受容体のモジュレーションに関係する疾患または障害を治療するための、これらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アンドロゲン受容体（「AR」：androgen receptor）は、内因性アンドロゲンにより活性化されて雄の性的発育および機能の誘導を媒介するリガンド活性化転写調節タンパク質である。アンドロゲンスteroidは、筋量および骨量等の雄の性徴の発育および維持、前立腺の成長、精子形成、ならびに雄の毛髪パターンを包含する多くの生理学的プロセスにおいて、重要な役割を果たす。内因性ステロイド性アンドロゲンは、テストステロンおよびジヒドロテストステロン（「DHT」：dihydrotestosterone）を包含する。ARと結合し、アンドロゲンとして（例えばエナント酸テストステロン）または抗アンドロゲンとして（例えば酢酸シプロテロン）作用するステロイド性リガンドは長年にわたって公知であり、臨床的に使用されている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

20

多様なホルモン関連状態、例えば、とりわけ、貧血、拒食症、関節炎、骨疾患、筋骨格機能障害、悪液質、虚弱、高齢者における加齢に係る機能低下、成長ホルモン欠損症、造血障害、ホルモン補充、筋力および／または筋機能の低下、筋ジストロフィー、手術後の筋肉損失、筋萎縮、神経変性疾患、神経筋疾患、肥満、骨粗しょう症ならびに筋肉消耗等の、アンドロゲン低下に関連する状態を治療および／または予防するために有用な、新たな化合物が必要である。

【課題を解決するための手段】

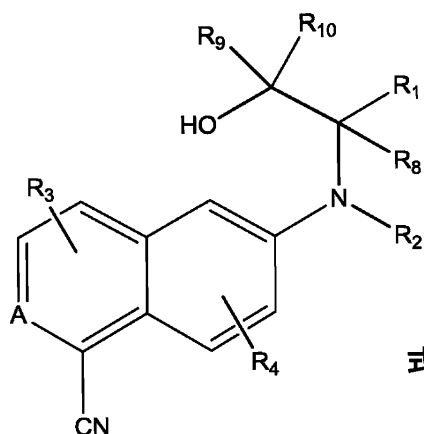
【0004】

本発明は、式1、2または3の化合物：

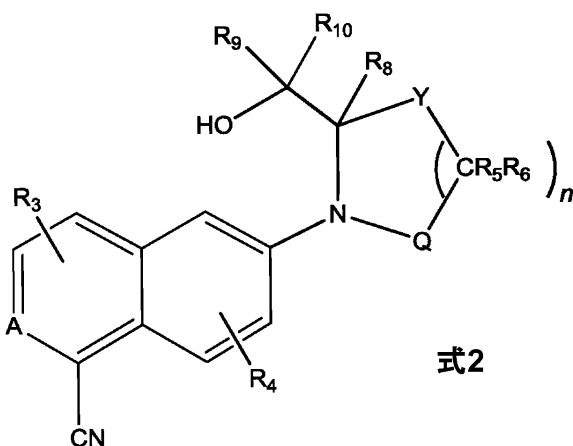
【0005】

30

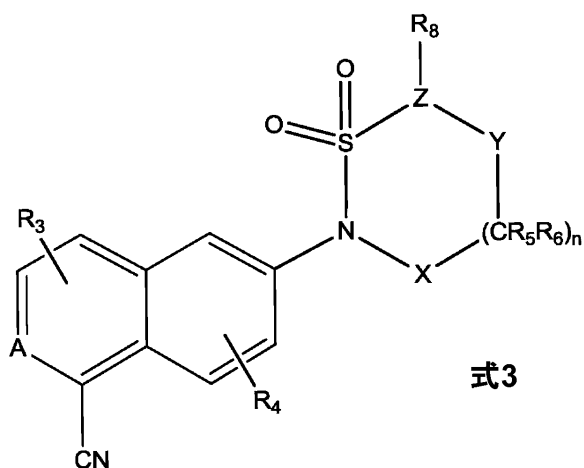
【化 1】



式1



式2



式3

〔式中、Aは、Nまたは $-CR_0-$ であり、ここで、 R_0 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、ペルフルオロアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、XおよびYは、独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ または $-CR_aR_b-$ であり、ここで、 R_a および R_b は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであるか、または、 R_a および R_b は、一緒に、 $-(CH_2)_j-$ 、 $-(CHR_c)_j-$ または $-(CR_cR_d)_j-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_c および R_d は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 j は、2、3、4または5であり、Zは、 $-CR_e-$ または $-N-$ であり、ここで、 R_e は水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、 R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルオキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルカルボニルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルであり、 R_2 は、独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、 R_3 および R_4 は、独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アル

10

20

30

40

50

キル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノ-カルボニルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルアミノカルボニルであり、 R_5 および R_6 は、独立に、水素、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリールであるか、または、 R_5 および R_6 は、一緒に、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-(CHR_7)_k-$ または $-(CR_{7a}R_{7b})_k-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_7 、 R_{7a} および R_{7b} は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 k は、2、3、4 または 5 であり、 R_8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、アリール、1、2 もしくは 3 個のフッ素原子で置換されているアリール、ペルフルオロアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであるか、または、 R_1 および R_8 は、一緒に、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CHR_f)_m-$ または $-(CR_fR_g)_m-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_f および R_g は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 m は、2、3、4 または 5 であり、 R_9 および R_{10} は、独立に、水素、または $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖ペルフルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリールであるか、または、 R_9 および R_{10} は、一緒に、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CHR_h)_p-$ または $-(CR_hR_i)_p-$ を含む鎖を形成し、ここで、 R_h および R_i は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 p は、2、3、4 または 5 であり、 Q は、 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ または $-(CR_sR_t)_q-$ であり、ここで、 R_s および R_t は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、ここで、 q は、0、1、2 または 3 であり、 n は、0、1、2、3、4 または 5 である」、または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0006】

本発明は、不十分なアンドロゲン活性および／または同化活性に関連する疾患および状態の治療に有用な選択的アンドロゲン受容体モジュレーターである新規化合物に関する。本発明はさらに、そのようなSARMを含む医薬組成物ならびにそのような疾患および状態を治療および／または予防する方法を提供する。したがって、本発明は、式1を有する化合物〔式中、 R_1 および R_2 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、 R_3 および R_4 は、いずれも水素である〕を提供する。

【0007】

式1を有する化合物の特定の実施形態において、 R_1 および R_2 は、独立に、メチル、エチルまたはプロピルである。式2を有する化合物の別の実施形態において、 Q は、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ または $-(CR_sR_t)_q-$ であり、ここで、 R_s および R_t は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、 q は、1 または 2 である。式2を有する化合物のまた別の実施形態において、 Q は $-CO-$ である。

【0008】

式3を有する化合物の特定の実施形態において、 X および Y は、独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ または $-CR_aR_b-$ であり、ここで、 R_a および R_b は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール

10

20

30

40

50

、またはアルキルヘテロアリールである。式3を有する化合物の別の実施形態において、XおよびYは、独立に、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}_a-$ または $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ であり、ここで、 R_a および R_b は、独立に、メチルまたはエチルである。

【0009】

ある特定の具体的な実施形態において、本発明の化合物は、

6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(3S)-3-エチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル

6-[(3R)-1, 1-ジオキシド-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル； 10

6-[(3R)-1, 1-ジオキシド-3-(2-フェニルエチル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[1-メチル-(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-{(3R)-1, 1-ジオキシド-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2-チアジアゾリジン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル； 20

6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル] ナフタレン-1-カルボニトリル；

6-[(4R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(4S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-{(3R)-1, 1-ジオキシド-3-(3-フェニル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-(4, 4-ジメチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル； 30

6-(6, 6-ジオキシド-6-チア-5, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-5-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(4R)-4-(3-メチルベンジル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(4R)-6-エチル-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(4S)-4-(4-メチルフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル； 40

6-[(4R)-4-(4-メチルフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(4S)-4-(3-メチルフェニル)-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；

6-[(4S)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル] イソキノリン-1-カルボニトリル；および、

6-(1, 1-ジオキシド-4-プロピル-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル) イソキノリン-1-カルボニトリルからなる群から選択される、または薬学的に許容できるその塩である。

【0010】

ある特定の具体的な実施形態において、本発明の化合物は、

6- { [(2 R, 3 S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R) - 2- [(1 R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] アゼチジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 S) - 2- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] アゼチジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- {メチル [(2 R, 3 R) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- {メチル [(2 R, 3 S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R) - 2- [(1 R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピペリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R) - 2- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピペリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R, 5 R) - 2-メチル-5- [(1 R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R, 5 R) - 2- [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] -5-メチルピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (5 R) - 2-オキソ-5- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (5 S) - 2-オキソ-5- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R) - 2- [(1 R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R) - 2- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 S) - 2- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 S) - 2- [(1 R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 S, 5 S) - 2-メチル-5- [(1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] ピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- { (2 R, 5 R) - 2- [(1 S) - 1-ヒドロキシエチル] -5-メチルピロリジン-1-イル} イソキノリン-1-カルボニトリル;

6- ((2 R, 3 S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル アミノ) -1-ナフトニトリル;

6- ((R) - 2- ((R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) アゼチジン-1-イル) -1-ナフトニトリル;

6- ((S) - 2- ((S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) アゼチジン-1-イル) -1-ナフトニトリル

6- (メチル ((2 R, 3 R) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ) -1-ナフトニトリル;

6- (メチル ((2 R, 3 S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ) -1-ナフトニトリル;

6- ((R) - 2- ((R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル) -1-ナフトニトリル;

6- ((R) - 2- ((S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル) -1-ナフトニトリル;

10

20

30

40

50

6-((2R, 5R)-2-メチル-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((2R, 5R)-2-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((R)-2-オキソ-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((S)-2-オキソ-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((R)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((R)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((S)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((S)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル;

6-((2S, 5S)-2-メチル-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル; および、

6-((2R, 5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリルからなる群から選択される、または薬学的に許容できるその塩である。

【0011】

特に好ましい実施形態は、6-[(3R)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、6-[(3S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、6-[(4R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、6-[(4S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル、および6-(メチル-((2R, 3R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-1-ナフトニトリル、または薬学的に許容できるその塩を包含する。

【0012】

本発明は、式1、2もしくは3を有する化合物、または薬学的に許容できるその塩と、薬学的な許容できる担体とを含む、医薬組成物も提供する。本発明は、それを必要とする対象において、アンドロゲン受容体の活性をモジュレートするための方法であって、前記アンドロゲン受容体を、有効量の式1、2または3を有する化合物と接触させ、それにより、前記アンドロゲン受容体の活性をモジュレートするステップを含む、方法も提供する。

【0013】

本発明は、対象においてアンドロゲン受容体の調節異常に関係する障害または状態を治療する方法であって、対象に、治療有効量の式1、2または3を有する化合物を投与するステップを含む、方法も提供する。ある特定の実施形態において、該方法によって治療される障害または状態は、貧血、拒食症、関節炎、骨疾患、筋骨格機能障害、悪液質、虚弱、高齢者における加齢に関する機能低下、成長ホルモン欠損症、造血障害、ホルモン補充、筋力および/または筋機能の低下、筋ジストロフィー、手術後の筋肉損失、筋萎縮、神経変性疾患、神経筋疾患、肥満、骨粗しょう症、ならびに筋肉消耗の中から選択される。

【0014】

本発明の化合物は、本明細書において概説されている手順に従い、市販の出発材料、文献において公知の化合物、または容易に調製される中間体から、当業者に公知である標準

10

20

30

40

50

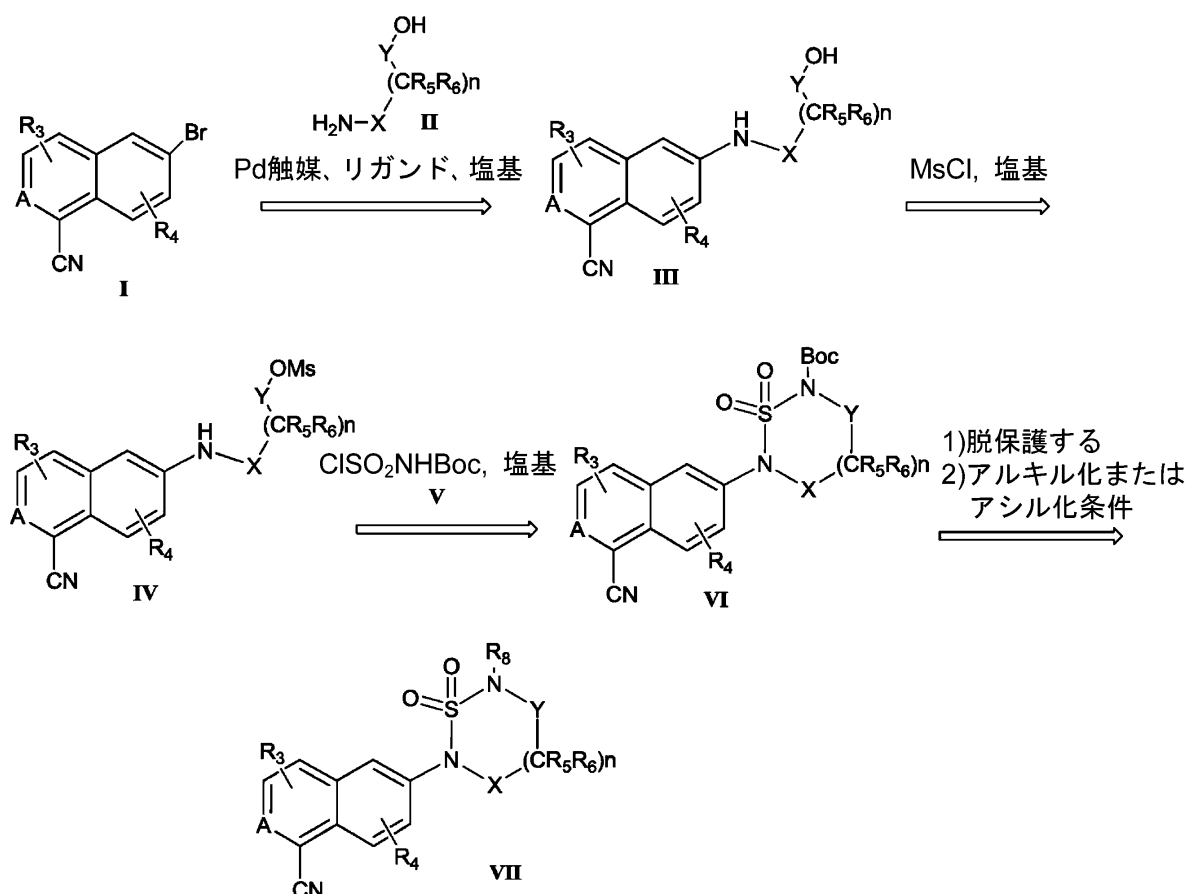
的な合成方法および手順を用いることによって調製できる。有機分子の調製ならびに官能基転換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連の科学文献から、または当分野における標準的な教科書から容易に入手することができる。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力等）が記されている場合、別段の記載がない限り、他のプロセス条件を使用してもよいことが分かるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質または溶媒に伴って変動し得る。当業者であれば、提示されている合成ステップの性質および順序は、本明細書において記述されている化合物の形成を最適化するという目的のために変動し得ることを認識するであろう。

【0015】

したがって、本明細書で提供される一般的反応スキームは、本発明の化合物の調製を例証するものである。別段の指示がない限り、反応スキームおよび付随する考察において使用されている置換基変数は、上記で示した通りに定義される。

【0016】

【化2】



【0017】

一般式 I の臭化物を、アミノアルコール I I と、Pd 触媒カップリング条件等のカップリング条件下でカップリングする。化合物 I I I のヒドロキシル基を、他の方法の中でもメシレート形成により、塩基の存在下で脱離基として活性化して、化合物 I V を発生させる。試薬 V による化合物 I V の処理により、Boc 保護中間体 V I を生成する。Boc 基脱保護、続いて中間体 NH 化合物のアルキル化またはアシル化により、一般式 V I I の化合物の化学的クラスの合成を完結させる。 R_3 および R_4 が、保護されていないアミノ、ヒドロキシルまたはカルボン酸基である生成物 V I I の調製は、合成シーケンスの適切な時点において、有機化学および脱保護の標準的な方法を使用する、対応する官能基の保護を必要とするであろう。

【0018】

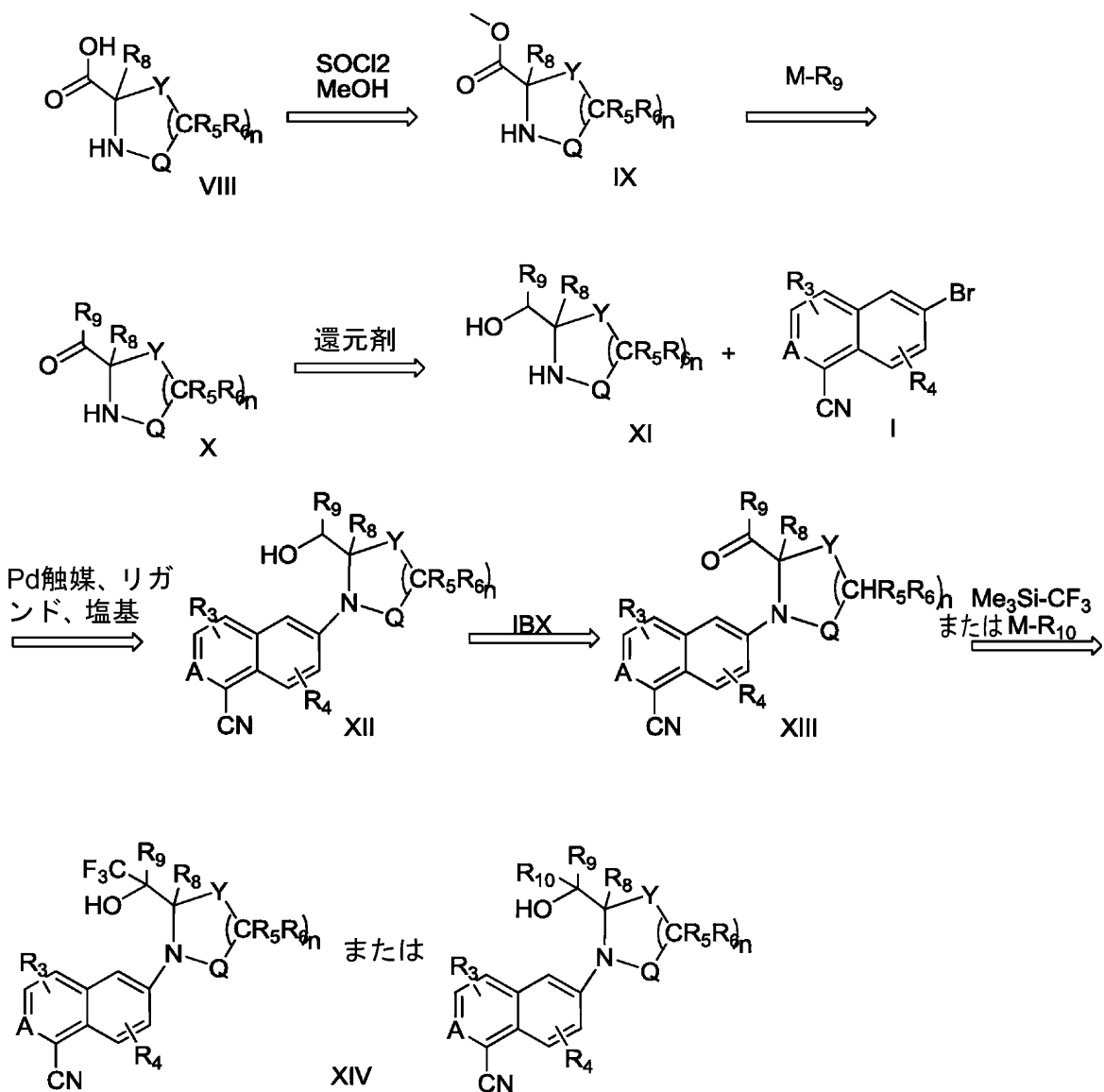
Aが炭素である化合物の調製は、6-[(3*S*)-3-メチル-1,1-ジオキド-1,2-チアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(実施例8)の合成によって例示される。

【0019】

Z(式3)がNと等しくない場合、上述したものの代替手順を適用すべきである。Aが炭素である化合物の調製は、6-[(3*S*)-3-(4-クロロフェニル)-1,1-ジオキド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリルの合成によって例示される。

【0020】

【化3】



【0021】

アミノ酸V I I Iを、標準的な酸塩化物形成プロトコールにより、メチルエステルI Xに変換する。エステルI Xは、フラグメント R_9 を送達する求核試薬 M-R_9 を使用して、対応するケトン(またはアルデヒド)Xへの転換を受ける。ケトンXを生成するための代替的なアプローチは、有機化学文献において記述されているワインレブアミド等の機能的等価物を用いることであろう。ケトまたはアルデヒド基を還元して、アミノアルコールX Iを生成し、これを、Pd触媒条件下で臭化物Iとカップリングする。化合物X I Iのヒドロキシル基を酸化して、ケトまたはアルデヒド化合物X I I Iを得、これを、 CF_3 基送達試薬、またはフラグメント R_{10} を含有する求核試薬 M-R_{10} のいずれかで処理

10

20

30

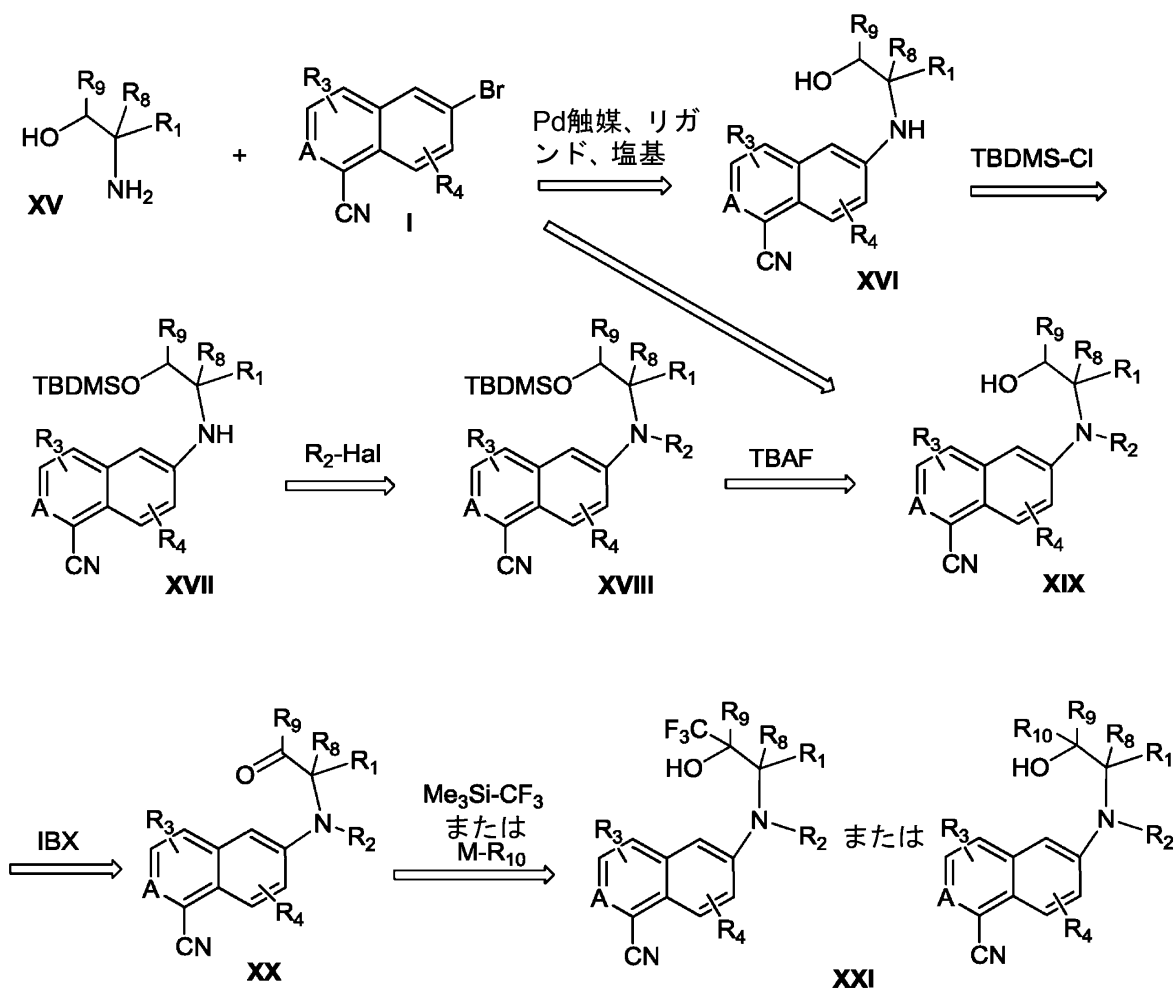
40

50

する。生成物XIVは、 R_{10} 官能基を含有し、ここで、 R_{10} は、 CF_3 または特許請求の範囲において記述されている別の基によって表され得る。保護されていないNH、OHまたはCOOH基を含有する R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 および R_{10} を持つ生成物XIVの調製は、合成シーケンスの適切な時点において、有機化学および脱保護の標準的な方法を使用する、対応する官能基の保護を必要とするであろう。

【0022】

【化4】



【0023】

アミノアルコールXVを、臭化物Iと、Pd触媒アミドカップリング条件等のカップリング条件下でカップリングする。XVIのヒドロキシル基をTBDMSまたは類似の基で保護し、XVIIのNH基を、 R_2 の組み込みによって修飾してよい。XVII中の保護基を除去して、アミノアルコールXIXをもたらす。XIXのヒドロキシル基を酸化して、ケトまたはアルデヒド化合物XXを得、これを、 CF_3 基含有試薬、またはフラグメント R_{10} を含有する求核試薬 $M-R_{10}$ のいずれかで処理する。生成物XXIは R_{10} 官能基を含有し、ここで、 R_{10} は、 CF_3 または特許請求の範囲において記述されている別の基によって表され得る。保護されていないNH、OHまたはCOOH基を含有する R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 R_9 および R_{10} を持つ生成物XXIの調製は、合成シーケンスの適切な時点において、有機化学および脱保護の標準的な方法を使用する、対応する官能基の保護を必要とするであろう。

【0024】

本明細書において記述されているプロセスは、当技術分野において公知である任意の好適な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外線分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量

分析法等の分光学的手段によって、または、高速液体クロマトグラフィー（HPLC：high-performance liquid chromatography）、ガスクロマトグラフィー（GC：gas chromatography）、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC：gel-permeation chromatography）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC：thin layer chromatography）等のクロマトグラフィーによって、モニターすることができる。

【0025】

化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護基の化学は、例えば、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis、第4版（John Wiley & Sons、2007）において見る

10

【0026】

本明細書において別段の定義がない限り、本発明との関連で使用される科学的小および専門的用語は、当業者によって一般に理解されている意味を有する。語句「治療有効」は、化合物もしくは医薬組成物の量、または併用療法の場合においては活性成分の合わせた量を条件付けすることが意図されている。この量または合わせた量は、関連状態を治療するという目標を実現するものとなる。

【0027】

用語「治療」は、本発明について記述するために本明細書において使用される場合、別段の条件付けがない限り、予防的、緩和的、対症的、回復的または治癒的治療を遂行するための、化合物、医薬組成物または組合せの投与を意味する。治療という用語は、関連状態または疾患に関して、対象におけるあらゆる客観的または主観的改善を包括する。

20

【0028】

用語「予防的治療」は、本発明について記述するために本明細書において使用される場合、化合物、医薬組成物または組合せが、対象において、特に、関連状態に著しくかかりやすい対象または集団のメンバーにおいて、関連状態が発生するのを阻害するまたは停止させるために、対象に投与されることを意味する。

【0029】

用語「アルキル」は、単独でまたは組み合わせて、線状であっても分枝鎖状であってもよい、式 C_nH_{2n+1} の非環式の飽和炭化水素基を意味する。そのような基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-アミルおよびヘキシルを包含する。別段の定めがない限り、アルキル基は、1から6個の炭素原子を含む。炭素原子はアルキルからなり、種々の他の炭化水素含有部分は、該部分中における炭素原子の上下の数字を指定する接頭辞によって指示される、すなわち、接頭辞 $C_i \sim C_j$ は、整数「i」から整数「j」個の炭素原子を包含する部分を指示する。故に、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1から6個の炭素原子を包含するアルキルを指す。

30

【0030】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書において使用される場合、OHラジカルを意味する。用語「ヘテロ環式」は、環窒素原子（ヘテロ環が炭素原子と結合している場合）または環炭素原子（すべての場合において）を介して結合してよい飽和または部分飽和（すなわち非芳香族）ヘテロ環を指す。同じく、置換されている場合、置換基は、環窒素原子（置換基が炭素原子を介して結び付いているならば）または環炭素原子（すべての場合において）上に位置してよい。具体例は、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、オキサゼパニルおよびジアゼピニルを包含する。

40

【0031】

用語「ヘテロアリール」は、環炭素原子（すべての場合において）または適切な価数を

50

持つ環窒素原子（ヘテロ環が炭素原子と結合している場合）を介して結合している場合、芳香族ヘテロ環を指す。同じく、置換されている場合、置換基は、環炭素原子（すべての場合において）または適切な価数を持つ環窒素原子（置換基が炭素原子を介して結び付いているならば）上に位置している場合、よい。具体例は、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルを包含する。用語「シクロアルキル」は、式 C_nH_{2n-1} の単環式の飽和炭化水素基を意味する。例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを包含する。別段の定めがない限り、シクロアルキル基は、3 から 8 個の炭素原子を含む。

10

【0032】

用語「オキシ」は、二重結合酸素を意味する。用語「アルコキシ」は、メトキシラジカル等の酸素原子と結合しているアルキルラジカルを含むラジカルを意味する。そのようなラジカルの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよび tert-ブトキシを包含する。用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。

【0033】

本明細書において使用される場合、式 1、2 または 3 の化合物および 1 つまたは複数の他の治療剤の組合せに言及する用語「共投与」、「共投与される」および「組み合わせて」は、下記を包含する：

20

a. 治療を必要としている患者への、式 1、2 または 3 の化合物およびさらなる治療剤のそのような組合せの同時投与（そのような構成成分が、前記構成成分を実質的に同時に前記患者に放出する単一剤形と一緒に製剤化される場合）、

b. 治療を必要としている患者への、式 1、2 または 3 の化合物およびさらなる治療剤のそのような組合せの実質的な同時投与（そのような構成成分が、前記患者によって実質的に同時に摂取される別個の剤形中に互いに別々に製剤化され、このとき、前記構成成分は、実質的に同時に前記患者に放出される場合）、

c. 治療を必要としている患者への、式 1、2 または 3 の化合物およびさらなる治療剤のそのような組合せの順次投与（そのような構成成分が、各投与の間にかかなりの時間間隔において前記患者によって連続した時間に摂取される別個の剤形中に互いに別々に製剤化され、このとき、前記構成成分は、実質的に異なる時間に前記患者に放出される場合）、ならびに

30

d. 治療を必要としている患者への、式 1、2 または 3 の化合物およびさらなる治療剤のそのような組合せの順次投与（そのような構成成分が、前記構成成分を制御方式で放出する単一剤形中に一緒に製剤化される場合）。

【0034】

用語「添加剤」は、本明細書において、式 1、2 または 3 の化合物以外のあらゆる成分を記述するために使用される。添加剤の選択は、特定の投与モード、溶解性および安定性に対する添加剤の影響、ならびに剤形の性質等の要因にかかなりの程度まで依存することになる。用語「添加剤」は、賦形剤、担体またはアジュバントを包括する。

40

【0035】

本発明を行う 1 つの手法は、式 1、2 または 3 の化合物を、プロドラッグの形態で投与することである。故に、それ自体は薬理活性をほとんどまたは全く有し得ない式 1、2 または 3 の化合物のある特定の誘導体は、体内または体表面に投与されると、例えば、加水分解開裂、特にエステラーゼまたはペプチダーゼ酵素によって促進される加水分解開裂によって、所望の活性を有する式 1、2 または 3 の化合物に変換できる。そのような誘導体を、「プロドラッグ」と称する。プロドラッグの使用についてのさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、第 14 巻、ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) ならびに「Bioreversible Carriers in Drug De

50

sign」、Pergamon Press、1987 (E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association) において見ることができる。Nature Reviews/Drug Discovery、2008、7、355およびCurrent Opinion in Drug Discovery and Development、2007、10、550を参照することもできる。

【0036】

本発明に従うプロドラッグは、例えば、式1、2または3の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば「Design of Prodrugs」H. Bundgaard著 (Elsevier、1985) において記述されている通り、「プロ部分」として当業者

10

【0037】

故に、本発明に従うプロドラッグは、(a) 式1、2もしくは3の化合物中におけるカルボン酸のエステルもしくはアミド誘導体、(b) 式1、2もしくは3の化合物中におけるヒドロキシル基のエステル、カーボネート、カルバメート、ホスフェートもしくはエーテル誘導体、(c) 式1、2もしくは3からの化合物中におけるアミノ基のアミド、イミン、カルバメートもしくはアミン誘導体、(d) 式1、2もしくは3の化合物中におけるチオール基のチオエステル、チオカーボネート、チオカルバメートもしくはスルフィド誘導体、または(e) 式1、2もしくは3の化合物中におけるカルボニル基のオキシムもしくはイミン誘導体である。

20

【0038】

本発明に従うプロドラッグのいくつかの具体例は、

(i) 式1、2または3の化合物がカルボン酸官能基 ($-\text{COOH}$) を含有する場合、式1、2または3の化合物のカルボン酸官能基の水素が $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル (例えばエチル) または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル}) \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ (例えば $^t\text{BuC}(=\text{O})\text{OCH}_2-$) によって置き換えられている化合物等、そのエステル、

(ii) 式1、2または3の化合物がアルコール官能基 ($-\text{OH}$) を含有する場合、式1、2または3の化合物のアルコール官能基の水素が $-\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ (例えばメチルカルボニル) によって置き換えられている、またはアルコールがアミノ酸でエステル化されている化合物等、そのエステル

30

(iii) 式1、2または3の化合物がアルコール官能基 ($-\text{OH}$) を含有する場合、式1、2または3の化合物のアルコール官能基の水素が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル}) \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ によって置き換えられている化合物等、そのエーテル

(iv) 式1、2または3の化合物がアルコール官能基 ($-\text{OH}$) を含有する場合、式1、2または3の化合物のアルコール官能基の水素が $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ または $-\text{P}(=\text{O})(\text{ONa})_2$ または $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2 \text{Ca}^{2+}$ によって置き換えられている化合物等、そのホスフェート

(v) 式1、2または3の化合物が第一級または第二級アミノ官能基 ($-\text{NH}_2$ または $-\text{NHR}$ 、ここで $\text{R} \neq \text{H}$) を含有する場合、そのアミド、例えば、場合によって、式1、2または3の化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルカノイル、 $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ によって置き換えられているか、またはアミノ基がアミノ酸で誘導体化されている化合物、または、

40

(vi) 式1、2または3の化合物が第一級または第二級アミノ官能基 ($-\text{NH}_2$ または $-\text{NHR}$ 、ここで $\text{R} \neq \text{H}$) を含有する場合、そのアミン、例えば、場合によって、式1、2または3の化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ によって置き換えられている化合物

を包含する。

【0039】

式1、2または3のある特定の化合物は、それら自体が、式1、2または3の他の化合

50

物のプロドラッグとして作用し得る。式1、2または3の2つの化合物がプロドラッグの形態で一緒に結び付くことも可能である。ある特定の状況においては、式1、2または3の化合物のプロドラッグは、式1、2または3の化合物中の2つの官能基を内部的に結合させることによって、例えばラク톤を形成することによって作成され得る。

【0040】

以下での式1、2または3の化合物への言及は、化合物自体およびそのプロドラッグを包含すると解釈される。本発明は、そのような式1、2または3の化合物、ならびにそのような化合物の薬学的に許容できる塩ならびに前記化合物および塩の薬学的に許容できる溶媒和物を包含する。

【0041】

式1、2または3の化合物の薬学的に許容できる塩は、酸付加および塩基塩を包含する。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、六フッ化リン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩およびキシノホ酸塩を包含する。

【0042】

好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例は、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオールアミン塩、グリシン塩、リジン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩および亜鉛塩を包含する。酸および塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩を形成してもよい。好適な塩についての総説は、*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth* (Wiley-VCH, 2002)を参照されたい。

【0043】

式1、2または3の化合物の薬学的に許容できる塩は、3つの方法の1つまたは複数によって調製され得る：

- (i) 式1、2または3の化合物を所望の酸または塩基と反応させることによって、
- (ii) 式1、2もしくは3の化合物の好適な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することによって、または所望の酸もしくは塩基を使用して、好適な環式前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することによって、または、
- (iii) 式1、2または3の化合物の1つの塩を、適切な酸もしくは塩基との反応によって、または好適なイオン交換カラムを活用して別の塩に変換することによって。

【0044】

3つすべての反応は、典型的には溶液中で行われる。得られた塩は、凝結し、濾過によって収集されるか、または溶媒の蒸発によって回収されてよい。得られた塩中におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで変動し得る。

【0045】

式1、2または3の化合物および薬学的に許容できるその塩は、非溶媒和および溶媒和形態で存在し得る。用語「溶媒和物」は、本明細書において、式1、2もしくは3の化合物または薬学的に許容できるその塩と、1つまたは複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールを含む、分子錯体を記述するために使用される。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられ得る。

【0046】

有機水和物について現在認められている分類体系は、単離部位、チャンネル、または金属イオン配位水和物を定義するものであり、Polymorphism in Pharmaceutical Solids、K. R. Morris 著 (H. G. Brittain 編、Marcel Dekker、1995) を参照されたい。単離部位水和物は、水分子が、有機分子を介在させることによって互いに直接接触から単離されているものである。チャンネル水和物において、水分子は格子チャンネル中にあり、そこで他の水分子に隣接している。金属イオン配位水和物において、水分子は金属イオンと結合している。

【0047】

溶媒または水が密接に結合している場合、錯体は、湿度とは無関係に明確な化学量論を有することになる。しかしながら、溶媒または水の結合が弱い場合、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物のように、水／溶媒含有量は、湿度および乾燥条件に依存することになる。そのような場合には、非化学量論が基準となる。

10

【0048】

薬物および少なくとも1つの他の構成成分が化学量論的または非化学量論的量で存在する多成分錯体（塩および溶媒和物以外）も、本発明の範囲内に包含される。この種の錯体は、クラスレート（薬物－宿主包接錯体）および共結晶を包含する。後者は、典型的には、非共有結合性相互作用を介して一緒に結合している中性分子構成要素の結晶錯体として定義されるが、中性分子と塩との錯体であってもよい。共結晶は、溶融結晶化によって、溶媒からの再結晶によって、または構成成分と一緒に物理的に粉碎することによって調製でき、Chem Commun、17、1889～1896、O. Almarsson および M. J. Zaworotko 著 (2004) を参照されたい。多成分錯体の一般的な総説については、J Pharm Sci、64 (8)、1269～1288、Haleblan 著 (1975年8月) を参照されたい。

20

【0049】

以後、式1、2または3の化合物へのすべての言及は、薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、多成分錯体および液晶への、ならびに薬学的に許容できるその塩の溶媒和物、多成分錯体および液晶への言及を包含する。

【0050】

式1、2または3の化合物は、多形および／または1もしくは複数種の異性（例えば、光学、幾何または互変異性化）を呈し得る。式1、2または3の化合物は、同位体標識されていてもよい。そのような変動は、式1、2または3の化合物が、それらの構造的な特色への言及によるものであり、したがって本発明の範囲内であると定義されることが暗に示されている。

30

【0051】

1つまたは複数の不斉炭素原子を含有する式1、2または3の化合物は、2つ以上の立体異性体として存在し得る。式1、2または3の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何シス／トランス（またはZ／E）異性体が可能である。構造異性体が低エネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、互変異性化（「互変異性」）が発生し得る。これは、芳香族部分を含有する化合物中に、例えば、イミノ、ケトもしくはオキシム基、またはいわゆる原子価互変異性を含有する式1、2または3の化合物中において、プロトン互変異性の形態をとり得る。要するに、単一の化合物が複数種の異性化を呈し得るということになる。

40

【0052】

式1、2または3の化合物の薬学的に許容できる塩は、光学活性（例えば、d-乳酸またはl-リジン）である、またはラセミ（例えば、d,l-酒石酸またはd,l-アルギニン）である対イオンを含有していてもよい。シス／トランス異性体は、当業者に周知である従来の技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離することができる。

【0053】

50

個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技術は、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用するラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割を包含する。代替として、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、好適な光学活性化合物、例えばアルコール、または、式1、2または3の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、1-フェニルエチルアミンもしくは酒石酸等の塩基もしくは酸と反応させてよい。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者に周知の手段によって対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。式1、2または3のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用し、不斉樹脂上で、0から50体積%、典型的には2%から20%のイソプロパノール、および0から5体積%のアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いて、鏡像異性的に富化された形態で取得することができる。溶離物の濃縮により、富化混合物が生じる。亜臨界および超臨界流体を使用するキラルクロマトグラフィーを用いてよい。本発明のいくつかの実施形態において有用なキラルクロマトグラフィーのための方法は、当技術分野において公知である（例えば、Smith, Roger M.、Loughborough University、Loughborough、UK; Chromatographic Science Series (1998)、75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns)、223~249頁およびその中で引用されている参考文献を参照）。本明細書におけるいくつかの関連の例において、カラムは、Daicel（登録商標）Chemical Industries, Ltd.（東京、日本）の子会社である、Chiral Technologies, Inc、West Chester (Pennsylvania、USA)から入手した。

【0054】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2つの異なる種類の結晶が可能である。第一の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する1つの均質な形態の結晶が生成される、上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第二の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2つの形態の結晶が等モル量で生成される、ラセミ混合物または集塊である。ラセミ混合物中に存在する結晶形態の両方は、同一の物理的特性を有するが、真のラセミ体と比較して異なる物理的特性を有し得る。ラセミ混合物は、当業者に公知である従来の技術によって分離することができる。Stereochemistry of Organic Compounds、E. L. ElielおよびS. H. Wilen著（Wiley、1994）。

【0055】

本発明は、1個または複数の原子が、同じ原子数を有するが自然界において優勢である原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている、式1、2または3のすべての薬学的に許容できる同位体標識化合物を包含する。式1、2または3の同位体標識化合物は、概して、当業者に公知である従来の技術によって、または付随する実施例および調製において記述されているものに類似するプロセスによって、以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。特に、水素原子は重水素原子によって置き換えられていてよく、これは、そのような重水素化合物が、時に代謝に対してより抵抗性が高いためである。

【0056】

式1、2または3の化合物の活性代謝物、すなわち、薬物の投与時に、多くの場合、酸化または脱アルキル化によってインビボで形成される化合物も、本発明の範囲内に包含される。本発明に従う代謝物のいくつかの例は、

(i) 式1、2または3の化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体（ $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ）、

(i i) 式 1、2 または 3 の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体 ($-OR \rightarrow -OH$)、

(i i i) 式 1、2 または 3 の化合物が第三級アミノ基を含有する場合、その第二級アミノ誘導体 ($-NRR' \rightarrow -NHR$ または $-NHR'$)、

(i v) 式 1 の化合物が第二級アミノ基を含有する場合、その第一級誘導体 ($-NHR \rightarrow -NH_2$)、

(v) 式 1、2 または 3 の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体 ($-Ph \rightarrow -PhOH$)、および

(v i) 式 1、2 または 3 の化合物がアミド基を含有する場合、そのカルボン酸誘導体 ($-CONH_2 \rightarrow COOH$)

を包含する。

【0057】

ヒト患者への投与では、式 1、2 または 3 の化合物の総日用量は、典型的に、当然ながら投与モードに応じて、0.01mg から 500mg の範囲内である。本発明の別の実施形態において、式 1、2 または 3 の化合物の総日用量は、典型的には、0.1mg から 300mg の範囲内である。本発明のまた別の実施形態において、式 1、2 または 3 の化合物の総日用量は、典型的には、1mg から 30mg の範囲内である。総日用量は、単回または分割用量で投与されてよく、医師の裁量で、本明細書において記されている典型的な範囲外となることがある。これらの投薬量は、約 65kg から 70kg の体重を有する平均的なヒト対象に基づくものである。医師ならば、乳児および高齢者等、その体重がこの範囲外である対象のための用量を容易に決定することができるであろう。

【0058】

乾燥粉末吸入器およびエアゾールの場合、投薬量単位は、予め充填されたカプセル、プリスターもしくはポケットを活用して、または重力測定送給される投薬チャンバーを利用するシステムによって決定される。本発明に従う単位は、典型的には、1μg から 5000μg の薬物を含有する計量用量または「パフ」を投与するように構成されている。総日用量は、典型的には、単回用量で、または、さらに通例は、1日を通しての分割量として投与され得る、1μg から 20mg の範囲内となる。

【0059】

式 1、2 または 3 の化合物は、それ自体、または、慣習的な薬学的に無害の添加剤および／または添加物に加えて、効果的な用量の少なくとも 1 つの本発明の化合物を活性構成要素として含有する医薬組成物の形態で投与され得る。

【0060】

本発明の化合物の送達に好適な医薬組成物およびそれらの調製のための方法は、当業者には容易に明らかとなるであろう。そのような組成物およびそれらの調製のための方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第 19 版 (Mack Publishing Company、1995) において見ることができる。

【0061】

式 1、2 または 3 の化合物は、経口的に投与され得る。経口投与には、化合物が胃腸管に入るような嚥下が関与し得、または、化合物が口から血流に直接入る口腔もしくは舌下投与を用いてもよい。経口投与に好適な製剤は、錠剤等の固体製剤、粒子、液体または粉末を含有するカプセル剤、ロゼンジ剤 (液体充填剤を包含する)、チュアブル錠、マルチおよびナノ粒子、ゲル剤、固溶体剤、リポソーム剤、フィルム剤、オビュール剤、スプレー剤および液体製剤を包含する。

【0062】

液体製剤は、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。そのような製剤は、軟または硬カプセル剤中の充填剤として用いられ得、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロースまたは好適な油と、1つまたは複数の乳化剤および／または懸濁化剤とを含む。液体製剤は

10

20

30

40

50

、例えばサシェからの固体の再構成によって調製することもできる。

【0063】

式1、2または3の化合物は、Expert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986、LiangおよびChen著(2001)において記述されているもの等、速溶性、速崩壊性の剤形で使用してもよい。錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%から80重量%、より典型的には剤形の5重量%から60重量%を占め得る。薬物に加えて、錠剤は概して、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例は、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムを包含する。概して、崩壊剤は、1重量%から25重量%を構成することになる。本発明の一実施形態において、崩壊剤は剤形の5重量%から20重量%を構成することになる。結合剤は概して、錠剤製剤に粘着性の品質を付与するために使用される。好適な結合剤は、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ガム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースを包含する。錠剤は、ラクトース(一水和物、噴霧乾燥した一水和物、無水物等)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよびリン酸水素カルシウム二水和物等の賦形剤も含有し得る。錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80等の表面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルク等の流動促進剤も含んでいてもよい。存在する場合、表面活性剤は、錠剤の0.2重量%から5重量%を構成してよく、流動促進剤は、錠剤の0.2重量%から1重量%を構成してよい。錠剤は概して、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物等の滑沢剤も含有する。滑沢剤は概して、0.25重量%から10重量%を構成する。本発明の一実施形態において、滑沢剤は、錠剤の0.5重量%から3重量%を構成する。他の考えられる成分は、酸化防止剤、着色剤、香味剤、保存剤および矯味剤を包含する。

【0064】

例示的な錠剤は、最大約80%の薬物、約10重量%から約90重量%の結合剤、約0重量%から約85重量%の賦形剤、約2重量%から約10重量%の崩壊剤、および約0.25重量%から約10重量%の滑沢剤を含有する。

【0065】

錠剤混和物を、直接またはローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。錠剤混和物または混和物の一部は、代替として、湿式、乾式もしくは溶融顆粒化、溶融凝固、または押出した後で錠剤化してもよい。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでよく、コーティングされていてもコーティングされていなくてもよく、さらにはカプセル化されていてもよい。錠剤の製剤化については、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets、第1巻、H. LiebermanおよびL. Lachman著(Marcel Dekker、New York、1980)において論じられている。

【0066】

ヒトまたは獣医学への使用のための可食性経口フィルム剤は、典型的には、迅速溶解性または粘膜付着性であってよい柔軟な水溶性または水膨潤性の薄膜剤形であり、典型的には、式1、2または3の化合物、フィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、保湿剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調節剤および溶媒を含む。該製剤のいくつかの構成成分は、複数の機能を果たし得る。フィルム形成ポリマーは、天然多糖、タンパク質、または合成親水コロイドから選択されてよく、典型的には、0.01から99重量%の範囲内、より典型的には30から80重量%の範囲内で存在し得る。他の考えられる成分は、酸化防止

剤、着色剤、香味剤および調味料、保存剤、唾液腺刺激剤、冷却剤、共溶媒（油を包含する）、皮膚軟化剤、増量剤、消泡剤、界面活性剤ならびに矯味剤を包含する。本発明に従うフィルムは、典型的には、剥離可能な裏当て支持材または紙にコーティングされた薄い水性フィルムの蒸発乾燥によって調製される。これは、乾燥炉もしくはトンネル、典型的には複合型コーティング乾燥機内で、またはフリーズドライもしくは真空化によって為され得る。

【0067】

経口投与用の固体製剤は、即時および／または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を包含する。本発明の目的のために好適な調節放出製剤は、米国特許第6, 106, 864号において記述されている。高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子等の他の好適な放出テクノロジーの詳細は、Pharmaceutical Technology On-line、25(2)、1~14、Vermaら著(2001)において見られる。制御放出を実現するためのチューインガムの使用は、WO-A-00/35298において記述されている。

10

【0068】

式1、2または3の化合物は、血流中、筋肉中、または内臓器官中に直接投与されてもよい。そのような非経口投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下投与を包含する。非経口投与に好適なデバイスは、針（顕微針を包含する）注射器、無針注射器および注入技術を包含する。本発明の化合物は、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち、真皮にまたは経皮的に投与されてもよい。

20

【0069】

式1、2または3の化合物は、鼻腔内にまたは吸入によって、典型的には、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末（単独で、例えばラクトースとの乾式混和物中の混合物として、または例えばホスファチジルコリン等のリン脂質と混合された混合構成成分粒子としてのいずれか）の形態で、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器（好ましくは、電気流体力学を使用して霧状ミストを生成する噴霧器）もしくはネブライザーからのエアゾールスプレーとして、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンもしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン等の好適な推進剤を使用してもしくは使用せずに、または、点鼻薬として、投与することもできる。鼻腔内使用のために、粉末は、生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含み得る。

30

【0070】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器またはネブライザーは、例えば、エタノール、水性エタノール、または化合物の分散、可溶化もしくは延長放出のための好適な代替剤、溶媒としての推進剤、およびソルビタントリオレート、オレイン酸またはオリゴ乳酸等の任意選択の界面活性剤を含む、式1、2または3の化合物の溶液または懸濁液を含有する。

【0071】

乾燥粉末または懸濁液製剤における使用前に、薬物製品は、吸入による送達に好適なサイズ（典型的には5ミクロン未満）に微粉化される。これは、スパイラルジェットミル、流動床ジェットミル、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化または噴霧乾燥等の任意の適切な破碎方法によって実現することができる。

40

【0072】

吸入器または注入器において使用するための、カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース製のもの）、プリスターおよびカートリッジは、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプン等の好適な散剤基剤、および1-ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウム等の性能調節剤の混合粉体を含有するように製剤化することができる。ラクトースは、無水であっても一水和物の形態であってもよく、好ましくは後者である。他の好適な添加剤は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースを包含する

50

。

【0073】

電気流体力学を使用して霧状ミストを生成する噴霧器において使用するための好適な溶液製剤は、作動毎に1 μ gから20mgの本発明の化合物を含有し得、作動体積は、1 μ lから100 μ lまで変動し得る。典型的な製剤は、式1、2または3の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替的な溶媒は、グリセロールおよびポリエチレングリコールを包含する。

【0074】

メントールおよびレボメントール等の好適な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリナトリウム等の甘味料を、鼻腔内投与が意図されている本発明の製剤に添加してよい。鼻腔内投与用の製剤は、例えばPGAを使用して、即時および／または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を包含する。

【0075】

式1、2または3の化合物を、典型的には、等張のpH調整した滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液または溶液の滴の形態で、目または耳に直接投与してもよい。

【0076】

式1、2または3の化合物は、前述の投与モードのいずれかを使用する際の、該化合物の溶解性、溶解速度、味、バイオアベイラビリティおよび／または安定性を改善するために、シクロデキストリンおよびその好適な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマー等の可溶性の高分子実体と組み合わせることができる。薬物-シクロデキストリン錯体は、例えば、ほとんどの剤形および投与経路に概して有用であることが分かっている。包接および非包接錯体の両方を使用することができる。薬物との直接錯体形成の代替として、シクロデキストリンを補助添加物として、すなわち、担体、賦形剤または可溶化剤として使用してよい。これらの目的のために最もよく使用されるのは、アルファー、ベーターおよびガンマ-シクロデキストリンであり、その例は、国際特許公開第WO-A-91/11172号、同第WO-A-94/02518号および同第WO-A-98/55148号において見ることができる。

【0077】

例えば、特定の疾患または状態を治療することを目的として、活性化合物の組合せを投与することが望ましいことがあるという理由で、少なくとも1つが式1、2または3の化合物を含有する2つ以上の医薬組成物を、組成物の共投与に好適なキットの形態で好都合に組み合わせることは、本発明の範囲内である。故に、本発明のキットは、少なくとも1つが式1、2または3の化合物を含有する2つ以上の別個の医薬組成物、および容器、分割されたボトルまたは分割されたホイル小包等の、前記組成物を別個に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤等を包装するために使用される、よく知られたブリスターパックである。そのようなキットは、異なる剤形、例えば経口および非経口剤形を投与するため、別個の組成物を異なる投薬間隔で投与するため、または別個の組成物を互いに対して用量調整するために、特に好適である。服薬遵守を補助するために、キットは、典型的には、投与指示書を含み、いわゆる記憶補助を備えていてよい。本発明の新規化合物は、獣医学の分野においても有用である。ヒト対象について上述した使用のための非ヒト動物における使用に加えて、本発明の化合物は、ヒトの食糧消費のために飼育されている非ヒト動物を治療する上でも特に有用である。ヒト対象について上述した投薬量および剤形は、獣医学技術分野の当業者に周知である通り、様々なサイズの動物に適応するように調整することができる。

【0078】

本発明の新規化合物は、動物に投与される場合、除脂肪量を増大させ、脂肪量を低減させ、脂肪量パーセントを低減させ、除脂肪：脂肪を増大させる上で有用である。

【0079】

故に、本発明は、枝肉組成に影響を及ぼす、除脂肪量を増大させる、脂肪量を低減させる、脂肪量パーセントを低減させる、除脂肪：脂肪を増大させる、平均1日増体量（ADG）を増大させる、または動物の飼料対増体量比（F：G、feed to gain ratio）を減少させる、または動物における飼料効率を増大させる方法であって、動物に、有効量の式1、2もしくは3を有する化合物、または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法も提供する。この方法の一実施形態において、動物はフィードロット動物である。この方法の別の実施形態において、動物は仕上げ期の家畜である。

【0080】

用語「フィードロット動物」は、その肉が所与の文化または国において食用とみなされている動物を指す。いくつかの実施形態において、そのような用語は、限定されないが、ブタ（家畜豚、イノシシ）、ウシ（バイソン、牛、ヤク）、シカ（鹿、エルク、ムース）、ヒツジ（羊／子羊）、およびヤギ（山羊）を包含し得る。フィードロット動物は、肉の消費のために飼育されている、ニワトリまたはシチメンチョウ等の家禽であってもよい。

10

【0081】

用語「仕上げ期の家畜」は、通常、加工前の最後の数日間、数週間または数か月間にわたって肥育されている動物を指す。一実施形態において、仕上げ期の家畜は牛である。別の実施形態において、仕上げ期の家畜はブタである。別の実施形態において、仕上げ期の家畜はニワトリまたはシチメンチョウ等の家禽である。一実施形態において、仕上げ期の家畜は養殖魚である。

【0082】

20

好ましい実施形態において、動物は、牛またはブタである。ブタは、例えば、雌豚、子豚、育成期の豚（grower pig）または仕上げ期の豚（finisher pig）であってよい。牛は、例えば、肉牛、離乳後の仔ウシ、放牧されている仔ウシまたは子宮内の牛であってよい。

【0083】

語句「除脂肪量を増大させる」は、概して、動物における筋肉を増大させることを指し、これは、多くの場合において、ヒトの食糧消費により望ましい枝肉とみなされている。

【0084】

「脂肪量を低減させる」および「脂肪量パーセントを低減させる」は、動物における脂肪生成の低減を指す。

30

【0085】

例えば「除脂肪：脂肪を増大させる」におけるもののような語句「除脂肪：脂肪」は、概して動物における除脂肪量対動物における脂肪量の比を指す。動物における除脂肪：脂肪の増大は、多くの場合において、ヒトの食糧消費により望ましい枝肉を生成するとみなされている。

【0086】

語句「F：G」は、動物への飼料入力対動物における体重増加（出力）の比を指す。F：Gの減少は、経済的観点から、生産性を増大させる。

【0087】

本発明は、本明細書において記述されている方法の成果（例えば、ADGの増大）を実現するために、動物、特に非ヒト動物を治療するための獣医用組成物であって、有効量の式1、2もしくは3の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩を含む組成物も提供する。

40

【0088】

そのような組成物は、獣医学技術分野の当業者に公知である任意の剤形であってよい。一実施形態において、本発明の獣医用組成物は、動物への経口投与に好適な形態である。別の実施形態において、本発明の獣医用組成物は、非経口投与に好適な形態である。別の実施形態において、本発明の獣医用組成物は、インプラント、例えば、制御放出または持続放出インプラントの形態である。坐剤、または局所スプレー剤、クリーム剤もしくは軟膏剤等、当業者に公知である他の剤形を獣医用組成物に使用してよい。

50

【0089】

経口投与では、獣医用組成物は、カプセル剤、錠剤（コート錠を包含するがこれに限定されない）、ボラス剤、顆粒剤、散剤、補助食品の形態、または経口液体懸濁液もしくは液体濃縮物等の液体形態であってよい。そのような経口形態は、動物へ直接の投与に好適なこともあれば、濃縮され、例えば、動物の食糧と混合されるもしくはその中に組み込まれることによって、または動物の飲料水への溶解によって、希釈に好適なこともある。そのような形態は、獣医学技術分野の当業者に公知である。

【0090】

飼料組成物、および、動物の食糧と混合する、混和するまたは別様に組み合わせるための組成物は、動物種に応じて変動することになるが、通例は、シリアル、大豆ミール、トウモロコシ穂軸ミール、トウモロコシミール、アルファルファミール、挽き割りトウモロコシ、砂糖、サトウキビ糖蜜、穀物および／もしくは挽いた穀物（例えば、トウモロコシ、大豆）、魚粉、骨ミールならびに／または挽いた骨等であるがこれらに限定されない材料を含有し、その中に、栄養素、例えばアミノ酸、鉱塩、ビタミンおよび／または酸化防止剤を組み込んでいてもよい。本発明の化合物を、一実施形態において、動物飼養に好適な担体、例えば挽き割りトウモロコシに、コーティングするか、または別様に組み込むことができる。

10

【0091】

動物への非経口投与に好適な獣医用組成物を組成するための方法は、当技術分野において公知であり、主題発明の獣医用組成物に使用され得る。獣医学への使用のための動物への非経口投与では、本発明の化合物を、鉱物油、コーン油、ゴマ油、カーボワックス、ステアリン酸カルシウム等の従来の担体と混合してよい。一実施形態において、そのような製剤は、ペレットに成形され、注射として、または緩徐放出皮下インプラントとして投与される。注射の頻度および／または分量は、種、動物のサイズ、および成長促進度、枝肉の脂肪分の少なさの改善、または所望される飼料効率に応じて変動し得る。

20

【0092】

家禽の場合、本発明は、本明細書において記述されている方法の結果（例えば、ADGの増大、筋成長の増大、脂肪生成の減少）を家禽において実現することを目的として、SARM、例えば、式1、2もしくは3の化合物または薬学的に許容できるその塩のインオボでの投与により、家禽を治療する方法も提供する。本発明は、家禽を治療するための方法であって、有効量のSARMのインオボ投与を含む方法を提供する。本発明は、家禽を治療するための獣医用組成物、インオボ投与のための形態の前記組成物、および有効量のSARM、例えば式1、2もしくは3の化合物または薬学的に許容できるその塩と、インオボ投与に許容できる担体とを含む前記組成物も提供する。インオボは、鳥卵への種々の物質の注射、溶液槽または他の製剤化された送達システムを指す。物質を卵に注射するために利用され得る例示的なインオボ注射システムは、INOVOJECT（登録商標）自動注射デバイス（Embrex, Inc.、Durham、North Carolina）である。

30

【0093】

獣医学的方法のための式1、2または3の化合物および本明細書において記述されている組成物の有効量は、ADG、除脂肪量、除脂肪：脂肪、飼料効率の増大、または脂肪量の低減を引き起こすのに有効な量である。投与される有効量は、治療されている特定の動物種および用いられる特定の活性成分に応じて幾分変動し得るが、概して、有効量は、治療されている動物の体重1kg当たり、約0.1mgから約60mg、好ましくは約0.1mgから約30mgの化合物である。別の実施形態において、有効量は、治療されている動物の体重1kg当たり、約0.3mgから約30mgの化合物である。この量（動物の体重1kg当たり約0.1mgから約60mgの化合物）は、概して、およそ1日に動物に投与される量であるが、他の投薬頻度（例えば、1回、2日毎、または週1回）も本発明内に包含される。

40

【0094】

50

例として、インオボ投与の場合、胚重量を約1グラムから約20グラムと仮定すると、投与する化合物の有効量は、約0.0001mgから約1.2mgまでの範囲となる。別の実施形態において、式1、2または3の化合物の有効量は、該化合物で治療されている動物の1日の総飼料摂取量の約0.1から約20パーセント・パー・ミリオン（ppm）である。

【0095】

SARMのインオボ投与では、好ましくは、一実施形態において、SARMは、約E0日目から約E18日目まで卵に投与され、ここで、E0は、卵が産まれた日付を表す。

【0096】

本発明は、哺乳動物が子宮内にいるときの哺乳動物へのSARM、例えば、本明細書における式1、2もしくは3の化合物、または薬学的に許容できるその塩の投与によって、哺乳動物、好ましくは牛またはブタを治療する方法も提供する。前記治療方法は、本明細書において記述されている方法の結果（例えば、ADGの増大、筋成長の増大、および／または脂肪生成の減少）を哺乳動物において実現することを目的とするものである。SARM、例えば、本明細書における式1、2もしくは3の化合物、または薬学的に許容できるその塩の子宮内投与は、哺乳動物における筋線維の総数を増大させると考えられる。哺乳動物において、哺乳動物の生涯の間の総筋細胞のすべては、子宮内で、すなわち生まれる前に発生する。任意の哺乳動物が生まれた後、新たな筋細胞は発生しない。本発明は、哺乳動物、好ましくはブタまたは牛を治療するための方法であって、有効量のSARMの哺乳動物への子宮内投与を含む方法を提供する。この方法は、哺乳動物における総筋細胞および筋線維数を増大させる。本発明は、哺乳動物を治療するための獣医用組成物、子宮内投与のための形態の前記組成物、および有効量のSARM、例えば式1、2もしくは3の化合物または薬学的に許容できるその塩と、子宮内投与に許容できる担体とを含む前記組成物も提供する。

【0097】

哺乳動物への子宮内投与は、概して、子宮内哺乳動物の母体に、母体の治療に許容できるであろう、本明細書において記述されている形態、例えば、経口、非経口、飼料中、水中のいずれかで、投与することによって実現される。一実施形態において、SARM、例えば式1、2もしくは3の化合物または薬学的に許容できるその塩は、子宮内哺乳動物の母体に、哺乳動物の受胎後約5日から約75日までに投与される。別の実施形態において、SARMは、哺乳動物の受胎後約5日から約35日まで、哺乳動物が子宮内にいる間に、哺乳動物の母体に投与される。別の実施形態において、SARMは、哺乳動物の受胎後約55日から約75日まで、哺乳動物が子宮内にいる間に、哺乳動物の母体に投与される。SARMが子宮内哺乳動物の母体に投与され得る子宮内発育における他の段階、ならびに治療の持続時間および頻度は、本発明内に包含され、これらの発育段階、持続時間および頻度は、例えば、哺乳動物の種および哺乳動物のサイズ等、当技術分野において公知の要因を考慮して、決定されることになる。

【0098】

主題発明の新規化合物を、獣医学分野において公知である他の活性医薬成分と有用に組み合わせることもできる。そのような組合せは、本発明の化合物を動物に、1つの剤形または単位で本明細書において記述されている通りに投与し、第二の活性医薬成分を動物に、別個の剤形または単位で別個に投与することによって、達成され得る。2つの別個の剤形の動物への投与は、同時であってもよいし、いかなる順序であってもよい。別の実施形態において、本発明の化合物および第二の医薬成分（または追加の医薬成分）は、同じ剤形中に一緒に組み合わせられ、動物と一緒に投与される。

【0099】

一実施形態において、本発明の化合物は、動物に、ベータアドレナリン作動性アゴニストまたはベータアドレナリン作動性モジュレーターと組み合わせて投与される。そのような組合せは、ADGを増大させ、除脂肪：脂肪および飼料効率を増大させる等、本発明の方法の目的を前進させることができる。本発明において使用され得るベータアドレナリン

作動性アゴニストまたはモジュレーターの例は、ジルパテロール（例えば、米国特許第4, 900, 735号参照）、ラクトパミン（例えば、米国特許第5, 631, 298号参照）、サルブタモール（例えば、米国特許第3, 644, 353号参照）およびシマテロール（例えば、米国特許第5, 248, 695号参照）を包含するがこれらに限定されない。本発明において使用され得るベータアドレナリン作動性アゴニストまたはモジュレーターの他の非限定的な例は、ヘキソプレナリン（例えば、米国特許第3, 329, 709号参照）、イソプレナリン（例えば、米国特許第2, 715, 141号参照）、リミテロール（例えば、米国特許第3, 705, 169号参照）、イソエタリン（例えば、DE 638650（I. G. Farben、1936）参照）、メタプロテレノール（例えば、米国特許第3, 341, 594号参照）、レプロテロール（例えば、米国特許出願第US 2002132830号参照）、プロカテロール（例えば、米国特許第4, 026, 897号参照）、カルブテロール（carbuterol）（例えば、米国特許第3, 763, 232号参照）、ツロブテロール（例えば、DE 2244737参照）、ピルブテロール（例えば、米国特許第3, 700, 681号参照）、マブテロール（例えば、米国特許第4, 119, 710号参照）、ビトルテロール（例えば、米国特許第4, 138, 581号参照）、クレンブテロール（例えば、米国特許第3, 536, 712号参照）およびバンブテロール（例えば、米国特許第4, 419, 364号参照）である。

10

【0100】

別の実施形態において、利益（例えば、除脂肪量を増大させる、ADGを増大させる）を実現するために、本発明の化合物を抗生物質と組み合わせて動物に投与してよい。本発明において使用され得る抗生物質の例は、テトラサイクリン（例えば、米国特許第2, 482, 055号参照）、オキシテトラサイクリン（例えば、米国特許第2, 482, 055号参照）、チアムリン（例えば、米国特許第3, 919, 290号、同第3, 987, 194号および同第4, 278, 674号参照）、モネンシン（例えば、米国特許第3, 839, 557号および同第3, 995, 027号参照）およびタイロシン（例えば、米国特許第4, 048, 268号および同第4, 283, 388号参照）を包含するがこれらに限定されない。

20

【0101】

別の実施形態において、ADGの増大等、本明細書において記述されている獣医学的方法の目的を実現するために、本発明の化合物をステロイドと組み合わせて動物に投与してよい。本発明において使用され得るステロイドの例は、酢酸メレンゲステロール（例えば、米国特許第3, 332, 940号、同第3, 359, 287号および同第4, 154, 748号参照）、酢酸トレンボロン（例えば、米国特許第3, 939, 265号参照）、ゼラノール（例えば、米国特許第3, 239, 345号参照）、およびエストラジオール、例えばSynovex（登録商標）またはRevalor（登録商標）（例えば、米国特許第4, 192, 870号参照）を包含するがこれらに限定されない。

30

【0102】

本発明は、物理的手段または薬学的手段または生物薬剤学的手段のいずれによってでも、去勢された動物への、SARM、例えば本発明の式1、2または3の化合物の投与も提供する。去勢は、ブタ、特に雄ブタの場合において、例えば、攻撃的行動を、および、いくつかの場合において、動物におけるホルモンレベル、例えばテストステロンレベルの結果である不快な雄ブタ臭を低減させるために使用される。去勢は、テストステロンのレベルを低減させ、それにより攻撃性および雄ブタ臭を低減させる。しかしながら、去勢は、結果として生じるある特定のホルモンの低減により、ブタの肉質にも影響を与える。それ故、本発明は、動物の枝肉組成に影響を及ぼす、動物における除脂肪量を増大させる、脂肪量を低減させる、脂肪量パーセントを低減させる、除脂肪：脂肪を増大させる、平均1日増体量（ADG）を増大させる、または動物における飼料対増体量比（F：G）を減少させるために、SARM、例えば本発明の新規化合物を、去勢されたブタ等の去勢された動物に投与することを提供する。

40

【0103】

50

本発明の一実施形態において、動物の去勢は物理的去勢である。本発明の別の実施形態において、去勢は、薬学的または生物薬剤学的手段によるものである。去勢の生物薬剤学的手段の例は、GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）またはLHRH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）等のある特定のホルモンを標的とする抗体を含有するワクチン、例えばワクチンImprovac（登録商標）（例えば、米国特許第7,534,441号参照）を包含するがこれらに限定されない。去勢の他の薬学的または生物薬剤学的手段は、ジエチルスチルベストロール（例えば、U. V. Solmsen, Chem. Rev. 37, 481~598 (1945) 参照）、メドロキシプロゲステロン（例えば、米国特許第3,377,364号参照）およびシプロテロン（例えば、米国特許第3,234,093号参照）を包含するがこれらに限定されない。

10

【0104】

以上で列挙した特許および公開特許出願のすべての教示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0105】

式1、2または3の化合物はすべて、当業者の共通の一般知識と組み合わせた、後述する具体的かつ一般的な実験手順によって作製することができる（例えば、Comprehensive Organic Chemistry, BartonおよびOllis編、Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sonsを参照）。

20

【0106】

下記の非限定的な調製および実施例は、本発明の化合物の調製を例証するものである。

【0107】

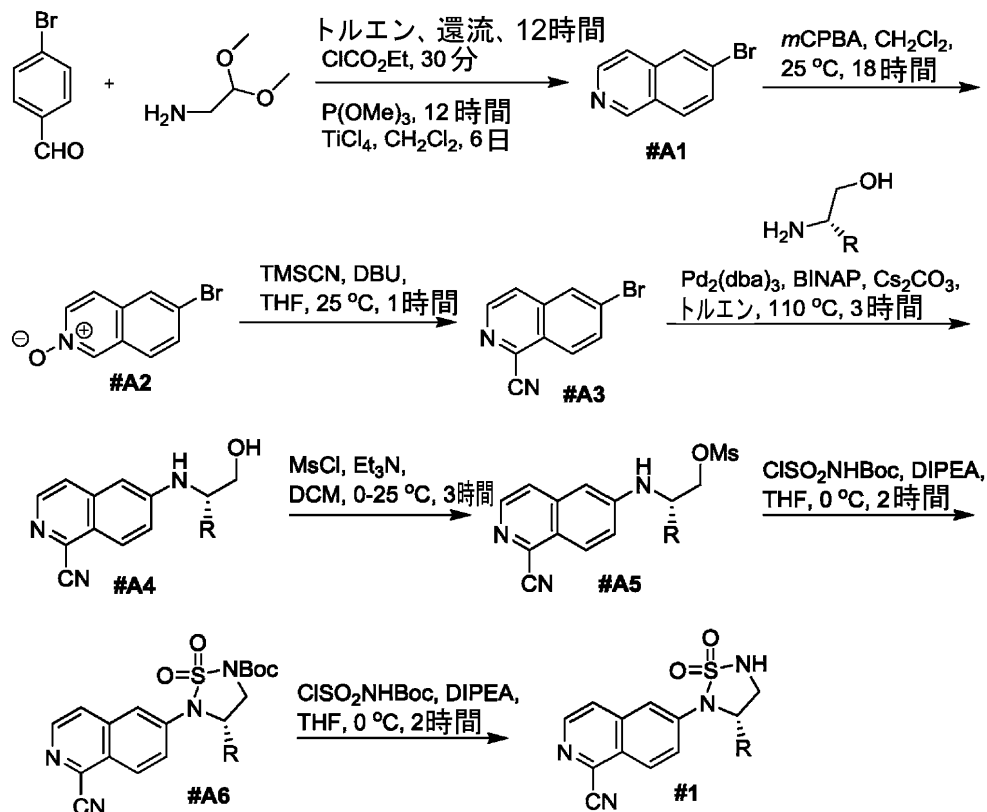
¹H核磁気共鳴（NMR: Nuclear magnetic resonance）スペクトルは、いずれの場合も、推定構造と一致していた。特徴的な化学シフト（ δ ）は、主要なピークの呼称を表す従来の略語：例えば、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；br、広幅を使用して、テトラメチルシランから低磁場側へのパーツ・パー・ミリオンで記されている。質量スペクトル（m/z）は、エレクトロスプレーイオン化（ESI: electrospray ionization）または大気圧化学イオン化（APCI: atmospheric pressure chemical ionization）のいずれかを使用して記録した。一般的な溶媒には、下記の略語が使用されている：CDCl₃、ジウテロクロロホルム；d₆-DMSO、ジウテロジメチルスルホキシド；CD₃OD、ジウテロメタノール；THF、テトラヒドロフラン；DCM、ジクロロメタン；EtOAc、酢酸エチル；MeOH、メタノール；DMF、ジメチルホルムアミド。「アンモニア」は、0.88の比重を保有する水中アンモニアの濃縮溶液を指す。薄層クロマトグラフィー（TLC: thin layer chromatography）が使用された場合、これは、シリカゲル60F₂₅₄プレートを使用するシリカゲルTLCを指し、R_fは、TLCプレート上での化合物の移動距離を、溶媒先端の移動距離で割ったものである。

30

【0108】

40

【化 5】



10

20

【0109】

ステップ1。6-ブロモイソキノリン (A1番) の合成。無水トルエン (1.5 L) 中の4-ブロモベンズアルデヒド (300.0 g、1620.0 mmol) およびアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (170.4 g、1620 mmol) の混合物を、ディーン・スタークコンデンサー下で12時間還流させた。溶液を真空下で濃縮した。残留物を無水THFに溶解し、-10 °Cに冷却した。クロロギ酸エチル (193.3 mL、1782 mmol) を添加し、-10 °Cで10分間攪拌し、次いで室温に加温させた。その後、亜リン酸トリメチル (249.6 mL、1782.0 mmol) を反応混合物に滴下添加し、室温で10時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を無水DCM (1.5 L) に溶解し、30分間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却し、四塩化チタン (1.2 L、6480 mmol) を滴下添加した。反応混合物を40 °Cで6日間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ入れ、6N NaOH水溶液でpHを8~9に調整した。懸濁液をEtOAcで3回抽出した。有機層を3M HClで抽出した。酸性水溶液を3N NaOH溶液でpH7~8に調整し、EtOAcで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物を提供した。粗化合物を最小量のDCMに溶解し、ペンタンと混合して、化合物A1番を薄褐色固体として得た。収率：90 g (35%)。R_f：0.6 (石油エーテル中30% EtOAc)。

30

40

LCMS m/z = 209 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.82 (m, 2H), 8.11 (d,

J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

【0110】

ステップ2。6-ブロモイソキノリン2-オキシド (A2番) の合成。m-クロロ過安息香酸 (120.0 g、720.0 mmol) を、DCM (500 mL) 中のA1番 (90.0 g、480.0 mmol) の溶液に室温で添加し、反応混合物を16時間攪拌した。1N NaOHを、攪拌した反応混合物に添加して、pHを7~8に調整した。層を分離し、水性層をDCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物とした。固体生成物を、n-ペンタンおよびエタノール (8:2) の混

50

合物で細碎して、A 2 番を白色固体として得た。収率：65 g (60%)。R_f：0.2 (EtOAc)。

LCMS m/z = 225 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.83 (m, 2H), 7.91 (d,

J = 6.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H).

【0111】

ステップ3。6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル (A 3 番) の合成。シアン化トリメチルシリル (52.0 mL、580.0 mmol) を、THF (500 mL) 中の A 2 番 (65.0 g、290.0 mmol) および DBU (50.0 mL、348.0 mmol) の攪拌溶液に、室温で15分間かけて滴下添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、溶液をDCMで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。生成物を、シリカゲル (100~200メッシュ) を溶離液としての石油エーテル中0~4% EtOAcとともに使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、A 3 番を白色固体として得た。収率：41 g (61%)。R_f：0.6 (石油エーテル中30% EtOAc)。

LCMS m/z = 233 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.07 (dd, J = 11.2,

2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

【0112】

A 4 番、A 5 番、A 6 番および1番、2番、3番、4番、6番、7番の中間体を調製するための一般的手順

ステップ4。トルエン (50 mL) 中の A 3 番 (1 当量) の溶液を、アルゴンガスを15分間吹き込んで発泡させることによって脱気し、次いで、Pd₂dba₃ (0.03 当量)、BINAP (0.06 当量) およびCs₂CO₃ (3 当量) を溶液に添加し、続いてアミノアルコール (2 当量) を添加した。混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗化合物を、DCM中0~5% MeOHを使用することにより、シリカゲル (100~200メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製した。収率：25~45%。

【0113】

ステップ5。MsCl (1 当量) を、DCM (10 mL) 中の A 4 番 (1 当量) およびEt₃N (2 当量) の溶液に0℃で滴下添加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0114】

ステップ6。t-ブタノール (2 当量) を、トルエン (1 mL/1 mmol) 中のイソシアン酸クロロスルホニル (2 当量) の溶液に、0℃でゆっくり添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌した。次いで、この溶液 (t-ブチルクロロスルホニルカルバメート) を、THF中の A 5 番 (1 当量) およびDIPEA (4 当量) の溶液に添加し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、石油エーテル中0~40% EtOAcを使用するシリカゲル (100~200メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0115】

ステップ7。TFAを、DCM (8 mL) 中の A 6 番 (1 当量) の溶液に0℃で添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液中中和し、次いで、DCMで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物を、DCMおよびペンタンで細碎することによって精製して、化合物を提供した。ラセミ材料の場合は、鏡像異性体をキラル分取HPLCによって分離した。

10

20

30

40

50

カラム：CHIRALPAK IA、4.6 mm×250、5 μm；移動相：n-ヘキサン：EtOH（65：35）（X3では35：65、X2では70：30）；流速：1 mL／分；溶離液：EtOH。

【実施例】

【0116】

（実施例1）

6-[(3S)-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル（1番；R=CH₃）

LCMS m/z =289.1 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

10

【0117】

（実施例2）

6-[(3S)-3-エチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）（2番；R=CH₂CH₃）

LCMS m/z = 303.1 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.61 - 1.86 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.54 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H) 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

20

【0118】

（実施例3）

6-[(3R)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）（3番；R=CH₂CF₃）

LCMS m/z = 357.1 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.72 - 3.02 (m, 2H), 3.72 - 3.87 (m, 1H), 4.94 - 5.06 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 2H), 8.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H)（水ピークに隠れている追加のピーク）。

30

【0119】

（実施例4）

6-[(3R)-1,1-ジオキシド-3-(2-フェニルエチル)-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）（4番；R=CH₂CH₂C₆H₅）

LCMS m/z = 379.2 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.01 (br. s., 2H), 2.63 - 2.81 (m, 2H), 3.51 (br. s., 1H), 3.71 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 7.10 - 7.39 (m, 5H), 7.51 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.33 (m, 2H), 8.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

40

【0120】

（実施例5）

6-[1-メチル-(3S)-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル（5番、R=CH₃、N-CH₃）

K₂CO₃（2当量）およびMeI（2当量）を、DMF（3 mL）中の1番（1当量

50

）の溶液に 0℃で添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物を、DCM およびペンタンで細砕することによって精製して、純粋化合物を得た。

LCMS m/z = 303.1 ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H) 3.77 (dd, J = 10.2, 6.44 Hz, 1H) 4.68 (q, J = 6.3 Hz, 1H) 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H) 7.90 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H) 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H) 8.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H) 8.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

【0 1 2 1】

10

(実施例 6)

6 - { (3R) - 1, 1 - ジオキシド - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル } イソキノリン - 1 - カルボニトリル (任意に割り当てられた立体化学) (6 番; $R = m\text{-C}_6\text{H}_5$)

LCMS m/z = 419.1 ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.41 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H).

20

【0 1 2 2】

(実施例 7)

6 - [(3S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル] イソキノリン - 1 - カルボニトリル (任意に割り当てられた立体化学) (7 番; $R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$)

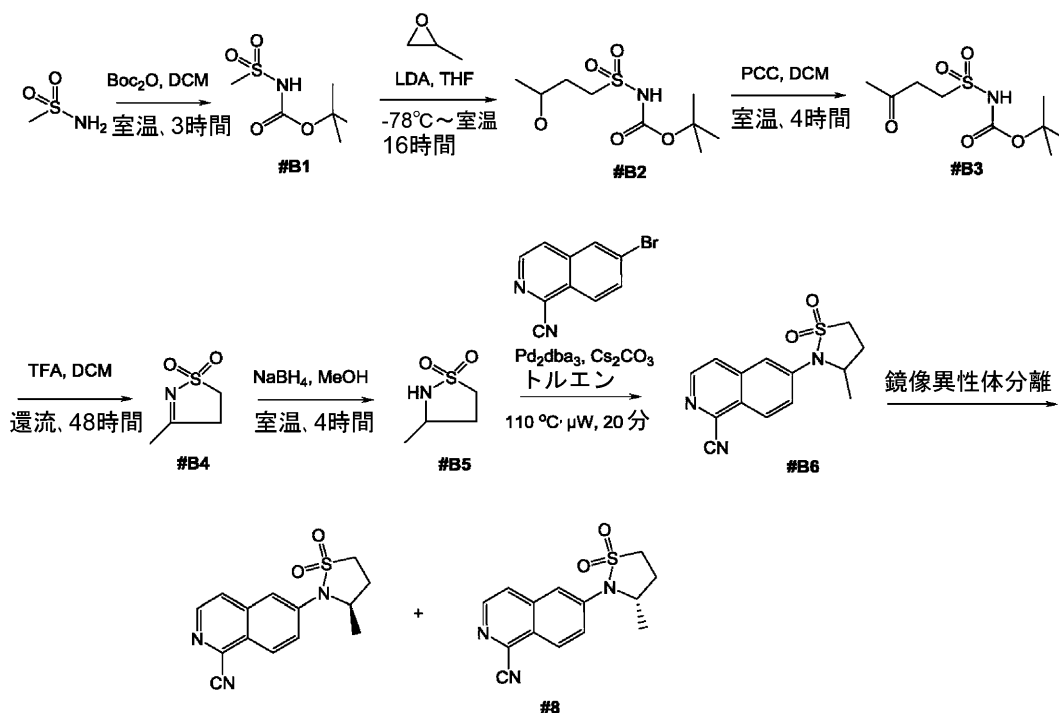
LCMS m/z = 385.6 ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.06 (dd, J = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 4H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H) (水ピークに隠れている追加のピーク).

30

【0 1 2 3】

【化 6】



10

20

【0124】

ステップ1。tert-ブチルメチルスルホニルカルバメート（B1番）の合成。DCM（200 mL）中の Boc_2O （41.2 g、189.2 mmol）の溶液を、DCM（200 mL）中の、メタンスルホンアミド（15.0 g、157.7 mmol）、 Et_3N （23.6 mL、173.5 mmol）およびDMAP（1.9 g、15.8 mmol）の攪拌懸濁液に滴下添加した。得られた懸濁液を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物を EtOAc （300 mL）で希釈し、1N HCl （200 mL）で酸性化した。有機層を、水、続いてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗混合物を取得し、これを、石油エーテル中10% EtOAc で細碎して、B1番を白色固体（25.0 g、81%）として取得した。 R_f ：0.6（石油エーテル中50% EtOAc ）。

30

LCMS m/z = 194.3 ($M - H$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 3.19 (s, 3H), 7.19 (s, 1H).

【0125】

ステップ2。tert-ブチル3-ヒドロキシブチルスルホニルカルバメート（B2番）の合成。Freitag, D., Metz, P. Tetrahedron 2006, 62 (8), 1799~1805。

$n\text{-BuLi}$ （10.2 mL、ヘキサン中1M、10.2 mmol）を、THF（20 mL）中のジイソプロピルアミン（1.7 mL、10.2 mmol）の溶液に -78°C で添加し、得られた混合物を、 -78°C で10分間、次いで -5°C で30分間攪拌した。反応混合物を再度 -78°C に冷却し、次いで、THF（10 mL）中のB1番（1.0 g、5.1 mmol）の溶液を、この反応混合物に（反応混合物温度を -78°C に維持しながら）滴下添加し、攪拌を20分間続けた。THF（15 mL）中の酸化プロピレン（0.47 mL、6.7 mmol）の溶液を、この反応混合物に -78°C で滴下添加し、攪拌を30分間続けた。反応混合物を室温にゆっくり加温し、攪拌を16時間続けた。混合物を、氷冷飽和 NH_4Cl 水溶液上に注いだ。得られた沈殿物を、水の添加によって溶解し、混合物を1N HCl で酸性化して $\text{pH} = 3$ とした。水性層をDCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これを、ジエチルエーテルを溶離液として使用するシリカゲル（230~400メッシュ）上でのク

40

50

ロマトグラフィーにかけて、B 2 番を無色油 (0.3 g, 25%) として取得した。R_f : 0.3 (Et₂O)。

LCMS m/z = 252.1 (M - 1)

【0126】

ステップ3。Boc保護スルホンアミドケトン (B 3 番) の合成。クロクロム酸ピリジニウム (0.53 g, 2.5 mmol) を、DCM (15 mL) 中の B 2 番 (0.30 g, 1.2 mmol) の溶液に添加し、得られた暗褐色溶液を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を Et₂O (10 mL) で希釈し、攪拌を15分間続けた。これを、シリカゲル (230~400メッシュ) に通して濾過し、Et₂O で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、B 3 番を褐色油 (0.2 g, 68%) として生じさせた。R_f : 0.4 (Et₂O)。

10

LCMS m/z = 250.1 (M - H). ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (s, 9H), 2.23 (s,

3H), 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H).

【0127】

ステップ4。不飽和ヘテロ環 (B 4 番) の合成。TFA (4.2 mL, 55.7 mmol) を、DCM (50 mL) 中の B 3 番 (3.5 g, 13.9 mmol) の溶液に添加し、得られた溶液を48時間還流まで加熱した。冷却した後、EtOH (40 mL) をこの溶液に添加し、溶液を真空下で濃縮して、元の体積の3分の1とし、その後の結晶化を-20℃で行って、B 4 番をオフホワイトの固体 (1.1 g, 61%) として生じさせた。R_f : 0.3 (1:1 EtOAc / DCM)。

20

GCMS m/z = 133.0 (M). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (s, 3H), 3.18 -

3.29 (m, 4H).

【0128】

ステップ5。飽和ヘテロ環 (B 5 番) の合成。NaBH₄ (0.46 g, 12.4 mmol) を、乾燥MeOH (40 mL) 中の B 4 番 (1.1 g, 8.3 mmol) の溶液に、0℃で少量ずつ添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、純粋なB 5 番を無色油 (0.85 g, 77%) として提供した。R_f : 0.4 (1:1 EtOAc / DCM)。

30

GCMS m/z = 135.1 (M). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (d, J = 6 Hz, 3H),

2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.40 - 2.56 (m, 1H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.70 - 3.77 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H).

【0129】

ステップ6。カップリング生成物 (B 6 番) の合成。Pd₂dba₃ (0.094 g, 0.10 mmol)、BINAP (0.19 g, 0.31 mmol) およびCs₂CO₃ (3.3 g, 10.3 mmol) を、トルエン (10 mL) 中の6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル (0.8 g, 3.4 mmol) の脱気溶液に添加し、続いて、B 5 番 (0.52 g, 3.8 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を、マイクロ波中、110℃で20分間照射した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、濾過し、濾液を水で洗浄した。有機層を分離し、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗混合物を生じさせ、石油エーテル中25% EtOAcを使用するシリカゲル (100~200メッシュ) 上でのクロマトグラフィーにかけて、B 6 番を薄褐色固体 (0.25 g, 25%) として得た。R_f : 0.4 (25% EtOAc / 石油エーテル)。

40

ラセミ体: LCMS m/z = 288.1 (M + H). ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (d, J = 6.3 Hz,

3H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.71 - 2.79 (m, 1H), 3.30 - 3.38 (m, 1H), 3.50 - 3.58

50

(m, 1H), 4.38 - 4.44 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 2.1, 9.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H).

【0130】

ラセミ化合物を、鏡像異性分離のためにクロマトグラフィーにかけた。条件：カラム：CHIRAL PAK IA、 4.6×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；カラムID：ANL_CHIRIA_145；移動相：A＝ヘキサン、B＝イソプロピルアルコール；ISOCRATIC：60：40；流量：0.8 mL/分；カラム温度：25℃；溶離液：EtOH 8番の鏡像異性体：キラルHPLC純度：99.38%（保持時間12.55分）

LCMS $m/z = 287.9$ ($M + H$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.10 - 2.17 (m, 1H), 2.65 - 2.76 (m, 1H), 3.51 - 3.55 (m, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 1H), 4.50 - 4.57 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H).

【0131】

(実施例8)

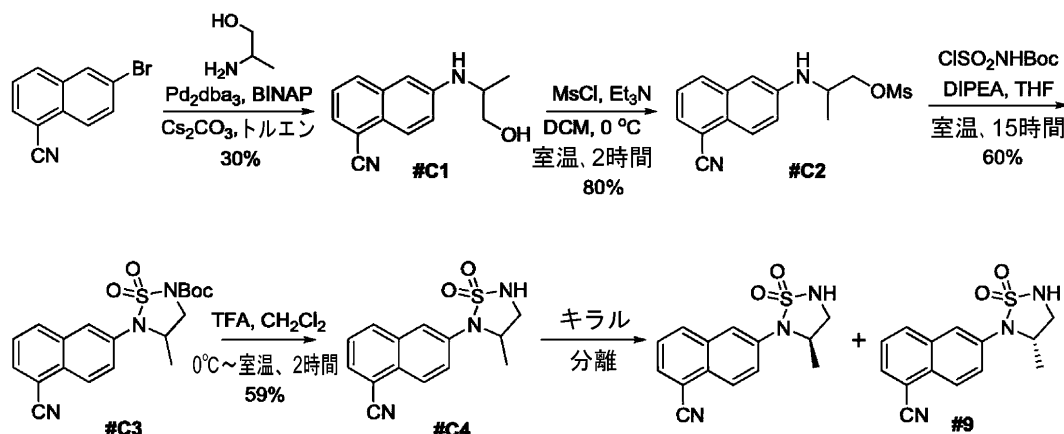
6-[(3S)-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル

LCMS $m/z = 287.9$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 2.08 - 2.27 (m, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 3.49 - 3.59 (m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 4.50 - 4.57 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H). キラルHPLC純度：98.9%（保持時間20.42分）

【0132】

【化7】



【0133】

ステップ1。カップリング生成物（C1番）の合成。トルエン（100 mL）中のA3番（1.0 g、4.3 mmol）の溶液に、アルゴンガスを15分間吹き込んで発泡させた。Pd₂dba₃（0.12 g、0.13 mmol）、BINAP（0.24 g、0.39 mmol）およびCs₂CO₃（4.7 g、14.6 mmol）を溶液に添加し、続いて、ラセミ2-アミノプロパン-1-オール（0.66 mL、8.6 mmol）を添加した。混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物を、石油エーテル中25% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物C1番を黄色固体（0.3 g、30%）として得た。R_f：0.3（石油エーテル中40% EtOAc

c)。

LCMS $m/z = 227.0$ (M + H).

【0134】

ステップ2。メシレート生成物(C2番)の合成。塩化メシル(0.80 mL、10.6 mmol)を、DCM(40 mL)中のC1番(0.60 g、2.7 mmol)およびEt₃N(1.4 mL、10.6 mmol)の溶液に0℃で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物C2番(0.65 gの油性固体)を、精製することなく次のステップに使用した。R_f: 0.4 (石油エーテル中40% EtOAc)。

10

LCMS $m/z = 305.0$ (M + H).

【0135】

ステップ3。環化Boc保護生成物(C3番)の合成。ClSO₂NC(1 mL、10.6 mmol)を、t-ブタノール(1 mL)およびトルエン(2.5 mL)の混合物に5分間かけて滴下添加し、反応混合物を室温で45分間攪拌した。混合物(t-ブチルクロルスルホニルカルバメート)を、THF(10 mL)中のC2番(0.65 g、2.1 mmol)およびDIPEA(1.8 mL、10.6 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物を、石油エーテル中25% EtOAcを使用するシリカゲルカラム(100~200メッシュ)に通過させることによって精製して、0.5 g(60%)のC3番をオフホワイトの固体として得た。R_f: 0.5 (石油エーテル中50% EtOAc)。

20

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H), 3.62 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

【0136】

ステップ4。ラセミ混合物(C4番)および最終生成物9番の合成。TFA(10 mL)を、DCM(10 mL)中のC3番(0.50 g、0.82 mmol)の溶液に0℃で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、NaHCO₃で中和し、DCMで抽出し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗化合物を、DCMおよびn-ペンタンで処理することによって精製して、0.22 g(59%)のC4番を白色固体として得た。R_f: 0.3 (石油エーテル中60% EtOAc)。C4番(ラセミ、220 mg)をキラル分取HPLCに供して、2つの鏡像異性体をオフホワイトの固体(65 mgの9番および35 mgの他の鏡像異性体)として取得した。キラル分取HPLC条件:

30

カラム: CHIRALPAK IC、250×30 mm、5 μm; 移動相: n-ヘキサン/EtOH(60%/40%); 流速: 30 mL/分。

9番の鏡像異性体: キラルHPLC純度: 98.60% (保持時間10.93分)

40

【0137】

(実施例9)

6-[(3S)-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル]ナフタレン-1-カルボニトリル(立体化学は任意に割り当てられたものである)

LCMS $m/z = 286.0$ (M - H). ¹H NMR

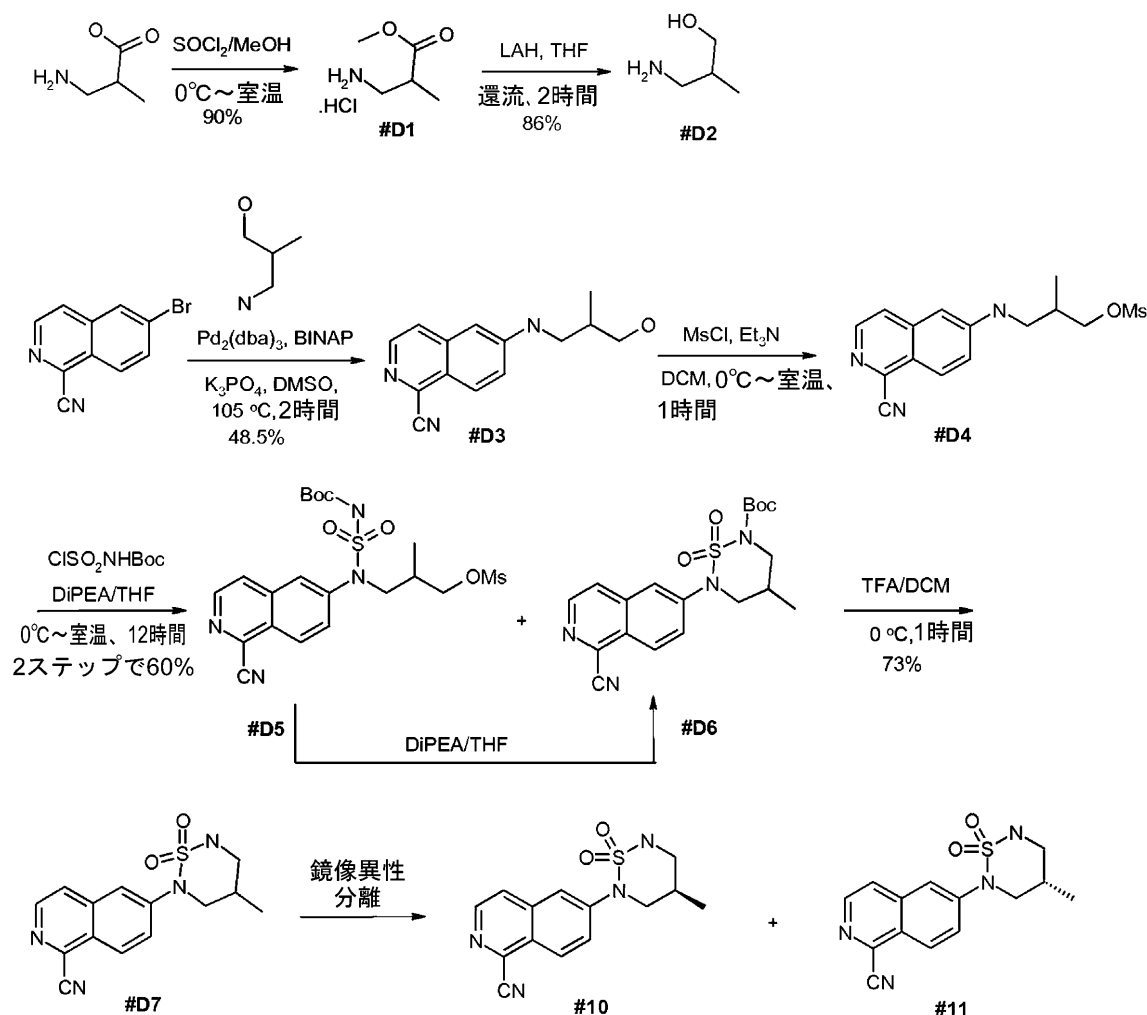
(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 1H), 3.71 (dt, J = 12.5, 6.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.62 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.75 - 7.83 (m, 2H), 7.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H). キラルHPLC純度

50

: 99.1% (保持時間17.12分)

【0138】

【化8】



【0139】

ステップ1。アミノエステル (D1番) の合成。チオニルクロリド (8.5 mL、116.5 mmol) を、 MeOH (170 mL) 中のアミノ酸 (4.0 g、38.8 mmol) の溶液に 0°C で添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応をTLCによってモニターし、出発材料の消失後、これを室温に冷却し、固体 NaHCO_3 を添加した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで細砕して、粗製のD1番 (4 g、90%) を白色固体として取得した。R_f: 0.4 (t-BuOH: AcOH: H₂O (4:0.5:0.5))。

GCMS m/z = 117.1 (M). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.17 (d, J = 6.8 Hz,

3H), 2.83 - 2.88 (m, 2H), 3.03 - 3.05 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 8.02 - 8.30 (br s, 3H).

【0140】

ステップ2。アミノアルコール (D2番) の合成。D1番 (2.0 g、13.0 mmol) を、 THF (75 mL) 中の LiAlH_4 (1.4 g、39.2 mmol) の懸濁液に、窒素雰囲気下、 0°C で小分けにして添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次いで、室温でもう30分間攪拌させた。反応混合物を2時間還流させ、次いで、これを -10°C に冷却し、氷冷水 (1.4 mL) で慎重にクエンチした。10% NaOH 溶液 (2.8 mL) および氷冷水 (4.2 mL) を添加し、混合物を15分間攪拌した。これを濾過し、濾液を EtOAc (3×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中

で濃縮して、D 2 番 (1.2 g、86%) を淡黄色液体として取得した。R_f : 0.2 (DCM 中 20% MeOH)。

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 - 1.54 (m, 1H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 2.50 - 2.54 (m, 1H), 3.22 - 3.34 (m, 4H)。

【0141】

ステップ 3。カップリング生成物 (D 3 番) の合成。K₃PO₄ (6.1 g、28.8 mmol)、BINAP (0.44 g、0.72 mmol) および Pd₂(dba)₃ (0.32.0 g、0.36 mmol) を、DMSO 中の 6-ブロモ-1-シアノイソキノリン A 3 番 (1.7 g、7.2 mmol)、D 2 番 (1.2 g、14.5 mmol) の脱気懸濁液に、室温で添加した。反応混合物を 105℃ で 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (500 mL)、続いて EtOAc (100 mL) を添加し、混合物を 10 分間攪拌した。二相混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水性層を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。これを、石油エーテル中 50~70% EtOAc を溶離液として使用する 100~200 メッシュシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、D 3 番 (0.5 g、48.5%) を黄色固体として取得した。R_f : 0.4 (石油エーテル中 60% EtOAc)。

LCMS m/z = 242.0 (M + H). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.38 - 3.42 (m, 2H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0, 1H), 7.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.312 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。

【0142】

ステップ 4。メタンスルホン化 (Methanesulfonated) カップリング生成物 (D 4 番)。トリエチルアミン (0.44 mL、3.1 mmol) を、DCM 中の D 3 番 (0.50 g、2.0 mmol) の溶液に、0℃ で添加した。メタンスルホンクロリド (0.25 mL、3.1 mmol) を 10 分間かけて添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC による出発材料の消失後、これを DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の D 4 番 (0.6 g、粗製物) を黄色固体として取得した。これを、全く精製することなく次のステップに使用した。R_f : 0.6 (石油エーテル中 50% EtOAc)。

LCMS m/z = 320.0 (M + H). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.26 - 3.41 (m, 2H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.33 - 4.37 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.70 (d, J = 2.4, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。

【0143】

ステップ 5。環化および非環化中間体 (D 5 番、D 6 番)。クロロスルホンイソシアネート (1.2 mL、13.1 mmol) を、トルエン (4.0 mL) 中の溶液 t-BuOH (1.4 mL、13.1 mmol) に -5℃ で滴下添加した。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、次いで、得られた懸濁液に THF (1 mL) を添加して、透明溶液を取得した。別のフラスコ内、DIPEA (2.3 mL、13.1 mmol) を、乾燥 THF (3 mL) 中の D 4 番 (0.6 g、粗製物 2.6 mmol) の溶液に添加した。上記で調製した試薬 (ClSO₂NH-Boc) を、この反応混合物に、室温で 20 分間かけて滴下添加した。次いで、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc

(100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。水性層を EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄し、すべての有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を取得した (LCMS は、所望の D6 番および非環化 D5 番を示した。この粗製物を、石油エーテル中 10 ~ 30 % EtOAc を溶離液として使用する 100 ~ 200 メッシュシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の D6 番 (0.35 g、47.8 %) および非環化 D5 番 (0.22 g、粗製物) を取得した。

【0144】

非環化 D5 番 (0.22 g、粗製物) を THF (1 mL) に溶解し、DIPEA (0.6 mL) を溶液に添加した。反応混合物を室温でもう 12 時間攪拌した。この時間の後、これを EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。水性層を EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄し、すべての有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を取得した。この粗製物を、石油エーテル中 10 ~ 30 % EtOAc を溶離液として使用する 100 ~ 200 メッシュシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の D6 番 (1.1 g、13.2 %) を取得した。D6 番の総量は、(0.5 g、2 ステップで 60 %、82 % LCMS 純度) であった。R_f : 0.8 (石油エーテル中 60 % EtOAc)。

LCMS m/z = 403.1 (M + H). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.38 - 2.48 (m, 1H), 3.65 - 3.82 (m, 2H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 2H), 8.34 - 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

【0145】

ステップ 6。ラセミ体 D7 番および最終生成物 (10 番、11 番)。TFA (5 mL) を、DCM (100 mL) 中の D6 番 (0.15 g、0.37 mmol) の溶液に 0 °C で添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。溶液を 0 °C の飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。混合物を水で希釈し、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ラセミ D7 番 (0.10 mg、73 %) を取得した。

LCMS m/z = 303.0 (M + H). R_f : 0.3 (石油エーテル中 60 % EtOAc)。

鏡像異性分離 : D7 番をキラル分離に供して、最終化合物 10 番 (0.015 mg) および 11 番 (0.016 mg) を取得した。

カラム : CHIRALPAK IA、4.6 × 250 mm、5 μm ; 移動相 : n-ヘキサン / i-PrOH / DCM (60 % / 15 % / 15 %) ; 流速 : 0.8 mL / 分。

【0146】

(実施例 10)

6 - [(4R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 6 - チアジアジナン - 2 - イル] イソキノリン - 1 - カルボニトリル (10 番 ; R = (R) - CH₃)

LCMS m/z = 303.0 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 3.16 - 3.22 (m, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.77 - 3.81 (m, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H, D₂O 交換で消失した), 7.95 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.27 (m, 2H), 8.703 (d, J = 5.2 Hz, 1H). R_f : 0.3 (石油エーテル中 60 % EtOAc)。キラル HPLC 純度 : 98.2% (保持時間 11.43 分)。

【0147】

(実施例 11)

6 - [(4S) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 6 - チアジアジナン - 2 - イル] イソキノリン - 1 - カルボニトリル (11 番 ; R = (S) - CH₃)

LCMS m/z = 301.0 (M - 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.98 (d, J = 7.2 Hz,

3H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.77 - 3.81 (m, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 1H, D₂O交換で消失した), 7.96 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.27 (m, 2H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H). R_f : 0.3 (石油エーテル中60% EtOAc)。キラルHPLC純度: 97.5% (保持時間12.81分)。

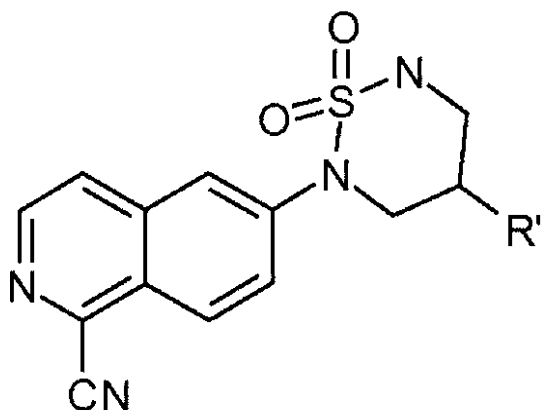
【0148】

以下の一般式の標的12番、13番、14番、15番、17番、18番、19番、20番、21番、22番は、標的10番、11番について上記で概説した同様の手順に従って調製した。

【0149】

10

【化9】



20

【0150】

(実施例12)

6-[(3R)-1,1-dioxido-3-(3-phenyl)-1,2,5-thiazapiridin-2-yl]isoquinolin-1-carbonitrile (任意に割り当てられた立体化学) (12番; R = C₆H₅)

LCMS m/z = 365.1 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 3.39 - 3.57 (m, 2H), 3.67 - 3.81 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.48 (m, 5H), 8.02 (d, J = 9.37 Hz, 2H), 8.13 (br. s., 1H), 8.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

30

【0151】

(実施例13)

6-(4,4-dimethyl-1,1-dioxido-1,2,6-thiazapiridin-2-yl)isoquinolin-1-carbonitrile (13番; R' = (gem-(CH₃)₂))

LCMS m/z = 317.0 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.10 (s, 6H), 3.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 2H), 8.21 - 8.28 (m, 2H), 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

40

【0152】

(実施例14)

6-(6,6-dioxido-6-thia-5,7-diazaspiro[2.5]octa-5-yl)isoquinolin-1-carbonitrile (14番; R' = シクロプロピル)

LCMS m/z = 315.2 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.66 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 3.24 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.89 - 8.00 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.27 (m, 2H), 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

【0153】

50

(実施例 15)

6-[(4R)-4-(3-メチルベンジル)-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)(15番; $R' = CH_2 - [m-CH_3 - C_6H_4]$)

LCMS $m/z = 393.0$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.26 (s, 3H), 2.58 -

2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 3.63 - 3.81 (m, 2H), 6.98 - 7.11 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 - 8.28 (m, 2H), 8.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H) (水ピークに隠れている追加のプロトンで積分できない).

10

【0154】

標的16番は、標的5番について上記で概説した同様の手順に従って調製した。

【0155】

(実施例 16)

6-[(4R)-6-エチル-4-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)(16番; $R' = CH_3, N-C_2H_5$)

LCMS $m/z = 303.0$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz,

3H), 1.15 (t, 3H), 1つのプロトンが DMSOピークに隠れている, 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.20 - 3.26 (m, 3H), 3.64 - 3.69 (m, 2H), 7.96 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 2H), 8.703 (m, 1H).

20

【0156】

(実施例 17)

6-(5-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル(ラセミ混合物)

LCMS $m/z = 303.1$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.79 -

1.94 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 14.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.66 - 3.77 (m, 1H), 4.03 - 4.18 (m, 2H), 7.78 - 7.91 (m, 3H), 8.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H) (NHプロトンが交換している).

30

【0157】

(実施例 18)

6-[(4S)-4-(4-メチルフェニル)-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)(18番; $R' = (S) - p-CH_3 - C_6H_4$)

LCMS $m/z = 379.1$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.29 (s, 3H), 3.36 -

3.52 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 1H), 7.19 (m, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (m, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.95 - 8.05 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 8.21 - 8.28 (m, 2H), 8.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

40

【0158】

(実施例 19)

6-[(4R)-4-(4-メチルフェニル)-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)(19番; $R' = (R) - p-CH_3 - C_6H_4$)

LCMS $m/z = 379.1$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.29 (s, 3H), 3.36 -

3.53 (m, 2H), 3.63 - 3.77 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.03 - 4.16 (m,

50

1H), 7.19 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94 - 8.05 (m, 2H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.30 (m, 2H), 8.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

【0159】

(実施例20)

6-[(4S)-4-(3-メチルフェニル)-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)(20番; R' = (S)-C₂H₅)

LCMS m/z = 317.1 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.31 - 1.44 (m, 2H), 1.91 - 2.07 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 14.0, 10.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.48 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 12.4, 10.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 2H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

10

【0160】

(実施例21)

6-[(4S)-4-エチル-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)(21番; R' = (S)-m-CH₃-C₆H₄)

LCMS m/z = 379.1 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.32 (s, 3H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.06 - 4.19 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.96 - 8.05 (m, 2H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.28 (m, 2H), 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

20

【0161】

(実施例22)

6-(1,1-ジオキシド-4-プロピル-1,2,6-チアジアジナン-2-イル)イソキノリン-1-カルボニトリル(ラセミ混合物)(22番; R' = C₃H₇)

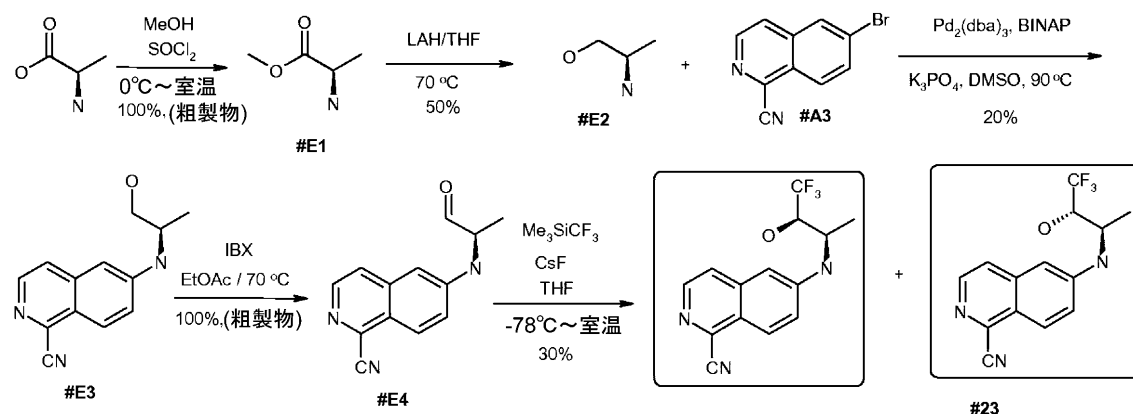
LCMS m/z = 331.2 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.81 - 0.96 (m, 3H), 1.33 (br. s., 4H), 2.09 (br. s., 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.68 (m, 1H), 3.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 2H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

30

【0162】

【化10】



40

【0163】

ステップ1。メチルアラニン(E1番)の合成。塩化チオニル(18.4 mL、252

50

． 8 mmol) を、メタノール中のアラニン (15.0 g、168.5 mmol) の溶液に 0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。出発材料の枯渇後、反応物を 0℃に冷却し、固体 NaHCO₃ で処理した。スラリーを Celite (商標) パッドに通して濾過し、MeOH (100 mL) ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を提供し、これを、DCM で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、E1 番 (19.0 g、粗製物) を得た。これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。R_f : 0.6 (DCM 中 20% メタノール)。

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.36 (d, J = 7.2 Hz,

3H), 3.11 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (br s, 3H).

10

【0164】

ステップ 2。アミノアルコール (E2 番) の合成。THF (300 mL) 中の E1 番 (19.0 g、184.5 mmol) の溶液を 0℃に冷却し、LiAlH₄ (21.0 g、553.4 mmol) を 30 分間かけて小分けにして添加した。反応混合物を、反応混合物がスラリーになるまで室温で攪拌し、次いで 2 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、2 N NaOH 溶液でクエンチして pH 7 とした。固体を Celite (商標) パッドに通して濾過し、THF (100 mL × 3) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗材料を得た。生成物を、100% MeOH を溶離系として用いる中性アルミナカラムクロマトグラフィーによって精製して、E2 番を褐色液体 (6.0 g、43%) として得た。R_f : 0.1 (DCM 中 20% MeOH)。

20

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.89 (d, J = 6.4 Hz,

3H), 2.71 - 2.78 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.17 - 3.23 (m, 1H).

【0165】

ステップ 3。6-アミノイソキノリン (E3 番) の合成。無水 DMSO (35 mL) 中の、A2 番 (4.0 g、51.7 mmol)、6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル A3 番 (6.0 g、25.9 mmol)、BINAP (3.2 g、5.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.3 g、2.6 mmol) およびリン酸カリウム (11.0 g、51.7 mmol) の溶液を、80℃で 2 時間加熱した。6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル A3 番の完全消失が TLC で観察された。反応混合物を室温に冷却し、Celite (商標) パッドに通して濾過し、濾液を水 (100 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得、これを、石油エーテル中 40% EtOAc を溶離系として使用するシリカゲル (100~200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、E3 番を黄色固体 (1.5 g、25.4%) として得た。R_f : 0.4 (石油エーテル中 60% EtOAc)。

30

LCMS m/z = 227.9 (M + H); ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.18 (d, J = 6.8 Hz,

3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 3.48 - 3.53 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 6.80 - 6.82

(m, 2H), 7.32 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (d,

J = 9.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

40

【0166】

ステップ 4。アルデヒド生成物 (E4 番) の合成。EtOAc (15 mL) 中の E3 番 (0.70 g、3.1 mmol) の溶液を 0℃に冷却し、IBX (1.7 g、6.2 mmol) を小分けにして添加した。反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌し、室温に冷却した。次いで、反応混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc ですすいだ。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を収集し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、E4 番 (0.7 g、粗製物) を得た。これを、それ以上精製することなく次のステップにおいてそのまま使用した。R_f : 0.7 (石油エーテル中 60% EtOAc)。

50

LCMS $m/z = 225.9$ ($M + H$).

【0167】

ステップ5. 生成物(23番)の合成。THF(15mL)中の、E4番(0.70g粗製物、3.1mmol)、フッ化セシウム(2.3g、15.5mmol)の溶液を、 -78°C に冷却し、 Me_3SiCF_3 (0.7mL、4.7mmol)を10分間かけて滴下添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(50mL)を添加し、反応混合物をEtOAc(50mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。立体異性体を、石油エーテル中30%EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル(230~400メッシュ)上でのクロマトグラフィーによって分離して、化合物23番(55mg、6%)およびその立体異性体(130mg、14%)を提供した。全収率(185mg、20%)。R_f: 0.5(石油エーテル中50%EtOAc)。キラルHPLC純度:95.9%純粋。絶対立体化学は、結晶学を使用して割り当てられた。

【0168】

(実施例23)

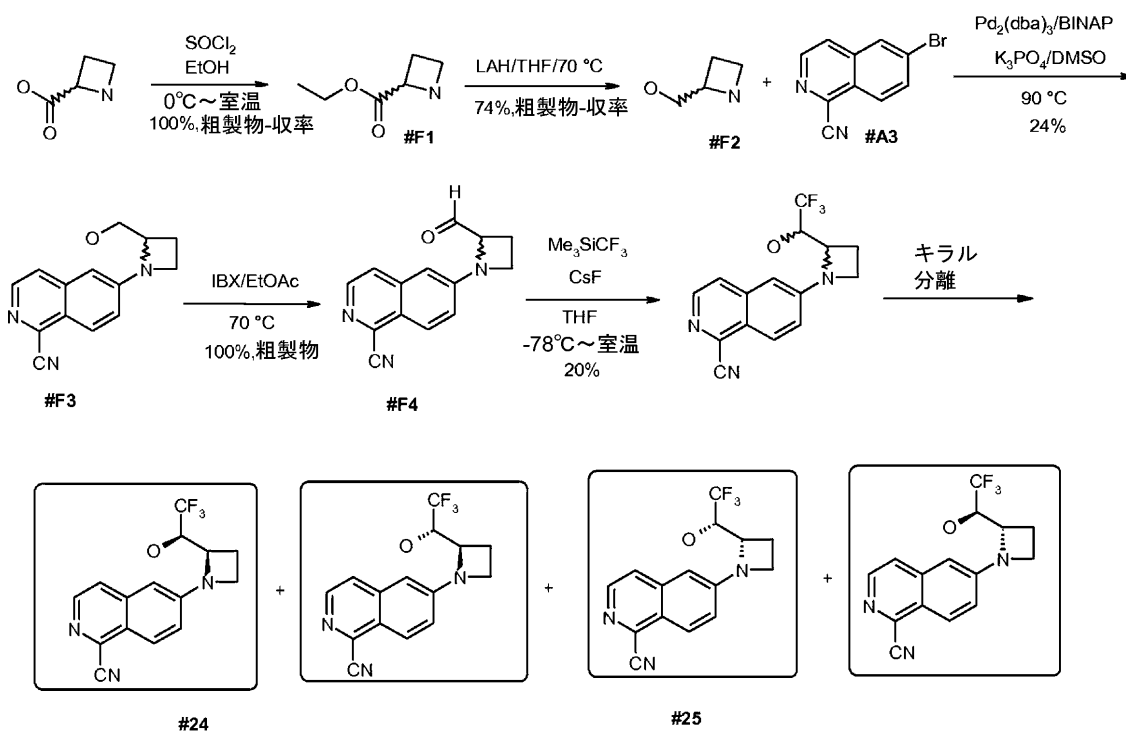
6-{[(2R, 3S)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル]アミノ}イソキノリン-1-カルボニトリル(23番)

LCMS $m/z = 296.3$ ($M + 1$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 4.01 - 4.04 (m, 1H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

【0169】

【化11】



【0170】

ステップ1. アゼチジン-2-カルボン酸エチルエステル(F1番)の合成。塩化チオニル(5.5mL、74.3mmol)を、エタノール中のアゼチジン-2-カルボン酸(5.0g、49.5mmol)の溶液に 0°C で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。出発材料の枯渇後、反応物を 0°C に冷却し、固体 NaHCO_3 で処理した。スラリーをCelite(商標)パッドに通して濾過し、(100mL)のエタノールで洗浄

した。濾液を減圧下で揮散させて、残留物を得、次いで、DCMに溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、F1番（6.3 g、100%粗製物）を得た。残留物を、それ以上精製することなく次のステップに使用した。 R_f : 0.6 (DCM中10% MeOH)。

GCMS m/z = 129.2; ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.70 - 2.92 (m, 2H), 3.95 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.21 (t, J = 9.9 Hz, 1H).

【0171】

ステップ2。アゼチジン-2-イルメタノール（F2番）の合成。THF（300 mL）中のF1番（9.0 g、70.0 mmol）の溶液を、0℃に冷却した。LiAlH₄（8.0 g、210.0 mmol）を30分間かけて小分けにして添加した。次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌し、続いて2時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液（80 mL）を0℃で滴下添加した。反応混合物をCelite（商標）パッドに通して濾過し、EtOAc（100 mL×3）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製のF2番を得、これを、DCM中10% MeOHを溶離液として使用するシリカゲル（100～200メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、F2番を褐色液体（4.5 g、74%）として得た。 R_f : 0.2 (DCM中20% MeOH)。

GCMS m/z = 87.0 (M + H)

【0172】

ステップ3。6-アミノイソキノリン（F3番）の合成。無水DMSO（35 mL）中の、F2番（4.5 g、51.7 mmol）、6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル（6.0 g、25.9 mmol）、BINAP（3.2 g、5.1 mmol）、Pd₂(dba)₃（2.3 g、2.6 mmol）およびリン酸カリウム（11.0 g、51.7 mmol）の溶液を、80℃で2時間加熱した。6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリルの完全消失がTLCで観察された。反応混合物を室温に冷却し、Celite（商標）パッドに通して濾過し、濾液を水（100 mL）で希釈した。混合物をEtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。生成物を、DCM中10% MeOHを溶離液として使用するシリカゲル（100～200メッシュ）上でのクロマトグラフィーによって精製して、ラセミF3番を黄色固体（1.5 g、24.3%）として得た。 R_f : 0.4（石油エーテル中50% EtOAc）。キラルHPLC: 2つの鏡像異性体(61.0%, 39.0%)。

LCMS m/z = 240.1 (M + H). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 - DMSO): δ 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H), 3.67 - 3.84 (m, 3H), 4.02 - 4.07 (m, 1H), 4.33 - 4.39 (m, 1H), 5.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

【0173】

ステップ4。アルデヒド（F4番）の合成。EtOAc（45 mL）中のF3番（1.5 g、6.3 mmol）の溶液を0℃に冷却し、IBX（3.5 g、12.6 mmol）を10分間かけて小分けにして添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite（商標）パッドに通して濾過し、濾液を飽和NaHCO₃水溶液（100 mL）で洗浄した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、F4番（1.5 g、粗製物）を得た。これを、それ以上精製することなく次のステップに使用した。 R_f : 0.5（石油エーテル中60% EtOAc）。

LCMS m/z = 238.1 (M + H).

【0174】

ステップ5。生成物（24番、25番）の合成。THF（30mL）中の、F4番（1.5gの上記の通りの粗材料、約6.3mmol）およびフッ化セシウム（5.1g、34.2mmol）の溶液を、 -78°C に冷却した。 Me_3SiCF_3 （1.5mL、9.5mmol）を混合物に10分間かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温させ、16時間攪拌した。反応混合物を水（100mL）で希釈し、EtOAc（100mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。これを、石油エーテル中40%EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル（230 $\sim$ 400）上でのクロマトグラフィーによって精製して、ジアステレオ異性体の分離不可能な混合物（650mg、33%収率）を提供し、これを、キラル分取HPLCによってさらに分離して、標的化合物24番（92mg、5%）および25番（44mg、2%）ならびに2つの他のジアステレオマーを得た。

10

最終標的24番。 R_f : 0.3（石油エーテル中50%EtOAc）。キラルHPLC純度：98.2%。

最終標的25番。 R_f : 0.4（石油エーテル中50%EtOAc）。キラルHPLC純度：99.0%。

【0175】

（実施例24）

6- { (2R) - 2 - [(1R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] アゼチジン-1-イル } イソキノリン-1-カルボニトリル（2番）（任意に割り当てられた立体化学）

20

LCMS m/z = 308.0 ($M + 1$). ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3): δ 2.39 - 2.50 (m, 1H),

2.91 - 2.97 (m, 1H), 3.83 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.34 (m, 1H), 4.52 - 4.66 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H, D_2O 交換で消失した), 6.16

(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 6.3 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

【0176】

（実施例25）

6- { (2S) - 2 - [(1S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル] アゼチジン-1-イル } イソキノリン-1-カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）

30

LCMS m/z = 308.0 ($M + 1$). ^1H NMR

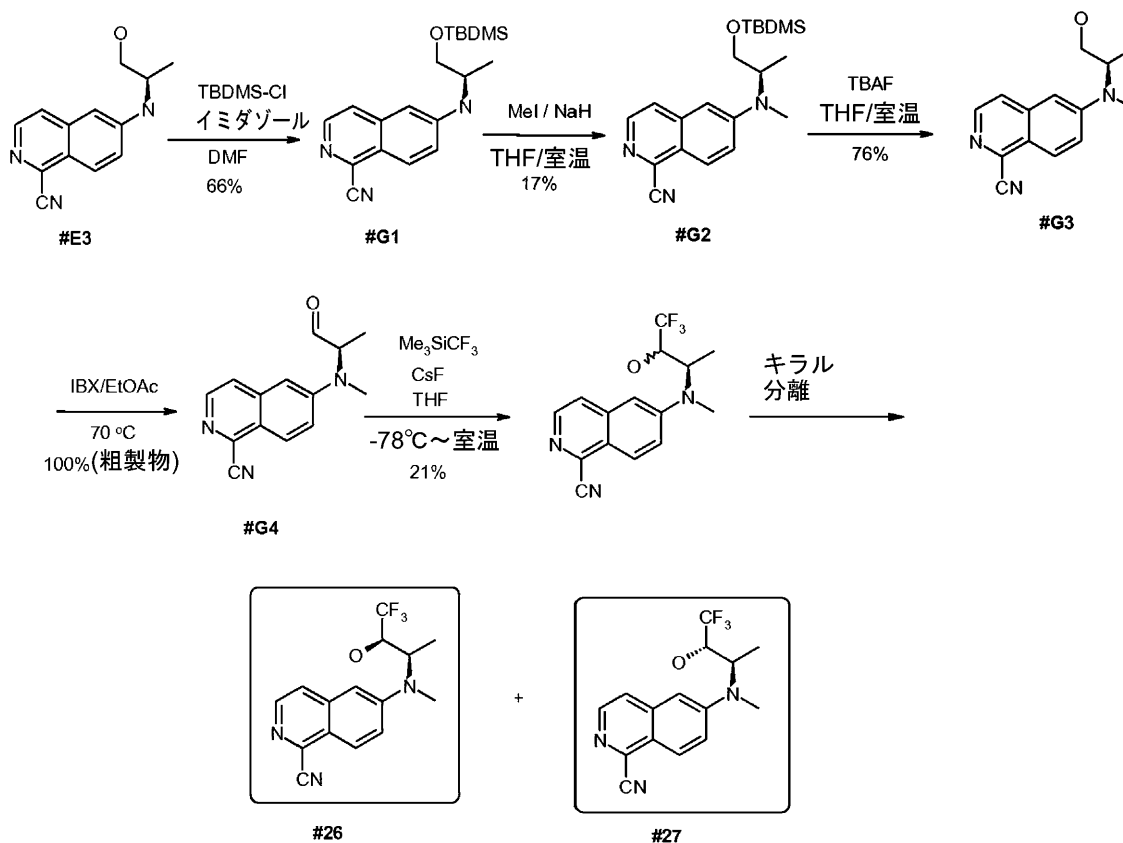
(300 MHz, CDCl_3): δ 2.32 - 2.50 (m, 1H),

2.85 - 2.30 (m, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 4.54 - 4.67 (m, 2H), 5.29 (br s, 1H, D_2O 交換で消失した), 6.19 (d, J = 2.1 Hz,

1H), 6.89 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

【0177】

【化 1 2】



10

20

【0178】

ステップ1. *t*-ブチルジメチルシリルアルコール (G1番) の合成。 *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (0.9 g、6.2 mmol) を、DMF (10 mL) 中の E3番 (0.7 g、3.1 mmol) およびイミダゾール (0.6 g、9.2 mmol) の溶液に 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。出発材料の消費後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の G1番を得た。生成物を、石油エーテル中 20 % EtOAc を溶離液として使用するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上でのクロマトグラフィーによって精製して、G1番を褐色固体 (0.7 g、66.5 %) として得た。R_f : 0.5 (石油エーテル中 30 % EtOAc)。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.65-3.75 (m, 3H), 4.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。

【0179】

ステップ2. メチル *t*-ブチルジメチルシリルアルコール (G2番) の合成。G1番 (0.70 g、2.1 mmol) を、THF (15 mL) 中の NaH (0.20 g、8.2 mmol) の溶液に 0 °C で滴下添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、MeI (0.40 mL、6.2 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で 2 時間、次いで 50 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、氷冷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。すべての有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の G2番を油性固体として得た。生成物を、石油エーテル中 20 % EtOAc を溶離液として使用するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上でのクロマトグラフィーによって精製して、G2番を黄色固体 (0.13 g、17.3 %) として得た。R_f : 0.6 (石油エーテル中 30 % EtOAc)。

LCMS m/z = 356.1 (M + H). ¹H NMR

30

40

50

(400 MHz, CDCl_3): δ 0.002 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 4.24 - 4.29 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.8$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

【0180】

ステップ3。N-メチルアミノアルコール（G3番）の合成。1 M TBAFの溶液（THF中2 mL、2.1 mmol）を、THF（10 mL）中のG2番（0.25 g、1.0 mmol）の溶液に室温で添加した。反応混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製のG3番を得た。これを、100% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル（100～200メッシュ）上でのクロマトグラフィーによって精製して、G3番を黄色油性液体（0.13 g、75.4%）として得た。 R_f : 0.3（石油エーテル中40% EtOAc）。

10

LCMS $m/z = 242.0$ (M + H). ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ 3.05 (s, 3H), 3.68 - 3.81 (m, 3H), 3.36 - 3.63 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.4$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.38 (q, 1H).

【0181】

ステップ4。N-メチルアミノアルデヒド（G4番）の合成。EtOAc（5 mL）中のG3番（0.13 g、0.54 mmol）の溶液を0℃に冷却し、IBX（0.38 g、1.3 mmol）を小分けにして添加した。反応混合物を70℃で2時間攪拌し、次いで、これを室温に冷却し、Celite（商標）パッドに通して濾過し、EtOAc（25 mL）で洗浄した。濾液を、飽和 NaHCO_3 水溶液（10 mL）、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、G4番（0.13 g、粗製物）を得た。生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。 R_f : 0.5（石油エーテル中60% EtOAc）。

20

LCMS $m/z = 240.0$ (M + H).

【0182】

ステップ5。生成物（26番、27番）の合成。THF（5 mL）中の、G4番（0.13 g、粗製物、0.54 mmol）、フッ化セシウム（0.40 g、2.7 mmol）の溶液を、-78℃に冷却し、 Me_3SiCF_3 （0.12 mL、0.80 mmol）を10分間かけて滴下添加した。反応混合物を加温させ、室温で16時間攪拌した。水（2 mL）を添加し、混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物の粗混合物を得た。異性体をキラル分取HPLCによって分離して、化合物26番（23 mg、13.6%）および27番（11 mg、6.5%）を得た。全収率（34 mg、21%）。

30

26番。 R_f : 0.6（石油エーテル中50% EtOAc）。キラルHPLC純度: 97.9%。

27番。 R_f : 0.6（石油エーテル中50% EtOAc）。キラルHPLC純度: 98.5%。

【0183】

40

（実施例26）

6-〔メチル〔(2R, 3R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル〕アミノ〕イソキノリン-1-カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）

LCMS $m/z = 310.1$ (M + 1). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.20 - 4.26 (m, 1H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

【0184】

（実施例27）

50

6- {メチル [(2R, 3S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル] アミノ} イソキノリン-1-カルボニトリル (任意に割り当てられた立体化学)

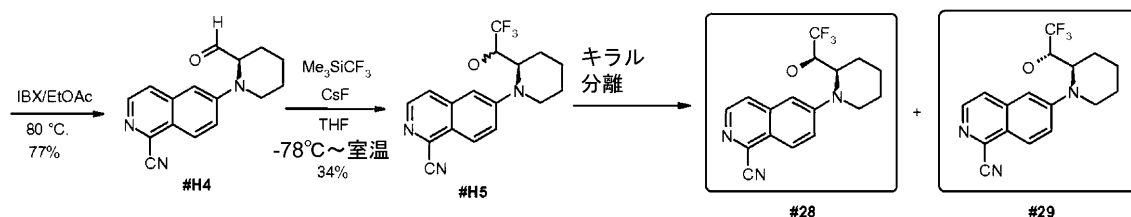
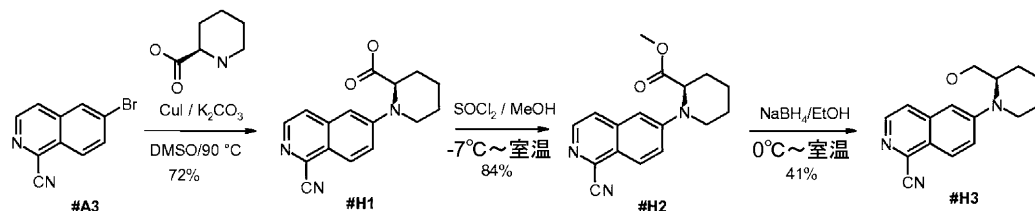
LCMS m/z = 310.1 ($M + 1$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.30 (d, J = 6.3 Hz,

3H), 2.97 (s, 3H), 4.22 - 4.25 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 1H), 6.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

【0185】

【化13】



【0186】

ステップ1. 生成物 (H1番) の合成。DMSO (15 mL) 中の、6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリルA3番 (4.5 g、19.3 mmol)、(R)-ピペリジンカルボン酸 (2.7 g、20.9 mmol)、CuI (3.2 g、1.9 mmol) および K_2CO_3 (5.4 g、39.1 mmol) の混合物を、90 °Cで5時間加熱した。6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリルの消費が、TLCで観察された。反応混合物を室温に冷却し、Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAcですすぎ、濾液を水 (200 mL) で希釈した。濾液をEtOAc (100 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。これをペンタンで細砕して、H1番を純粋な黄色固体 (4 g、72%) として得た。 R_f : 0.1 (EtOAc)。

LCMS m/z = 281.9 ($M + \text{H}$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.56 - 1.89 (m, 3H),

2.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 15.3 Hz, 17.4 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H).

【0187】

ステップ2. メチルエステル生成物 (H2番) の合成。塩化チオニル (2.0 mL、28.6 mmol) を、メタノール中のH1番 (4.0 g、14.3 mmol) の溶液に0 °Cで添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発材料の枯渇後、反応物を0 °Cに冷却し、固体 NaHCO_3 で処理した。混合物を濾過して固体を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。これを、石油エーテル中20% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル (100~200) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、H2番 (3.5 g、84%) を得た。 R_f : 0.6 (石油エーテル中50% EtOAc)。

LCMS $m/z = 296.0$ ($M + H$). ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.56 - 1.61 (m, 1H),

1.71 - 1.89 (m, 3H), 2.24 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.8$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

【0188】

ステップ3。アルコール（H3番）の合成。エタノール（35 mL）中のD2番（3.5 g、11.9 mmol）の溶液を0℃に冷却し、 $NaBH_4$ （0.90 g、23.7 mmol）を30分間かけて小分けにして添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水（10 mL）を反応混合物に0℃で添加し、エタノールを減圧下で除去した。得られた粗材料をEtOAc（300 mL）で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。これを、石油エーテル中30% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル（100～200）上でのクロマトグラフィーによって精製して、H3番（1.3 g、41%）を得た。 R_f : 0.5（石油エーテル中50% EtOAc）。

10

LCMS $m/z = 268.0$ ($M + H$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.51 - 1.64 (m, 4H),

1.77 (d, $J = 10.5$, 1H), 1.94 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 3.48 - 3.66 (m, 2H), 3.81 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.74 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.1$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H) 8.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

20

【0189】

ステップ4。アルデヒド（H4番）の合成。EtOAc（10 mL）中のH3番（1.3 g、4.9 mmol）の溶液を0℃に冷却し、IBX（2.7 g、9.7 mmol）を10分間かけて小分けにして添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、Celite（商標）パッドに通して濾過した。濾液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（30 mL）で洗浄した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、H4番（1 g、粗製物）を提供した。この材料を、それ以上精製することなく次のステップに使用した。 R_f : 0.6（石油エーテル中50% EtOAc）。

30

^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.48 - 1.52 (m, 1H),

1.53 - 1.74 (m, 3H), 3.01 - 3.20 (m, 1H), 3.97 - 4.12 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.4$, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.67 (s, 1H).

【0190】

ステップ5。生成物（28番、29番）の合成。THF（10 mL）中の、D4番（1.0 g、粗製物、3.8 mmol）、 CsF （3.1 g、20.5 mmol）の溶液を、-78℃に冷却した。 Me_3SiCF_3 （0.47 mL、6.0 mmol）を10分間かけて滴下添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水（20 mL）を0℃で添加した。混合物をEtOAc（100 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。これを、石油エーテル中20% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル（230～400メッシュ）上でのクロマトグラフィーによって精製して、最終化合物の混合物（500 mg、94% LCMS純度）を得た。これを、キラル分取HPLCによって再度精製して、標的化合物28番（303 mg、24%）および29番（104 mg、8%）を得た。全収率（407 mg、32%）。最終標的GC SW 193966番：

40

28番。 R_f : 0.5（石油エーテル中40% EtOAc）。キラルHPLC純度：(99.1%).

29番。 R_f : 0.5（石油エーテル中40% EtOAc）。キラルHPLC純度：(98.7%).

50

【0191】

(実施例28)

6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-1-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)

LCMS $m/z = 336.1$ ($M + 1$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.61 - 1.77 (m, 6H),

3.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H),

4.56 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J =$

2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H),

8.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

10

【0192】

(実施例29)

6-[(2R)-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-1-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)

LCMS $m/z = 336.1$ ($M + 1$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.49 - 1.68 (m, 4H),

1.76 - 1.85 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 1H), 3.92 (d, $J =$

13.8 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.55 - 4.60 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H),

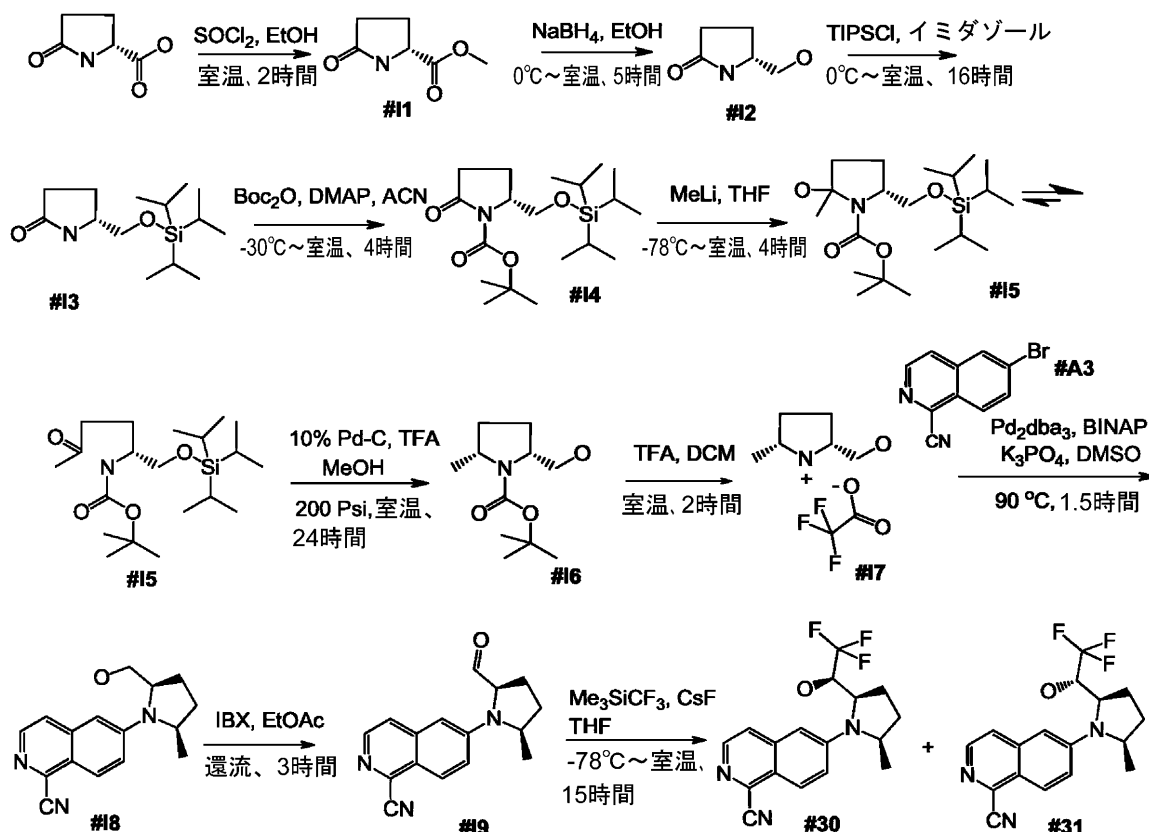
7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.4$

Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

20

【0193】

【化14】



30

40

【0194】

ステップ1. アミノエステル (I 1 番) の合成. 塩化チオニル (56.0 mL、775.0 mmol) を、メタノール (1.3 L) 中のアミノ酸 (100.0 g、775.0 mmol) の溶液に 0°C で滴下添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌させた。過剰なメタ

50

ノールを真空下で除去して、粗混合物を得た。これをDCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製のI 1番を黄色液体(80 g、72%)として生じさせた。R_f: 0.4 (DCM中10%メタノール、KMnO₄活性)。

¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.92 - 2.01 (m, 1H),
2.03 - 2.16 (m, 2H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.16 - 4.20 (m, 1H),
8.00 (s, 1H).

【0195】

ステップ2。アミノアルコール(I 2番)の合成。NaBH₄(21.1 g、558.9 mmol)を、エタノール(800 mL)中のI 1番(80.0 g、558.9 mmol)の溶液に、0℃で30分間小分けにして添加し、攪拌を室温で5時間続けた。反応混合物を濃HClで酸性化し、Celite(商標)パッドに通して濾過し、エタノールで洗浄した。エタノールを真空下で除去して、I 2番を無色粘性液体(48 g、75%)として得た。R_f: 0.3 (50% EtOAc:石油エーテル、KMnO₄活性)。

LCMS m/z = 116.0 (M + H). ¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.65 - 1.78 (m, 1H),
1.90 - 2.13 (m, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 3.30 (d, 2H, J = 6 Hz), 3.46 - 3.56
(m, 1H), 7.59 (s, 1H).

【0196】

ステップ3。TIPSEEテル(I 3番)の合成。TIPSCl(55.5 mL、260.6 mmol)を、DCM(500 mL)中のI 2番(25.0 g、217.1 mmol)およびイミダゾール(19.2 g、282.2 mmol)の溶液に0℃で滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌させた。反応混合物を水でクエンチし、DCM層を分離し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、10%クエン酸水溶液、続いて水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、20~40% EtOAcおよび石油エーテルを使用するシリカゲル(100~200メッシュ)上でのクロマトグラフィーによって精製して、I 3番を淡黄色液体(20 g、37%)として生じさせた。R_f: 0.4 (50% EtOAc/石油エーテル、KMnO₄活性)

¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.00 - 1.05 (m, 21H),
1.77 - 1.84 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 3H), 3.31 - 3.62 (m, 3H), 7.50 (s, 1H).

【0197】

ステップ4。N-Boc TIPSEEテル(I 4番)の合成。(Boc)₂O(16.80 mL、73.67 mmol)を、アセトニトリル(200 mL)中のI 3番(20.0 g、73.7 mmol)およびDMAP(0.90 g、7.4 mmol)の攪拌溶液に-30℃で添加し、反応混合物を30分間攪拌し、次いで、攪拌を室温で16時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗材料を得、これを、石油エーテル中10% EtOAcを使用するシリカゲル(100~200メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、I 4番を薄褐色液体(18 g、66%)として生じさせた。R_f: 0.5 (石油エーテル中20% EtOAc、KMnO₄活性)。

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.00 - 1.05 (m, 21H),
1.43 (s, 9H), 1.84 - 1.90 (m, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H),
2.53 - 2.58 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H, J = 2.0, 10.0 Hz), 4.00 (dd, 1H, J = 3.2,
10.0 Hz), 4.13 (d, 1H, J = 8.8 Hz).

【0198】

ステップ5。メチル付加体N-Boc TIPSEE保護アルコール(I 5番)。DCM中のMeLi(20.0 mL、2 M、60.0 mmol)を、乾燥THF(100 mL)中のI 4番(20.0 g、53.8 mmol)の溶液に、-78℃で滴下添加し、攪拌を4

10

20

30

40

50

時間続けた。反応混合物を NH_4Cl 溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、I 5番を薄褐色液体（20 g、95%）として得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 R_f : 0.6（30% EtOAc / 石油エーテル、 KMnO_4 活性）。

^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO): δ 0.97 - 1.02 (m, 21H),
1.17 (s, 9H), 1.73 - 1.75 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.40 - 2.45 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 3H), 6.52 - 6.54 (m, 1H).

【0199】

ステップ6。N-Bocアルコールの脱ヒドロキシル化生成物（I 6番）。10%トリフルオロ酢酸/ MeOH （80 mL）中のI 5番（7.0 g、18.1 mmol）および10% Pd/C （1.8 g）の混合物を、パール装置内、200 psiの水素雰囲気下、室温で24時間振とうした。反応混合物をCelite（商標）パッドに通して濾過し、 EtOAc で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗混合物を得た。これを、石油エーテル中10~30% EtOAc を使用するシリカゲル（100~200メッシュ）上でのクロマトグラフィーによって精製して、I 6番を黄色液体（2.3 g、63%）として得た。 R_f : 0.4（30% EtOAc / 石油エーテル、 KMnO_4 活性）。

^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.11 (d, J = 6 Hz, 3H),
1.39 (s, 9H), 1.45 - 1.51 (m, 1H), 1.76 - 1.98 (m, 3H), 3.18 - 3.34 (m, 1H),
3.46 - 3.49 (m, 2H), 3.65 - 3.74 (m, 2H).

【0200】

ステップ7。アミノアルコールトリフルオロ酢酸塩（I 7番）の合成。トリフルオロ酢酸（40 mL）を、 DCM （40 mL）中のI 6番（6.5 g、30.2 mmol）の溶液に室温で滴下添加し、反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残留物混合物を得、これをメタノールと共蒸留して、I 7番を淡黄色液体（6.5 g、94%）として生じさせた。 R_f : 0.2（ DCM 中20% MeOH 、 KMnO_4 活性）。

LCMS m/z = 116.1 ($M + H$)（遊離塩基）。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.28 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.48 - 1.68 (m, 2H), 1.92 - 2.11 (m, 2H),
3.49 - 3.64 (m, 4H), 8.15 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H).

【0201】

ステップ8。カップリング生成物（I 8番）の合成。I 7番（3.4 g、29.9 mmol）を、脱気したDMSOに添加した。 K_3PO_4 （7.3 g、34.5 mmol）を溶液に添加し、攪拌を5分間続け、続いて、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.27 g、0.30 mmol）、BINAP（0.55 g、0.88 mmol）および6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリルA 3番（2.3 g、9.9 mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を、アルゴン雰囲気下、90℃で1.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 EtOAc で希釈し、Celite（商標）パッドに通して濾過した。濾液を、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗混合物を得、これを、石油エーテル中20~80% EtOAc を溶離液として使用するシリカゲル（100~200メッシュ）上でのクロマトグラフィーにかけて、I 8番を黄色固体（3.8 g、48%）として得た。 R_f : 0.2（石油エーテル中50% EtOAc 、UV活性）

LCMS m/z = 268.4 ($M + H$)。 ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.72 - 1.79 (m, 1H), 1.91 - 2.03 (m, 2H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.58 - 3.63 (m, 1H), 3.93 - 4.03 (m, 2H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

【0202】

ステップ9。アルデヒド（I 9 番）の合成。EtOAc（150 mL）中のI 8 番（3.8 g、14.0 mmol）およびIBX（7.8 g、28.0 mmol）の混合物を、3時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、Celite（商標）パッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で蒸発させて、粗混合物を取得した。これをペンタンで細碎して、I 9 番を薄黄色固体（3.1 g、82%）として生じさせ、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。R_f：0.4（50% EtOAc／石油エーテル、UV活性）。

LCMS m/z = 266.2 (M + H). ¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.28 (d, J = 6.3 Hz,

3H), 1.66 - 1.68 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 3H), 4.20 - 4.22

(m, 1H), 4.52 - 4.55 (m, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J

= 2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.00 (d J = 9 Hz, 1H), 8.37

(d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H).

【0203】

ステップ10。生成物（30番、31番）の合成。Me₃SiCF₃（2.30 g、16.35 mmol）を、THF（100 mL）中のI 9 番（3.1 g、16.4 mmol）およびCsF（16.7 g、109.8 mmol）の溶液に−78℃で添加し、反応混合物を加温させ、室温で15時間攪拌した。エタノール（25 mL）を反応混合物に添加し、攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物混合物（3.8 g）を得、これを分取HPLCによって精製して、ジアステレオマー30番（1.1 g）および31番（1.1 g）を生じさせた。R_f：石油エーテル中30% EtOAcにおいて同時に0.3および0.4。絶対立体化学は、結晶学を使用して確立した。

【0204】

（実施例30）

6-{(2R, 5R)-2-メチル-5-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピロリジン-1-イル}イソキノリン-1-カルボニトリル

LCMS m/z = 336.3 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.32 (d, J = 6.3 Hz,

3H), 1.75 - 1.83 (m, 1H), 1.91 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 2.34 - 2.39

(m, 1H), 4.05 - 4.10 (m, 1H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 4.33 - 4.38 (m,

1H), 6.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J =

2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.37 (d,

J = 5.7 Hz, 1H). キラルHPLC純度：97.9

%.

【0205】

（実施例31）

6-{(2R, 5R)-2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチルピロリジン-1-イル}イソキノリン-1-カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）

LCMS m/z = 336.3 (M + 1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.35 (d, J = 6.3 Hz,

3H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.93 - 1.98 (m, 2H), 2.34 - 2.37 (m, 1H), 3.96 - 4.01

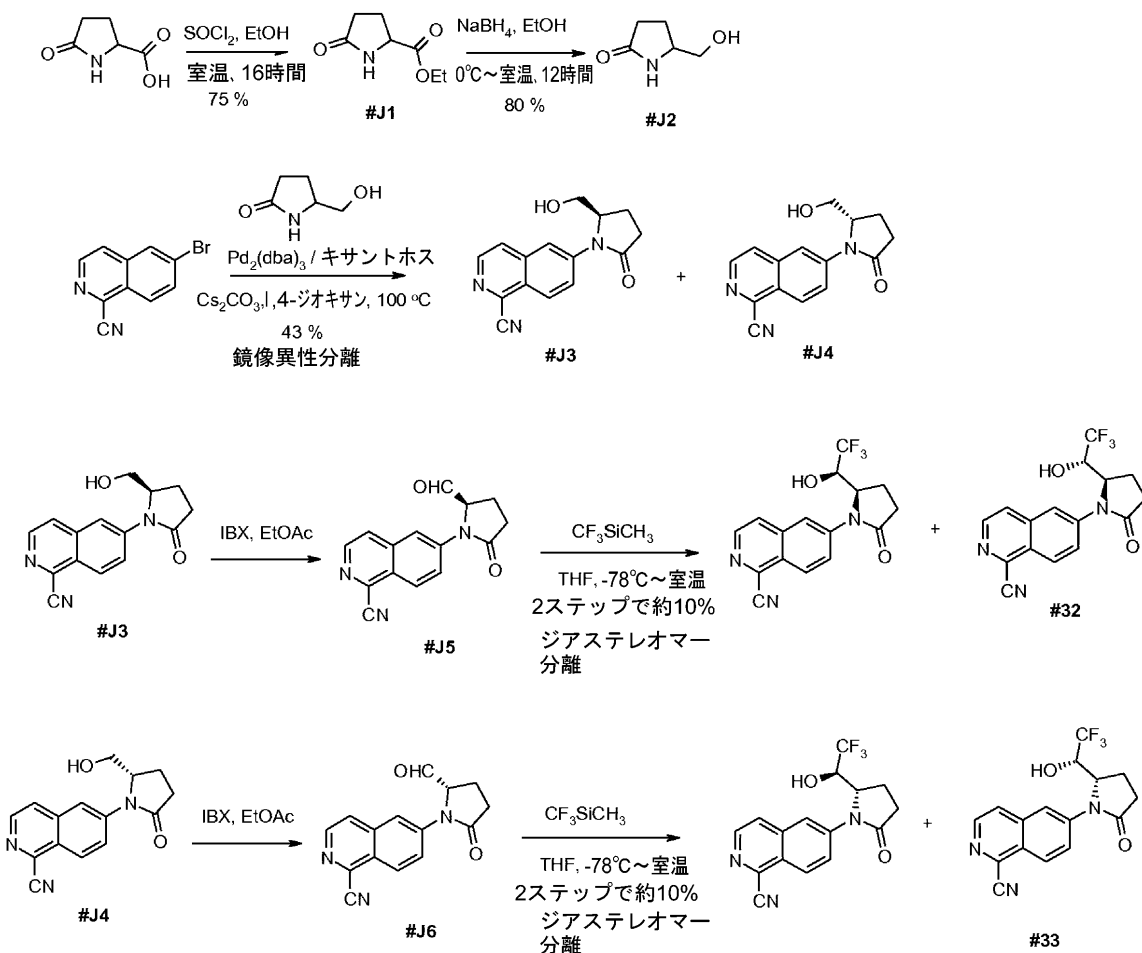
(m, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H),

7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.7 Hz,

1H), 7.97 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6 Hz, 1H). キラルHPLC純度：99.2%.

【0206】

【化 1 5】



【 0 2 0 7 】

ステップ1。エステル (J 1 番) の合成。塩化チオニル (5.6 mL、77.0 mmol) を、エタノール (130 mL) 中の酸 (10.0 g、77.0 mmol) の溶液に、0°C でゆっくり添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌させた。混合物を真空中で濃縮して、エタノールを除去した。粗残留物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、J 1 番 (9 g、75%) を黄色液体として得た。R_f: 0.3 EtOAc (KMnO₄ 活性)。
 GCMS m/z = 157.1 (M).

【 0 2 0 8 】

ステップ2。ラクタムカルピノール (J 2 番) の合成。NaBH₄ (1.2 g、30.0 mmol) を、エタノール (60 mL) 中の J 1 番 (8.0 g、50.0 mmol) の溶液に、0°C で小分けにしてゆっくり添加した。反応混合物を室温で6時間撹拌させた。混合物を濃 HCl でクエンチし、沈殿した固体を濾過し、DCM 中 8% メタノールを溶離液として用いる 100~200 シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な J 2 番 (4.7 g、80%) を淡黄色の濃厚な液体として得た。R_f: 0.1 (DCM 中 20% MeOH、KMnO₄ 活性)。

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.65 - 1.78 (m, 1H);

1.96 - 2.15 (m, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.46 (m, 1H); 3.92 (br. s., 1H); 7.58 (br. s., 1H).

【 0 2 0 9 】

ステップ3。カルピノール生成物 (J 3 番、J 4 番) の合成。Pd₂(dba)₃ (5.0 mg、0.06 mmol)、キサントホス (110.0 mg、0.19 mmol) および Cs₂CO₃ (2.0 g、6.4 mmol) を、1,4-ジオキサン (10 mL)

中の、J 2 番 (0.50 g、2.1 mmol) および 6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル (0.50 g、4.3 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 110℃ に 2.5 時間加熱した。出発材料の消費後、混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗材料を得た。これを、100~200 シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中 70% EtOAc で溶離して、純粋な J 3 番および J 4 番をラセミ混合物として得た。反応を 3 回繰り返した。合わせた粗生成物を、キラル分取 HPLC によって分離して、J 3 番 (350 mg) および J 4 番 (350 mg) を淡褐色固体として得た。絶対配置は、示されている通り、任意に割り当てられた。R_f: 0.2 (EtOAc)。

10

LCMS m/z = 268.1 (M + H). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

【0210】

ステップ 4。アルデヒド (J 5 番) の合成。IBX (587.0 mg、2.1 mmol) を、EtOAc (10 mL) 中の J 3 番 (280.0 mg、1.0 mmol) の攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を 80℃ に 3 時間加熱した。反応の完了後、混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、J 5 番 (300 mg 粗製物) を淡黄色液体として得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。R_f: 0.3 (EtOAc)。

20

LCMS m/z = 266.1 (M + H).

【0211】

ステップ 5。生成物 (32 番) の合成。Me₃SiCF₃ (224 mg、1.58 mmol) を、THF (10 mL) 中の化合物 J 5 番 (300.0 mg、1.1 mmol) および CsF (950.0 mg、5.9 mmol) の攪拌懸濁液に、-78℃ で非常にゆっくり滴下添加した。次いで、反応混合物を室温に加熱させ、終夜攪拌させた。混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗化合物 (ジアステレオマー混合物) を得た。これを、シリカゲル (100~200 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。石油エーテル中 15% EtOAc での溶離により、第一溶離ヒドロキシル中心ジアステレオマーを提供し、石油エーテル中 40% EtOAc により、他のジアステレオマー、標的 32 番 (45 mg、12%) を得た。ヒドロキシル中心ジアステレオマー (10 mg、3%)。R_f: 0.7 (他のジアステレオマー) および 0.5 (32 番) (EtOAc)。

30

【0212】

(実施例 32)

6-[(5R)-2-オキソ-5-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピロリジン-1-イル]イソキノリン-1-カルボニトリル (任意に割り当てられた立体化学)

40

LCMS m/z = 336.0 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO) δ 2.42 - 2.50 (m, 2H); 2.72 - 2.73 (m, 1H); 4.28 - 4.30 (m, 1H); 4.97 - 5.03 (m, 1H); 6.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H); 8.11 - 8.28 (m, 4H); 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

【0213】

ステップ 6。アルデヒド (J 6 番) の合成。IBX (730.0 mg、2.6 mmol) を、EtOAc (10 mL) 中の J 4 番 (350 mg、1.3 mmol) の攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を 80℃ に 3 時間加熱した。反応の完了後、混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を飽和 NaHCO₃

50

水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のJ6番(400mg粗製物)を淡黄色液体として得た。粗化合物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。 $R_f: 0.3$ (EtOAc)。

LCMS $m/z = 266.1$ ($M + H$)。

【0214】

ステップ7。生成物(33番)の合成。 Me_3SiCF_3 (297.0mg、2.1mmol)を、THF (10mL)中のJ6番(400.0mg、1.5mmol)およびCsF (1.2g、7.9mmol)の攪拌懸濁液に、 -78°C で非常にゆっくり滴下添加した。反応混合物を室温に加温させ、終夜攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製ジアステレオマー混合物を得た。これを、シリカゲル(100~200メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。石油エーテル中15% EtOAcでの溶離により、第一溶離ヒドロキシ中心ジアステレオマーを提供し、石油エーテル中40% EtOAcにより、他のジアステレオマー、標的33番(72mg、14%)およびヒドロキシ中心ジアステレオマー(17mg、3%)を得た。 $R_f: 0.5$ (他のジアステレオマー) および0.7 (33番) (EtOAc)。

10

【0215】

(実施例33)

6-{(5S)-2-オキソ-5-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピロリジン-1-イル}イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)

20

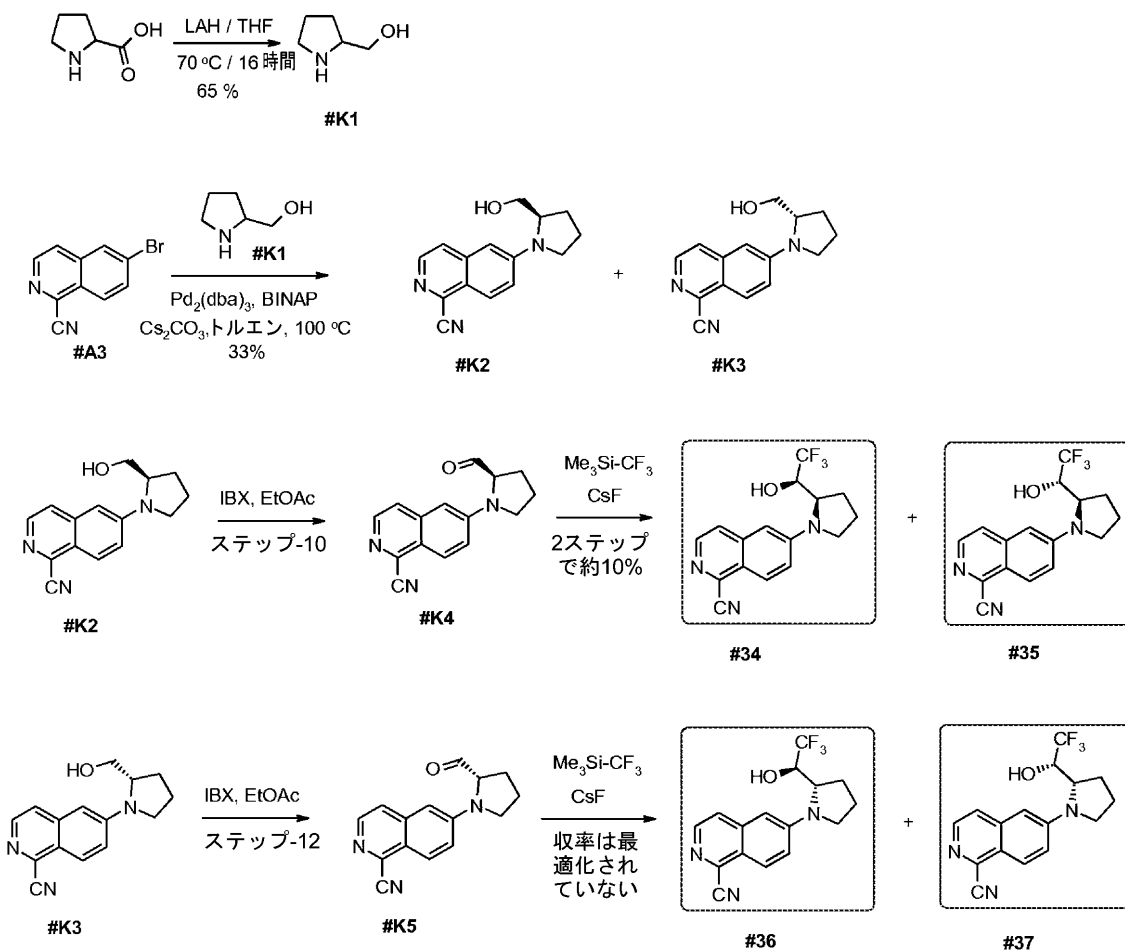
LCMS $m/z = 336.0$ ($M + 1$)。 ^1H NMR

(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.98 - 2.17 (m, 1H);

2.39 - 2.46 (m, 2H); 2.5 - 2.77 (m, 1H); 4.23 - 4.30 (m, 1H); 4.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H); 6.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); 8.11 - 8.25 (m, 3H); 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); 8.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H)。

【0216】

【化 1 6】



10

20

【0 2 1 7】

ステップ1。アミノアルコール (K1番) の調製。DL-プロリン (6.0 g、52.0 mmol) を、THF (80 mL) 中の LiAlH_4 (3.0 g、78.0 mmol) の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、0°Cで、30分間かけて慎重に、ゆっくり小分けにして添加した。反応混合物を室温に加熱し、次いで、3時間還流まで加熱した。混合物を0°Cの20% KOH溶液でゆっくりクエンチした (18~20 mL)。混合物をCelite (商標) パッドに通して濾過し、THFで洗浄した。濾過した沈殿物を、THFで30分間再度還流させ、濾過した。合わせた濾液を濃縮して、K1番を淡黄色液体として得、これはゆっくり暗褐色液体 (3.2 g、65%) に変わった。R_f: 0.1 (DCM中10% MeOHおよび1滴のAcOH、ニンヒドリン活性)。

30

【0 2 1 8】

ステップ2。カップリング生成物 (K2番、K3番) の合成。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (350 mg、0.06 mmol)、BINAP (790.0 mg、0.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (6.2 g、3.0 mmol) を、トルエン (10 mL) 中の6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリルA3番 (1.5 g、6.4 mmol) およびK1番 (1.3 g、12.8 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を110°Cに3時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗材料を得た。粗材料を、石油エーテル中40% EtOAcで溶離するシリカゲル (100~200メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ラセミ材料 (K2番、K3番、1 g、33%) を得た。異性体をキラル分取HPLCによって分離して、K2番 (500 mg) およびK3番 (450 mg) を得た。R_f: 0.2 (EtOAc)。

40

【0 2 1 9】

ステップ3。アルデヒド (K4番) の合成。IBX (1.5 g、5.5 mmol) を、

50

EtOAc (15 mL) 中の K 2 番 (0.7 g、2.7 mmol) の攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を 80 °C に 3 時間加熱した。混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。収集した有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の K 4 番 (1 g 粗製物) を黄色液体として得た。粗化合物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。R_f: 0.7 (EtOAc)。

【0220】

ステップ 4。生成物 (34 番、35 番) の合成。Me₃SiCF₃ (0.6 g、4.7 mmol) を、THF 中の K 4 番 (1.0 g、4.0 mmol) および CsF (3.0 g、19.7 mmol) の攪拌懸濁液に、-78 °C で非常にゆっくり滴下添加した。反応混合物を室温に加温させ、終夜攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製ジアステレオマー混合物を得た。これを、石油エーテル中 15 % EtOAc で溶離する) シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジアステレオマー 34 番を得、石油エーテル中 30 % EtOAc により、ジアステレオマー 35 番を得た。淡黄色の固体としての 34 番 (66 mg、6 %) および 35 番 (72 mg、7 %) の収率。R_f: 0.5 (34 番) および 0.7 (35 番) (EtOAc)。

【0221】

(実施例 34)

6 - { (2R) - 2 - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル] ピロリジン - 1 - イル } イソキノリン - 1 - カルボニトリル (任意に割り当てられた立体化学)

LCMS m/z = 322.0 (M + 1). ¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.90 - 2.10 (m, 2H);

2.18 - 2.43 (m, 2H); 3.43 - 3.53 (m, 1H); 3.57 - 3.65 (m, 1H); 4.32 (t, 2H);

6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H);

7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

【0222】

(実施例 35)

6 - { (2R) - 2 - [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル] ピロリジン - 1 - イル } イソキノリン - 1 - カルボニトリル (任意に割り当てられた立体化学)

LCMS m/z = 322.0 (M + 1). ¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.96 - 2.15 (m, 1H);

3.30 (t, J = 12.4 Hz, 1H); 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.05 - 4.15 (m, 1H); 4.33

(d, J = 5.2 Hz, 1H); 6.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.51

(d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 8.35

(d, J = 6.0 Hz, 1H).

【0223】

ステップ 5。アルデヒド (K 5 番) の合成。IBX (1.1 g、3.8 mmol) を、EtOAc (10 mL) 中の K 3 番 (0.5 g、1.9 mmol) の攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を 3 時間還流まで加熱した。混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。収集した有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の K 5 番 (0.5 g 粗製物) を淡黄色液体として得た。粗化合物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。R_f: 0.7 (EtOAc)。

【0224】

ステップ 6。最終化合物 (36 番、37 番) の合成。Me₃SiCF₃ (0.34 g、2.4 mmol) を、THF (15 mL) 中のアルデヒド K 5 番 (0.5 g、1.4 mmol) および CsF (1.5 g、10.0 mmol) の攪拌懸濁液に、-78 °C で非常に

ゆっくり滴下添加した。反応混合物を室温に加温させ、終夜攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製ジアステレオマー混合物を得た。これを、石油エーテル中15% EtOAcで溶離するシリカゲル(100~200メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジアステレオマー36番(22mg、4%)を得、石油エーテル中30% EtOAcにより、ジアステレオマー37番(33mg、6%)を淡褐色固体として得た。R_f: 0.5 (36番) および0.7 (37番) (EtOAc)。

【0225】

(実施例36)

6-{(2S)-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピロリジン-1-イル}イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)

10

LCMS m/z = 322.0 (M + 1). ¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO) δ 2.05 (m, 4H); 3.29 -

3.30 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 4.07 - 4.09 (m, 1H); 4.34 (s, 1H); 6.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.52 (dd, J = 9.0 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

【0226】

(実施例37)

6-{(2S)-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]ピロリジン-1-イル}イソキノリン-1-カルボニトリル(任意に割り当てられた立体化学)

20

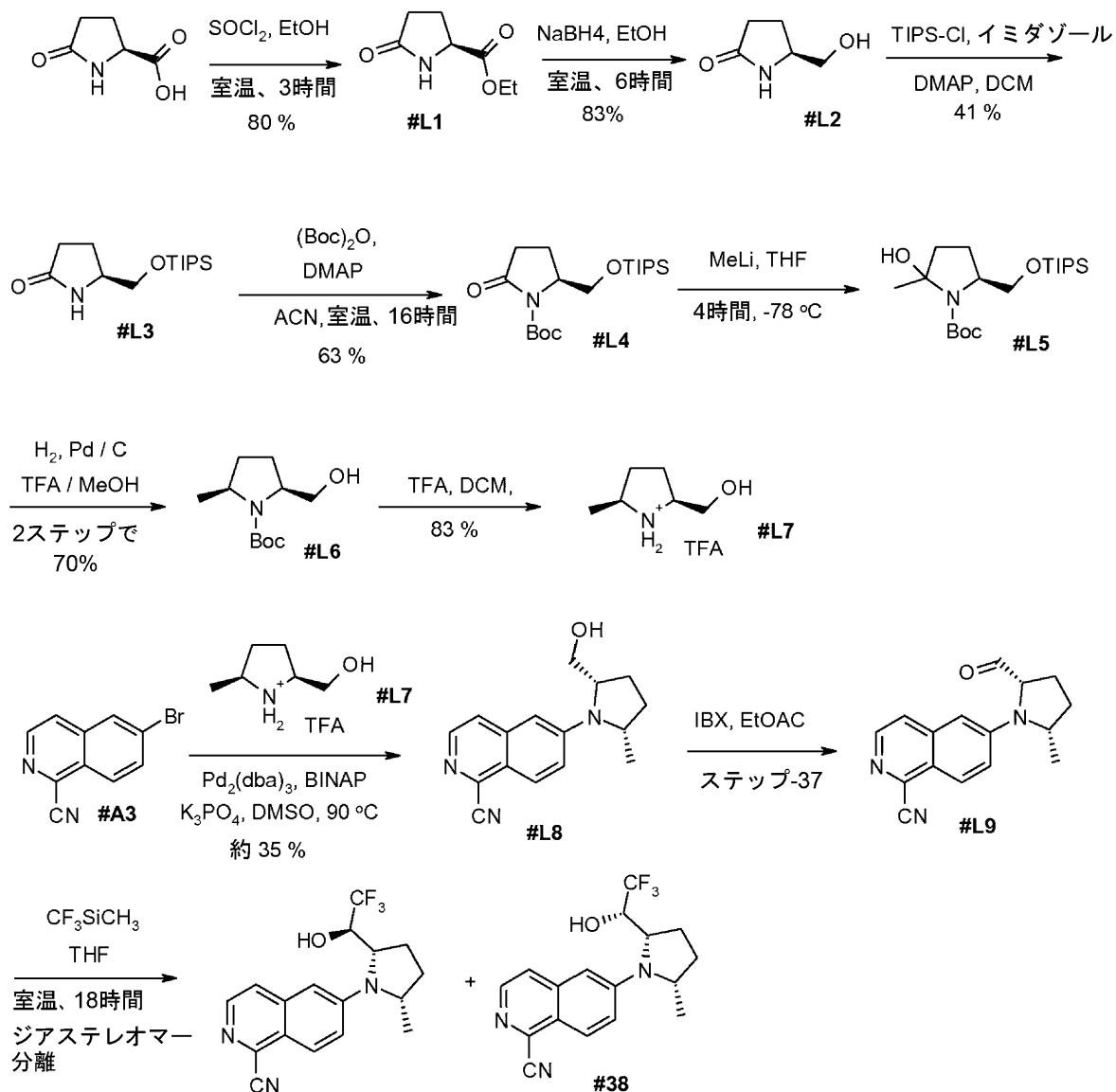
LCMS m/z = 322.0 (M + 1). ¹H NMR

(300 MHz, d₆-DMSO) δ 1.95 - 2.04 (m, 2H),

2.18 - 2.32 (m, 2H); 3.36 - 3.40 (m, 1H); 3.58 - 3.61 (m, 1H); 4.29 - 4.38 (m, 2H); 6.5 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.40 - 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H); 8.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

【0227】

【化 1 7】



【0228】

ステップ1. エステル (L1番) の合成。塩化チオニル (11.2 mL、154 mmol) を、エタノール (200 mL) 中の酸 (20.0 g、155.0 mmol) の溶液に、0 °C でゆっくり添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌させた。混合物を真空中で濃縮して、エタノールを除去した。粗残留物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、L1番 (19 g、80%) を黄色液体として得た。R_f : 100% EtOAc 中 0.3 (KMnO₄ 活性)。

【0229】

ステップ2. アルコール (L2番) の合成。NaBH₄ (1.7 g、45.0 mmol) を、エタノール (120 mL) 中の L1番 (12.0 g、76.0 mmol) の溶液に、0 °C で小分けにしてゆっくり添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌させた。反応完了後、混合物を濃 HCl でクエンチし、沈殿した固体を濾過した。粗化合物を、シリカゲル (100~200メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 8% メタノールで溶離して、純粋な L2番 (7.3 g、83%) を淡黄色の濃厚な液体として得た。R_f : 0.1 (DCM 中 20% MeOH、KMnO₄ 活性)。

【0230】

ステップ3. TIPS保護アルコール (L3番) の合成。イミダゾール (11.8 g、

10

20

30

40

50

173.0 mmol) および DMAP (3.1 g、26.0 mmol) を、DCM 中の L2 番 (10.0 g、87.0 mmol) の攪拌溶液に 0℃で、続いて TIPS-Cl (27.8 mL、130.0 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌させた。出発材料が消費された後、混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを、石油エーテル中 20% EtOAc で溶離するシリカゲル (100~200 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な L3 番 (10.0 g、31%) を淡黄色液体として得た。R_f: 0.3 (石油エーテル中 50% EtOAc、KMnO₄ 活性)。

【0231】

ステップ 4。N-Boc TIPS 保護アルコール (L4 番) の合成。(Boc)₂O (4.5 mL、20.5 mmol) を、アセトニトリル (40 mL) 中の L3 番 (5.0 g、18.0 mmol) および DMAP (0.5 g、4.0 mmol) の攪拌溶液に、-30℃で添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、室温で 16 時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、10% EtOAc および石油エーテルを使用するシリカゲル (100~200 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、H4 番 (4.5 g、66%) を薄褐色液体として生じさせた。R_f: 0.6 (30% EtOAc / 石油エーテル、KMnO₄ 活性)。

【0232】

ステップ 5。メチル化 N-Boc TIPS 保護アルコール (L5 番) の合成。MeLi (ジエチルアミン中 3M、2.6 mL、8.1 mmol) を、乾燥 THF (20 mL) 中の L4 番 (3.0 g、8.1 mmol) の溶液に、-78℃で滴下添加し、攪拌を同じ温度で 4 時間続けた。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、L5 番 (3 g、96%) を薄褐色液体として得、これを、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。R_f: 0.2 (石油エーテル中 30% EtOAc、KMnO₄ 活性)。

【0233】

ステップ 6。N-Boc アルコール (H6 番) の合成。メタノール中 10% トリフルオロ酢酸 (80 mL) 中の L5 番 (3.5 g、9.0 mmol) および 10% Pd/C (1.2 g) の混合物を、パール装置内、200 psi の水素雰囲気下、室温で 24 時間振とうした。反応混合物を Celite (商標) パッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗生成物を提供した。これを、15% EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲル (100~200 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、L6 番 (2 g、60%) を黄色液体として得た。R_f: 0.4 (30% EtOAc: 石油エーテル、KMnO₄ 活性)。

【0234】

ステップ 7。アミノアルコールトリフルオロ酢酸塩 (L7 番) の合成。トリフルオロ酢酸 (10.0 mL) を、DCM (10 mL) 中の H6 番 (1.0 g、4.6 mmol) の溶液に室温で滴下添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残留物混合物を得、これをメタノールと共蒸留し、減圧下で濃縮して、L7 番 (1 g、94%) を淡黄色液体として生じさせた。R_f: 0.2 (DCM 中 20% メタノール、KMnO₄ 活性)。

【0235】

ステップ 8。生成物 (L8 番) の合成。Pd₂(dba)₃ (235.0 mg、0.25 mmol)、BINAP (480.0 mg、0.77 mmol)、K₃PO₄ (1.9 g、9.0 mmol) を、DMSO (5 mL) 中の 6-ブロモイソキノリン-1-カルボニトリル (600.0 mg、2.57 mmol) および L7 番 (1 g、4.1 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 110℃に 3 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得た。粗材料を、石油エーテル中 40% EtOAc で溶離するシ

10

20

30

40

50

リカゲル（１００～２００メッシュ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋なＬ８番（４００ｍｇ、５８％）を淡黄色固体として得た。 R_f ：０．４（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）。

LCMS m/z = 268.2 ($M + 1$) .

【０２３６】

ステップ９。アルデヒド（Ｌ９番）の合成。IBX（８００．０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を、EtOAc（１０ｍＬ）中の攪拌溶液Ｌ８番（４００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）に室温で添加した。反応混合物を８０℃に３時間加熱した。混合物をCelite（商標）パッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、Ｌ９番（４００ｍｇ粗製物）を淡黄色固体として得た。粗化合物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。 R_f ：０．５（石油エーテル中５０％EtOAc）。

10

【０２３７】

ステップ１０。生成物（３８番）の合成。Me₃SiCF₃（３００．０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を、THF（１０ｍＬ）中のＬ９番（４００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびCsF（１．２ｇ、８ｍｍｏｌ）の攪拌懸濁液に、－７８℃で非常にゆっくり滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製ジアステレオマー混合物を得た。シリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーおよび石油エーテル中１０％EtOAcでの溶離による精製により、ヒドロキシ中心ジアステレオマー（７５ｍｇ、１５％）を淡褐色固体として提供した。石油エーテル中２０％EtOAcでのさらなる溶離により、ヒドロキシ中心ジアステレオマー３８番（６０ｍｇ、１２％）をオフホワイトの固体として得た。 R_f ：０．６（ヒドロキシル中心ジアステレオマー）および０．７（３８番）（石油エーテル中５０％EtOAc）。

20

【０２３８】

（実施例３８）

６－{(2S, 5S)－２－メチル－５－[(1S)－２，２，２－トリフルオロ１－ヒドロキシエチル]ピロリジン－１－イル}イソキノリン－１－カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）

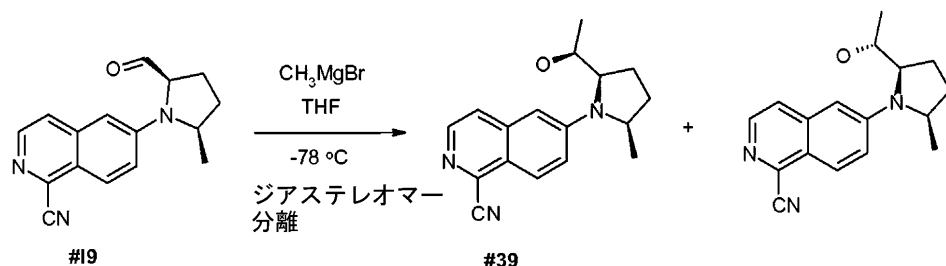
LCMS m/z = 336.2 ($M + 1$) . ¹H NMR

30

(400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 1.79 - 1.93 (m, 3H); 2.27 (s, 1H); 3.97 - 4.03 (m, 2 H); 4.29 - 4.26 (m, 1H); 6.64 (d, J = 6.3 Hz; 1H); 7.04 (d, J = 2.1 Hz; 1H); 7.56 (q, J = 9.0 Hz, 9.9 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 5.4 Hz; 1H); 7.98 (d, J = 9 Hz; 1H); 8.36 (d, J = 5.4 Hz; 1H) .

【０２３９】

【化１８】



40

【０２４０】

ステップ１。最終生成物（３９番）の合成。ステップ１。生成物（１７番）の合成。[125536-36-1, 4] . 臭化メチルマグネシウム（１．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を、乾燥THF（８ｍＬ）中のＩ９番（０．３０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）に－７８℃で添加した。混合物を－３０℃に加温し、４時間攪拌した。出発材料の消費後、混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N

50

a_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗材料を、シリカゲル（230～400メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。石油エーテル中20% EtOAc による溶離により、（39番）（37mg、11%）を淡褐色固体として得た。石油エーテル中30% EtOAc によるさらなる溶離により、ヒドロキシ中心ジアステレオマー（18mg、5%）を淡褐色固体として得た。 R_f : 0.4（39番）および0.2（ヒドロキシ中心ジアステレオマー）（石油エーテル中60% EtOAc）。

【0241】

（実施例39）

6- { (2R, 5R) - 2 - [(1S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル } イソキノリン - 1 - カルボニトリル（任意に割り当てられた立体化学）

10

LCMS m/z = 282.1 ($M + 1$). ^1H NMR

(300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.14 (d, J = 6.3 Hz,

3H); 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 1.17 - 1.83 (m, 2H); 2.01 - 2.07 (m, 1H); 2.07 - 2.27 (m, 1H); 3.82 - 3.85 (m, 1H); 3.97 - 4.04 (m, 2H); 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H);

; 6.9 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

【0242】

下記の例は、1-シアノ-6-ブロモイソキノリンの代わりに2-ブロモ-5-シアノナフタレンを使用して調製する：

20

（実施例40）

6- ((2R, 3S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イルアミノ) - 1-ナフトニトリル

（実施例41）

6- ((R) - 2 - ((R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) アゼチジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

（実施例42）

6- ((S) - 2 - ((S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) アゼチジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

（実施例43）

6- (メチル ((2R, 3R) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ) - 1-ナフトニトリル

（実施例44）

6- (メチル ((2R, 3S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ) - 1-ナフトニトリル

（実施例45）

6- ((R) - 2 - ((R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

（実施例46）

6- ((R) - 2 - ((S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

40

（実施例47）

6- ((2R, 5R) - 2 - メチル-5 - ((R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピロリジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

（実施例48）

6- ((2R, 5R) - 2 - ((R) - 1-ヒドロキシエチル) - 5 - メチルピロリジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

（実施例49）

6- ((R) - 2 - オキソ-5 - ((S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピロリジン-1-イル) - 1-ナフトニトリル

50

(実施例 50)

6-((S)-2-オキソ-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

(実施例 51)

6-((R)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

(実施例 52)

6-((R)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

(実施例 53)

6-((S)-2-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

(実施例 54)

6-((S)-2-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

(実施例 55)

6-((2S, 5S)-2-メチル-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

(実施例 56)

6-((2R, 5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル

【0243】

アンドロゲン受容体媒介性転写アッセイ概要

CV-1細胞(American Tissue Culture Collectionカタログ番号CCL-70)を成長培地において拡大し、T225cm²フラスコ内、pcDNA3発現ベクター中の完全長ヒトアンドロゲン受容体(AR)cDNAおよびpGL3ベクター中のヒトアンドロゲン応答要素(ARE)ーシフェラーゼcDNA(いずれもInvitrogen製)を一過性にトランスフェクトした。1:3の比のDNA(μg)およびリポフェクタミン(μl)を、総体積55mLの基本培地中の細胞とともに4時間インキュベートした。細胞をトリプシン処理によって回収し、430万細胞/mLの濃度で再度凍結した(-150℃クリオメッド(cryomed))。

【0244】

アッセイの日、凍結細胞を解凍し、再懸濁培地中に再懸濁し、96ウェル白色プレート内、40,000細胞/ウェル(100μL体積中)で平板培養し、37℃、5%CO₂で少なくとも4時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を、スクリーニングする化合物で処理した。10mMの化合物のストックを、100%DMSO中で1:10連続希釈し、続いてアッセイ培地中でさらに1:100希釈した。これらの希釈系列を細胞プレートに添加し、さらなる1:10希釈および0.1%の最終%DMSOをもたらした。ビヒクル対照ウェルもこの希釈のDMSOを含有しており、陽性対照ウェルは、ジヒドロキシテストステロン(DHT)をARアゴニストとして0.1%DMSO中0.3nMの最終濃度で含有していた。細胞を、37℃および5%CO₂で16~18時間インキュベートした。次いで、培養培地を除去し、細胞を、20μLの細胞溶解試薬中、室温で5分間溶解した。50μLのルシフェラーゼ試薬を各ウェルに添加し、5秒間にわたって発光を測定した。各化合物についてのEC₅₀は、以下に示す式を使用して算出した。

【0245】

式

EC₅₀(半数有効濃度)を濃度系列プロットから算出し、これにより、シグモイド曲線を発生させた。X1fitソフトウェアを使用して、%効果対濃度の最良あてはめをプロットし、EC₅₀を算出した。このプロトコルを使用して、以下の表で説明されている結果を、表題化合物1~39について発生させた。取得されたIC₅₀値は、本発明の

10

20

30

40

50

化合物が、SARMに影響される多くの疾患における重要な特色である、アンドロゲン性受容体を選択的にモジュレートする上で有効であることを示唆している。

【0246】

アンドロゲン受容体媒介性転写アッセイにおいて使用した試薬および材料は、下記を包含する：

成長培地—DMEM／高グルコース—10%FBS：500mlのフェノールレッドDMEM／高グルコース（Gibco、Grand Island NY、カタログ番号10569-010）、10%非加熱不活性化ウシ胎仔血清（FBS）（Atlanta Biologicals、Norscross GA、カタログ番号S-12450）、1%非必須アミノ酸（Gibco、カタログ番号11140-050）、1%ペニシリンーストレプトマイシン（Gibco、カタログ番号15140-122）

10

基本培地—フェノールレッドフリーDMEM／高グルコース（Gibco、カタログ番号31053-028）+1%ピルビン酸Na（Gibco、カタログ番号11360-070）、1%非必須アミノ酸（Gibco、カタログ番号11140-050）、1%GlutaMAX-I（Gibco、カタログ番号35050-061）

再懸濁培地—基本培地+1%ペニシリンーストレプトマイシン（Gibco、カタログ番号15140-122）

アッセイ培地—基本培地+5%チャコールストリップFBS（HyClone、Logan Utah、カタログ番号SH30068）+1%ペニシリンーストレプトマイシン（Gibco、カタログ番号15140-122）

20

細胞溶解試薬—Promega、カタログ番号PAE1531

ルシフェラーゼ試薬—Promega、カタログ番号PAE1483

【0247】

【表 1】

表 1.アンドロゲン受容体媒介性転写アッセイの
化合物 1~22 についての EC₅₀ 値

化合物番号	EC ₅₀ , nM
1	15
2	18
3	79
4	22
5	5
6	10
7	22
8	271
9	4
10	0.4
11	687
12	217
13	0.7
14	22
15	195
16	262
17	16
18	20
19	177
20	8
21	8
22	569

10

20

30

40

50

【 0 2 4 8 】

【表 2】

表 2.アンドロゲン受容体媒介性転写アッセイの
化合物 23～39 についての EC₅₀ 値

化合物番号	EC ₅₀ , nM
23	5.1
24	9.6
24	383.2
26	0.1
27	12.9
28	61.5
29	0.02
30	0.1
31	473.9
32	84.3
33	231.3
34	0.1
35	7.4
36	120.2
37	9.1
38	187.0
39	37.3

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28

- (72)発明者 ジェームス トーマス アンダーソン
アメリカ合衆国 0 7 6 4 2 ニュー・ジャージー州 ヒルズデール市 ハウエル・アヴェニュー 5
- (72)発明者 ユージーン ルボヴィッチ ピアトニツキー チェクラ
アメリカ合衆国 0 1 7 4 2 マサチューセッツ州 コンコード市 メイン・ストリート 2 1 1 2
- (72)発明者 エドモンド エル. エルスワース
アメリカ合衆国 4 9 0 9 7 ミシガン州 ビックスバーグ市 ユー・アヴェニュー・イー 7 3 0
- (72)発明者 ブルース キップ エリクソン
アメリカ合衆国 4 9 0 0 9 ミシガン州 カラマズー市 ウェスト・イー・アヴェニュー 1 3 0 0
- (72)発明者 アダム マシュー ギルバート
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州 ギルフォード市 デニソン・ドライブ 1 7 8
- (72)発明者 アンソニー ピー. リケッツ
アメリカ合衆国 4 9 0 0 9 ミシガン州 カラマズー市 クロス・カントリー・ドライブ 2 3 9 7
- (72)発明者 デビッド ピー. トンプソン
アメリカ合衆国 4 9 0 1 5 ミシガン州 バトル・クリーク市 ウィンダミア・ブルバード 7 2 9
- (72)発明者 レイモンド ジャル アンワラ
アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州 ベッドフォード市 フォックス・ラン・ロード 2 2
- (72)発明者 パトリック ロバート ヴァーホスト
アメリカ合衆国 0 2 4 6 0 マサチューセッツ州 ニュートン市 カルビン・ロード 2 3

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 国際公開第2004/110978 (WO, A1)
国際公開第2009/082437 (WO, A1)
特開2004-091486 (JP, A)
国際公開第2009/105214 (WO, A1)

国際公開第2005/115361 (WO, A1)

MANFREDI M. C. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007年, Vol.17, p.4487-90

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 217/26

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

C07D 285/10

C07D 401/04

C07D 417/04

CAplus/REGISTRY (STN)